

# L'uso degli antibiotici come fattore di selezione di resistenze

Giovanni Gesu

Milano

# Enterobatteri Multi-Resistenti

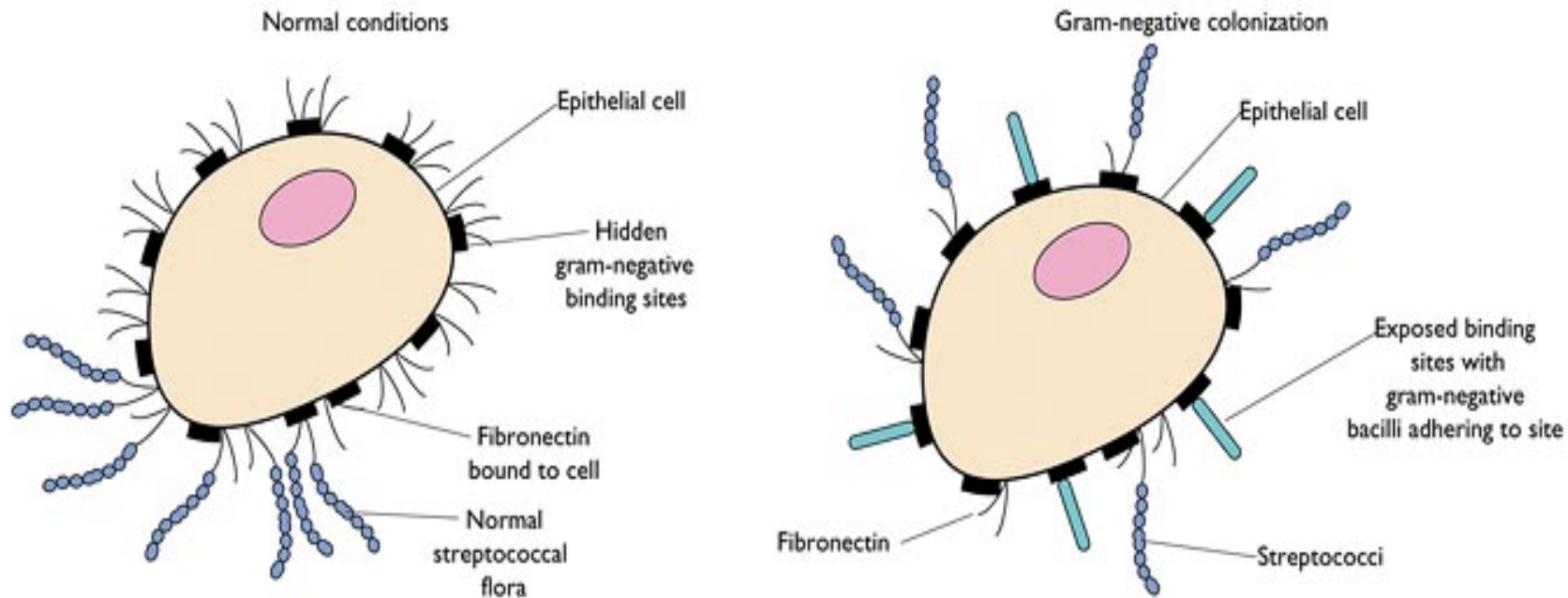
*Klebsiella pneumoniae* da pazienti in ICU

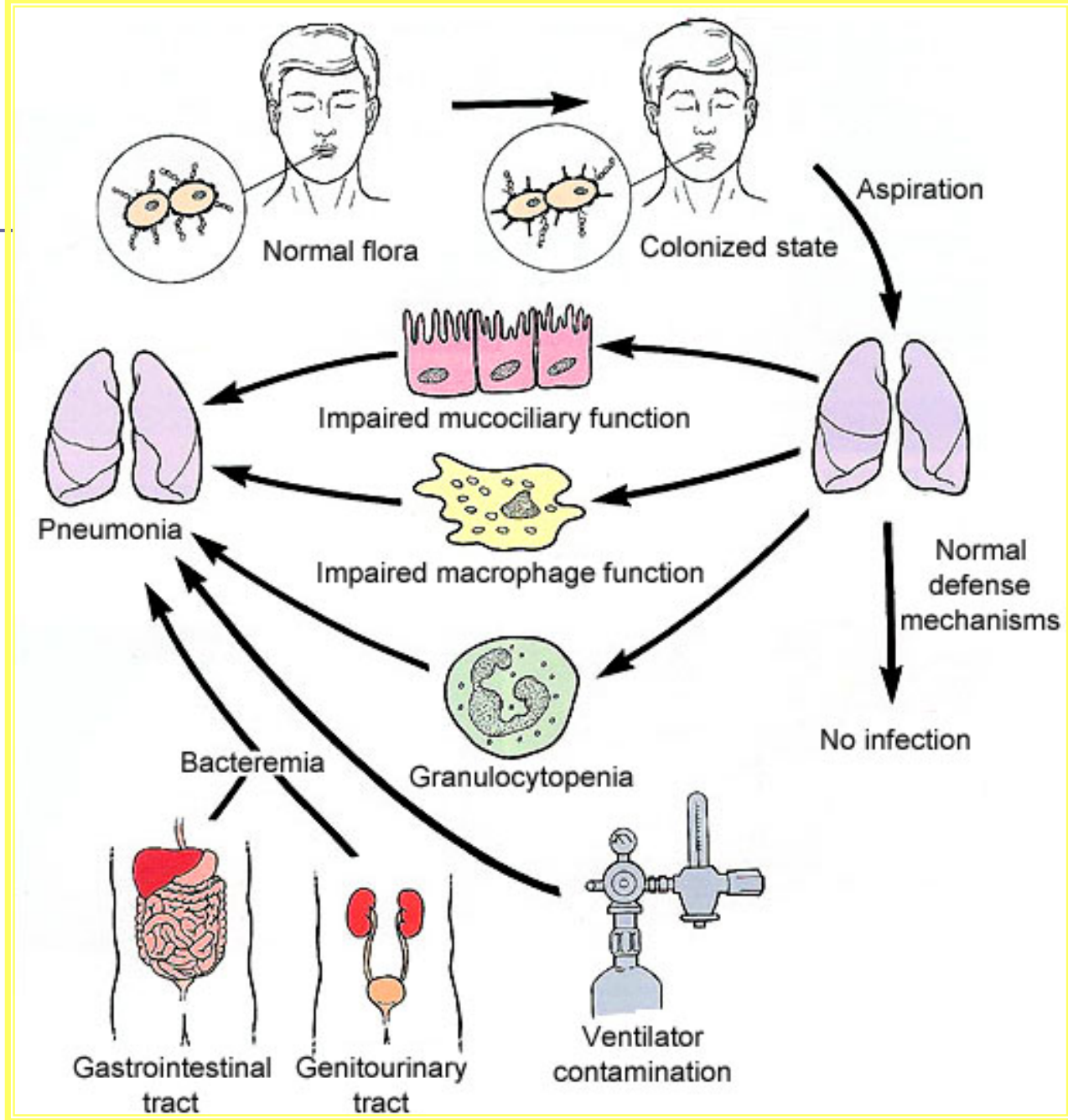
Sensibilità agli antibiotici

Carboxy-pen.	R	Amikacina	R
Ureido-pen.	R	Gentamicina	R
BLICs	R	Tobramicina	R
Cefepime	R	Netilmicina	R
Ceftazidime	R	SXT	R
Cefotaxime	R	Tetraciclina	R
Aztreonam	R		
Imipenem	R		
Meropenem	R		

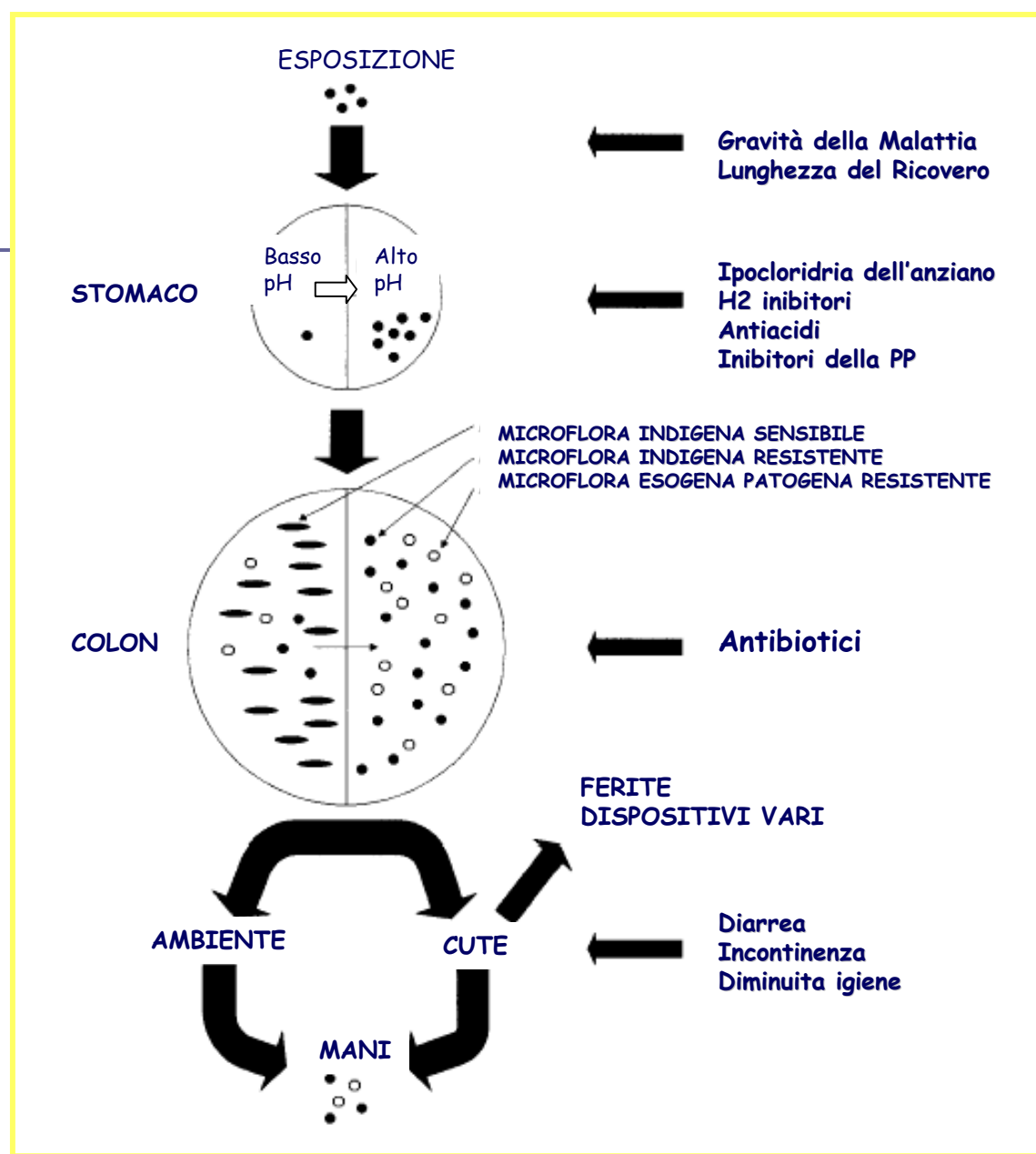


# Colonizzazione e “Stato di salute”





# Ruolo dell'Apparato Intestinale come Reservoir e Fonte per la Trasmissione di Patogeni Nosocomiali



# Attività di Tigeciclina su Specie batteriche “*wild type*”

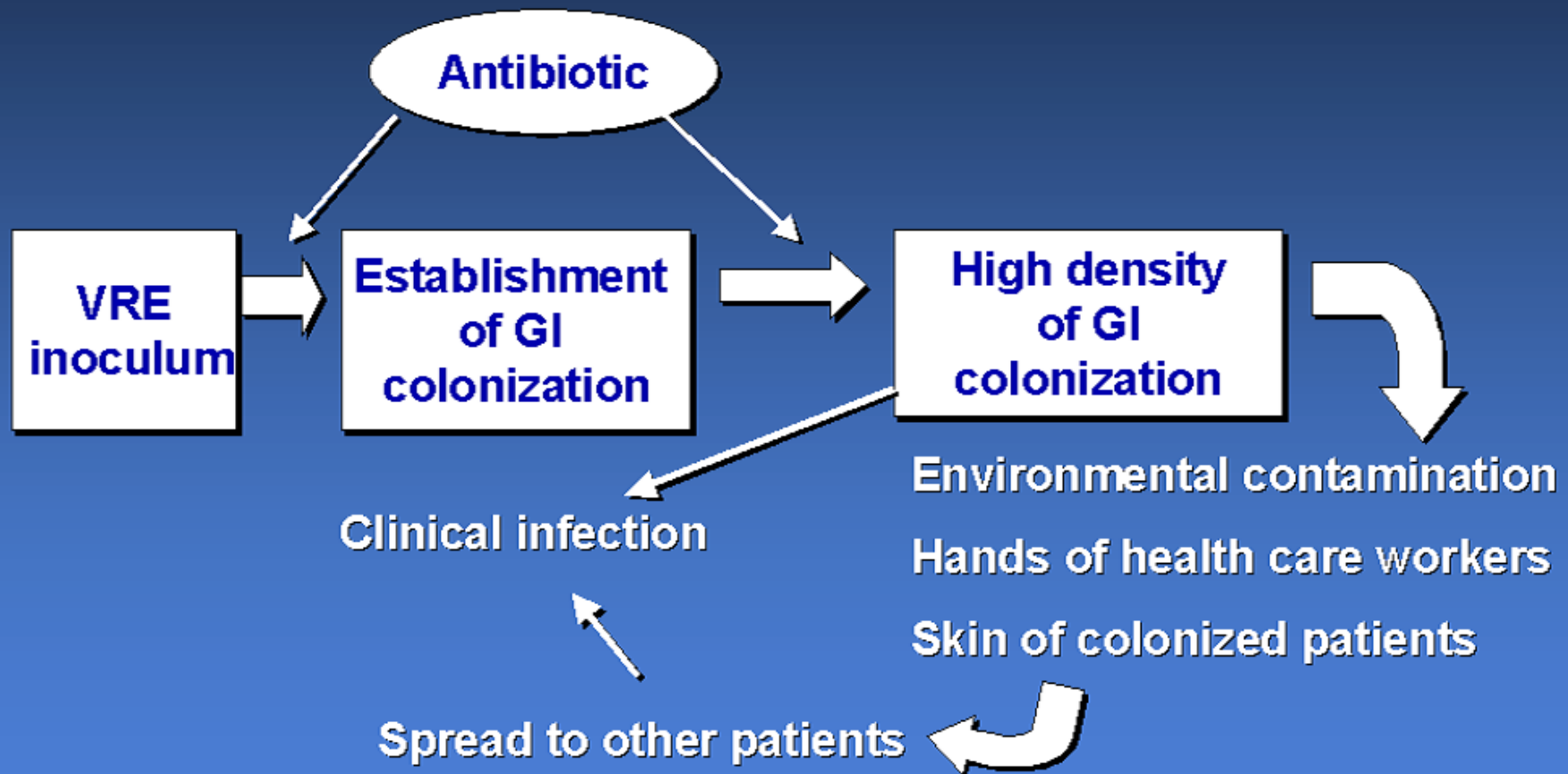
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
<a href="#">Escherichia coli</a>	0	0	0	0	0	41	642	1096	297	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Haemophilus influenzae</a>	0	0	0	0	0	14	320	669	130	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Haemophilus parainfluenzae</a>	0	0	0	0	0	5	18	42	79	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Klebsiella oxytoca</a>	0	0	0	0	0	0	20	196	165	17	7	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Klebsiella pneumoniae</a>	0	0	0	0	0	0	4	132	578	239	81	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Listeria monocytogenes</a>	0	0	0	0	9	115	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Moraxella catarrhalis</a>	0	0	0	1	124	469	60	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Neisseria meningitidis</a>	0	0	0	0	0	0	1	4	32	102	80	33	7	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Pasteurella multocida</a>	0	0	0	7	62	37	14	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Proteus mirabilis</a>	0	0	0	0	0	0	2	1	22	165	238	244	49	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Proteus vulgaris</a>	0	0	0	0	0	0	0	1	17	116	91	45	1	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Providencia rettgeri</a>	0	0	0	0	0	0	1	2	4	43	64	68	10	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Providencia stuartii</a>	0	0	0	0	0	0	1	3	4	54	97	63	10	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Pseudomonas aeruginosa</a>	0	0	0	0	0	0	0	1	5	7	13	47	136	312	124	29	0	0	0
<a href="#">Salmonella enteritidis</a>	0	0	0	0	0	0	3	65	189	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512

# “Collateral Damage” from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy

---

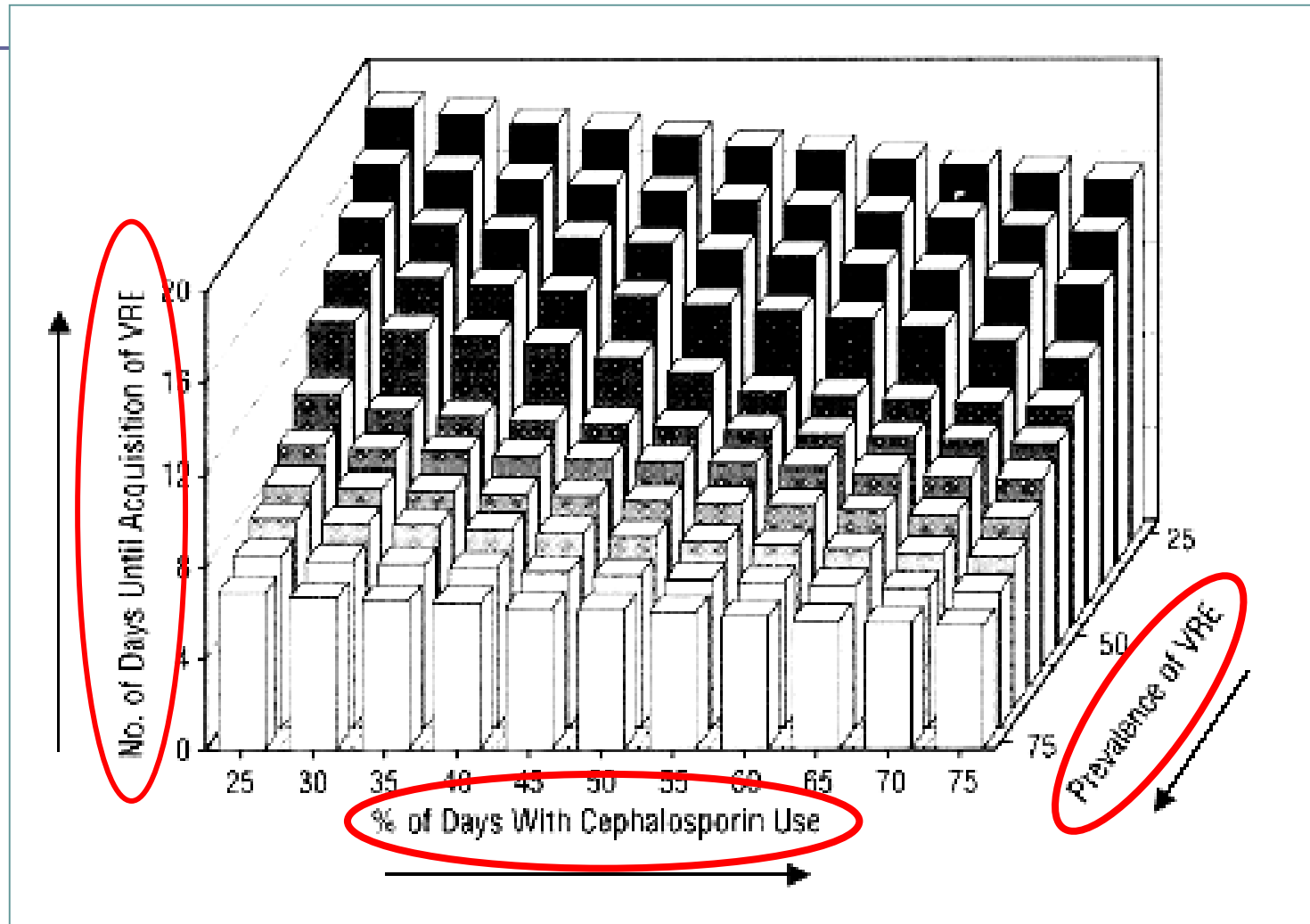
- Classe di antibiotici e Patogeni selezionati
  - Cefalosporine di terza generazione
    - Enterococchi Vancomicina-Resistenti
    - *Acinetobacter* Resistente ai beta-lattamici
    - *Clostridium difficile*
  - Chinoloni
    - *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (MRSA)
    - Bacilli Gram-negativi resistenti ai chinoloni (compreso *Ps. aeruginosa*)

# Colonizzazione Gastro-Enterica e diffusione di VRE

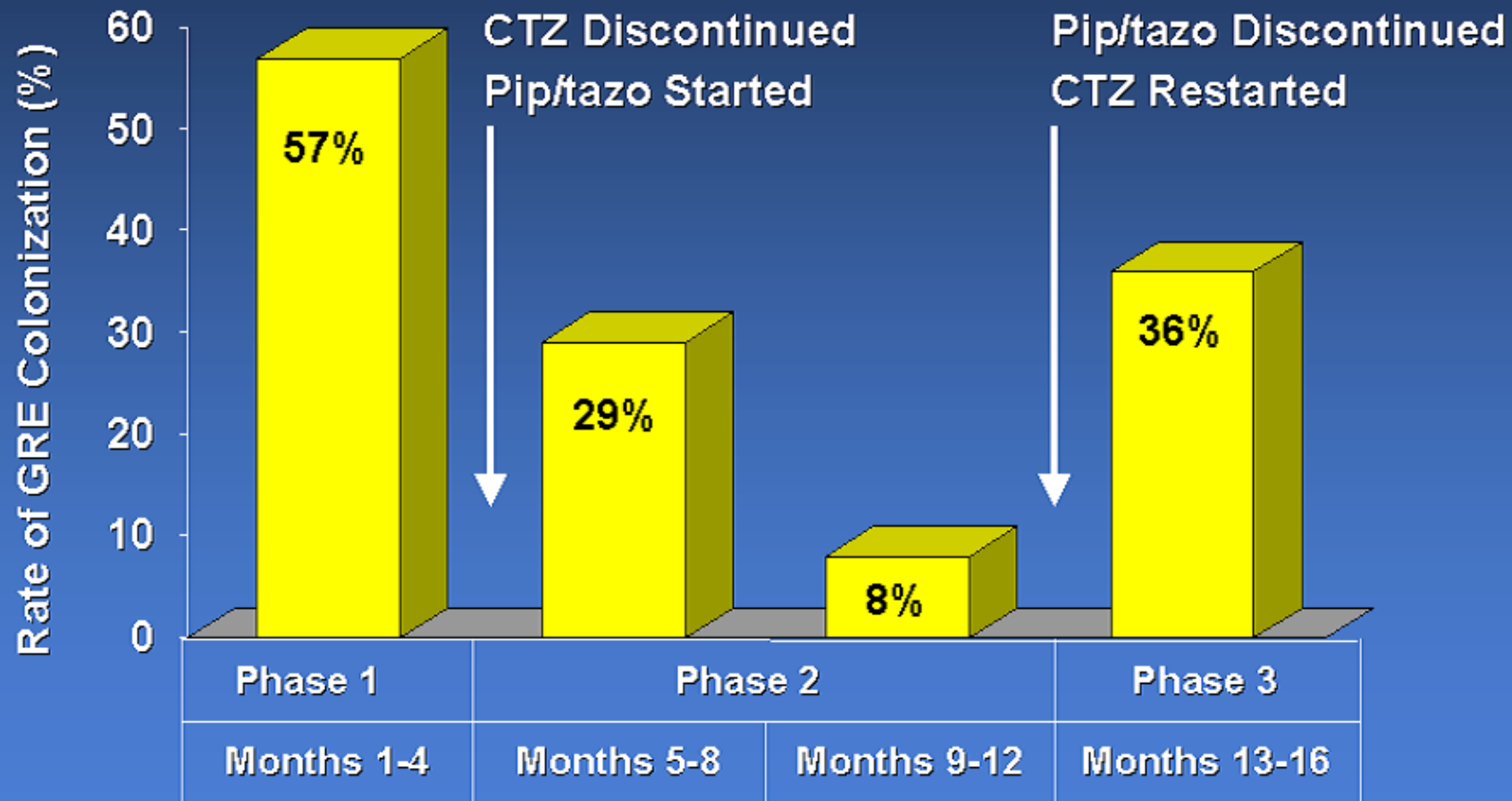




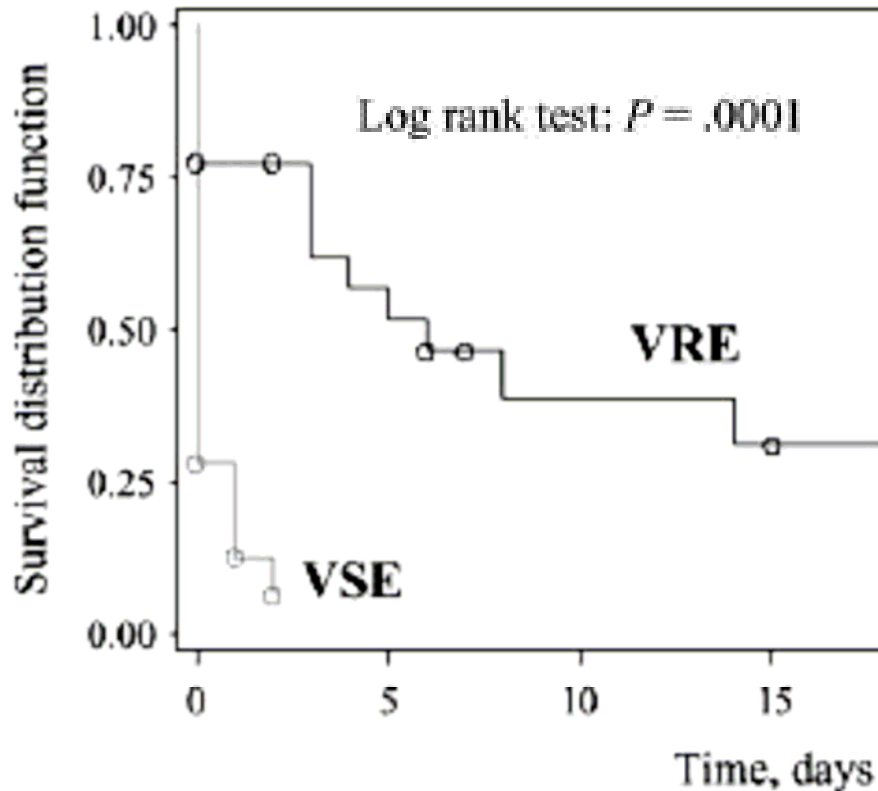
# Ruolo della Pressione di Colonizzazione nella Diffusione dei VRE



# Antibiotici e Colonizzazione da VRE



# Durata della Batteriemia da VRE e Rischio di Morte



Duration of bacteremia, days	$P$	Hazard ratio <sup>a</sup>
$\geq 2$	.2873	2.467
$\geq 3$	.3473	2.222
$\geq 4$	.0235	6.665
$\geq 5$	.0262	6.461
$\geq 6$	.007	10.292

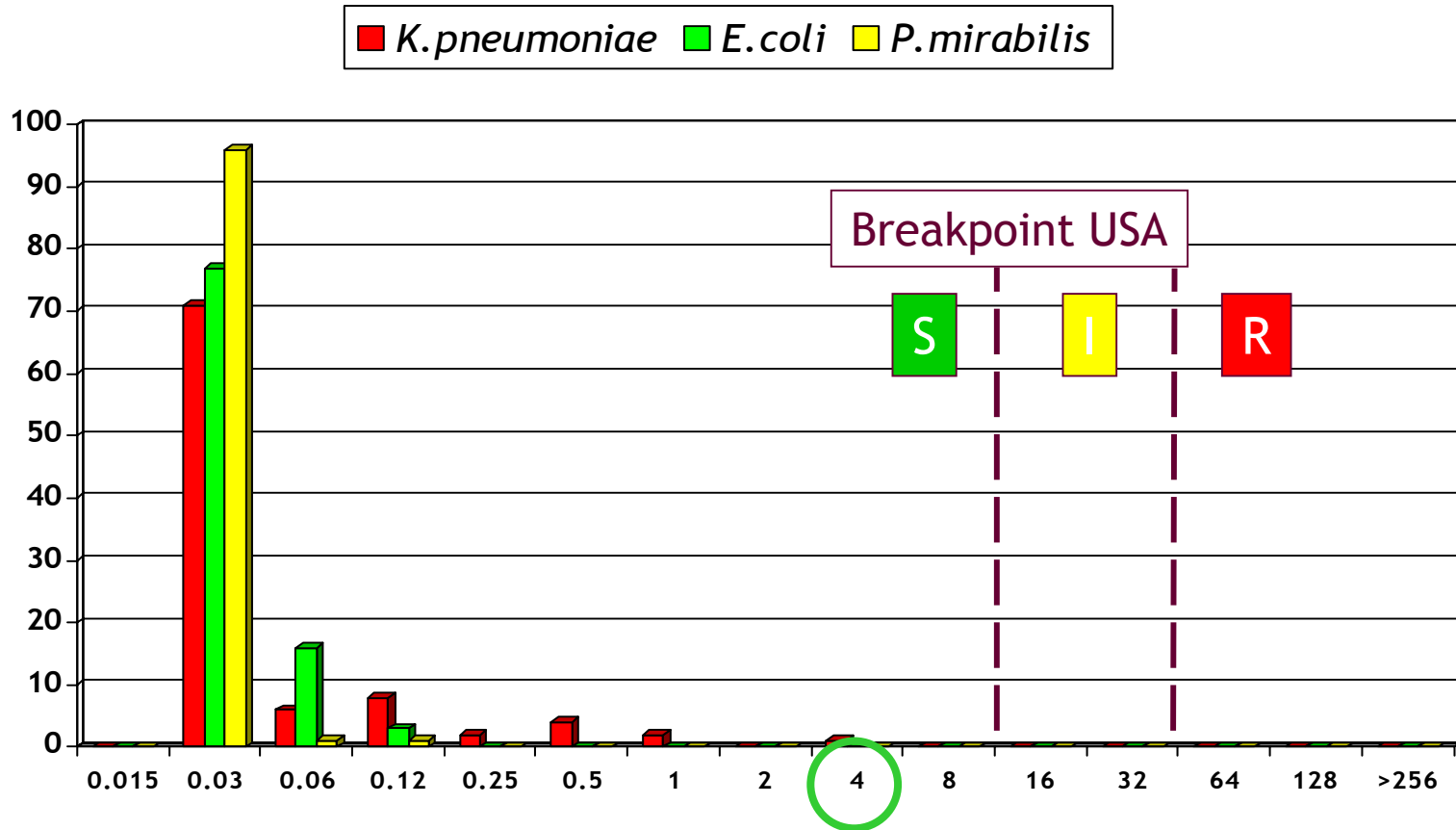
<sup>a</sup> Derived from independent Cox models for each duration of bacteremia category.

# VRE – Fattori di rischio

- Immunosoppressione
- Neutropenia
- Terapia con
  - Cefalosporine di III generazione
  - Carbapenemi
  - Vancomicina
- Ricovero in Ematologia
- Ricovero in ICU
- Vicinanze con un paziente colonizzato

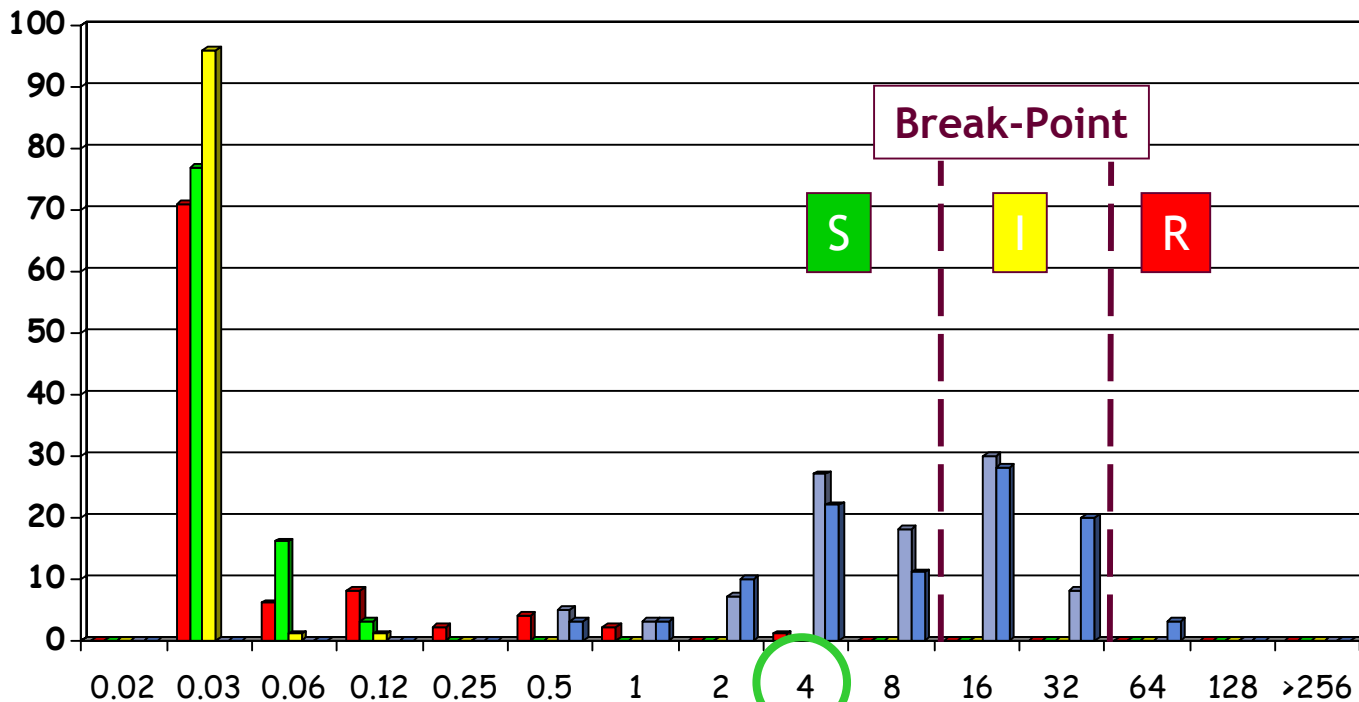
E' essenziale conoscere lo stato di portatore di VRE di un paziente al momento del ricovero ed alla sua dimissione

# Distribuzione delle MIC Cefotaxime



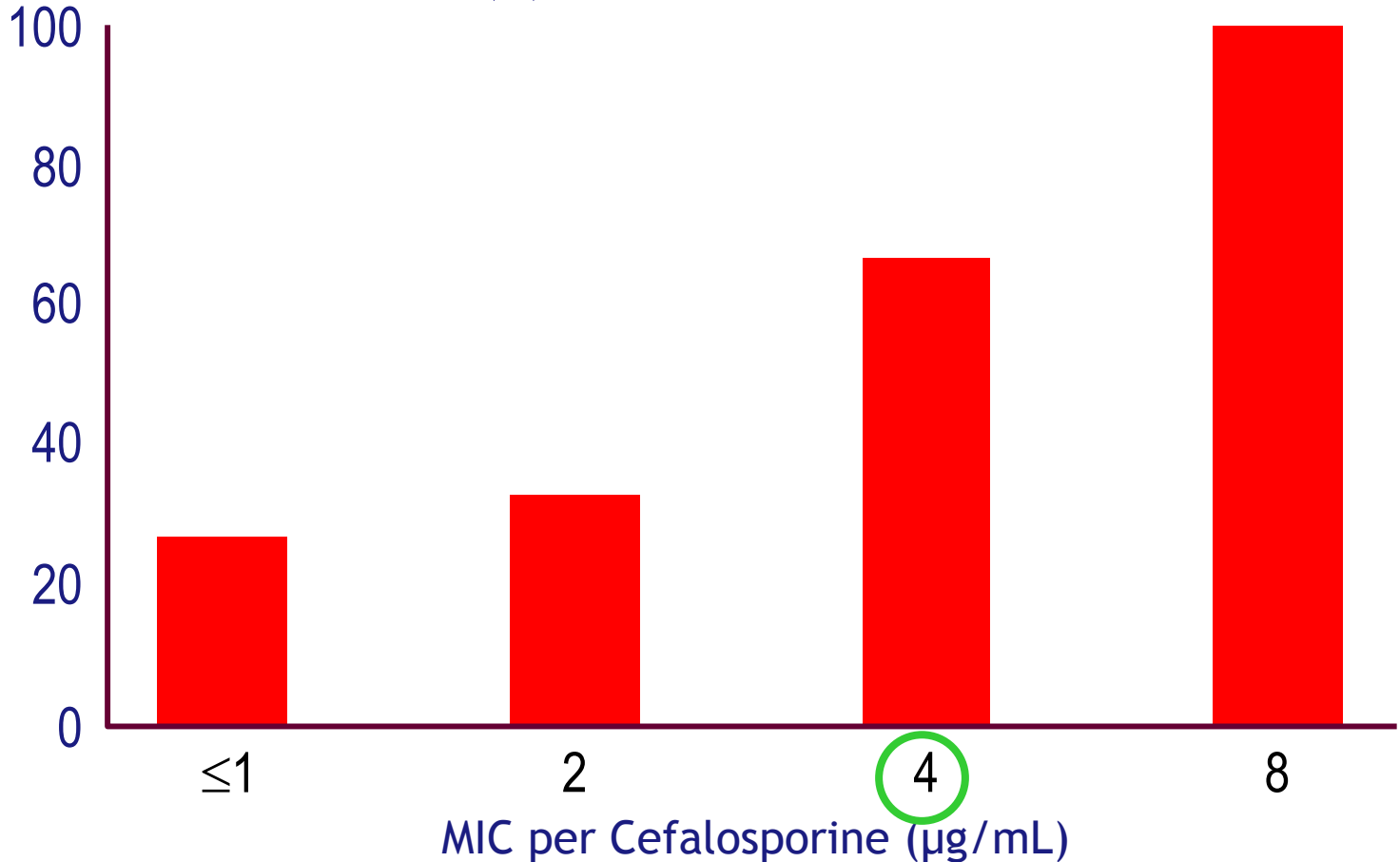
# Distribuzione delle MIC Cefotaxime

■ *K.pneumoniae* ■ *E.coli* ■ *P.mirabilis* ■ TEM-POS ■ SHV-POS



# Fallimento terapeutico delle cefalosporine per gravi infezioni da ceppi ESBL+

Tasso di fallimento clinico (%)



# Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*

TABLE 2. Outcomes of ESBL production in multivariable analysis

Outcome	OR (95% CI) or ME	<i>P</i>
Mortality <sup>a</sup>	3.6 (1.4–9.5)	0.008
Length of stay <sup>b</sup>	1.56	0.001
Delay in appropriate therapy <sup>c</sup>	25.1 (10.5–60.2)	<0.001
Cost of hospitalization <sup>d</sup>	1.57	0.003



# Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment<sup>∇</sup>

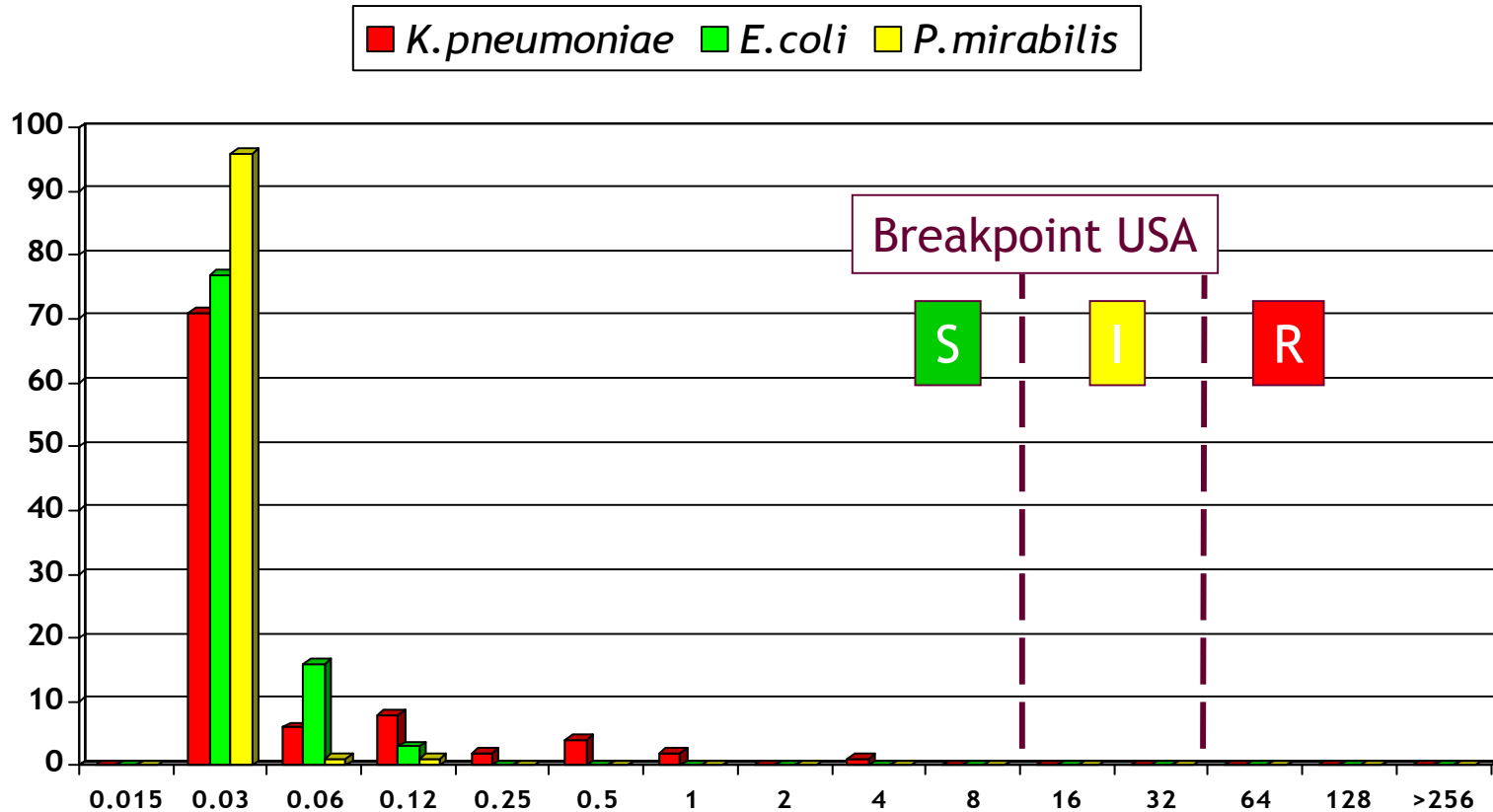
## Risk factors for isolation of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*

Univariate analysis	Logistic regression	OR
• Age	• Age	1.14
• Previous hospitalization		
• Length of hospitalization	• Length of hospitalization	1.10
• Invasive procedures		
• Neoplasms		
• Previous antibiotic therapy	• Previous antibiotic therapy	11.81

# Antibiotici come fattori di rischio per Gram-negativi MDR

<p><b>ESBLs</b></p>	<p><b>Cefalosporine 3<sup>a</sup>gen</b>          chinoloni          TMP-SMZ          aminoglicosidi</p>	<p>Paterson &amp; Bonomo <i>CMR</i> 2005</p>
<p><b>MDR <i>P. aeruginosa</i></b></p>	<p><b>Fluoroquinoloni</b></p>	<p>Paterson <i>et al.</i> <i>ICAAC</i> 2000          Tacconelli <i>et al.</i> <i>EID</i> 2002          Paramythiotou <i>et al.</i> <i>CID</i> 2004          Defez <i>et al.</i> <i>JHI</i> 2004          Nouer <i>et al.</i> <i>AAC</i> 2005          Bratu <i>et al.</i> <i>EJCMID</i> 2005</p>
<p><b>MDR <i>Acinetobacter</i></b></p>	<p><b>Cefalosporine 3<sup>a</sup> gen.</b>  <b>Carbapenemi</b>  <b>Fluoroquinoloni</b></p>	<p>Villers <i>et al.</i> <i>AIM</i> 1998          Husni <i>et al.</i> <i>Chest</i> 1999          Corbella <i>et al.</i> <i>JCM</i> 2000          Landman <i>et al.</i> <i>AIM</i> 2002          Lee <i>et al.</i> <i>AAC</i> 2004          Carbonne <i>et al.</i> <i>JHI</i> 2005          Tomas <i>et al.</i> <i>CMI</i> 2005</p>

# Distribuzione delle MIC Cefotaxime



# Emocoltura: *Pseudomonas aeruginosa*

## Antibiogramma

MIC  
mg/L

~~3.375g ogni 8 ore~~

Piperacillina

S 4

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16

3.375g ogni 4-6 ore

Pip/Tazobactam

S 4

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16

Ceftazidime

S 4

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16

4.5g ogni 8 ore

Cefepime

S 4

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16

Imipenem

S 1

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256

Meropenem

S 1

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64

MAI

in monoterapia se

infezioni gravi

Gentamicina

S 4

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64

Tobramicina

S 1

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256

Amikacina

S 1

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256

Ciprofloxacin

R 8

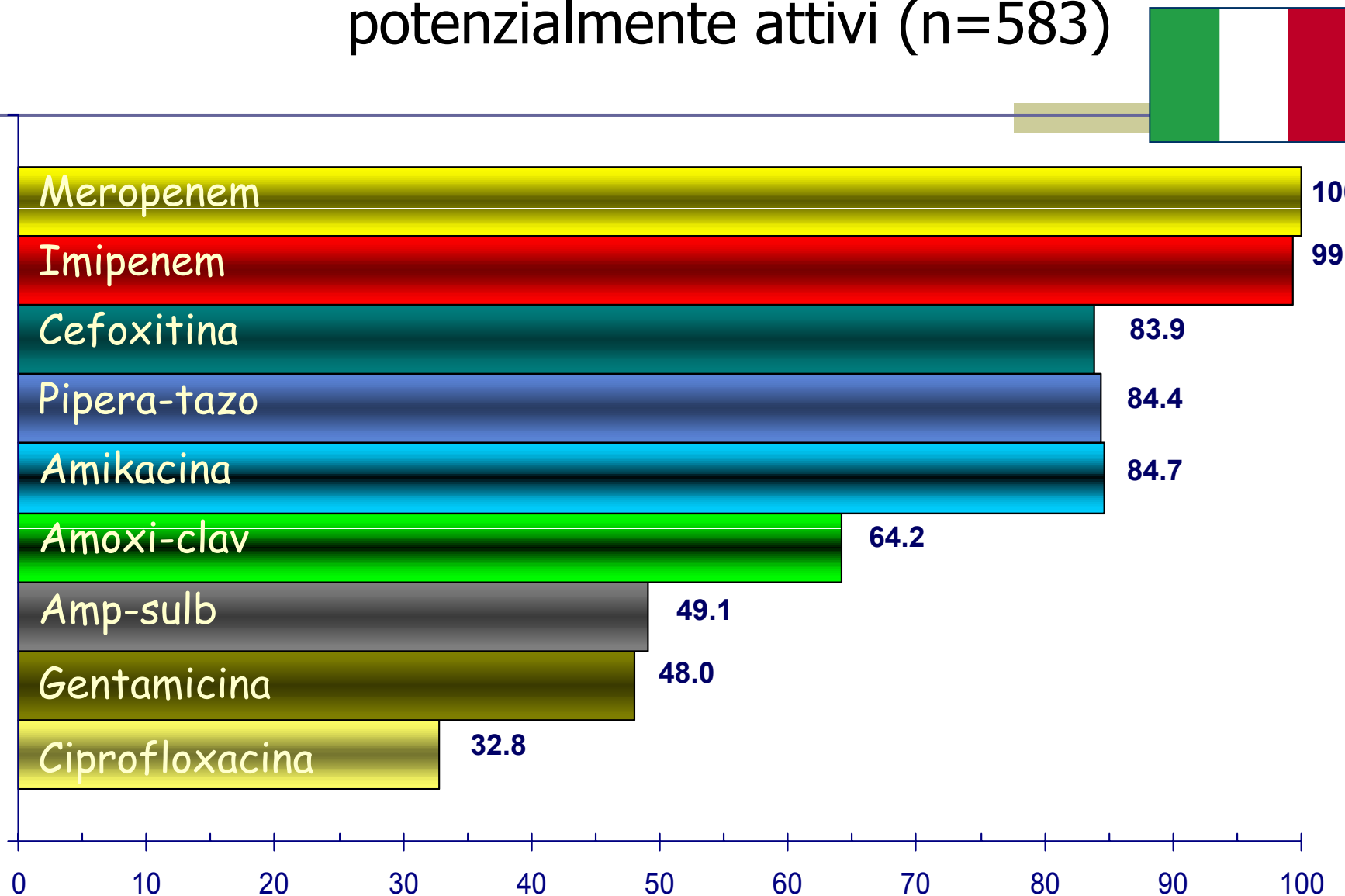
0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256

Levofloxacin

R 16

0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256

# ESBL in Italia (2003): Attività di farmaci potenzialmente attivi (n=583)



# Enterobatteri produttori di ESBL e...

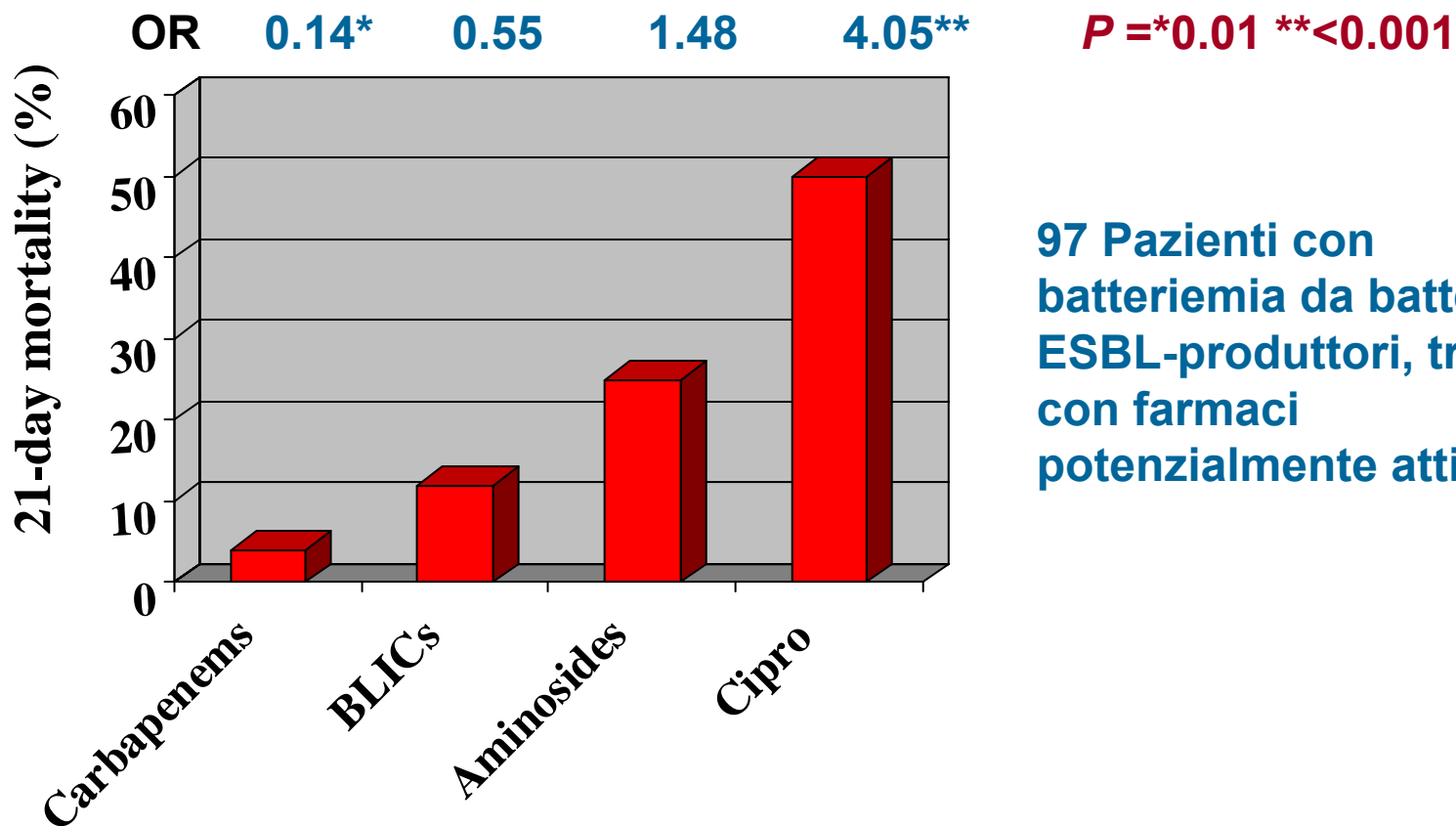
*Klebsiella pneumoniae* da pazienti in ICU

Sensibilità agli antibiotici

Carboxy-pen.	R	Amikacina	R
Ureido-pen.	R	Gentamicina	R
BLICs	R	Tobramicina	R
Cefepime	R	Netilmicina	R
Ceftazidime	R	SXT	R
Cefotaxime	R	Tetraciclina	R
Aztreonam	R		
Imipenem	-		
Meropenem	-		



# Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment<sup>∇</sup>



# Antibiotici come fattori di rischio per Gram-negativi MDR

**ESBLs**

**Cefalosporine 3<sup>a</sup>gen**

chinoloni

TMP-SMZ

aminoglicosidi

Paterson & Bonomo *CMR* 2005

**MDR *P. aeruginosa***

**Fluoroquinoloni**

**Carbapenemi**

Paterson *et al.* *ICAAC* 2000  
 Tacconelli *et al.* *EID* 2002  
 Paramythiotou *et al.* *CID* 2004  
 Defez *et al.* *JHI* 2004  
 Nouer *et al.* *AAC* 2005  
 Bratu *et al.* *EJCMID* 2005

**MDR *Acinetobacter***

**Cefalosporine 3<sup>a</sup> gen.**

**Carbapenemi**

**Fluoroquinoloni**

Villers *et al.* *AIM* 1998  
 Husni *et al.* *Chest* 1999  
 Corbella *et al.* *JCM* 2000  
 Landman *et al.* *AIM* 2002  
 Lee *et al.* *AAC* 2004  
 Carbonne *et al.* *JHI* 2005  
 Tomas *et al.* *CMI* 2005



*Acinetobacter baumannii*  
Multi-resistente, Ceftazidime-Sensibile  
(cromosomica)

Meyer *et al* Ann Intern Med, 1993  
Rahal *et al* J Am Med Assoc, 1998  
Urban *et al* MDR, 2000  
Rahaal *et al* Clin Infect Dis 2002

Utilizzo di  
Ceftazidime

*Acinetobacter baumannii*  
Ceftazidime-Resistente  
(cromosomica)  
1988

*Klebsiella pneumoniae*  
Ceftazidime-Resistente  
(plasmidica)  
1993

Utilizzo di  
Imipenem

Utilizzo di  
Cefamicine e  
Ceftazidime

*Acinetobacter baumannii*  
Ceftazidime-**Imipenem-Resistente**  
(cromosomica)  
1991 - 1992

*Klebsiella pneumoniae*  
**Resistente a**  
Ceftazidime-Cefamicine-**Imipenem**  
(cromosomica e plasmidica)  
1995

*Pseudomonas aeruginosa*  
**Resistente a Imipenem**  
(cromosomica)  
1996

Isolamento da contatto  
Coorte sui pazienti  
Polimixina locale

Restrizione uso di  
Cefalosporine e  
Cefamicine

Isolamento  
da contatto  
Polimixina locale

Eliminazione della  
resistenza a Imipenem  
1999

Riduzione della resistenza  
a Ceftazidime  
44% in ospedale  
87% in ICU

Epidemia  
in  
corso

# Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: a Case-Control Study

## Multivariable analysis of risk factors for the occurrence of *A. baumannii*<sup>a</sup>

Imipenem-resistant <i>A. baumannii</i>		Imipenem-susceptible <i>A. baumannii</i>	
Variable	OR (95% CI)	Variable	OR (95% CI)
Age	1.03 (1.01–1.05)	Age	1.02 (1.01–1.03)
		Male gender	1.47 (1.03–2.09)
Time at risk	1.02 (1.002–1.03)	Time at risk	1.02 (1.01–1.03)
ICU stay	21.54 (10.73–43.23)	ICU stay	8.05 (5.67–11.44)
Imipenem	9.18 (3.99–21.13)		
Ceph 3 <sup>b</sup>	2.11 (1.13–3.95)	Ceph 3 <sup>b</sup>	2.07 (1.47–2.91)

<sup>a</sup> Only statistically significant risk factors are shown in this table.

<sup>b</sup> Ceph 3, third-generation cephalosporin.

# *Pseudomonas aeruginosa*: evoluzione verso la resistenza agli antibiotici beta-lattamici

Meccanismo	PEN	CAZ	FEP	ATM	IMI	MEM
Perdita OprD (mutazione)	-	-	-	-	+	+/-
Efflusso (mutazione)						
- MexAB-OprM	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-
- MexCD-OprJ	-	-	+/-	-	-	+/-
- MexXY-OprM	-	-	+/-	-	-	+/-
Derepressione di AmpC (mutazione)	+/-	+	-/+	+	-	-
Acquisizione di beta-lattamasi (trasferimento genico)						
- ESBL a serina (PER-1, GES, OXA-18)	+	+	+	+	-	-
- Metallo-beta-lattamasi (IMP, VIM)	+	+	+	-	+	+

**Rossolini G.M., et al.**

1 **Acquired Metallo- $\beta$ -Lactamases in Gram-Negative Pathogens, Italy:**

2 **First Countrywide Survey**

Anno 2004

14 laboratori

2103 isolati

Sorveglianza OASIS

Apr 2007/set 2008

20 laboratori

353 isolati di *P. aeruginosa* da emocoltura

Isolati resistenti

all'imipenem

- 221/2103

Isolati produttori di MBL

- 27/221 (12.6%)
- 27/2103 (1.3%)

Dati preliminari:

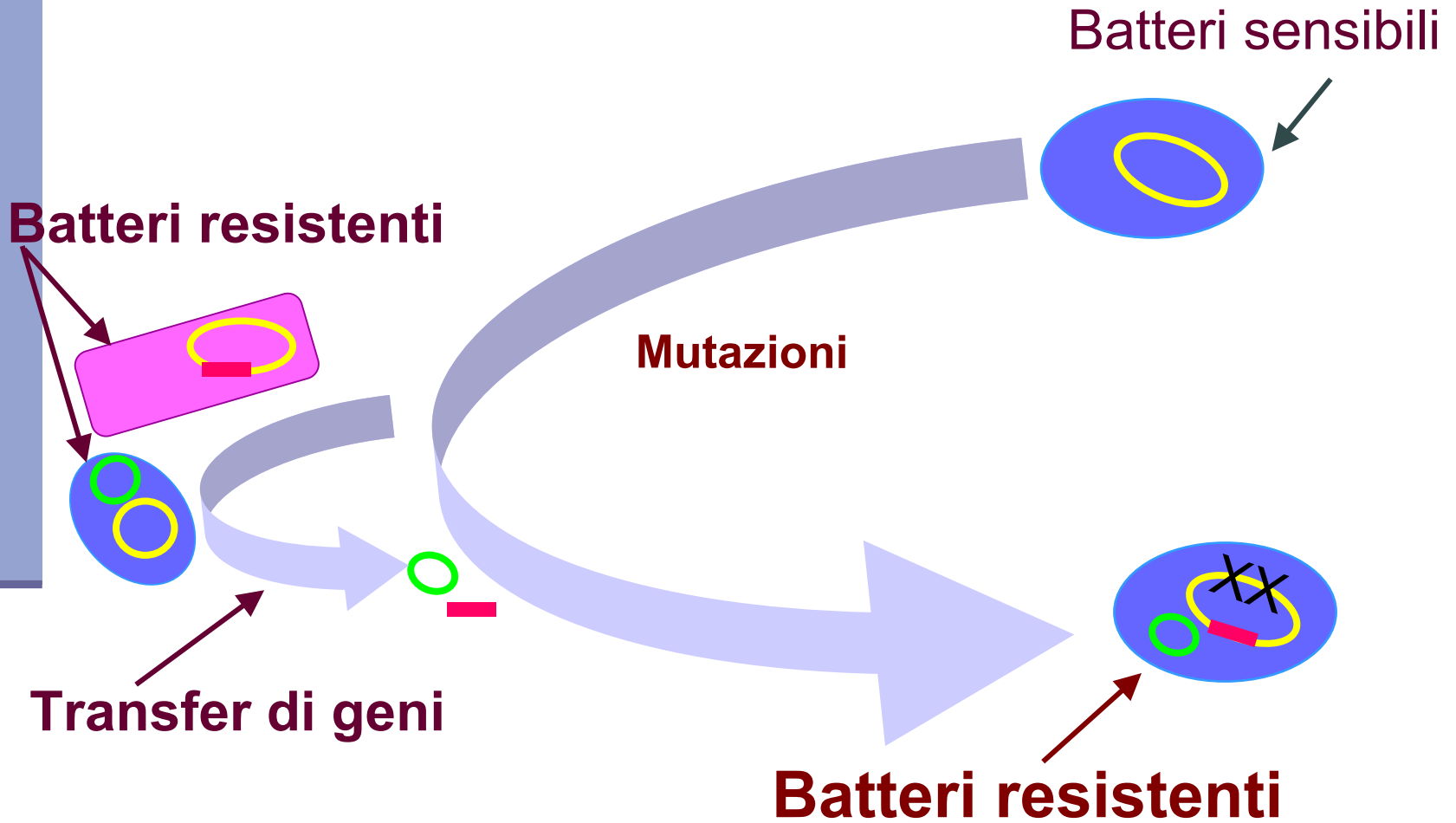
Isolati resistenti all'imipenem

- 125/353

Isolati produttori di MBL

- 25/125 (20%)
- 25/353 (7.1%)

# Antibiotico resistenza: eventi genetici



# Enterobatteri produttori di ESBL e MBL

*Klebsiella pneumoniae* da pazienti in ICU

Sensibilità agli antibiotici

Carboxy-pen.	R	Amikacina	R
Ureido-pen.	R	Gentamicina	R
BLICs	R	Tobramicina	R
Cefepime	R	Netilmicina	R
Ceftazidime	R	SXT	R
Cefotaxime	R	Tetracicline	R
Aztreonam	R		
Imipenem	R		
Meropenem	R		

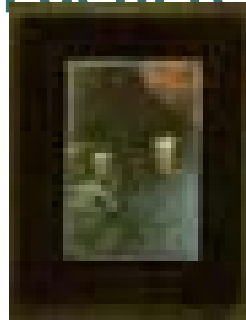


Produzione di ESBL SHV-5 e MBL VIM-1

# Uso degli Antibiotici negli Ospedali

---

- Maggiore densità di selezione rispetto alla comunità
- Circolazione di cloni multi-resistenti
- Mantenimento di geni resistenti



- Dosaggi appropriati?
- Somministrazioni appropriate?
- Durate eccessive?

