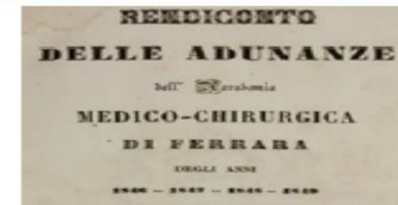




*Società  
Medico Chirurgica  
di Ferrara*

dal 1846



## **15° MEETING DI AGGIORNAMENTO SU ACNE E DERMATOSI CORRELATE**

### ***LA SCUOLA DELL'ACNE***

**Sabato 6 aprile 2019**

**Aula Magna Nuovo Arcispedale S. Anna  
Cona, Ferrara**

**FOCUS ON : antibioticoresistenza nell'acne e  
nell' idrosadenite suppurativa  
Una problematica trasversale**

**Marco Libanore**

**Unità Operativa Complessa Malattie Infettive  
Azienda Ospedaliera – Universitaria Ferrara**

# Agenda

- Consumi di Antibiotici In Italia
- Antibioticoresistenza generale ;
- Meccanismi di resistenza agli antibiotici ;
- Azioni di contrasto : ruolo dell' infettivologo e della stewardship antimicrobica ;
- Antibioticoresistenza nell' acne e idrosadenite ;

# Agenda

- **Consumi di Antibiotici In Italia**
- Antibioticoresistenza generale ;
- Meccanismi di resistenza agli antibiotici ;
- Azioni di contrasto : ruolo dell' infettivologo e della stewardship antimicrobica ;
- Antibioticoresistenza nell' acne e idrosadenite ;

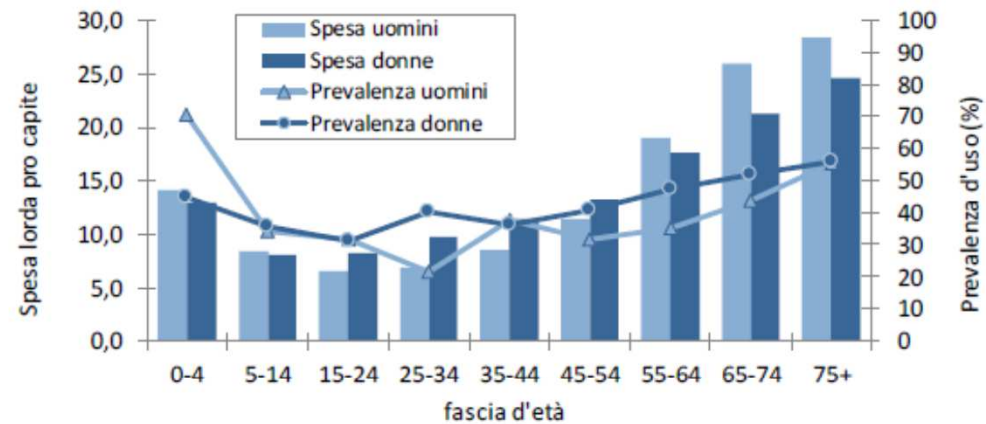
# Antimicrobici sistemici

## Report AIFA 2017

- III° categoria farmaci in termini di spesa ;
- 3,49 miliardi di euro / anno;
- 33,7 DDD x 1000 abitanti / die;
- Spesa pro-capite 57,54 euro / anno ;
- 13,2% spesa : SSN in regime convenzionale;
- + 7,2% spesa privata del cittadino
- **I° Posto nei consumi Amoxicillina/Clavulanato :**  
**8,6 DDD /1000 abitanti die;**

# Consumi di Antibiotici

Distribuzione per età e genere della spesa, della prevalenza d'uso e dei consumi in regime di assistenza convenzionata 2017 (Grafico e Tabella)



Fascia d'età	Spesa lorda pro capite			DDD/1000 ab die		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
0-4	14,2	12,9	13,5	25,1	22,6	23,9
5-14	8,4	8,1	8,2	16,0	15,1	15,6
15-24	6,6	8,2	7,3	13,0	14,7	13,8
25-34	6,9	9,7	8,3	12,0	16,8	14,4
35-44	8,6	11,4	10,0	14,2	19,2	16,7
45-54	11,3	13,3	12,3	16,2	21,1	18,7
55-64	19,1	17,6	18,3	22,3	26,0	24,2
65-74	26,0	21,2	23,5	30,0	29,5	29,7
75+	28,3	24,6	26,0	33,7	29,6	31,3

**Tabella 2.7** Spesa e consumi in regime di assistenza convenzionata 2017 di classe A-SSN: principi attivi più prescritti per I livello ATC (fino al 75% della spesa della categoria)

Categoria terapeutica	Spesa lorda pro capite	%*	Δ % 17-16	DDD/1000 ab die	%*	Δ % 17-16	Costo medio DDD
<b>J - Antimicrobici</b>	<b>13,14</b>		<b>-2,4</b>	<b>20,7</b>		<b>-2,2</b>	<b>1,74</b>
amoxicillina/acido clavulanico	2,87	21,8	-1,0	8,6	41,6	-0,2	0,91
ceftriaxone	1,27	9,7	-9,9	0,3	1,4	-9,7	11,73
ciprofloxacina	0,97	7,4	-4,4	1,0	4,8	-3,5	2,70
cefixima	0,85	6,5	-0,8	1,0	4,8	-0,9	2,34
fluconazolo	0,82	6,2	-3,3	0,4	1,9	-2,7	5,60
levofloxacina	0,80	6,1	-3,3	1,5	7,1	-2,9	1,48
claritromicina	0,76	5,7	-7,6	2,2	10,4	-5,7	0,96
azitromicina	0,66	5,0	-1,3	1,2	5,9	-0,9	1,48
fosfomicina	0,59	4,5	1,9	0,4	1,7	2,6	4,58
immunoglobulina umana antiptatite B	0,52	3,9	30,7	0,0	0,0	29,1	316,27

**Tabella 2.8** Primi trenta principi attivi per spesa convenzionata di classe A-SSN: confronto 2017-2016

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%*	Spesa lorda pro capite	Rango 2017	Rango 2016
A	pantoprazolo	277,9	2,7	4,59	1	1
C	rosuvastatina	244,8	2,3	4,04	2	2
C	atorvastatina	234,5	2,3	3,87	3	3
A	colecilifero	233,9	2,2	3,86	4	6
C	ezetimibe/simvastatina	186,8	1,8	3,08	5	8
A	lansoprazolo	180,4	1,7	2,98	6	4
J	amoxicillina/acido clavulanico	173,7	1,7	2,87	7	7
A	omeprazolo	163,5	1,6	2,70	8	9
R	salmeterolo/fluticasone	161,3	1,5	2,66	9	5
A	esomeprazolo	149,2	1,4	2,46	10	11
C	bisoprololo	130,3	1,3	2,15	11	17
R	beclometasone/formoterolo	124,0	1,2	2,05	12	19
B	enoxaparina sodica	124,0	1,2	2,05	13	13
G	dutasteride	123,1	1,2	2,03	14	10
C	ramipril	122,4	1,2	2,02	15	16
C	ezetimibe	113,8	1,1	1,88	16	26
C	omega 3	112,3	1,1	1,85	17	21
A	mesalazina	104,3	1,0	1,72	18	22
A	insulina lispro	103,9	1,0	1,71	19	23
C	simvastatina	103,8	1,0	1,71	20	20
N	pregabalin	101,5	1,0	1,67	21	15
R	fluticasone/vilanterolo	96,6	0,9	1,59	22	35
R	tiotropio	96,4	0,9	1,59	23	18
C	amlodipina	93,7	0,9	1,55	24	24
C	olmesartan/amlodipina	92,6	0,9	1,53	25	28
A	insulina aspart	89,6	0,9	1,48	26	25
A	metformina	87,8	0,8	1,45	27	29
N	levetiracetam	85,9	0,8	1,42	28	32
A	rifaximina	84,2	0,8	1,39	29	30
C	nebivololo	83,0	0,8	1,37	30	31
<b>Totale</b>		<b>4079,0</b>	<b>39,1</b>			
<b>Totale spesa classe A-SSN</b>		<b>10.418,9</b>				

\*calcolata sul totale della spesa convenzionata

# Agenda

- Consumi di Antibiotici in Italia ;
- **Antibioticoresistenza generale ;**
- Meccanismi di resistenza agli antibiotici;
- Azioni di contrasto : ruolo dell' infettivologo e della stewardship antimicrobica ;
- Antibioticoresistenza nell' acne e idrosadenite ;

# La resistenza agli antibiotici





## Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis



*Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleeschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group\**

### Summary

*Lancet Infect Dis* 2019;  
19: 56–66

Published Online  
November 5, 2018  
[http://dx.doi.org/10.1016/  
S1473-3099\(18\)30605-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

**Background** Infections due to antibiotic-resistant bacteria are threatening modern health care. However, estimating their incidence, complications, and attributable mortality is challenging. We aimed to estimate the burden of infections caused by antibiotic-resistant bacteria of public health concern in countries of the EU and European Economic Area (EEA) in 2015, measured in number of cases, attributable deaths, and disability-adjusted life-years (DALYs).

- Incidenza di infezioni MDR
- Disabilità/anno correlata
- Decessi attribuibili a infezioni MDR

# Italia

- 10.000 decessi / anno legati alla antibioticoresistenza (AMR) ;
- 1/3 dei decessi che avvengono in Europa per questa problematica ;
- 1/3 di disabilità/anno ( non benessere) registrate in Europa correlate alla AMR;
- In Italia nel 2050 , 13 miliardi di Euro il costo stimato della AMR;
- In Europa nel 2050 stimato 1 milione di decessi ;

# Antibioticoresistenza

- Abuso di antibiotici ;
- Uso inadeguato / inappropriato di antibiotici ;
- Immigrazione ;
- Incremento dei viaggi ;
- Resistenze crociate ;
- Antibiotici in campo veterinario ;
- Antibiotici in zootecnia ( doping animale ) ;
- Antibiotici in agricoltura ;

DA GALLINE ALLEVATE  
**SENZA\*  
ANTIBIOTICI**

# GIALLO PASTA

Dove agricoltura,  
alimentazione  
e benessere  
hanno raggiunto

IDEALI PER PASTA  
E PER DOLCI

• da Galline allevate Senza Antibiotici;



# Cronologia degli antimicrobici

1938-1950	1950-1960	1960-1970	1970-1980	1980-1990	1990-2000	2000-2019
Sulfanilamide	Eritromicina	Ampicillina	Cefazolina	Co-amoxiclav	Cefetamet pivoxil	Linezolid
Sulfacetamide	Tetraciclina	Spectinomina	Amoxicillina	Cefoperazone Cefotiam	Cefprozile	Synercid
Gramicidina	Isoniazide	Cotrimoxazolo	Minociclina	Latamoxef	Ceftibuten	Ertapenem
Tirotricina	Pirazinamide	Cloxacillina	Pristinamicina	Netilmicina	Rufloxacina	Prulifloxacina
Sulfametizolo	Penicillina G - benzatina	Lincomicina	Fosfomicina	Ceftriaxone	Levofloxacina	<b>Doripenem</b>
Penicillina G	Oleandomicina	Etambutolo	Tobramicina	Cefmenoxima	Moxifloxacina	<b>Daptomicina</b>
Sulfadimidina	Spiramicina	Acido fusidico	Bacampicillina	Ceftazidima	Cefepima	<b>Tigeciclina</b>
Sulfamerazina	Cicloserina	Acido nalidixico	Ticarcillina	Ceftizoxima		<b>Bedaquilina</b>
Streptomicina	Tiamfenicolo	Tiabendazolo	Amikacina	Cefonicid		<b>Fidaxomicina</b>
Bacitracina	Novobiocina	Gentamicina	Azlocillina	Cefotetan		<b>Ceftaroline</b>
Sulfadiazina	Vancomicina	Kanamicina	Josamicina	Cefbuperazone		<b>Delamanid</b>
Polimixina	Penicillina V	Doxiciclina	Cefamandolo,	Cefpiramide		<b>Ceftobiprolo</b>
Clortetraciclina	Rifamicina	Carbenicillina	Cefoxitina,	Imipenem Ofloxacina		<b>Dalbavancina</b>
Cloramfenicolo	Trimetoprim	Rifampicina	Cefuroxima	Aztreonam		<b>Tedizolid</b>
Neomicina	Colistina	Clindamicina	Mezlocillina	Ciprofloxacina		<b>Ceftolozane /</b>
Ossitetraciclina	Amfotericina B	Tobramicina	Cefotaxima,	Co-ticarciclav Cefixime		<b>Tazobactam</b>
Penicillina G – procaina	Demeclociclina	Cefalexina	Cefsulodina	Cefuroxime axetile		<b>Ceftazidime /</b>
	Griseofulvina	Sisomicina	Cefmetazolo	Roxitromicina		<b>Avibactam</b>
	Paromomicina		Norfloxacina	Azitromicina		
	Meticillina		Piperacillina	Cefaclor		
	Metronidazolo			Fosfomicina		
				Rifapentina		
				Isepamicina		
				Midecamicina		
				Cefpodoxima		
				Lomefloxacina		
				Cefodizima Cefotiam		
				Claritromicina		

# Selezione di patogeni resistenti legati all'abuso delle diverse classi di antibiotici

## ■ Cefalosporine di III generazione

- MRSA, MRSE
- VRE
- Streptococco pneumoniae PR
- Enterobacteriaceae ESBL +
- Enterobacteriaceae AmpC +
- Acinetobacter MDR
- Clostridium difficile

# Selezione di patogeni resistenti legati all'abuso delle diverse classi di antibiotici

## ■ Fluorchinolonici

- MRSA
- Pseudomonas MDR
- Enterobacteriaceae ESBL +
- Enterobacteriaceae FR
- Colite da Clostridium difficile

# Il pericolo ceppi ipervirulenti



## INFEZIONE DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE PRODUTTORE DI TOSSINA NAP1 RIBOTIPO 027 : PRIMA SEGNALAZIONE IN EMILIA ORIENTALE

Libanore M, Rossi MR, Caputo F, Antonioli PM, Nola S, Donfront P, Zoli G

Gruppo di Lavoro per l'uso responsabile degli antibiotici e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza – A.O.U. AUSL di Ferrara

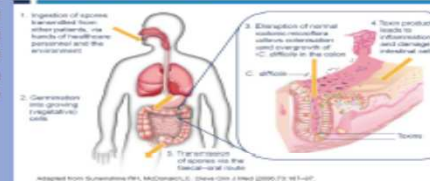
### PREMESSA:

Nel mondo l'infezione da Clostridium difficile è in continua espansione. Negli ultimi anni sono aumentate le segnalazioni di casi gravi di gastroenterite dovuti a ceppi ipervirulenti, produttori di tossine particolarmente aggressive. Tra questi i ceppi produttori di tossina NAP1 ribotipo 027, segnalati per la prima volta in Canada ed in nord-Europa rivestono un ruolo particolarmente significativo.

### CEPPI IPERVIRULENTI

- Il ceppo **NAP1/B1/027** presenta una **delezione di 18 paia di basi a livello di tcdC per cui possiede oltre a tossina binaria (CDT1) anche iperproduzione di tossine batteriche**
- Correlato all'uso di fluorochinoloni
- NAP1/B1/027 si è diffuso a partire dal 2003 nel mondo causa infezioni gravi ed epidemiche
  - PCR-ribotype 027**
  - Publ. Pathol. Evol. NAP1
  - Research Unit antibiotic resistance group PI

### The infectious cycle of transmission and recurrence of CDI



### OBIETTIVO DELLO STUDIO:

Descrivere gli aspetti epidemiologici e clinici del primo caso di diarrea da Clostridium difficile, produttore di tossina NAP1 ribotipo 027, osservato nell'area Ferrara (Emilia Orientale).

### CASO CLINICO:

Pensionato di 73 anni, residente in Germania, ospite del figlio domiciliato in un centro della provincia di Ferrara, ricoverato per febbre, stato saporoso, emiparesi sinistra come esito di pregresso ictus ischemico, tosse parzialmente produttiva, fibrillazione striale cronica e lesioni multiple da pressione sacrali. Viene instaurata terapia con ceftriaxone e.v., che dopo tre giorni viene sostituito con meropenem e vancomicina per via parenterale per il riscontro di broncopneumite basale sinistra e peggioramento delle condizioni generali. Il giorno successivo comparsa di diarrea profusa con feci verdastre, maleodoranti e algie addominali ingravescenti. L'esame delle feci rileva la presenza di un ceppo di Clostridium difficile produttore di tossina NAP1 ribotipo 27. Viene sospesa tutta la terapia antibiotica per via e.v., il paziente è isolato secondo le procedure aziendali, e posto in nutrizione parenterale totale. Viene inserita terapia con vancomicina 250 mg x 4 /die per via orale; nei giorni successivi si assiste ad un'alternanza sintomatologica, con stabilizzazione del quadro clinico dopo nove giorni dall'esordio della sindrome diarroica. A questo punto viene sospeso l'isolamento spaziale del paziente.

### COMMENTO:

Il ceppo isolato per la prima volta nella nostra area è caratterizzato da una iperproduzione di tossina A e B e la produzione di tossina binaria, che aumenta sinergicamente l'azione patogena delle precedenti, ed un elevato livello di resistenza ai fluorochinoloni. La disponibilità di tecniche diagnostiche di biologia molecolare consente di tipizzare anche ceppi di Clostridium difficile produttori di queste tossine ad elevata patogenicità. È importante identificare questi casi, per il peculiare profilo di resistenza, ai fini della sorveglianza ed il controllo dell'infezione, in ambito sanitario, e per un' appropriata gestione terapeutica, volta a scongiurare complicanze che potrebbero rivelarsi anche ad esito infausto.

# Selezione di patogeni resistenti legati all'abuso delle diverse classi di antibiotici

## Tetracicline

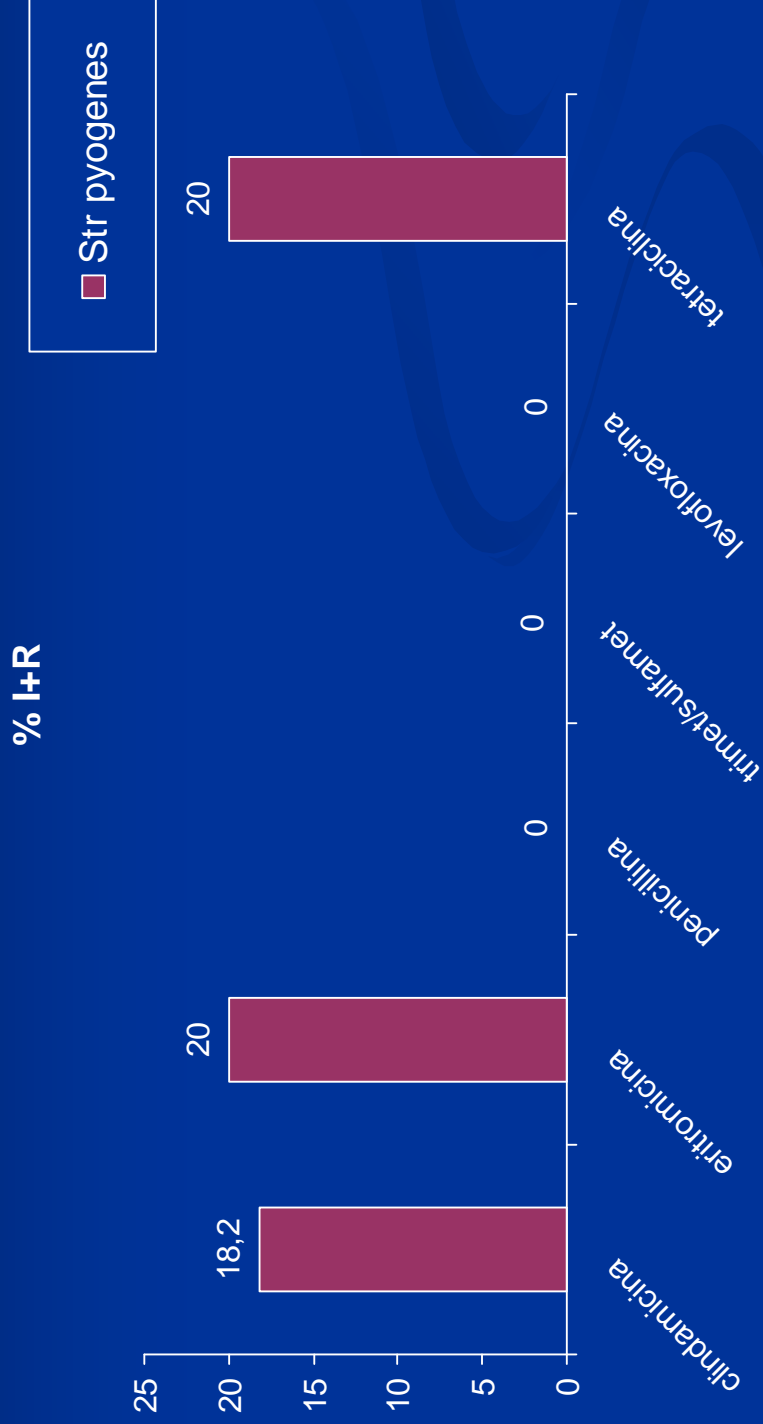
- *S. pyogenes* AR
- *Streptococcus pneumoniae* PR e MR
- MRSA
- Enterobatteri ESBL +

# Selezione di patogeni resistenti legati all'abuso delle diverse classi di antibiotici

- **Macrolidi**
- S. Pyogenes AR
- S. Pneumoniae PR
- Enterobatteri MDR

# Streptococco pyogenes

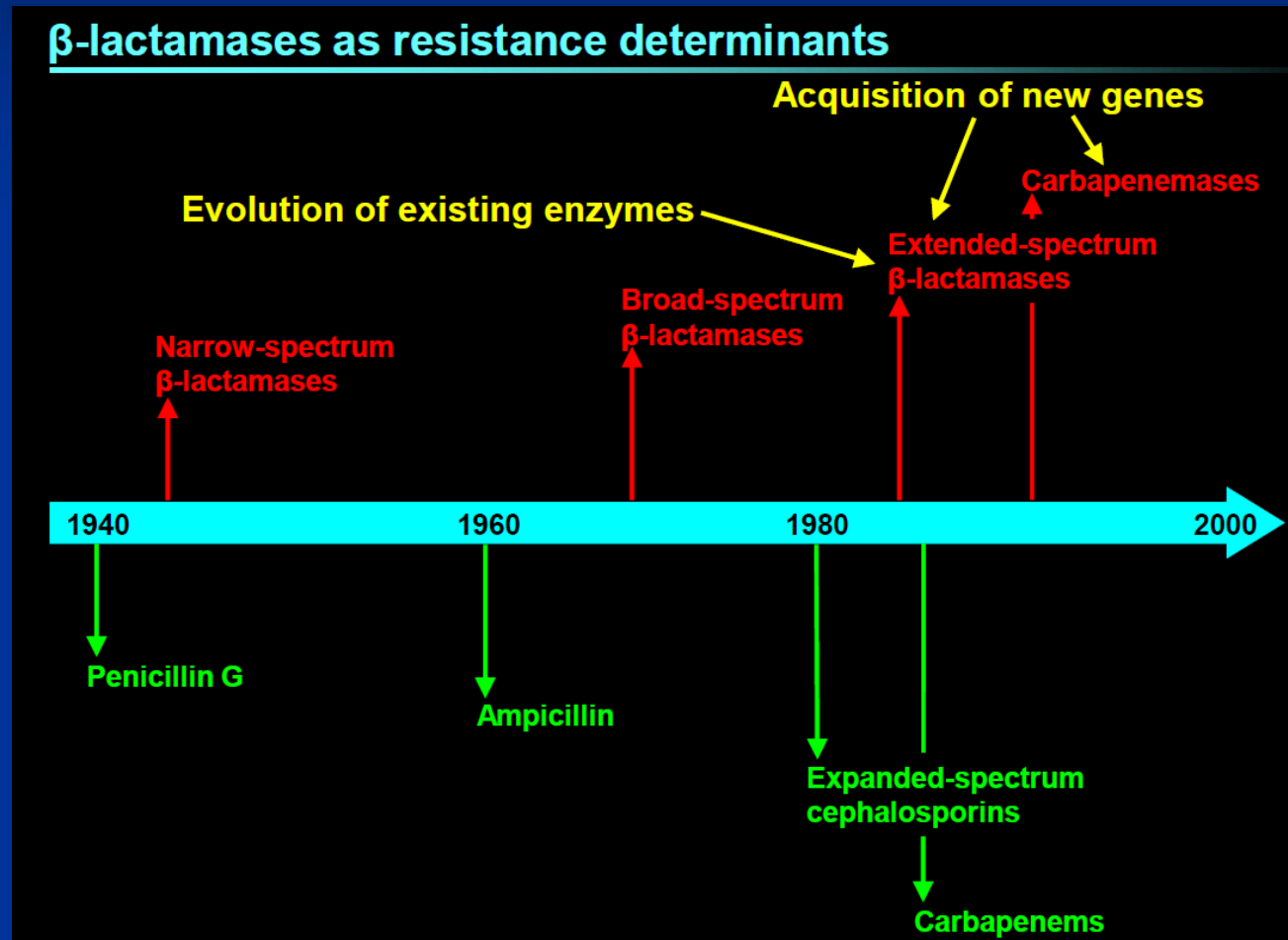
n. ceppi  
11



# Italia

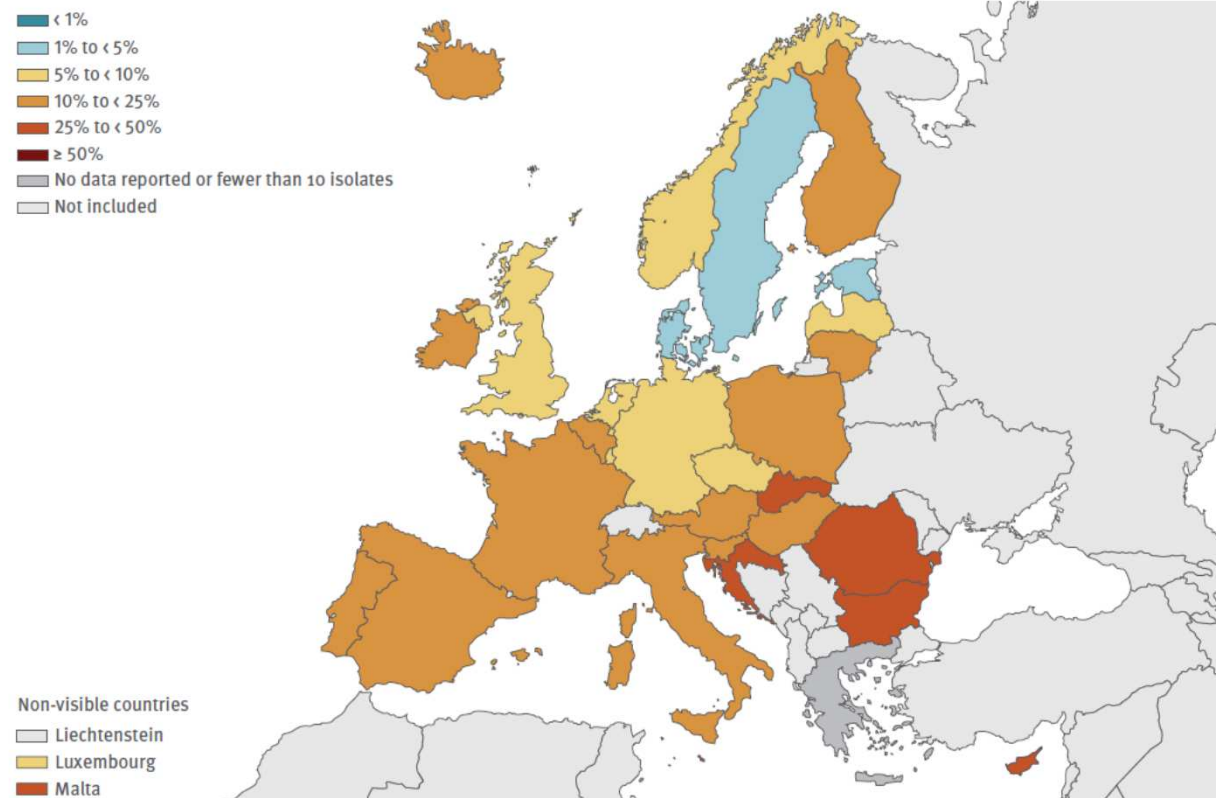
- Infezioni da MRSA : 33% ;
- Batteriemie/sepsi da enterococcus faecium resistente alla vancomicina (VRE): 13% ;
- E. Coli : 30% resistente alle cefalosporine 3° generazione ;
- E.Coli : 43% resistenza ai fluorchinolonici ;
- Klebsiella pneumoniae : 34 % resistente ai carbapenemici (KPC);
- Batteriemie/sepsi da KPC : 2000 casi /anno ;
- KPC : incidenza di 3,6 casi /100.000 abitanti ;
- KPC : la % di resistenza più alta in Europa insieme a Romania e Grecia ;

# Selezione di resistenza nel tempo



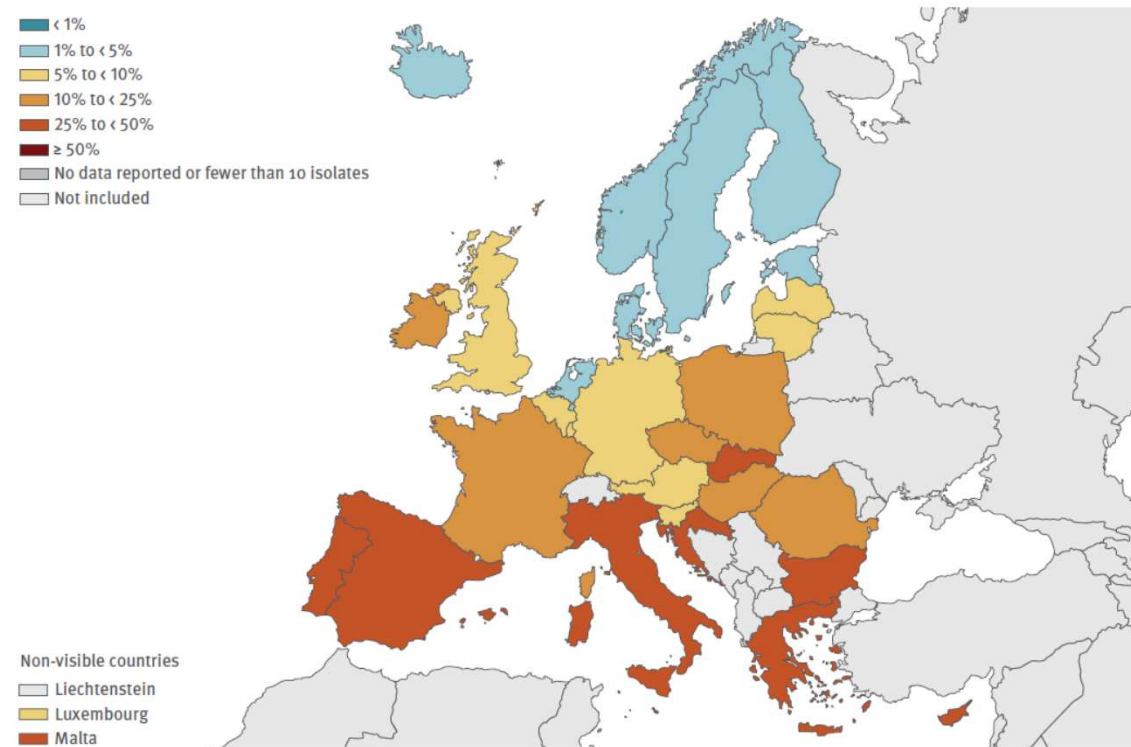
# Streptococcus pneumoniae resistenti ai macrolidi

Figure 3.24. *Streptococcus pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates non-susceptible to macrolides, by country, EU/EEA countries, 2017



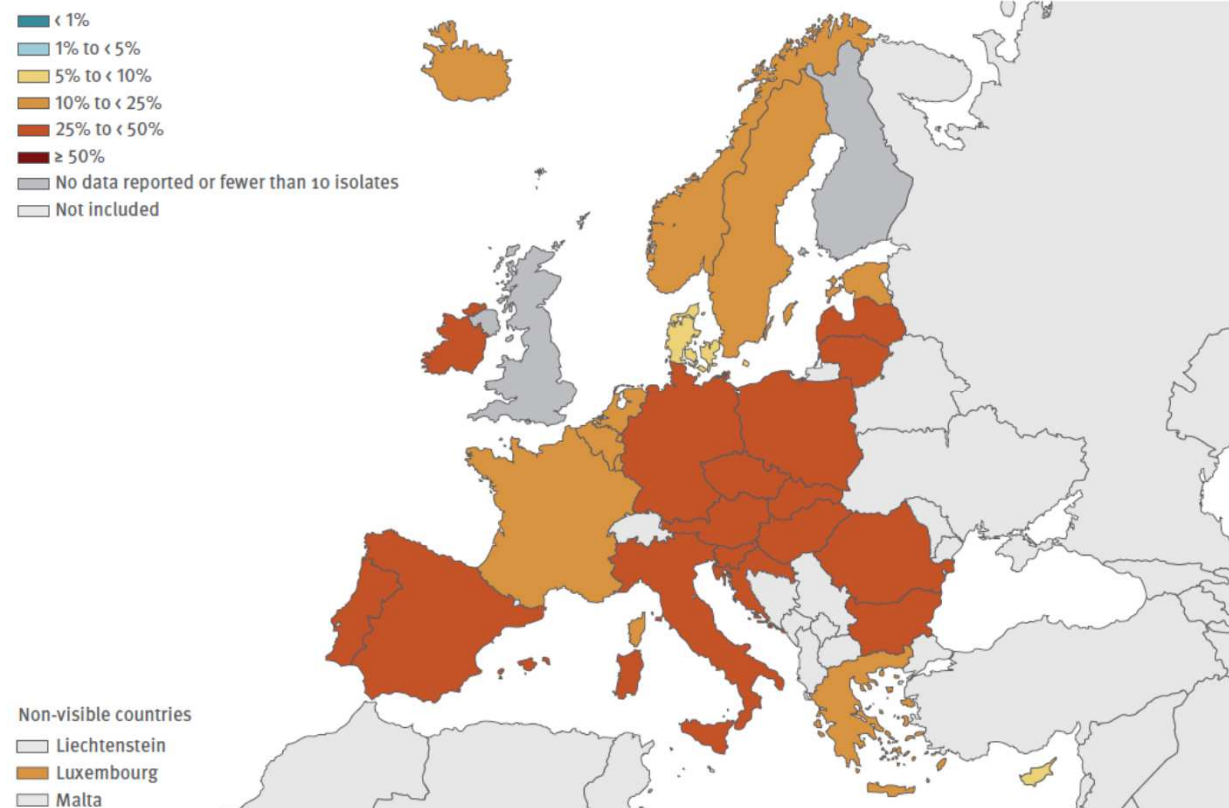
# MRSA

Figure 3.25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2017



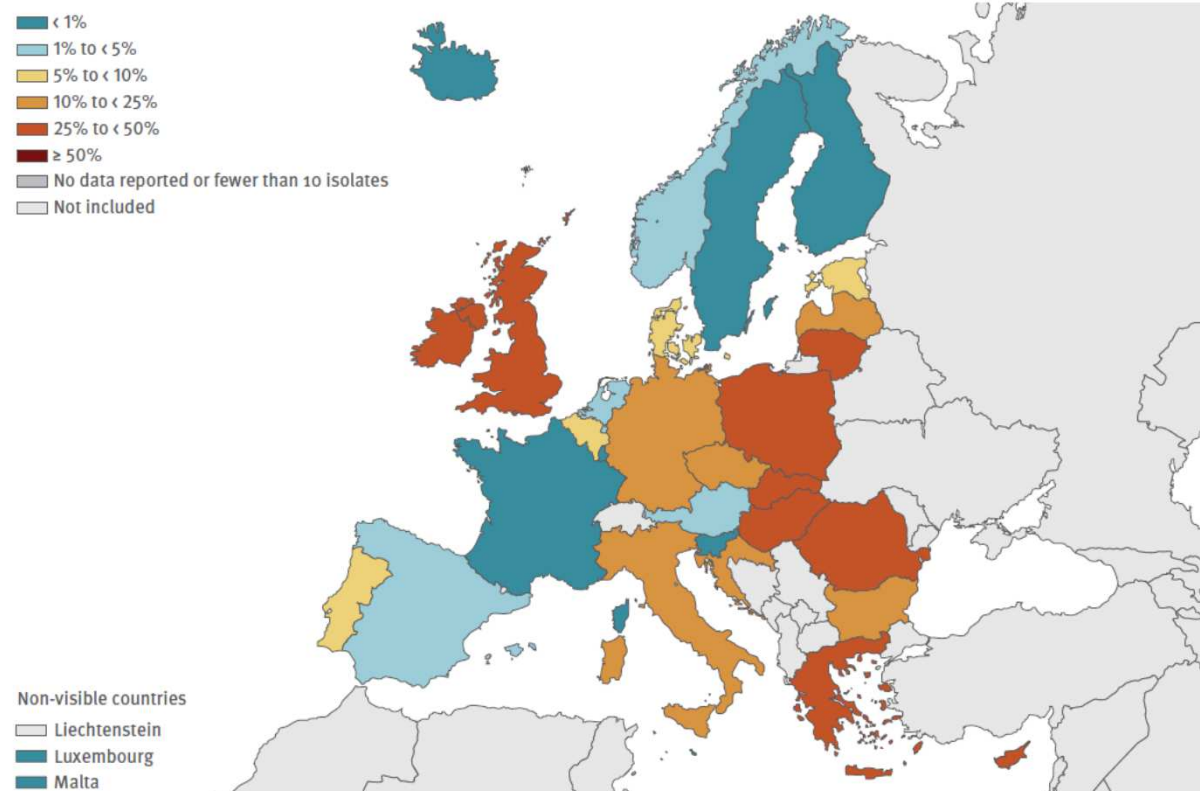
# Enterococco Faecalis resistenti gentamicina

**Figure 3.26.** *Enterococcus faecalis*. Percentage (%) of invasive isolates with high-level resistance to gentamicin, by country, EU/EEA countries, 2017



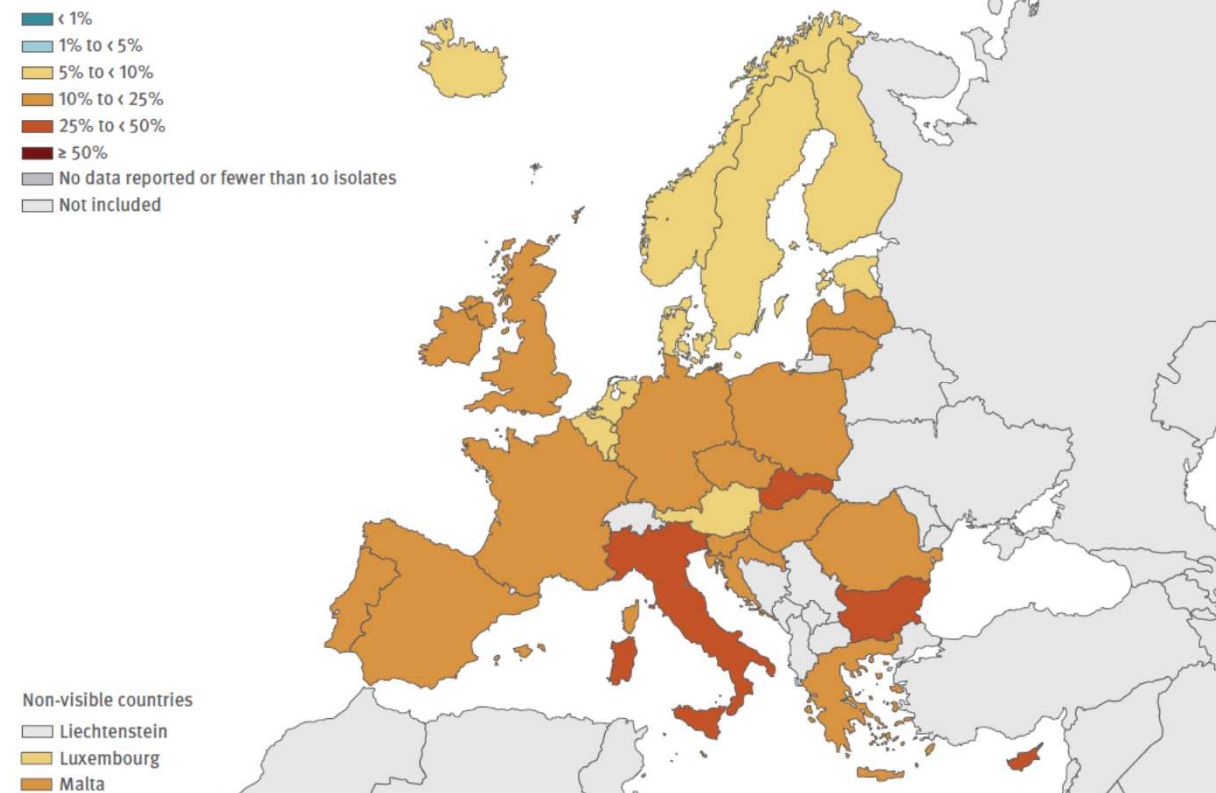
# Enterococco Faecium resistenti alla vancomicina (VRE)

Figure 3.27. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2017



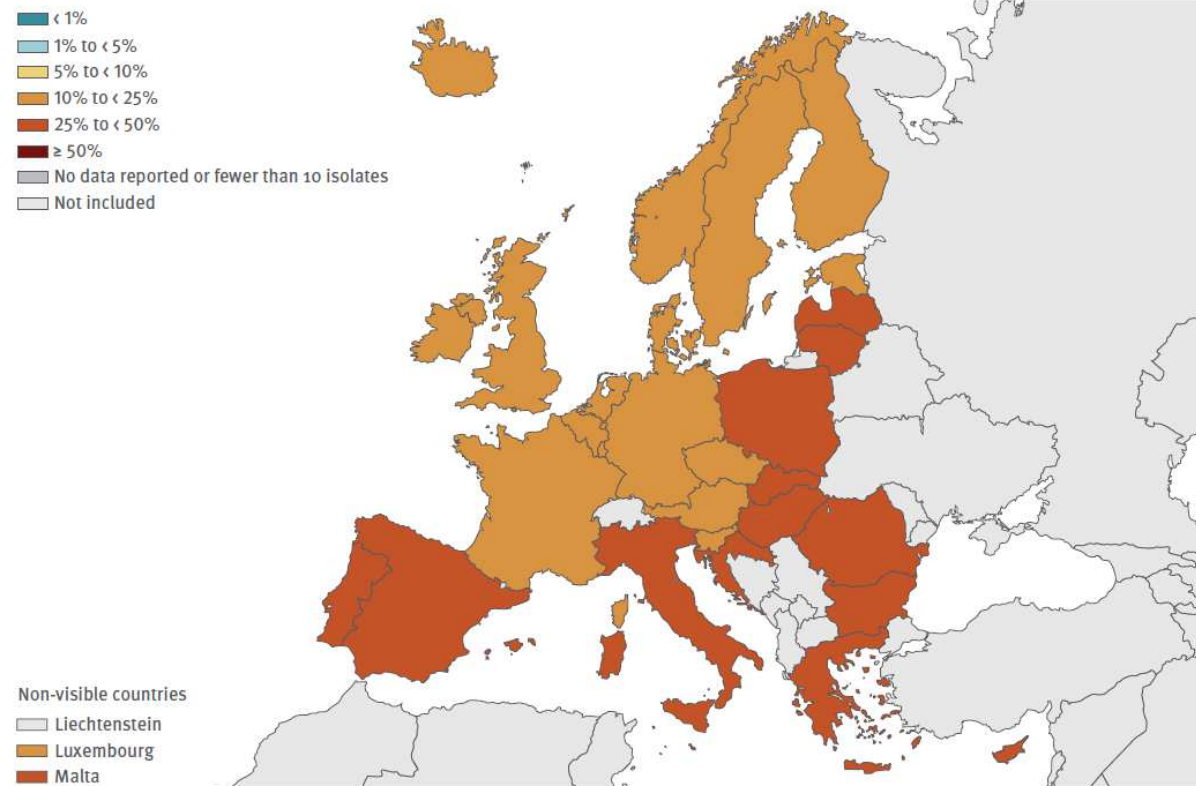
# E.Coli resistenti alle cefalosporine (ESBL + e AmpC+)

Figure 3.3. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2017



# E. Coli resistenti fluorochinoloni

Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2017

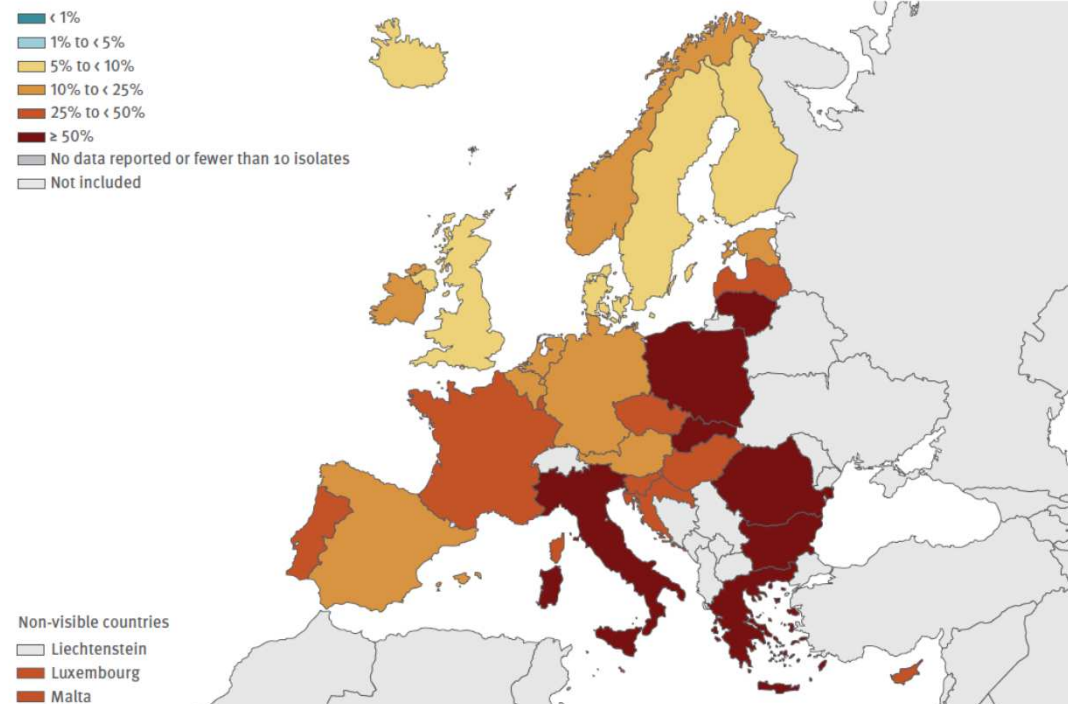


# Klebsiella pneumoniae FR

Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017

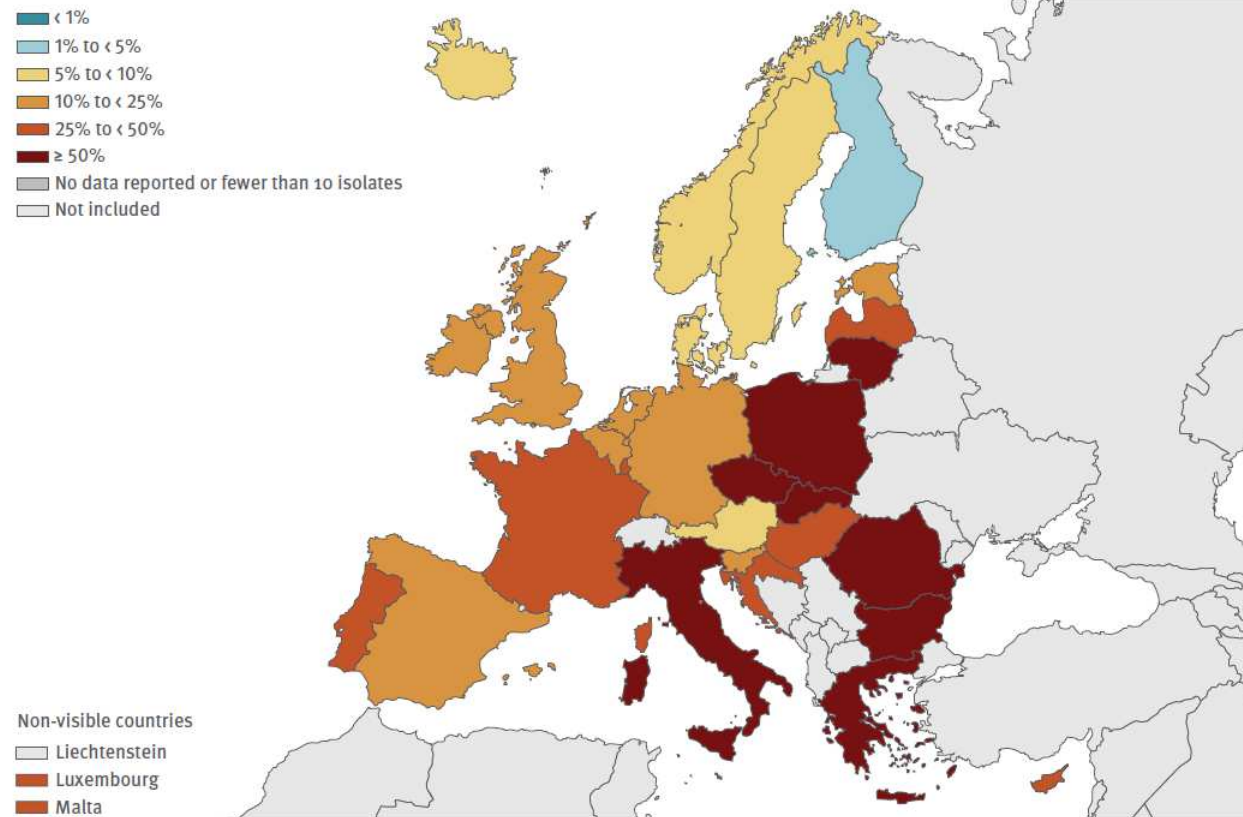
SURVEILLANCE REPORT

**Figure 3.8.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2017



# Klebsiella pneumoniae ESBL+

**Figure 3.9.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2017

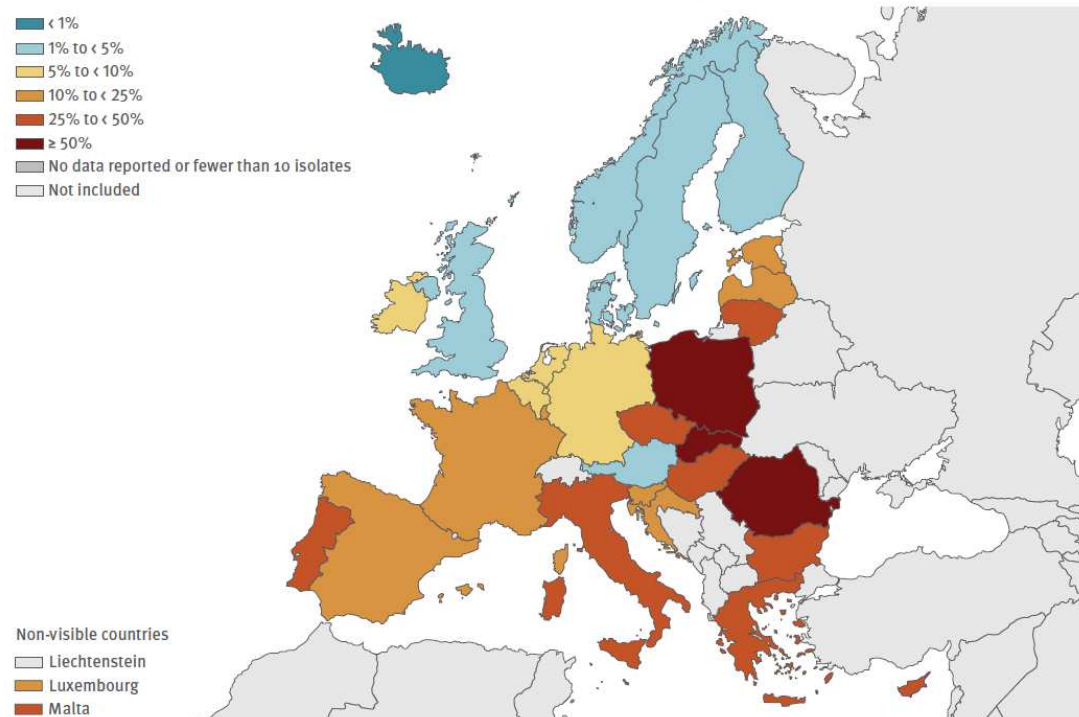


# Klebsiella pneumoniae panR

Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017

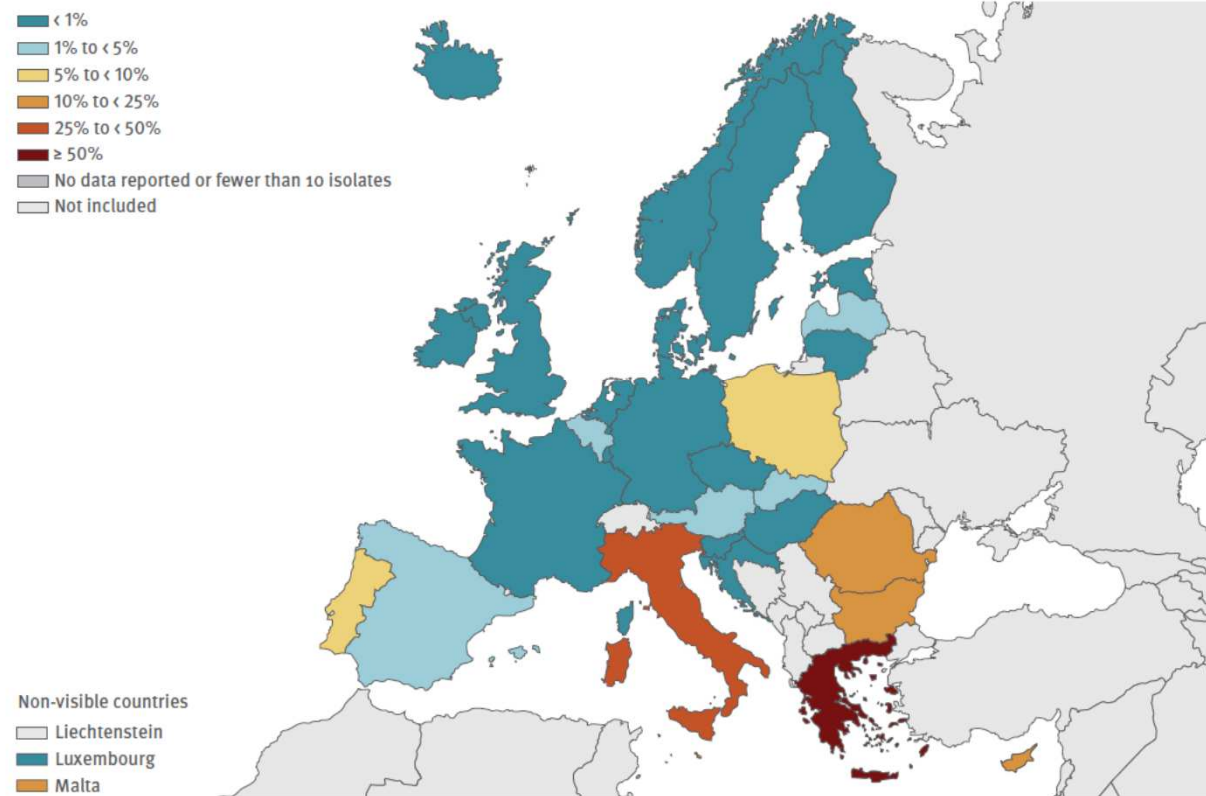
SURVEILLANCE REPORT

**Figure 3.12.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2017



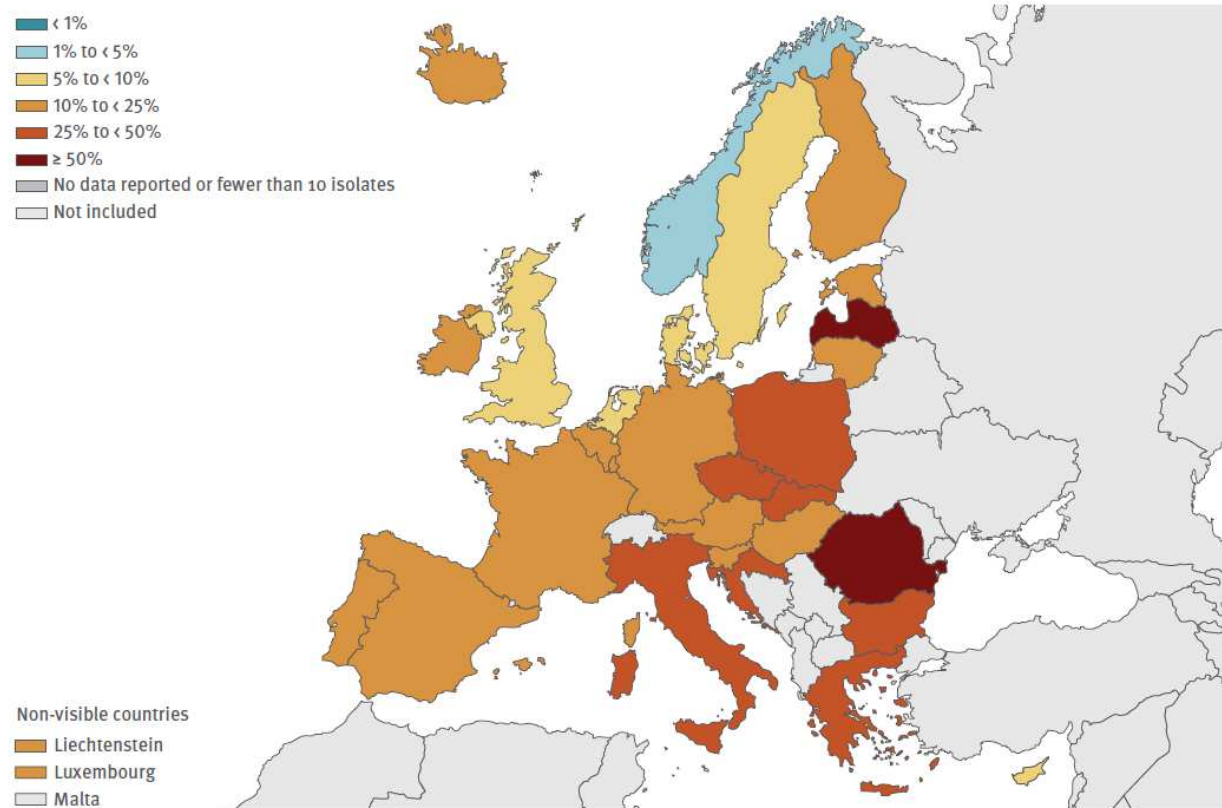
# KPC +

**Figure 3.11.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017



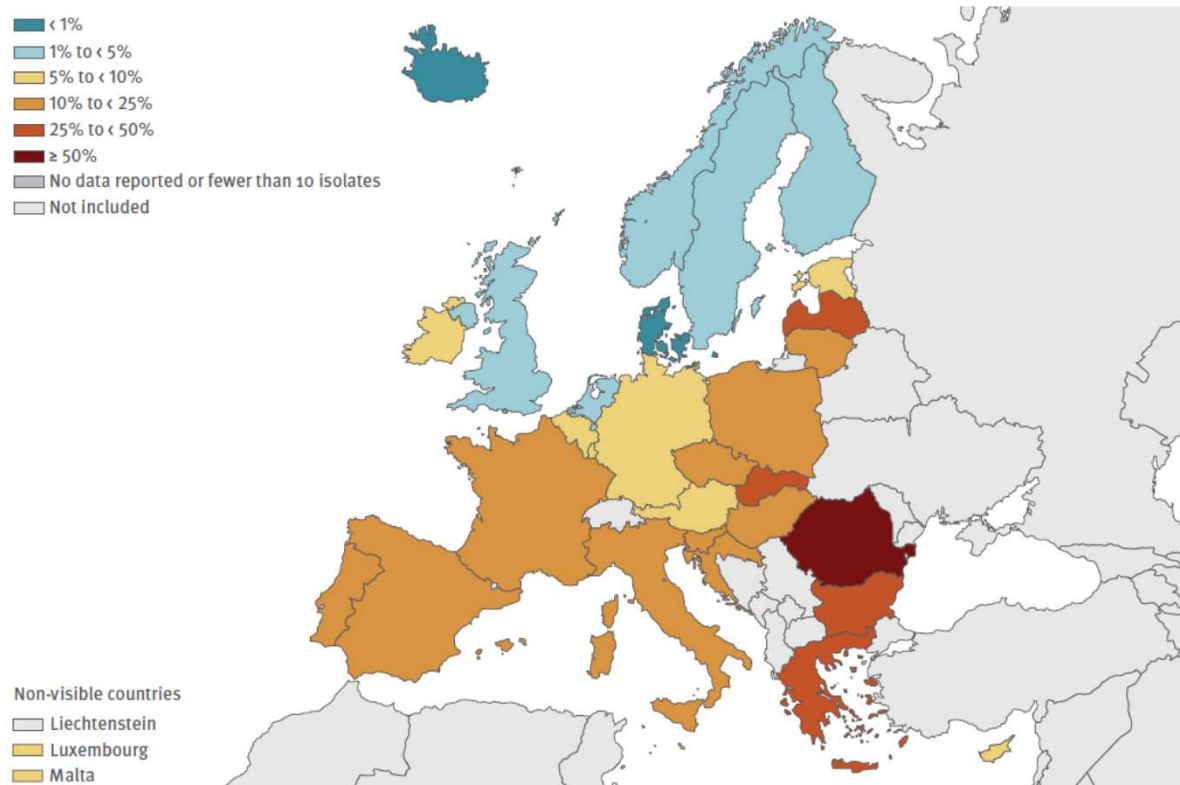
# Pseudomonas aeruginosa FR

Figure 3.14. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2017



# *Pseudomonas aeruginosa* panR

**Figure 3.18.** *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin ± tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2017



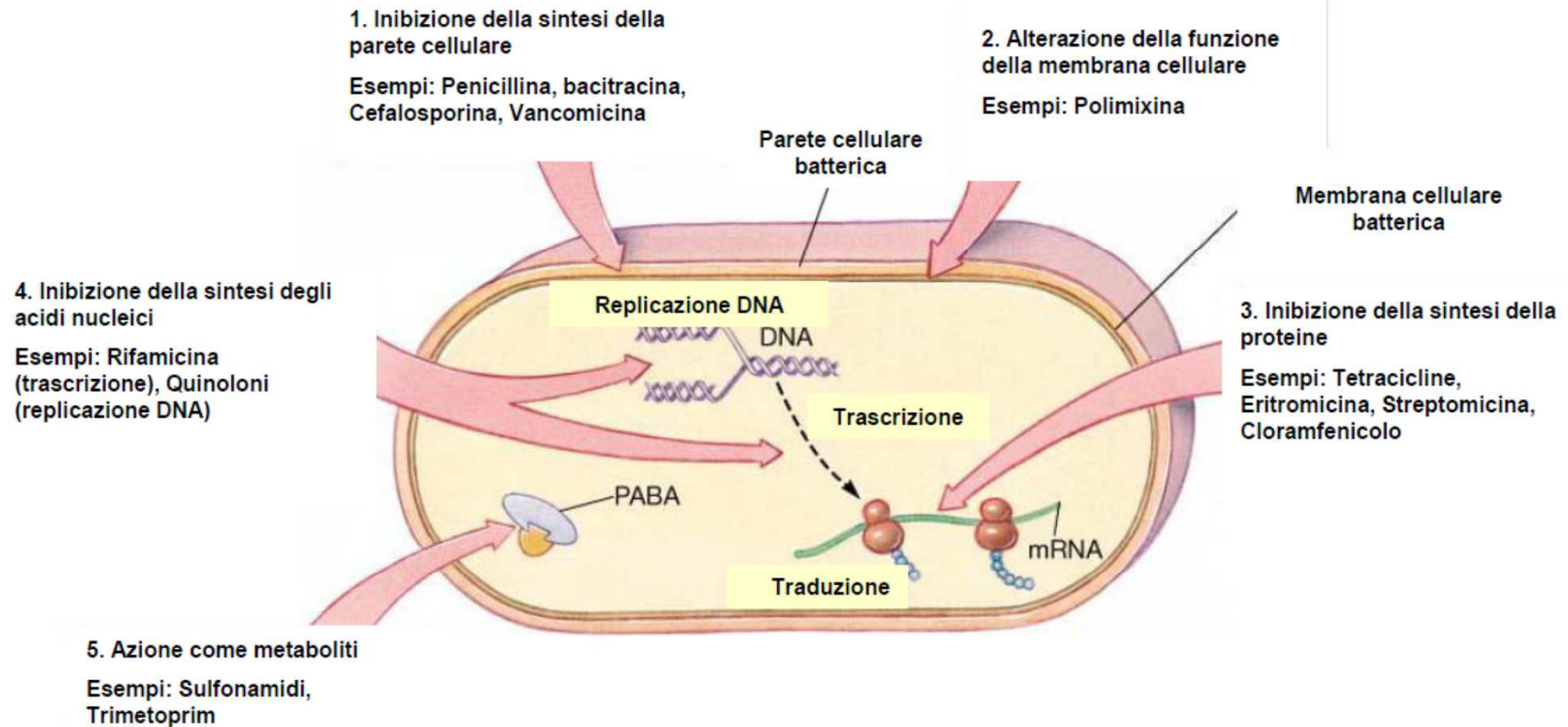
# Agenda

- Consumi di Antibiotici in Italia ;
- Antibioticoresistenza generale ;
- **Meccanismi di resistenza agli antibiotici ;**
- Azioni di contrasto : ruolo dell' infettivologo e della stewardship antimicrobica ;
- Antibioticoresistenza nell' acne e idrosadenite ;

# Meccanismi d'azione degli Antibiotici

- Inibizione della sintesi della parete cellulare : penicilline, cefalosporine, glicopeptidi ;
- Apertura della membrana cellulare : polimixine;
- Inibizione della sintesi proteica : tetracicline, macrolidi, CAF, clindamicina ;
- Inibizione della sintesi degli acidi nucleici: rifamicine, chinolonici;
- Inibizione della sintesi dei metaboliti essenziali: cotrimossazolo ;

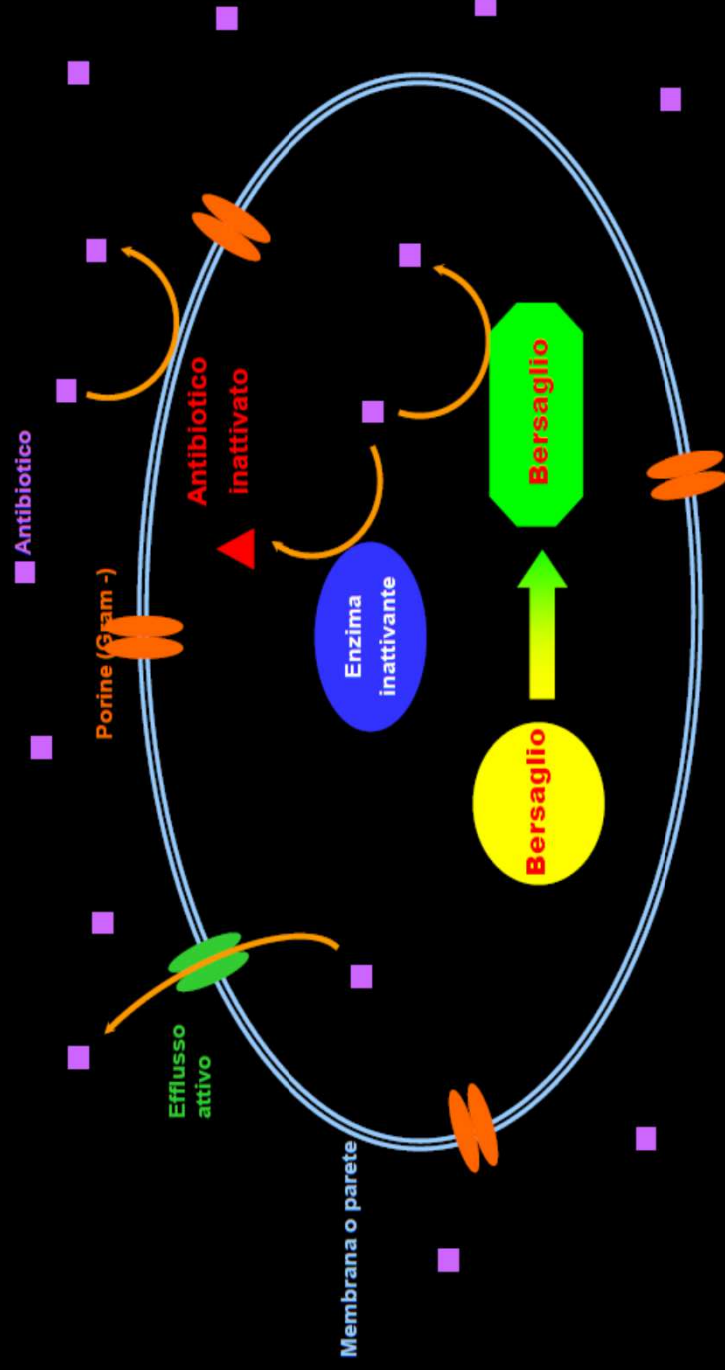
# Bersagli degli antibiotici



# Meccanismi di resistenza

- **Modificazioni della permeabilità membrana cellulare :**
  - a) riduzione dei canali di entrata > tetracicline ; b) pompe di efflusso > tetracicline , macrolidi
  
- **Produzione di enzimi inattivanti :**
  - a)  $\beta$ -lattamasi ( ESBL , Amp C ) > penicillina, cefalosporine, aztreonan ;
  - b) Acetiltransferasi > aminoglicosidi , CAF ;
  - c) Fosfotransferasi > Aminoglicosidi ;
  - d) Adeniltransferasi > Aminoglicosidi ;
  
- **Modificazioni del sito di attacco :**
  - a) PBP > penicilline
  - b) RNA polimerasi > rifamicine;
  
- **Alterazioni struttura bersaglio:**
  - a) mutazione del bersaglio > chinoloni
  - b) modifiche legame ribosomiale > tetracicline , macrolidi
  
- **Attivazione di via metabolica alternativa ( bersaglio alternativo)**
  - a) enzimi modificati > sulfamidici

# I meccanismi di resistenza agli antibiotici



Impedire l'ingresso dell'antibiotico  
Modificare le proprietà del bersaglio  
Inattivare l'antibiotico (modificazione chimica)

# Resistenza

- Genetica
- Acquisita
- Biofilm

# Resistenza

- Genetica
- Acquisita
- Biofilm

# Resistenza naturale agli antibiotici

Table 1. Intrinsic resistance in Enterobacteriaceae. Enterobacteriaceae are also intrinsically resistant to benzylpenicillin, glycopeptides, fusidic acid, macrolides (with some exceptions<sup>1</sup>), lincosamides, streptogramins, rifampicin, daptomycin and linezolid.

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-Clavulanic acid	Ampicillin-sulbactam	Ticarcillin	Cefazolin, Cefalotin Cefalexin, Cefadroxil	Cefoxitin <sup>2</sup>	Cefuroxime	Tetracyclines	Tigecycline	Polymyxin B, Colistin	Nitrofurantoin
1.1	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> <sup>3</sup>	R			R							
1.2	<i>Citrobacter freundii</i> <sup>4</sup>	R	R	R		R	R					
1.3	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	R	R	R		R	R					
1.4	<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R		R	R					
1.5	<i>Escherichia hermannii</i>	R			R							
1.6	<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R		R	R					
1.7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R			R							
1.8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	R			R							
1.9	<i>Morganella morganii</i>	R	R	R		R			R		R	R
1.10	<i>Proteus mirabilis</i>								R	R	R	R
1.11	<i>Proteus penneri</i>	R				R		R	R	R	R	R
1.12	<i>Proteus vulgaris</i>	R				R		R	R	R	R	R
1.13	<i>Providencia rettgeri</i>	R	R	R		R		R	R	R	R	R
1.14	<i>Providencia stuartii</i>	R	R	R		R		R	R	R	R	R
1.15	<i>Raoultella</i> spp.	R			R							
1.16	<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R		R	R	R	R <sup>5</sup>		R	R
1.17	<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R	R	R	R	R					
1.18	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>										R	

R = resistant

<sup>1</sup> Azithromycin is effective *in vivo* for the treatment of typhoid fever and erythromycin may be used to treat travellers' diarrhoea.

Specie batteriche  
costituzionalmente  
resistenti verso un  
determinato  
antibiotico

# Resistenza

- Genetica
- Acquisita
- Biofilm

## L'acquisizione della resistenza

**Mutazione** spontanea (modificazione del bersaglio)

Acquisizione di **nuovi geni** che codificano  
per fattori di resistenza  
(trasformazione, coniugazione)

Importanza di **elementi genetici mobili** (plasmidi)

Diffusione verticale (eredità)

Diffusione orizzontale (trasmissione anche a  
batteri di specie diverse)

**Inibitori della replicazione del DNA (DNA girasi)**

**Chinoloni**

**Inibitori della trascrizione (RNA polimerasi)**

**Ansamicine (rifamicine)**

**Inibitori della sintesi proteica (ribosoma)**

**Aminoglicosidi**

**Lincosamidi**

**Oxazolidinoni**

**Macrolidi**

**Tetracicine**

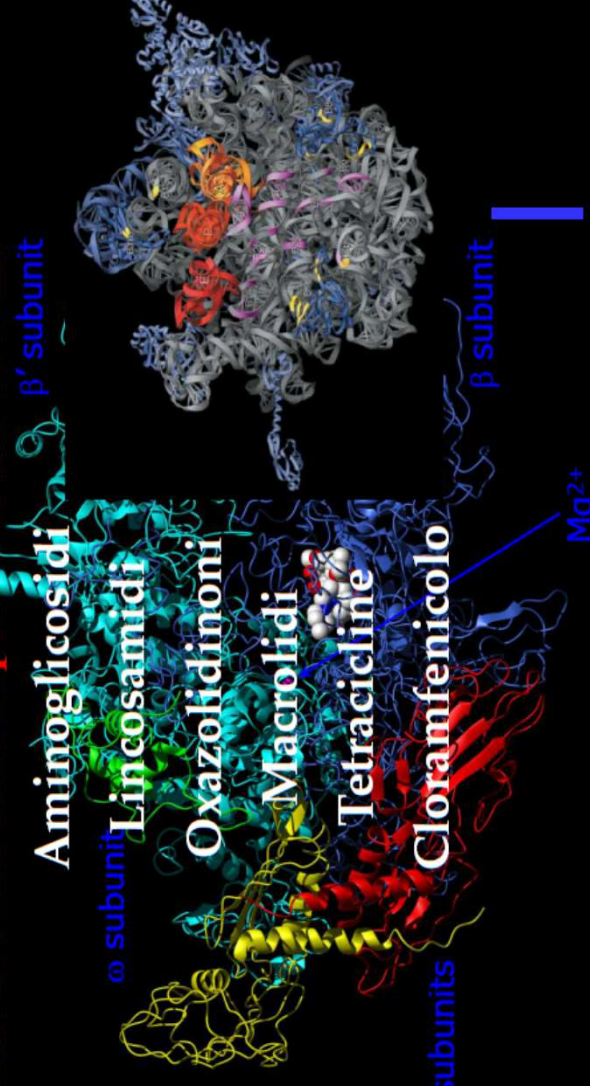
**Cloramfenicolo**

2  $\alpha$  subunits

$\beta$  subunit

$Mg^{2+}$

P



## • bersaglio modificato per mutazione

Gene mutato	Bersaglio modificato	Resistenza acquisita a:
-------------	----------------------	-------------------------

<i>gyrA</i>	DNA girasi	Chinoloni
<i>parC</i>	Topoisomerasi IV	Chinoloni
<i>rpoB</i>	RNA polimerasi (subunità beta)	Rifampicina

Gli enzimi mutati funzionano ancora ma non legano più il farmaco



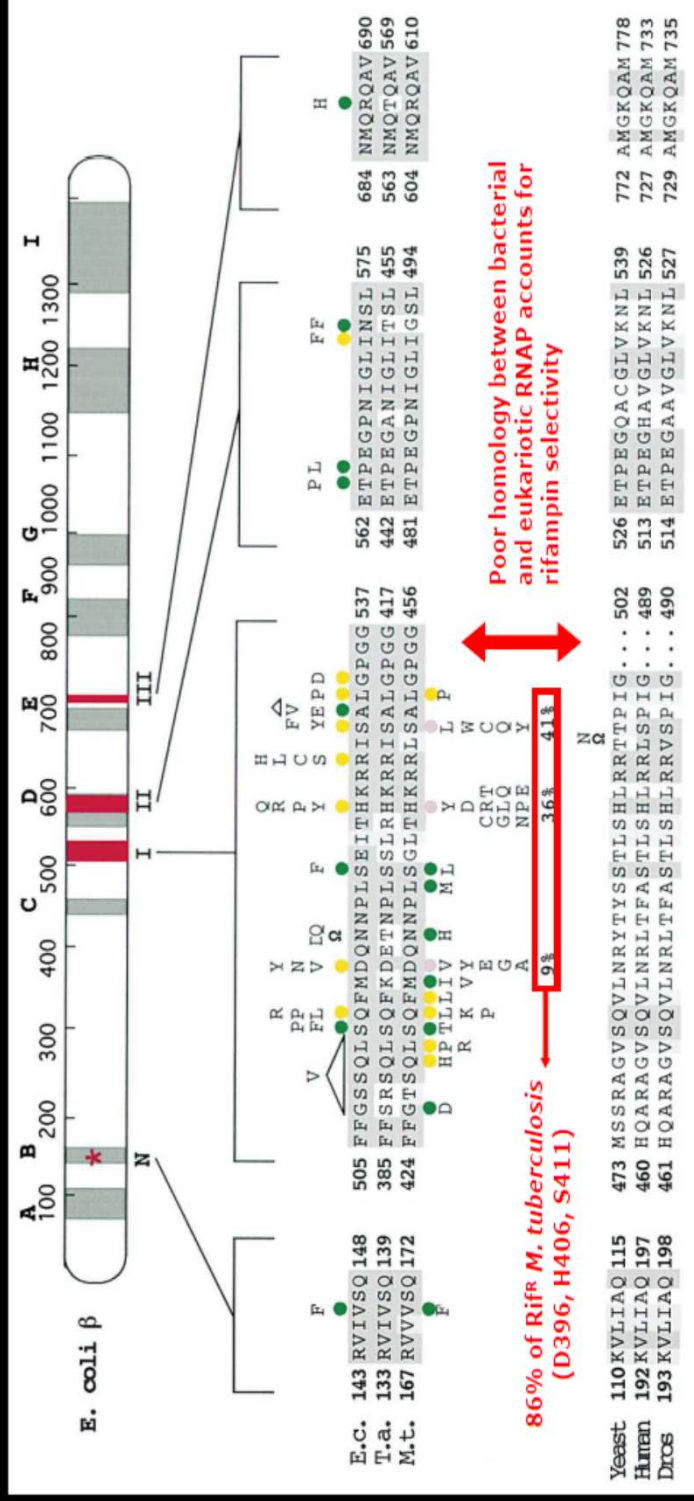
resistenza acquisita per mutazione

## Resistenza acquisita per acquisizione di geni nuovi

### Esempi di geni di resistenza acquisiti:

- enzimi degradativi (es: beta-lattamasi)
- enzimi che modificano il bersaglio (es: rRNA metilasi)
- bersagli alternativi insensibili (es: PBP2a di stafilococco)
- pompe di efflusso (es: pompe di efflusso per macrolidi)

# Resistenza alla rifampicina



Among 12 residues forming the Rif binding site, substitutions at 11 positions lead to resistance (390, 391, 393, 394, 396, 406, 409, 411, 413, 414, 452)

**WHILE**

Substitutions at position 445 (E) are not observed (critical residue)

- bersaglio modificato biochimicamente

Metilazione di rRNA ribosomiale  
ad opera di metilasi specifiche

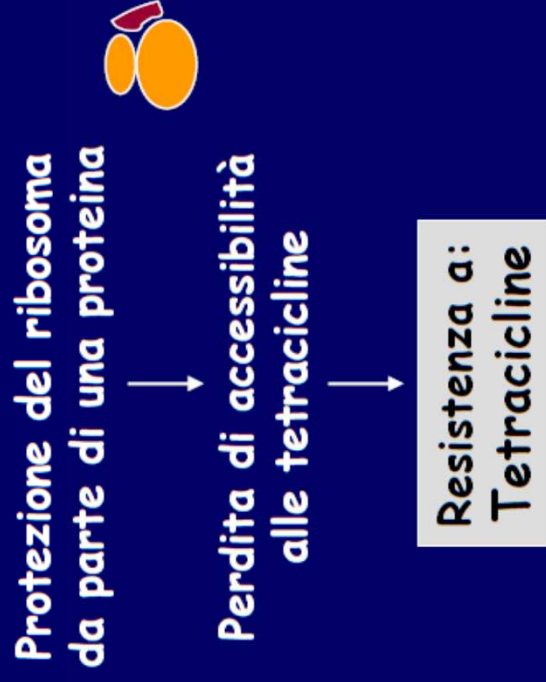


↓  
Perdita di affinità per  
Macrolidi e Lincosamidi

Resistenza a:  
Macrolidi e Lincosamidi

mediata dall'acquisizione di un nuovo gene (gene *erm*)

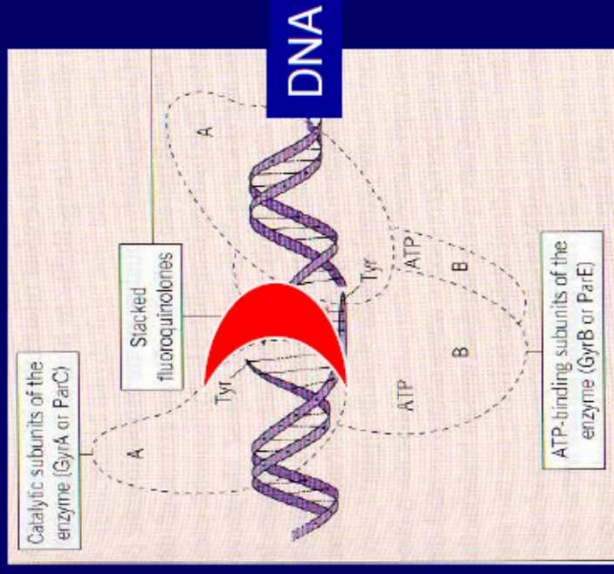
- bersaglio modificato biochimicamente



mediata dall'acquisizione di un nuovo gene (gene *tet*)

- bersaglio modificato biochimicamente

Protezione della DNA girasi da parte di una proteina → Perdita di accessibilità ai chinoloni



Resistenza a:  
Chinoloni

mediata dall'acquisizione di un nuovo gene (gene *qnr*)

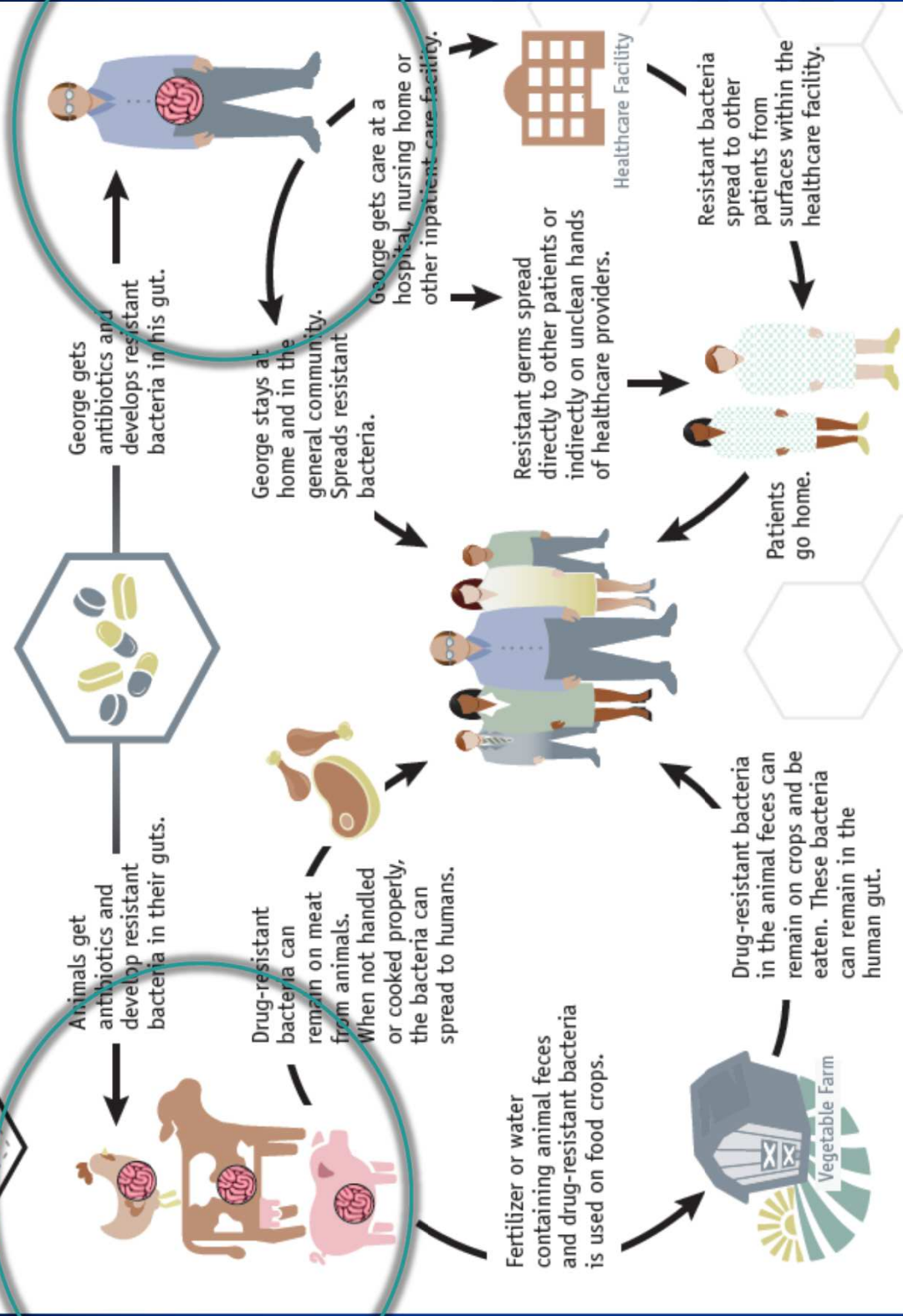
## • pompe di efflusso

(efflusso attivo utilizzando ATP o gradiente protonico di membrana come fonte di energia)

Pompe di efflusso specifiche



# Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



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

# Resistenza

- Genetica
- Acquisita
- Biofilm

# L' altro meccanismo di resistenza

DOI: 10.1111/jdv.15183

JEADV

## ORIGINAL ARTICLE

### **Biofilm production and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* strains from Hidradenitis Suppurativa lesions**

C.B. Ardon,<sup>1,2,\*</sup> E.P. Prens,<sup>1</sup> K. Fuursted,<sup>3</sup> R.N. Ejaz,<sup>2</sup> J. Shailes,<sup>2</sup> H. Jenssen,<sup>2,†</sup> G.B.E. Jemec<sup>4,†</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

<sup>2</sup>Department of Science and Environment, Roskilde University, Roskilde, Denmark

<sup>3</sup>Department of Microbiology and Infection Control, Staten Serum Institute, Copenhagen, Denmark

<sup>4</sup>Department of Dermatology, University Hospital Zealand, Roskilde, Denmark

\*Correspondence: C.B. Ardon. E-mail: c.ardon@erasmusmc.nl

# Chi agisce sul biofilm

- Rifampicina
- Daptomicina
- Dalbavancina

# E' possibile il recupero della sensibilità?

- Lo sviluppo di resistenza costa al batterio in termini di benessere «*fitness cost*»
- L'entità del *fitness cost* è il principale parametro biologico che influenza la quota di sviluppo, la stabilizzazione e la *possibile reversione della resistenza nel tempo*
- Il batterio può ridurre il *fitness cost* della resistenza tramite mutazioni compensatorie che causano una stabilizzazione della popolazione antibiotico resistente
- Il *fitness cost* della resistenza permetterà a **batteri suscettibili di competere con i batteri resistenti se la pressione selettiva dovuta agli antibiotici si riduce**

# Agenda

- Consumi di Antibiotici in Italia ;
- Antibioticoresistenza generale ;
- Meccanismi di resistenza agli antibiotici ;
- **Azioni di contrasto : ruolo dell' infettivologo e della stewardship antimicrobica ;**
- Antibioticoresistenza nell' acne e idrosadenite ;

**Piano Nazionale di Contrasto  
dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR)  
2017-2020**

- Campagne di vaccinazione;
- Profilassi antibiotica in chirurgia;
- Controllo delle infezioni e uso antibiotici negli animali ;
- Diagnosi rapida di laboratorio delle infezioni e definizione della resistenza batterica;
- Appropriatezza prescrittiva mediante strategie di gestione degli antibiotici;
- Laboratorio farmacologico per PK/PD antibiotici;
- Campagne di sensibilizzazione sulla gestione antimicrobica;

## Per contrastare l'antibioticoresistenza

- Infection control ;
- Terapie alternative ;
- Miglioramento dell'uso degli antibiotici ;
- Diagnostica microbiologica rapida ;
- Disponibilità di nuovi antibiotici ;
- Vaccini

# Antibioticoresistenza come limitarla?

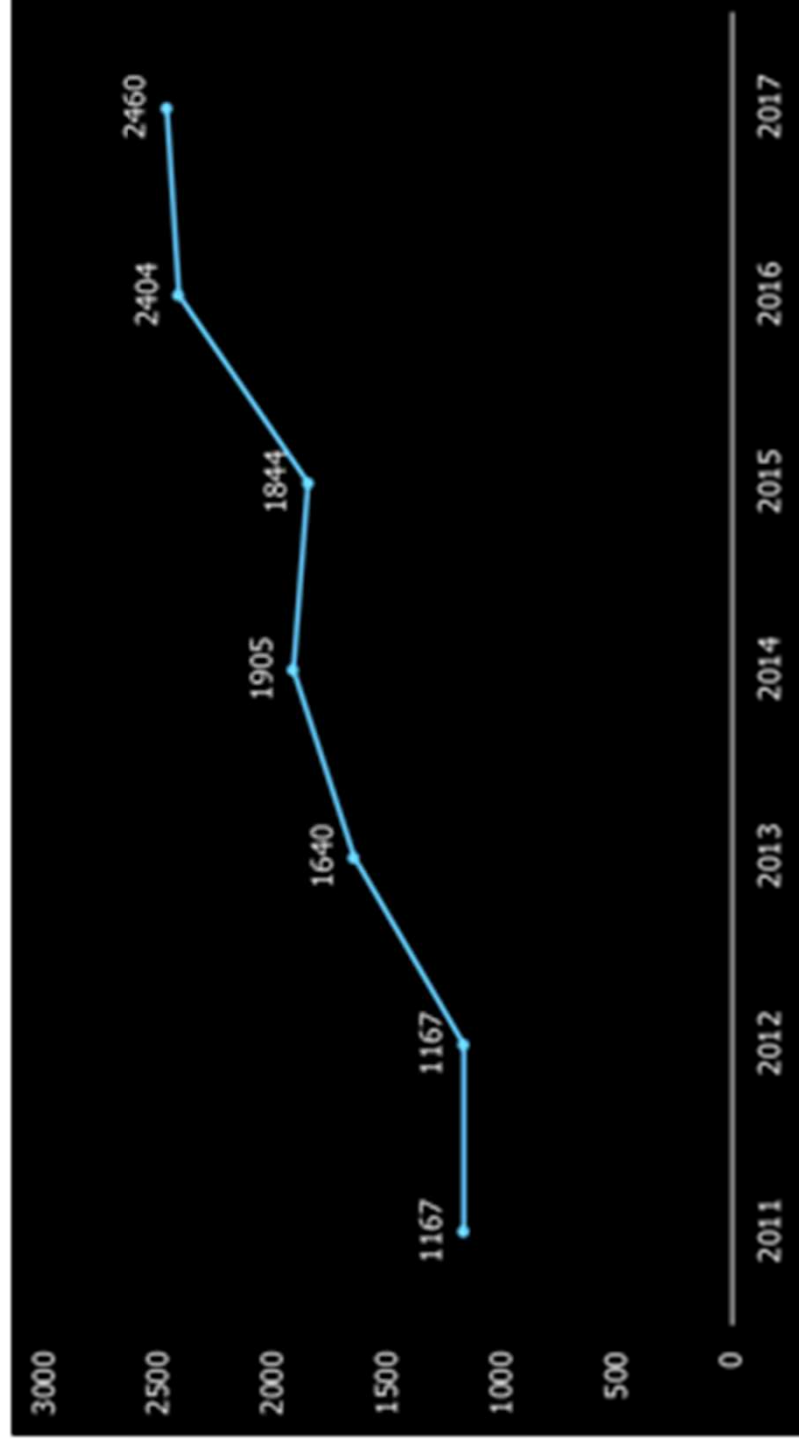
- Strategia fondamentale per il suo superamento, in attesa di nuove molecole, **il miglioramento dello uso degli antibiotici disponibili**

# Ruolo dell' Infettivologo





# Consulenze infettivologiche



# Consulenza Infettivologica



## **IMPATTO DELL' ATTIVITA' DI CONSULENZA INFETTIVOLOGICA SULLA MORTALITA' PER SEPSI : INDAGINE EPIDEMIOLOGICA NEGLI ANNI 2011 – 2014**

Libanore M\*, Cultrera R\*, Pantaleoni M\*, Guerzoni F°, Volta CA<sup>§</sup>, Zoppellari R<sup>§</sup>,  
Antonioli PM<sup>+</sup>, Carletti R<sup>^</sup>, Antonelli T<sup>”</sup>, Rossi R<sup>\*\*</sup>

UU.OO.: \*Malattie Infettive, °Statistica Sanitaria, †Terapia Intensiva, §Rianimazione, Medicina d' Urgenza e Pronto Soccorso, \*Igiene Ospedaliera, ^Farmacia Ospedaliera, °Farmacologia Clinica, \*\*Microbiologia Clinica: Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara

# Documento di Politica degli Antibiotici



## **RIDUZIONE DELLA PRESCRIZIONE DI FLUORCHINOLONICI SISTEMICI IN UNA GRANDE AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DEL NORD – ITALIA, DOPO APPLICAZIONI STRATEGICHE DI POLITICA DEGLI ANTIBIOTICI**

Libanore M, Carletti R, Antonelli T, Antonioli PM, Rossi R, Cultrera, Pantaleoni M, Cazzorla C, Gallerani M, Scanavacca P

Gruppo per l' Uso Responsabile degli Antibiotici e per il Controllo e la Sorveglianza delle Infezioni correlate all' assistenza sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara.





# Diagnostica microbiologica rapida con definizione eziologica

INFEZIONE	DISTRETTO/ TESSUTO	CAMPIONE	PANNELLO FILMARRAY® (*)	INFORMAZIONE OTTENIBILE
Sepsi	Sangue	Emocoltura positiva	BCID (Blood Culture ID)	Identificazione di specie per: - 19 batteri Gram-negativi - 5 batteri Gram-positivi - 5 specie di <i>Candida</i> Meccanismi di resistenza identificati: - <i>KPC</i> - <i>mecA</i> - <i>vanA/B</i>
Respiratoria	Alte vie respiratorie	Tampone naso- faringeo	RP (Respiratory)	Identificazione di specie per: - 17 virus - 3 batteri
Gastro intestinale	Apparato digerente	Feci	GI (Gastrointestinal)	Identificazione di specie per: - 5 virus - 13 batteri - 4 parassiti
Meningite	Sistema Nervoso Centrale	CSF	ME (Meningitis / Encephalitis)	Identificazione di specie per: - 6 batteri - 8 Virus - 2 Lieviti

# Colture in tempo reale





Sample Barcode : 35693401 Age :  
Name : Surname :  
Source :

To-Do Tasks

1 - Colonia blu(BLU)

(space bar) Picked

(U) Undo Picking

(X) Picking not possible

Frontal

00 016

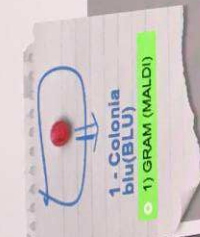
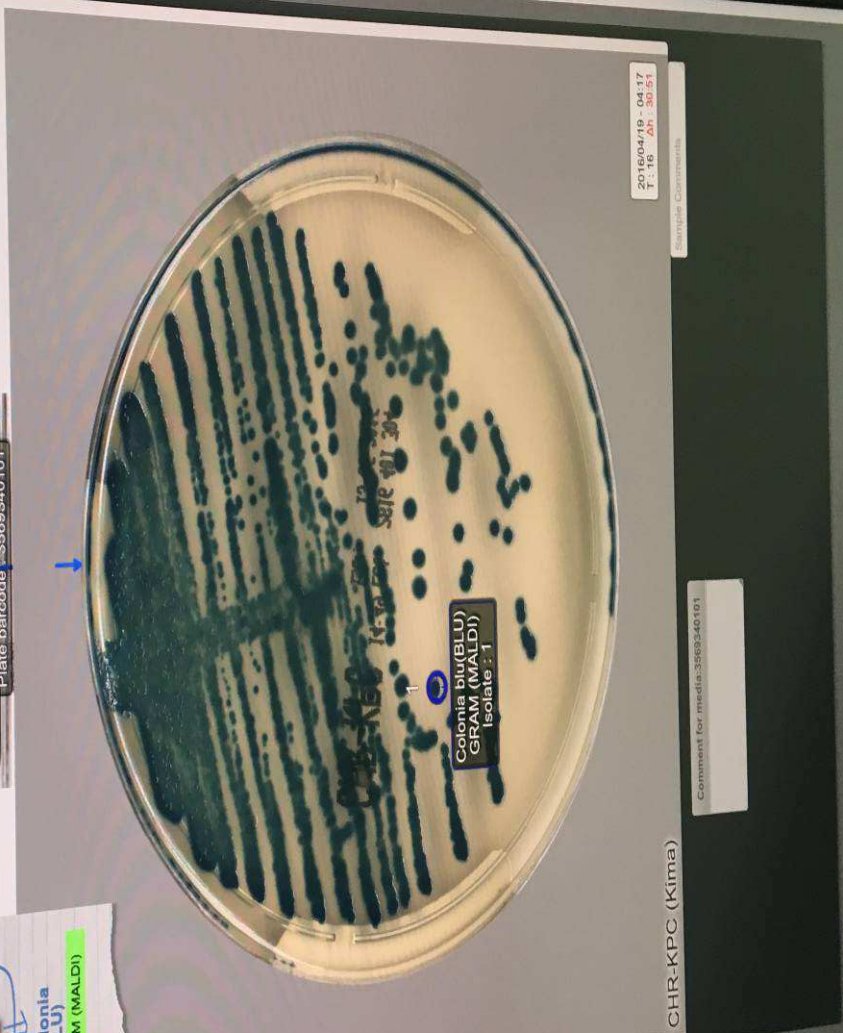


Plate-barcode : 3569940104



2016/04/19 - 04:17  
T : 16 An : 30 51

CHR-KPC (Kima)

Comment for media:3569340101



# Appropriatezza della terapia antibiotica

- Spettro antimicrobico idoneo;
- Timing d'inizio della terapia adeguato;
- Modalità di somministrazione ;
- Grado di esposizione all'antibiotico nella sede d'infezione ottimale ;
- Appropriatezza del dosaggio;
- Idonea frequenza di somministrazione;
- Monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche;
- Durata limitata alla risoluzione clinica;

# Criteria per ottimizzare la terapia antibiotica delle infezioni complesse

## Fattori legati al paziente

- Presenza di fattori rischio;
- Comorbidità;
- Presenza di allergie farmacologiche;
- Fisiopatologia dell'ospite;
- Pregressi trattamenti antibiotici;
- Colonizzazione;
- Precedenti infezioni

## Fattori legati all'infezione

- Tipo d'infezione;
- Gravità della stessa;
- Sorgente dell'infezione (nella sepsi)
- Etiologia generale;
- Patterns nazionali e/o locali di sensibilità

## Fattori legati allo antibiotico

- Spettro dell'antibiotico: ampio, comprese le forme MDR;
- Attività battericida;
- Potenza elevata con evidenza di efficacia clinica;
- Profilo farmacocinetico (PK) /farmacodinamico (PD) favorevole;
- Scarsa induzione di resistenze;
- Manegevolezza: effetti indesiderati ed interazioni farmacologiche;

# Attività battericida degli antibiotici

**Tempo dipendenti**

**Beta-lattamici  
Glicopeptidi  
Monobattamici  
Oxazolidinoni  
Macrolidi**

**Concentrazione-dipendenti**

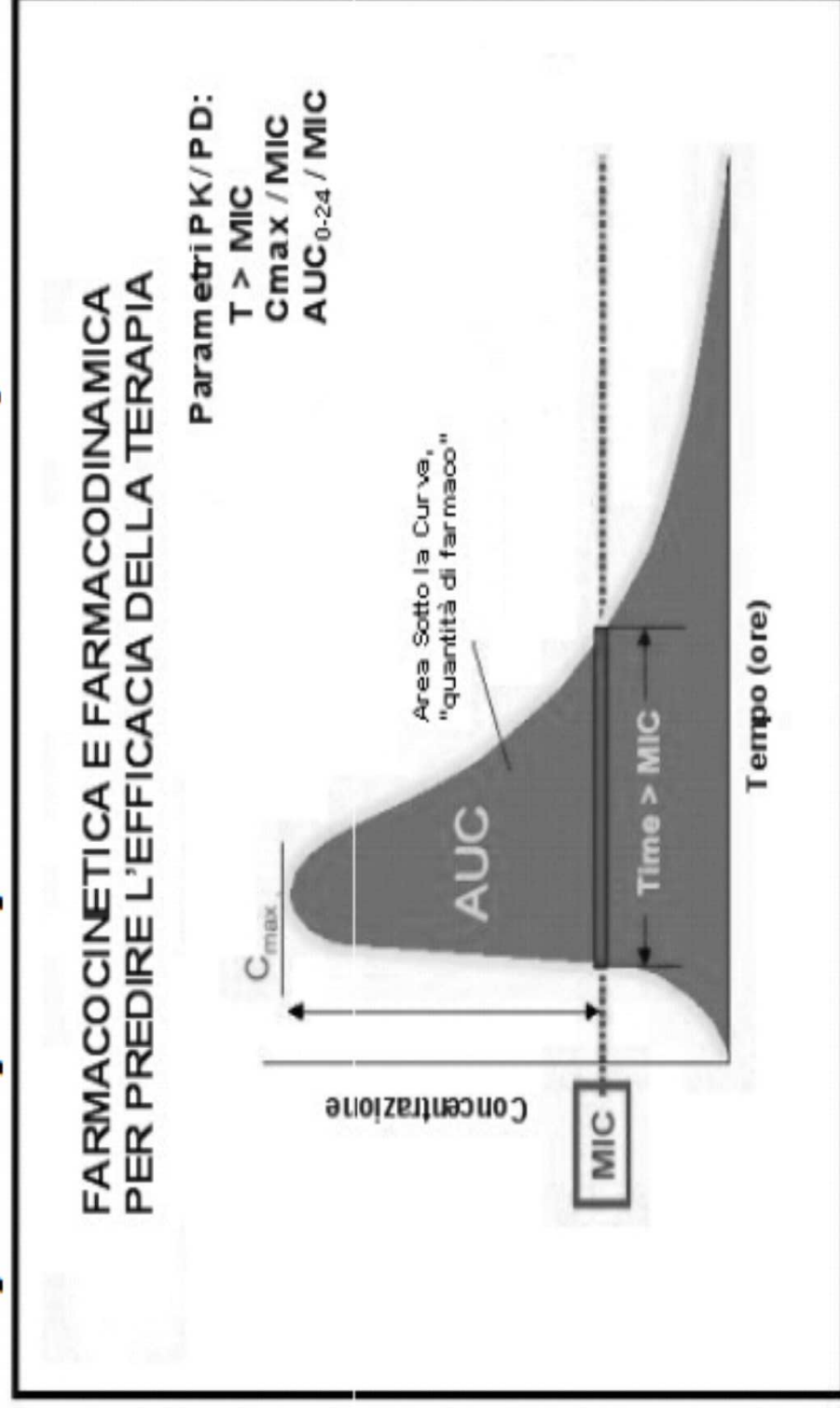
**Aminoglicosidi  
Fluorchinoloni  
Rifampicina  
Tetracicline  
Daptomicina  
Telitromicina**

**Correlazione PK/PD e PDI**

**T > MIC**

**AUC / MIC  
Cmax / MIC**

# ***Curva delle concentrazioni-tempo dell'antibiotico e visualizzazione dei principali parametri PK/PD.***



# Agenda

- Consumi di Antibiotici in Italia ;
- Antibioticoresistenza generale ;
- Meccanismi di resistenza agli antibiotici ;
- Azioni di contrasto : ruolo dell' infettivologo e della stewardship antimicrobica ;
- **Antibioticoresistenza nell' acne e idrosadenite ;**

## ACNE, TERAPIA ANTIBIOTICA E ANTIBIOTICO-RESISTENZA: LA POSIZIONE DEI DERMATOLOGI ITALIANI

- 1) Evitare l'uso dell'antibiotico, sia topico che sistemico, in monoterapia;
  - 2) Combinare un retinoide topico, base della terapia antiacne, con l'antimicrobico;
  - 3) Associare anche il benzoile perossido per il suo effetto antimicrobico e per la capacità di non favorire antibiotico resistenza;
  - 4) Utilizzare l'antibiotico per una durata preferibilmente non superiore ai 3 mesi;
  - 5) Evitare preferibilmente l'uso combinato di antibiotico topico e sistemico;
  - 6) Valutare l'andamento clinico dopo 6-8 settimane di terapia. In caso di assenza di risposta clinica sospendere l'antibiotico e passare ad un altro trattamento. Nel caso in cui si fosse già ottenuta la scomparsa dell'acne si consiglia il passaggio alla terapia di mantenimento;
  - 7) Considerare, come terapia di mantenimento, il retinoide topico ed associare il benzoile perossido quando si ritenga necessario evitando invece l'uso dell'antibiotico.
- Bettoli V (Ferrara), Antonioli P\* (Ferrara), Barbareschi M (Milano), Bellosta M (Pavia), Cammarata S.M (Roma) \*\*\*\*Di Pietro A (Milano), Drago L\*\* (Milano), Libanore M\*\*\* (Ferrara), Pelfini C (Pavia), Petraglia S (Roma) \*\*\*\* Pravettoni C (Milano), Rossi R\*\* (Ferrara), Skroza N (Roma), Veraldi S (Milano), Virgili A (Ferrara).

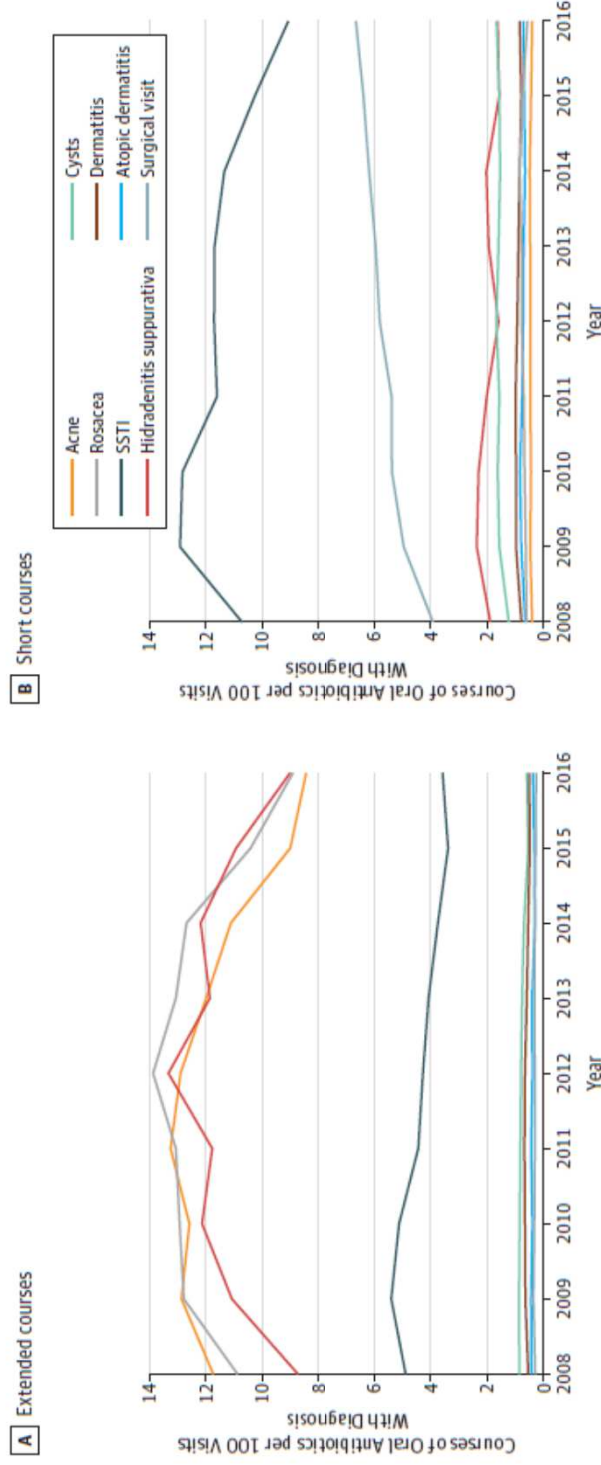
# Antibiotici nell' acne

- Doxiciclina ;
- Minociclina ;
- Cotrimossazolo ;
- Amoxicillina /Clavulanato ;

# Trends in Oral Antibiotic Prescription in Dermatology, 2008 to 2016

John S. Barbieri, MD, MBA; Ketaki Bhate, MBBS; Kathleen P. Hartnett, MPH, PhD; Katherine E. Fleming-Dutra, MD; David J. Margolis, MD, PhD

Figure 2. Antibiotic Prescribing Trends Between 2008 and 2016 for the Most Common Diagnoses Among Extended Courses and Short Courses



A and B. Extended courses are more than 28 days, and short courses are 28 days or less. To account for varying frequency of dermatology encounters between years, prescription counts were divided by the number of

dermatology visits for the associated diagnosis to calculate rates per 100 dermatology encounters with the associated diagnosis. SSTI indicates skin and soft-tissue infection.

Figure 3. Most Frequently Used Oral Antibiotics for Common Conditions

A   Acne		Doxycycline Monohydrate, %	Doxycycline Hyclate, %	Doxycycline LD, %	Doxycycline ER, %	Minocycline, %	Minocycline ER, %	Trimethoprim-sulfamethoxazole, %	Cephalexin, %	Amoxicillin, %	Amoxicillin-Clavulanate, %	Azithromycin, %	Erythromycin, %	Clindamycin, %	Rifampin, %	
Year																
2008-2010	5.4	29.4	0.5	2.0	22.5	21.3	8.6	2.9	3.1	0.3	1.1	2.3	0.6	0.0	0.0	
2011-2013	8.2	29.3	0.4	2.7	23.8	17.2	8.4	3.3	3.2	0.3	1.1	1.6	0.5	0.0	0.0	
2014-2016	9.5	26.0	1.1	2.2	25.9	17.1	8.4	4.1	2.9	0.3	1.1	0.6	0.6	0.1	0.1	

B   Rosacea		Doxycycline Monohydrate, %	Doxycycline Hyclate, %	Doxycycline LD, %	Doxycycline ER, %	Minocycline, %	Minocycline ER, %	Trimethoprim-sulfamethoxazole, %	Cephalexin, %	Amoxicillin, %	Amoxicillin-Clavulanate, %	Azithromycin, %	Erythromycin, %	Clindamycin, %	Rifampin, %
Year															
2008-2010	4.6	32.6	2.4	24.6	20.3	7.5	2.1	1.5	1.1	0.1	0.8	1.9	0.3	0.0	
2011-2013	6.4	35.2	2.2	24.7	20.8	4.1	1.7	1.3	1.1	0.1	0.8	1.4	0.2	0.0	
2014-2016	11.6	34.6	5.1	17.0	21.6	3.5	1.8	1.9	1.1	0.1	0.9	0.5	0.2	0.1	

C   Hidradenitis suppurativa		Doxycycline Monohydrate, %	Doxycycline Hyclate, %	Doxycycline LD, %	Doxycycline ER, %	Minocycline, %	Minocycline ER, %	Trimethoprim-sulfamethoxazole, %	Cephalexin, %	Amoxicillin, %	Amoxicillin-Clavulanate, %	Azithromycin, %	Erythromycin, %	Clindamycin, %	Rifampin, %
Year															
2008-2010	2.1	32.3	0.1	1.3	23.2	5.9	13.4	9.1	1.1	1.7	1.2	1.6	3.0	3.8	
2011-2013	5.0	32.0	0.4	0.7	22.7	3.7	11.8	6.7	1.0	1.3	0.6	1.4	6.6	6.0	
2014-2016	11.3	32.5	0.2	0.6	18.3	3.0	9.6	6.2	1.1	1.5	0.8	0.1	8.8	5.9	

D   Surgical visit		Doxycycline Monohydrate, %	Doxycycline Hyclate, %	Doxycycline LD, %	Doxycycline ER, %	Minocycline, %	Minocycline ER, %	Trimethoprim-sulfamethoxazole, %	Cephalexin, %	Amoxicillin, %	Amoxicillin-Clavulanate, %	Azithromycin, %	Erythromycin, %	Clindamycin, %	Rifampin, %
Year															
2008-2010	0.5	8.9	0.0	0.3	1.8	0.4	6.8	67.4	1.6	0.9	7.6	0.5	3.1	0.1	
2011-2013	1.1	13.3	0.0	0.3	2.8	0.1	5.3	65.0	1.6	0.9	5.7	0.3	3.6	0.0	
2014-2016	3.4	13.1	0.1	0.0	4.3	0.1	8.7	61.4	1.8	0.7	3.8	0.0	2.5	0.0	

Green, yellow, and red boxes show more frequent, intermediate, and less frequent antibiotic classes, respectively. ER indicates extended release; LD, low dose.

# Adult female acne: a guide to clinical practice\*

Edileia Bagatin<sup>1,2</sup>, Thais Helena Proença de Freitas<sup>3,4</sup>, Maria Cecília Rivitti Machado<sup>5,6</sup>, Beatriz Medeiros Ribeiro<sup>7</sup>, Samanta Nunes<sup>8</sup>, Marco Alexandre Dias da Rocha<sup>9</sup>

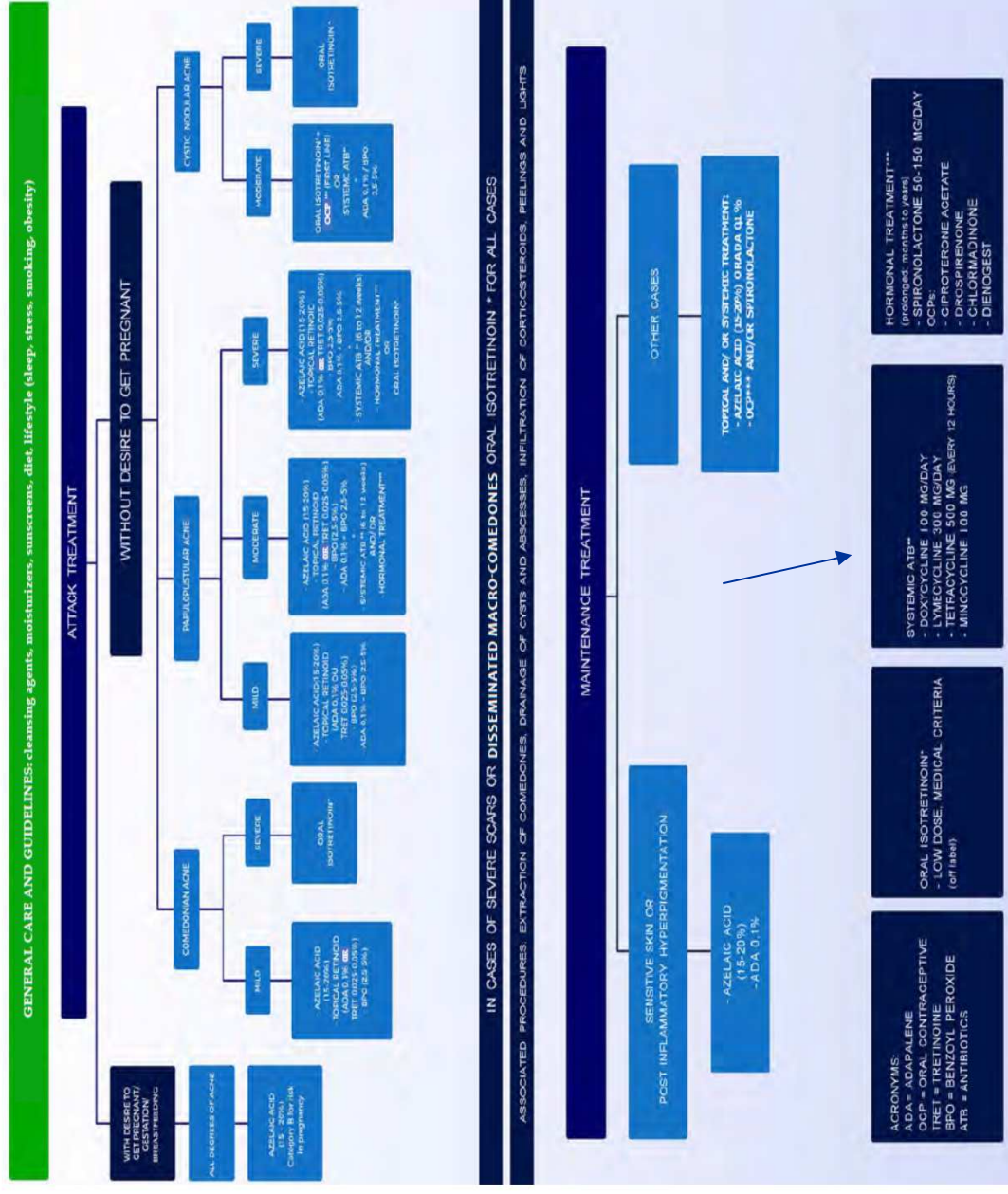


FIGURE 3: Treatment algorithm of adult female acne  
Source: Developed By: The Authors

## ORIGINAL ARTICLE

**European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version**

A. Nast,<sup>1,\*</sup> B. Dréno,<sup>2</sup> V. Bettoli,<sup>3</sup> Z. Bukvic Mokos,<sup>4</sup> K. Degitz,<sup>5</sup> C. Dressler,<sup>1</sup> A.Y. Finlay,<sup>6</sup> M. Haedersdal,<sup>7</sup> J. Lambert,<sup>8</sup> A. Layton,<sup>9</sup> H.B. Lomholt,<sup>10</sup> J.L. López-Esteban,<sup>11</sup> F. Ochsendorf,<sup>12</sup> C. Opitca,<sup>13</sup> S. Rosumeck,<sup>1</sup> T. Simonart,<sup>14</sup> R.N. Werner,<sup>1</sup> H. Gollnick<sup>15</sup>

**Treatment of papulopustular acne****Recommendations for mild to moderate papulopustular acne<sup>1</sup>****High strength of recommendation**

The fixed-dose combination adapalene and BPO is strongly recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.  
The fixed-dose combination BPO and clindamycin<sup>2</sup> is strongly recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

**Medium strength of recommendation**

Azelaic acid can be recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

BPO can be recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

A combination of a systemic antibiotic<sup>2,3,4</sup> with adapalene<sup>5</sup> can be recommended for the treatment of moderate papulopustular acne.<sup>6</sup>  
The fixed-dose combination clindamycin and tretinoin<sup>2</sup> can be recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Topical retinoids<sup>7</sup> can be recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

**Low strength of recommendation**

Blue light monotherapy can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Oral zinc can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Systemic antibiotic<sup>2,3,4</sup> in combination with azelaic acid<sup>8</sup> can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

A combination of a systemic antibiotic<sup>2,3,4</sup> with adapalene in fixed-dose combination with BPO<sup>9</sup> can be considered for the treatment of moderate papulopustular acne.

A combination of a systemic antibiotic<sup>2,3,4</sup> with BPO<sup>10</sup> can be considered for the treatment of moderate papulopustular acne.

The fixed-dose combination of erythromycin and isotretinoin<sup>2</sup> can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

The fixed-dose combination of erythromycin and tretinoin<sup>2</sup> can be considered for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

**Open recommendation**

Due to a lack of sufficient evidence, a recommendation for or against treatment of mild to moderate papulopustular acne with red light, IPL, Laser or PDT cannot be made at the present time.

**Negative recommendation**

Topical antibiotics as monotherapy are not recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Artificial UV radiation is not recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

The fixed-dose combination of erythromycin and zinc is not recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

Systemic therapy with anti-androgens, antibiotics, and/or isotretinoin is not recommended for the treatment of mild to moderate papulopustular acne.

## Recommendations for severe papulopustular/moderate nodular acne <sup>1</sup>

### High strength of recommendation

Oral isotretinoin monotherapy is strongly recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

### Medium strength of recommendation

Systemic antibiotics <sup>2,3</sup> in combination with adapalene <sup>4</sup>, with the fixed-dose combination of adapalene and BPO, or in combination with azelaic acid <sup>5</sup> can be recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

### Low strength of recommendation

Systemic antibiotics <sup>2,3</sup> in combination with BPO <sup>5</sup> can be considered for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

For females: Hormonal anti-androgens in combination with systemic antibiotic <sup>2,3</sup> and topicals (apart from antibiotics) can be considered for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

For females: Hormonal anti-androgens in combination with a topical treatment (apart from antibiotics) can be considered for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

### Open recommendation

Due to a lack of sufficient evidence, a recommendation for or against treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne with red light, IPL, laser or PDT cannot be made at the present time.

Although PDT is effective in the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne, a recommendation for or against its use cannot be made at the present time due to a lack of standard treatment regimens that ensure a favourable profile of acute adverse reaction.

### Negative recommendation

Single or combined topical monotherapy is not recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Oral antibiotics as monotherapy are not recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Oral anti-androgens as monotherapy are not recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Visible light as monotherapy is not recommended for the treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

Artificial UV radiation sources are not recommended as a treatment of severe papulopustular/moderate nodular acne.

<sup>1</sup>Limitations can apply that may necessitate the use of a treatment with a lower strength of recommendation as a first line therapy (e.g. financial resources/reimbursement limit, legal restrictions, availability, drug licensing).

<sup>2</sup>Prescribers of antibiotics should be aware of the potential risk of the development of antibiotic resistances.

<sup>3</sup>Doxycycline and lymecycline (see chapter 5.4.2 in long version), limited to a treatment period of 3 months

<sup>4</sup>Only studies found on systemic AB + adapalene; isotretinoin and tretinoin can be considered for combination treatment based on expert opinion.

<sup>5</sup>Indirect evidence from nodular and conglobate acne and expert opinion.

<sup>6</sup>Indirect evidence from a study also including chlorhexidin, recommendation additionally based on expert opinion.

GUIDELINE

**Japanese Dermatological Association Guidelines: Guidelines for the treatment of acne vulgaris 2017**

Nobukazu HAYASHI,<sup>1</sup> Hirohiko AKAMATSU,<sup>2</sup> Keiji IWATSUKI,<sup>3</sup> Ryoko SHIMADA-OMORI,<sup>4</sup> Chikako KAMINAKA,<sup>5</sup> Ichiro KUROKAWA,<sup>6</sup> Takeshi KONO,<sup>7</sup> Miwa KOBAYASHI,<sup>8</sup> Miki TANIOKA,<sup>9</sup> Fukumi FURUKAWA,<sup>10</sup> Minao FURUMURA,<sup>11</sup> Osamu YAMASAKI,<sup>3</sup> Kenshi YAMASAKI,<sup>4</sup> Yuki YAMAMOTO,<sup>5</sup> Yoshiaki MIYACHI,<sup>12</sup> Makoto KAWASHIMA<sup>13</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Toanomon Hospital, Tokyo, <sup>2</sup>Applied Cell and Regenerative Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, <sup>3</sup>Department of Dermatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, <sup>4</sup>Department of Dermatology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, <sup>5</sup>Department of Dermatology, Wakayama Medical University, Wakayama, <sup>6</sup>Department of Dermatology, Meiva Hospital, Nishinomiya, <sup>7</sup>Department of Dermatology, Chiba Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, Inba-gun, <sup>8</sup>Kobayashi Dermatology Clinic, Kitakyushu, <sup>9</sup>Tanioka Dermatology Clinic, Kyoto, <sup>10</sup>Takatsuki Red Cross Hospital, Takatsuki, <sup>11</sup>Section of Dermatology, Department of Medicine, Fukuoka Dental College, Fukuoka, <sup>12</sup>Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, <sup>13</sup>Department of Dermatology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Oral treatments	Are oral antimicrobials effective for inflammatory acne lesions?	A, A*, B or C1	We strongly recommend oral antimicrobials to treat inflammatory acne lesions
→ Doxycycline	A	A	We strongly recommend oral doxycycline to treat inflammatory acne lesions
→ Minocycline	A*	A*	We recommend oral minocycline to treat inflammatory acne lesions
Roxithromycin	B	B	We recommend oral roxithromycin to treat inflammatory acne lesions
Faropenem	B	B	We recommend oral faropenem to treat inflammatory acne lesions
Tetracycline	C1	C1	We recommend oral tetracycline as an alternative to treat inflammatory acne lesions
Erythromycin	C1	C1	We recommend oral erythromycin as an alternative to treat inflammatory acne lesions
Clarithromycin	C1	C1	We recommend oral clarithromycin as an alternative to treat inflammatory acne lesions

Levofloxacin	C1	We recommend oral levofloxacin as an alternative to treat inflammatory acne lesions
Tosufloxacin	C1	We recommend oral tosufloxacin as an alternative to treat inflammatory acne lesions
Ciprofloxacin	C1	We recommend oral ciprofloxacin as an alternative to treat inflammatory acne lesions
Lomefloxacin	C1	We recommend oral lomefloxacin as an alternative to treat inflammatory acne lesions
Cefuroxime axetil	C1	We recommend oral cefuroxime axetil as an alternative to treat inflammatory acne lesions



REVIEW

## Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne [version 1; referees: 2 approved]

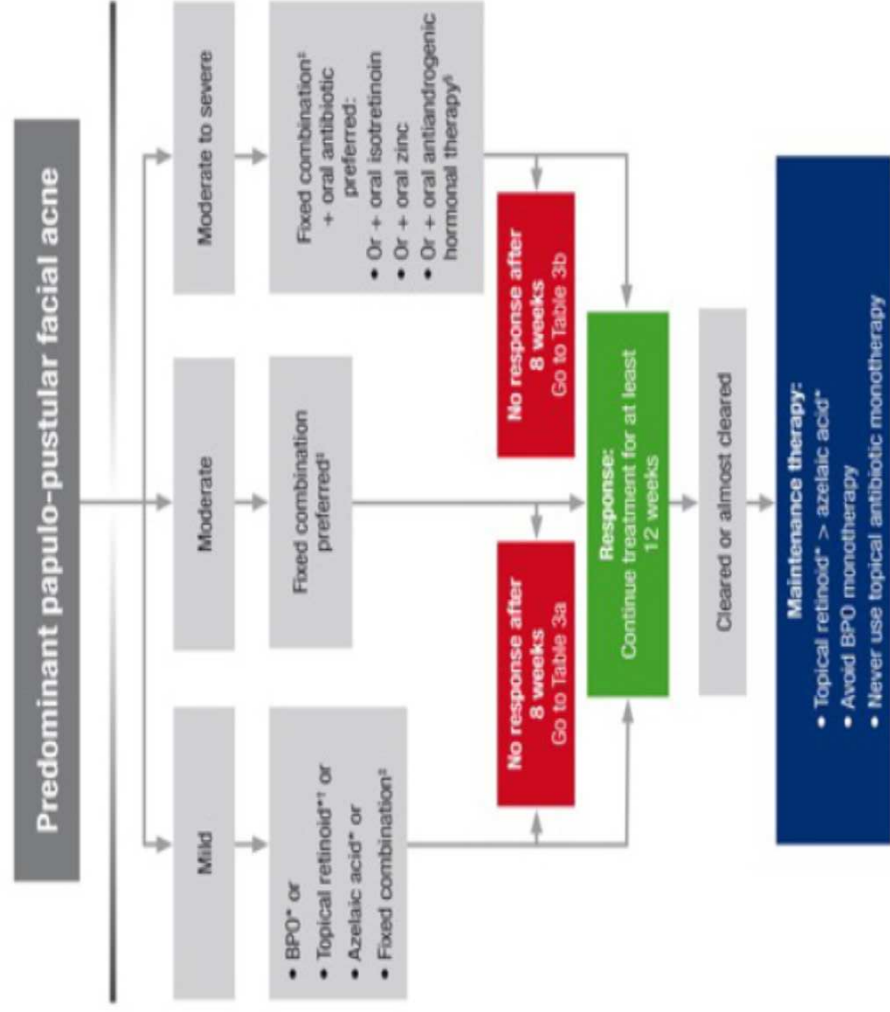
Eftychia Platsidaki , Clio Dessinioti

Department of Dermatology, Andreas Syggros Hospital, University of Athens, Athens, Greece

**Table 2.** Different rates of *Propionibacterium acnes* antibiotic resistance in acne patients in different countries.

Study	Country, date	Patients with acne, number	Any antibiotic resistance, n (%)	Clindamycin resistance, n (%)	Erythromycin resistance, n (%)	Azithromycin resistance, n (%)	Oxytetracycline resistance, n (%)	Doxycycline resistance, n (%)	Minocycline resistance, n (%)
Moon <sup>49</sup>	Korea, 2011	100 (30 <i>P. acnes</i> strains isolated)	11 (36.7)	9 (30)	8 (26.7)	NS	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10)
Coates <sup>50</sup>	UK, 1991–2000	4,274	34.5% in 1991 55.5% in 2000	1997: ~48%	1997: 57.6%	NR	1991: 12.5% 1998: 29.9%	NR	NR
Mendoza <sup>52</sup>	1997	72	72 (100)	65 (90.3)	68 (94.4)	NR	38 (52.8)	NR	NR
Gonzalez <sup>53</sup>	Colombia, 2005, 2006	100	40%	15%	35%	NS	8%	9%	1%
	Northern Mexico, 2010	49	37 (75.5)	36%	46%	82%	14%	20%	0
Luk <sup>54</sup>	Hong Kong, 2009	111 ( <i>P. acnes</i> isolated from 86 patients)	47 (54.7)	(53.5)	18 (20.9)	NS	14 (16.3)	14 (16.3)	14 (16.3)
Abdel-Fattah <sup>55</sup>	Egypt, 2011–2012	115 ( <i>P. acnes</i> isolated from 98 patients)	NR	65 (66.3)	48 (49)	5 (5.1)	18 (18.4)	6 (6.1)	NS
Ross <sup>51</sup>	1999–2001	622							
	UK		NR	50%	50%	NS	26%	NR	0
	Greece		NR	75%	75%	NS	7%	NR	0
	Hungary		51%	45%	45%	NS	0	NR	0
	Italy		NR	58%	58%	NS	0	NR	0
	Spain		94%	91%	91%	NS	5%	NR	0
	Sweden		NR	45%	45%	NS	15%	NR	0
Dumont <sup>56</sup>	France, 2010	273	NR	NS	205 (75.1)	NS	26 (9.5)	26 <sup>a</sup>	NS

Sampling only from closed comedones. <sup>a</sup>Only the strains resistant to tetracycline (26 patients) were tested with doxycycline. NR, not reported; NS, not studied. From Dessinioti and Katsambas<sup>52</sup>. Reprinted with permission from Elsevier.



\*Dose of treatments adjusted according to adverse events (e.g., irritation)  
 \*\*Second generation  
 †Clindamycin 1%/retinoin 0.025%, adapalene 0.1%/BPO 2.5%, clindamycin 1%/BPO 5%  
 ‡Female patients only; contraceptive pill containing a progestin with antiandrogenic activity preferred

**Figure 3. Treatment algorithm for predominant papulopustular facial acne.** \*Dose of treatments adjusted according to adverse events (for example, irritation). †Second generation. ‡Clindamycin 1%/retinoin 0.025% (not with oral antibiotic), adapalene 0.1%/BPO 2.5%, clindamycin 1%/BPO 5% (not with oral antibiotic). §Female patients only; contraceptive pill containing a progestin with anti-androgenic activity preferred. BPO, benzoyl peroxide. From Gollnick *et al.*<sup>61</sup>. Reprinted with permission from John Wiley & Sons.

## Accepted Manuscript



North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a Publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. Part II: Topical, Intralesional, and Systemic medical Management

A. Alikhan, MD, co-chair, C. Sayed, MD, co-chair, A. Alavi, MD, MSc, R. Alhusayen, MD, A. Brasasard, MD, C. Burkhardt, MD, K. Crowell, MLIS, D. Eisen, MD, A. Gottlieb, MD, PhD, I. Hamzavi, MD, P. Hazen, MD, T. Jaleel, MD, A. Kimball, MD, MPH, J. Kirby, MD, M.Ed, MS, M.A. Lowes, MB.BS, PhD, R. Micheletti, MD, A. Miller, CCRP, CWCA, H.B. Naik, MD, D. Orgill, MD, Y. Poulin, MD

Tetracyclines are recommended in mild-moderate HS for a 12 week course or as long-term maintenance when appropriate.

Clindamycin and rifampin in combination is effective second-line treatment for mild-moderate disease or as a first-line or adjunct in severe disease.

Moxifloxacin, metronidazole, and rifampin in combination are recommended as second or third-line treatment in moderate-severe disease.

Dapsone may be effective for a minority of patients with Hurley Stage 1-2 disease as long-term maintenance therapy.

IV ertapenem is recommended for severe disease as a one-time rescue therapy or as a bridge to surgery or other long-term maintenance.

Determining the duration and frequency of antibiotic use should balance the benefit received by each patient with the risk of antibiotic resistance. Recurrence is frequent following cessation

ORIGINAL ARTICLE

## Rates of antibiotic resistance/sensitivity in bacterial cultures of hidradenitis suppurativa patients

V. Bettoli,<sup>1,\*§</sup> M. Manfredini,<sup>1,2,§</sup>  L. Massoli,<sup>3</sup> C. Carillo,<sup>4</sup> A. Barozzi,<sup>4</sup> G. Amendolagine,<sup>1</sup> G. Ruina,<sup>1</sup> D. Musmeci,<sup>1</sup> M. Libanore,<sup>3</sup> A. Curtolo,<sup>3</sup> L. Mantovani,<sup>1</sup> C. Contini,<sup>3</sup> G. Pellacani,<sup>2</sup> M. Corazza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Sciences, Section of Dermatology, University of Ferrara, Ferrara, Italy

<sup>2</sup>Dermatology Unit, Department of Surgical, Medical, Dental & Morphological Sciences with Interest Transplant, Oncological & Regenerative Medicine, University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy

<sup>3</sup>O.U. of Infectious and Tropical Diseases and of the Migrants, University of Ferrara, Ferrara, Italy

<sup>4</sup>O.U. Microbiology, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ferrara, Italy

\*Correspondence: V. Bettoli. E-mail: [vincenzo.bettoli@gmail.com](mailto:vincenzo.bettoli@gmail.com)

**Table 1** Summary of swab samples data

Patients included, <i>n</i>	137
Swab samples	137
Positive samples	114 (83.2%)
No. of bacterial growths	163
Gram positive	–90 (55.2%)
Gram negative (Anaerobes)	–73 (44.8%) 30/163 (18.4%)
Sampled areas	
Inguinal	36.8%
Gluteal	28.1%
Axillary	21.9%
Perianal	13.2%

Table 2 Bacterial isolates from purulent material drained from hidradenitis suppurativa lesions

Family	Genus or species	Number of bacteria isolates	Gram positive/negative	Aerobic/Anaerobic
Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus aureus</i>	10	Positive	Aerobic
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15	Positive	Aerobic
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	13	Positive	Aerobic
	Other S.	3	Positive	Aerobic
Streptococcaceae	<i>Streptococcus agalactiae</i>	14	Positive	Aerobic
	Other St.	9	Positive	Aerobic
Enterococcaceae	<i>Enterococcus faecalis</i>	8	Positive	Aerobic
	Other aerobic Gram+	3	Positive	Aerobic
Clostridiaceae	<i>Clostridium ramosum</i>	1	Positive	Anaerobic
Peptostreptococcaceae	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	7	Positive	Anaerobic
	<i>Peptoniphilus</i> spp.	7	Positive	Anaerobic
Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>	16	Negative	Aerobic
	<i>Proteus</i> spp.	22	Negative	Aerobic
	<i>Morganella morganii</i>	6	Negative	Aerobic
Pseudomonaceae	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	Negative	Aerobic
Moraxellaceae	<i>Acinetobacter</i> spp.	3	Negative	Aerobic
	Other aerobic Gram-	6	Negative	Aerobic
Bacteroidaceae	<i>Bacterioides</i> spp.	5	Negative	Anaerobic
Prevotellaceae	<i>Prevotella bivia</i>	7	Negative	Anaerobic
Fusobacteriaceae	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	3	Negative	Anaerobic

Spp.: Species.

**Table 3** Antibiogram profiles, including acquired resistance, overall resistance and susceptibility for each antibiotic in the 163 bacterial isolates. Acquired resistance is part of the overall resistance

	Acquired resistance	Overall resistance	Sensitivity
Vancomycin	15 (9.2%)	72 (44.2%)	91 (55.8%)
TMP-SMX	20 (12.3%)	73 (44.7%)	90 (55.2%)
Piperacillin-Tazobactam	2 (1.2%)	82 (50.3%)	81 (49.7%)
Imipenem	5 (3.1%)	88 (54.0%)	75 (46.0%)
Linezolid	0 (0.0%)	96 (58.9%)	67 (41.1%)
Clindamycin	40 (24.5%)	107 (65.6%)	56 (34.4%)
Tigecycline	9 (5.5%)	109 (66.9%)	54 (33.1%)
Teicoplanin	0 (0.0%)	111 (68.1%)	52 (31.9%)
Rifampicin	22 (13.5%)	113 (69.3%)	50 (30.7%)
Penicillin	20 (12.3%)	114 (69.9%)	49 (30.1%)
Cefotaxime	10 (6.1%)	114 (69.9%)	49 (30.1%)
Ciprofloxacin	13 (8.0%)	120 (73.6%)	43 (26.4%)
Daptomycin	1 (0.6%)	123 (75.5%)	40 (24.5%)
Tetracyclines	34 (20.9%)	138 (84.7%)	25 (15.3%)
Oxacillin	22 (13.5%)	144 (88.3%)	19 (11.7%)
Erythromycin	40 (24.5%)	145 (89.0%)	18 (11.0%)
Amoxicillin	13 (8.0%)	146 (89.6%)	17 (10.4%)

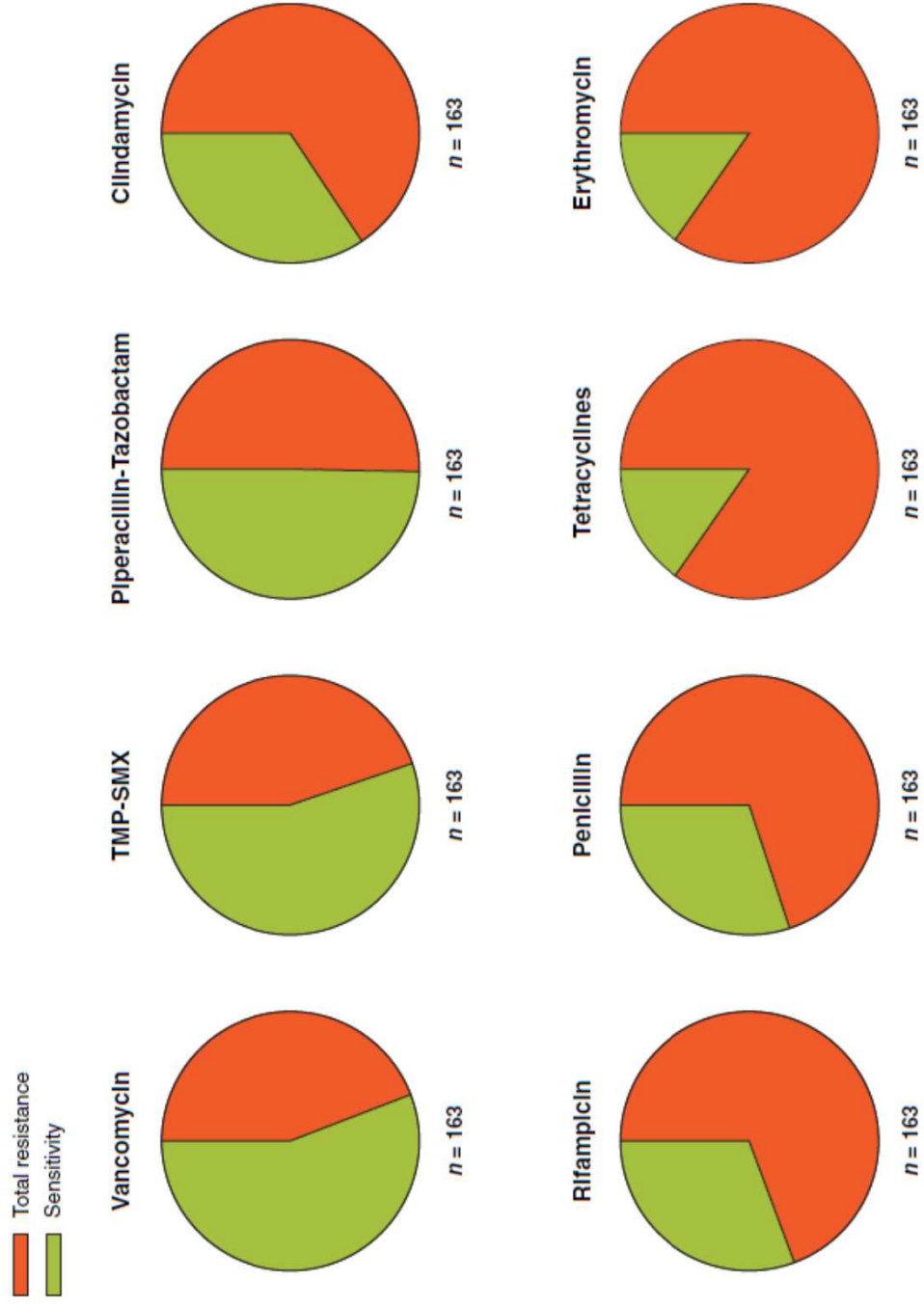
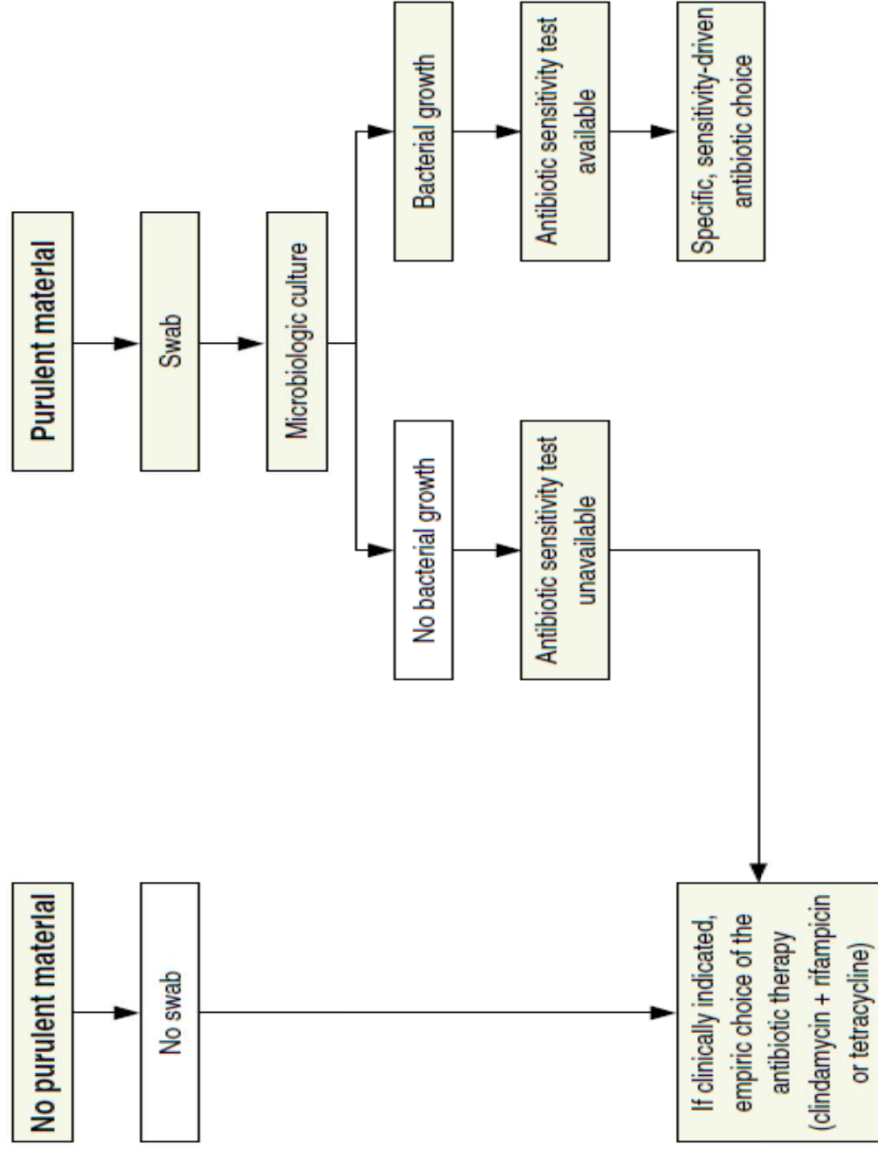


Figure 1 Pie charts representing antibiogram profiles, considered as overall resistance and susceptibility, for each antibiotic in the 163 bacterial isolates.



**Figure 2** Practical insights into antibiotic therapy management in hidradenitis suppurativa (HS). The optimization of the microbiologic culture procedure, focusing on correct sampling modalities, culture transport media and appropriate culture incubation time (>7 days), could be relevant in order to detect anaerobic populations colonizing HS lesions.

## Microbial Profile and Antimicrobial Susceptibility of Bacteria Found in Inflammatory Hidradenitis Suppurativa Lesions

Schapoor Hessam<sup>a</sup> Michael Sand<sup>a</sup> Dimitrios Georgas<sup>c</sup> Agnes Anders<sup>b</sup>  
Falk G. Bechara<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, and <sup>b</sup>Department of Medical Microbiology, National Reference Center for Infectious Diseases, University Hospital of Bonn, Germany  
<sup>c</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, HELIOS St. Johannes-Hospital, Duisburg, Germany

**Table 3.** Frequency of bacteria species isolated from deep portions of inflammatory HS lesions (n = 171)

Bacterial isolates	Total, n (%)
CoNS	34 (19.9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (5.3)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	7 (4.1)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3 (1.8)
Other CoNS	15 (8.8)
<i>S. aureus</i>	22 (12.9)
<i>P. mirabilis</i>	19 (11.1)
<i>E. coli</i>	17 (9.9)
<i>Corynebacterium</i> spp.	11 (6.4)
<i>Enterococcus</i> spp.	11 (6.4)
Viridans streptococci	10 (5.8)
<i>Streptococcus anginosus</i>	5 (2.9)
<i>Streptococcus constellatus</i>	2 (1.2)
Other viridans streptococci	3 (1.8)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7 (4.1)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	5 (2.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (2.9)
<i>Prevotella</i> spp.	4 (2.3)
<i>Enterobacter cloacae</i>	4 (2.3)
<i>Porphyromonas</i> spp.	3 (1.8)
<i>Fusobacterium</i> spp.	3 (1.8)
<i>Bacteroides fragilis</i>	3 (1.8)
<i>Finegoldia magna</i>	3 (1.8)
<i>Pseudomonas oryzihabitans</i>	3 (1.8)
<i>Citrobacter</i> spp.	2 (1.2)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2 (1.2)
<i>Acinetobacter</i> genomospecies 3	1 (0.6)
<i>Lactobacillus</i> spp.	1 (0.6)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0.6)

**Table 4.** Antimicrobial resistance pattern of the 129 isolates

Antimicrobial agents tested	Overall resistance rate among all isolates, n (%)
Penicillin G	90 (69.8)
Erythromycin	71 (55)
Clindamycin	71 (55)
Ampicillin	59 (45.7)
Mezlocillin	50 (38.8)
Aztreonam	48 (37.2)
Piperacillin	47 (36.4)
Tetracyclin	42 (32.6)
Gentamicin	34 (26.4)
Tigecyclin	23 (17.8)
Cefuroxime	23 (17.8)
Ampicillin/sulbactam	22 (17.1)
Cotrimoxazole	17 (13.2)
Levofloxacin	16 (12.4)
Ciprofloxacin	12 (9.3)
Moxifloxacin	8 (6.2)
Imipenem	4 (3.1)
Fosfomycin	1 (0.8)

Cotrimoxazole = Trimethoprim-sulphamethoxazole.

# Commento

- Tetracicline a basso dosaggio farmaci di riferimento , salvo controindicazioni al loro impiego;
- Nella HS suppurativa severa ( candidato all' intervento ) terapia personalizzata in rapporto all' isolamento microbiologico ;
- Uso Responsabile degli Antibiotici : pensiamo al paziente ma anche alla comunità ( per il futuro)

# Uno specialista in evoluzione



# Un ringraziamento



