

ANTIMICROBICO RESISTENZA: GENERALITA' E PREVENZIONE

Dott.ssa Silvia Fiorina
BERGAMO – 11/10/2024

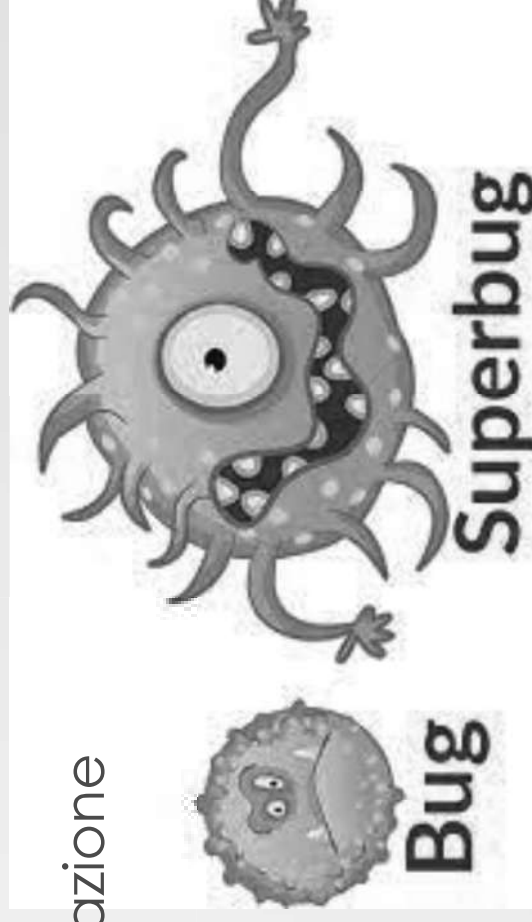


I microrganismi che sono diventati resistenti agli antimicrobici dovrebbero essere trattati come se fossero malattie trasmissibili e rientrare nell'ambito di applicazione del presente regolamento.

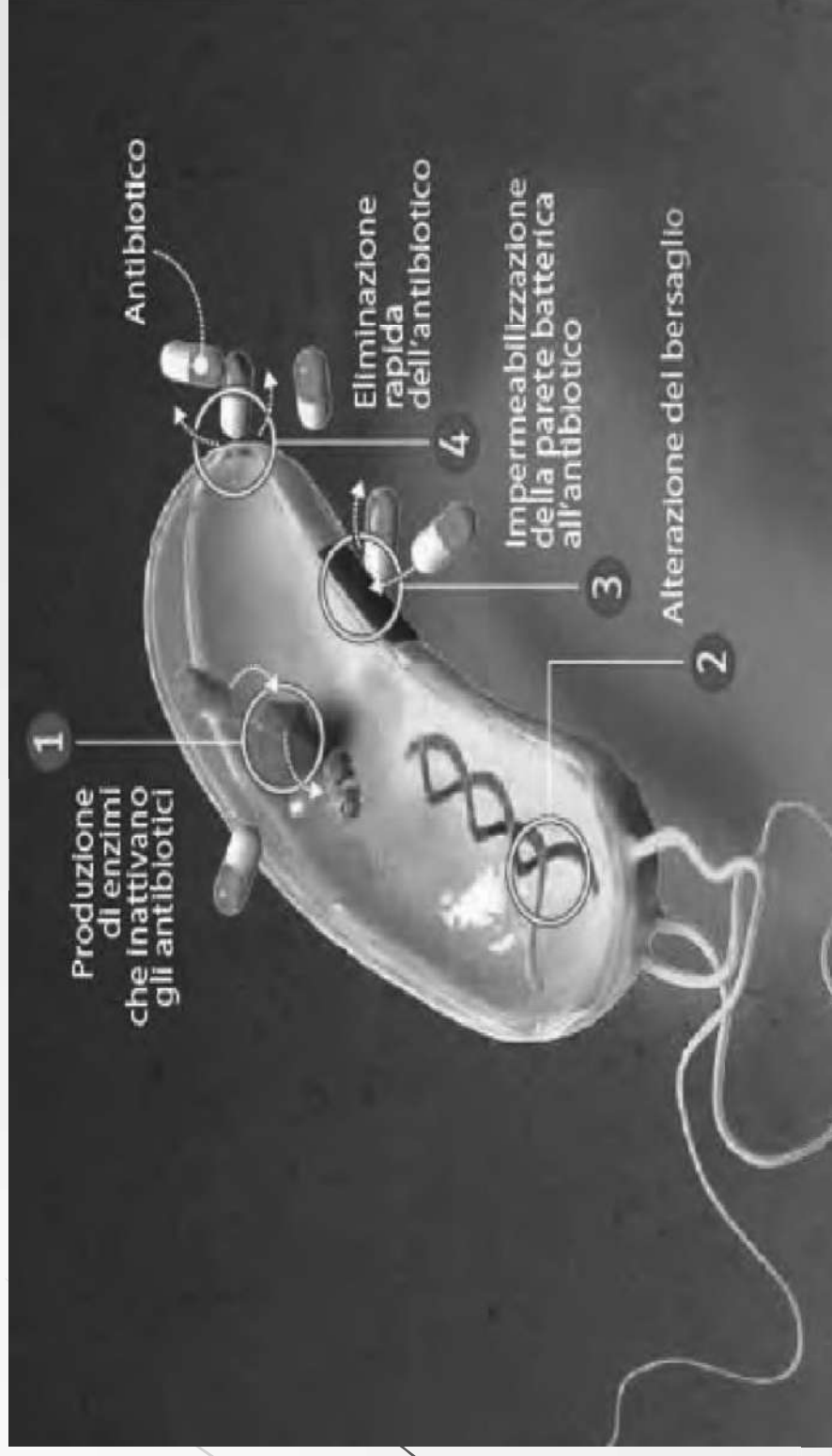
REG. (UE) 2016/429

**ANIMAL
HEALTH LAW**

AMR = capacità di alcuni microrganismi di resistere all'azione degli antimicrobici.



MECCANISMI DI ANTIBIOTICORESISTENZA



RESISTENZA NATURALE

Capacità innata di una specie batterica di resistere all'attività di un antibiotico grazie a specifiche peculiarità strutturali o funzionali

- PREVEDIBILE
- TRAMESSA PER VIA VERTICALE
- TIPICA DEI BATTERI PRODUTTORI DI ANTIBIOTICO

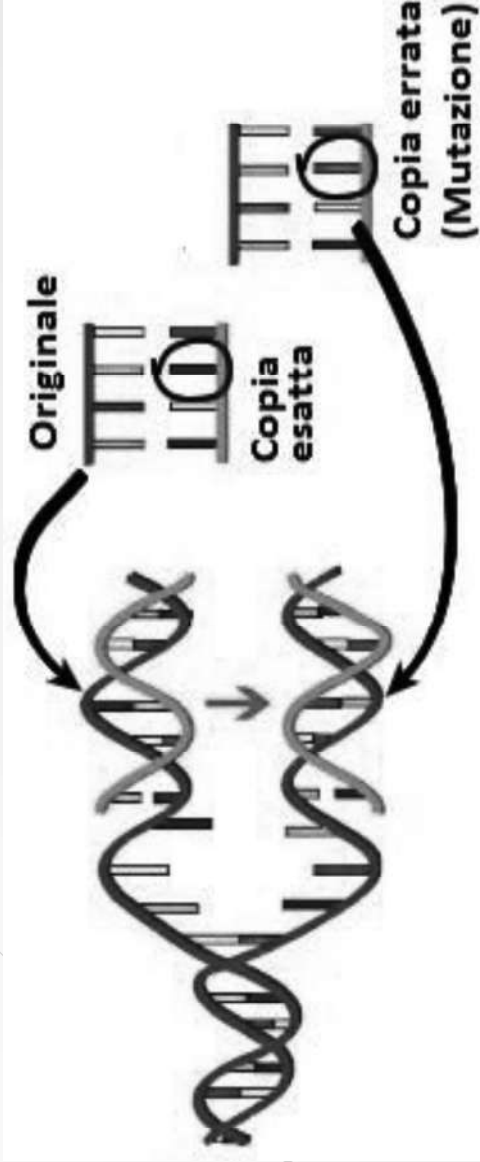
Organism	Intrinsic resistance
<i>Bacteroides</i> (anaerobes)	aminoglycosides, many β -lactams, quinolones
All gram positives	aztreonam
Enterococci	aminoglycosides, cephalosporins, lincosamides
<i>Listeria monocytogenes</i>	cephalosporins
All gram negatives	glycopeptides, lipopeptides
<i>Escherichia coli</i>	macrolides
<i>Klebsiella</i> spp.	ampicillin
<i>Serratia marcescens</i>	macrolides
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sulfonamides, ampicillin, 1 st and 2 nd generation cephalosporins, chloramphenicol, tetracycline
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	aminoglycosides, β -lactams, carbapenems, quinolones
<i>Acinetobacter</i> spp.	ampicillin, glycopeptides

ORIGINI DELLA RESISTENZA NATURALE

- l'antibiotico-resistenza è un meccanismo di difesa che i microrganismi produttori di antibiotici hanno sviluppato a verso l'attività del proprio antibiotico
- innati meccanismi di antimicrobico resistenza sono individuabili anche in altri organismi



RESISTENZA ACQUISITA



MUTAZIONE
GENETICA

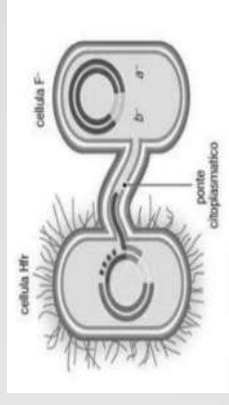


RESISTENZA ACQUISITA

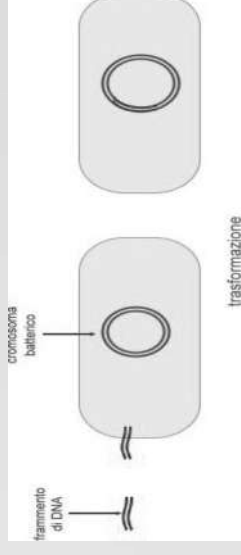
TRASFERIMENTO DA
ALTRI MICROGRANISMI



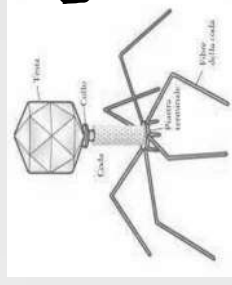
✓ Coniugazione



✓ Trasformazione



✓ Trasduzione

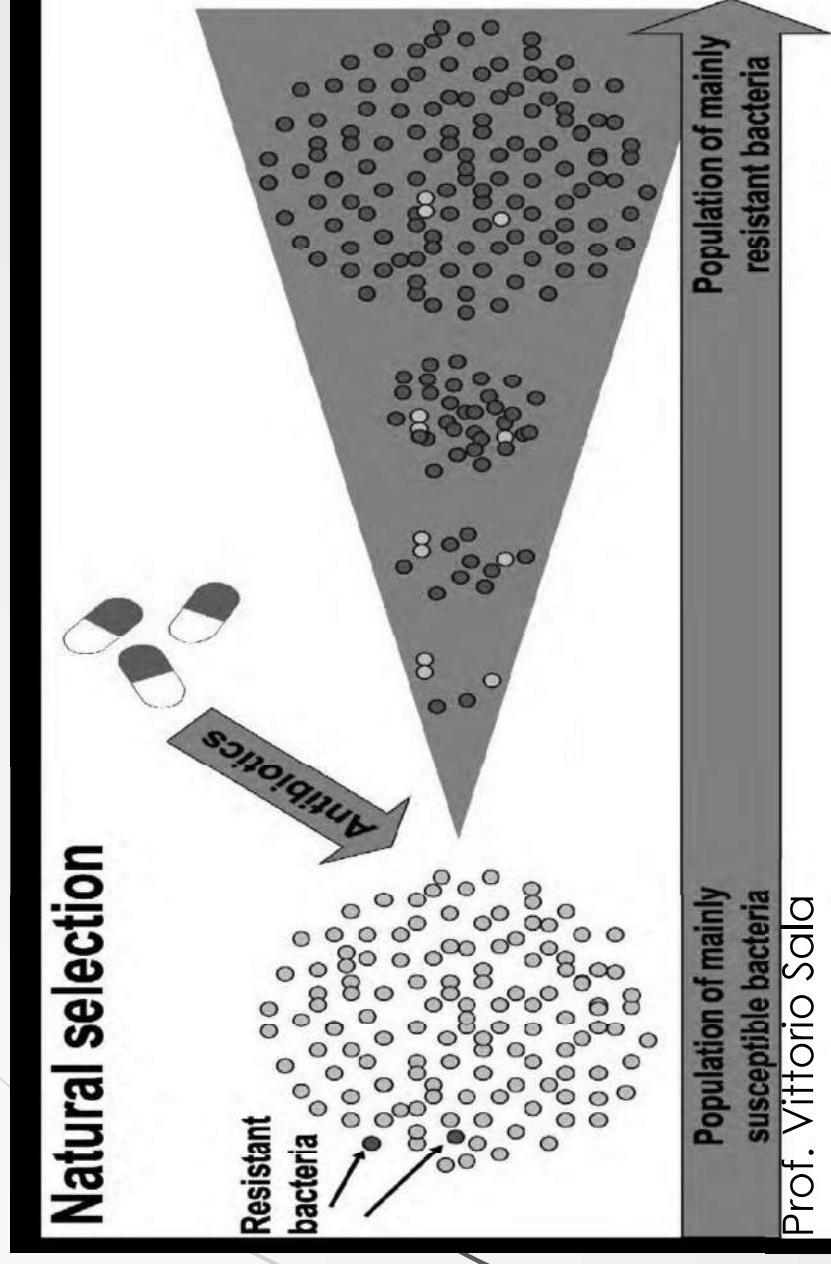


IL RESISTOMA

Insieme dei geni di resistenza derivanti dall'ambiente, dalle piante, dall'uomo e dagli animali



Introduzione di antibiotici in agricoltura,
veterinaria e medicina umana



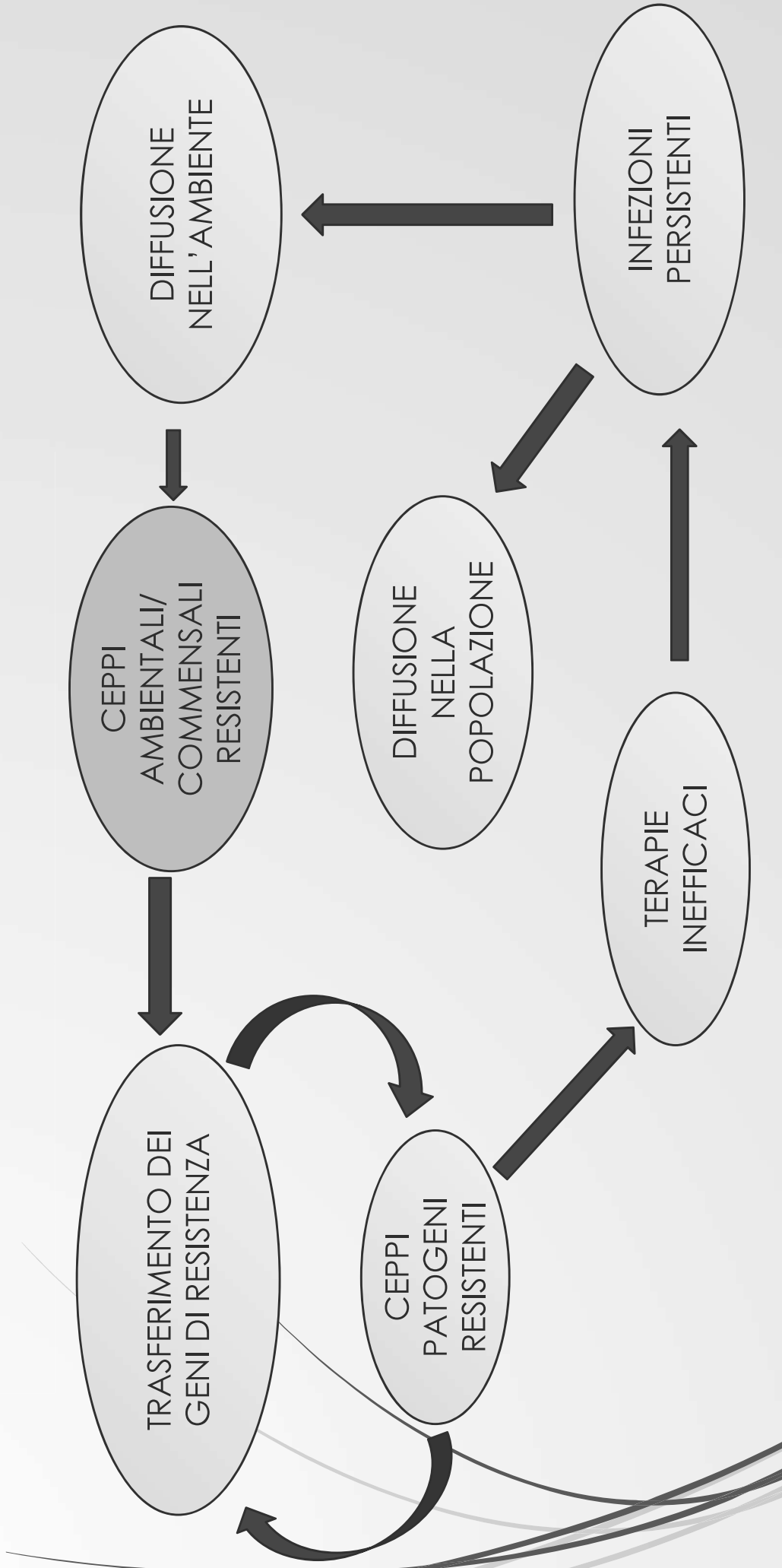
**SELEZIONE
CLONALE**

Prof. Vittorio Saita

L'AMR si verifica spontaneamente, ma il fenomeno è intensificato da:

- 1 – Uso inappropriato degli antimicrobici, compreso l'utilizzo per fini non terapeutici
- 2 – Scarsa igiene ambientale e scarse pratiche di prevenzione delle malattie
- 3 - Aumento negli spostamenti di persone (e animali)
- 4 - Inquinamento ambientale con antimicrobici

AMR = DIFFUSIONE E INCREMENTO

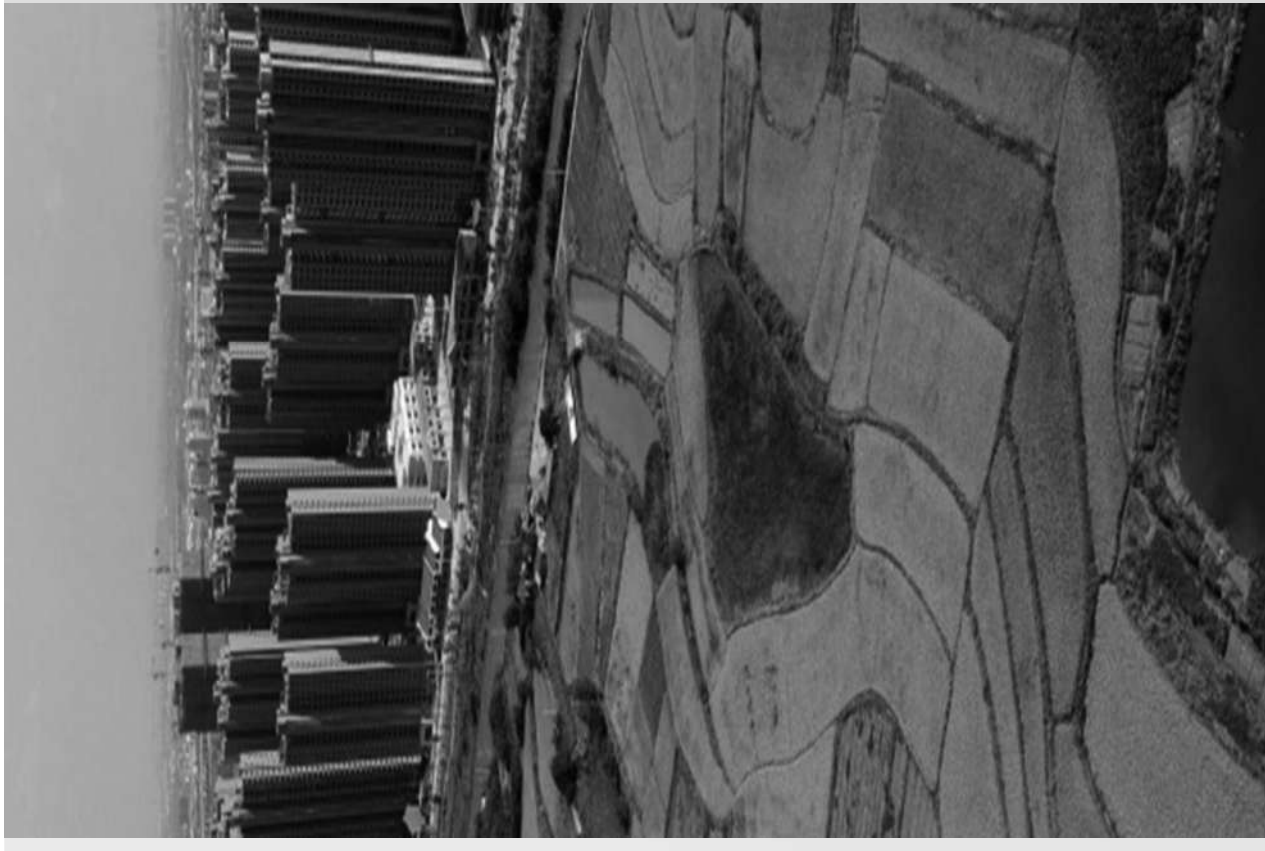


ANTIBIOTICO-RESISTENZA

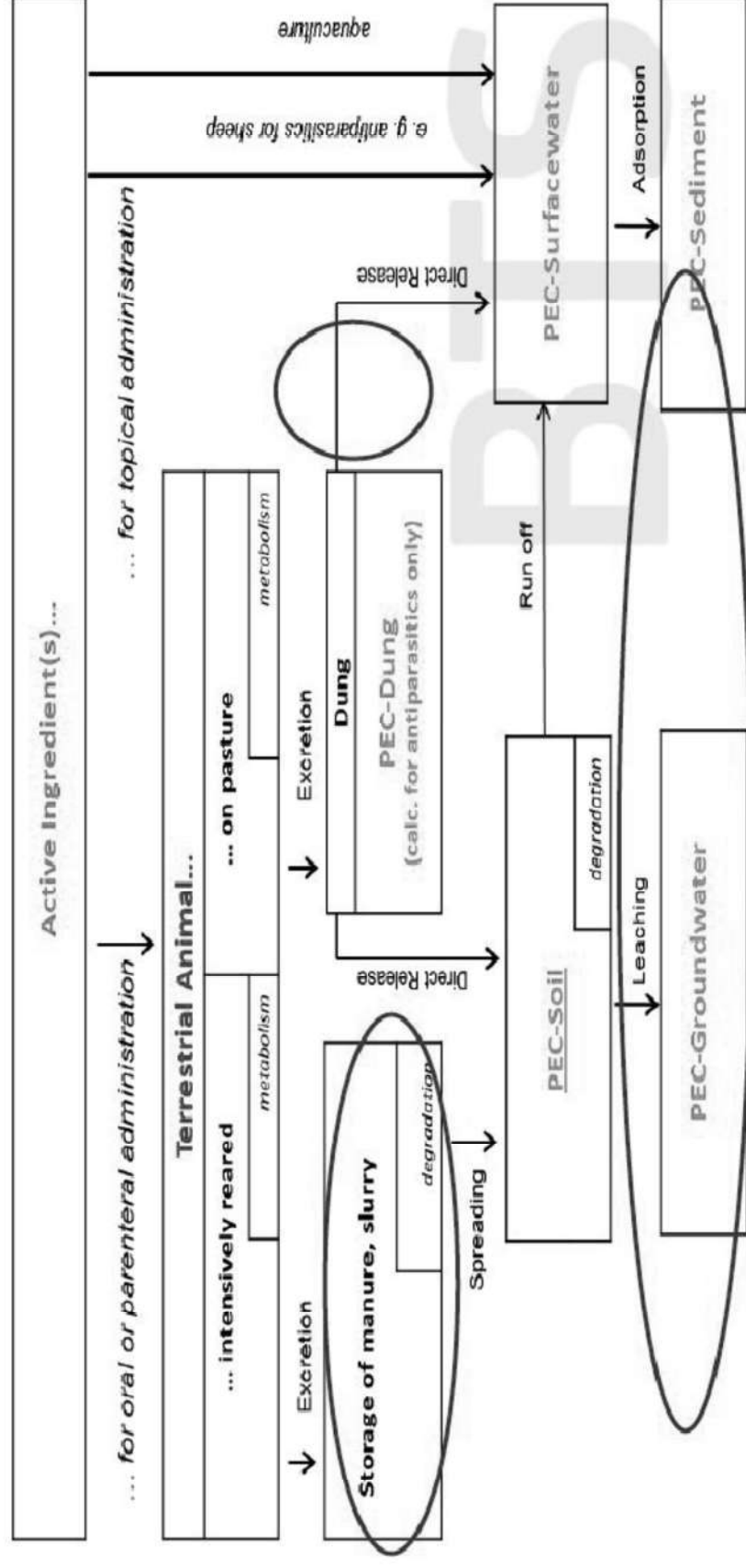
**“condizione ecologica collettiva
del tardo industrialismo”**

che coinvolge i microrganismi
commensali e patogeni in ogni
ambito (umano, veterinario,
agricolo).

H. Landecker (2016)



BTSF Exposure Pathways of Veterinary Medicines



PEC: Predicted environmental concentrations

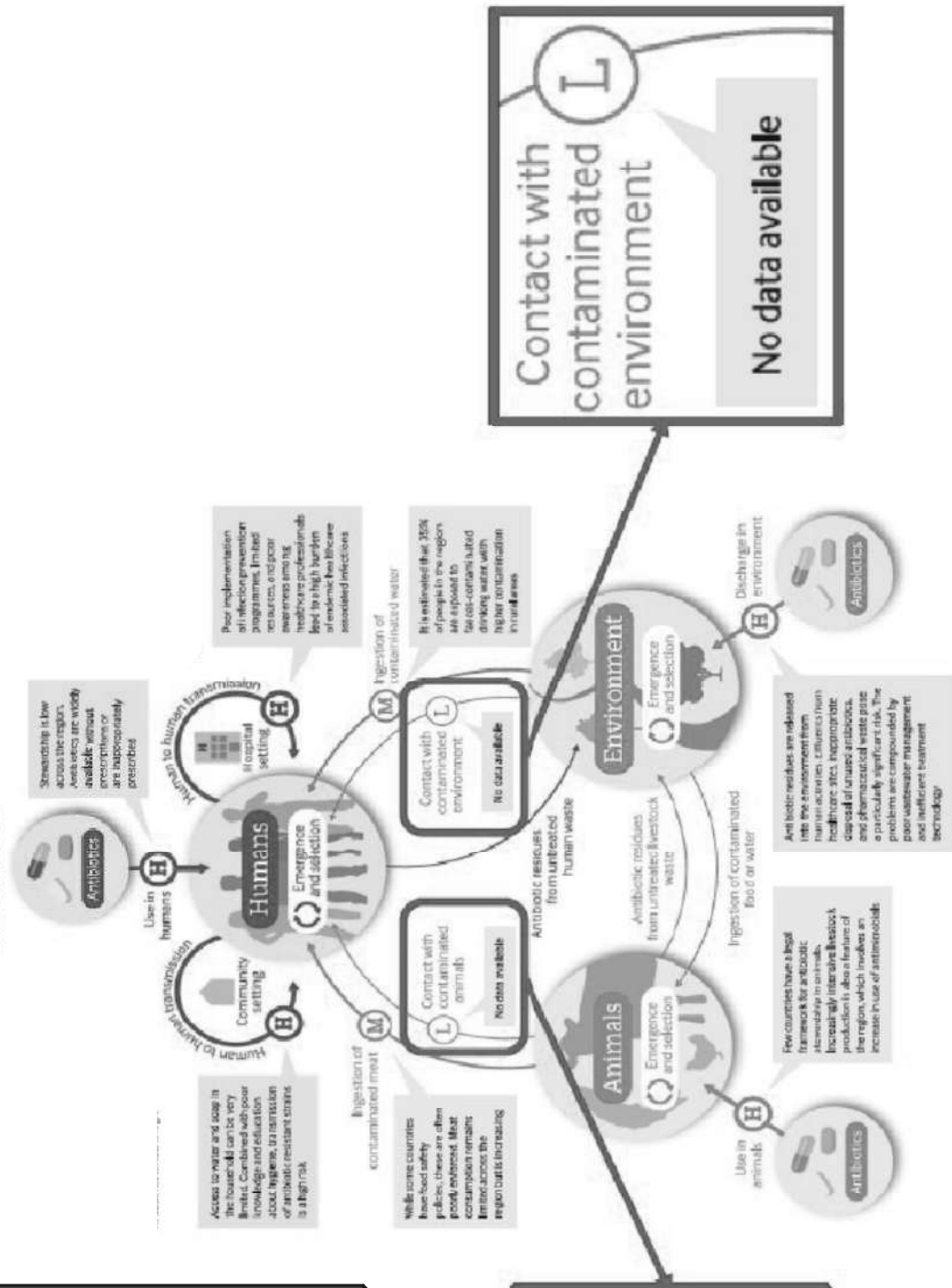
AMR: i costi economici



- Patologie di lunga durata con effetti sull'efficienza lavorativa
- Aumento delle spese ospedaliere per complicanze legate ai fallimenti terapeutici
- Insorgenza di patologie croniche e conseguente disabilità
- Danni al patrimonio zootecnico
- Danni al settore agricolo
- Crisi commerciali per blocchi nelle movimentazioni dei prodotti (es. Norvegia 2015 E.Coli MDR in pollame:- 20% delle vendite)

• €1.5 billion each year - Extra healthcare costs and productivity losses due to multidrug-resistant bacteria in the EU.
• USD 2.9 trillion by 2050 – Expected cumulative losses in OECD countries due to AMR.

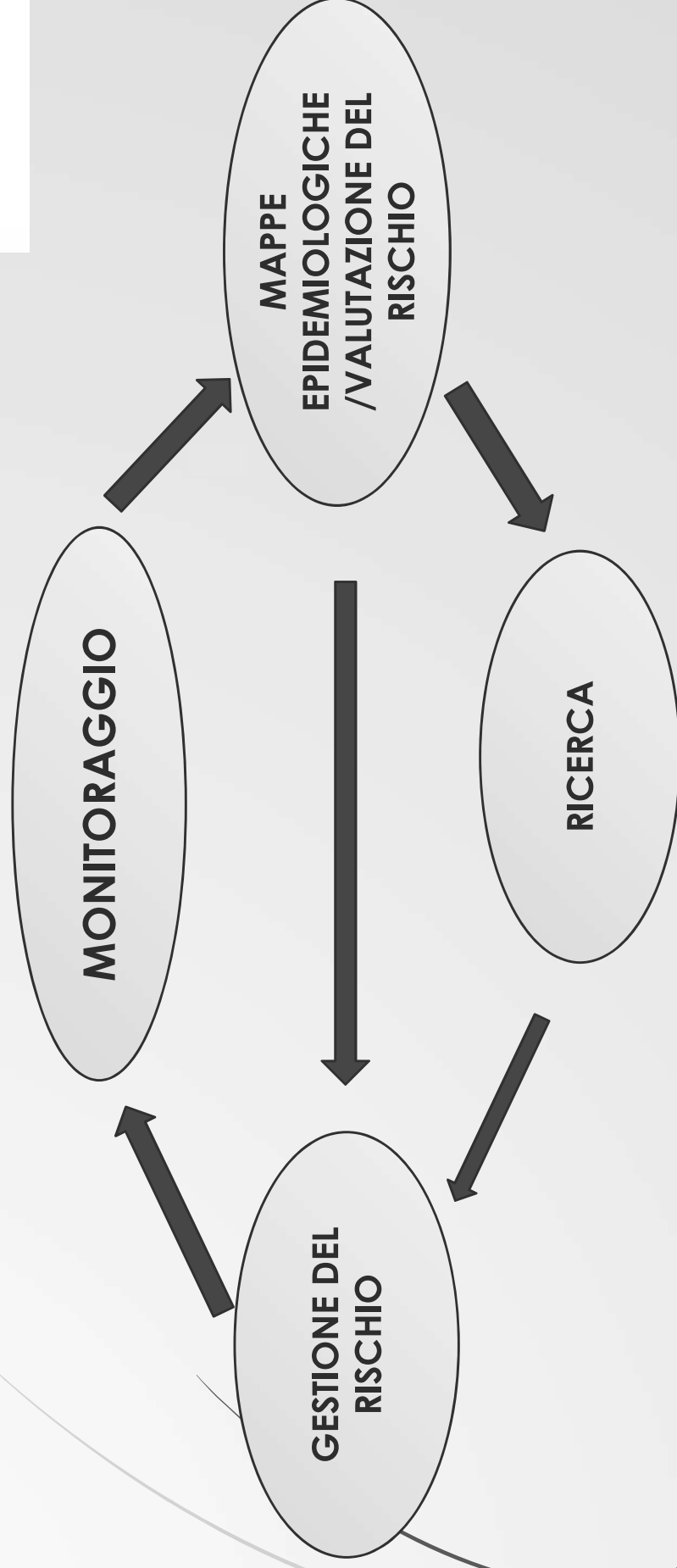
**L'ESTENSIONE DELLA
TRASMISSIONE DI AMR
TRA UOMO, ANIMALI
E AMBIENTE E'
TUTTORA POCO
MISURATA E
CONOSCIUTA**



L Contact with contaminated animals
No data available

BMJ 2017; 358:j3393
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j3393>

ANTIMICROBICO RESISTENZA: PERCHE' MONITORARLA?



IL MONITORAGGIO

CONSUMO DI ANTIBIOTICI

ANTIMICROBICO RESISTENZA

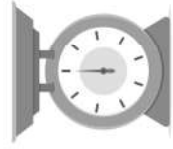
1. FONTE DATI

2. UNITA' DI MISURA

3. ELABORAZIONE DEI DATI

ARMONIZZAZIONE

MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI: UNITA' DI MISURA



mg/PCU (mg/Population Standard Unit)

Rapporto tra le masse (espresse in Kg o suoi multipli/sottomultipli) di tutti gli antimicrobici venduti in una determinata area per un dato periodo rispetto alla biomassa animale “a rischio”, ovvero potenzialmente oggetto di terapia antimicrobica (“stimata” come PCU).

1 PCU ~ 1 kg di peso vivo (standard da vita/macellati)

PCU di un sistema (es. Stato Membro) = N° medio di animali vivi (es. bovine da latte) /N° capi macellati (es. suini) X pesi standard

MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI: UNITA' DI MISURA

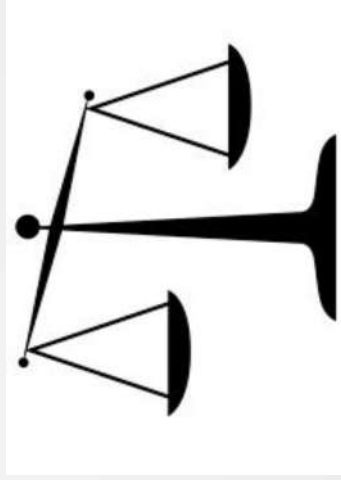
mg/PCU: PRO e CONTRO

LIMITI

- Denominatore: costruito su pesi standard spesso distanti dalla realtà produttiva
- Numeratore: riduzione a semplici "masse" dei principi attivi
- Non idonea al confronto tra realtà produttive

VANTAGGI

- Riconosciuta dagli standard internazionali
- Ottimo strumento per confronto nel tempo della medesima realtà produttiva



MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI: UNITA' DI MISURA



DDDs (Defined Daily Doses)

"dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto" (WHO).

- ✓ Espresse in grammi o I.U.
- ✓ Consumo di antimicrobici in un dato sistema: "peso totale terapia / peso DDD".
- ✓ In ambito veterinario si considerano le **DDDvet**, attualmente codificate per **BOVINI, SUINI e BROILERS**

IL MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI: LE UNITA' DI MISURA

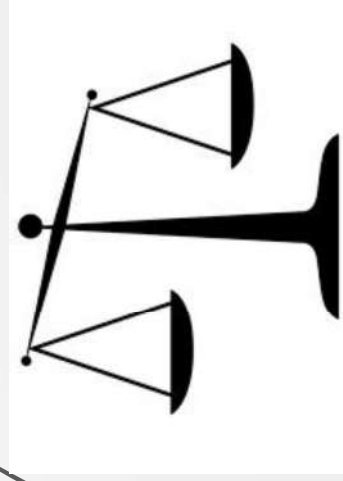
DDDs: PRO e CONTRO

LIMITI

- Non sempre rappresentativo della quantità somministrata
- Non applicabile ad alcune tipologie di farmaci
- Non standardizzata per alcune specie (e non ovunque riconosciuta)

VANTAGGI

- Idonea al confronto tra realtà produttive
- Più facile utilizzo per i «clinici»



MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI: UNITA' DI MISURA

DDDAit (Defined Daily Doses)

Standard di trattamento a cui ciascun animale allevato in una data azienda è stato potenzialmente esposto

$$\sum_{i=1}^n \frac{PA_i \text{ consumato}(mg)}{DDDAit_i(mg/kg PV DIE)} \times \text{animali } (n) \times \text{peso standard } (kg)$$

VANTAGGIO: dati più attinente ai reali dosaggi utilizzati nelle nostre realtà produttive

LIMITI: notevole complessità di confronto con altri indicatori standardizzati

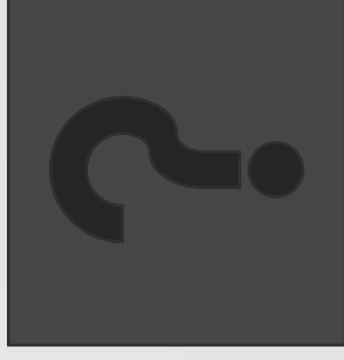
IL MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI: I DATI

DATI COLLETTIVI:

- PRODUZIONI INDUSTRIALI
- SCORTE OSPEDALIERE
- VENDITE FARMACEUTICHE

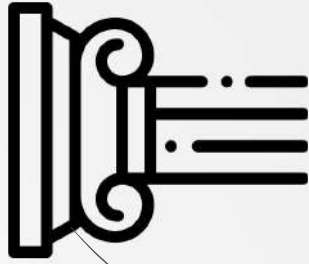
DATI INDIVIDUALI:

- PRESCRIZIONI
- DISPENSAZIONI
- REGISTRI TERAPEUTICI
- RIMBORSI

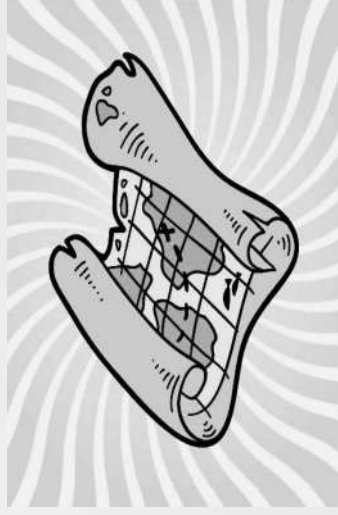
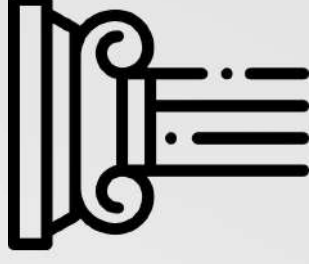


ANTIMICROBICO RESISTENZA: COME MONITORARLA?

MISURAZIONE

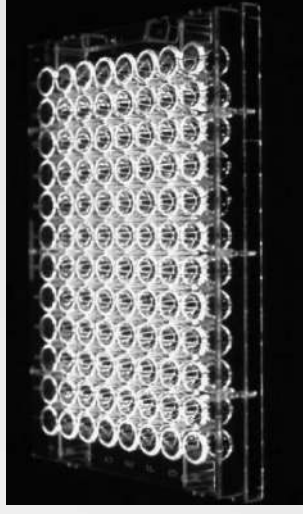
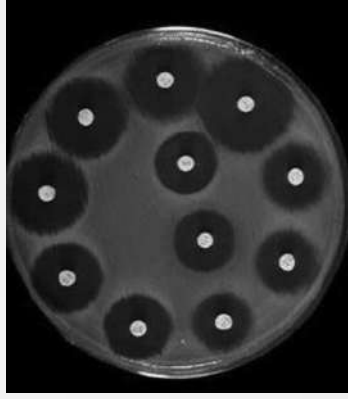


UNITA DI MISURA



ANTIBIOGRAMMA – TECNICHE

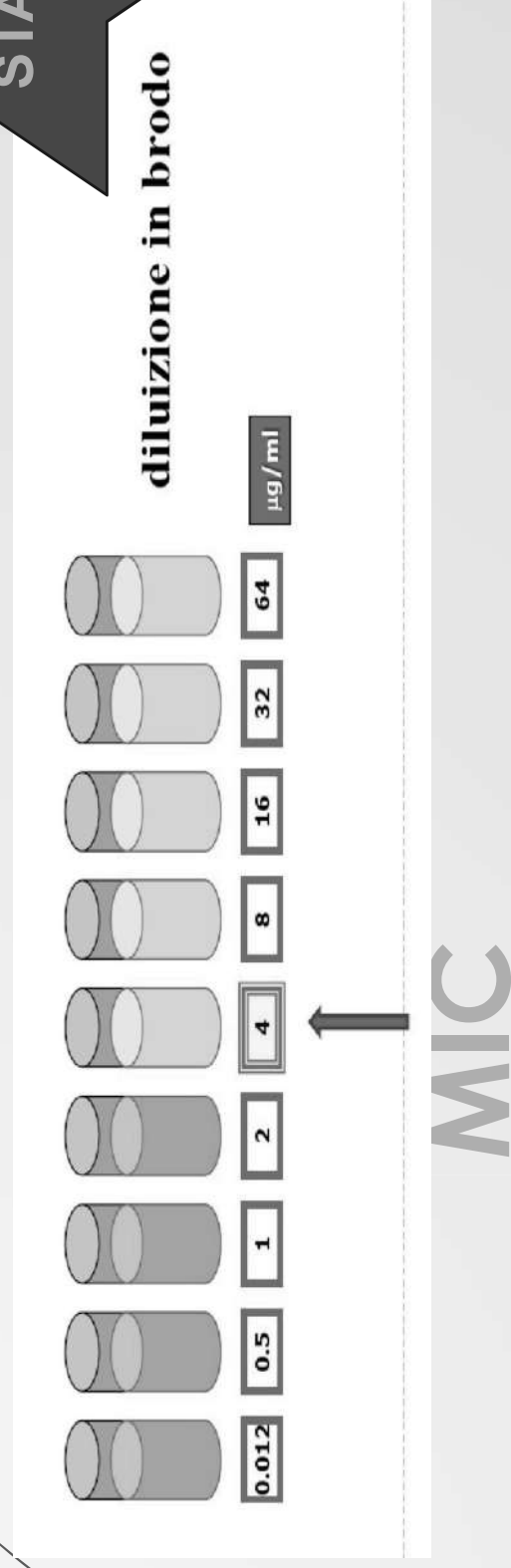
L'antibiogramma è il **risultato di un test** in cui viene saggiata, in vitro, la suscettibilità di un microrganismo a diversi antibiotici, testati in diverse concentrazioni.



Nella pratica
per lo più
SISTEMI
AUTOMATIZZATI

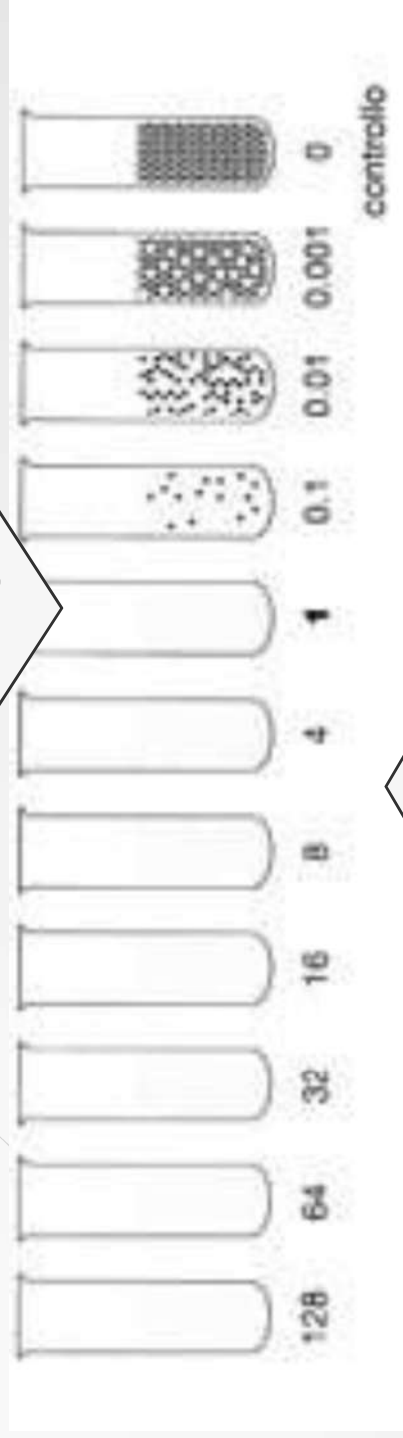
La minima concentrazione inibente è la più bassa concentrazione di un antibiotico in grado di inibire visibilmente la crescita batterica in vitro. È un dato quantitativo, generalmente espresso in $\mu\text{g}/\text{mL}$ (o mg/L). È un **VALORE REALE!**

**GOLD-
STANDARD**

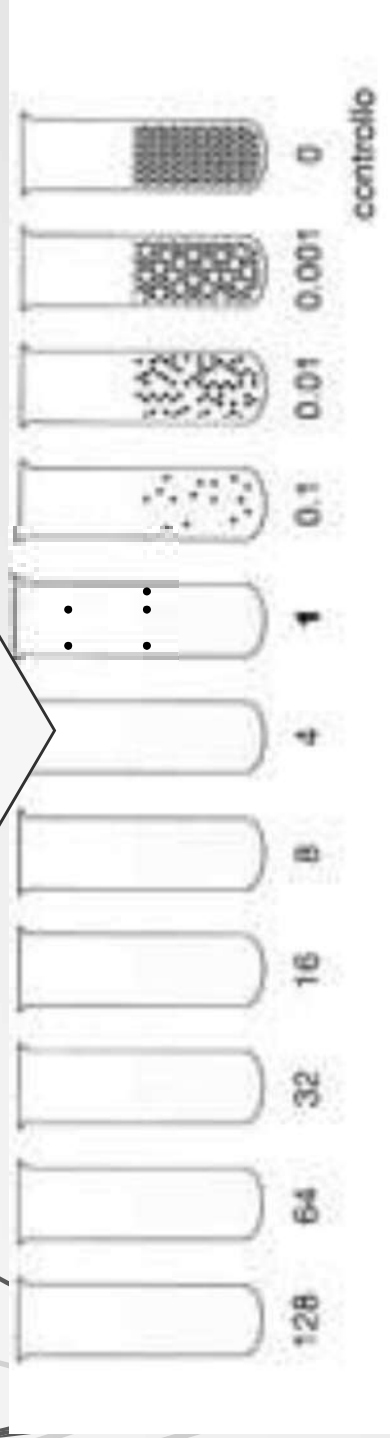


STESSO ANTIBIOTICO – DIVERSI ISOLATI BATTERICI

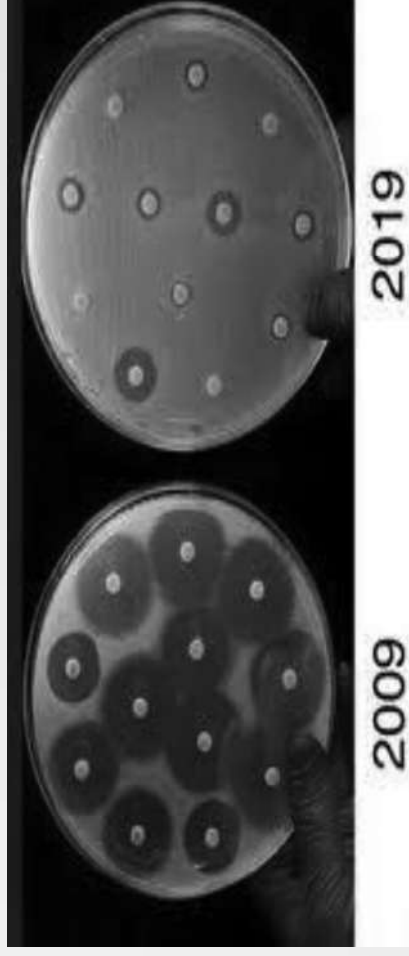
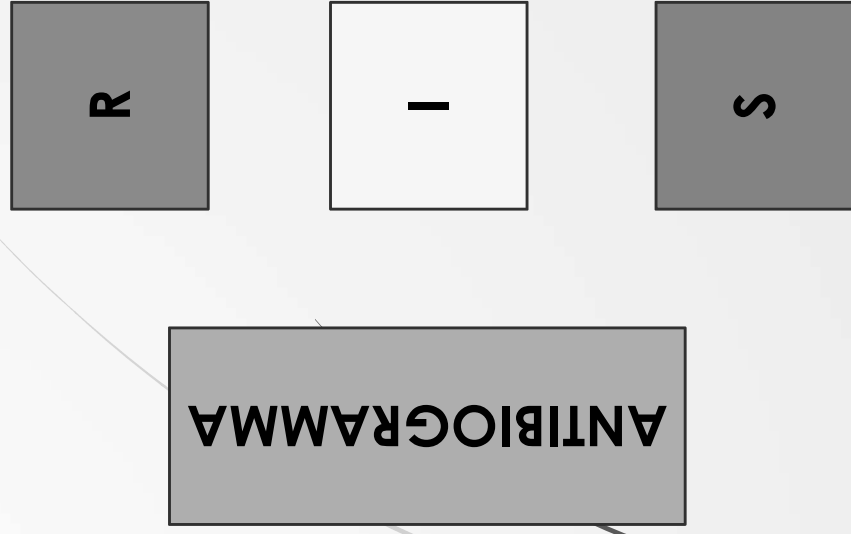
MIC



MIC



ANTIMICROBICO RESISTENZA: COME MISURARLA?



I diametri delle zone di inibizione (Kirbi-Bauer) e le MIC devono essere poi confrontati con dei BREAKPOINT clinici, standardizzati per le diverse combinazioni organismo-antibiotico, al fine di ottenere i risultati di sensibilità.

Definizione dei breakpoint

Processo complesso, basato su numerosi parametri:

- La posologia dell'antibiotico considerato
- Il tipo di microorganismo
- Le indicazioni cliniche
- I valori di farmacocinetica e di farmacodinamica
- La risposta clinica rispetto a una dato valore di MIC
- I meccanismi di resistenza e le MIC corrispondenti

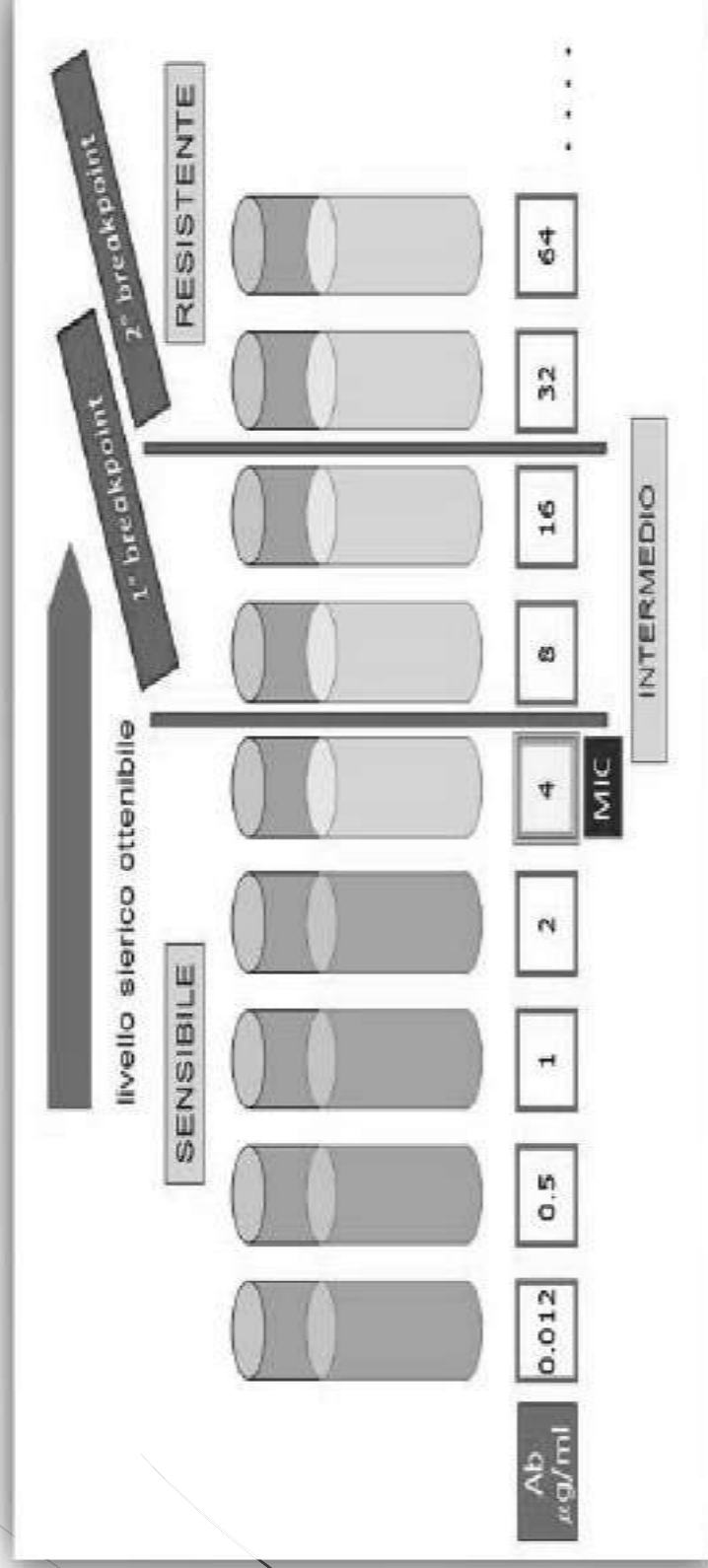
BREAKPOINT CLINICI

- **Compromesso** tra aspetti clinici, epidemiologici e metodologici.
- **Valore «predittivo»** rispetto ad un esito migliore (sensibile) o peggiore (resistente) del trattamento di una data infezione con un dato antibiotico.

Sono valori stabiliti da **appropriate commissioni:**
EUCAST-CLSI

Breakpoint della sensibilità
divide i ceppi sensibili (S) da quelli intermedi (I)

Breakpoint della resistenza
divide i ceppi intermedi (I) da quelli resistenti (R)



DEFINIZIONE CLASSICA

Sensibile (S)

Il livello di attività dell'antibiotico nei confronti del microorganismo è associato ad un'elevata probabilità di successo terapeutico

Intermedio (I)

Il livello di attività dell'antibiotico nei confronti del microorganismo è associato ad un effetto terapeutico incerto

Non è escluso che l'infezione possa essere trattata appropriatamente in distretti corporei in cui il farmaco è attivamente concentrato o utilizzando alti dosaggi

La categoria intermedia rappresenta anche una zona cuscinetto che potrebbe evitare che modesti ma difficilmente controllabili fattori tecnici possano causare importanti discrepanze interpretative

Resistente (R)

Il livello di attività dell'antibiotico nei confronti del microorganismo è associato ad un'elevata probabilità di fallimento terapeutico

BREAKPOINT CLINICI: RISULTATO INTERMEDIO

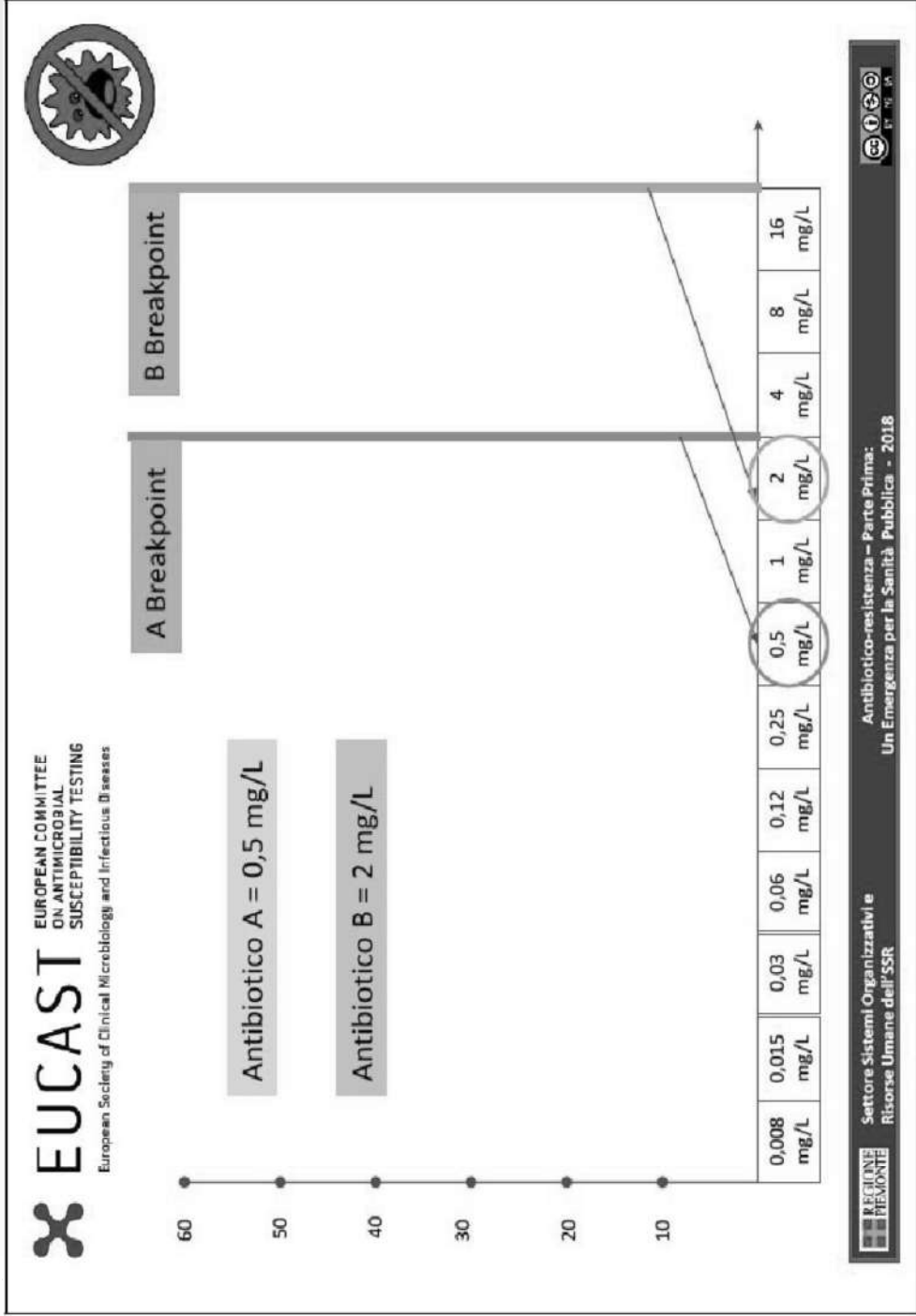
DEFINIZIONE
REVISIONATA

- Dal 2019 EUCAST ha modificato l'interpretazione del risultato "intermedio"
- Attualmente deve essere interpretata come una "efficacia clinica associata a concentrazione ad alto dosaggio"

RIASSUMENDO

- **MIC:** valore reale per la coppia antibiotico/clone batterico corrispondente alla più bassa concentrazione di un antibiotico in grado di inibire la crescita batterica in vitro
- **BREAKPOINT:** valore prestabilito per la coppia antibiotico/specie batterica con significato predittivo rispetto all'esito della terapia

BREACKPOINT e MIC

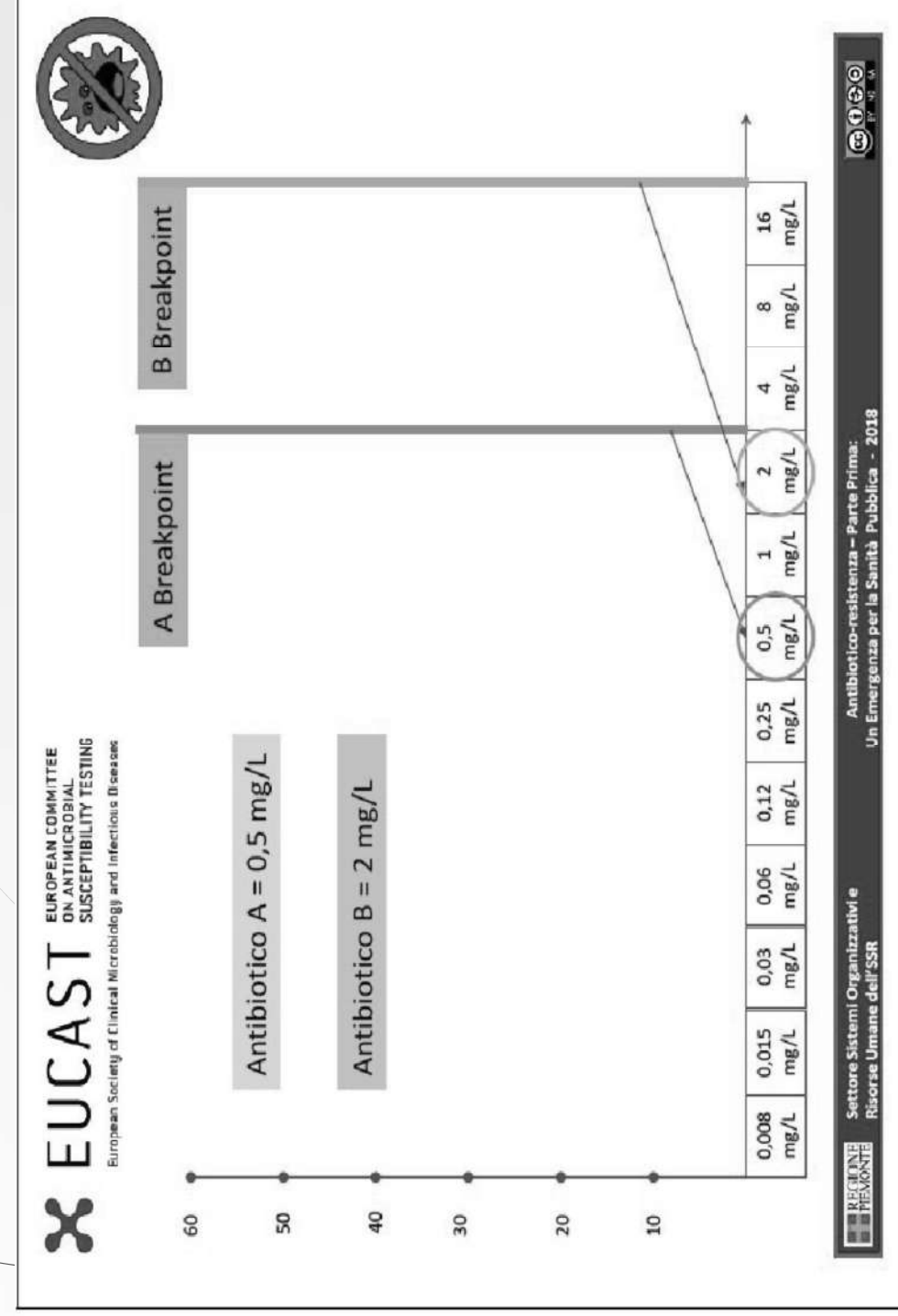


Antibiotico A:
BP = 2 mg/L
MIC = 0,5 mg/L

Antibiotico B:
BP = 16 mg/L
MIC = 2 mg/L

La distanza BP-MIC è maggiore per l'antibiotico B rispetto a quello A

RAPPORTO BREAKPOINT/MIC



Antibiotico A:
2/0,5=4

Antibiotico B:
16/2=8

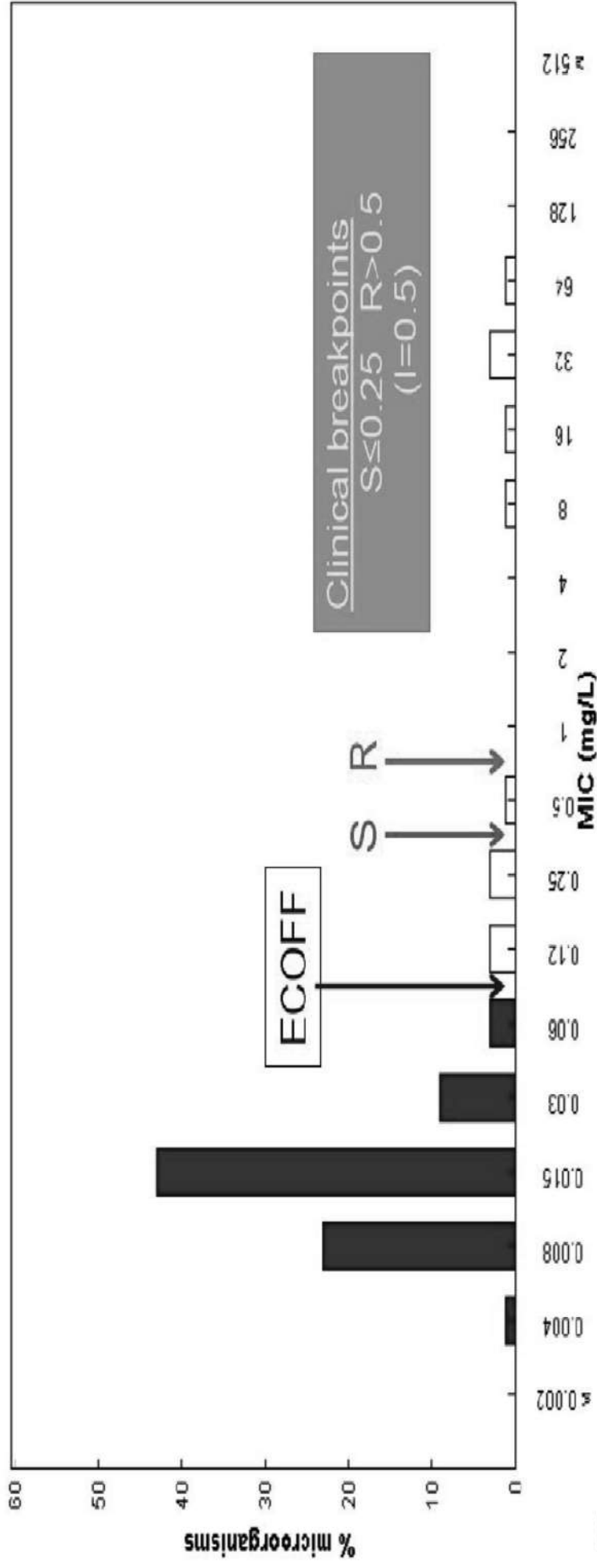
L'antibiotico B è
maggiormente
efficace

DISTRIBUZIONE DELLE MIC e CUT-OFF EPIDEMIOLOGICO

Ciprofloxacin / *Escherichia coli*

International MIC Distribution - Reference Database 2018-02-17

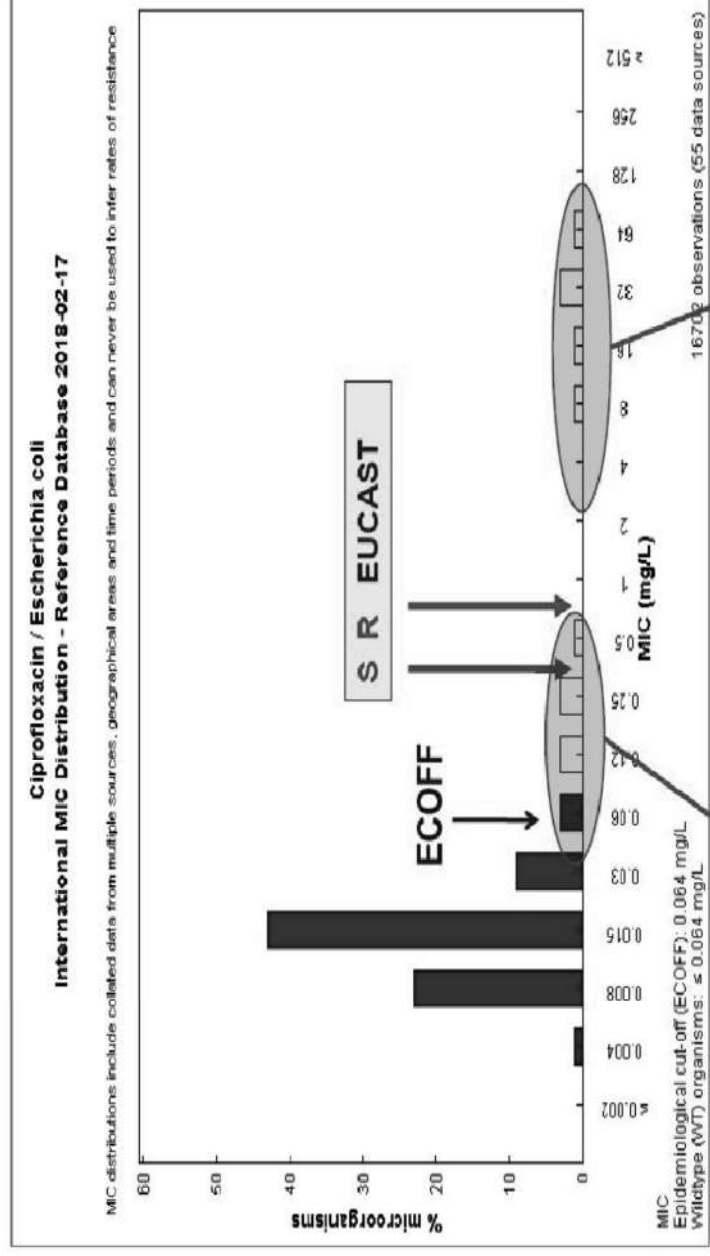
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.064 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.064 mg/L

16702 observations (55 data sources)

CUT OFF EPIDEMIOLOGICI = ECOFF



minima
concentrazione di
antibiotico in
grado di inibire
tutti i ceppi privi di
meccanismi di
resistenza agli
antibiotici

OVVERO LA MIC MASSIMA
PER TALI CEPPI

CUT OFF EPIDEMIOLOGICI = ECOFF

In base ad esso i ceppi batterici possono essere suddivisi in:

- **selvaggio (WT)**: microorganismo fenotipicamente esente da qualsiasi meccanismo di resistenza acquisita
- **non selvaggio (NWT)**: microorganismo che ha acquisito uno o più meccanismi di resistenza nei confronti dell'antibiotico considerato

CONCLUSIONI

I microrganismi che sono diventati resistenti agli antimicrobici dovrebbero essere trattati come se fossero malattie trasmissibili e rientrare nell'ambito di applicazione del presente regolamento.



The thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who succumbs to infection with the penicillin-resistant organism.

I hope this evil can be averted.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE