

Clinica medica, geriatria e reumatologia

Le integrazioni in corsivo provengono da materiali degli anni precedenti.

Testi di riferimento

- Harrison, consigliata la versione inglese;
- Cecil
- Rugarli

Negli ultimi 50 anni la clinica medica ha subito un cambiamento di approccio: se prima l'unitarietà del quadro morboso era fondamentale nella valutazione del paziente (l'insieme dei segni e sintomi erano ricondotti ad un'unica patologia) e la patologia principale era l'unica che *influiva sulla vita del paziente e che determinava sul piano amministrativo il ricovero, le spese, gli interventi effettuati a fini diagnostici e terapeutici nel corso del ricovero*, oggi può capitare un quadro clinico simile, ma più frequentemente si avrà una frammentazione del quadro morboso, soprattutto con l'avanzare dell'età.

L'approccio alla clinica medica deve quindi tener conto del malato complesso, inteso come malato il cui stato di salute dipende da numerose variabili mediche, funzionali, sociali. Ciò è alla base del concetto di multi-morbilità. Il concetto di multi-morbilità consiste nel riconoscimento della pari dignità delle malattie coesistenti in quanto, concentrandoci solo sulla malattia principale, rischieremo di sottovalutare altri aspetti dello stato di salute che invece sono altrettanto meritevoli di considerazione.

Linee guida

Realizzare l'insufficienza dell'approccio olistico nella pratica medica è stato fondamentale per la successiva richiesta di linee guida prodotte da singole società scientifiche o in collaborazione, che garantiscono una cornice di riferimento all'operato medico.

Livelli di evidenza

- *A: dati che derivano da multipli trials randomizzati o metanalisi;*
- *B: dati che derivano da un solo trial randomizzato o da un grande studio non randomizzato;*
- *C: I dati derivano da opinioni di esperti, piccoli studi, studi retrospettivi o da registri.*

Classi di raccomandazione

- *Classe I: evidenza e/o generale concordanza sul trattamento o su una determinata procedura;*
- *Classe II: divergenza di opinioni;*
 - *A: evidenze maggiori;*
 - *B: evidenze meno stabilite;*
- *Classe III: concordanza sul fatto che il farmaco o la procedura non siano raccomandati.*

Un fenomeno è tanto più solido e veritiero quanto più c'è concordanza tra tre livelli di osservazione:

1. Livello epidemiologico,
2. Livello clinico,
3. Livello della ricerca di base.

La compresenza di questi tre livelli di evidenza sono garanzia di "quasi" certezza delle azioni conseguite.

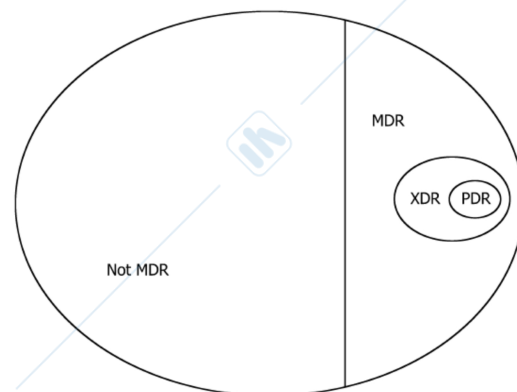
Antibiotico terapia e resistenza

L'applicazione della terapia antibiotica è uno dei più frequenti atti medici e una delle più comuni cause di eventi avversi correlati; un esempio eclatante è la colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile* causata nella maggior parte dei casi proprio dalla terapia antibiotica non appropriata.

Definizione

La classificazione distingue diverse classi di batteri sulla base del numero di antibiotici verso cui ciascun germe presenta resistenza¹.

- **Not MDR:** germi che non presentano resistenza, definiti **sensibili**;
- **MDR – Multi Drug resistant:** resistenza da parte di un germe ad almeno 1 agente antimicrobico in almeno 3 categorie di antimicrobici; frequente riscontro, condizione problematica, ma gestibile;
- **(X)EDR – Extensively Drug resistant:** resistenza da parte di un germe a tutte le categorie di antimicrobici tranne 2; condizione più drammatica;
- **PDR – Pan Drug resistant:** non c'è alcuna sensibilità ad alcun farmaco.



I germi più frequentemente riscontrati in pratica clinica con resistenza sono i seguenti:

TABLE 6. Definitions for multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pandrug-resistant (PDR) bacteria

Bacterium	MDR	XDR	PDR
<i>Staphylococcus aureus</i>	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 1 ^a	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 1.	Non-susceptibility to all agents in all antimicrobial categories for each bacterium in Tables 1–5
<i>Enterococcus</i> spp.	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 2	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 2.	
Enterobacteriaceae	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 3	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 3.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 4	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 4.	
<i>Acinetobacter</i> spp.	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in ≥3 antimicrobial categories listed in Table 5	The isolate is non-susceptible to at least 1 agent in all but 2 or fewer antimicrobial categories in Table 5.	

^aAll MRSA isolates are defined as MDR because resistance to oxacillin or ceftioxin predicts non-susceptibility to all categories of β-lactam antimicrobials listed in this document, with the exception of the anti-MRSA cephalosporins (i.e. all categories of penicillins, cephalosporins, β-lactamase inhibitors and carbapenems currently approved up until 25 January 2011).
http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx.

I più frequenti sono sicuramente lo Stafilococco e la Klebsiella. Un altro patogeno frequente non citato in tabella è il Proteus.

Studi europei dimostrano che l'Italia si situa in una cattiva posizione per quanto riguarda l'uso di antibiotici e l'induzione di resistenze.

Per molti anni si era pensato che bastasse produrre nuovi antibiotici per combattere i germi resistenti: tale concezione è sbagliata. Infatti, si giunge abbastanza velocemente (pochi anni), anche per i nuovi antibiotici, allo sviluppo di una resistenza.

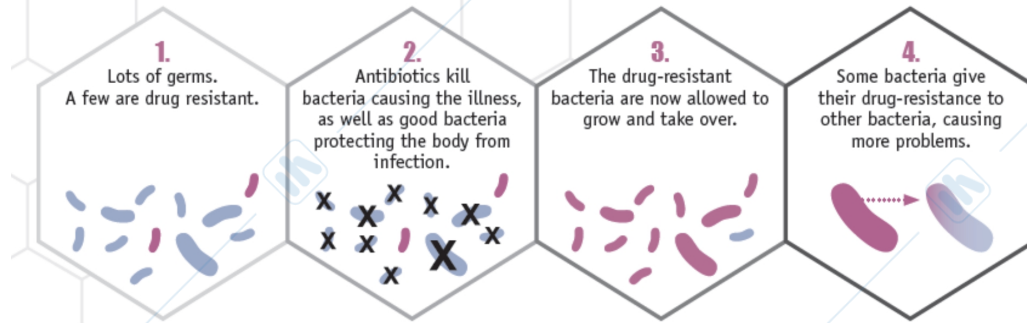
Questo concetto non vale per tutti gli antibiotici: vi sono, infatti, alcuni antibiotici (per lo più i vecchi) in cui la resistenza si è sviluppata tardivamente, come per la Streptomycina, il Cloramfenicolo, la Vancomicina e l'Eritromicina. Oggi non è più così: più recente è l'antibiotico, più velocemente si sviluppa la resistenza.

Timeline of antibiotic introduction and identified resistance⁸

Antibiotic	Introduction year	Year resistance identified	Bacteria resistance identified
Penicillin	1943	1940	Staphylococcus
Methicillin	1960	1962	Staphylococcus
Ceftazidime	1985	1987	Enterobacteriaceae
Levofloxacin	1996	1996	Pneumococcus
Linezolid	2000	2001	Staphylococcus
Ceftaroline	2010	2011	Staphylococcus

1 Uno studio "alternativo" ha voluto mettere in correlazione l'aumento della percentuale di germi farmaco-resistenti con la corruzione societaria: più alta è la corruzione della società, maggiore è la percentuale rilevata di germi resistenti, in quanto la corruzione si esplica in molteplici frangenti, fra cui il mancato rispetto delle regole, compreso l'uso degli antibiotici e la loro errata applicazione.

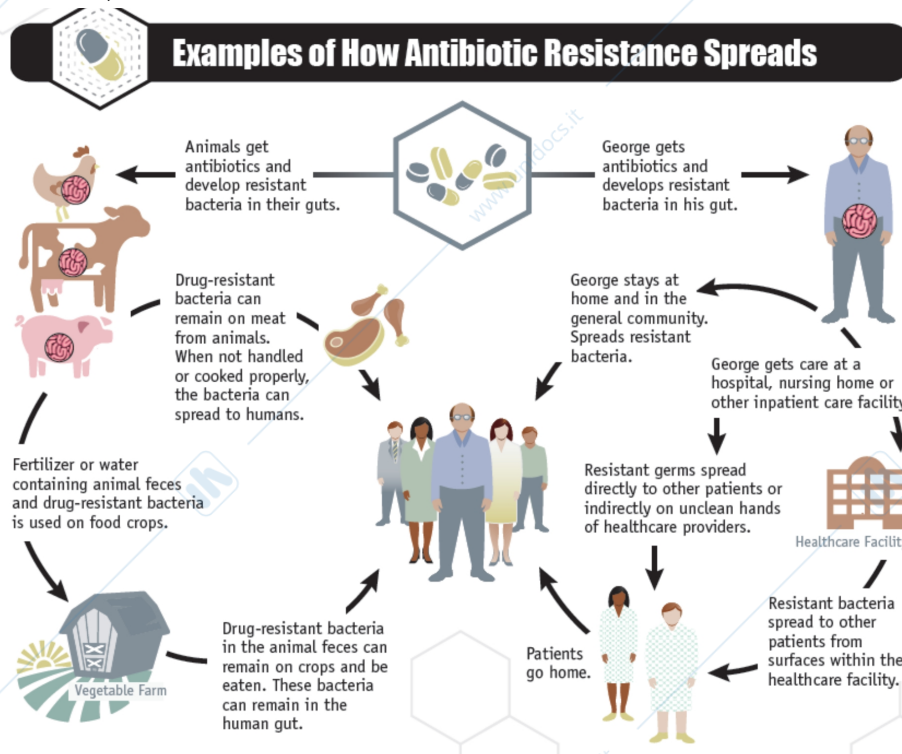
Meccanismi di resistenza



La popolazione batterica di partenza è eterogenea, con solo alcuni batteri potenzialmente resistenti. Gli antibiotici eliminano i germi sensibili, mentre i resistenti sopravvivono e si moltiplicano, prevalendo sugli altri batteri e modificando la flora in quella sede. Ciò conduce alla **selezione naturale** del germe resistente.

Le colonie resistenti che ne derivano si diffondono con due (tre) modalità:

- **Diffusione mediata dall'uomo:** tutte le misure igieniche e di prevenzione attuate in medicina agiscono contro questa tipologia di diffusione;
- **Diffusione mediata da alimenti** di primo (cereali, vegetali, frutta) e secondo livello (alimenti che hanno come substrato quelli di primo livello: carne, pesce, uova, etc); questa fonte di diffusione non è trascurabile: una temibile complicanza è la sindrome emolitico-uremica da *E. coli*, sebbene esistano molteplici casi altrettanto gravi (es: diffusione della resistenza ai chinolonici dopo il loro uso dissennato negli allevamenti animali);
- **Contaminazione ambientale:** studio con campionamento dell'acqua fluviale lungo il corso del Danubio e rilevazione di *Pseudomonas* con variabile spettro di resistenza.
- **Food is also a source of infection that could affect the development of resistance.**
 - More meals are prepared outside the home.
 - Contamination goes unnoticed until infection has started.
 - Outbreaks of *Escherichia coli* O157 in spinach and lettuce in the US.
 - As the number of foodborne infections increases, so does the use of antibiotics.
 - Causes an increase in the development of resistance.

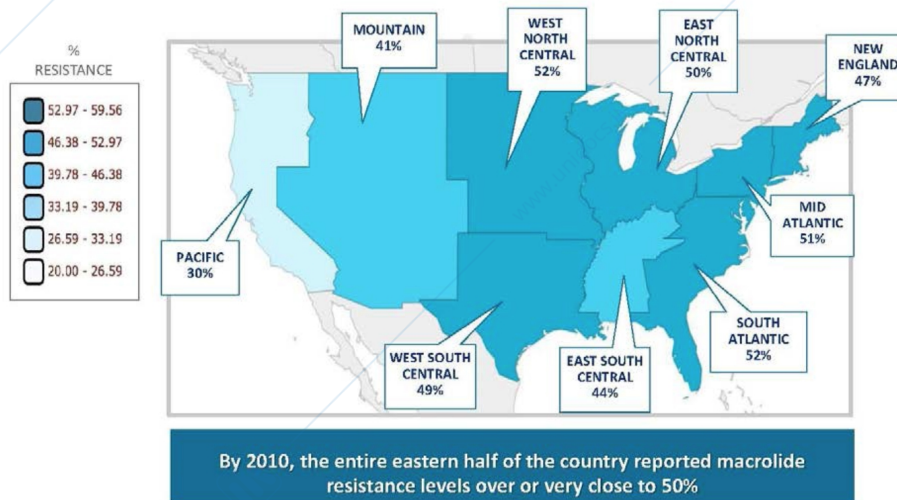


Gradiente geografico

Può essere presente un gradiente geografico di resistenza: uno studio americano sulla diffusione dello *S. pneumoniae* (germe con il più alto impatto sull'uomo) mostra una spiccata differenza tra gli stati. È importante utilizzare questa conoscenza nella pratica clinica, dove il medico deve adattare la scelta terapeutica sia alla tipologia di infezione che alle caratteristiche epidemiologiche di diffusione dell'antibiotico-resistenza.

Be aware of regional variability in the prevalence of resistance: the example of *S pneumoniae*

Regional US Macrolide Resistance of *S pneumoniae* (2010)



Il Campus ha un comitato, il CIO (comitato infezioni ospedaliere) che ha lo scopo di raccogliere dati sulle infezioni e sui regimi di trattamento, rendendo disponibili le informazioni per la consultazione.

Fattori di rischio

Condizioni predisponenti l'infezione di germi antibiotico-resistenti:

- **Chemioterapia:** il rischio di infezione è maggiore quando la conta dei globuli bianchi è bassa; in questi pazienti qualsiasi infezione può velocemente diventare seria e una terapia antibiotica efficace è indispensabile per proteggere il paziente da severe complicanze o morte;
- **Chirurgia complessa:** bypass coronarico, protesi articolari e altre chirurgie complesse hanno elevato rischio di infezione sul sito chirurgico; queste possono complicare il post chirurgico causando ulteriori patologie, stress, elevati costi o la morte del paziente; la profilassi antibiotica è raccomandata prima di alcuni interventi (cardiochirurgia e chirurgia ortopedica);
- **Artrite reumatoide:** il sistema immunitario del paziente risente della patologia; inoltre i farmaci utilizzati nella patologia indeboliscono il sistema immunitario;
- **Dialisi (end-stage renal disease):** aumentato rischio di infezioni ematiche a causa dell'indebolimento del sistema immunitario e dell'aumentata frequenza nell'uso di cateteri o aghi. Le infezioni rappresentano la seconda causa di morte dei pazienti in dialisi e determinano un peggioramento della patologia cardiaca, prima causa di morte in dialisi;
- **Trapianto di organi o midollo osseo.**

L'aumentato rischio è dovuto a:

- Terapia antibiotica protratta nel tempo;
- Maggiore esposizione a fonti di contaminazione;
- Difetto del sistema immunitario.

Maggiori classi di antibiotici

Beta-lattamici (penicilline e cefalosporine): agiscono inattivando la sintesi del peptidoglicano (parete batterica); vengono inattivati attraverso:

- Produzione di beta-lattamasi;
- Bassa attività recettoriale (internalizzazione: *l'enzima PBP-Penicillin Binding Protein diventa a bassa affinità per il farmaco*);
- Diminuzione del trasporto.

Se l'antibiogramma indica la presenza di un germe produttore di beta-lattamasi, questo sarà sicuramente resistente ai beta-lattamici; viceversa un germe beta-lattamasi negativo non necessariamente risponderà al trattamento con beta-lattamici, dal momento che può presentare altri meccanismi di

resistenza. La persistenza della sintomatologia febbrile e infiammatoria in corso di terapia antibiotica indica la resistenza del germe che si sta cercando di eradicare al trattamento attuato.

	Mechanism of action	Major resistance mechanisms
Beta-lactams	Inactivate PBPs (peptidoglycan synthesis)	• Beta-lactamases • Low affinity PBPs • Decreased transport
Glycopeptides	Bind to precursor of peptidoglycan	• Modification of precursor
Aminoglycosides	Inhibit protein synthesis (bind to 30S subunit)	• Modifying enzymes (add adenyl or PO ₄)
Macrolides	Inhibit protein synthesis (bind to 50S subunit)	• Methylation of rRNA • Efflux pumps
Quinolones	Inhibit topoisomerases (DNA synthesis)	• Altered target enzyme • Efflux pumps

Glicopeptidi: si legano ai precursori del peptidoglicano, agendo a monte dei beta-lattamici; possono perdere efficacia se il germe modifica le caratteristiche dei precursori.

Aminoglicosidi: inibiscono la sintesi proteica agendo sulla subunità ribosomiale 30S; in passato sono stati molto temuti per l'insufficienza renale (amicacina, gentamicina, canamicina, dobramicina). Questa categoria di farmaci possiede l'effetto *post antibiotico*: l'efficacia dell'antibiotico perdura dopo la somministrazione del farmaco per lungo tempo; un'unica dose in bolo di amicacina spesso ha infatti un effetto eradicante. Sono soggetti a resistenza a causa della presenza di "enzimi modificanti".

Macrolidi: inibiscono la sintesi proteica agendo sull'unità ribosomiale 50s; fondamentali nelle infezioni da germi intracellulari (Chlamydia); sono esposti a due meccanismi di resistenza:

- Metilazione dell'rRNA;
- Pompe di efflusso: meccanismo di resistenza particolarmente pericoloso; oltre ad eliminare l'antibiotico, eliminano dei metaboliti essenziali per la vita della cellula; la loro eliminazione rende la cellula ipometabolica/ipoattiva, con una ridotta sensibilità a qualsiasi tipo di danno, compreso l'attacco da parte del sistema immunitario. Nella fase di quiescenza è molto difficile intervenire e la migliore soluzione è interrompere la terapia antibiotica. (vedi più avanti)

Chinolonici: agiscono inibendo le topoisomerasi (sintesi del DNA); i meccanismi di resistenza sono due, riscontrati con maggiore frequenza contro i farmaci più recenti²:

- Alterazione del target enzimatico;
- Pompe di efflusso.

Quindi mentre beta lattamici e glicopeptidi agiscono sulla membrana, gli altri antibiotici intervengono nel metabolismo cellulare.

Per macrolidi e chinolonici si ha una somiglianza, in quanto entrambi subiscono il meccanismo di resistenza della pompa di efflusso: ciò deriva dal fatto che entrambi hanno un'alta diffusibilità intracellulare (tant'è che sono antibiotici che agiscono contro la Chlamydia, che è un germe intracellulare).

2 Un esempio è dato dalla Moxifloxacin, il farmaco più recente della famiglia dei chinolonici; prometteva maggiore efficacia dei suoi predecessori (Ciprofloxacina e Levofloxacina). In realtà la Moxifloxacin induce resistenza crociata maggiore. *Non sempre nuovo è meglio.*

Sviluppo della resistenza adattativa

L'antibiotico esercita una pressione selettiva e i batteri reagiscono in vario modo a tale pressione.

Possiamo distinguere determinanti primari e secondari (o co-determinanti) della resistenza adattativa:

Determinanti primari

- **Presenza di un gradiente di concentrazione** (ascesso, flemmone): un difetto di diffusibilità intrinseco alle condizioni del paziente o della malattia determina una eterogenea distribuzione dell'antibiotico.
- **Contatto con concentrazioni sub-inibitorie**: la somministrazione di quantità insufficienti di antibiotico facilmente innesca fenomeni di resistenza.

Questi due determinanti dipendono fortemente dal medico: il farmaco giusto, alla dose giusta, a cui il germe è adeguatamente sensibile, e la tempistica giusta nella somministrazione evitano la presenza di concentrazioni sub-inibitorie (alcuni farmaci hanno un effetto post-inibitorio -come gli aminoglicosidi, che hanno bisogno di un picco di somministrazione- ed altri antibiotici, invece, necessitano del mantenimento di dosi continuativamente elevate).

Determinanti secondari

- **Modificazione epigenetica**: modificazione dell'espressione genica secondaria all'interazione ambientale.
- **Tasso di mutazione**: *elevato tasso di mutazione, amplificazione genica e presenza di pompe di efflusso (che possono essere in parte geneticamente determinate e in parte il frutto di trattamenti inadeguati).*
- **Produzione del biofilm**: questo va ad alterare la diffusione sia dell'antibiotico che dei nutrienti; la conseguenza è l'instaurarsi di una condizione di eterogeneità metabolica delle cellule (come nella pompa di efflusso), favorendo l'instaurarsi della resistenza.

È importante tenere presente che un antibiotico può tornare efficace. Se, dopo una condizione induttrice di antibiotico-resistenza, si ripristina la condizione ottimale attraverso una fase di sospensione del farmaco, non di rado questo può tornare efficace.

Partendo da una prima piastra standard e somministrando un picco di antibiotici, viene selezionato un primo gruppo di germi resistenti. Con una nuova somministrazione di antibiotico, i germi resistenti aumenteranno ancora. Se, però, si sospende la somministrazione del farmaco, i germi resistenti tenderanno a diminuire. Non sempre questa attesa/sospensione del farmaco conduce alla morte del paziente, perché spesso basta migliorare la nutrizione e migliorare globalmente le condizioni del soggetto per far sì che l'organismo sviluppi una certa resistenza verso il germe. Quindi la resistenza è facilmente inducibile, ma è anche reversibile.

Esistono anche degli antibiotici che facilitano il ripristino della sensibilità (es: Colistina che, attraverso la modificazione epigenetica, non agisce tanto eradicando il germe, quanto più aumentandone la sensibilità agli antibiotici).

Pompa di efflusso

Uno dei meccanismi di resistenza più importanti nei confronti di antibiotici che agiscono a livello intracellulare, come i chinolonici e i macrolidi, è la pompa di efflusso. Essa elimina l'antibiotico dalla cellula. Questa pompa è usata anche dalle sostanze nutritive: è come se il germe sacrificasse parte del suo metabolismo per eliminare l'antibiotico. Il germe, quindi, va in quiescenza metabolica, per cui lo sviluppo di una resistenza, in una fase piuttosto lunga, non si associa ad eventi eclatanti sul piano clinico. È invece una fase blanda, in cui l'infezione resta nell'ombra per poi esplodere di colpo. Per questo, quando vi trovate di fronte ad un paziente che prima aveva 39-40 °C di febbre, che dopo un trattamento antibiotico scompare, per poi essere seguita da una febbricola (37,6- 37,8°C) dovete sospettare o la comparsa di una nuova e differente condizione patologica (come una micosi) o molto spesso il paziente sta albergando

una resistenza agli antibiotici.

Fasi di sviluppo dei batteri: 1. Fase di latenza (quiescenza) 2. Fase di crescita esponenziale 3. Fase stazionaria 4. Fase di declino Quando il germe è sensibile all'antibiotico? Nella fase esponenziale.

A causa della resistenza, molti germi tornano nella fase 1 (ovvero quella di quiescenza): ecco perché non si riesce a sconfiggere l'infezione. In questo caso, infatti, pur usando farmaci che vincono la resistenza, può esserci un difetto di risposta. Questo è un concetto importante in quanto a volte io do l'amikacina per sconfiggere uno Pseudomonas, che si è dimostrato sensibile, ma magari non succede niente, e passano 24-48-72h senza alcun risultato. A 72 ore, magari, il paziente inizia a migliorare: questo è dovuto al fatto che il germe inizia a rispondere anche se si trova in fase 1 (la risposta è ritardata). Se uno viene preso dal panico, e inizia a cambiare l'antibiotico prima che siano trascorse le 72h, allora finisce per peggiorare la situazione.

Aiuvanti degli antibiotici: Idantoina e dicumarinici

Esiste la possibilità di associare l'idantoina (un antiepilettico) all'antibiotico per bloccare la pompa di efflusso: essa sembrerebbe avere un effetto inibente tale pompa. Proprio perché agisce contro tale pompa, può essere usata solo con chinolonici o macrolidi, ma comunque non dà la certezza di efficacia, in quanto, come abbiamo visto, il meccanismo di resistenza dato dalla pompa di efflusso è il principale, ma non l'unico. I dicumarinici hanno azione analoga all'idantoina.

Batteri produttori di biofilm ed "effetto santuario":

- Ostacolo alla diffusione dell'antibiotico negli strati interni della cellula;
- Secrezione di peptidi anti-microbici dagli strati esterni;
- Eterogeneità nella disponibilità dei nutrienti >> eterogeneità genetica e metabolica.

Pseudo-resistenza

L'inefficacia di un antibiotico non è sempre sinonimo di resistenza. Si parla di resistenza quando il germe ha delle caratteristiche biochimiche, immunologiche ed enzimatiche che gli permettono di resistere all'antibiotico e non quando, avendo dato l'antibiotico teoricamente efficace, non c'è risposta nel paziente. Più verosimilmente:

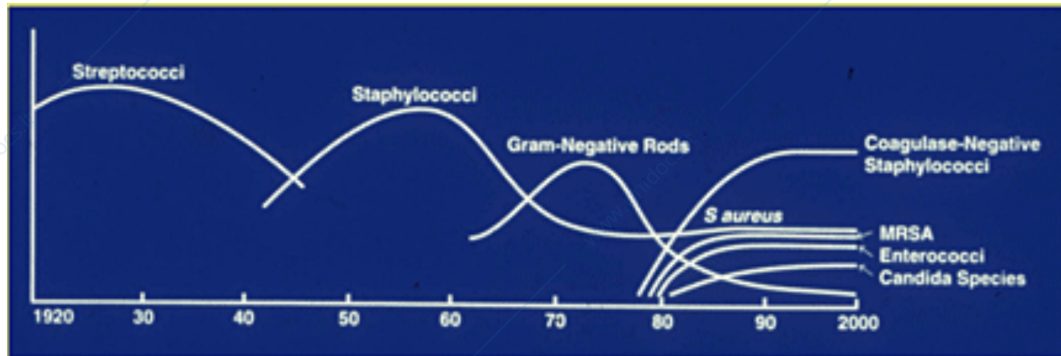
- Scelta errata dell'antibiotico o della via di somministrazione: in caso di infezione al SNC è necessario un farmaco in grado di diffondere attraverso la barriera emato-encefalica.
- La dose somministrata non è sufficiente a raggiungere la concentrazione critica tissutale.
- La clearance del farmaco è influenzata dal metabolismo epatico o renale.
- Presenza di interazione farmacocinetica inibitoria: esistono induttori enzimatici come i barbiturici in grado di accelerare il metabolismo epatico di diversi antibiotici, mentre gli azolici hanno un effetto opposto.
- Diffusibilità d'organo dell'antibiotico ottimale: in corso di osteomielite da stafilococco la Vancomicina non diffonde sempre benissimo, la Tigeciclina ha una diffusibilità migliore; gli aminoglicosidi lavorano meglio a pH basico, per cui sono ottimali nelle infezioni del tratto urinario (per la presenza di ureasi che alcalinizzano le urine), mentre sono sconsigliati nelle infezioni respiratorie.
- Aderenza del paziente alla terapia.
- Certezza sulla tipologia di infezione: spesso sintomi che sembrano infettivi e microbici sono invece infettivi e micotici, oppure non infettivi. I funghi sono patogeni frequenti in pazienti già sottoposti a terapia antibiotica o defedati.

Esistono misure minime per sospettare un'infezione micotica, tra cui:

- Cavo orale: presenza di mugugno, disfagia, ridotto appetito sono indicativi della presenza di una micosi gastro-esofagea;

- Analisi ife fungine nelle urine, segno indiretto di micosi sistemica.
- Latenza di risposta: l'antibiotico necessita di una certa quantità di tempo per avere effetto: differenti infezioni presentano un differente cronogramma.
- Situazioni complesse, come nel caso dei malati ventilati (VAP): può mancare la risposta ad una terapia empirica in quanto l'infezione può essere causata da altri agenti eziologici come Herpes virus, Citomegalovirus, Acanthamoeba, Aspergillo, Candida, etc.

Dal 1920 ad oggi le prevalenze delle infezioni di antibiotico-resistenza hanno subito dei cambiamenti: si è passati dalla monospecie resistente alla polispecie. Mentre prima si era più preparati a contrastare germe e possibile resistenza, oggi la difficoltà è maggiore sia in termini di diagnosi che di trattamento della resistenza.



Casi selezionati di antibiotico resistenza

Enterococco

I due ceppi più frequenti sono l' Enterococcus faecalis ed Enterococcus faecium: tendono a sviluppare resistenza verso i beta lattamici (sia verso le penicilline che verso le cefalosporine), comunemente resistenti alla vancomicina (glicopeptide) e sono intrinsecamente resistenti agli aminoglicosidi. Se combiniamo una dose molto alta di ampicillina e un aminoglicoside, riusciamo ad avere un effetto moltiplicativo e non semplicemente additivo. Infatti, in mono-somministrazione sarebbero poco efficaci, mentre in questo modo si riesce, non di rado, a superare la resistenza (meccanismi d'azione differenti e complementari).

La resistenza va vista sempre come specifica per quel determinato antibiotico, ma il sinergismo di due antibiotici (verso cui si ha una resistenza) può in parte consentire di superare il problema.

Farmaci utilizzabili contro VRE (Enterococco Vancomicina Resistente):

- Linezolid che ha una eliminazione epatica
- Daptomicina, poco attiva nelle infezioni polmonari
- Tedizolid solo per le infezioni dei tessuti molli.

Quando il paziente ha una sepsi, per definizione, l'infezione è sistemica e pertanto il paziente deve necessariamente ricevere l'antibiotico con la massima diffusibilità, anche se l'infezione primitiva è localizzata in un organo specifico.

Infection	Pathogen	Suggested First-Line Therapy	Alternative Therapy
Severe Infections (eg, endocarditis, bacteremia, meningitis)	VRE β -lactam & aminoglycoside-susceptible (<i>E faecalis</i> ; <i>E gallinarum</i> ; <i>E casseliflavus</i>)	Ampicillin-sulbactam 6–12 g/24 h divided into 4 doses \pm aminoglycoside	High-dose ampicillin (8–30 g) day in 6 doses
	VRE β -lactam & aminoglycoside-resistant (<i>E faecium</i>)	Telavancin ^a \pm linezolid	Quinupristin-dalfopristin + doxycycline 200 mg/24 h + rifampin 600 mg/24 h
Nonsevere infections: UTI, abdominal abscesses, soft tissue infections, gynecologic infections	VRE β -lactam & aminoglycoside-susceptible (<i>E faecalis</i> , <i>E gallinarum</i> , <i>E casseliflavus</i>)	Ampicillin + aminoglycoside	Linezolid Teicoplanin Tigecycline Quinupristin-dalfopristin
	VRE β -lactam & aminoglycoside-resistant (<i>E faecium</i>)	Linezolid Teicoplanin Quinupristin-dalfopristin	Tigecycline Teicoplanin

Quando abbiamo un'infezione da enterococco vancomicina-resistente (VRE), ci regoliamo in base alla gravità:

- Forme severe (endocardite, meningite) dosi alte di ampicillina-sulbactam + un farmaco attivo sul metabolismo (aminoglicoside) [NB in tabella è riportato +/-, va corretto con + secondo le nuove linee guida]
- Forme meno gravi schema uguale, ma con dosi minori.

Trattamento antibiotico per le infezioni da VRE

Tipologia di infezione	Prima linea	Terapia alternativa
Severa (meningite, endocardite, sepsi)	Ampicillina-sulbactam + aminoglicoside	Ampicillina ad alte dosi
Non severa	Ampicillina + aminoglicoside	Linezolid/Teicoplanina

Key issues

- Vancomycin-resistant enterococci (VRE) have established itself as a prominent colonizer and pathogen among institutionalized patients.
- The ability of VRE to persist and spread within healthcare systems poses significant public health threats and must be addressed in a multifaceted manner.
- Daptomycin, linezolid, quinupristin-dalfopristin, tetracycline and chloramphenicol have all been used successfully for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia in clinical reports.
- The majority of clinical use data today is with daptomycin and linezolid. In some reports, linezolid has been associated with a survival benefit compared with daptomycin.
- In cases of daptomycin non-susceptibility and/or linezolid resistance, daptomycin combinations with either β -lactams, fosfomicin or tigecycline have clinically been used with success.
- Newly approved agent, namely tedizolid, and oritavancin display *in vitro* activity, against many VRE strains.

Di fronte a un enterococco resistente, vanno utilizzati farmaci (daptomicina/linezolid) secondo l'epidemiologia locale, cercando di privilegiare farmaci verso i quali non è documentata resistenza in loco.

Humans as the main source of resistant Enterococci (Gulhan T et al. IJVR, 2015,16: 261)

Table 2: Antibiotic resistance/susceptibility patterns of *Enterococcus faecalis* isolates

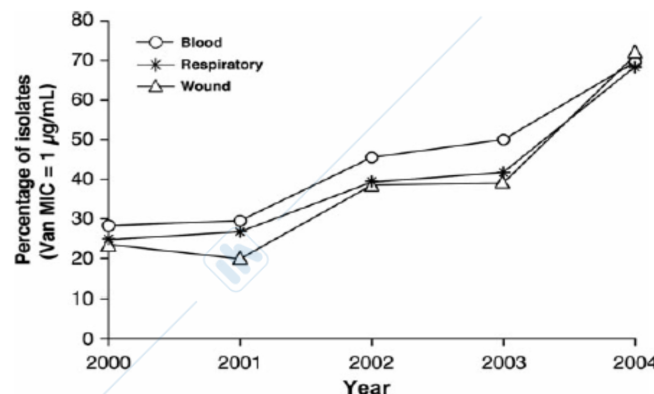
Antibiotics	Human (n=39)		Dog (n=26)		Cat (n=7)		Total (n=72)	
	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)
AMP	1 (2.6)	38 (97.4)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	7 (100)	1 (1.4)	71 (98.6)
P	1 (2.6)	38 (97.4)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	7 (100)	1 (1.4)	71 (98.6)
VAN	13 (33.3)	26 (66.7)	1 (3.8)	25 (96.2)	0 (0)	7 (100)	14 (19.4)	58 (80.6)
B	24 (61.5)	15 (38.5)	8 (30.8)	18 (69.2)	1 (14.3)	6 (85.7)	33 (45.8)	39 (54.2)
OTET	33 (84.6)	6 (15.4)	15 (57.7)	11 (42.3)	2 (28.6)	5 (71.4)	50 (69.4)	22 (30.6)
KAN	39 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	72 (100)	0 (0)
ERY	22 (56.4)	17 (43.6)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	7 (100)	22 (30.6)	50 (69.4)
AMX	0 (0)	39 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	72 (100)
NOR	9 (23.1)	30 (76.9)	4 (15.4)	22 (84.6)	2 (28.6)	5 (71.4)	15 (20.8)	57 (79.2)
NAL	39 (100)	0 (0)	26 (100)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	72 (100)	0 (0)
CEP	10 (25.6)	29 (74.4)	4 (15.4)	22 (84.6)	1 (14.3)	6 (85.7)	15 (20.8)	57 (79.2)
CIP	18 (46.2)	21 (53.8)	0 (0)	26 (100)	3 (42.9)	4 (57.1)	21 (29.2)	51 (70.8)

AMP: Ampicillin (30 µg), P: Penicillin G (10 µg), VAN: Vancomycin (30 µg), B: Bacitracin (10 µg), OTET: Oxytetracyclin (30 µg), KAN: Kanamycin (5 µg), ERY: Erythromycin (15 µg), AMX: Amoxicillin (25 µg), NOR: Norfloxacin (30 µg), NAL: Nalidixic acid (30 µg), CEP: Cephalothin (30 µg), and CIP: Ciprofloxacin (5 µg)

Noi umani, in misura maggiore degli animali, siamo la principale fonte di enterococchi resistenti (e non), perciò sono molto importanti le misure di isolamento, per evitarne la diffusione.

Stafilococco

Staphylococcus aureus: the MIC creep (breakpoint for resistance MIC_≥2 mcg/ml) (Stryjewski ME et al. Clin Inf Dis 2014;58:S10)



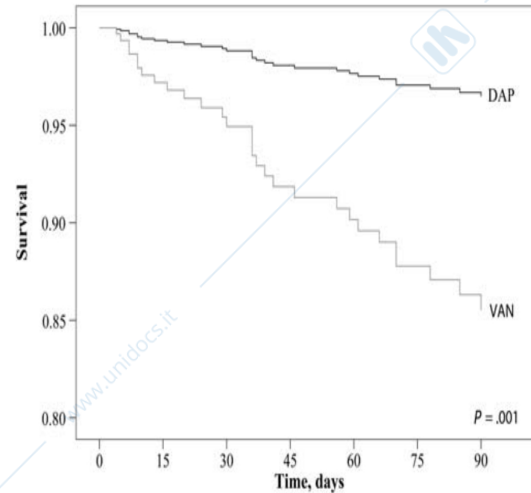
Quando parliamo di resistenza ci riferiamo sempre alla MIC (minima concentrazione inibente). Nel caso dello stafilococco, nel tempo, è cambiata la soglia: prima era 4, poi è stata portata a 2 µg/ml. La definizione di resistenza quindi va recepita criticamente perché le conoscenze si modificano nel tempo.

Daptomycin for MRSA bacteremia when the vancomycin MIC is $>1 \mu\text{g/mL}$ (Murray KP et al. Clin Inf Dis 2013)

Table 3. Variables Associated With Clinical Failure at 30 Days in Multivariate Analysis

	Unadjusted OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)	P Value
Vancomycin treatment group	3.7 (1.9-7.4)	<.001	4.5 (2.1-9.8)	<.001
ICU admission	4.4 (2.2-8.9)	<.001	5.8 (2.7-12.8)	<.001
Intravenous drug use	2.8 (1.4-5.4)	.002	3.0 (1.4-6.3)	.004

Abbreviations: CI, confidence interval; ICU, intensive care unit; OR, odds ratio.



Caso di batteriemia da stafilococco con MIC della vancomicina $> 1 \mu\text{g/mL}$ (minore della soglia di $2 \mu\text{g/mL}$). La daptomicina risulta più efficace rispetto alla vancomicina, sebbene il germe sia molto sensibile alla vancomicina. Questo significa che anche se la MIC della vancomicina nell'antibiogramma dimostra la sensibilità del germe, non sempre quest'ultimo risulterà sensibile nella pratica. Quindi, in caso di mancata risposta al trattamento, nonostante la presenza di documentata sensibilità, dobbiamo cambiare la terapia. Per la vancomicina nello specifico, l'orientamento attuale e quello di portare a 1 la soglia di sensibilità dello Stafilococco ($\text{MIC} < 1 \mu\text{g/mL}$). *Se siamo sopra 1, forse è meglio non usare la vancomicina, o almeno non da sola.*

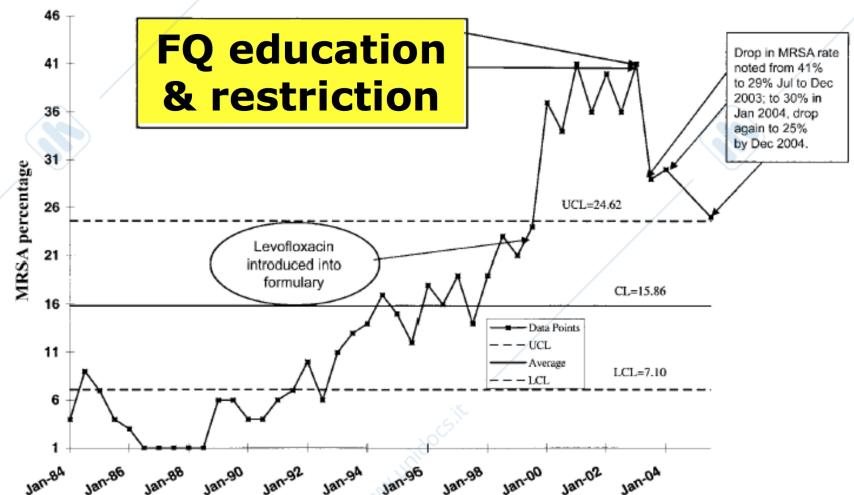
Per alcuni casi di infezione di stafilococco multiresistente esistono trattamenti a basso costo come clindamicina, bactrim o nuove tetracicline (sempre che non mostri resistenza in vitro).

Alla fine del secolo scorso, le pressioni delle case farmaceutiche per affermare l'impiego dei fluorochinolonici e il conseguente uso smodato di questi farmaci hanno selezionato germi estremamente resistenti. Per esempio, nelle polmoniti le linee guida indicavano come trattamento la monoterapia con fluorochinolonici. Osservando la fine del grafico si vede che con la riduzione dell'utilizzo di questi farmaci, si sta riducendo anche la presenza di germi resistenti. Nella terapia d'uso comune è meglio limitarne l'uso.

Low cost oral therapy for CA-MRSA, not for HA-MRSA (LEWIS JS II et al Clinical Infectious Diseases 2005; 40:280)

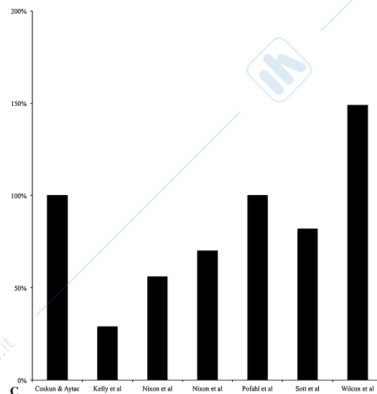
- Clindamycin, provided that the the erythromycin-clindamycin "D-zone" test, targeting the erm gene, a resistance factor, is negative
- Trimethoprim-sulfamethoxazole
- Newer tetracyclines.

MRSA prevalence – FQ use

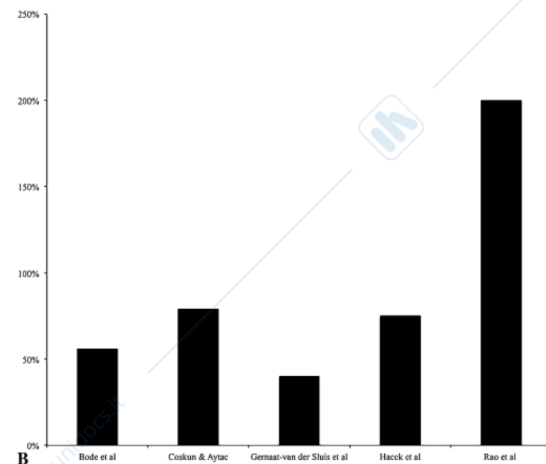


Strumenti di prevenzione per lo sviluppo di resistenze

Prevention is cost-effective: *Staphylococcus aureus* Screening and Decolonization in Orthopaedic Surgery and Reduction of Surgical Site Infections (Chen A et al. Clin Orthop Relat Res DOI 10.1007/s11999-013-2875-0)



...also against MSSA (Chen A et al. Clin Orthop Relat Res DOI 10.1007/s11999-013-2875-0)



La colonizzazione da parte dello *Staphylococcus aureus* si può cogliere attraverso un tampone nasale. Una volta accertata la presenza del germe tramite il tampone, si può disinfettare con puromicina in gel (molto economica) per prevenire l'infezione non solo da parte di Stafilococchi resistenti, ma anche di Stafilococchi sensibili agli antibiotici. Questo riduce l'entità di colonizzazione batterica del sito chirurgico. La decolonizzazione è una misura banale al pari della vaccinazione che viene effettuata nel paziente candidato a chirurgia ortopedica e cardiovascolare per ridurre rispettivamente l'incidenza di osteomielite ed endocardite. Questo effetto benefico si esprime anche verso stafilococchi diversi dall'aureus. NB: non ci sono linee guida su chi effettuare la decolonizzazione (fatta eccezione per i pazienti suddetti), ma, volendo, si può effettuare anche in pazienti con tampone positivo che vivono in ambienti affollati.

Nuove prospettive

Antibiotic adjuvants: a fascinating strategy to prevent antibiotic resistance (de Araujo S et al. Volume 2016, Article ID 6894758, 6 pages)

- Semisynthetic and commercial coumarins were investigated for their antibacterial and adjuvant properties with antibiotic agents against norfloxacin, erythromycin, and tetracycline resistant *Staphylococcus aureus* as based on efflux mechanisms.
- Although the coumarins did not display relevant antibacterial activity (MIC $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$), they did modulate the antibiotics activities. Various coumarins, especially the alkylated derivatives in combination with antibiotics at subinhibitory concentrations, modulated antibiotic activity, reducing the MIC for tetracycline and norfloxacin by 2 to 8 times....
- Polar Surface Area (PSA) studies were performed and the fact that the presence of apolar groups is an important factor for the modulatory activity of coumarins was corroborated.
- **The results indicate that coumarin derivatives modulated antibiotic resistance and may be used as potential antibiotic adjuvants, acting by bacterial efflux pump inhibition in *S. aureus*.**

Adiuvanti come le (aceno)cumarine (utilizzati solitamente come anticoagulanti) sembrano in grado di favorire la regressione dell'antibiotico-resistenza.

Klebsiella pneumoniae

Nel nostro policlinico è il problema infettivologico principale.

La Klebsiella implica sempre un trattamento in combinazione:

- Una dose molto alta di carbapenemici (meropenem/imipenem) +
- Colistina (per un germe con particolare resistenza) e/o tigeciclina oppure gentamicina/fosfomicina.

Si sceglie la combinazione in base al sito di infezione e al rischio di tossicità:

- Per le infezioni delle vie urinarie (es. pielonefrite) utilizziamo gentamicina e fosfomicina che si concentrano proprio nelle urine;
- Tuttavia se il paziente fosse iperteso, non potremmo utilizzare la fosfomicina dato che è sodica.

Fattori di rischio per l'infezione da CR-KP (Klebsiella Pneumoniae Resistente ai Carbapenemici):

- Ammissione in terapia intensiva
- Esecuzione di terapie antibiotiche a largo spettro
- Procedure chirurgiche invasive ed endoscopiche
- Immunosoppressione.

Tamponi di screening quando il paziente viene ricoverato: rettale, nasale e faringeo.

Quattro fattori per identificare il rischio del paziente all'ingresso in ospedale:

- Il ricovero in terapia intensiva
- L'esecuzione di interventi di chirurgia addominale
- Il trattamento chemio o radioterapico
- La colonizzazione del germe in un altro sito

Se c'è una resistenza, non è un motivo valido per non utilizzare il carbapenemico: in questo caso, lo si usa a dosi alte e associato a farmaci con diversi meccanismi di azione.

Siccome la sepsi da Klebsiella è molto seria, non possiamo aspettare i risultati dell'antibiogramma, pertanto associamo il carbapenemico con uno dei farmaci visti prima regolandoci in base alla sede e alla tossicità.

Se il germe isolato ha una MIC

Carbapenem resistant Klebsiella Pneumoniae (CR-KP)

(Petrosillo N et al. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11: 159)

- Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* is dramatically increasing. It is mostly due to horizontally acquired genes encoding for carbapenemase enzymes, and a spread of few carbapenemase-producing clones has occurred in health care facilities worldwide.
- Risk factors: Intensive care unit admission, prolonged broad-spectrum antibiotic therapy, surgery or invasive procedures and immunosuppression
- The current components of an effective **combination regimen** recommended for treatment of CR-KP include **high-dose carbapenem** therapy administered by extended infusion (e.g., meropenem), which is **combined with colistin and/or tigecycline, gentamicin or fosfomycin** if susceptibility can be demonstrated. The selection of a specific second-line agent should be individualized to the local resistance patterns, site of infection and specific toxicity risks of the patient.

Carbapenem resistant Klebsiella Pneumoniae (CR-KP)

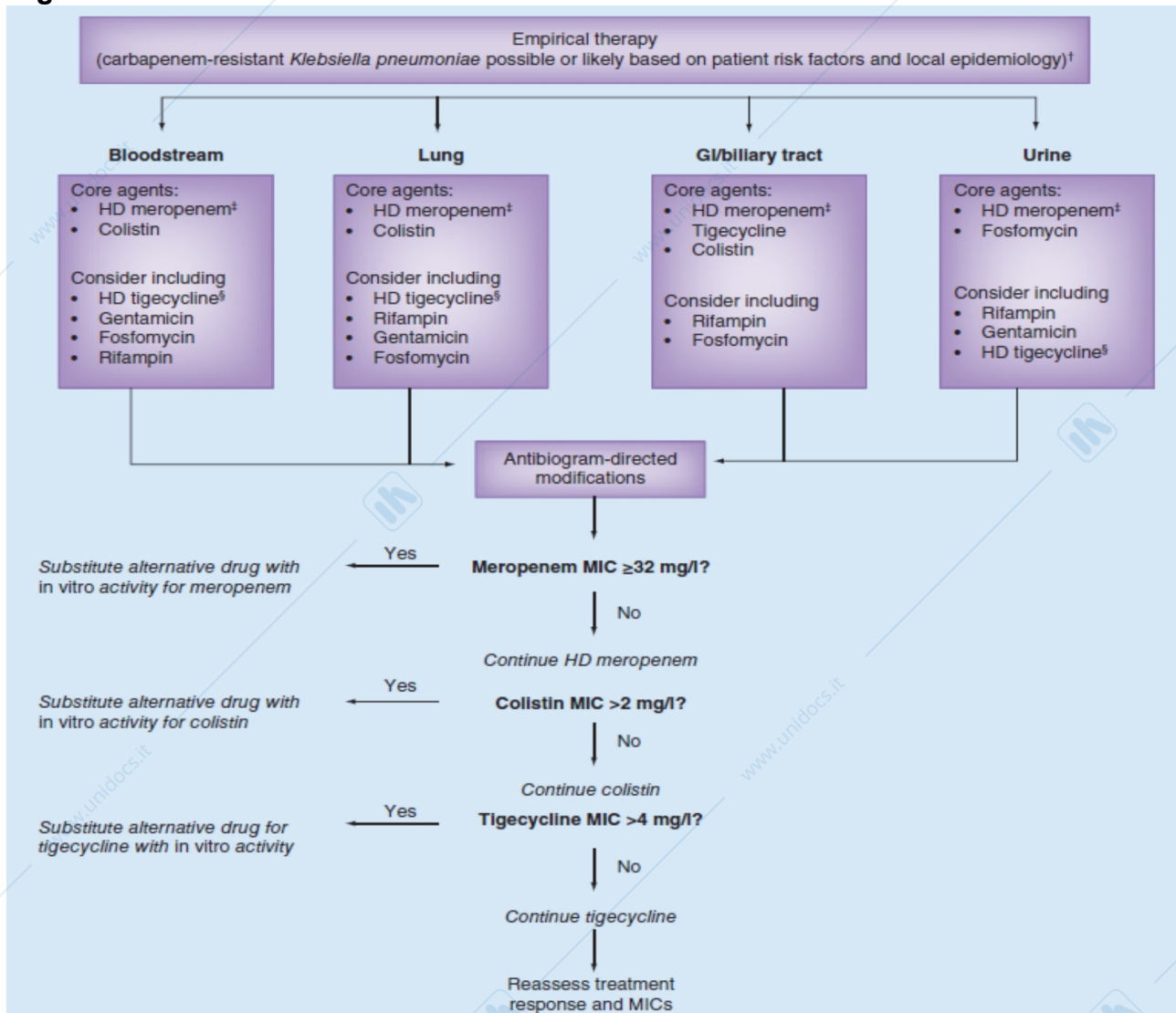
(Petrosillo N et al. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11: 159)

- **Antibiotic loading doses** should be considered for any patient with suspected CR-KP infection, especially if the patient is critically ill and has evidence of impending or florid sepsis. Contemporary pharmacokinetic studies of carbapenems, colistin and tigecycline have utilized loading doses to optimize drug activity and exposures early in the course of treatment.
- The value of *in vitro* studies to assess which combinations are more likely to be effective in patients is limited, as they do not take into account the potential for *in vivo* pharmacokinetic benefits and other clinical conditions.
- Clinically available data on treatment of CR-KP infections have demonstrated that **monotherapy is associated with lower success rates** than combination therapy and increased risk of resistance to 'second-line' antibiotics – that is, colistin, tigecycline, fosfomicin. These data have also demonstrated that **carbapenem-containing combinations are more effective than noncarbapenem-containing regimens, especially for isolates with MICs of 4 mg/l. Currently, the MIC 'ceiling' precluding the beneficial use of carbapenems is unknown, but a benefit has been observed in case series against isolates with MICs up to 16 mg/l.**

per i carbapenemici di 4 mg/L, questo è un valore ancora accettabile e quindi risulta efficace. Se la MIC è 8, oppure 10 mg/L non è un buon motivo per non dare questo antibiotico. Oggi, addirittura una MIC di 16 mg/L è accettata per somministrare il carbapenemico. Oltre questo valore, non è utile somministrarlo.

Caso pratico: dall'antibiogramma si evince una MIC di 12 mg/L, attenendosi alle linee guida, il germe è definito come resistente, in realtà è responsivo. Il laboratorio ci guida solo se noi sappiamo interpretare bene i dati.

Algoritmo decisionale



La base è la stessa quasi per tutti: meropenem ad alte dosi e colistina, poi a seconda dei casi:

1. **Sepsi**
2. **Polmonite**
3. **Infezione vie biliari, spesso su protesi: consideriamo anche tigeciclina**
4. **Infezione delle urine: meropenem + fosfomicina (per i motivi detti sopra)**

- Arriva l'antibiogramma e la MIC del meropenem è > 32 mg/L lo sospendiamo
- Se < 32 si continua
- Intanto si vede la colistina se < 2 si continua/si introduce qualora un altro farmaco non sia

efficace.

- Per la tige ciclina la soglia è 4 (se > sospendere, se < continuare/introdurre).

Quindi si parte empiricamente e poi si rimodula la terapia in base all'esito dell'antibiogramma. Bisogna comunque sempre fare una terapia di combinazione.

[Una delle vie che possiamo usare per combattere la resistenza è proprio quella che deriva dal sinergismo tra i meccanismi d'azione di due farmaci diversi. Per il singolo farmaco se c'è resistenza, anche altissime dosi non daranno l'effetto desiderato.]

La colistina, inoltre, ha il vantaggio di rendere i batteri più sensibili a vari antibiotici (è un sensibilizzante).

Acinetobacter baumannii

Il paziente che presenta un'infezione da acinetobacter, essendone portatore a livello rettale (colonizzazione), ha un rischio di morte altissimo. Nonostante ciò, non sussistono evidenze a favore della decolonizzazione dell'acinetobacter.

Per ottenere la regressione della resistenza dell'acinetobacter non necessariamente dobbiamo agire a livello sistemico: possiamo sfruttare l'azione a livello di due compartimenti.

To prevent or reverse Acinetobacter MD resistant **Success rate up to now: 21/23**

Infection
DOI 10.1007/s15010-013-0507-y

CASE REPORT

Colistin bladder instillation, an alternative way of treating multi-resistant *Acinetobacter* urinary tract infection: a case series and review of literature

R. Giua · C. Pedone · L. Cortese · R. Antonelli Incalzi

We delivered 100,000 UI of colistin in 50 ml of isotonic saline solution through a single urinary catheter 3 times a day for 7 (patients 2 and 3) and 2 days (patient 1). The catheter was closed after the instillation and reopened 90 min thereafter. We reasoned that two daily deliveries, similar to the administration of aerosolized colistin, might not effectively treat UTI because colistin would be rapidly diluted by the urine and definitively removed by urinary flow once the catheter was reopened. Thus, we opted for three daily instillations. We used a 50 ml solution to minimize the risk of overfilling at the end of the 90-min irrigation time in the very frail patient, who frequently suffers from reduced bladder capacity and ureteral reflux [23]. Finally, the 100,000 UI dosage of colistin was considered to be sufficient to provide a high concentration in the bladder even at the end of the 90-min irrigation period.

1. A livello vescicale: tramite catetere urinario iniettiamo 100000 unità di colistina+ 50 mL di soluzione fisiologica per 3 volte al giorno, lasciando agire la soluzione in sede per 2 h. Il tasso di successo è stato di 21/23 pazienti. Chiaramente, questo tipo di terapia non è efficace per la pielonefrite perché il liquido non può ascendere verso i reni. È, tuttavia, molto utile nel trattamento di alcune cistiti particolarmente difficili da eradicare.
[Slide To prevent revers]
2. A livello bronchiale, nei pazienti con bronchiectasie si è mostrata una grande efficacia della colistina topica (tramite aerosol) nel contenimento della carica dello *P. Aeruginosa* MDR (osservabile nell'escreato o nel BAL). L'eradicazione risulta tuttavia più difficile a causa della struttura delle bronchiectasie che non facilita la diffusione dell'antibiotico.

Per lo studio sull'instillazione di colistina a livello vescicale (vedi pagina precedente), qui al Campus, ci siamo ispirati all'esperienza delle unità spinali tedesche. Dopo l'uso della colistina:

- Caso 2 *Pseudomonas aeruginosa* R, *Enterococcus* S diventano entrambi S
- Caso 5 *Ps. Aeruginosa* R *Enterococcus* S diventano *E. coli* ed *Enterococcus* entrambi S

When less is more: improving chemiosusceptibility rather than eradicating the germ in permanent catheter users (Linsenmeyer TA et al. J Spin Cord Med 1999; 22: 252)

Table 2. Organisms that changed sensitivity to oral medications following irrigation

Patient	Pre-Organism(s)	Reaction	Post-Organism(s)	Reaction
1.	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	R R	<i>Proteus mirabilis</i>	S
2.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	R S	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	S S
3.	<i>Serratia fonticola</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i>	R S	<i>Serratia fonticola</i> <i>Xanthomonas maltophilia</i>	S S
4.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i>	R S R	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i>	S S S
5.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i>	R S	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus</i>	S S
6.	<i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	S R	<i>Enterococcus</i>	S
7b.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i>	S, A S	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterococcus</i>	S S
8.	<i>Escherichia coli</i>	S, A	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus agalactiae</i>	S S
10.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S, A	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S

R = resistant to oral antibiotics; S = sensitive to oral antibiotics; A = allergic to oral antibiotics

Quindi oltre alla sensibilizzazione in quest'ultimo caso vediamo anche un cambiamento della famiglia di batteri. La colistina è quindi particolarmente utile in quanto *modifica il profilo biologico del batterio aumentando la sensibilità del batterio agli antibiotici.*

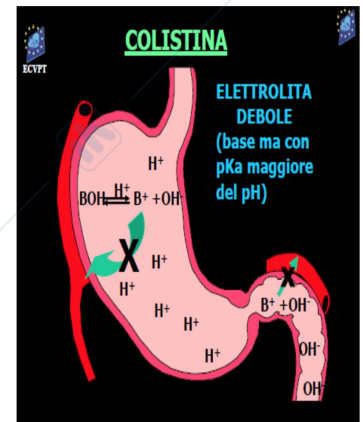
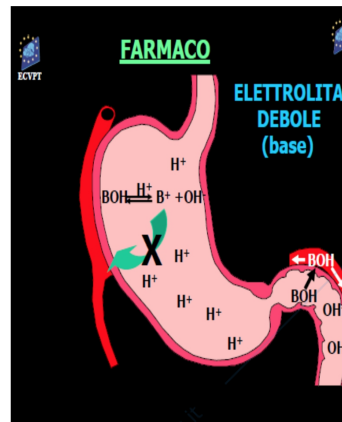
La colistina non è utile su tutti i Gram negativi: alcuni sono intrinsecamente resistenti, ad esempio, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia* (presente nei malati di BPCO), *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* (questi ultimi, molto comuni nelle urine), *Edwardsiella* e *Brucella*. Ha invece un'ottima efficacia su *Acinetobacter*, *Ps. Aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, etc.

Colystin is not a panacea against Gram- bacteria

- It is active against gram-negative aerobic bacilli, including *Acinetobacter* species, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* species, *Enterobacter* species, *Escherichia coli*, *Salmonella* species, *Shigella* species, *Citrobacter* species, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii*, and *Haemophilus influenzae*; it has considerable activity against *Stenotrophomonas* species;
- **it is not active against some gram-negative aerobic bacilli**
- (including *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, ***Proteus*** species, ***Providencia*** species, ***Serratia*** species, *Edwardsiella* species, and ***Brucella*** species), gram-negative and gram-positive aerobic cocci, gram-positive aerobic bacilli, anaerobes, fungi, and parasites.

La colistina ha un pK tale da dissociarsi in forma non assorbibile per l'organismo. Quindi, applicata topicamente, rimane in loco e questo permette di evitare gli effetti sistemici. Questo rende possibile l'utilizzo del suddetto farmaco, anche in pazienti con insufficienza renale.

The bases for topical use of colistin



Clostridium difficile

È ubiquitario, quindi per evitare l'infezione:

- **Evitare l'uso improprio degli antibiotici**
- **Preservare l'acidità gastrica, riducendo l'uso dei PPI** (il *C. Difficile* si sviluppa in ambiente alcalinoso noi riduciamo l'acidità gastrica rendiamo quell'ambiente adatto alla crescita del batterio)
- **Eseguire screening e isolamento dei portatori di C.difficile in ospedale**
- **Somministrare lactobacilli e bifidobacteria** (forse)

Le misure di riduzione di PPI e antibiotici, sono difficili da attuare, ma basta anche solo ricorrere allo screening per avere una sensibile riduzione di coliti da *C. difficile*. Quando parliamo di colite pseudomembranosa, pensiamo alla diarrea, ma un 5-6% (secondo l'esperienza del prof) ha un esordio con stipsi, perché avviene in una fase di megacolon tossico e blocco intestinale. Di fronte a un paziente con stipsi ed estrema distensione gastrica, non pensate solo alle cause meccaniche o metaboliche, ma pensate anche al clostridium e quindi eseguite anche il tampone rettale. La stipsi nel paziente con infezione da *C. difficile*, vi deve preoccupare, perché indice di un possibile megacolon tossico. Oltre i 5 cm di diametro trasverso, il colon va necessariamente seguito. Gli antibiotici più spesso coinvolti nello sviluppo delle infezioni da *C. difficile* sono: clindamicina, ampicillina, cefalosporine, fluoroquinolonici. Tuttavia, fatta eccezione per la clindamicina, questi citati sono i farmaci più utilizzati, quindi questo potrebbe essere un elemento confondente. Quasi tutti gli antibiotici, in realtà predispongono a infezioni da *C. difficile*. Aminoglicosidi, bacitracina, daptomicina e tigeciclina sono meno associati con le suddette infezioni.

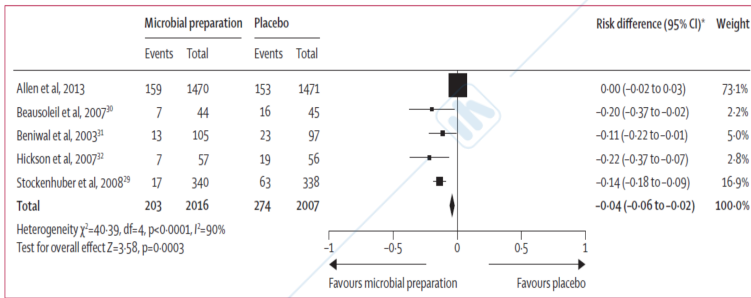
La prevenzione delle infezioni da CD tramite prebiotici è stata ampiamente rivalutata: ora si tende a considerarla inefficace.

Table 1. Antibiotic Classes and Their Association with *Clostridium difficile* Infection.*

Class	Association with <i>C. difficile</i> Infection
Clindamycin	Very common
Ampicillin	Very common
Amoxicillin	Very common
Cephalosporins	Very common
Fluoroquinolones	Very common
Other penicillins	Somewhat common
Sulfonamides	Somewhat common
Trimethoprim	Somewhat common
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Somewhat common
Macrolides	Somewhat common
Aminoglycosides	Uncommon
Bacitracin	Uncommon
Metronidazole	Uncommon
Teicoplanin	Uncommon
Rifampin	Uncommon
Chloramphenicol	Uncommon
Tetracyclines	Uncommon
Carbapenems	Uncommon
Daptomycin	Uncommon
Tigecycline	Uncommon

* Specific antibiotics are listed if their association with *C. difficile* infection differs from that of most other antibiotics in their class.

Preventing CD infection through prebiotics: possibly effective...(Allen SJ et al. *Lancet* 2013; 382: 1249)



..or ineffective?

(Allen SJ et al. *Lancet* 2013; 382: 1249)

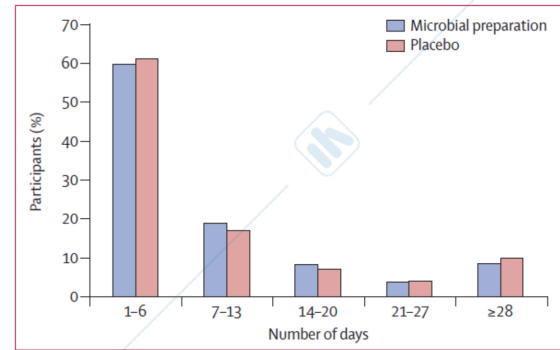
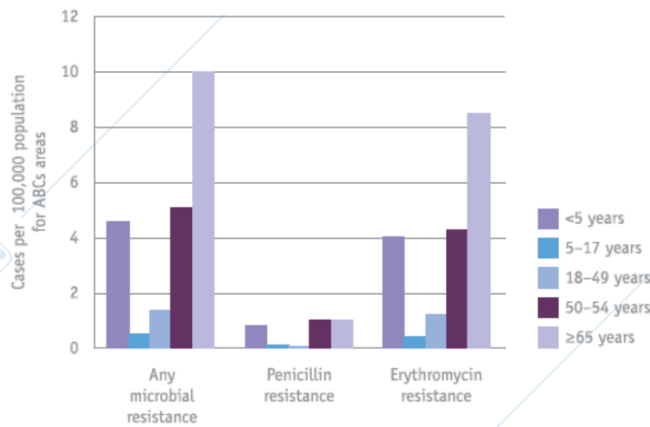


Figure 2: Duration of hospital admission in all participants

Streptococcus pneumoniae

The very young and senior adults are most at risk for drug-resistant pneumococcal disease.

Cases of antibiotic-resistant invasive disease per 100,000 persons, by age group and resistance profile — Active Bacterial Core surveillance



Get Smart: Know When Antibiotics Work Program

<http://www.cdc.gov/getsmart/>

È l'agente eziopatogenetico più frequente della CAP ed è uno dei più frequentemente resistenti. Le resistenze maggiori sono vs i macrolidi. Può causare anche: sepsi, meningite, s. di Waterhouse-Friedrichsen. Dopo i 65 anni c'è un aumento dei casi resistenti a causa dei tanti fattori di rischio.

Fattori di rischio per la resistenza

1. Cattivo stato di salute (malnutriti e defedati)
2. HIV+ e immunodepressi in generale
3. Pazienti ospedalizzati o che vivono in nursing home
4. Militari, popolazione agli estremi dell'età, recenti viaggiatori
5. Estremi dell'età: bambini e anziani

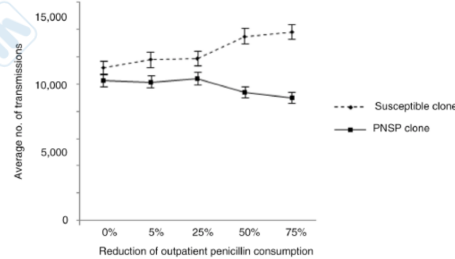
Da ciò desumiamo l'importanza della vaccinazione che previene l'infezione e lo sviluppo di resistenza. Esiste una relazione tra consumo di penicillina e la

Risk Factors for Drug Resistant *Streptococcus pneumoniae*

- Co-existing illness or underlying disease
- HIV infection
- Immunodeficiency
- Attending day care center
- Family member of child attending day care center
- Recently or currently hospitalized
- Institutionalized including nursing home
- Military status
- Extremes of age
- Recent antimicrobial therapy
- Recent travel

trasmissione di ceppi resistenti.

Outpatient penicillin consumption and number of transmissions (Tilevik D. Infection Ecology and Epidemiology 2016, 6: 31234)

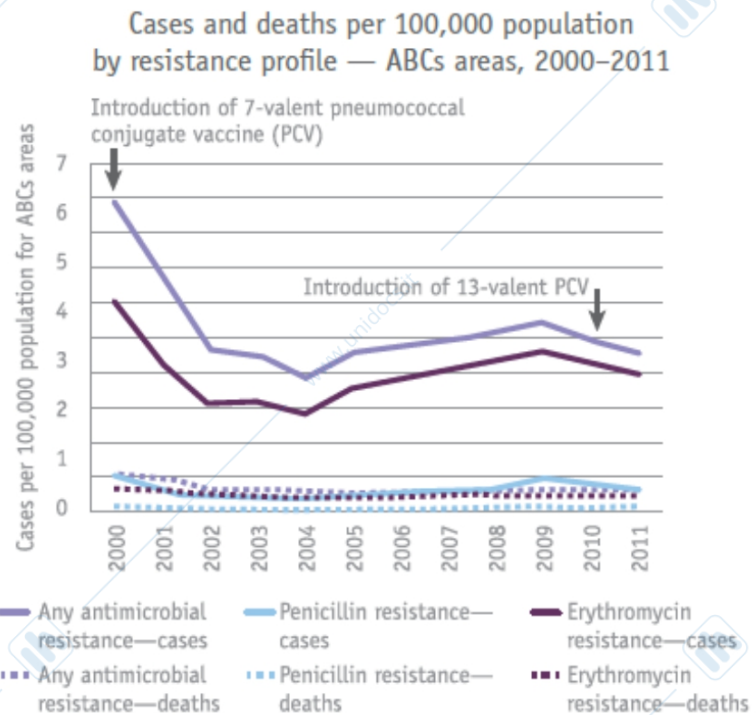


PNSP, penicillin non-susceptible pneumococci.

Il miglior metodo di prevenzione contro l'infezione è la vaccinazione, la cui utilità si manifesta sotto tre aspetti:

- *Protezione di sé stessi*
- *Protezione degli altri riducendo il contagio*
- *Protezione dei familiari (che, per quanto riguarda i bambini, sono tipicamente i nonni, soggetti ad elevatissimo rischio di infezione grave da Pneumococco)*

Vaccination prevents spread of drug-resistant *S. pneumoniae* infections.

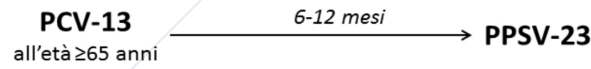


Ci sono due tipi di vaccinazioni:

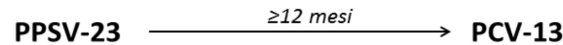
- *Vaccino a 13 ceppi (il vaccino è costituito da parti di capsula batterica di 13 diversi ceppi di Pnemococco + tossina difterica per aumentare la risposta immunitaria del soggetto)*
- *Vaccino a 23 ceppi (il vaccino presenta proteine della capsula di 23 ceppi diversi di Pneumococco)*

Linee guida per la somministrazione dei vaccini anti-pneumococco

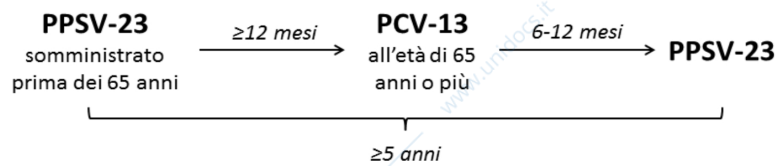
In assenza di precedenti vaccinazioni pneumococciche



Persone che hanno precedentemente ricevuto PPSV-23 dopo i 65 anni di età



Persone che hanno precedentemente ricevuto PPSV-23 prima dei 65 anni di età e che ora sono di età ≥65 anni



UTI

Le condizioni di batteriuria asintomatica non vanno trattate (se non per igiene ambientale, per preservare altre persone), anzi si sa che il trattamento induce una reazione avversa in un caso su tre. Se il paziente è portatore di catetere, il trattamento è indicato soltanto se ci sono sintomi importanti: **febbre, dolore lombare, delirium o rigidità.**

The nursing home: prevalence of microbic agents in participants with polymicrobial UTI, and their most common associations

(Laudisio A et al. Aging Clin Exp Res ..)

	Bacterial agent	Bacterial association
<i>E. coli</i>	89 (75 %)	
<i>Enterococci</i>	46 (39 %)	
<i>Proteus mirabilis</i>	43 (37 %)	
<i>Proteus vulgaris</i>	14 (12 %)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(7 %)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (6 %)	
<i>Pantoea agglomerans</i>	7 (6 %)	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (4 %)	
<i>Pseudomonas putida</i>	3 (2 %)	
<i>Providencia stuartii</i>	3 (2 %)	
<i>Klebsiella ozaenae</i>	2 (2 %)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (2 %)	
<i>Morganella morganii</i>	2 (2 %)	
<i>Achromobacter</i> spp	1 (1 %)	
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1 (1 %)	
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1 (1 %)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1 %)	
<i>E. coli</i> with <i>Proteus</i> (<i>vulgaris</i> or <i>mirabilis</i>)		42 (36 %)
<i>E. coli</i> with <i>Enterococci</i>		21 (18 %)
<i>Enterococci</i> with <i>Proteus</i> (<i>vulgaris</i> or <i>mirabilis</i>)		15 (13 %)
<i>Klebsiella</i> (<i>pneumoniae</i> , or <i>oxytoca</i> , or <i>ozeanae</i>) and <i>E. coli</i>		12 (10 %)

Nelle nursing home (RSA), le infezioni urinarie sono spesso polimicrobiche e complicate dalle comorbidità. *Le più frequenti associazioni sono: E.coli con Proteus, E.coli con Enterococchi, Enterococchi con Proteus, Klebsiella con E.coli.* Risulta particolarmente complicata da trattare, motivo in più per non trattarla, se non ve n'è necessità (batteriuria asintomatica).

Abbiamo poi i profili di resistenza e sensibilità nelle RSA:

In the nursing home: the most common resistances

(Laudisio A et al. *Micr Drug Res* In press)

	Patients with antibiotic resistance (N=199) (%) or mean \pm SD	Patients without antibiotic resistance (N=100) (%) or mean \pm SD	P
<i>Microbic agents</i>			
<i>E. coli</i>	105 (53%)	52 (52%)	.903
<i>Proteus (vulgaris or mirabilis)</i>	80 (40%)	17 (17%)	<.0001
Enterococci	50 (25%)	20 (20%)	.386
<i>Klebsiella (pneumoniae or oxytoca or ozenae)</i>	18 (9%)	17 (17%)	.056
<i>Pseudomonas (aeruginosa or putida)</i>	15 (7%)	8 (8%)	.999
<i>Pantoea agglomerans</i>	8 (4%)	8 (4%)	.999
<i>Providencia stuartii</i>	6 (3%)	2 (2%)	.723
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	3 (1%)	2 (2%)	.999
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (1%)	2 (2%)	.604
<i>Serratia liquefaciens</i>	1(1%)	0	.998
<i>Enterobacter aerogenes</i>	8 (4%)	4 (4%)	.999
<i>Morganella morganii</i>	2 (1%)	1 (1%)	.999
<i>Achromobacter spp</i>	1 (1%)	1 (1%)	.998

Vedete come il *Proteus* è più frequente nei pazienti con antibiotico-resistenza, mentre l'*E. coli* presenta una più equa distribuzione.

La resistenza ha anche un significato prognostico: chi ha infezioni da germi carbapenemi-resistenti ha una prognosi più sfavorevole (espressione di una particolare fragilità del paziente).

In the nursing home: the ominous prognostic meaning of carbapenem resistance (Marinosci F et al. *JAMDA* 2013; 14: 513)

A B S T R A C T

Objectives: The emergence of antibiotic-resistant urinary pathogens represents a public health care concern. We aimed to detect antibiotic-resistance in elderly nursing home residents with urinary tract infection (UTI) and to assess the impact of carbapenem resistance on mortality.

Methods: This cohort study of 196 patients with UTI confirmed by a positive urine culture was conducted in a nursing home in Italy. Data on 6-month mortality was obtained by nursing home records and confirmed by death certificates. Diagnosis of UTI was ascertained by urine culture. Antibiotic resistance was defined according to antibiograms performed by the same laboratory. Cox regression analysis was used to assess the adjusted association between carbapenem resistance and 6-month mortality.

Results: Carbapenem resistance was found in 39/196 (20%) patients. After adjusting for potential confounders, carbapenem resistance was associated in Cox regression modeling with 6-month mortality (relative risk = 2.79; 95% confidence interval = 1.17–6.70; $P = .021$).

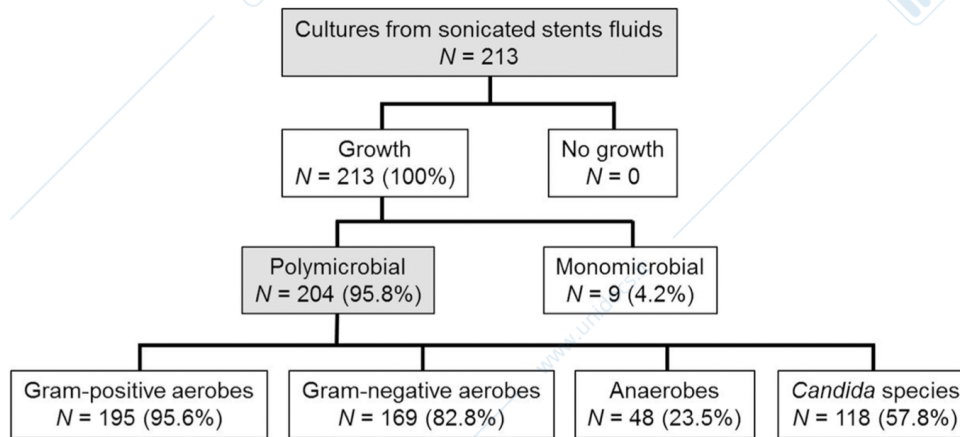
Conclusions: In elderly in-patients, UTI from carbapenem-resistant germs is an independent risk factor for 6-month mortality, irrespective of the etiologic agent. Further studies are needed to clarify the mechanisms underlying this association.

Copyright © 2013 - American Medical Directors Association, Inc.

Infezioni di stent delle vie biliari

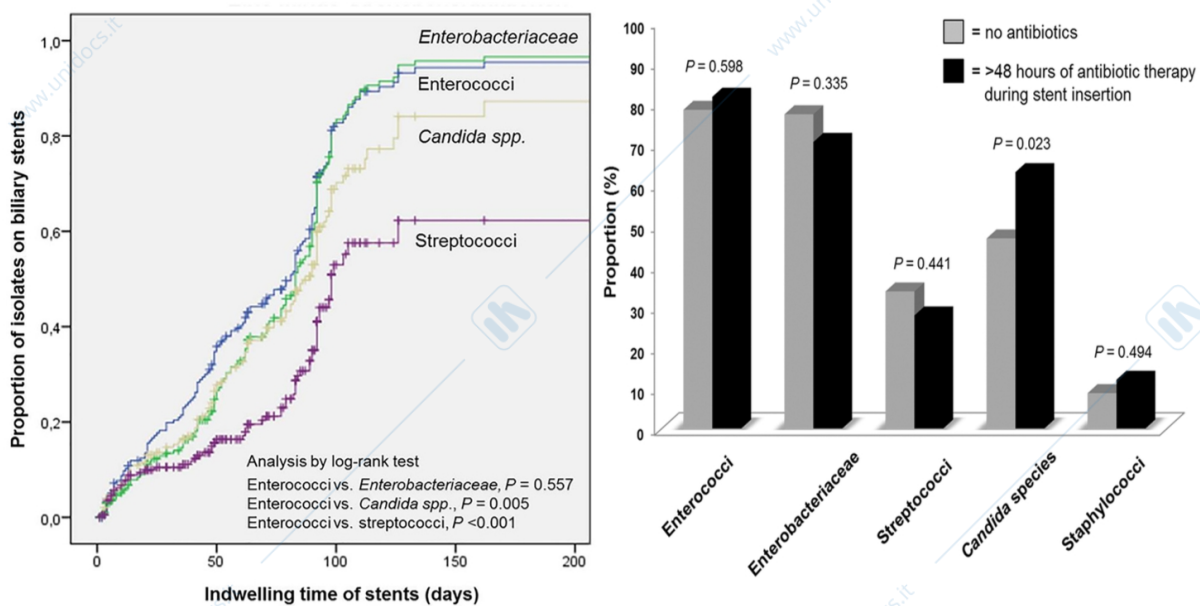
L'infezione delle vie biliari è essenzialmente polimicrobica:

1. Gram + 95,6%
2. Gram - 82,8%
3. Anaerobi 23,5%
4. Candida 57,8%, percentuale che aumenta se il paziente ha già fatto terapia antibiotica (va sempre sospettata)



Se è la prima applicazione dello stent vanno coperte principalmente le infezioni da Gram + e -, se è una sostituzione vanno coperte anche le infezioni da funghi. Si fanno triple-quadruple terapie, ma non farle, faciliterebbe l'induzione di resistenza. Nel caso della Candida, il rischio sia di infezione che di resistenza aumenta, proprio con la somministrazione di antibiotici.

Time and, for *Candida albicans*, antibiotic exposure account for biliary stent colonization (Lubbert C et al. PLoS ONE 11(5): e0155479)



Sui pazienti con sospetto stent infetto si effettua una coltura biliare e una coltura del sangue. In questi pazienti la causa della resistenza può essere duplice:

1. Resistenza data dallo stent: rende difficoltoso il passaggio dell'antibiotico nel sito di infezione
2. L'antibiotico non funziona perché l'infezione è da Candida

Ineffective antibiotic therapy for biliary stent infection:

beware of fungi! (Lubbert C et al. PLoS ONE 11(5): e0155479)

- The stent occlusion rate was 11.5% and 13%, respectively, being associated with a significantly increased risk of cholangitis (38.5% vs. 9.1%, $P < 0.001$).
- Ninety-five different bacterial and 13 fungal species were detected; polymicrobial colonization predominated (95.8% vs. 4.2%, $P < 0.001$). Enterococci (79.3%), Enterobacteriaceae (73.7%), and *Candida* spp. (55.9%) were the leading pathogens. *Candida* species were more frequent in patients previously receiving prolonged antibiotic therapy (63% vs. 46.7%, $P = 0.023$).
- Vancomycin resistant enterococci accounted for 13.7%, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae with co-resistance to ciprofloxacin accounted for 13.9%, and azole-resistant *Candida* spp. accounted for 32.9% of the respective isolates.

Sepsi

Timing of treatment is directly related to outcome in patients with severe sepsis

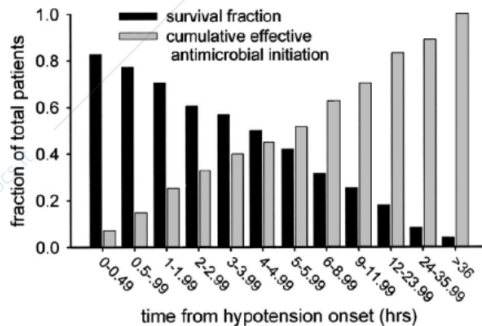


Figure 1. Cumulative effective antimicrobial initiation following onset of septic shock-associated hypotension and associated survival. The x-axis represents time (hrs) following first documentation of septic shock-associated hypotension. Black bars represent the fraction of patients surviving to hospital discharge for effective therapy initiated within the given time interval. The gray bars represent the cumulative fraction of patients having received effective antimicrobials at any given time point.

Bacterial sepsis

Kumar et al., Clin. Care Med., 2006

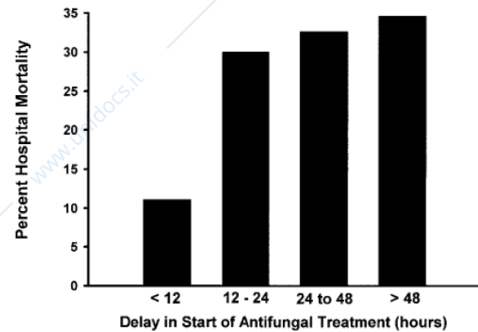


FIG. 1. Relationship between hospital mortality and the timing of antifungal treatment. The timing of antifungal therapy was determined to be from the time when the first blood sample for culture positive for fungi was drawn to the time when antifungal treatment was first administered to the patient.

Fungal infections

Morrell et al., AAC, 2005

Per quanto riguarda la sepsi, il timing dell'intervento (tempestività), oltre all'appropriatezza, è direttamente proporzionale al miglioramento della prognosi.

La diagnosi di sepsi è sostanzialmente clinica. Di seguito trovate sensibilità e specificità dei vari markers:

Table 1. Diagnostic value and limitations of biomarkers to separate infectious from non-infectious causes of inflammation

Biomarker	Source	Sens.	Spec.	AUC	LR ⁺	LR ⁻	Limitations
C-reactive protein ²¹	Metaanalysis (n = 1386)	0.75	0.67	-	2.43	0.42	Slow kinetic, independent of infection severity, increased in many inflammatory diseases
Procalcitonin ³⁵	Metaanalysis (n = 3244)	0.77	0.79	0.89	4.0	0.29	Increased in various non-infectious causes of SIRS (i.e., cardiac arrest, severe trauma)
Interleukin-6 ⁵⁷	Cohort study (n = 327)	0.82	0.75	0.86	-	-	Limited data, conflicting results
sTREM-1 ⁷⁸	Metaanalysis (n = 1795)	0.79	0.80	0.87	4.0	0.26	Present in inflammatory disease without infection
LBP ⁵⁷	Cohort study (n = 327)	0.57	0.85	0.73	-	-	Non-specific marker of inflammation
suPAR ⁹⁸	Cohort study (n = 273)	-	-	0.62	-	-	Limited data; low diagnostic value for sepsis

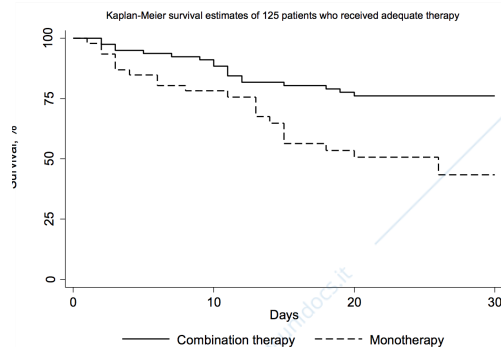
Data give sensitivity (sens.), specificity (spec.), area under the curve (AUC) from receiver operating characteristics, positive (LR⁺) and negative (LR⁻) likelihood ratios of a biomarker for differentiation of infectious vs. non-infectious causes of inflammation. LBP, lipopolysaccharide binding protein; suPAR, soluble urokinase plasminogen activator receptor; sTREM 1, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1.

Anche i migliori hanno una bassa sensibilità e specificità, inoltre alcuni sono di ricerca e molto costosi (IL6). Quindi, consideriamo PCR e Procalcitonina che non raggiungono nemmeno l'80% di sensibilità e specificità. Da ciò, deduciamo che la clinica è l'elemento fondamentale.

Se la sepsi è da *Klebsiella pneumoniae*, la produzione di carbapenemasi determina una prognosi pessima in caso di monoterapia: dobbiamo quindi necessariamente ricorrere alla terapia di combinazione. Vedete che la triplice terapia è quella associata a un miglior tasso di sopravvivenza.

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello,¹ Pierluigi Viale,² Claudio Viscali,³ Enrico Maria Treccarichi,¹ Fabio Tumiello,² Anna Marchese,⁴ Teresa Spani,⁵ Simone Ambretti,⁶ Francesca Ginocchio,³ Francesco Cristini,² Angela Raffaella Losito,¹ Sara Tedeschi,² Roberto Cauda,¹ and Matteo Bassetti^{1,7}



Mortality: 25 of the 46 (54.3%) whose regimens were classified as monotherapy and 27 of the 79 (34.1%) who were on combination regimens (P = 0.02)

CID 2012;55 (1 October)

Multivariate analysis of factors associated with death among patients with bloodstream infection due to KPC producing *K. pneumoniae*.

Shock	-	-	0.008	7.17 (1.65-31.03)
Inadequate initial treatment	-	-	0.003	4.17 (1.61-10.76)
APACHE III score (mean ± SD)	-	-	<0.001	1.04 (1.02-1.07)
Tigecycline & Colistin & Meropenem	-	-	0.01	0.11 (0.02-0.69)

All decisions on definitive therapy were made with the aid of an infectious disease specialist. Loading doses were used with colistin and tigecycline. Thereafter, the former drug was given every 8–12 hours for a total daily dose of 6 000 000–9 000 000 IU; the latter drug was administered every 12 hours (100–200 mg/day). Gentamicin was given every 24 hours (total daily dose 4–5 mg/kg), and meropenem was administered by extended infusion (lasting ≥3 hours) at a dose of 2 g every 8 hours. All dosages were adjusted on the basis of creatinine clearance if necessary. The overall median duration of treatment was 16 (interquartile range [IQR]: 7–28) days.

Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy

Mario Tumbarello,¹ Pierluigi Viale,² Claudio Viscali,³ Enrico Maria Treccarichi,¹ Fabio Tumiello,² Anna Marchese,⁴ Teresa Spani,⁵ Simone Ambretti,⁶ Francesca Ginocchio,³ Francesco Cristini,² Angela Raffaella Losito,¹ Sara Tedeschi,² Roberto Cauda,¹ and Matteo Bassetti^{1,7}



CID 2012;55 (1 October)

Schema generale

Germe → infezione → trattamento antimicrobico → in varia proporzione lo sviluppo di resistenza. Per evitare la resistenza:

- Somministrare solo antibiotici utili, in dosi corrette e tempi corretti (per eradicare il germe senza indurre resistenza).
- Igiene personale e ambientale.

Per decidere quando sospendere la terapia esiste un grading dei parametri che mi indica la risposta alla terapia:

The best prevention of resistance.

- Use antibiotics only if needed, at the right dose and for the right time.
- Personal and environmental hygiene is a key preventing factor.
- Be aware of local epidemiology of resistance.
- Specialist consultation, as available, is a major component of the preventative strategy.
- Always have a comprehensive view of the patient.

Preventing antibiotic resistance: change antibiotic only if it is reasonably likely to be ineffective. The example of pneumonia management (Lim WS. Thorax 2004; 59: 918-9)

Index	Time to normalization (days)
Hypotension (SAP<90 mm Hg)	2
Tachypnea (>24/min)	3
SaO ₂ <90%	3
Fever	3 (important decrease)
CRP (Sumi M et al. Arch Gerontol Geriatr 2004; 39: 11-6)	4 (-50%) 10=normal
Tachycardia (>100/min)	2
Then, the response to the antibiotic requires at least 3 days to be evaluated, and the therapy should last not less than 8 days, despite more optimistic views based on meta-analyses (Li JZ et al. Am J Med 2007; 120: 783)	

1. La prima risposta si ottiene a livello cardiovascolare (in 2 giorni ipotensione e tachicardia regrediscono);
2. La seconda risposta è nei parametri respiratori e nella febbre;
3. La PCR si riduce significativamente non prima del 4° giorno (non ha senso chiederla ogni giorno).

Se questi parametri **migliorano** con queste tempistiche, possiamo **sospendere la terapia dopo 8 giorni**, viceversa, la terapia va protratta/rivalutata. Tuttavia, delle volte non si conoscono le condizioni di partenza del paziente (ad esempio può partire da un'insufficienza respiratoria e quindi avere una saturazione minore di base) e quindi anche questi parametri risultano di difficile interpretazione.

Strategia di prevenzione dell'antibiotico-resistenza nella VAP

- Mantenere la testa del malato a 30° riduce il fenomeno di aspirazione
- Curare attentamente l'igiene orale (soprattutto nei malati cronici e in quelli ventilati) con la clorexidina
- Uso di procedure di svezzamento
- Minimizzare l'uso di PPI
- Evitare la sovradistensione gastrica attraverso un sondino (la distensione blocca l'escursione diaframmatica e favorisce le polmoniti basali)
- Uso della tracheostomia precoce qualora la ventilazione sia inefficace
- *Uso dei vaccini*
- *Costi dei farmaci*

Queste sono misure doverose per evitare lo sviluppo di ceppi resistenti.

Time to positivity – tempo di positivizzazione

È il tempo che intercorre tra il prelievo e la positività della emocoltura. Di solito viene fatto il prelievo da due parti diverse (CVC e CVP):

- Se dopo 17 ore sono entrambi positivi la situazione è normale.
- Se il CVC si positivizza prima rispetto al CVP significa che la carica batterica nel CVC è più alta, perciò è indice di una colonizzazione del CVC e lo rende la fonte della infezione.

Normalmente il Time to positivity nel CVP non deve eccedere 120 minuti quello del CVC. L'utilizzo del time to positivity ha permesso di evitare le rimozioni non necessarie del CVC che in passato venivano fatte immediatamente se il paziente presentava emocoltura positiva.

Vaccinazioni

Efficacy of anti PN 23-vaccine in people >65 years covaccinated against influenza (Kawakami K et al. Vaccine 2010, 28: 7063)

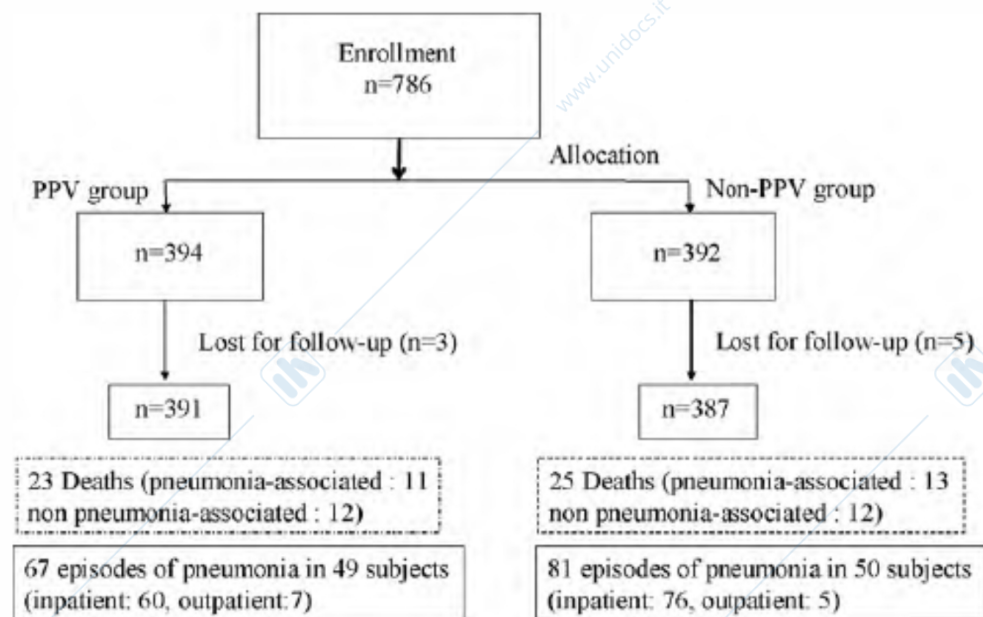


Fig. 1. Flow diagram of study subjects.

Da questo studio si evince l'effetto cumulativo della vaccinazione anti-pneumococcica in combinazione con quella anti-influenzale. I vantaggi che si ottengono a livello di copertura sono consistenti e sono tanto maggiori quanto minore è il livello di autonomia del paziente (forse espressione di fragilità).

Colonizzazione delle tasche gengivali

Colonization of Dental Plaques*

A Reservoir of Respiratory Pathogens for Hospital-Acquired Pneumonia in Institutionalized Elders

Ali A. El-Solh, MD, MPH, FCCP; Celestino Pietrantonio, DO; Abid Bhat, MD; Mifue Okada, MD; Joseph Zambon, DDS, PhD; Alan Aquilina, MD, FCCP; and Eileen Berbari, RN

Study objectives: Poor dental hygiene has been linked to respiratory pathogen colonization in residents of long-term care facilities. We sought to investigate the association between dental plaque (DP) colonization and lower respiratory tract infection in hospitalized institutionalized elders using molecular genotyping.

Methods: We assessed the dental status of 49 critically ill residents of long-term care facilities requiring intensive care treatment. Plaque index scores and quantitative cultures of DPs were obtained on ICU admission. Protected BAL (PBAL) was performed on 14 patients who developed hospital-acquired pneumonia (HAP). Respiratory pathogens recovered from the PBAL fluid were compared genetically to those isolated from DPs by pulsed-field gel electrophoresis.

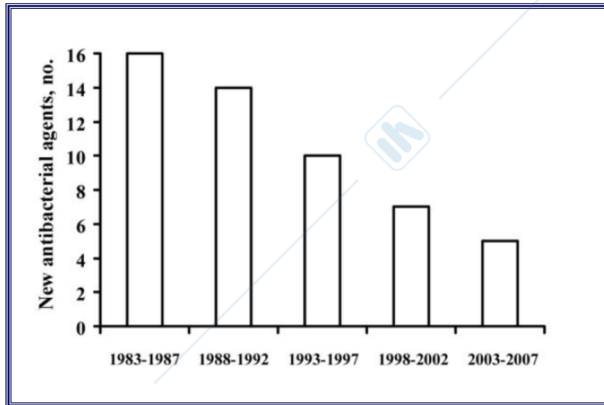
Measurements and results: Twenty-eight subjects (57%) had colonization of their DPs with aerobic pathogens. *Staphylococcus aureus* (45%) accounted for the majority of the isolates, followed by enteric Gram-negative bacilli (42%) and *Pseudomonas aeruginosa* (13%). The etiology of HAP was documented in 10 patients. Of the 13 isolates recovered from PBAL fluid, nine respiratory pathogens matched genetically those recovered from the corresponding DPs of eight patients.

Conclusions: These findings suggest that aerobic respiratory pathogens colonizing DPs may be an important reservoir for HAP in institutionalized elders. Future studies are needed to delineate whether daily oral hygiene in hospitalized elderly would reduce the risk of nosocomial pneumonia in this frail population. (CHEST 2004; 126:1575-1582)

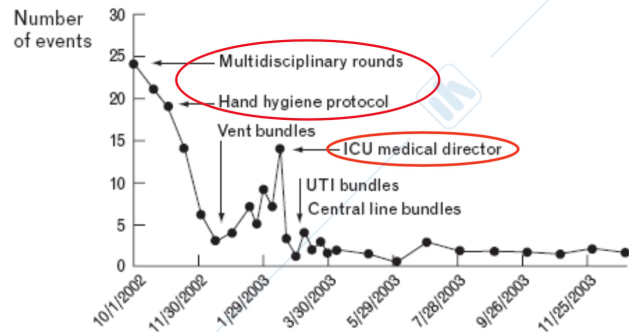
Chi ha gengiviti croniche, parodontopatie, o piorrea, ha una riserva di germi patogeni. Nel caso di polmoniti in questi pazienti, la tipizzazione genica evidenzia lo stesso ceppo nelle tasche gengivali e nell'ascesso polmonare. Quindi è fondamentale in questi casi suggerire una corretta igiene orale e indirizzare il paziente dal dentista.

I batteri stanno vincendo?

Does this herald the victory of resistant germs?



Multidisciplinary strategy against resistance



Di anno in anno si riduce la produzione di nuovi antibiotici, nonostante ciò, strategie multidisciplinari stanno riducendo i tassi di resistenza.

In conclusione, cosa fare per ridurre l'antibiotico-resistenza:

1. **Strategie di prevenzione** che includono nutrizione corretta, supplemento di vitamina D che migliora le difese immunitarie (infatti veniva data anche nella terapia della TBC), isolamento
2. **Tracking:** capacità di seguire le "tracce", ovvero seguire l'evoluzione del singolo paziente e l'epidemiologia della malattia
3. **Migliorare la terapia antibiotica**
4. **Sviluppo di nuovi farmaci e nuovi test diagnostici:** molto meno importante rispetto a prima, perché entro un anno compare la resistenza e quindi il farmaco ha vita breve.

1 PREVENTING INFECTIONS, PREVENTING THE SPREAD OF RESISTANCE

Avoiding infections in the first place reduces the amount of antibiotics that have to be used and reduces the likelihood that resistance will develop during therapy. There are many ways that drug-resistant infections can be prevented: immunization, safe food preparation, handwashing, and using antibiotics as directed and only when necessary. In addition, preventing infections also prevents the spread of resistant bacteria.

2 TRACKING

CDC gathers data on antibiotic-resistant infections, causes of infections and whether there are particular reasons (risk factors) that caused some people to get a resistant infection. With that information, experts can develop specific strategies to prevent those infections and prevent the resistant bacteria from spreading.

3 IMPROVING ANTIBIOTIC PRESCRIBING/STEWARDSHIP

Perhaps the single most important action needed to greatly slow down the development and spread of antibiotic-resistant infections is to change the way antibiotics are used. Up to half of antibiotic use in humans and much of antibiotic use in animals is unnecessary and inappropriate and makes everyone less safe. Stopping even some of the inappropriate and unnecessary use of antibiotics in people and animals would help greatly in slowing down the spread of resistant bacteria. This commitment to always use antibiotics appropriately and safely—only when they are needed to treat disease, and to choose the right antibiotics and to administer them in the right way in every case—is known as antibiotic stewardship.

4 DEVELOPING NEW DRUGS AND DIAGNOSTIC TESTS

Because antibiotic resistance occurs as part of a natural process in which bacteria evolve, it can be slowed but not stopped. Therefore, we will always need new antibiotics to keep up with resistant bacteria as well as new diagnostic tests to track the development of resistance.