

REGIONE DEL VENETO



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI
E DEGLI ODONTOIATRI

CORSO DI FORMAZIONE

**Il fenomeno
dell'antibioticoresistenza
al di fuori dell'ambito dell'acuto**



2 OTTOBRE 2019 - OSPEDALE SAN BORTOLO VICENZA

Antibiotici e antibiotico-resistenza: origine del fenomeno
***Antimicrobial stewardship* (utilizzo appropriato degli antibiotici)**

P. Benedetti, V. Manfrin - U.O. di Malattie infettive, Ospedale San Bortolo

ANTIBIOTICI NATURALI

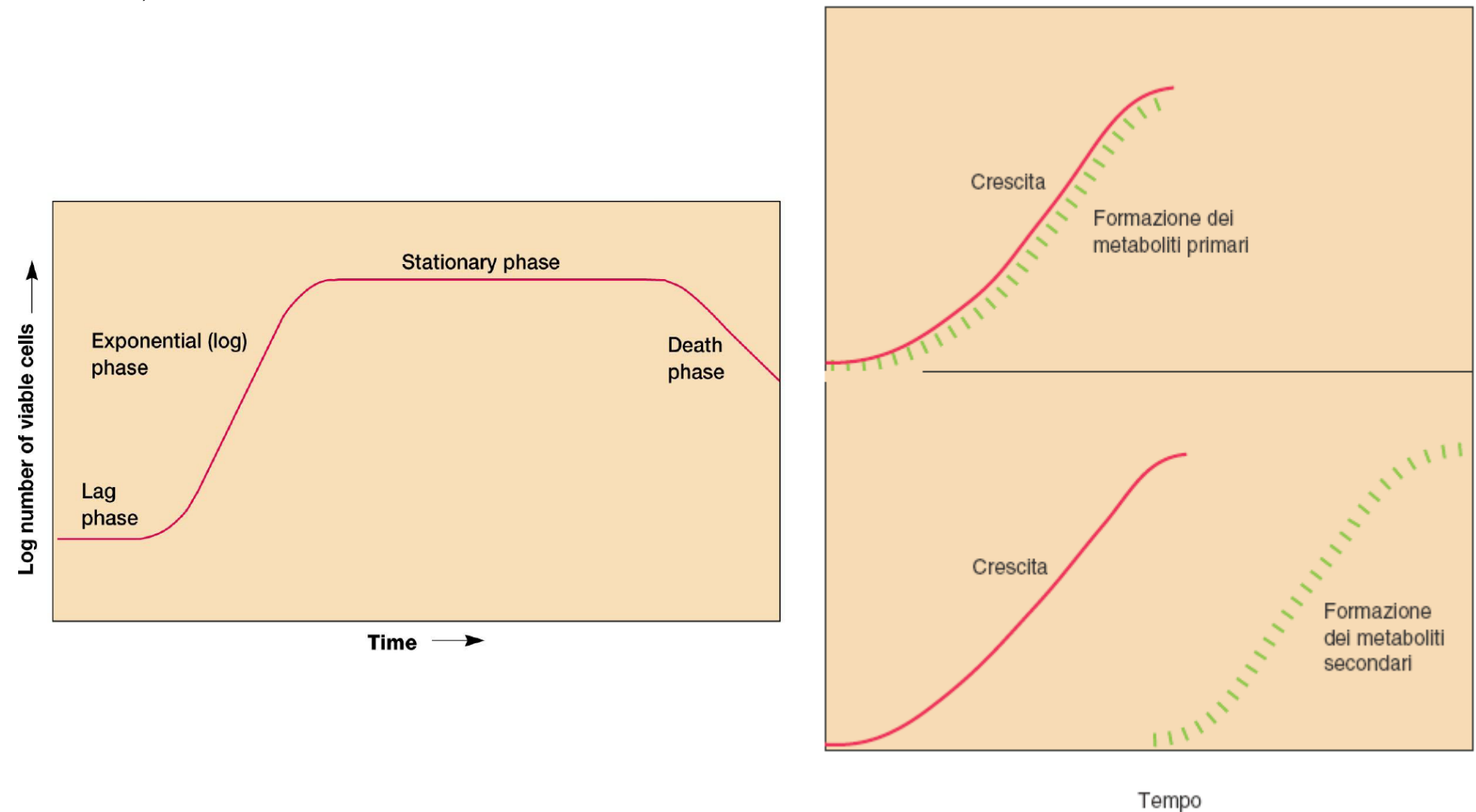
= MOLECOLE DI CHE UCCIDONO I MICRO-ORGANISMI (M.O.) O
NE INIBISCONO LA CRESCITA,

prodotte da:

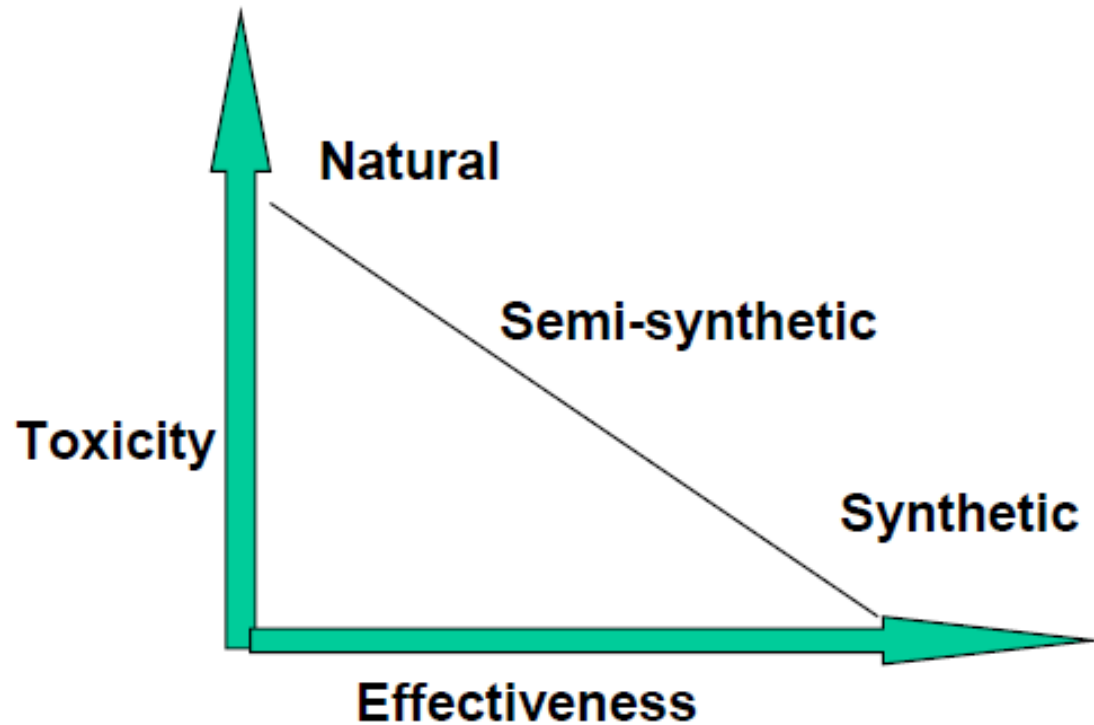
- FUNGHI
- ACTINOMICETI
- BATTERI
- VEGETALI (FITONCIDI)
- ANIMALI (LISOZIMA, INTERFERONI)

- caratteristiche biochimiche: metaboliti secondari
- perchè vengono sintetizzate?
 1. ruolo nel processo di sporulazione (moltiplicazione)
 2. funzione regolativa
 3. prodotti di scarto

METABOLITI SECONDARI = prodotti dal *metabolismo secondario* (non essenziale per la vita della cellula), nella *fase stazionaria* di crescita, principalmente da microrganismi del suolo (miceti, streptomiceti e bacilli)



- **Natural** - mainly fungal sources
- **Semi-synthetic** - chemically-altered natural compound
- **Synthetic** - chemically designed in the lab



ANTIBIOTICI

- **ALTA TOSSICITA' SELETTIVA:**

tossicità selettiva per i batteri (effetto massimo sulla cellula batterica e scarso o nessun effetto sulle cellule umane)

- **BASSA TOSSICITA' RESIDUA:**

tossicità scarsa per il paziente (alcune attività metaboliche della cellula batterica differiscono significativamente da quelle delle cellule umane; le molecole ad attività antibiotica o chemioterapica sfruttano queste differenze)

- **ALTO INDICE TERAPEUTICO ($IT = \{DL50\} / \{DE50\}$):**

elevato rapporto tra dose tossica (concentrazione tossica per l'ospite) e dose terapeutica (concentrazione necessaria per eliminare il patogeno)

CLASSIFICAZIONE: modalità d'azione

- **INIBIZIONE SINTESI PARETE CELLULARE:**

- PENICILLINE
- CEFALOSPORINE
- CARBAPENEMI
- MONOBATTAMI (AZTREONAM)
- GLICOPEPTIDI

- **INIBIZIONE SINTESI PROTEICA:**

- CLORAMFENICOLO
- TETRACICLINE
- MACROLIDI
- STREPTOGRAMINE (QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN)
- OXAZOLIDINONI (LINEZOLID)
- AMINOGLICOSIDI

- **INTERFERENZA SINTESI ACIDI NUCLEICI:**

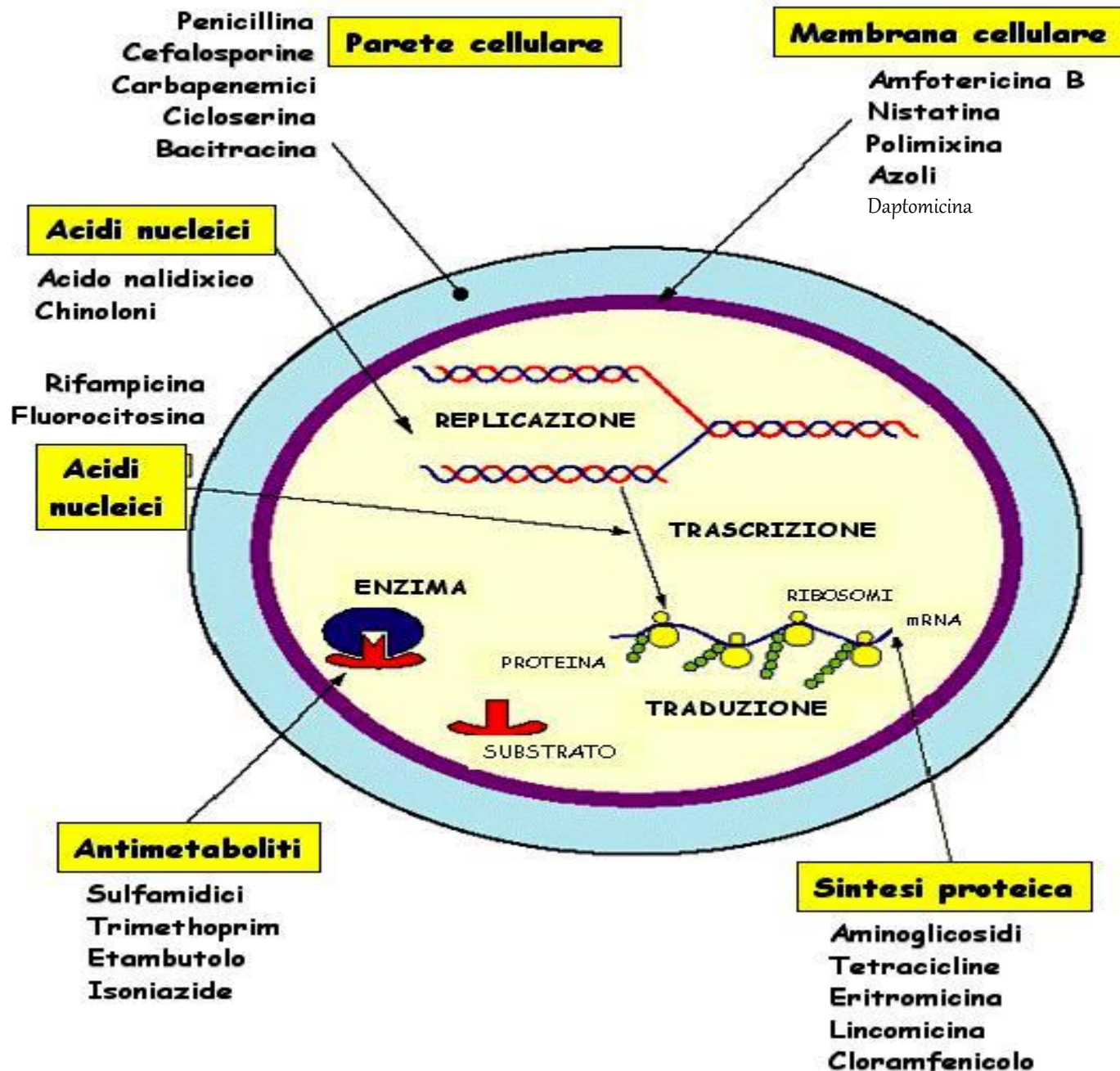
- RIFAMICINE
- FLUOROCHINOLONI

- **INIBIZIONE METABOLISMO DEI FOLATI:**

- TRIMETOPRIM
- SULFAMETOSSAZOLO

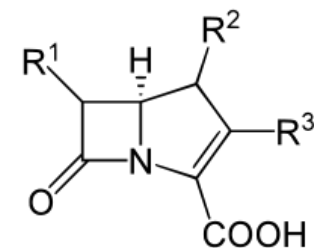
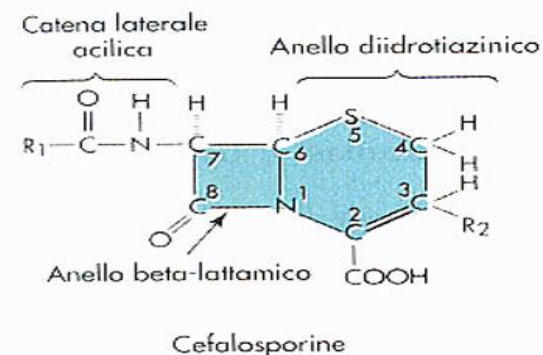
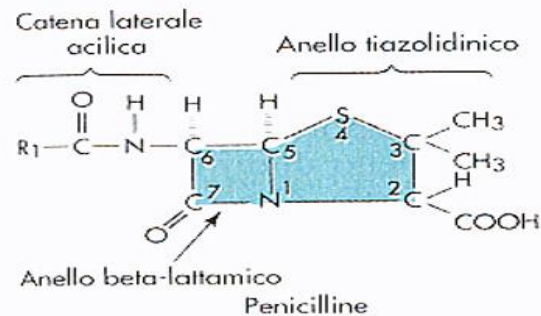
- **MISCELLANEA:**

- COLIMICINA
- DAPTOMICINA



ANTIBIOTICI β -LATTAMICI

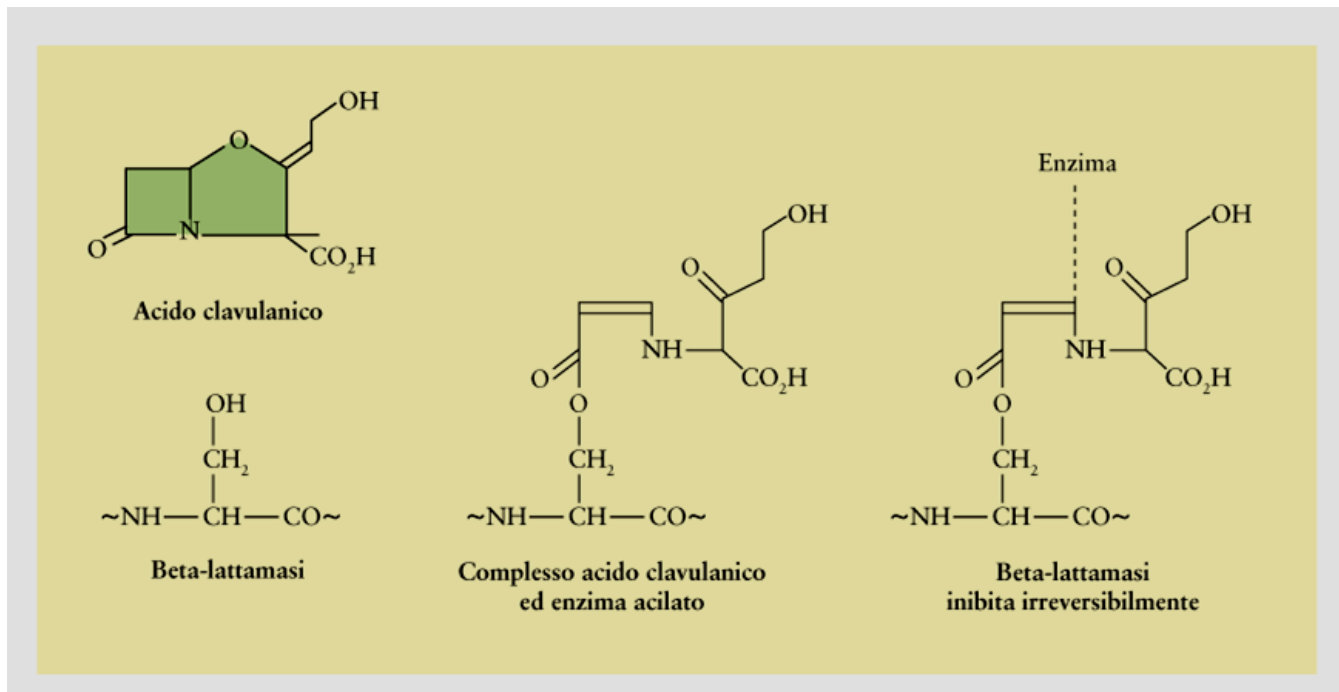
- anello tetratomico **β -lattamico** che è il sito attivo dell'antibiotico.
- penicilline**, prodotte dal micete *Penicillium chrysogenum*; nucleo fondamentale (*penam*) costituito dall'acido 6-aminopenicillanico in una struttura biciclica β -lattamico-tiazolidinica.
- cefalosporine**, prodotte dal micete *Cephalosporium achremonium*; nucleo fondamentale costituito dall'acido 7-aminocefalosporanico, che ha una struttura biciclica β -lattamico-diidrotiazinica.
- carbapenemi**, prodotti da *Streptomyces cattley*; nucleo fondamentale costituito da un anello Δ^2 -pirrolinico fuso al nucleo beta-lattamico. A differenza del *penam* (nucleo delle penicilline) presenta un gruppo metilenico (-CH₂-) che rimpiazza l'atomo di zolfo.

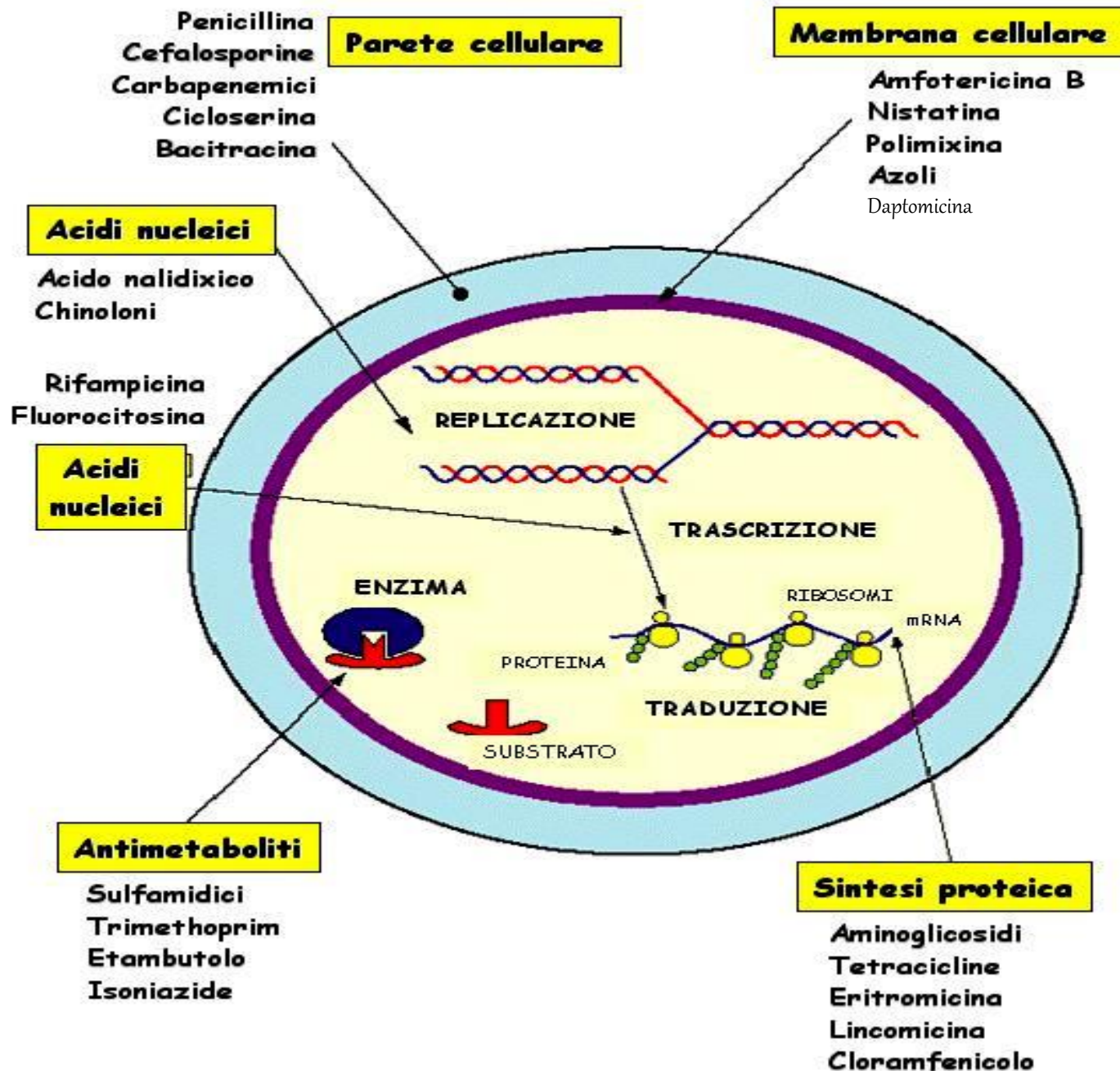


Carbapenemici

INIBITORI “SUICIDI”

- alcune molecole sono in grado di legarsi alle β -lattamasi inattivandole e prevenendo la distruzione degli antibiotici β -lattamici.
- **acido clavulanico, tazobactam, sulbactam** hanno una debole attività antimicrobica intrinseca, ma sono inibitori suicidi (formano un legame irreversibile) delle β -lattamasi.





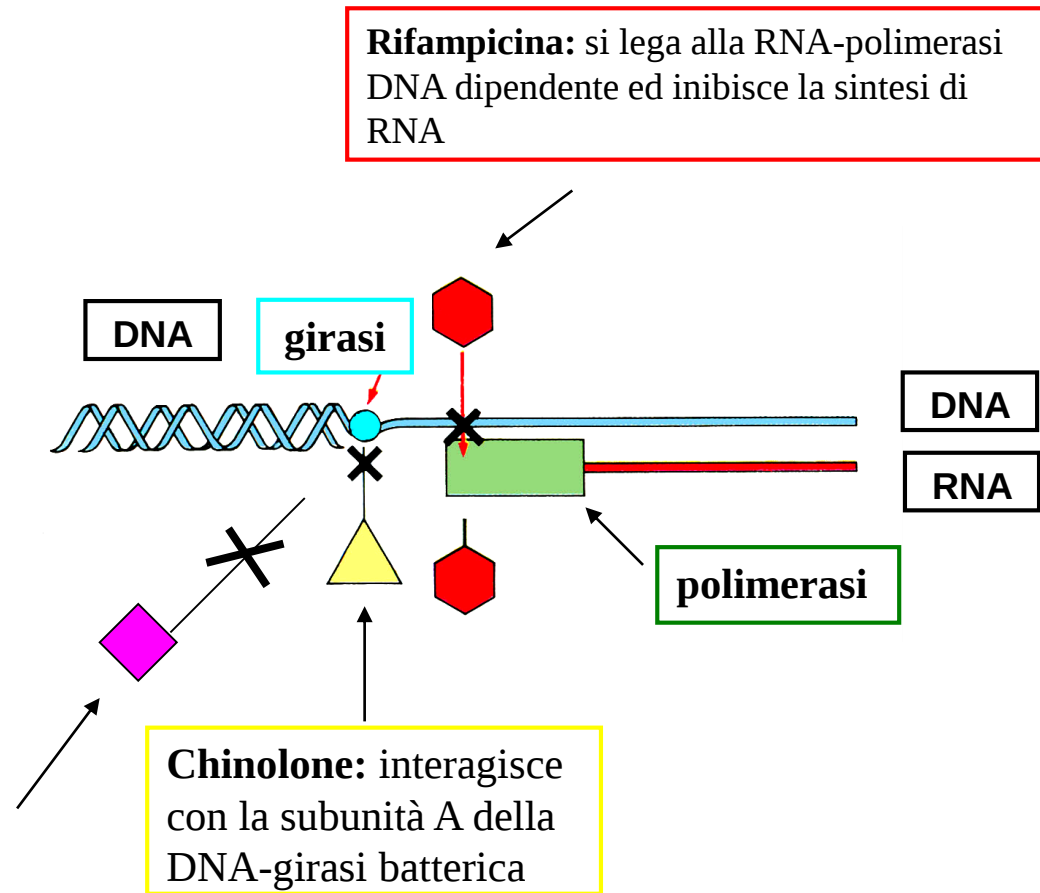
INIBITORI SINTESI DNA

Novobiocina (prodotta da *Streptomyces niveus*) = si lega alla subunità B della girasi batterica inattivandola; azione sinergica a quella dei chinoloni

INIBITORI SINTESI RNA

Rifampicina = antibiotico naturale prodotto da *Nocardia mediterranea*; Particolarmente usata nella terapia della tubercolosi. Interferisce con la fase di inizio della trascrizione, legandosi all'RNA polimerasi batterica (che è diversa dalle RNA polimerasi eucariotiche; **azione selettiva**).

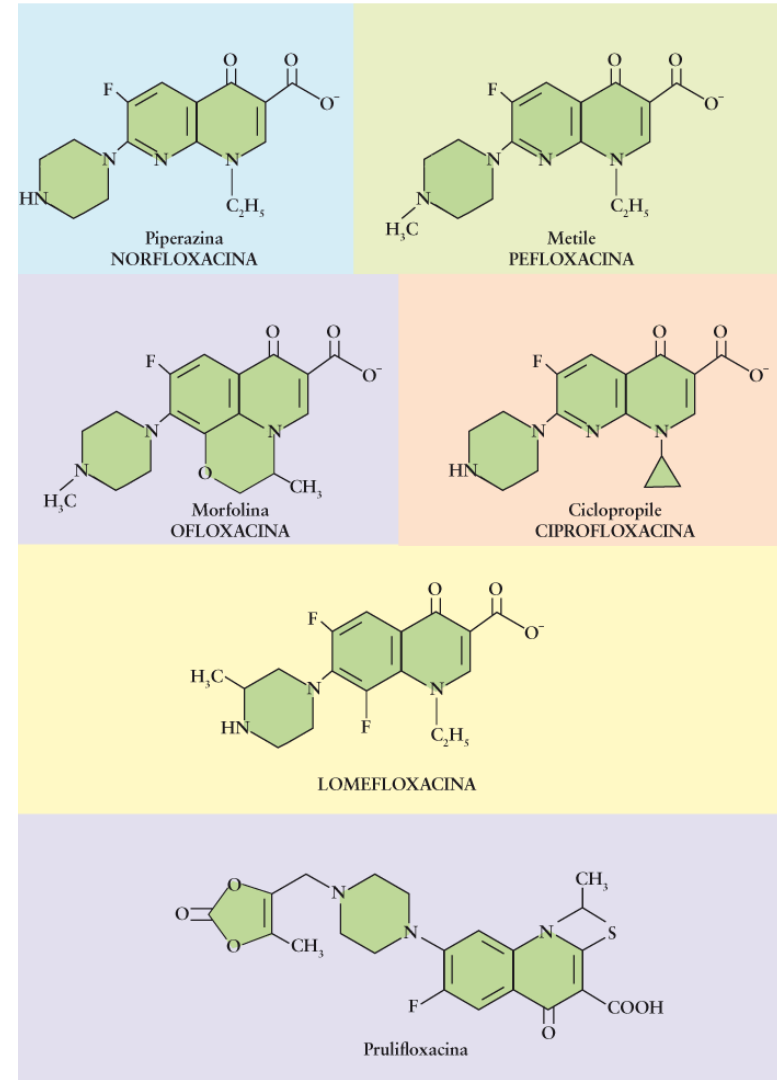
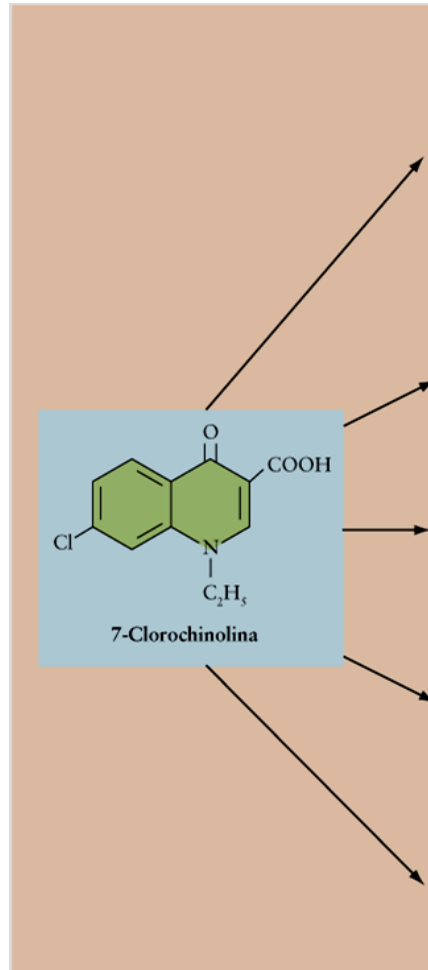
Novobiocina:
si lega alla
subunità B della
girasi batterica

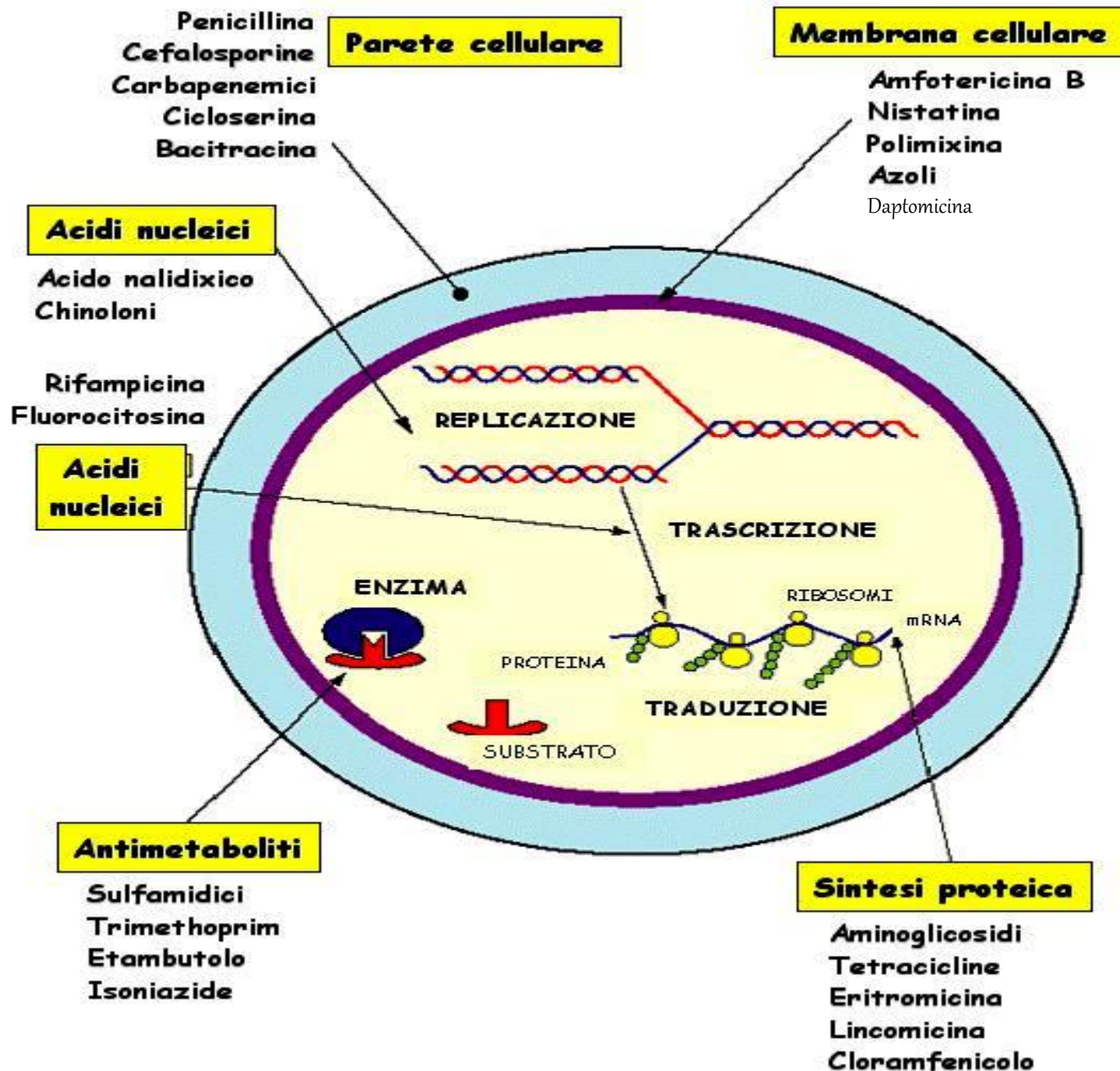


INIBITORI DELLA SINTESI DEGLI ACIDI NUCLEICI

FLUOROCHINOLONI

- composti di sintesi derivati dalla 7-clorochinolina (acido nalidixico)
- **meccanismo d'azione:** si legano alla subunità A della DNA girasi (topoisomerasi) e impediscono il superavvolgimento del DNA
- **spettro di attività:** cocchi Gram-positivi e patogeni (anche Gram-negativi) del tratto urinario
- **resistenza** in aumento





INIBITORI DELLA SINTESI PROTEICA

Oxazolidinoni (linezolid):

si legano alla porzione 23S della subunità 50S e impediscono la formazione del complesso d'inizio, composto dalla subunità 30S e 50S del ribosoma, dal tRNA e dall'mRNA

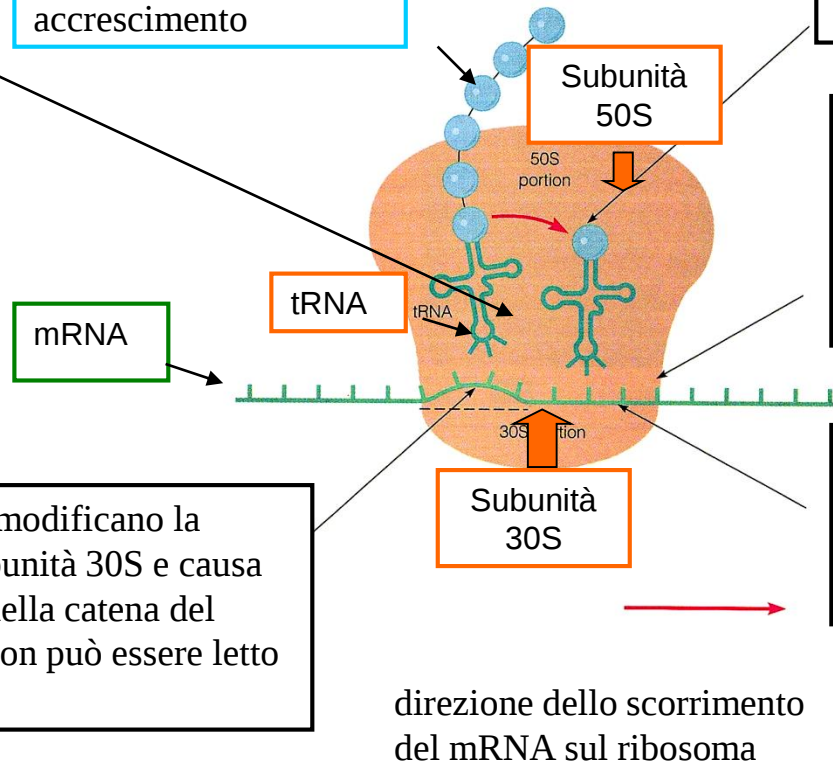
catena polipeptidica in accrescimento

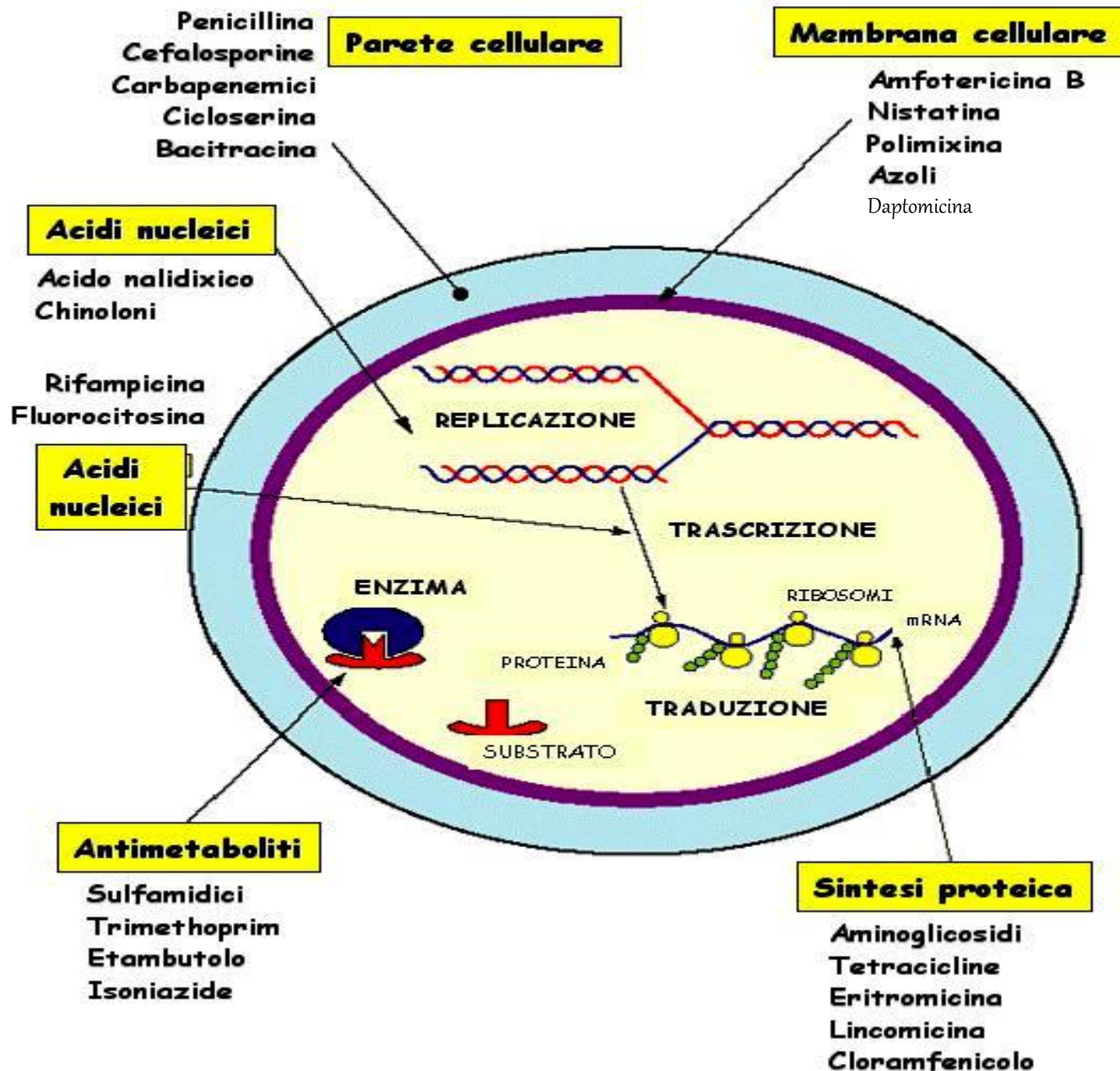
Cloramfenicolo: si lega alla subunità 50S e inibisce la formazione del legame peptidico

Macrolidi: si legano alla subunità 50S e prevengono la traslocazione sul ribosoma

Tetracicline: interferiscono con l'attacco del tRNA al complesso: mRNA-ribosoma

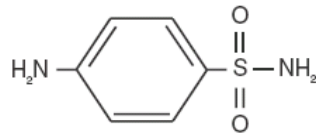
Aminoglicosidi: modificano la struttura della subunità 30S e causa delle distorsioni nella catena del messaggero che non può essere letto correttamente



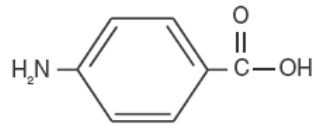


SULFAMIDICI

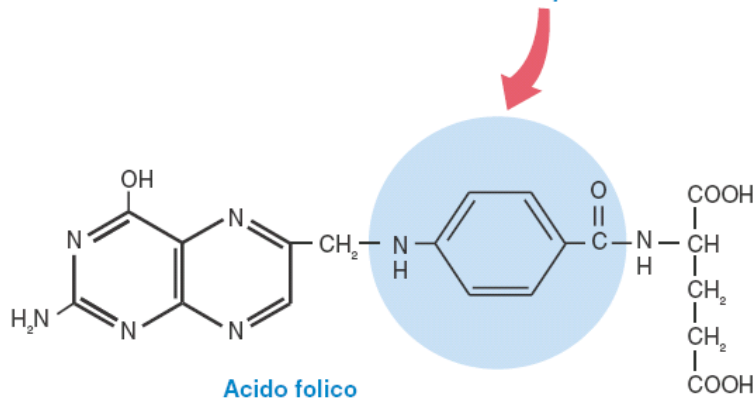
Agiscono come antimetaboliti competendo con il substrato per l'enzima che catalizza la reazione



Solfonilammide

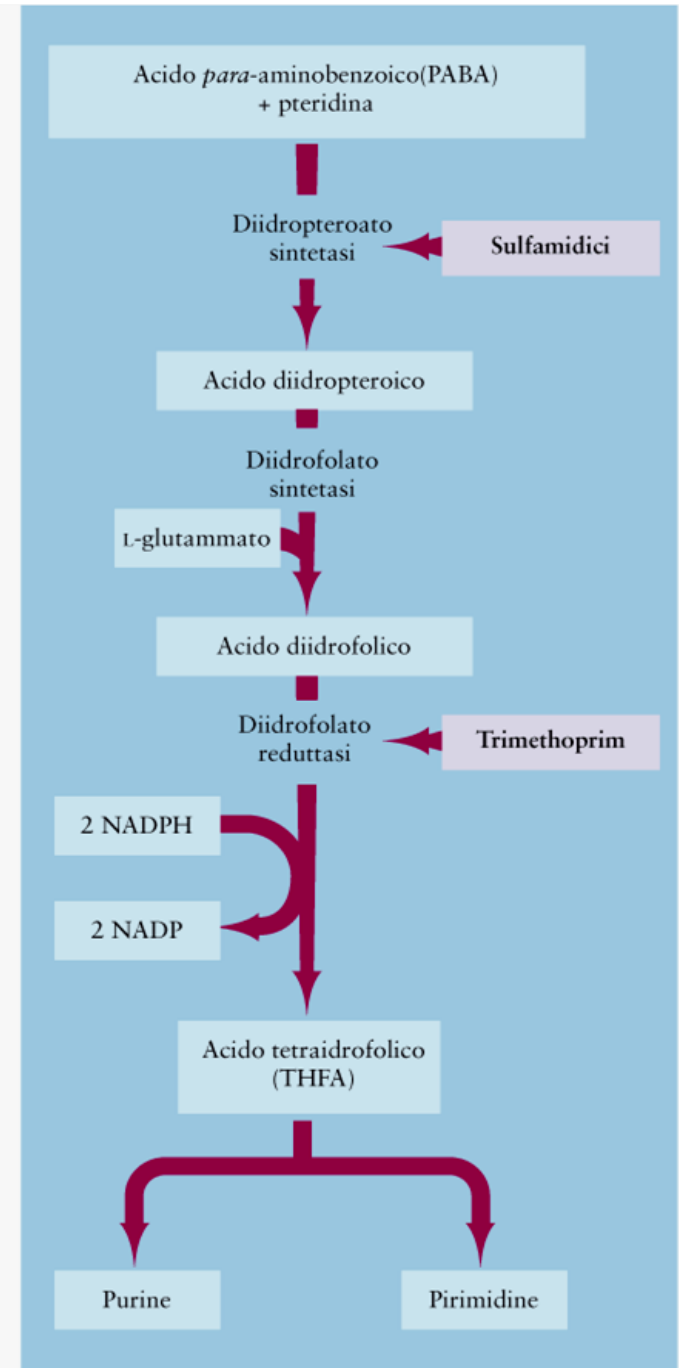


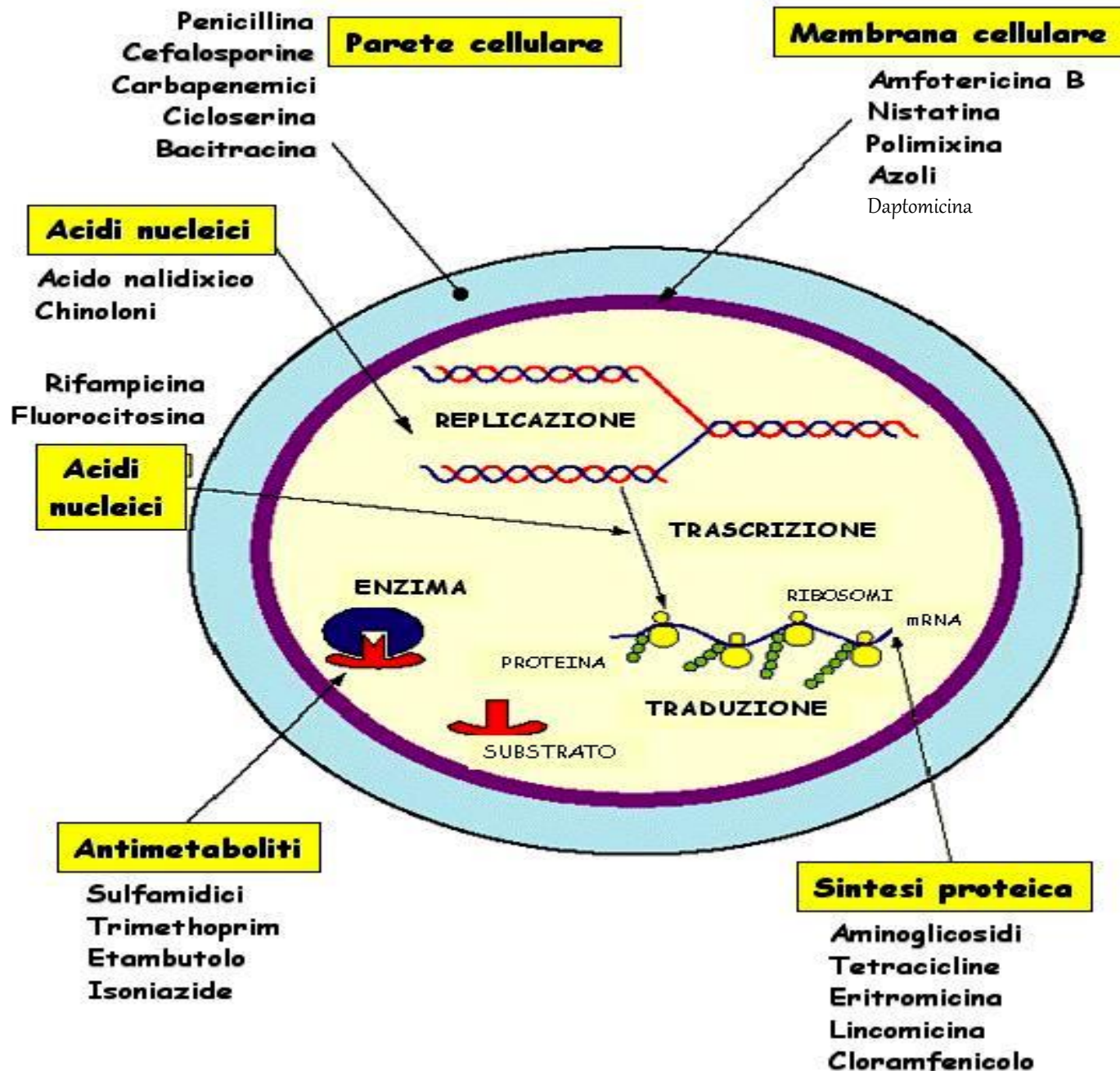
Acido *p*-aminobenzoico



Acido folico

- azione batteriostatica con tossicità selettiva. L'organismo utilizza gli acidi folici presenti nella dieta, mentre i batteri li devono sintetizzare (ad eccezione degli enterococchi, che sono insensibili ai sulfamidici).
- scarsamente efficaci in infezioni con necrosi tissutale (ustioni, pus, etc). perché vengono liberate notevoli quantità di aminoacidi e basi azotate
- 5% dei pazienti ha effetti collaterali (risposte allergiche)





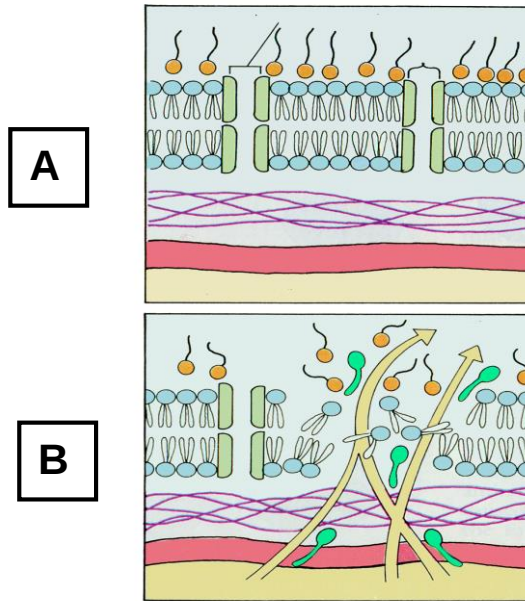
ALTRI ANTIBIOTICI

- **POLYPEPTIDI CICLICI (colistina)**
 - meccanismo d'azione: legame alla membrana cellulare (azione simil-detergente, con solubilizzazione in ambiente acquoso)
 - spettro d'azione: Gram-negativi, anche resistenti (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*)
- **LIPOPEPTIDI (daptomicina)**
 - meccanismo d'azione: legame alla membrana cellulare, con conseguente rapida depolarizzazione
 - spettro d'azione: Gram-positivi, anche resistenti (stafilococchi, streptococchi, *Enterococcus*, *Corynebacterium*)
 - rapidamente battericida

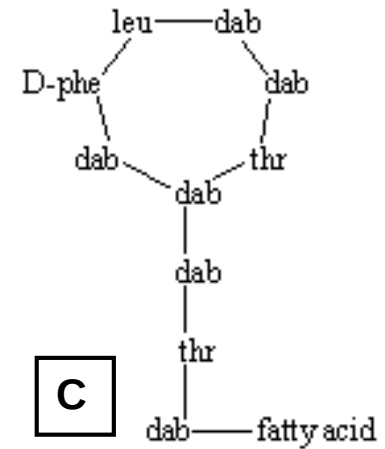
ANTIBIOTICI CHE AGISCONO SULLA MEMBRANA CELLULARE DEI GRAM-: POLIMIXINE

1. **meccanismo d'azione:**
tensioattivi poli-cationici. Si legano alla membrana citoplasmatica, alterandone l'integrità osmotica

2. **selettività scarsa:** tossicità elevata anche per l'uomo
(> nefrotossicità, neurotossicità)



dab = l-diaminobutyric acid



A) struttura normale della parete dei Gram -

B) distruzione della membrana esterna ad opera delle polymixine

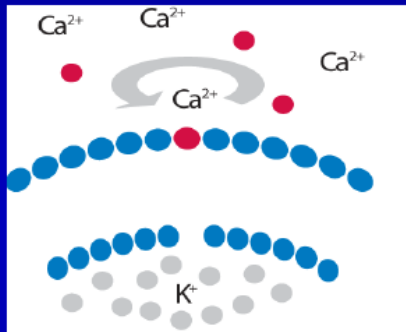
C) Struttura delle polymixine.

Le **polimixine** sono molecole costituite da un peptide ciclico, legato a un polipeptide lineare che termina con una molecola di acido grasso.

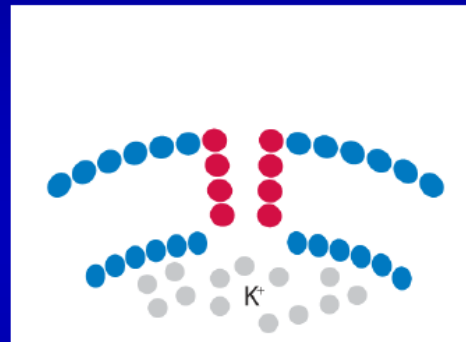
La presenza nella molecola di una porzione idrofila e una idrofoba consente a questi antibiotici di inserirsi tra lo strato proteico e quello lipidico alterando la permeabilità della membrana.

ANTIBIOTICI CHE AGISCONO SULLA MEMBRANA CELLULARE DEI GRAM+: DAPTOMICINA

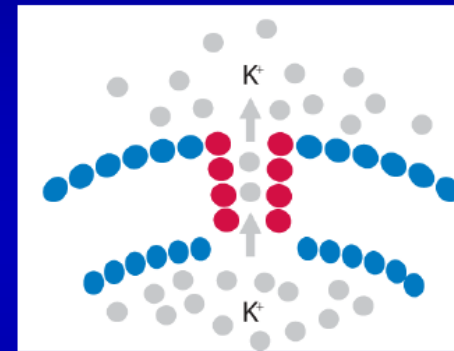
Meccanismo d'azione



**Penetrazione nella
membrana cellulare
batterica attraverso
i canali del calcio**



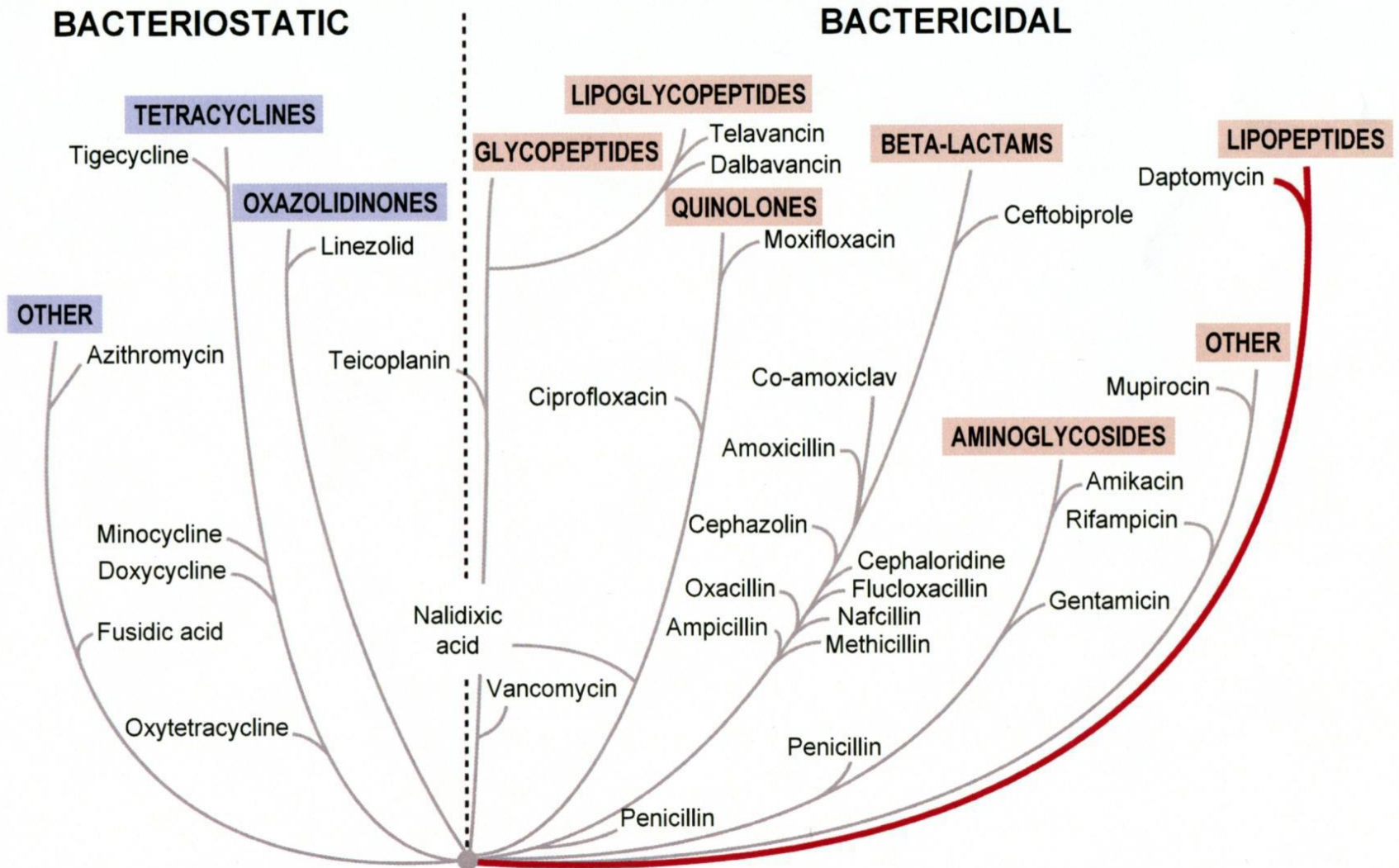
**Formazione di pori o
di canali ionici**



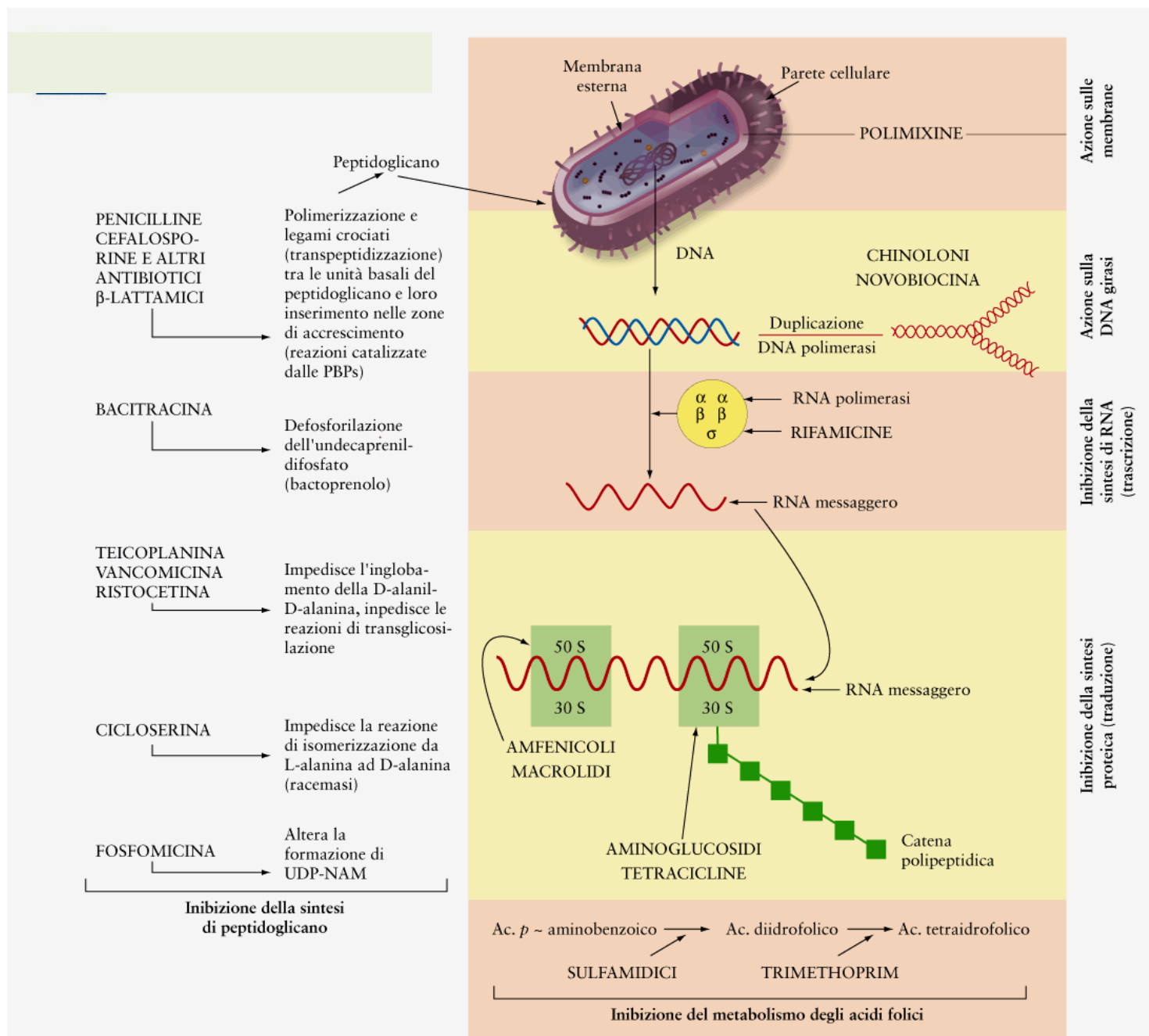
**Depolarizzazione
con morte
cellulare rapida**

- attività battericida rapida e concentrazione-dipendente sui Gram+, in vitro.
- attività battericida superiore o uguale a quella di vancomicina, linezolid o streptogramine su MRSA, GISA, MRSE e VRE.
- prolungato effetto post-antibiotico (superiore di 6 ore a quello di vancomicina su *S. aureus* e *E. faecalis*)

Bactericidal and bacteriostatic antibiotics

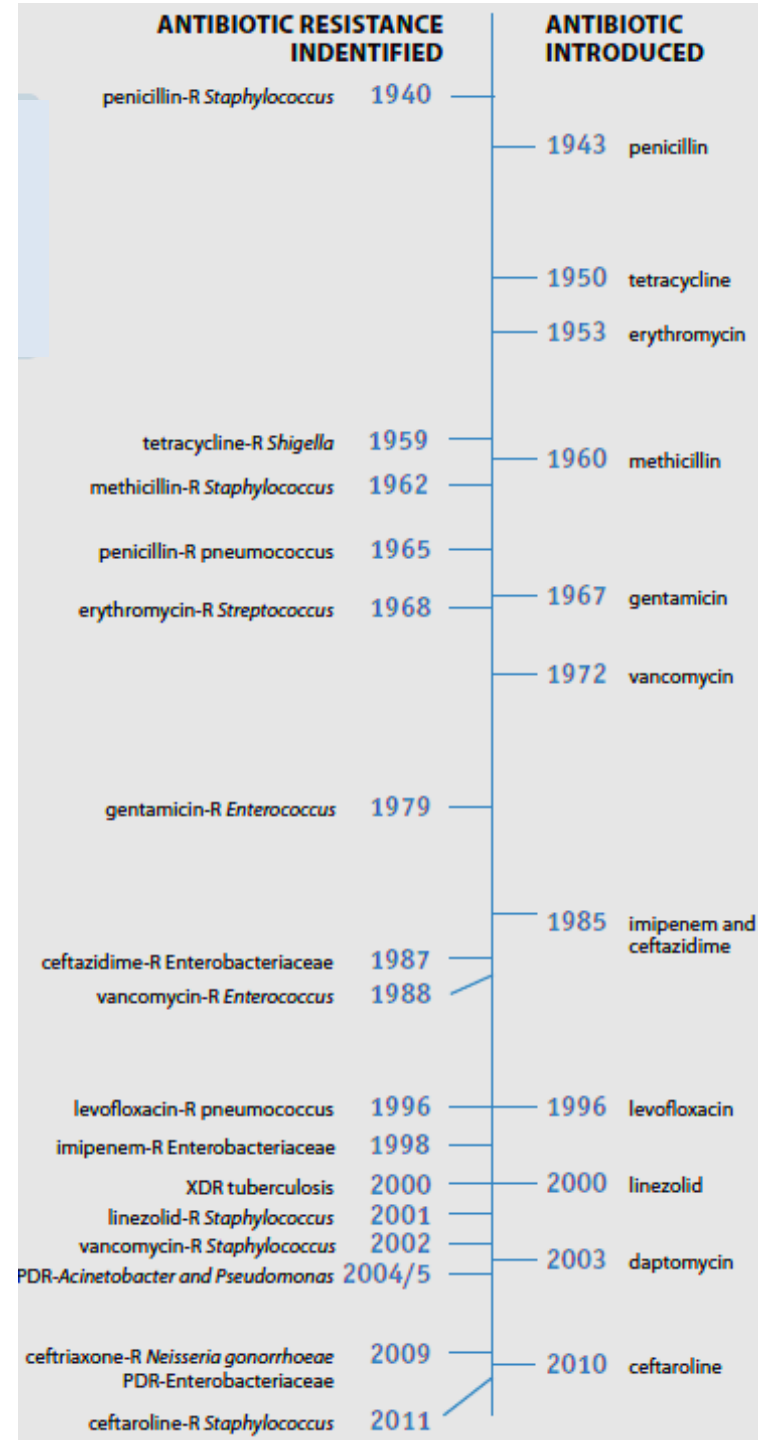


SCHEMA RIASSUNTIVO DEL MECCANISMO D'AZIONE DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIBATTERICI



RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

“L'utilizzo di anti-infettivi nella pratica clinica è unico nel suo genere, nel senso che il trattamento somministrato ad un individuo può avere conseguenze per una popolazione più ampia. Non appena un nuovo antibiotico viene sperimentato, vengono immediatamente scoperti batteri con varie forme di resistenza; e non appena il nuovo farmaco viene ampiamente utilizzato per uso clinico, i suoi giorni sono contati: ***lo sviluppo di resistenza non è questione di SE ma solo di QUANDO*** [C. Walsh, Nature 2000]



RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

ANTIBIOTICO-RESISTENZA = un ceppo batterico è resistente ad un antibiotico quando è in grado di moltiplicarsi in presenza di concentrazioni dell'antibiotico normalmente sufficienti a inibirlo o ucciderlo

**L'antibiotico-R è una proprietà geneticamente trasmissibile del microrganismo.
Può essere naturale oppure acquisita.**

**OGNI PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI HA
CONSEGUENZE SULLO SVILUPPO DI RESISTENZE**

RESISTENZA NATURALE O INTRINSECA

Condizione di NON SENSIBILITA' a un antibiotico che si estende a tutti i ceppi di una data specie

- al M.O. manca la struttura su cui agisce l'antibiotico.
Es., i *micoplasmi* sono privi della parete cellulare e quindi sensibili alle β -lattamine
- La parete cellulare o la membrana citoplasmatica di un M.O. sono impermeabili a un antibiotico.
Es, glicopeptidi: molecola troppo grande per penetrare la parete dei batteri Gram- negativi

Resistenza naturale agli antibiotici

Batterio	Antibiotico
<i>A. baumannii</i>	ampicillina, amoxicillina, cefalosporine 1 ^a
<i>P. aeruginosa</i>	ampicillina, amoxicillina, amoxicillina/clavulanato, cefalosporine 1 ^a /2 ^a , cefotaxime, ceftriaxone, tigeciclina , ertapenem
<i>Enterobacter spp.</i> <i>C. freundii</i>	penicillina G, glicopeptidi, acido fusidico, macrolidi, linezolid, ampicillina, amoxicillina, amoxicillina/clavulanato, cefalosporine 1 ^a
<i>Providencia spp</i>	penicillina G, glicopeptidi, acido fusidico, macrolidi, linezolid, ampicillina, amoxicillina, amoxicillina/clavulanato, cefalosporine 1 ^a , aminoglicosidi, colistina
<i>Proteus vulgaris</i>	penicillina G, glicopeptidi, acido fusidico, macrolidi, linezolid, ampicillina, amoxicillina, colistina , tigeciclina
<i>Serratia spp.</i>	penicillina G, glicopeptidi, acido fusidico, macrolidi, linezolid, ampicillina, amoxicillina, amoxicillina/clavulanato, cefalosporine 1 ^a , colistina
<i>L. monocytogenes</i>	cefalosporine 3^a
Gram-positivi	aztreonam, colistina

RESISTENZA ACQUISITA

Resistenza cromosomica o costitutiva :

- mutazioni spontanee che alterano la permeabilità cellulare all'antibiotico o il sito bersaglio dell'antibiotico → l'antibiotico esercita un'azione selettiva (seleziona i mutanti resistenti inibendo le cellule sensibili)

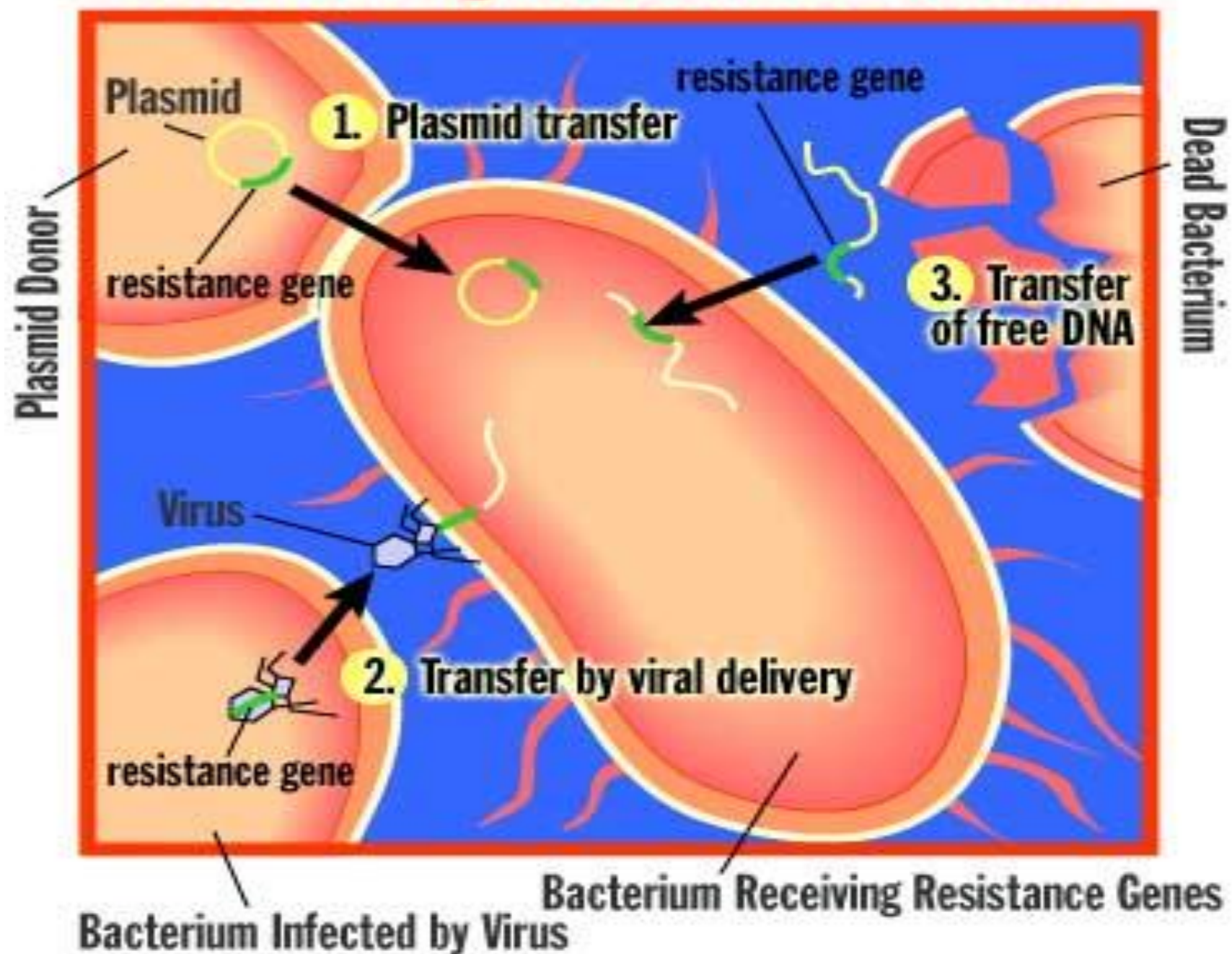
resistenza trasmissibile solo alle cellule figlie (trasmissione verticale)

Resistenza extracromosomica o trasmissibile :

- “cassette” di resistenza inattivazione dell'antibiotico ad opera di enzimi batterici portati da plasmidi
- può riguardare più antibiotici contemporaneamente (resistenze multiple)

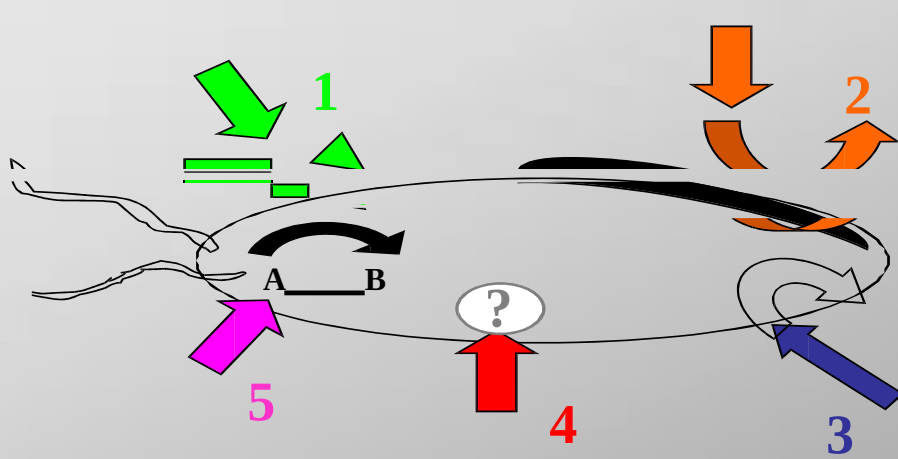
resistenza trasmissibile ad altre cellule anche di specie diverse (trasmissione orizzontale attraverso lo scambio genetico)

Transferring Resistance Genes



I meccanismi della resistenza batterica agli antibiotici

I batteri divengono resistenti agli antibiotici mediante:



1. produzione di enzimi che distruggono l'antibiotico
2. modificazione della permeabilità della parete
3. sistema che pompa fuori dalla cellula l'antibiotico
4. modificazione del bersaglio
5. creazione di una via metabolica alternativa

Resistenza acquisita agli antibiotici

Modalità	Esempi
<i>Modificazione del sito d'azione</i>	• Meticillino-R (<i>S. aureus</i>). Produzione di PBP (Penicillin Binding Protein) 2a, con bassa affinità per le penicilline • Resistenza a macrolidi/lincosamidi. Metilazione del <i>target</i> ribosoma 50S con effetto di mancata inibizione della sintesi proteica
<i>Inattivazione enzimatica</i>	• Beta-lattamasi. Inattivazione dell'anello beta-lattamico. -ampio spettro: penicillina, alcune cefalosporine -ESBL: penicilline, cefalosporine anche di 3a gen. -AmpC: c.s. + cefamicine e inibitori delle beta-lattamasi -MBL: c.s. + carbapenemici
<i>Ridotta permeabilità della membrana esterna</i>	• Mutazione di porine. Modificazione dei canali proteici attraverso cui gli antibiotici passano la membrana esterna (Gram-negativi)
<i>Pompe di efflusso</i>	• <i>S. pneumoniae</i>. Espulsione dei macrolidi • <i>P. aeruginosa</i>. Espulsione di beta-lattamici, CAF, FQ, sulfonamidici, tetracicline • <i>A. baumannii</i>. Espulsione di beta-lattamici, CAF, FQ, sulfonamidici, tetracicline

RESISTENZA A COMPLESSITÀ ELEVATA

- vasta gamma di meccanismi intrinseci di resistenza che **si attivano in risposta alla terapia antimicrobica in corso**, e che può riguardare **diverse classi di antibiotici**
- I batteri possono scambiare efficacemente DNA con altre specie (es., carbapenemasi da *P. aeruginosa* a *Klebsiella* spp.)
- Es., batteri Gram-negativi non fermentanti (*P. aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*)

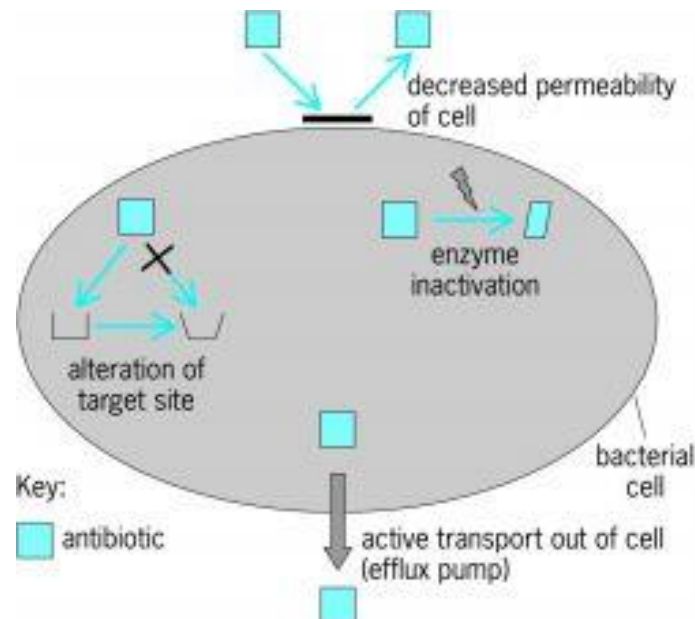


Table 2. Univariate and multivariate predictors of extended-spectrum β -lactamase production by *Enterobacteriaceae* causing bacteremia in patients newly admitted to the hospital.

Covariate	Case patients (n = 38)	Control subjects (n = 72)	OR (95% CI)	P
Demographics				
Age, median years (interquartile range)	75.5 (70–82)	79 (69–85.5)	...	.37
Male sex	25 (66)	32 (44)	2.4 (1.1–5.4)	.04
Dependent functional state	21 (55)	31 (43)	1.6 (0.7–3.6)	.24
Rapidly fatal underlying disease ^a	8 (21)	9 (13)	1.9 (0.6–5.3)	.27
Comorbidity				
Cerebrovascular disease	0	5 (7)	...	.16
Diabetes mellitus	8 (21)	27 (38)	0.4 (0.2–1.1)	.09
Cardiovascular disease	27 (71)	56 (78)	0.7 (0.3–1.7)	.48
Liver disease	7 (18)	8 (11)	1.8 (0.6–5.4)	.38
Lung disease	4 (11)	7 (10)	1.1 (0.3–4.0)	1.00
Malignancy	13 (34)	23 (32)	1.1 (0.5–2.5)	.83
Renal disease	11 (29)	19 (27)	1.1 (0.5–2.7)	.82
Solid organ transplantation	0	2 (3)	...	.54
Recent events^b				
Current use of antibiotics	9 (24)	5 (7)	4.2 (1.3–13.5)	.02
Bladder catheterization	27 (71)	41 (57)	1.9 (0.8–4.3)	.16
Central venous catheterization	7 (18)	8 (11)	1.8 (0.6–5.4)	.38
Contact with health care system				
Admitted from long-term care facility	16 (42)	10 (14)	4.5 (1.78–11.4)	.001
Hospitalized <3 months before admission	23 (61)	35 (49)	1.6 (0.7–3.6)	.32
Multivariate analysis				
Male sex	...	...	2.57 (1.08–6.12)	.03
Admitted from long-term care facility	...	...	4.76 (1.82–12.4)	.001

NOTE. Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated.

^a Defined according to the McCabe-Jackson score [30].

^b Within <3 months before admission to the hospital.

Antibiotic Resistance Cycle

Increased Antibiotic Use

Limited treatment alternatives
➡ More antibiotics
➡ Increased mortality

Increased healthcare resource use



Increase in resistant strains

Ineffective empiric therapy
➡ Increased morbidity
➡ More antibiotics

Increased hospitalization
➡ More antibiotics

Evolution of Resistance: β -Lactamases

Evolution of β -lactamases

Wild-Type

Penicillins

β -lactamase (TEM-1, TEM-2, SHV-1)

β -lactam/ β -lactamase inhibitors; cephalosporins

AmpC; ESBL (TEM, SHV, CTX-M)

Carbapenems

Carbapenemase

- Class A (KPC + obscure types)
- Class B (VIM, IMP, NDM) 'metallo' types
- Class D (OXA – mostly *Acinetobacter* spp.)

FATTORI INDUCENTI antibiotico-resistenza:

- (1) Aumento dei pazienti “critici”
- (2) Aumento dei pazienti immuno-compromessi
- (3) Innovazione nelle procedure e negli apparati strumentali
- (4) Aumento dell’uso di antibiotici, in particolare ad ampio spettro
- (5) Inefficace politica di controllo delle infezioni

[Haley & Bregman 1982; McGowan 1991; Kollef 2001]

I primi 3 fattori possono considerarsi un indicatore di progresso medico, mentre gli ultimi 2 indicano fallimenti operativi

Antibiotico-R: FENOMENO COMPLESSO

PRINCIPALI DETERMINANTI

- grado di pressione selettiva (PRESCRIZIONE)
- grado di validità (*fitness*) dei ceppi che abbiano acquisito la R
- cambiamenti sociali e demografici
- aumento dei pz. vulnerabili (aumento della probabilità d'infezione e quindi di moltiplicazione e scambio di materiale genomico)

CFR: alcune R sono rimaste rare:

- **vancomicina** (in *Staphylococcus* spp, i plasmidi responsabili sono molto instabili)
- **daptomicina** (c.s.)

PERCHÉ?

COMPETITIVITA' dei M.O. MDR:

L'esistenza di ceppi epidemici “vincenti” è essenziale per l'accumulo e la diffusione di resistenze multiple [Davies, 1994]

Potenziali fattori di “successo” (che non si escludono vicendevolmente) possono essere:

- (1) aumento della capacità di adesione alle cellule o a materiali protesici
- (2) maggiore tolleranza alla disidratazione
- (3) elevata resistenza ai disinfettanti
- (4) tasso di crescita più elevato
- (5) migliore adattamento al “prezzo” energetico e metabolico della R

CARATTERI EPIDEMIOLOGICI DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

- **DIFFUSIONE LOCALE**

- *outbreaks* e *clusters* sono generalmente localizzati in un settore dell'ospedale dove sono più concentrati i pazienti vulnerabili e dove più cospicuo è l'uso degli antibatterici

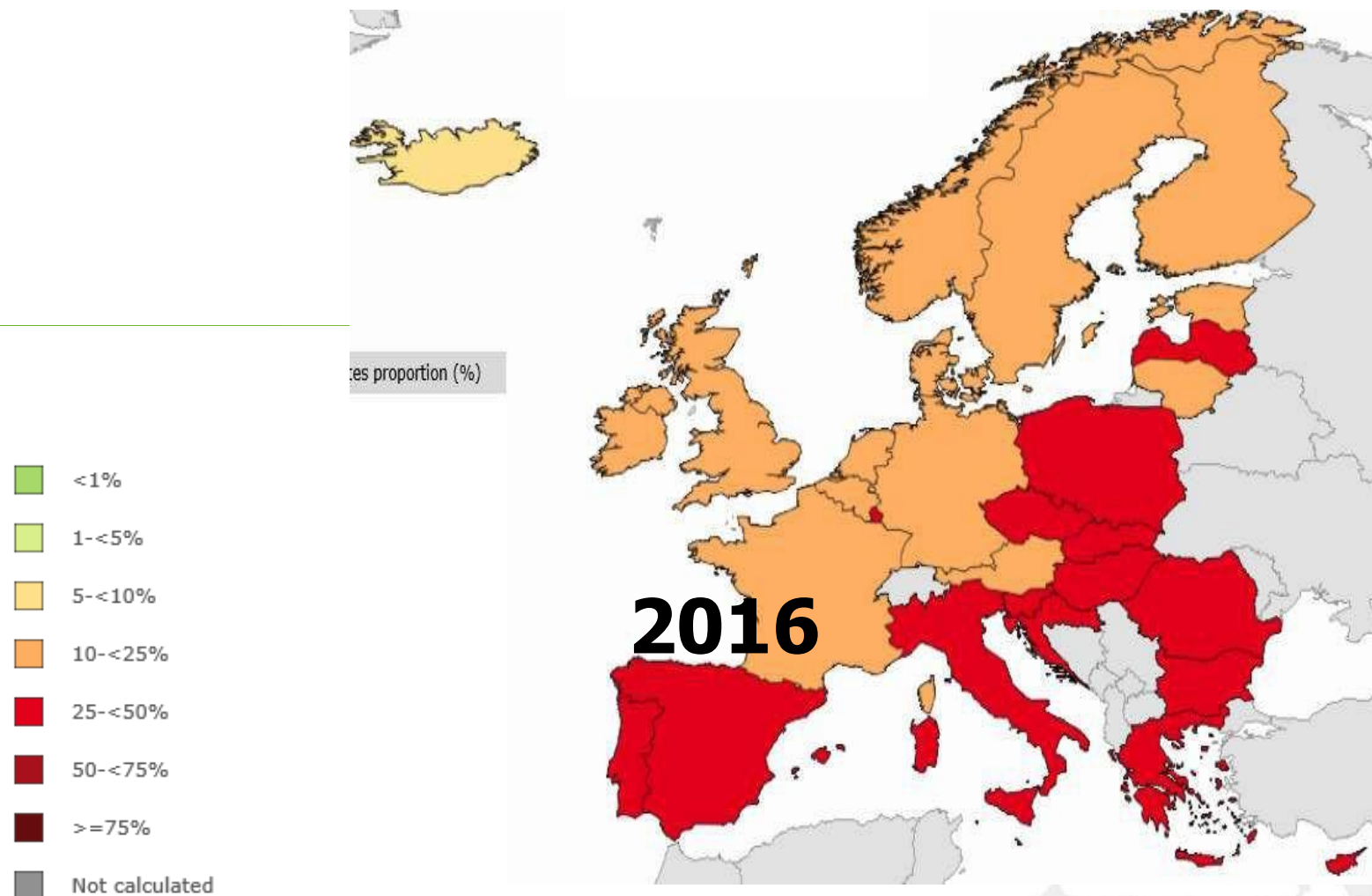
- **DIFFUSIONE NAZIONALE**

- in Europa, la geografia dell'antibiotico-R mostra un netto differenziale Nord-Sud

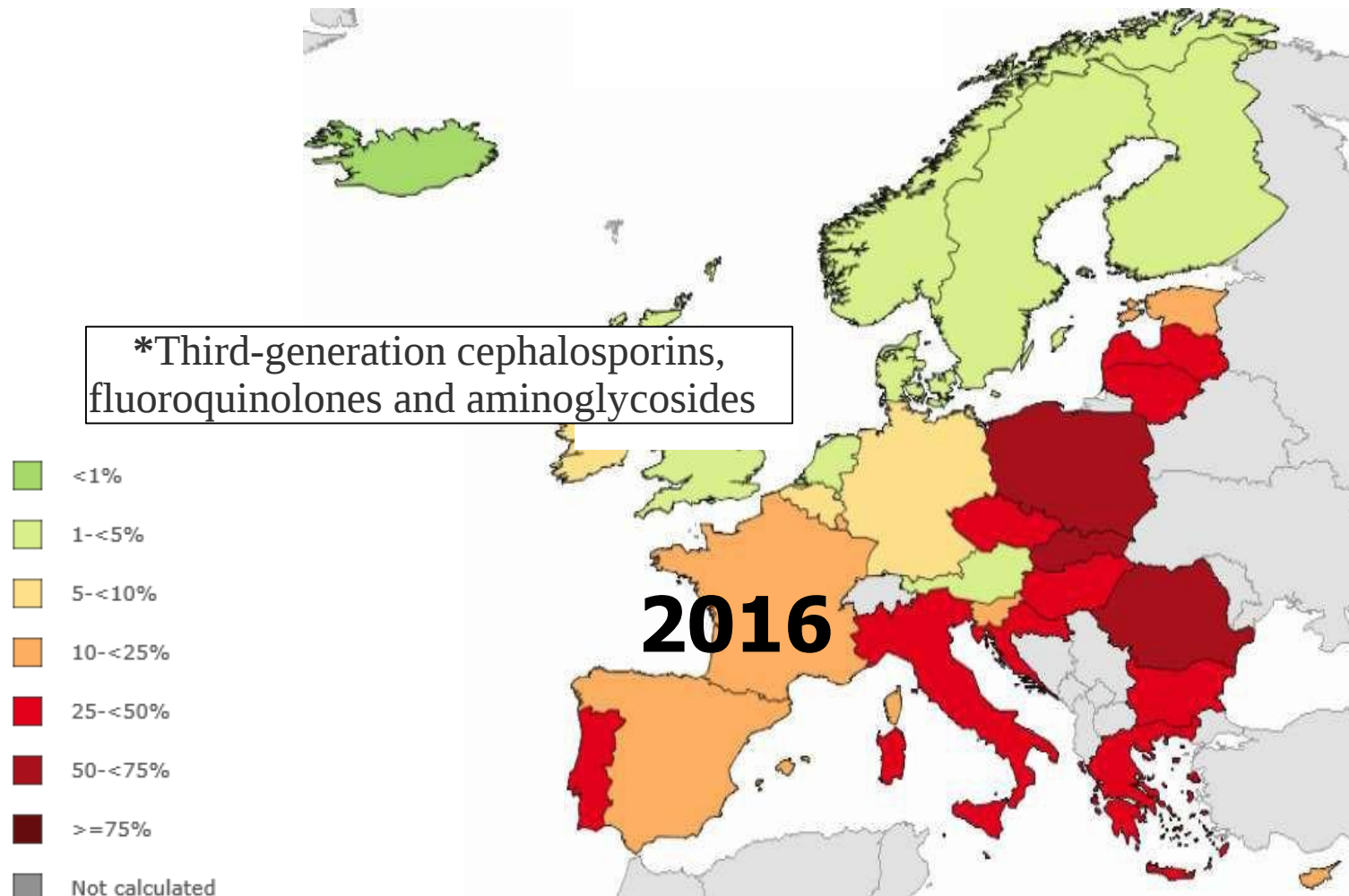
- **DIFFUSIONE PLANETARIA**

- alcuni ceppi resistenti (*K. pneumoniae* KPC, *P. aeruginosa* MDR) sono diffusi in vari continenti
- I tipi e meccanismi di R sono ubiquitari, anche se la prevalenza mostra grandi variazioni geografiche

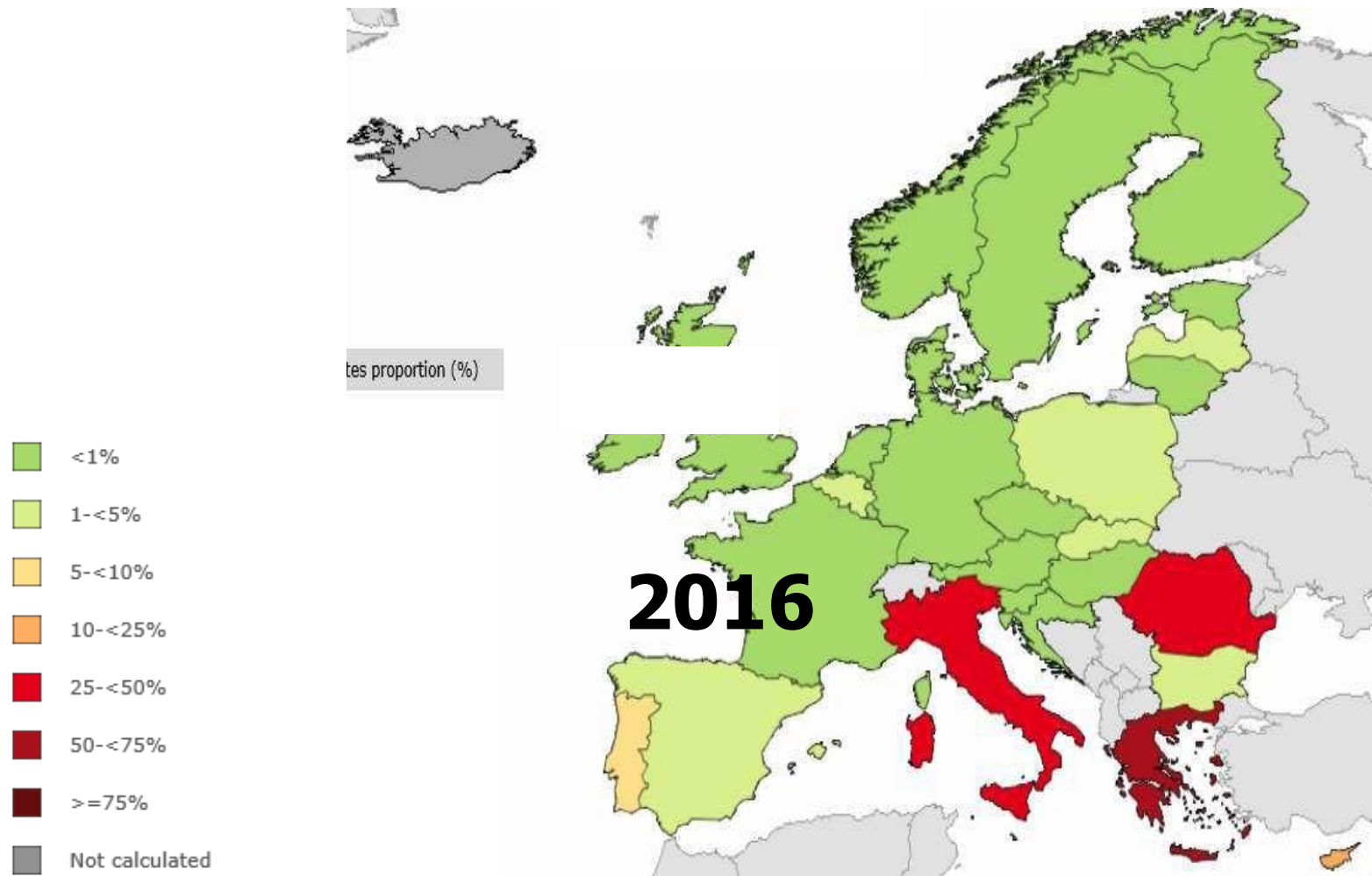
Escherichia coli: percentage of invasive isolates resistant to fluoroquinolones, EU/EEA, 2016



***Klebsiella pneumoniae* : % of invasive isolates with combined resistance*, EU/EEA, 2016**



***Klebsiella pneumoniae* : % of invasive isolates with resistance to carbapenems, EU/EEA, 2016**



MULTI-RESISTENZA

Vari batteri sono diventati resistenti a classi multiple di farmaci anti-microbici., e quelli portatori di multiresistenza (secondo le definizioni dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) costituiscono un fenomeno allarmante in molte istituzioni sanitarie:

- **Multidrug-resistant (MDR)** = resistente ad almeno 1 agente in 3 o più categorie di farmaci antibatterici cui quel germe è generalmente sensibile;
- **Extensively drug-resistant (XDR)**, resistente ad almeno 1 agente in tutte – eccetto una – le categorie di farmaci antibatterici;
- **Pandrug-resistant (PDR)**, resistente a tutti gli agenti in tutte le categorie di farmaci antibatterici

Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. Clin Microbiol Infect 2012; **18**: 268-81

IMPATTO DELL'ANTIBIOTICO-R

- più del **70% delle morti** da infezioni batteriche è attribuibile a batteri resistenti agli antibiotici (MDRo) e *per molti pazienti non ci sono in pratica antibiotici utili..*

Boucher HW et al. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1–1

- L'industria farmaceutica ha ridotto la ricerca di nuovi antibiotici perchè gli antibiotici non creano profitto (*meglio una pillola per tutta la vita che una pillola per 10-30 giorni*)

Rubin H. Future global shocks: pandemics. OECD /IFP Project on Future Global Shocks

<http://www.oecd.org/dataoecd/58/1/46889985.pdf>

IMPATTO DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

- **CLINICO-ASSISTENZIALE**

- aumento dei tassi di fallimento terapeutico
- necessità di trattamento combinato (con più antimicrobici in associazione)
- aumento della durata della degenza
- aumento di mortalità

- **FARMACO-ECONOMICO**

- aumento dei costi della terapia antibiotica
- aumento dei costi di degenza
- aumento dei costi indiretti (necessità di programmi di *stewardship* e di contenimento delle infezioni)

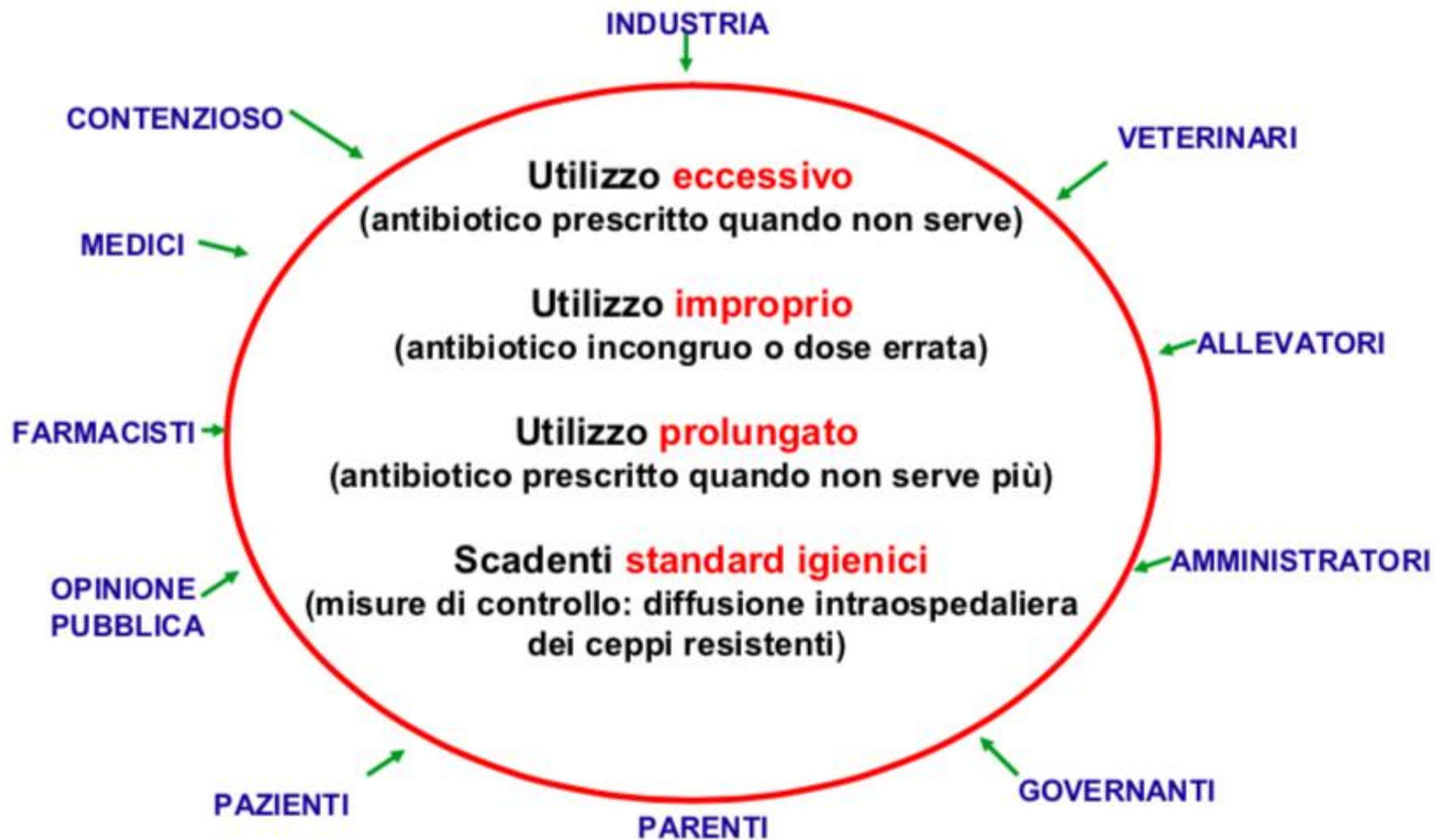
COSA FARE?

La maggior parte dei batteri R rimane competitiva anche in assenza di pressione selettiva continuativa

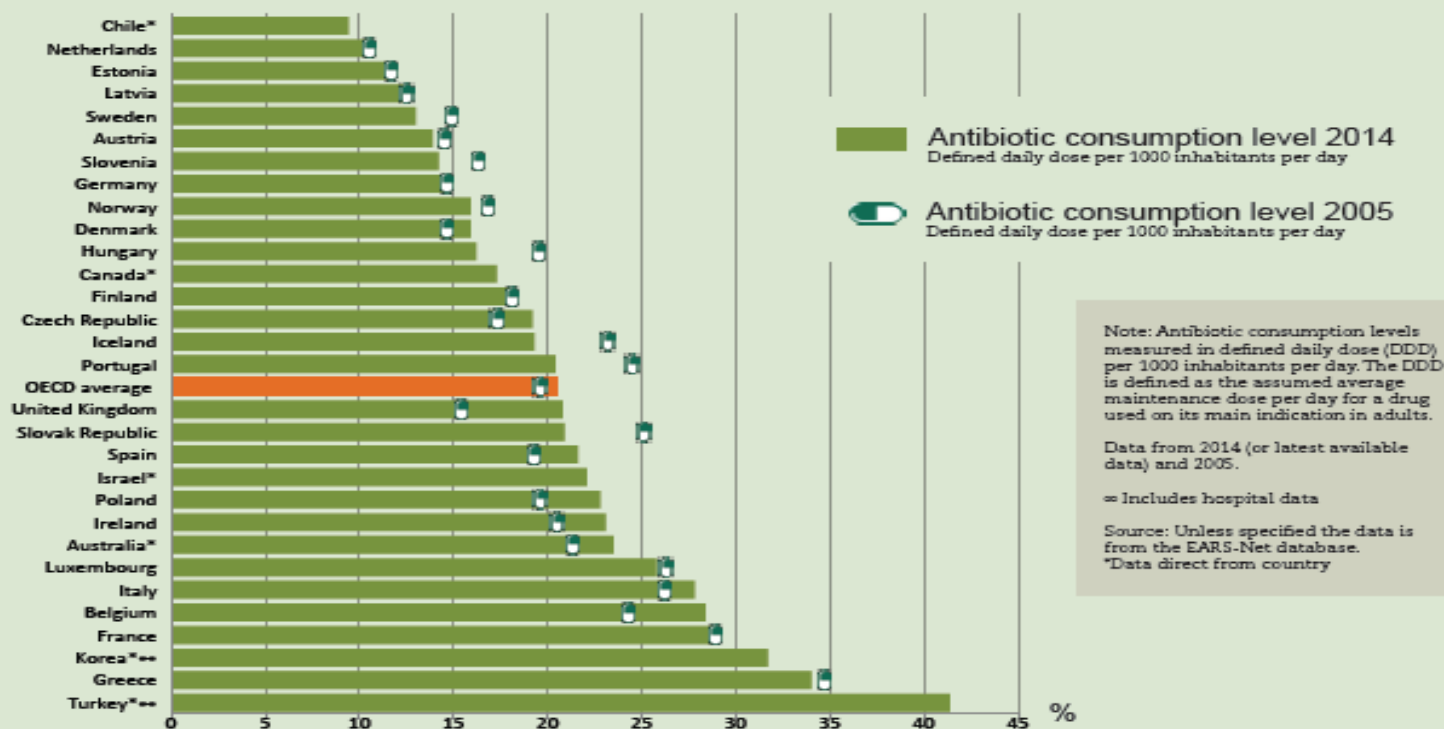


CONTENIMENTO

- minimizzare la selezione
 - minimizzare le cross-infezioni
 - sviluppare nuovi antibiotici
 - sviluppare nuovi vaccini
- progredire nella diagnosi (isolamento di specie e antibiogramma)



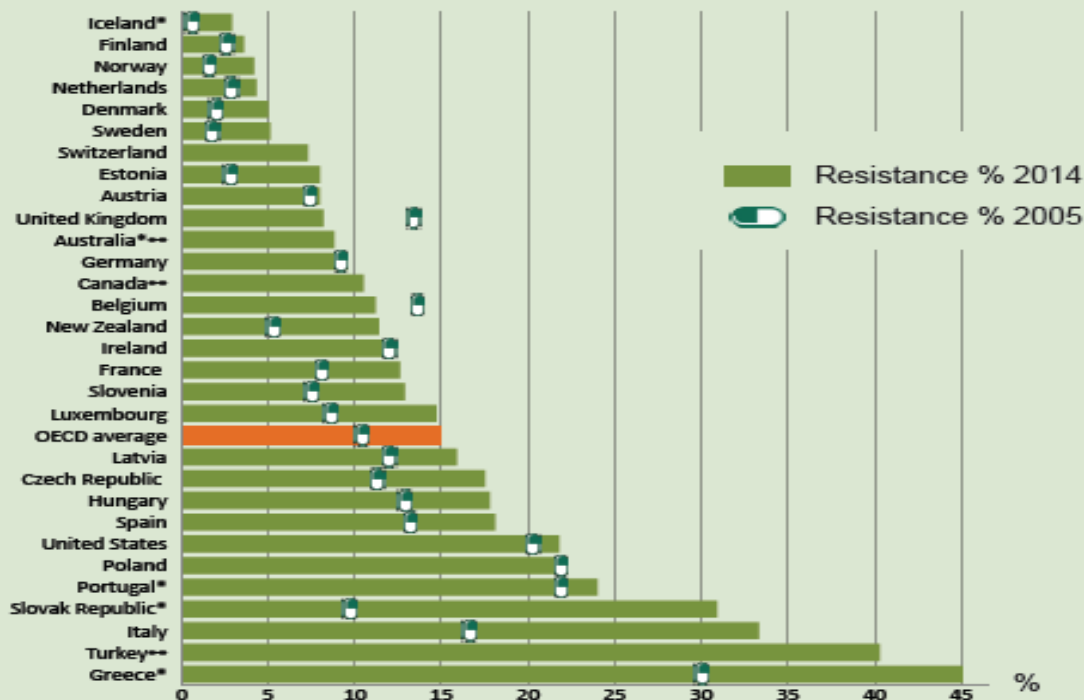
Human consumption of antibiotics remained substantially stable between 2005 and 2014





Trends across OECD countries

Antibiotic resistance is growing

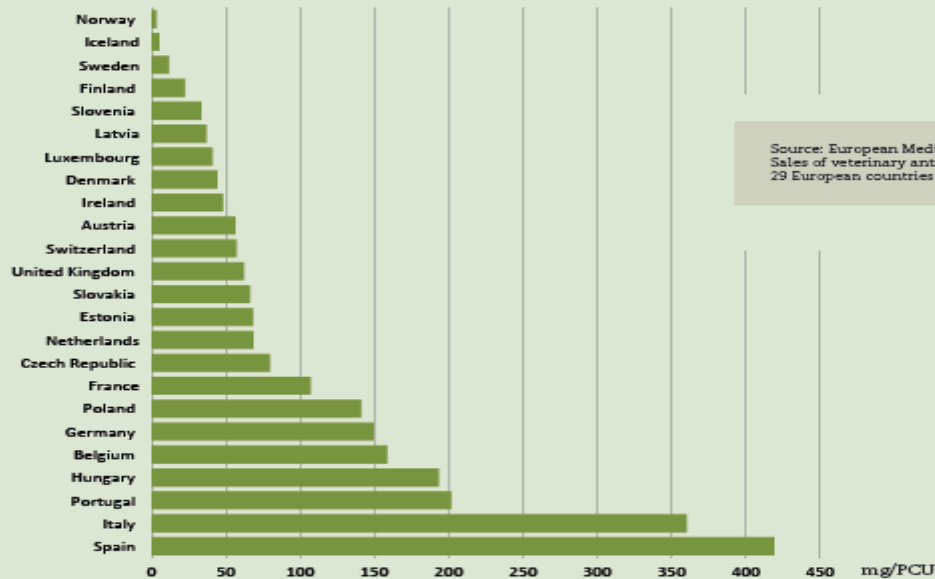


NON E' SOLO COLPA DELLA PRESCRIZIONE MEDICA...

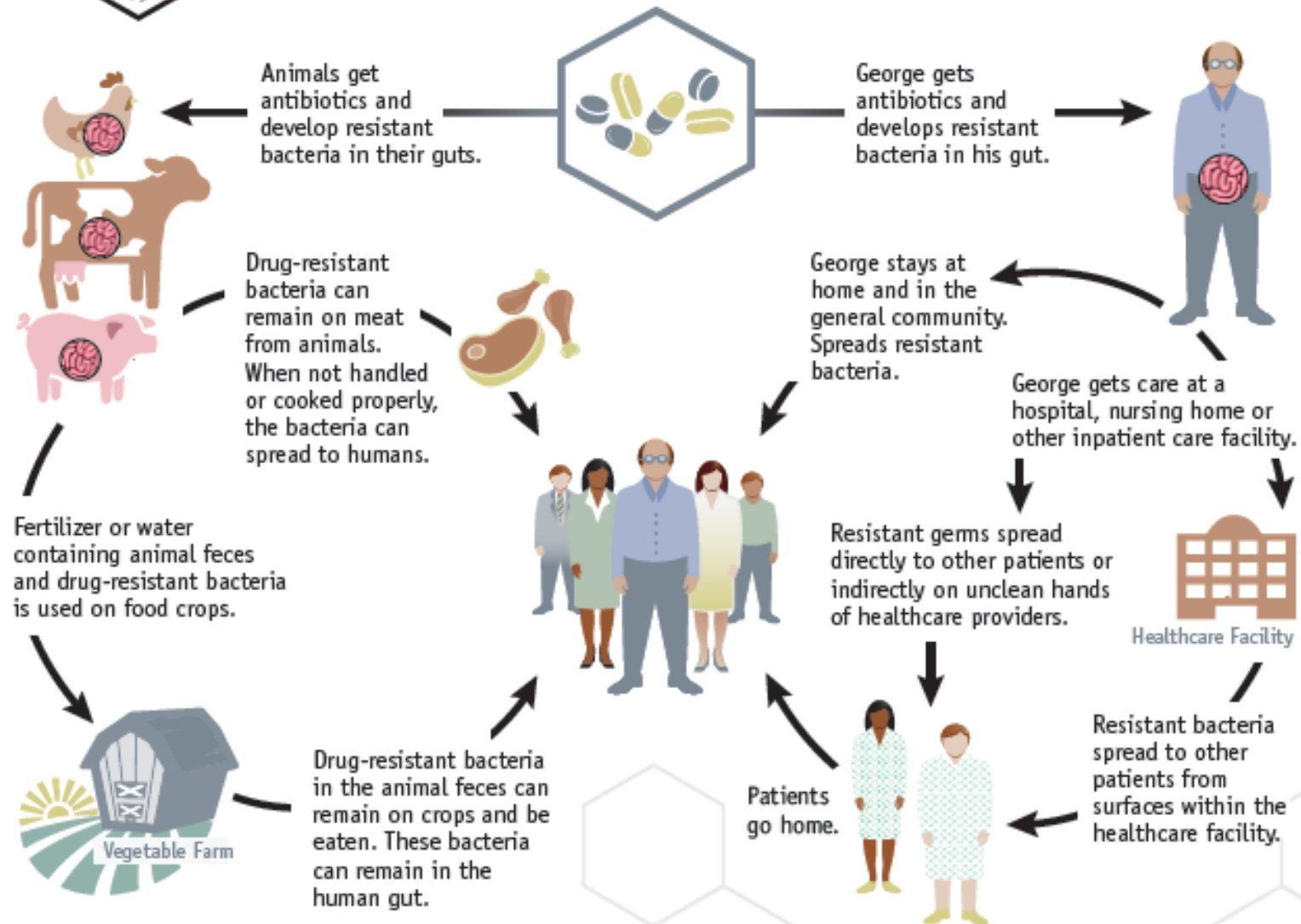
OECD Antimicrobial resistance - © OECD 2016

Consumption of antibiotics in agriculture accounts for the majority of total antibiotic use

Sales of antimicrobial agents marketed mainly for food-producing animals in mg/population correction unit (PCU), 2014



Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.

CHE COSA SIGNIFICA 'STEWARDSHIP'??

- 1: il lavoro, i compiti e gli obblighi dello '**steward**'
- 2: condurre, supervisionare qualcosa, in particolare la gestione responsabile di qualcosa che viene affidato
 - **1 an air steward: flight attendant, cabin attendant; stewardess, air hostess, purser.**
 - **2 the race stewards: official, marshal, organizer.**
 - **3 the steward of the estate (estate): manager, agent, overseer, custodian, etc..**

Utilizzo appropriato degli antibiotici (*antimicrobial stewardship*): cosa significa?

**antibiotico/i solo quando necessario
scelta corretta
dosaggio corretto
via di somministrazione corretta
durata strettamente necessaria**



**miglior esito per il paziente
minori effetti indesiderati
limitazione della pressione selettiva, che induce resistenza
riduzione dei costi**

ANTIBIOTICO IDEALE:

- **ATTIVO NEI CONFRONTI DEI PRINCIPALI M.O. POTENZIALMENTE IN CAUSA PER L'INFEZIONE SOSPETTATA, SPECIFICAMENTE ALL'INTERVENTO PRESO IN ESAME, TENENDO ANCHE CONTO DELL'EPIDEMIOLOGIA LOCALE (POSSIBILI MULTI-RESISTENZE)**
- **PRESENTE NEL SITO D'INTERVENTO IN CONCENTRAZIONI SUPERIORI ALLA MINIMA CONCENTRAZIONE INIBENTE (MIC) PER I M.O. BERSAGLIO**
- **BASSO RISCHIO PER EFFETTI COLLATERALI DI TIPO TOSSICO, ALLERGICO O DISMICROBICO (ENTEROCOLITE DA *C. DIFFICILE*)**
- **LIMITATA SELEZIONE PER ANTIBIOTICO-RESISTENZA**
- **BUON RAPPORTO COSTO-BENEFICIO.**

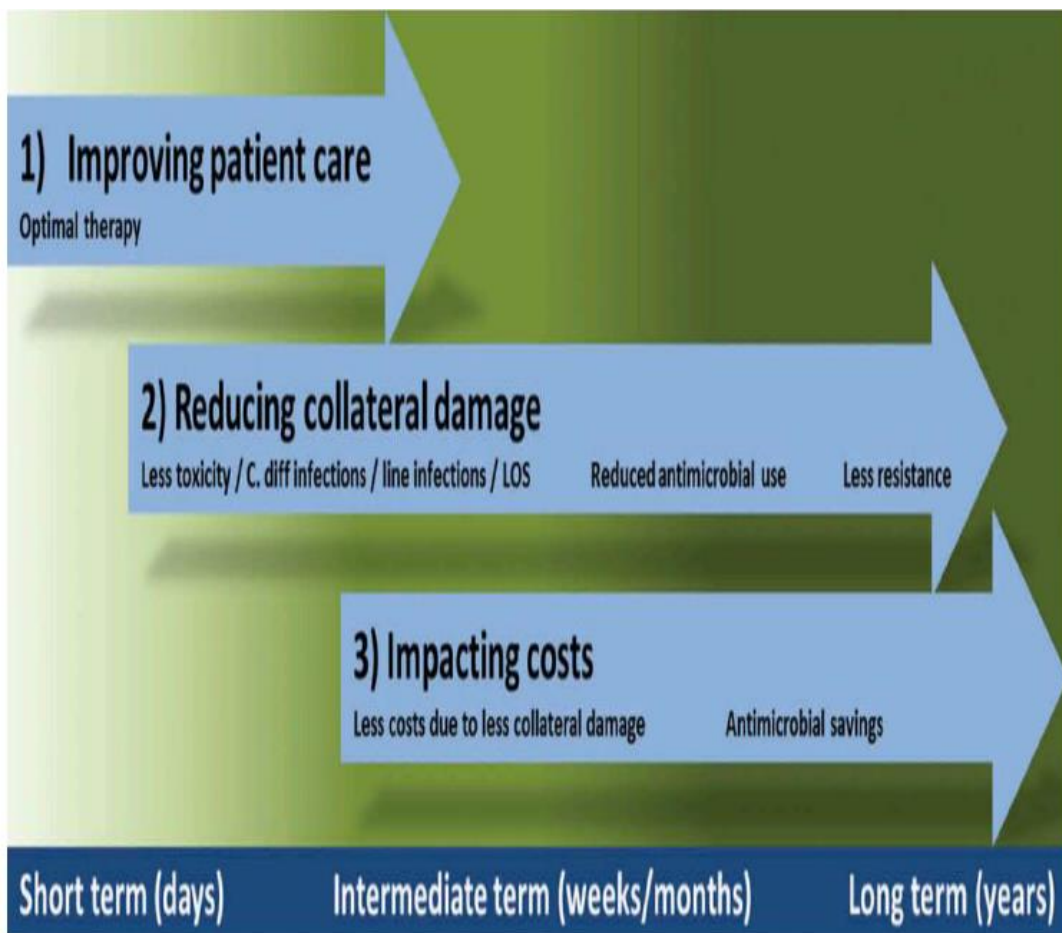
PENETRAZIONE ANTIBIOTICI IN VARI DISTRETTI

CLASSE/FARMACO	POLMONI	VIE BILIARI	VIE URINARIE	PROSTATA	OSSA	CUTE	MENINGI
Aminoglicosidi	+	+	++	X	X	+	X
Carbapenemici	++	+/-	++	++	+	++	+ (**)
Cefalosporine	+	+	++	++	+	++	+ (**)
Cotrimoxazolo	+++	++	++	++	+	++	+
Daptomicina	X (*)	+	++	+	++	++	X
Ertapenem	++	++	++	++	+	++	X
Fluorochinoloni	++	++	++	++	++	++	++
Linezolid	++	+	+	+	++	++	++
Piperacillina	++	++	++	+	+	++	+ (**)
Penicillina	++	+ (**)	++	X	X	++	+ (**)
Rifampicina	+++	++	++	X	++	+	+
Teicoplanina	++	+	++	X	++	++	X
Tigeciclina	+	++	++	+	+	++	X
Vancomicina	+	+	++	X	++	++	X

(*) non utilizzabile perché inattivata dal surfactante polmonare

(**) richieste alte dosi

X non raggiunge concentrazioni efficaci



Colonization vs. Infection

Narrow vs. Broad Spectrum Therapy

Antibiotic Resistance

Monotherapy vs. Combination Therapy

PO and IV-to-PO Switch Antibiotic Therapy

Antibiotic De-escalation

PK-PD Considerations

Infezione versus malattia infettiva

INFEZIONE

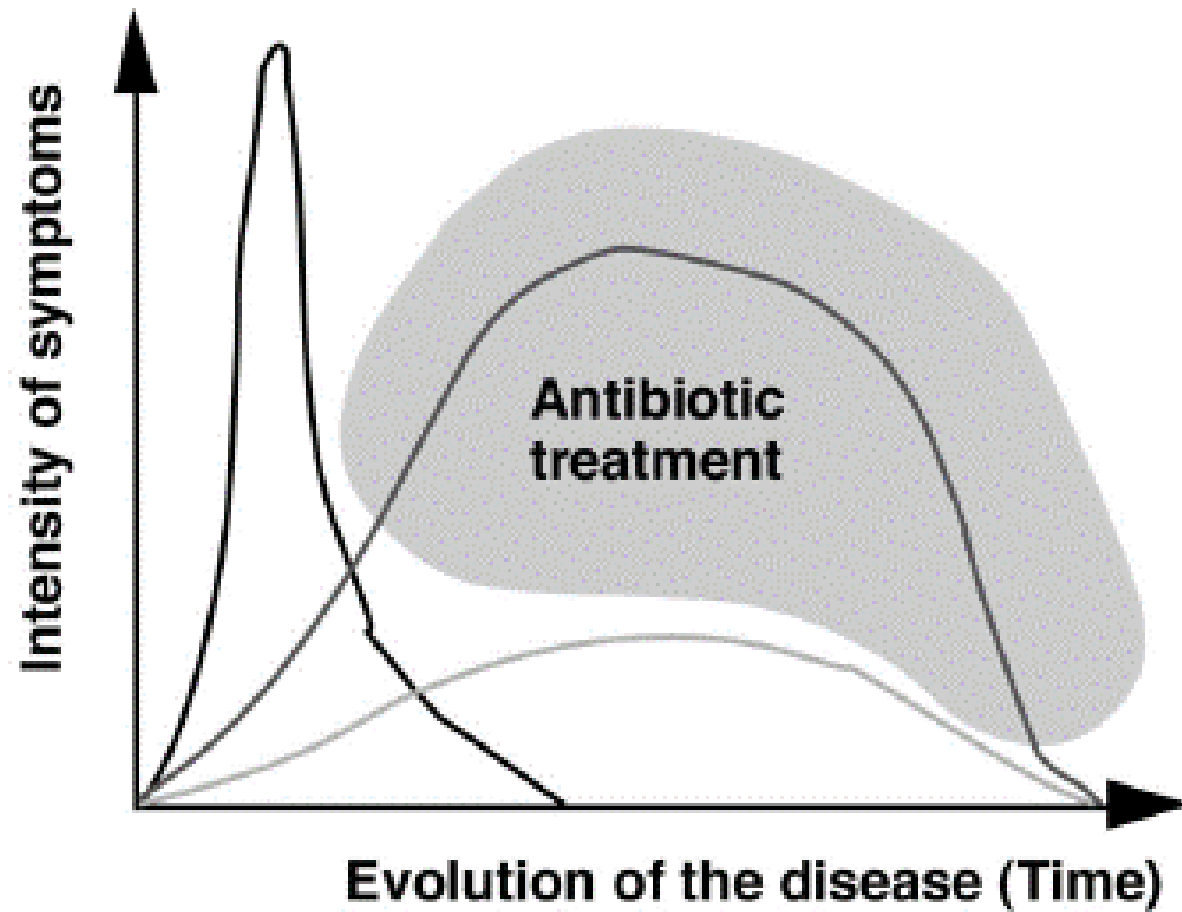


- ❖ Interazione di un microrganismo e un ospite recettivo (uomo, animale)
- ❖ Implica la replicazione dell'agente nell'ospite
- ❖ Consente la eliminazione dei patogeni (diffusione)
- ❖ Determina la comparsa di anticorpi
- ❖ All'infezione non segue necessariamente la malattia

MALATTIA INFETTIVA



- ❖ È l'espressione clinica dell'infezione



Colonizzazione, infezione inapparente, malattia infettiva

Colonizzazione: il microrganismo è presente sulla superficie del corpo (pelle o mucose) e si riproduce in maniera sufficiente a mantenere la sua numerosità senza determinare alcuna reazione nell'ospite.

Infezione inapparente: il microrganismo si moltiplica, causa una reazione misurabile (come la produzione di anticorpi specifici) ma non è rinvenibile clinicamente.

Malattia infettiva: quando l'infezione porta ad una malattia clinicamente evidente, con sintomi e segni fisici.

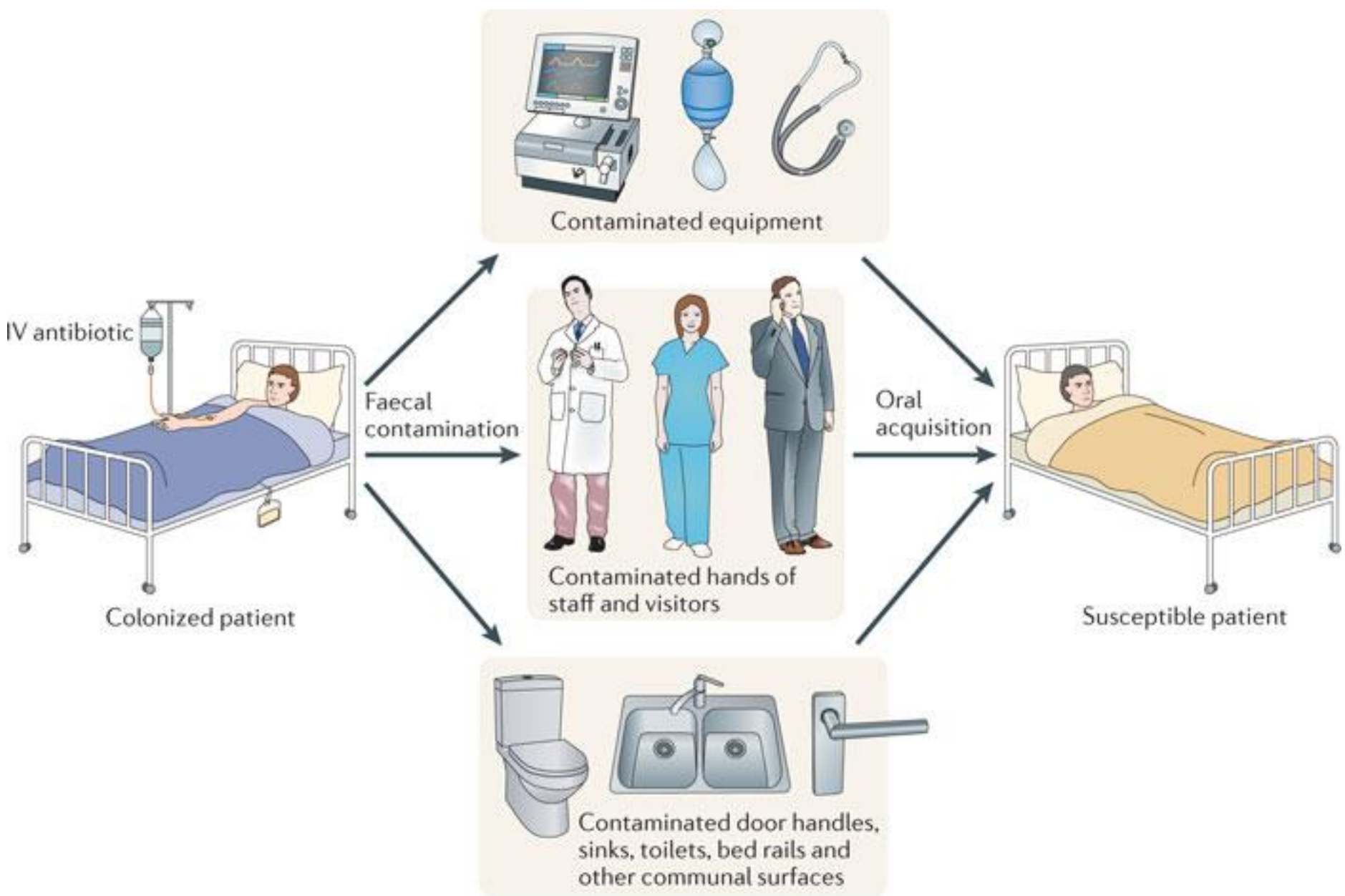


Effetto Iceberg



Table 1: Persistence of clinically relevant bacteria on dry inanimate surfaces.

Type of bacterium	Duration of persistence (range)	Reference(s)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 days to 5 months	[18, 25, 28, 29, 87, 88]
<i>Bordetella pertussis</i>	3 – 5 days	[89, 90]
<i>Campylobacter jejuni</i>	up to 6 days	[91]
<i>Clostridium difficile</i> (spores)	5 months	[92–94]
<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i>	≤ 30 hours	[14, 95]
<i>Chlamydia psittaci</i>	15 days	[90]
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7 days – 6 months	[90, 96]
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	1–8 days	[21]
<i>Escherichia coli</i>	1.5 hours – 16 months	[12, 16, 17, 22, 28, 52, 90, 97–99]
Enterococcus spp. including VRE and VSE	5 days – 4 months	[9, 26, 28, 100, 101]
<i>Haemophilus influenzae</i>	12 days	[90]
<i>Helicobacter pylori</i>	≤ 90 minutes	[23]
<i>Klebsiella</i> spp.	2 hours to > 30 months	[12, 16, 28, 52, 90]
<i>Listeria</i> spp.	1 day – months	[15, 90, 102]
<i>Mycobacterium bovis</i>	> 2 months	[13, 90]
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1 day – 4 months	[30, 90]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 – 3 days	[24, 27, 90]
<i>Proteus vulgaris</i>	1 – 2 days	[90]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 hours – 16 months; on dry floor: 5 weeks	[12, 16, 28, 52, 99, 103, 104]
<i>Salmonella typhi</i>	6 hours – 4 weeks	[90]
<i>Salmonella typhimurium</i>	10 days – 4.2 years	[15, 90, 105]
<i>Salmonella</i> spp.	1 day	[52]
<i>Serratia marcescens</i>	3 days – 2 months; on dry floor: 5 weeks	[12, 90]
<i>Shigella</i> spp.	2 days – 5 months	[90, 106, 107]
<i>Staphylococcus aureus</i> , including MRSA	7 days – 7 months	[9, 10, 16, 52, 99, 108]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 – 20 days	[90]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 days – 6.5 months	[90]
<i>Vibrio cholerae</i>	1 – 7 days	[90, 109]



Antimicrobial stewardship - IN SINTESI

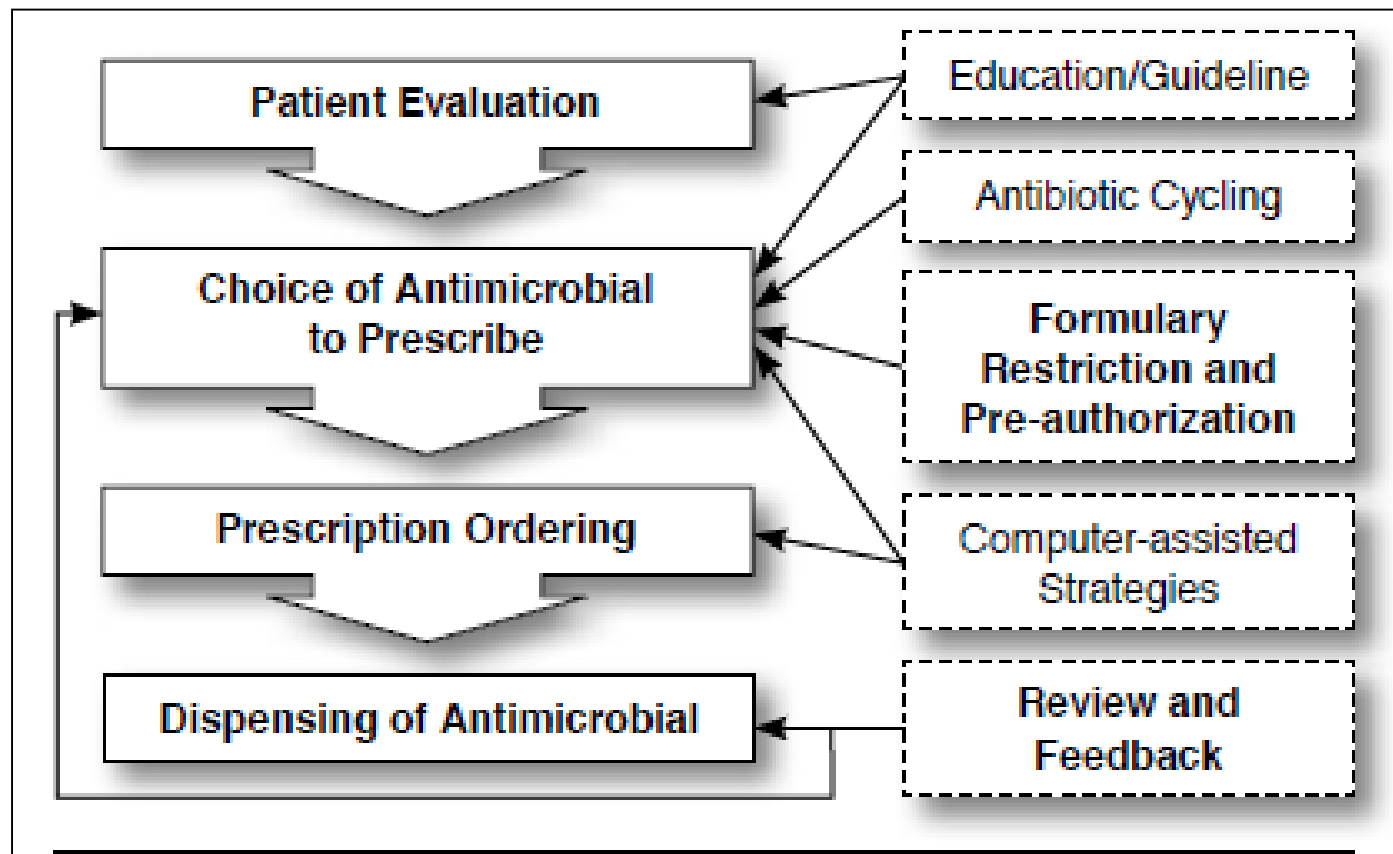
OBIETTIVO GENERALE:

miglioramento della qualità della assistenza legata all'uso corretto degli antibiotici in ambiente ospedaliero

OBIETTIVI SPECIFICI:

- monitoraggio dell'uso degli antibiotici in ospedale, ad intervalli prestabiliti
- monitoraggio delle resistenze batteriche
- allestimento di linee guida di terapia antibiotica per le infezioni più frequenti e per l'uso corretto degli antibiotici più correntemente usati
- restrizioni mirate del formulario degli antibiotici/antifungini e prescrizioni guidate
- rapporti scritti di *feed-back* ai reparti, ad intervalli di tempo prestabiliti
- incontri periodici di formazione sul tema

STEWARDSHIP STRATEGIES



MacDougall C & Polk RE. *Antimicrobial stewardship programs in health care systems*. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 638-56

Antibimicrobial stewardship - IN SINTESI

ATTIVITA'

- verifiche prospettiche su antibiotico-terapia, proposte di interventi, invio di *feedback*
- formazione di farmacisti, medici, e infermieri su conoscenze basiche di antibiotico-terapia
- promozione di semplificazione e *de-escalation* della terapia antibiotica in base ai risultati microbiologici
- miglioramento della prescrizione antimicrobica attraverso la disponibilità di supporto clinico infettivologico
- assistenza alle attività di controllo delle infezioni e alla sorveglianza dei microrganismi resistenti

RISULTATI ATTESI:

- controllo e diminuzione della spesa per gli antibiotici
- controllo e diminuzione delle resistenze batteriche
- controllo e diminuzione degli effetti collaterali legati all'uso degli antibiotici

LA PRATICA DELLA STEWARDSHIP

STRATEGIE SUPPLEMENTARI:

- **Ottimizzazione della dose** in base a:
 - caratteristiche del pz. (età, funzione renale, peso, etc.)
 - microbiologia (agente eziologico)
 - sito d'infezione (es., meningite, endocardite)
 - caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'antibiotico (es., infusione continua di β -lattamici, aminoglicosidi in dosi frazionate, dosi aumentate di fluorochinoloni)
- **Scalaggio** (*de-escalation, step-down*)
 - sospensione di uno o più antibiotici una volta disponibili gli esiti dell'esame colturale
 - sospensione definitiva della terapia antibiotica in base a criterio clinico e/o negatività degli esami colturali (es. VAP)



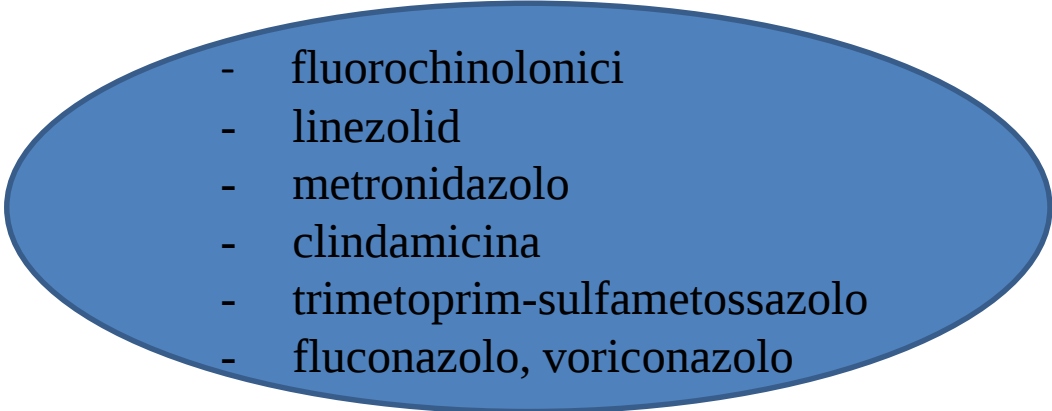
riduzione dell'esposizione agli antibiotici (con conseguente selezione di resistenze) e dei loro costi

LA PRATICA DELLA STEWARDSHIP

STRATEGIE SUPPLEMENTARI:

- **Conversione terapia parenterale-terapia orale (*switch*)**

L'ottima biodisponibilità di alcuni antimicrobici, ad es.:

- 
- fluorochinoloni
 - linezolid
 - metronidazolo
 - clindamicina
 - trimetoprim-sulfametossazolo
 - fluconazolo, voriconazolo

permette il passaggio alla terapia P.O. in base a criteri clinici pre-definiti



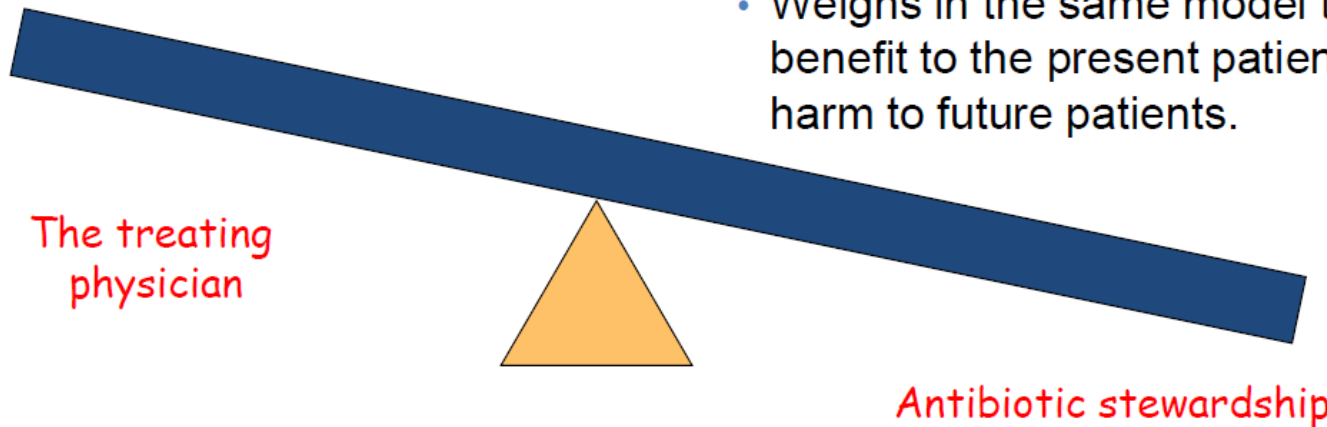
RIDUZIONE DI:

- durata della degenza
- costi dell'assistenza
- complicanze legate alla necessità di accesso venoso

Tension between the present patient and future patients

- Prescribes antibiotics for the present patient

- Takes responsibility for all (present and future) patients
- Weighs in the same model the benefit to the present patient vs harm to future patients.



courtesy of Prof. M. Paul

Grazie