

# *Le resistenze antibiotiche in Terapia Intensiva*

*Carlo Alberto Volta*

*Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione Universitaria*





# Problemi vari....

- Pazienti «critici»
- Terapie antibiotiche precedenti
- «Strategie antibiotiche per evitare le resistenze

*Cosa fa realmente la differenza dal punto di vista clinico?*



# Surviving Sepsis Campaign 2012

**Fluidoterapia**  
aggressiva

Se PAM < 65 mmHg

**Ammine**  
**vasoattive**

Normalizzazione dei ***lattati*** sierici (< 2 mmol/L)

**Antibiotici**  
ad ampio  
spettro ad  
alte dosi

Ma prima (se non oltre > 45 min)

Prelievi per  
***emocolture***

**Source control (se richiesto)**



*JL Vincent: most of the antibiotics do not create resistance per se.*

*(Critical Care, 2016)*

## Un po' di storia....

Isolato DNA di batteri di 30,000 anni (permafrost): identificazione di diversi geni che esprimevano resistenze per:  $\beta$ -lattamici, tetracicline, and glicopeptidi, molto simili ai geni espresso dai batteri che ci troviamo in ospedale. [Nature, 2011]

Presenza e disseminazione di batteri resistenti durante terapia antibiotica: una piccola frazione di batteri naturalmente resistenti che esistono in ogni microbiota. La pressione degli antibiotici sui batteri sensibili favorisce la crescita di quelli resistenti!

Nei pazienti in Terapia Intensiva, questo fenomeno si verifica non solo nel sito dell'infezione, ma anche a livello del microbiota del tratto digestivo o in altri siti di presenza di batteri commensali, dove il grande numero di batteri può rapidamente portare allo sviluppo di batteri multi-resistenti.



# Nostra situazione....

	2013	2014	2015	2016
Acinetobacter res Carb. Sens. Colist	2	0	3	2
Ent. Faecium Vanco Res	1	0	0	0
Ent. Faecalis Vanco Res	0	0	0	0
E. Coli ESBL -	15	18	22	29
E. Coli ESBL +	2	5	7	7
Klebsiella ESBL -	7	12	6	12
Klebsiella ESBL +	3	2	3	8
Pseudom. Aerug sens. Carbap.	3	8	5	4
Pseudom. Aerug res. Carbap.	0	0	2	2
Staphil Coagul neg. Metacill. Sens	2	4	11	7
Staphil Coagul neg. Metacill. Res	2	10	7	8
Staphil MSSA	3	1	7	8
Staphil MRSA	8	10	5	0



# Problemi vari....

- Pazienti «critici»

*Più un problema di «rapidità» che di qualità degli atb!*

- Terapie antibiotiche precedenti

**Rilevante!** *L'antibiotico non va cambiato ogni giorno! Sia per i batteriostatici che per i batteriolitici bisogna lasciare il tempo di agire.*

*Se non usato in associazione, ogni antibiotico aumenta le potenziali resistenze*

- Strategie antibiotiche per evitare le resistenze



# Prevenzione....

## ✓ Diagnosi rapida

1. La sepsi deve essere trattata «subito»: diminuisce la mortalità!
2. La diagnosi di sepsi può essere difficile e ritardata nei pazienti critici.
3. Antibiotici ad ampio spettro sono spesso (!) usati prima della diagnosi microbiologica e quindi alcuni pazienti ,possono ricevere «coperture» antibiotiche non necessarie.
4. Attualmente abbiamo metodi molto rapidi di identificazione batterica [CCM, 2015].
5. Benefici di tale informazione:
  - A) appropriata terapia basata sulla sensibilità più rapida (meno selezione meno resistenze!);
  - B) la durata della terapia può essere limitata nel tempo

# Prevenzione.....

*Un diverso modo di vedere la colonizzazione...*

Colonizzazione: potenziale evento antecedente alla infezione



Prevenzione della infezione nella pratica clinica

Scopo: prevenire colonizzazione ed infezione da KPC-producing Enterobacteriaceae in 4 ospedali con ... tante KPC! [Clin Infect Dis, 2015].

- 1) Pazienti scrinati per colonizzazione rettale da KPC alla ammissione e 1/sett.
- 2) Pazienti con KPC isolati, lavati con clorexidina; infermieri educati e monitorati nella attività quotidiana.
- 3) Durante il periodo dello studio, la incidenza della colonizzazione da è diminuita da 4 a 2 acquisizioni per 100 pazienti-settimana ( $p=0.004$  per declino lineare).
- 4) Rispetto al periodo pre-intervento: diminuzione dell'isolamento di KPC da ogni coltura, compresa la batteremia.
- 5) La dimostrazione che la prevenzione della colonizzazione può avere un significato clinico può essere rilevante nell'era delle infezioni da carbapenemasi.



# Prevenzione....

## *Eterogeneità nell'uso degli antibiotici*

The 2007 antimicrobial stewardship guideline from the Infectious Diseases Society of America/Society of Healthcare Epidemiology of America [Clin Infect Dis, 2007]: «insufficient data to recommend the routine use of antimicrobial cycling as a means of preventing or reducing antimicrobial resistance over a prolonged period of time”.

Razionale: anche la rotazione degli antibiotici, nel periodo in cui vengono usati, può determinare una pressione selettiva.

Tuttavia la rotazione delle prescrizioni si è recentemente associata ad una riduzione delle resistenze [PLoS Pathog, 2014].

Il challenge è quindi quello di come aumentare la eterogeneità degli antibiotici in modo da sfruttarne i benefici e limitare i rischi! (tempo, quantità, vie di somministrazione etc)



# Prevenzione.....

Breve durata della terapia antibiotica:

Progressivo riconoscimento dell'importanza di limitare la durata della terapia antibiotica.

Due strategie:

- a) de-escalation therapy (spettro antibiotico progressivamente ridotto in presenza dei dati microbiologici per minimizzare la pressione selettiva).
- b) antimicrobial stewardship (durata della terapia antibiotica come fattore rilevante nella ottimizzazione dell'outcome clinico).

*Le linee guide correnti raccomandano la durata di 7-10 gg per le infezioni più severe, [ICM, 2013], anche se alcuni lavori recenti supportano tempi terapeutici più brevi soprattutto nelle infezioni addominali [N Engl J Med, 2015].*

Molti intensivisti preferiscono basare la durata sul decorso clinico o sui markers biologici, quali la PCT.

Esperienza personale: molto bene nelle infezioni addominali. Infezioni respiratorie?????

*Anche se: «Adapting the antimicrobial treatment duration to PCT kinetics has been demonstrated as useful in several randomized trials targeting patients with acute respiratory infection [Clin Infect Dis, 2012].*

# Prevenzione.....

Nostra esperienza:

❖ Concentrazione plasmatica molto rilevante! Più il paziente è «critico» più è complessa.

Spadaro *et al. BMC Anesthesiology* (2015) 15:95  
DOI 10.1186/s12871-015-0065-1



RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Evaluation of a protocol for vancomycin administration in critically patients with and without kidney dysfunction



Savino Spadaro\*, Angela Berselli, Alberto Fogagnolo, Maurizia Capuzzo, Riccardo Ragazzi, Elisabetta Marangoni, Sara Bertacchini and Carlo Alberto Volta

**Table 3** Variable associated with in hospital mortality (multivariate analysis)

Variables	Odds Ratio	95 % CI	p value
VSC under range at first determination	2.147	1.953 2.350	0.003 <sup>a</sup>
SAPS II	1.038	1.019 1.058	0.003 <sup>a</sup>
Age	1.017	0.997 1.037	0.396
BMI	0.957	0.913 1.003	0.08
Creatinine clearance	0.990	0.984 - 0.996	0.832

<sup>a</sup>Significance with p-value < 0.05



# Prevenzione.....

Nostra esperienza:

- ❖ Pregressa storia antibiotica
- ❖ Hospital acquired?
- ❖ Associazione di antibiotici
- ❖ De-escalation therapy
- ❖ Sospensione... appena possibile (con PCT) spt se controllo dell'infezione (anche chirurgico)
- ❖ Determinazione della clearance della creatinina
- ❖ Se non storia di antibiotico-terapia nei pregressi 90gg, **NON USO** immediato di cabapenemici.



Amand-Lefevre L. et al [Antimicrob Agents Chemother, 2013]:

Terapia di breve durata con Imipenem in pazienti in TI → aumento significativo della presenza di Gram – resistenti.

Rischio 5.9 volte maggiore in quelli che lo avevano ricevuto per 1–3 giorni; 7.8 maggiore in quelli con trattamento più lungo.

Trattamento antibiotico di confronto:

$\beta$ -lattamico con inibitore delle  $\beta$ -lattamasi e una combinazione di fluoroquinolonici e carbapenemici.

*Conclusione: non esisterebbe una particolare classe di antibiotici come fattore predisponente ma invece rilevante è la intensità e la durata della terapia.*

Harris et al. [Lancet Infec Dis, 2015]: tre scenari clinici in cui i  $\beta$ -lattamici con inibitori delle  $\beta$ -lattamasi potrebbero essere appropriati al posto dei carbapenemici in infezioni causate da batteri ESBL+:

- 1) Infezioni del tratto urinario (incluse quelle con batteriemia);
- 2) Infezioni non del tratto urinario in cui il batterio isolato è sensibile ad una bassa MIC;
- 3) Quando viene effettuata un adeguato controllo della sorgente.



# Futuro....

Ceftolozane/ tazobactam in combinazione con il metronidazolo: non inferiore al meropenem in un trial multicentrico, doppio cieco, randomizzato di fase 3 (ASPECT trial) in pazienti adulti ospedalizzati con infezioni intraddominali complicate. [Clin Infect Dis, 2015].

## Risultati:

*«Of the isolated pathogens, 7.2 % were ESBLproducing Enterobacteriaceae and for this group of patients clinical cure rates were 95.8 % in the ceftolozane/ tazobactam group and 88.5 % in the meropenem group».*

Risultati simili sono riportati da uno studio randomizzato in pazienti adulti ospitalizzati per infezione complicata delle basse vie urinarie o pielonefrite [Lancet 2015].