

Agenții patogeni ESKAPE și rezistența la antimicrobiene

ESKAPE pathogens and antimicrobial resistance

Cocoș D.I., Folescu M., Orășan A.S., Dumitrescu E, Cristina R.T.

Facultatea de Medicina Veterinara Timișoara

cocosdaiana98@yahoo.com

Cuvinte cheie: *patogeni ESKAPE, rezistență antimicrobiană, rezistență multiplă*

Keywords: *ESKAPE pathogens, antimicrobial resistance, multidrug resistant*

Rezumat

În ultimele decenii, rezistența la antimicrobiene a devenit o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. O categorie distinctă de agenți patogeni, cunoscuți sub acronimul ESKAPE, a devenit particular de preocupantă din cauza capacității lor de a scăpa de efectele tratamentelor antimicrobiene disponibile. Acest acronim reprezintă un grup select de bacterii patogene, dintre care unele sunt extrem de rezistente la antibiotice și pot cauza infecții severe și potențial fatale. Termenul "ESKAPE" este un acronim derivat din inițialele acestor bacterii și include *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter* spp. Rezistența la antimicrobiene în cazul acestor agenți patogeni este alimentată de mai mulți factori, inclusiv utilizarea excesivă și incorectă a antibioticelor, selecția naturală și transferul de gene de rezistență între bacterii. Pentru a face față acestei provocări, comunitatea globală se angajează în multiple eforturi, incluzând cercetarea și dezvoltarea de noi antibiotice, îmbunătățirea practicilor de utilizare a acestor medicamente și promovarea cercetării și educației în domeniul antimicrobian. În lupta împotriva agenților patogeni și a fenomenului rezistenței lor la antimicrobiene, ne confruntăm cu o provocare constantă în cadrul medicinei contemporane, cu implicații semnificative pentru furnizarea de asistență medicală și pentru starea de sănătate publică.

Abstract

In recent decades, antimicrobial resistance has become a major global public health problem. A distinct category of pathogens, known by the acronym ESKAPE, has become of particular concern because of their ability to escape the effects of available antimicrobial treatments. This acronym represents a select group of pathogenic bacteria, some of which are highly resistant to antibiotics and can cause severe and potentially fatal infections. The term "ESKAPE" is an acronym derived from the initials of these bacteria and includes *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* spp. Antimicrobial resistance in these pathogens is fuelled by several factors, including overuse and misuse of antibiotics, natural selection and transfer of resistance genes between bact. To meet this challenge, the global community is engaged in multiple efforts, including research and development of new antibiotics, improving practices in the use of these drugs and promoting antimicrobial research and education. In the fight against pathogens and their antimicrobial resistance, we face a constant challenge in contemporary medicine, with significant implications for healthcare delivery and public health.

Introducere

Societatea Americană de Boli Infecțioase (IDSA) a recunoscut șase specii ca fiind deosebit de amenințătoare din cauza potențialelor lor mecanisme de rezistență multiplă la medicamente și a patogenității acestora. Aceste specii sunt cunoscute sub

numele de agenți patogeni ESKAPE, un acronim pentru *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter* spp. [2].

Grupul de bacterii cunoscute sub denumirea colectivă de agenți patogeni

ESKAPE reprezintă un motiv de mare îngrijorare din punct de vedere medical din cauza virulenței și a capacității lor de a dezvolta rezistență la antibiotice [9].

Aceste bacterii patogene cuprind atât specii Gram-negative, cât și Gram-pozitive, care au capacitatea de a evada activitatea bactericidă a antibioticelor convenționale [2].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a elaborat o listă a agenților patogeni prioritari la nivel mondial, rezistenți la antibiotice, pentru a contribui la cercetarea și dezvoltarea de tratamente antibiotice noi și eficiente [6, 23].

În cadrul grupului de agenți patogeni "Prioritatea 1: critic" de pe lista de agenți patogeni prioritari a OMS se află agenții patogeni gram-negativi ESKAPE [17] multidrug resistance (MDR; bacterii care sunt rezistente la trei sau mai multe clase de antibiotice); *Acinetobacter baumannii* (rezistent la carbapenem), *Pseudomonas aeruginosa* (rezistent la carbapenem), *Klebsiella pneumoniae* (rezistent la cefalosporine din a treia generație) și *Enterobacter* spp. (rezistent la cefalosporine din a treia generație).

Grupul de agenți patogeni "Prioritatea a 2-a: ridicată" conține agenții patogeni Gram-pozitivi ESKAPE; *Enterococcus faecium* (rezistent la vancomicină) și *Staphylococcus aureus* (rezistent la metilicilină, intermediar și rezistent la vancomicină) [23].

Împreună, acestea reprezintă principala cauză a infecțiilor nosocomiale care pun în pericol viața la nivel mondial [9].

Conform studiului efectuat de Orosz și colab. [15], în cadrul analizelor efectuate pe o perioadă de 10 ani în cadrul Institutului de Microbiologie Clinică, de la Universitatea din Szeged, Ungaria, atunci când apariția testelor de sensibilitate la antibiotice cu rezultate de rezistență este reprezentată cronologic pe specii, se poate observa că rezistența la orice antibiotic a fost detectată cel mai frecvent în cazul *E. faecium* și *A. baumannii*.

De remarcat în mod deosebit este creșterea abruptă în cazul *A. baumannii* la sfârșitul anului 2020.

În cazul celorlalte specii, proporția de teste de rezistență a fost mai echilibrată. Pe această bază, agenții patogeni ESKAPE pot fi împărțiți în două grupe: cei cu rezistență stagnantă și cei cu rezistență în creștere.

Într-un alt studiu, efectuat în perioada martie-noiembrie 2019, un total de 163 de păsări sălbatice au fost examinate și recuperate la Centrul de salvare a faunei sălbatice al Universității din Napoli Federico II (Italia). Toate animalele au fost găsite în diferite zone din regiunea Campania (Italia) și aparțineau unui număr de 32 de specii diferite.

Rezultatele studiului confirmă faptul că păsările sălbatice sunt rezervoare de agenți patogeni și bacterii rezistente la antimicrobiene foarte importante și de importanță critică. Datorită capacității lor de a se deplasa și prin depunerea excrementelor, păsările pot juca un rol important ca vectori în circulația și răspândirea în mediu a agenților zoonotici, a bacteriilor rezistente la antimicrobiene și a genelor de rezistență.

Prezența bacteriilor ESKAPE potențial relevante din punct de vedere clinic, a bacteriilor producătoare de ESBL și a tulpinilor MDR nu este surprinzătoare; păsările, datorită capacității lor de a ocupa diferite nișe ecologice

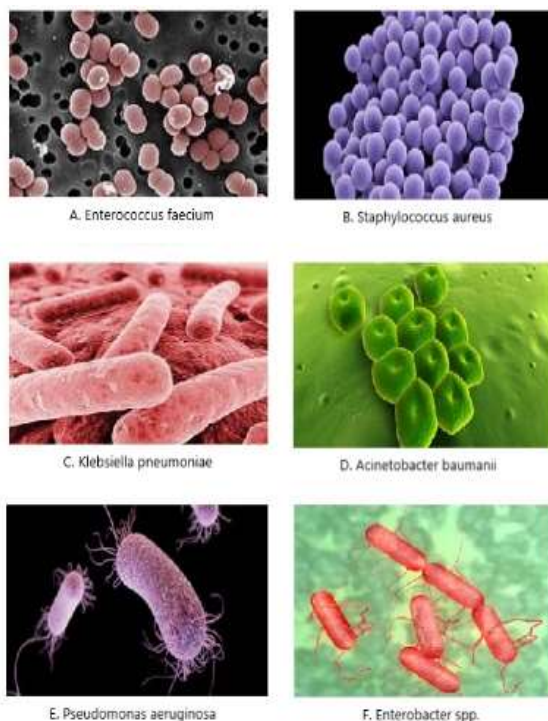


Figura 1.1 Structura fizică a patogenilor ESKAPE: A. *Enterococcus faecium*; B. *Staphylococcus aureus*; C. *Klebsiella pneumoniae*; D. *Acinetobacter baumannii*; E. *Pseudomonas aeruginosa*; F. *Enterobacter* spp. [16].

și de a se adapta la numeroase medii urbane, suburbane și de creștere a animalelor, reprezintă adevărate santinele ale mediului [18].

Grupul ESKAPE se distinge prin trăsături patogene, de transmitere și de rezistență, care sunt reprezentate de inactivarea enzimatică, schimbarea țintei, alterarea permeabilității celulare prin pierderea porinei sau prin creșterea expresiei pompelor de eflux și protecția mecanică prin sinteza biofilmului [3] și sunt capabile să "escape" de acțiunea biocidă a agenților antimicrobieni [20].

Enterococcus faecium

Speciile *Enterococcus* au fost clasificate anterior ca parte a genului *Streptococcus*. Acestea sunt de formă sferică, anaerobe, facultative Gram-pozitive, care se găsesc adesea în perechi sau lanțuri. Habitatul lor normal este tractul gastro-intestinal al oamenilor și animalelor.

Există mai mult de 20 de specii de *Enterococcus*, dar *Enterococcus faecium* și *Enterococcus faecalis* sunt cele mai relevante din punct de vedere clinic [19].

Ratele rezistenței antimicrobiene în rândul enterococilor sunt deosebit de îngrijorătoare, în special incidența enterococului rezistent la vancomicină (VRE), care este asociat în principal cu *E. Faecium* [19].



Figura 1.2 Structura fizică *Enterococcus faecium* [16]

Staphylococcus aureus

S. aureus este o bacterie Gram-pozitivă de formă rotundă (coccus), cu celule dispuse în grupuri caracteristice, asemănătoare unor ciorchini de struguri. Cu cerințe de creștere

nefiresc de nepretențioase. *S. aureus* face parte din flora normală a pielii, în special a nasului și a perineului oamenilor și animalelor. Ratele de purtare sunt ridicate în populația generală, iar transmiterea poate avea loc prin contact direct sau pe cale aerogenă [19].

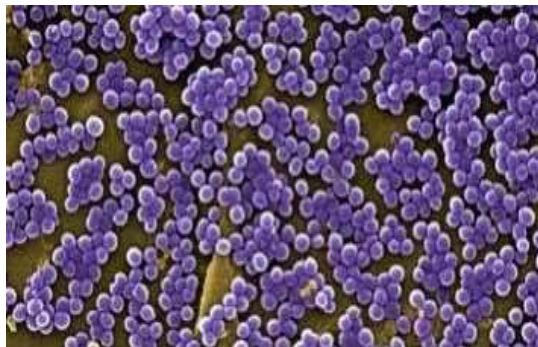


Figura 1.3. *Staphylococcus aureus* [16]

Rezistența la metilicilină a fost identificată pentru prima dată la *Staphylococcus aureus* în 1961, ca o consecință a utilizării pe scară largă a penicilinei. Introducerea penicilinei a accentuat, de asemenea, apariția *S. aureus* producător de penicilinază [5].

Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae este un membru al familiei Enterobacteriaceae. Este un bacil nepretențios, Gram-negativ, care este de obicei încapsulat.

Speciile din genul *Klebsiella* sunt agenți patogeni bacterieni cel mai adesea asociați cu infecțiile din unitățile medicale, iar infecțiile pot fi endogene sau dobândite prin contact direct cu o gazdă infectată [19].

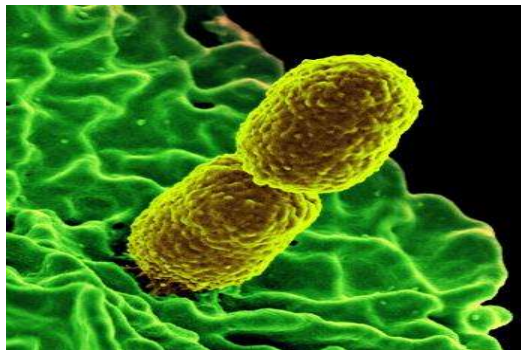


Figura 1.4. *Klebsiella pneumoniae* (galben) care interacționează cu o leucocită umană (verde).

Sursa: <https://news.asu.edu/20181002-first-experiments-europes-new-x-ray-laser-reveal-structure-antibiotic-disabling-enzyme> [24]

Klebsiella pneumoniae rezistent la carbapeneme (CRKP) reprezintă unul dintre agenții patogeni a căror rezistență este considerată o amenințare urgentă [5, 13].

Acinetobacter baumannii

Speciile de *Acinetobacter* sunt răspândite pe scară largă în mediul înconjurător și contaminatează ușor mediul spitalicesc.

Cel mai important agent patogen uman este *A. baumannii*, care are un timp relativ lung de supraviețuire pe mâinile umane, ceea ce poate duce la rate ridicate de contaminare încrucișată în infecțiile nosocomiale.

A. baumannii este un coccobacil Gram-negativ non-fermentativ și provoacă infecții într-o varietate de locuri, inclusiv tractul respirator și urinar. Tulpinile sunt frecvent rezistente la antibiotice, ceea ce reprezintă o problemă deosebită în secțiile chirurgicale și unitățile de terapie intensivă [19].

Una dintre cele mai periculoase tulpini de *A. baumannii* este *A. baumannii rezistent la carbapeneme* (CRAB), care se află sub lista de amenințări urgente a OMS (Organizația Mondială de Sănătate) și CDC (Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor). CRAB este asociat în principal cu pneumonia asociată ventilatorului, infecții ale tractului urinar și infecția rănilor la pacienții spitalizați [5, 13].



Fig.1.5 *Acinetobacter baumannii*.

Sursa: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/acinetobacter.html> [25]

Din punct de vedere istoric, *A. baumannii* a fost asociat cu climatul geografic cald și/sau umed. Între 1987 și 1996, frecvența infecțiilor dobândite atât în comunitate, cât și în spital în

Statele Unite a fost observată să crească cu 50% între iulie și octombrie.

Începând cu anii 1970, *A. baumannii* a devenit din ce în ce mai frecventă în climatele temperate, o schimbare atribuită în mare parte mecanismelor îmbunătățite de persistență a mediului și dezvoltării rezistenței bacteriale la antimicrobiene (MDR-multidrug resistant) [5].

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa este un bacil, anaerob facultativ, Gram-negativ, care face parte din flora intestinală normală. Ratele de purtare sunt destul de scăzute în populația generală, dar sunt mai ridicate la pacienții internați în spitale, în special la gazdele imunocompromise.

Pacienții se infectează printr-o sursă exogenă, cum ar fi contactul direct/indirect cu mediul înconjurător, dar sunt posibile și surse endogene [19].



Figura 1.6 *Pseudomonas aeruginosa*.

Sursa: <https://www.laboratuvar.com/ro/gida-analizleri/mikrobiyolojik-analizler/pseudomonas-aeruginosa-tayini> [26]

La nivel mondial, modelele de MDR a *P. aeruginosa* variază substanțial. În prezent, cele mai ridicate rate de MDR la *P. aeruginosa* se înregistrează în America de Nord, Centrală și de Sud, în Europa Centrală și de Vest, în China, India și Asia de Sud-Est [5].

S-a constatat că *Pseudomonas aeruginosa* rămâne în viață în plămânii pacienților diagnosticați cu fibroză chistică timp de mai bine de un deceniu. Acest microorganism colonizează medii umede și, în consecință, poate fi găsit în diverse medii de îngrijire medicală, în special în cazul plăgilor cronice,

dispozitivelor de asistență respiratorie și a celor pentru tractul urinar.

În aceste locuri, formarea de biofilme favorizează persistența, scapă de răspunsul imunitar și dobândește rezistență la tratamentul antimicrobian [5, 8, 10].

Enterobacter spp.

Enterobacter cuprinde o familie de specii de bacterii Gram-negativ, în formă de baston (bacil), nepretențioase, care sunt uneori încapsulate.

Acestea pot provoca infecții oportuniste la pacienții imunocompromiși, de obicei spitalizați, și conțin o gamă largă de mecanisme de rezistență la antibiotice [19].

Speciile rezistente la mai multe medicamente sunt rezistente la majoritatea β -lactamilor și cefalosporinelor, ceea ce le face foarte greu de tratat [5, 13].

În ultimii 35 de ani, speciile *Enterobacter aerogenes* (acum redenumite *Klebsiella aerogenes*) și *Enterobacter cloacae* au reprezentat amenințări semnificative pentru secțiile neonatale și pacienții din unitățile de terapie intensivă, în special pentru cei dependenți de ventilația mecanică.

Apariția acestor două specii de *Enterobacter* ca agenți patogeni MDR semnificativi clinic a avut loc în valuri epidemice concomitente.

De la începutul anilor 1990 până în 2003, *E. aerogenes* a fost cauza cea mai răspândită clinic a infecției nosocomiale cu *Enterobacter*.

În această perioadă, incidența infecției cu *E. aerogenes* dobândită în spital a fost ridicată în Europa de Vest [5].



Figura 1.7 *Enterobacter cloacae*.

Sursa: <https://prevent-and-protect.com/pathogen/enterobacter-cloacae-en/> [27]

Rezistența la antibiotice

Utilizarea antibioticelor la animalele destinate producției de alimente a devenit în ultima vreme o preocupare majoră pentru sănătatea publică. Aceste medicamente sunt utilizate în prezent pentru a preveni și trata bolile infecțioase și, de asemenea, pentru calitățile lor de stimulare a creșterii. Aceste metode au dus la inducerea și răspândirea infecțiilor rezistente la antibiotice de la animale la oameni.

Antibioticele pot fi introduse în mediul înconjurător dintr-o varietate de surse, inclusiv deșeuri umane și deșeuri provenite din creșterea animalelor.

Solul a fost recunoscut ca fiind un rezervor de gene MDR, nu numai datorită prezenței unei game largi și variate de bacterii capabile să producă antibiotice naturale, ci și datorită utilizării gunoierului de grajd natural pe câmpurile de cultură, care poate conține gene MDR sau antibiotice.

Temerile privind pericolele pentru sănătatea umană ale MDR legate de reziduurile de antibiotice din mediu includ posibila amenințare de modificare a microbiotei umane și de promovare a creșterii și selecției bacteriilor rezistente, precum și posibilul pericol de a genera o presiune de selecție asupra microflorei din mediu care să ducă la rezistența la antibiotice în mediu. Datorită conectivității acestor sectoare, utilizarea antibioticelor, persistența reziduurilor de antibiotice și existența bacteriilor rezistente la antibiotice în habitatele om-animal-mediu sunt toate legate de triunghiul "O singură sănătate" [1, 4].

Tabelul 1.1. Rezistența antimicrobiană *Enterococcus faecium* [5, 13]

Bacteria	<i>Enterococcus faecium</i>
Cel mai frecvent antibiotic rezistent	Vancomicină ampicilină cefalosporine linezolid teicoplanină piperacilină amikacină amoxicilină-clavulanat ampicilină- sulbactam tobramicină acid nalidixic imipenem

	meropenem
Cea mai gravă tulpină	<i>E. faecium</i> rezistent la vancomicină
Opțiuni de tratament disponibilă	Nitrofurantoină Fosfomicină Cloramfenicol Daptomicină Doxiciclină Omadaciclină Ampicilină-Sulbactam, doză mare

Enterococcus faecium este o cauză proeminentă a infecțiilor asociate asistenței medicale, iar liniile adaptate la spitale sunt din ce în ce mai rezistente la vancomicină.

Mai multe țări europene au raportat în prezent creșteri ale prevalenței *E. faecium* rezistent la vancomicină la pacienții spitalizați. Foarte răspândită în microbiomul intestinal al animalelor sălbatice și domestice.

În comparație cu durata focarelor cauzate de ceilalți agenți patogeni ESKAPE, focarele de *E. faecium* rezistent la vancomicină au o durată lungă, de aproximativ 11 luni, în medie [5].

Tabelul 1.2. Rezistența antimicrobiană *Staphylococcus aureus* [5, 13]

Bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>
Cel mai frecvent antibiotic rezistent	β-lactame Aminoglicozide Macrolide Cloramfenicol Trimetoprim Tetraciline Tobramicină Cephatholin Carbapenem Piperacilină Piperacilină-tazobactam Ticarcilină Oxacilină
Cea mai gravă tulpină	<i>S. aureus</i> rezistent la meticilină (MRSA)
Opțiuni de tratament disponibilă	Vancomicină Clindamicină Daptomicină Linezolid Dalbavancină Tigeciclină Pristinamicină Trimetoprim-sulfamethoxazol Lefamulin Telavancin

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA) este cea mai frecventă tulpină de *S. aureus* rezistentă la antibiotice, reprezentând aproape 50% din infecțiile stafilococice. MRSA este considerat un super-

bacterian și este frecvent asociat cu infecții ale pielii și ale țesuturilor moi, infecții ale tractului urinar și cu septicemie [5, 13].

Tabelul 1.3. Rezistența antimicrobiană *K. pneumoniae* [5, 13]

Bacteria	<i>K. pneumoniae</i>
Cel mai frecvent antibiotic rezistent	Polimixine Carbapeneme Fluorochinolone Cefalosporine β-lactame Aminoglicozide Tetraciline Acid nalidixic Ampicilină Amoxiclav Ticarcilină Cefalotină
Cea mai gravă tulpină	<i>K. pneumoniae</i> rezistent la carbapeneme (CRKP)
Opțiuni de tratament disponibilă	Comparație carbapenem-polimixine Aminoglicozide Imipenem-cilastatin-relebactam Ceftazidimă-avibactam Plazomicină

Antibioticele din clasa cefalosporine și carbapeneme au fost un pilon al tratamentului pentru infecțiile grave cauzate de Enterobacteriaceae, cum ar fi *K. pneumoniae*, dar eficacitatea a fost compromisă de achiziția pe scară largă a genelor care codifică enzime, cum ar fi β-lactamaze cu spectru extins (ESBL) și carbapeneme, care mediază rezistența respectivă la aceste medicamente critice.

Ratele ridicate ale mortalității, adesea depășind 40%, au fost asociate cu infecții severe cauzate de Enterobacteriaceae rezistente la carbapeneme (CRE) [5].

Tabelul 1.4. Rezistența antimicrobiană *A. baumannii* [5, 13]

Bacteria	<i>A. baumannii</i>
Cel mai frecvent antibiotic rezistent	Polimixine Carbapeneme β-lactame Fluorochinolone Cefalosporine Tigeciclină Ceftazidimă Mezlocilină Ticarcilină
Cea mai gravă tulpină	Carbapeneme rezistente la <i>A. baumannii</i> (CRAB)

Opțiune de tratament disponibilă	Colistin Combinatie carbapenem-polimixină Carbapenem în doze mari Cefiderocol Eravacilină
----------------------------------	---

Tulpinile de *P. aeruginosa* rezistente la mai multe medicamente sunt în creștere la nivel mondial. Cele mai multe dintre acestea au rezistat la antibioticele utilizate în mod tradițional. Infecția cu astfel de tulpini multirezistente poate avea o rată de mortalitate de până la 60%. Rezistența la ciprofloxacină și levofloxacină a făcut ca aceasta să fie inclusă pe lista de amenințări grave a CDC [5, 10, 13].

Tabelul 1.5. Rezistența antimicrobiană *P. aeruginosa* [5, 13]

Bacteria	<i>P. aeruginosa</i>
Cel mai frecvent antibiotic rezistent	Ciprofloxacină Levofloxacină Cefalosporine Piperacilină-tazobactam Carbapeneme Aminoglicozide Quinolone Polimixine Cefoperazonă Moxalactamă Colistină Ticarcilină Ticarcilină-clavulanat Peniciline Ampicilină Amoxicilină Majoritatea β -lactamelor
Cea mai gravă tulpină	<i>P. aeruginosa</i> rezistentă la ciprofloxacină
Opțiune de tratament disponibilă	Combinatia imipenem-cilastatin-relebactam Piperacilină-tazobactam Ceftolozană-tazobactam Meropenem Ceftazidimă-avibactam Cefiderocol

Tabelul 1.6. Rezistența antimicrobiană la *Enterobacter* spp. [5, 13]

Bacteria	<i>Enterobacter</i> spp.
Cel mai frecvent antibiotic rezistent	β -lactame Carbapeneme Cefalosporine Fluorochinolone Polimixine Acid nalidixic
Cea mai gravă tulpină	<i>Enterobacter</i> spp. rezistent la panmedicamente

Opțiune de tratament disponibilă	Nitrofurantoină Cefepime Aztreonam Ceftriaxonă Ciprofloxacină Gentamicină Meropenem Piperacilină-tazobactam Trimetoprim Imipenem-cilastatin-relebactam
----------------------------------	---

Potrivit raportului privind rezistența antimicrobiană, elaborat de guvernul britanic, până în 2050, MDR ar putea ucide 10 milioane de oameni în fiecare an [1].

Rezistența antimicrobiană (RAM) este o problemă actuală de sănătate publică la nivel mondial. Mai mulți factori pot influența apariția și răspândirea RAM în industria animală, inclusiv utilizarea antibioticelor și gestionarea fermei.

Multe studii s-au concentrat asupra modului în care utilizarea antibioticelor la animalele destinate producției de alimente a dus la extinderea rezistenței la antibiotice [4].

Mecanisme de rezistență

Având în vedere frecvența cu care organismele ESKAPE sunt întâlnite în mediul clinic, nu este surprinzător faptul că numeroase mecanisme diferite de RAM sunt observate la acești agenți patogeni.

Genele de rezistență antimicrobiană pot fi purtate pe cromozomul bacterian, plasmide sau transpozoni [7]. Acestea pot fi clasificate în linii mari în patru grupe, cuprinzând:

- (i) inactivarea sau modificarea moleculei antimicrobiene;
- (ii) modificări ale site-ului țintă bacterian,
- (iii) penetrarea/acumularea redusă de antibiotice și
- (iv) formarea biofilmelor bacteriene [5, 19].

Mecanismele de rezistență reprezintă un aspect crucial în înțelegerea și combaterea amenințărilor aduse de agenții patogeni ESKAPE.

Aceste mecanisme sofisticate permit bacteriilor să supraviețuiască și să evite efectele antibioterapiei, transformând infecțiile în provocări clinice semnificative [14].

Producția de beta-lactamaze: Multe bacterii din grupul ESKAPE produc beta-lactamaze, enzime capabile să distrugă sau să inactiveze antibioticele beta-lactam, cum ar fi penicilinele și cefalosporinele. Acest lucru le face rezistente la o gamă largă de antibiotice din această clasă [21].

Modificarea țintelor antibiotice: Unele bacterii ESKAPE pot modifica țintele pe care le atacă antibioticele. De exemplu, *Staphylococcus aureus* MRSA a dezvoltat o modificare a proteinei țintă PBP2a, ceea ce face ca antibioticele beta-lactamice să fie mai puțin eficiente împotriva sa [22].

Pompe de eflux: Anumite bacterii ESKAPE au dezvoltat pompe de eflux, care le permit să elimine antibioticul din celulă înainte ca acesta să aibă efect. Aceasta reduce concentrația antibioticului în celulă, ceea ce face tratamentul ineficient [11, 21].

Schimbul de gene de rezistență: Unele bacterii ESKAPE au capacitatea de a transfera gene de rezistență la antibiotice către alte bacterii, prin intermediul plasmidelor sau altor elemente genetice mobile.

Acest fenomen poate duce la răspândirea rapidă a rezistenței la antibiotice în comunitatea medicală [14].

Biofilme: Agenții patogeni ESKAPE pot forma biofilme, care sunt straturi de bacterii aderente la suprafețe și care sunt rezistente la antibiotice. Aceasta face tratamentul infecțiilor asociate cu catetere sau dispozitive medicale dificil de realizat [8].

Repararea ADN-ului: Unele bacterii ESKAPE au mecanisme îmbunătățite de reparare a ADN-ului, ceea ce le permite să supraviețuiască și să se recupereze după expunerea la antibiotice care le cauzează daune genetice [19].

Aceste mecanisme de rezistență sunt rezultatul unei evoluții naturale a bacteriilor, dar au fost amplificate de utilizarea excesivă și incorectă a antibioticelor. Combaterea rezistenței la antimicrobiene implică dezvoltarea de noi antibiotice, îmbunătățirea practicilor de utilizare a acestora și monitorizarea atentă a răspândirii rezistenței [19].

Main mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens

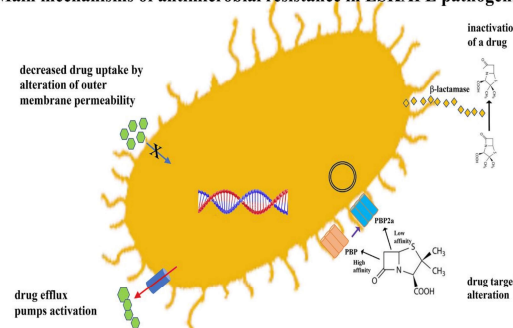


Figura 1.8. Mecanismele de rezistență la antibiotice a agenților patogeni ESKAPE.

Sursa: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/10/1310> [12, 28]

Concluzii

Agenții patogeni ESKAPE sunt majoritatea germenilor izolați din spitale, principalele probleme RAM fiind ESBL și MRSA. Recunoașterea RAM este esențială în înțelegerea acestui fenomen în scopul actualizării protocoalelor locale pentru prescrierea antibioticelor.

În ciuda progreselor semnificative în dezvoltarea antibioticelor și a practicilor de utilizare a acestora, aceste bacterii extrem de rezistente reușesc să evadeze tratamentul și să provoace infecții grave care pot pune în pericol viețile pacienților.

Lupta împotriva agenților patogeni ESKAPE și a rezistenței lor la antimicrobiene rămâne o provocare continuă în medicina modernă, având un impact semnificativ asupra asistenței medicale și a sănătății publice.

Abrevieri

ESKAPE - *Enterococcus*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp*;

OMS - Organizația Mondială a Sănătății;

MDR - bacterii care sunt rezistente la trei sau mai multe clase de antibiotice;

CRKP - *Klebsiella pneumoniae* rezistent la carbapeneme

CRAB - *A. baumannii* rezistent la carbapeneme

CDC Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor

MRSA - *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină

ESBLs β-lactamaze cu spectru extins

CRE Enterobacteriaceae rezistente la carbapeneme

RAM - rezistența antimicrobiană

Bibliografie

1. **Ahmad, N., Joji, R. M., & Shahid, M. (2023).** Evolution and implementation of One Health to control the dissemination of antibiotic-resistant bacteria and resistance genes: A review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, null. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.106579>
2. **Aloke, C., & Achilonu, I. (2023).** Coping with the ESKAPE pathogens: Evolving strategies, challenges and future prospects. *Microbial Pathogenesis*, 175, 105963. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105963>
3. **Arbune, M., Gurau, G., Niculet, E., Iancu, A. V., Lupasteanu, G., Fotea, S., Vasile, M. C., & Tatu, A. L. (2021).** Prevalence of Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Over Five Years in an Infectious Diseases Hospital from South-East of Romania. *Infection and Drug Resistance*, 14, 2369–2378. <https://doi.org/10.2147/IDR.S312231>
4. **Barbu, I. C., Gheorghe-Barbu, I., Grigore, G. A., Vrancianu, C. O., & Chifiriuc, M. C. (2023).** Antimicrobial Resistance in Romania: Updates on Gram-Negative ESCAPE Pathogens in the Clinical, Veterinary, and Aquatic Sectors. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/ijms24097892>
5. **De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020).** Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3), 10.1128/cmr.00181-19. <https://doi.org/10.1128/cmr.00181-19>
6. **Denissen, J., Reyneke, B., Waso-Reyneke, M., Havenga, B., Barnard, T., Khan, S., & Khan, W. (2022).** Prevalence of ESKAPE pathogens in the environment: Antibiotic resistance status, community-acquired infection and risk to human health. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 244, 114006. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114006>
7. **Giedraitienė, A., Vitkauskienė, A., Naginienė, R., & Pavilionis, A. (2011).** Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 47(3), 137–146.
8. **Høiby, N., Bjarnsholt, T., Givskov, M., Molin, S., & Ciofu, O. (2010).** Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 35(4), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011>
9. **Koeppen, K., Hampton, T. H., Neff, S. L., & Stanton, B. A. (2022).** ESKAPE Act Plus: Pathway Activation Analysis for Bacterial Pathogens. *mSystems*, 7(6), e00468-22. <https://doi.org/10.1128/msystems.00468-22>
10. **Laurentiu, T. A., Nicoleta, M., Octav, P., Gheorghe, I., Marcela, P., Otilia, B., Corina, C. V., Carmen, M. C., & Marutescu, L. (2017).** Resistance features of pseudomonas aeruginosa strains isolated from patients with infectious complications of cardiovascular surgery. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 7, 2004–2008.
11. **Li, X.-Z., & Nikaido, H. (2004).** Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*, 64(2), 159–204. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464020-00004>
12. **Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021).** Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*, 10(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
13. **Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019).** Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.00539>

14. **Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016).** Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*, 4(2), 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
15. **Orosz, L., Lengyel, G., Ánosi, N., Lakatos, L., & Burián, K. (2022).** Changes in resistance pattern of ESKAPE pathogens between 2010 and 2020 in the clinical center of University of Szeged, Hungary. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, null, null. <https://doi.org/10.1556/030.2022.01640>
16. **Rahim, M. K. A., Buyong, M. R., Jamaludin, N. M. A., Hamzah, A. A., Siow, K. S., & Majlis, B. Y. (2018).** Characterization of Permittivity and Conductivity for ESKAPE Pathogens Detection. *2018 IEEE International Conference on Semiconductor Electronics (ICSE)*, 132–135. <https://doi.org/10.1109/SMELEC.2018.8481278>
17. **Rice, L. B. (2008).** Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(8), 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>
18. **Russo, T. P., Minichino, A., Gargiulo, A., Varriale, L., Borrelli, L., Pace, A., Santaniello, A., Pompameo, M., Fioretti, A., & Dipineto, L. (2022).** Prevalence and Phenotypic Antimicrobial Resistance among ESKAPE Bacteria and Enterobacterales Strains in Wild Birds. *Antibiotics*, 11(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121825>
19. **Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016).** Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*, 2016, e2475067. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>
20. **Tuttobene, M. R., Pérez, J. F., Pavesi, E. S., Mora, B. P., Biancotti, D., Cribb, P., Altilio, M., Müller, G. L., Gramajo, H., Tamagno, G., Ramírez, M. S., Diacovich, L., & Mussi, M. A. (2020).** Light Modulates Important Pathogenic Determinants and Virulence in ESKAPE Pathogens *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Bacteriology*. <https://doi.org/10.1128/jb.00566-20>
21. **Vila, J., Martí, S., & Sánchez-Céspedes, J. (2007).** Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(6), 1210–1215. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl509>
22. **Wright, G. D. (2005).** Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(10), 1451–1470. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.04.002>
23. **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed.** (f.a.). Preuat în 31 octombrie 2023, din <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
24. <https://news.asu.edu/20181002-first-experiments-europes-new-x-ray-laser-reveal-structure-antibiotic-disabling-enzyme>
25. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/acinetobacter.html>
26. <https://www.laboratuvar.com/ro/gida-analizleri/mikrobiyolojik-analizler/pseudomonas-aeruginosa-tayini>
27. <https://prevent-and-protect.com/pathogen/enterobacter-cloacae-en/>
28. <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/10/1310>