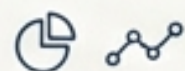


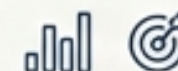
DALLA RESISTENZA ALLA DECISIONE CLINICA

Meccanismi di resistenza nei batteri Gram-positivi e Gram-negativi:
un approccio pratico per il pediatra.

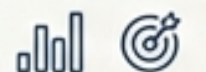
EUCAST Expert Rules: La conoscenza microbiologica guida l'appropriatezza terapeutica.



Focus su: ESBL — AmpC — Cocchi Gram-Positivi | Corso Pratico per Pediatri



COME DIVENTA RESISTENTE UN BATTERIO?



ESBL: EXTENDED-SPECTRUM BETA-LACTAMASES

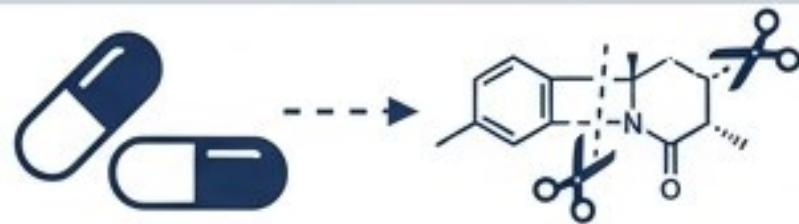


Microbiology Profile

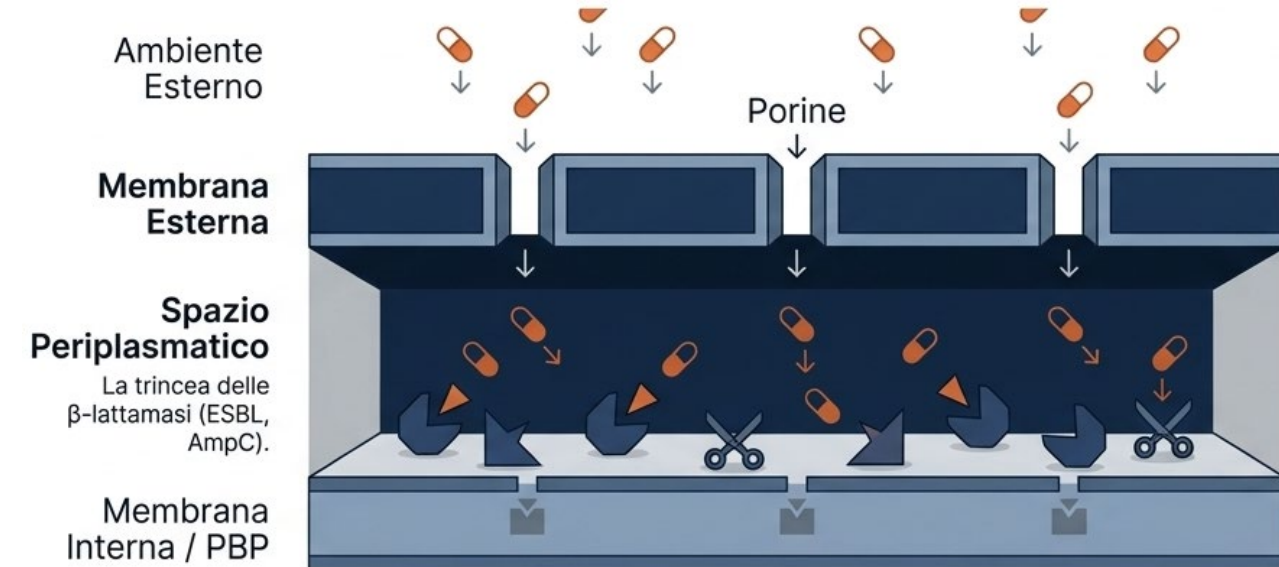
Geni: Tipicamente famiglia CTX-M (es. CTX-M-15). Plasmidica.

Produttori principali:
E. coli, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*.

Spettro di idrolisi (Distrutto):
Molte penicilline, cefalosporine a spettro esteso, aztreonam.



IN VITRO POSSONO ESSERE INIBITE DAGLI INIBITORI DELLE BETA LATTAMASI E DALLE CEFAMICINE



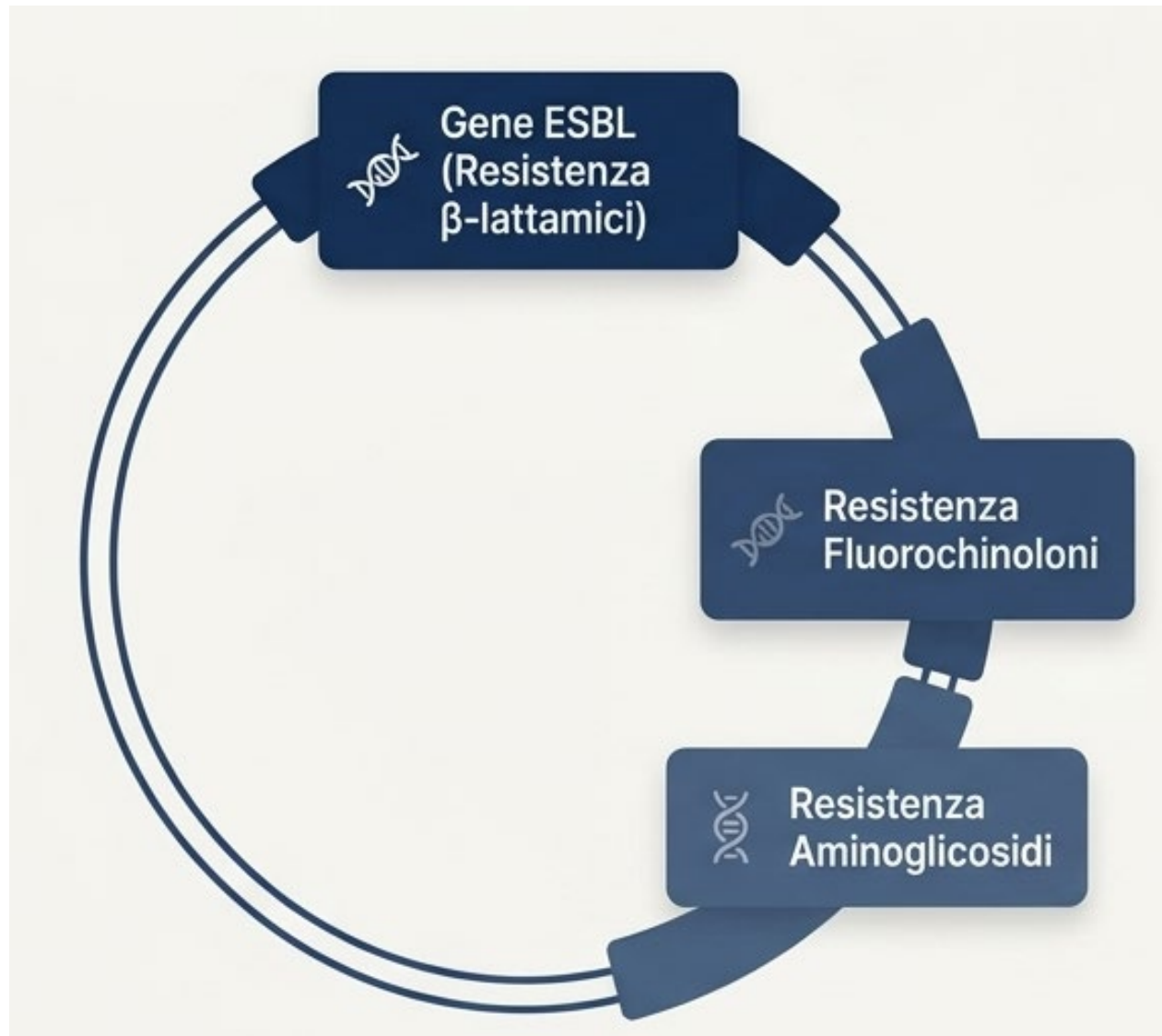
Il Gram-negativo può inattivare l'antibiotico prima che raggiunga il bersaglio.

Il Campanello d'Allarme (Lab):
Non-suscettibilità al Ceftriaxone.

La Regola d'Oro (IDSA 2026):
Evitare Cefepime per infezioni invasive/complicate, anche se risulta sensibile in vitro.

I CARBAPENEMICI SONO LA PIÙ IMPORTANTE RISORSA NELLE INFEZIONI COMPLICATE O INVASIVE

ANTIBIOGRAMMA PIENO DI R? TRASFERIMENTO ORIZZONTALE CONIUGATIVO



GENI **AME** (aminoglycoside-modifying enzymes) conferiscono resistenza alla gentamicina mentre l'amikacina può rimanere attiva.

GENI **dfr** → resistenza al trimetoprim

GENI **sul** → resistenza alle sulfonamidi

Il Trasferimento Orizzontale:

Plasmidi, trasposoni e integroni diffondono le resistenze tra specie diverse.

La Conseguenza Clinica:

La ESBL inattiva solo i β-lattamici, ma il plasmide ospita geni per altre classi. Ecco perché la resistenza viaggia "a pacchetti".

1 Gestione Terapeutica delle Infezioni da ESBL-E (Enterobacterales produttrici di Beta-Lattamasi a Spettro Esteso)

Quadro Clinico	✓ Antibiotici Consigliati (Preferiti)	✗ Antibiotici Sconsigliati / Da Evitare	💡 Ragione Clinica e Farmacologica
uUTI (Cistite Non Complicata)	• <u>Nitrofurantoina</u> • <u>Gepotidacin</u> • <u>Pivmecillinam</u> • <u>Sulopenem</u> • <u>TMP-SMX</u> • <u>Aminoglicoside EV (1 dose)</u> • <u>Fosfomicina PO (Solo per <i>E. coli</i>)</u>	• <u>Amoxicillina-Clavulanato</u> • <u>Doxiciclina</u> • <u>Fosfomicina PO (per <i>Klebsiella</i> spp.)</u>	• Amoxi-Clav: Alti tassi di fallimento clinico e ricadute da ricolonizzazione vaginale. • Doxiciclina: Escrezione urinaria inalterata insufficiente (35-60%). • Fosfomicina in <i>Klebsiella</i>: Inattivata dal gene cromosomico <i>fosA</i>.
cUTI (Pielonefrite / UTI Complicata)	• Orale: TMP-SMX, Ciprofloxacin, Levofloxacin • EV Preferiti: Cefepime-enmetazobactam, Carbapenemi (Ertapenem, Meropenem, Imipenem) • EV Alternativi: Fosfomicina EV, Aminoglicosidi EV	• Nitrofurantoina • Fosfomicina Orale • Pivmecillinam • <u>Cefepime (Monoterapia)</u>	• <u>Nitro/Fosfo PO: Concentrazioni insufficienti nel parenchima renale e nel siero.</u> • Cefepime: Idrolizzato dalle ESBL con elevato tasso di fallimento terapeutico.
Forme Invasive (Batteriemie, Polmoniti, Intra-addominali)	• <u>Carbapenemi EV:</u> Meropenem, Imipenem • <u>Ertapenem</u> (solo in pazienti non critici) • <u>Cefepime-enmetazobactam EV</u> • <u>Step-Down Orale:</u> TMP-SMX, Fluorochinoloni	• <u>Piperacillina-Tazobactam</u> • <u>Cefepime Monoterapia</u> • <u>Ertapenem</u> (pazienti critici/ipoalbuminici) • <u>Cefamicine</u> (Cefoxitina, Cefotetan)	• <u>Pip-Tazo: Mortalità a 30 giorni significativamente più alta rispetto ai carbapenemi (studio MERINO: 12% vs 3,7%) ed effetto inoculo.</u> • Ertapenem: Clearance renale accelerata se albumina <2,5 g/dL.

IDSA 2026 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections



Definizioni

- **uUTI:** Infezione circoscritta alla vescica in soggetti afebrili senza sintomi sistemici.
- **cUTI:** Infezione che coinvolge il parenchima renale o si estende oltre la vescica (febbrile, con sepsi, pielonefrite o prostatite).



Messaggio chiave

La scelta dell'antibiotico dipende dal quadro clinico, dal meccanismo di resistenza e dalle caratteristiche farmacologiche (es. penetrazione tissutale, MIC, rischio di selezione di mutanti).

SVEVA 13 aa

BCG, apiressia
Disuria e dolore sovrapubico
Stix urine ++
Storia di cistiti ricorrenti
Inviato chimico fisico e UC
Inizia terapia con **Cefixime 8mg/kg/die**



SVEVA 13 aa

APIRESSIA, PERSISTENZA DI DISURIA E
POLLACHIURIA

POSITIVO

> 100.000 cfu/ml

Escherichia coli

Amikacina	Sensibile	2
Amoxicillina/A.Clavulanico OS in UTI	Sensibile	16
Amoxicillina/A.Clavulanico OS altre	Resistente	16
Ampicillina	Resistente	>16
Cefalexina	Resistente	>32
Cefixime	Resistente	>2
Cefpodoxime	Resistente	>4
Ceftazidime	Resistente	8
Ceftriaxone	Resistente	>32
Ciprofloxacina	Resistente	0.5
Ertapenem	Sensibile	≤ 0.12
ESBL	Pos	PosPos
Gentamicina	Resistente	>8
Levofloxacina	Intermedio	1
Meropenem	Sensibile	≤ 0.25
Nitrofurantoina	Sensibile	≤ 16
Trimetoprim / Sulfametossazolo	Resistente	>160

***ESBL test di conferma** confrontando AB da solo con AB+inibitore delle β -lattamasi, generalmente **acido clavulanico**

CHE ANTIBIOTICO SCEGLIERESTI?

A.LEVOFLOXACINA 20mg/kg/die

B.NITROFURANTOINA 5 mg/kg/die

C. MEROPENEM 20 mg/kg/8h

D.AMOXICILLINA ACIDO CLAVULANICO 90
mg/kg/die



Cefotaxime da solo

→ alone di 15 mm

Cefotaxime + acido clavulanico

→ alone di 25 mm

SVEVA 13 aa

BCG

Disuria e dolore sovrapubico

Stix urine ++

CHE ANTIBIOTICO SCEGLIERESTI?

A.LEVOFLOXACINA 20mg/kg/die

B.NITROFURANTOINA 5 mg/kg/die

C.MEROPENEM 20mg/kg/8h

D. AMOXICILLINA ACIDO CLAVULANICO
90mg/kg/die

POSITIVO

> 100.000 cfu/ml

Escherichia coli

Amikacina	Sensibile	2
Amoxicillina/A.Clavulanico OS in UTI	Sensibile	16
Amoxicillina/A.Clavulanico OS altre	Resistente	16
Ampicillina	Resistente	>16
Cefalexina	Resistente	>32
Cefixime	Resistente	>2
Cefpodoxime	Resistente	>4
Ceftazidime	Resistente	8
Ceftriaxone	Resistente	>32
Ciprofloxacina	Resistente	0.5
Ertapenem	Sensibile	<=0.12
ESBL	Pos	PosPos
Gentamicina	Resistente	>8
Levofloxacina	Intermedio	1
Meropenem	Sensibile	<=0.25
Nitrofurantoina	Sensibile	<=16
Trimetoprim / Sulfametossazolo	Resistente	>160

L'acido clavulanico può inibire in vitro alcune ESBL permettendo di recuperare all'amoxicillina una certa attività.

Qui la MIC resta alta (16) che consente di essere classificata **S** solo sfruttando il **breakpoint specifico per le uUTI** (nell'urina riusciamo a raggiungere concentrazioni più elevate di antibiotico) ma secondo le IDSA 2026 l'utilizzo ne è sconsigliato per elevato tasso di fallimento e colonizzazione vaginale

GIORGIO 6 mesi:

Paziente scaduto. Febbre, ipoalimentazione
Esame urine +
Emocoltura +

CHE ANTIBIOTICO SCEGLIERESTI?

POSITIVO		
> 100.000 cfu/ml		
Escherichia coli		
Amikacina	Sensibile	2
Amoxicillina/A.Clavulanico OS in UTI	Sensibile	16
Amoxicillina/A.Clavulanico OS altre	Resistente	16
Ampicillina	Resistente	>16
Cefalexina	Resistente	>32
Cefixime	Resistente	>2
Cefpodoxime	Resistente	>4
Ceftazidime	Resistente	8
Ceftriaxone	Resistente	>32
Ciprofloxacina	Resistente	0.5
Ertapenem	Sensibile	<=0.12
ESBL	Pos	PosPos
Gentamicina	Resistente	>8
Levofloxacina	Intermedio	1
Meropenem	Sensibile	<=0.25
Nitrofurantoina	Sensibile	<=16
Trimetoprim / Sulfametossazolo	Resistente	>160

- A.LEVOFLOXACINA
- B.NITROFURANTOINA
- C.MEROPENEM
- D.AMIKACINA

GIORGIO 6 mesi:

Paziente scaduto. Febbre, ipoalimentazione
Esame urine +
Emocoltura +

POSITIVO		
> 100.000 cfu/ml		
Escherichia coli		
Amikacina	Sensibile	2
Amoxicillina/A.Clavulanico OS in UTI	Sensibile	16
Amoxicillina/A.Clavulanico OS altre	Resistente	16
Ampicillina	Resistente	>16
Cefalexina	Resistente	>32
Cefixime	Resistente	>2
Cefpodoxime	Resistente	>4
Ceftazidime	Resistente	8
Ceftriaxone	Resistente	>32
Ciprofloxacina	Resistente	0.5
Ertapenem	Sensibile	≤ 0.12
ESBL	Pos	PosPos
Gentamicina	Resistente	>8
Levofloxacina	Intermedio	1
Meropenem	Sensibile	≤ 0.25
Nitrofurantoina	Sensibile	≤ 16
Trimetoprim / Sulfametossazolo	Resistente	>160

CHE ANTIBIOTICO SCEGLIERESTI?

A.LEVOFLOXACINA

B.NITROFURANTOINA

C.MEROPENEM

D.AMIKACINA

L'amikacina può essere efficace contro un **E. coli ESBL** se l'isolato è sensibile; tuttavia, **nelle infezioni invasive/sepsi da ESBL, i carbapenemi sono generalmente preferiti come terapia definitiva**

AmpC

Threat Profile Card

■ Classe di Ambler: Classe C

AmpC è un enzima che **rompe l'anello β -lattamico** degli AB rendendoli inefficaci.

AmpC può inattivare:

- Penicilline
- **Cefamicine come cefoxitina e cefotetan**
- Cefalosporine, comprese molte **cefalosporine di 3^a generazione sono ottimi substrati enzimatici. Se durante una terapia emerge un mutante derepresso AMPC le idrolizza e la MIC sale.**
- **Aztreonam**
- acido clavulanico, sulbactam e tazobactam: **Non inibiscono in maniera significativa:**
- **Cefepime** è una cefalosporina di **4^a generazione** ed è **relativamente stabile nei confronti di AmpC. Basso induttore.**
- **I Carbapenemi sono molecole molto stabili**



Leggere attentamente l'antibiogramma. Una resistenza al clavulanato e alla cefoxitina è un forte indicatore della presenza di AmpC.

AmpC trappola inducibile

AmpC cromosomica inducibile:

- Enterobacter cloacae complex
- Klebsiella aerogenes
- Citrobacter freundii
- Serratia
- Morganella
- Providencia
- Pseudomonas

Possiedono naturalmente il gene per AmpC, ma **normalmente ne producono quantità relativamente basse.**

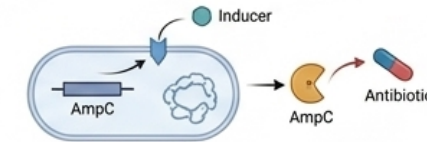
❖ AmpC plasmidica:

- E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*
- Proteus mirabilis* non hanno normalmente

1. Resistenza AmpC (Betalattamasi Inducibile)

Meccanismo: Enzima AmpC (cromosomico o plasmidico) normalmente represso. L'esposizione a certi β -lattami (es. Cefotazidime, Cefoxitina) induce la sua produzione (derepressione).

Azione: Idrolisi di cefalosporine di 3^a generazione e monobatami, rendendole inefficaci anche se l'antibiogramma iniziale mostra sensibilità "S". Rischio di fallimento terapeutico.



Fase 1 (Baseline)



Batterio (es. *E. cloacae*) con poche β -lattamasi AmpC.
Lab reads: Ceftriaxone Sensibile.

Fase 2 (Pressione Selettiva)



Introduzione di Ceftriaxone (Terapia iniziata).

Fase 3 (Derepressione/Fallimento)



Selezione di mutanti derepressi. Massiva iper-espressione di AmpC. Il farmaco viene distrutto. Fallimento clinico.

Takeaway Clinico:

Non usare Ceftriaxone anche se S.
Rischio altissimo di evoluzione del fenotipo in corso di terapia.

2 Gestione Terapeutica delle Infezioni da AmpC-E

(Enterobacterales a Rischio Moderato di Induzione: *E. cloacae* complex, *K. aerogenes*, *C. freundii*, *H. alvei*)

Quadro Clinico	✓ Antibiotici Consigliati (Preferiti)	✗ Antibiotici Sconsigliati / Da Evitare	💡 Ragione Clinica e Farmacologica
uUTI / cUTI (Infezioni Urinarie)	• uUTI: Nitrofurantoina, TMP-SMX, Aminoglicosidi (1 dose), Fluorochinoloni, Pivmecillinam, Sulopenem • cUTI: TMP-SMX, Fluorochinoloni, Cefepime EV, Carbapenemi EV	• Gepotidiacin (esclusivamente nelle uUTI da AmpC-E)	• Gepotidacin: I ceppi AmpC-E presentano concentrazioni minime inibenti (MIC) basali elevate, rendendo il farmaco inefficace.
Forme Invasive (Batteriemie, Polmoniti, Intra-addominali)	• Cefepime EV: 2 g q8h in infusione prolungata di 3 ore (se MIC ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$) • Carbapenemi EV: Meropenem, Imipenem, Ertapenem • Step-Down Orale: TMP-SMX, Ciprofloxacina, Levofloxacina	• Ceftriaxone (e Cefotaxime/Ceftazidime) • Piperacillina-Tazobactam • Ceftolozane-Tazobactam	• Ceftriaxone: Rischio del ~20% di selezione di mutanti con derepressione permanente dell'enzima AmpC e resistenza in corso di terapia. • Pip-Tazo & Ceftolozane-Tazo: Il Tazobactam è un inibitore debole e inefficace contro le beta-lattamasi AmpC delle Enterobacterales. • Perché Cefepime funziona: Cefepime è un debole induttore del gene ampC ed è stabile all'idrolisi enzimatica.

IDSA 2026 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections



Definizioni

- **uUTI:** Infezione circoscritta alla vescica in soggetti afebrili senza sintomi sistemici.
- **cUTI:** Infezione che coinvolge il parenchima renale o si estende oltre la vescica (febbrile, con sepsi, pielonefrite o prostatite).



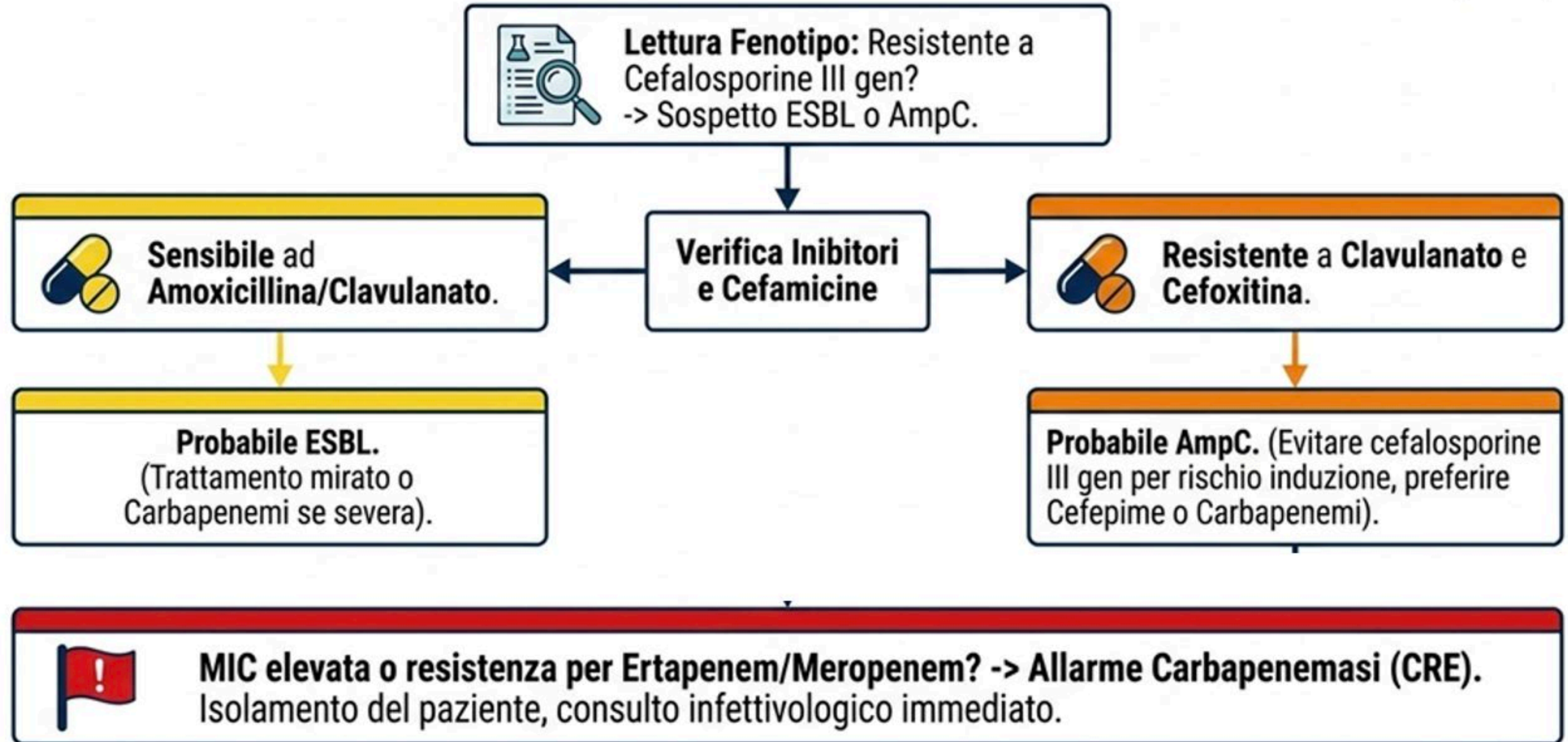
Messaggio chiave

La scelta dell'antibiotico dipende dal quadro clinico, dal meccanismo di resistenza e dalle caratteristiche farmacologiche (es. penetrazione tissutale, MIC, rischio di selezione di mutanti).

ESBL vs AmpC

Caratteristica	ESBL (Classe A)	AmpC (Classe C)
Meccanismo di resistenza	Idrolisi delle cefalosporine di III generazione, monobattami (es. aztreonam). Tipicamente plasmidica.	Idrolisi delle cefalosporine di III generazione, cefamicine (es. cefoxitina) e aztreonam. Può essere cromosomica o plasmidica.
Batteri tipici	E. coli, Klebsiella, Enterobacter (Gram-).	Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Pseudomonas (Gram-).
Cefalosporine di III generazione	✗ Idrolizzate → resistenza	✗ Idrolizzate → resistenza
Cefamicine (es. cefoxitina)	✓ Generalmente non idrolizzate → attività conservata	✗ Idrolizzate → resistenza
Aztreonam	✗ Idrolizzato → resistenza	✗ Idrolizzato → resistenza
Inibitori β-lattamasi (es. clavulanato)	✓ Inibita dal clavulanato	✗ Non efficacemente inibita dal clavulanato
Inducibilità	No (non inducibile)	Sì → rischio di derepressione dopo esposizione
Localizzazione genica	Spesso plasmidica (anche cromosomica, meno frequente)	Cromosomica (intrinseca) o plasmidica
Carbapenemici	✓ Generalmente non idrolizzati → attività conservata	✓ Generalmente non idrolizzati → attività conservata
Eterogeneità di espressione	Di solito omogenea.	Spesso eterogenea (può essere indotta).

DECODIFICARE L'ANTIBIOGRAMMA:ALGORITMO PER IL PEDIATRA«INDUCIBILE» DI AMPC



Ciro 6 anni, 22 kg

Storia di reflusso vescico-ureterale (RVU) destro di IV grado, diagnosticato all'età di 2 anni.

Pregressi IV **episodi di infezione delle vie urinarie febbrili**.

Sei settimane prima dell'attuale ricovero per persistenza del reflusso e dilatazione delle alte vie urinarie a dx è stato s/p a **reimpianto ureterale destro con tecnica antireflusso**.

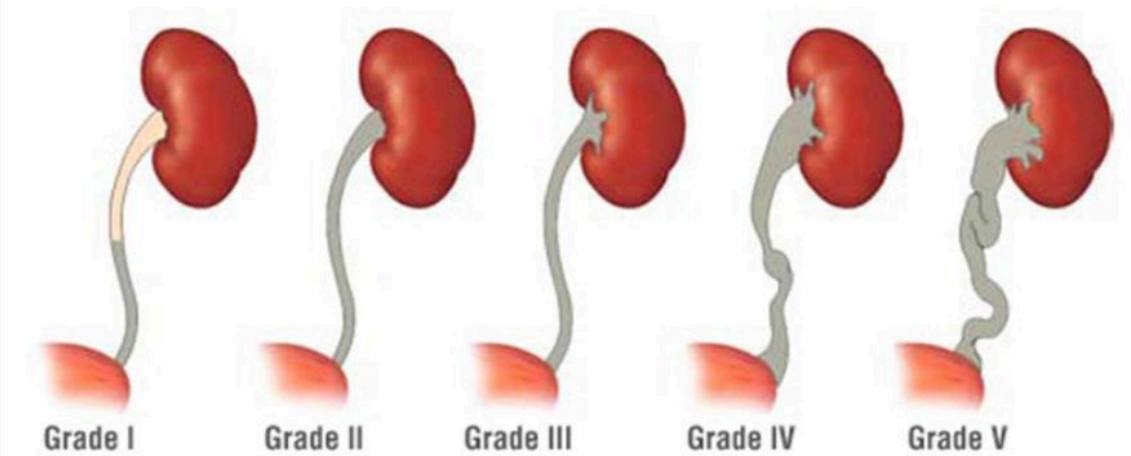
Nel postoperatorio è stato mantenuto un **catetere vescicale** per alcuni giorni.

Terapia antibiotica durante il ricovero chirurgico precedente:

- cefazolina perioperatoria;
- successivamente **ceftriaxone** per 7 giorni a causa della comparsa di febbre e positività dell'urinocoltura.

L'urinocoltura di quel ricovero aveva evidenziato un **bacillo Gram-negativo**, identificato come ***Enterobacter cloacae complex***.

Dimesso dopo il miglioramento clinico.



Ciro 6 anni, 22 kg

Nuovo ricovero a distanza di circa un mese dall'intervento, **Ciro** presenta nuovam

- febbre fino a **39,5 °C**;
- dolore lombare destro;
- disuria;
- vomito occasionale;
- riduzione dell'assunzione di liquidi.

All'esame obiettivo appare sofferente ma vigile e collaborante

Parametri vitali:

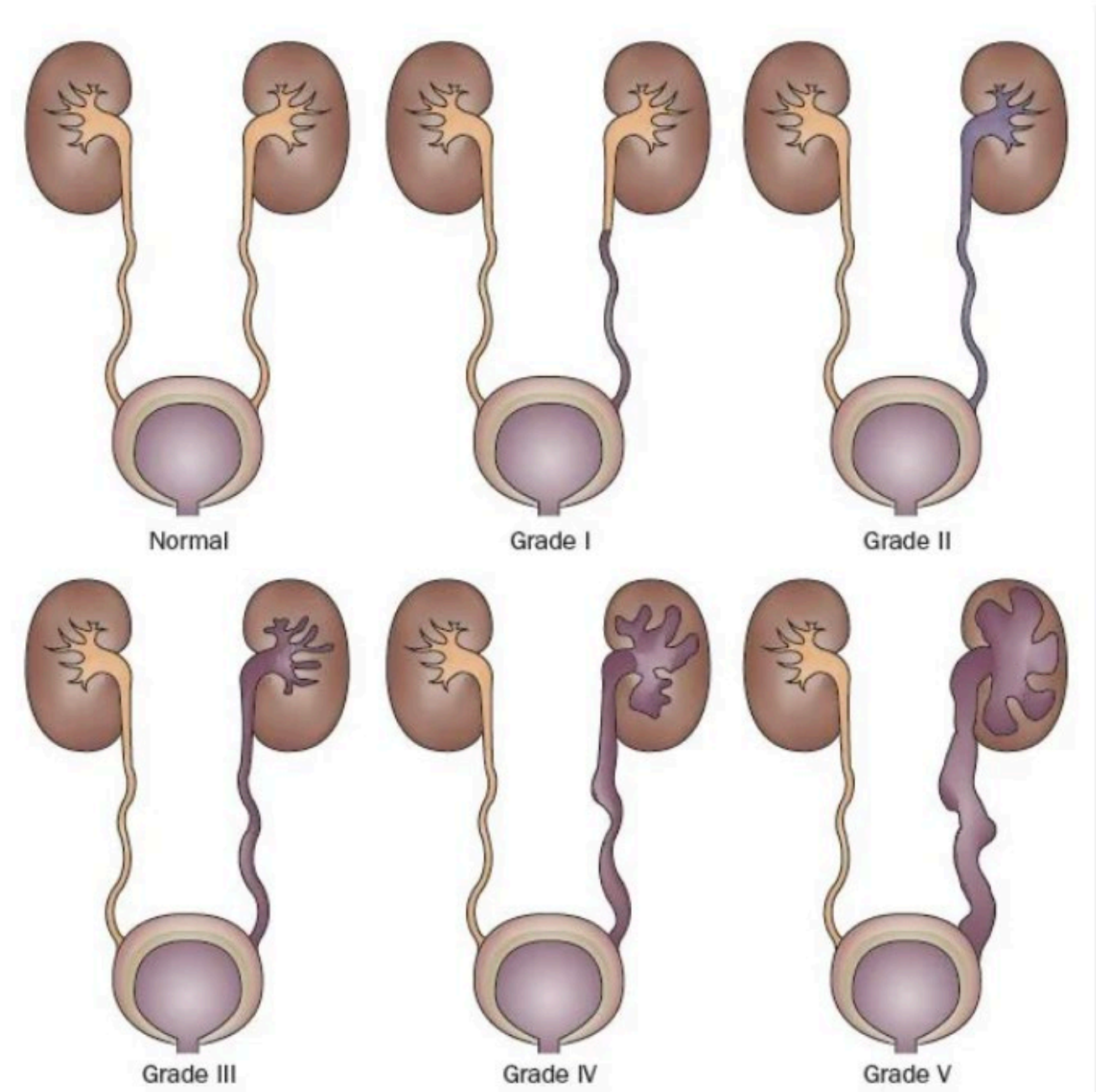
- FC: **138/min**
- FR: 26/min
- PA: 104/64 mmHg
- temperatura: **39,5 °C**
- SpO₂: 99% in aria ambiente

Gli esami ematici mostrano:

- leucociti: **18.700/mm³**
- neutrofili: 15.900/mm³
- PCR: **18,4 mg/dL**
- procalcitonina: **5,1 ng/mL**
- creatinina: normale per età.

L'ecografia renale mostra una persistente **dilatazione pielocaliceale destra**, senza ascessi.

Vengono raccolte **due emocolture** e una nuova urinocoltura.



Sulla scorta del pregresso Ab-gramma che terapia empirica inizieresti?

I UC Enterobacter cloacae complex 100.000 UFC/ml

Antibiotico	Risultato	MIC (mg/L)
Ampicillina	R	> 32
Amoxicillina/ c. clavulanico	R	> 32
Piperacillina/ azobactam	R	32
Cefuroxima	R	> 16
Ceftriaxone	S	0.25
Ceftazidime	S	0.5
Cefepime	S	0.25
Meropenem	S	≤ 0.125
Gentamicina	S	0.5
Amikacina	S	2
Ciprofloxacina	S	≤ 0.06

A.CEFTRIAXONE 100 mg/kg/die

B.CEFEPIME 100 mg/kg/die

C.CEFTAZIDIME 100 mg/kg/die

D.MEROPENEM 20 mg/kg/8h

Antibiotico	Risultato	MIC (mg/L)
Ampicillina	R	> 32
Amoxicillina/a c. clavulanico	R	> 32
Piperacillina/t azobactam	R	32
Cefuroxima	R	> 16
Ceftriaxone	S	0.25
Ceftazidime	S	0.5
Cefepime	S	0.25
Meropenem	S	≤ 0.125
Gentamicina	S	0.5
Amikacina	S	2
Ciprofloxacina	S	≤ 0.06

A.CEFTRIAXONE 100 mg/kg/die

B.CEFEPIME 100 mg/kg/die

C.CEFTAZIDIME 100 mg/kg/die

D. MEROPENEM 20mg/kg/8h

Sulla scorta del secondo Ab gramma faresti cambiamenti nella terapia?

II UC Enterobacter cloacae complex. 1.000.000 UFC/mL

Antibiotico	Risultato
Ampicillina	R
Amoxicillina/ac. clavulanico	R
Piperacillina/tazobactam	R
Cefuroxima	R
Ceftriaxone	R
Ceftazidime	R
Cefepime	S
Meropenem	S
Gentamicina	S
Amikacina	S
Ciprofloxacina	S

A 72 ore defervescenza con esami ematici:

- Leucociti: **12.700/mm³**
- Neutrofili: 10.900/mm³
- PCR: **6,5mg/dL**
- **Emocoltura Negativa**

A.CEFTRIAXONE 100mg/kg/die

B. CEFEPIME 100 mg/kg/die

C.CEFTAZIDIME 100mg/kg/die

D. MEROPENEM 20mg/kg/8h

Sulla scorta del secondo Ab gramma faresti cambiamenti nella terapia?

II UC Enterobacter cloacae complex. 1.000.000 UFC/mL

Antibiotico	Risultato
Ampicillina	R
Amoxicillina/ac. clavulanico	R
Piperacillina/tazobactam	R
Cefuroxima	R
Ceftriaxone	R
Ceftazidime	R
Cefepime	S
Meropenem	S
Gentamicina	S
Amikacina	S
Ciprofloxacina	S

A 72 ore defervescenza con esami ematici:

- Leucociti: **12.700/mm³**
- Neutrofili: 10.900/mm³
- PCR: **6,5mg/dL**
- **Emocoltura Negativa**

A.CEFTRIAXONE 100mg/kg/die

B.CEFEPIME 100mg/kg/die

C.CEFTAZIDIME 100mg/kg/die

D. MEROPENEM 20 mg/kg/8h

S. AUREUS MRSA



Clinical Dashboard

Il Marker di Laboratorio:

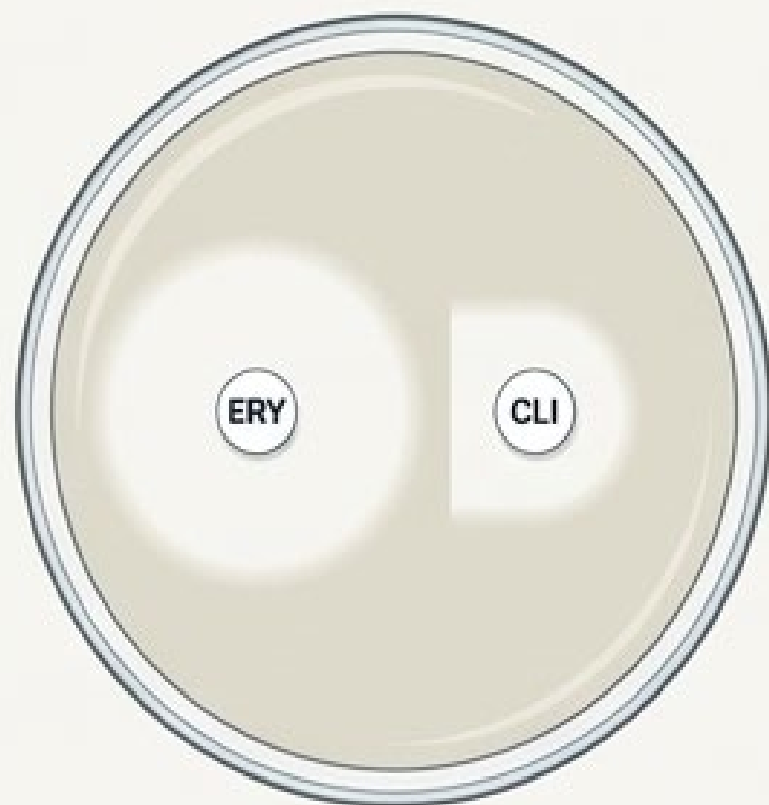
 **Resistenza a Cefoxitina / Oxacillina = MRSA**



La cefoxitina **induce in maniera più omogenea l'espressione della resistenza** mediata da *mecA/mecC* e quindi rende più facilmente riconoscibile il fenotipo MRSA rispetto all'Oxacillina.

*In caso di **discrepanza in vitro**: es. Oxacillina S ma Cefoxitina screen positivo la scelta terapeutica deve ricadere su un anti MRSA*

Il Fenomeno D-Test per Stafilococchi



Si basa su una **tecnica di diffusione in Agar Mueller-Hinton**. Vengono posizionati sulla piastra **due dischetti AB** (uno di **eritromicina** e uno di **clindamicina**) a una distanza ravvicinata.

Dopo **incubazione** della piastra per **24 ore** si interpreta.

- **D test positivo:** Intorno alla clindamicina si forma un alone che però si appiattisce verso il dischetto dell'Eritromicina (**FORMA UNA LETTERA D**): significa che l'eritromicina ha attivato sul fronte della piastra la resistenza al batterio
- **D test negativo:** l'alone intorno alla clinda è normale

D-zone test è un test di laboratorio microbiologico **utilizzato per rilevare la resistenza inducibile alla Clindamicina**. Evita fallimenti terapeutici.

Molti ceppi di *S. Aureus* possono apparire erroneamente S alla Clindamicina nei normali test automatizzati pur essendo R all'eritromicina.

Perciò **se esposti all'antibiotico** durante la terapia possono attivare un **meccanismo genetico nascosto (mediato geni erm)** che rende il batterio resistente anche alla clindamicina rendendo la cura inefficace.



Meccanismo:

L'Eritromicina induce l'espressione del gene *erm* (Metilazione rRNA 50S) → Attiva la resistenza alla Clindamicina (Fenotipo MLSB inducibile).



Azione Clinica:

Se D-Test **POSITIVO** → Refertare Clindamicina come **RESISTENTE** (rischio fallimento in vivo).

ANNA 1 aa

- Presenza di febbre, gengivo stomatite, eritema e tumefazione in sede perianale
- **All'ecografia cute e sottocute:** ispessimento iperecogeno del tessuto sottocutaneo del gluteo sin con aspetto a maglie strette come per **imbibizione edematosa** con evidenza di **sovracentimetrica alterazione ipoecogena** nel contesto
- Raccolto colturale materiale purulento dopo drenaggio spontaneo
- Paziente nota con storia di ascessi cutanei

Staphylococcus aureus		
ANTIBIOTICO	Ceppo1	MIC
Acido Fusidico	S	<=0.5
Benzilpenicillina	R	>0.25
Cefoxitina Screen	+	Pos
Ceftarolina (altro)	S	0.25
Ceftarolina (polmonite)	S	0.25
Clindamicina	R	0.25
Clindamicina Resistenza Induc	+	Pos
Daptomicina	S	0.25
Eritromicina	R	>4
Gentamicina	R	>8
Levofloxacina	I	0.25
Linezolid	S	2
Oxacillina	R	>2
Rifampicina	S	<=0.03
Teicoplanina	S	<=0.5
Tetraciclina	S	<=1
Tigeciclina	S	<=0.12
Trimetoprim/Sulfametoxazolo	S	<=10
Vancomicina	S	1

Che terapia empirica imposteresti?

Paziente nota al ns ambulatorio per storia di ascessi cutanei. Pregresso AB gramma:

Staphylococcus aureus		
ANTIBIOTICO	Ceppo1	MIC
Acido Fusidico	S	<=0.5
Benzilpenicillina	R	>0.25
Cefoxitina Screen	+	Pos
Ceftarolina (altro)	S	0.25
Ceftarolina (polmonite)	S	0.25
Clindamicina	R	0.25
Clindamicina Resistenza Induc	+	Pos
Daptomicina	S	0.25
Eritromicina	R	>4
Gentamicina	R	>8
Levofloxacin	I	0.25
Linezolid	S	2
Oxacillina	R	>2
Rifampicina	S	<=0.03
Teicoplanina	S	<=0.5
Tetraciclina	S	<=1
Tigeciclina	S	<=0.12
Trimetoprim/Sulfametoxazolo	S	<=10
Vancomicina	S	1

A.DRENAGGIO CHIRURGICO E STOP

B. LEVOFLOXACINA OS 20 mg/kg/die

C.DAPTOMICINA EV 10mg/kg/kg

D.TMP-SMX OS 8mg/kg/die

ANNA 1 aa



A.DRENAGGIO CHIRURGICO E STOP

B. LEVOFLOXACINA OS 20 mg/kg/die

C.DAPTOMICINA EV 10mg/kg/kg

D.TMP-SMX OS 8mg/kg/die

Che terapia orale imposteresti?

Staphylococcus aureus		
ANTIBIOTICO	Ceppo1	MIC
Acido Fusidico	S	<=0.5
Benzilpenicillina	R	>0.25
Cefoxitina Screen	+	Pos
Ceftarolina (altro)	S	0.25
Ceftarolina (polmonite)	S	0.25
Clindamicina	R	0.25
Clindamicina Resistenza Induc	+	Pos
Daptomicina	S	0.25
Eritromicina	R	>4
Gentamicina	R	>8
Levofloxacina	I	0.25
Linezolid	S	2
Oxacillina	R	>2
Rifampicina	S	<=0.03
Teicoplanina	S	<=0.5
Tetraciclina	S	<=1
Tigeciclina	S	<=0.12
Trimetoprim/Sulfametoxazolo	S	<=10
Vancomicina	S	1

A.RIFAMPICINA OS 15 mg/kg/die

B.CEFALEXINA OS 30mg/kg/die

C. NON ESISTONO MOLECOLE VALIDE PER OS

D.TMP-SMX OS 8mg/kg/die

ANNA 1 aa

A.RIFAMPICINA OS 15 mg/kg/die

B.CEFALEXINA OS 30mg/kg/die

C. NON ESISTONO MOLECOLE ADEGUATE PER OS

D.TMP-SMX OS 8mg/kg/die

MODIFICARE IL BERSAGLIO: 2 STRADE DIVERSE

Parametro	MRSA (<i>S. aureus</i>)	Pneumococco (<i>S. pneumoniae</i>)
Il Bersaglio	PBP	PBP
Elemento Caratteristico	PBP2a (Nuova proteina)	PBP a Mosaico (Proteina alterata)
Genetica	Gene <i>mecA</i> / <i>mecC</i> acquisito	Ricombinazione naturale geni <i>pbp</i>
Fenotipo	Resistenza Tutto o Nulla	Aumento progressivo delle MIC (Graduale)
Produzione β -lattamasi?	NO	NO

Resistenza ai Macrolidi

Metilazione ribosomiale (gene *erm*): Modifica del bersaglio (rRNA 23S) impedendo il legame del macrolide. Conferisce resistenza crociata a Lincosamidi e Streptogramine B (fenotipo MLSB).

Il meccanismo mediato dal gene *erm* di metilazione ribosomiale e modifica del bersaglio causa resistenza crociata alla clindamicina (fenotipo MLS_B).

Alternative terapeutiche in base alla gravità:

- **Ceftriaxone:** Cefalosporina di III generazione usata per MIC elevate.
- **Vancomicina:** Opzione d'elezione per ceppi molto resistenti (es. meningite, spesso in combinazione sinergica con alte dosi di cefalosporine).
- **Fluorochinoloni respiratori (Levofloxacin, Moxifloxacin):** Efficaci per le polmoniti, ma con cautela d'uso nei bambini.
- **Linezolid:** Utilizzato in casi selezionati di infezioni polmonari o dei tessuti molli.
- **Cefalosporine di V generazione (es. Ceftaroline):** Progettate per legarsi alle PBP mutate

Nello pneumococco R ai beta-lattamici, gli inibitori come l'acido clavulanico (es. Augmentin) **non ripristinano l'efficacia**.

ABABACAR 5 ANNI

Febbre T max 39°C da 3 giorni tosse e ipoalimentazione. 2 episodi di vomito. Abbattuto.
Sat 94-95% fr 25 apm
Calendario vaccinale in regola

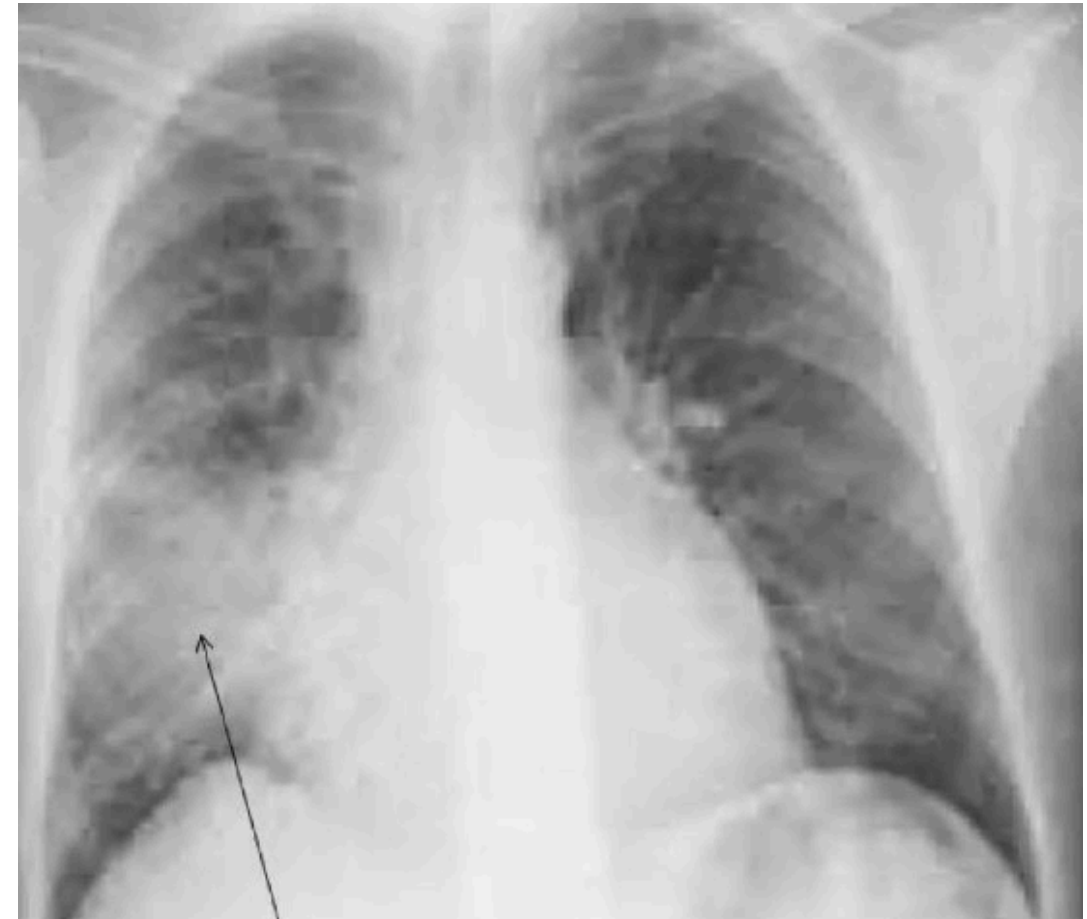
Rx torace: infiltrato medio- basale dx
ee gb 18750 n 13000 PCR 150 mg/L Na 132 mmol/L
EC in corso

Multiplex virale e batterico

A. AMPICILLINA EV

B. CEFTRIAXONE EV

**Che terapia empirica
imposteresti?**



C. AMPICILLINA+ GENTAMICINA

D. MONITORIAMO LE CONDIZIONI GENERALI

Che terapia empirica impostaresti?

A.AMPICILLINA EV

B.CEFTRIAXONE EV

C. AMPICILLINA+ GENTAMICINA

D. MONITORIAMO LE CONDIZIONI
GENERALI

MODIFICHERESTI LA TERAPIA?

Paziente ancora febbrile che peggiora clinicamente

ALL'EMOCOLTURA:

Isolamento: *Streptococcus pneumoniae*

ANTIBIOTICO	MIC (mg/L)	INTERPR.
Oxacillina screening	—	R
Benzilpenicillina	4.0	R
Amoxicillina	4.0	R
Amoxicillina + Ac. Clavulanico	4.0	R
Cefuroxime	8.0	R
Ceftriaxone	2.0	I
Eritromicina	> 32.0	R
Clindamicina	> 8.0	R
Levofloxacin	0.5	S
Moxifloxacin	0.12	S
Vancomicina	0.5	S
Linezolid	1.0	S

A.LEVOFLOXACINA EV

B.CEFTRIAZONE EV

C. AMPICILLINA+ GENTAMICINA

D. VANCOMICINA

Oxacillina screen:

Secondo EUCAST/CLSI se l'alone attorno al disco di oxacillina è **inferiore a 20 mm**, lo screening viene classificato come **Positivo/Resistente (R)**.

Ciò indica che lo pneumococco ha sviluppato modifiche nelle sue proteine di legame (PBP, *Penicillin-Binding Proteins*).

Rendendo **obbligatorio** determinare la MIC esatta degli altri beta-lattamici (come amoxicillina, ceftriaxone, ecc.) per stabilire se sono ancora utilizzabili a dosi elevate o se sono definitivamente inefficaci.

ABABACAR 5 ANNI

A.LEVOFLOXACINA EV

B.CEFTRIAXONE EV

C. AMPICILLINA+ GENTAMICINA

D. VANCOMICINA