

Uso di antibiotici in ambito territoriale e
insorgenza di resistenze:
studio caso-controllo
nella Provincia Autonoma di Bolzano

Gianluigi Ferrante, Marco Massari, Roberto Da Cas, Verena Moser,
Elisabetta Pagani, Richard Aschbacher, Giuseppe Traversa

XXVII Seminario Nazionale
LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA
DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA

Background

- La resistenza agli antibiotici è oggi una delle maggiori minacce per la salute globale, la sicurezza alimentare e lo sviluppo.
- La resistenza agli antibiotici può colpire chiunque, a qualsiasi età, in qualsiasi paese.
- La resistenza agli antibiotici si verifica naturalmente, ma l'uso improprio di antibiotici negli esseri umani e negli animali sta accelerando il processo.
- Un numero crescente di infezioni - come la polmonite, la tubercolosi, la gonorrea e la salmonellosi - stanno diventando sempre più difficili da trattare poiché gli antibiotici usati per curarli diventano meno efficaci.
- La resistenza agli antibiotici porta a degenze ospedaliere più lunghe, a costi medici più elevati e a un aumento della morbilità e mortalità (Cassini A et al, 2018).

Background

- Esistono diverse evidenze in letteratura sulla relazione tra livello d'uso di antibiotici e insorgenza di resistenze batteriche.
- Gli studi condotti ad oggi presentano però alcuni limiti:
 - studi in ambito ospedaliero
 - dati su esposizione ad antibiotici raccolti in fase di anamnesi (recall bias)
 - assenza di informazioni sulla storia prescrittiva di antibiotici

Obiettivo

- Studiare l'associazione tra **precedente utilizzo** di antibiotici e diagnosi di resistenze clinicamente rilevanti nell'ambito di specifiche coppie germe-antibiotico.

 **Precedente utilizzo:** prescrizioni nei 5 anni precedenti la diagnosi di resistenza.

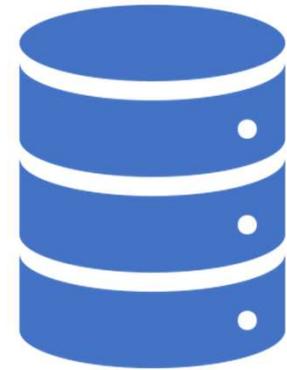
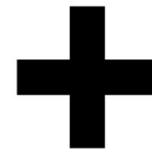
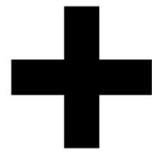
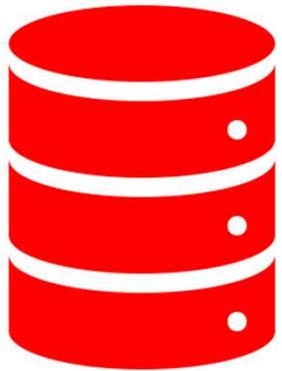
- Due ipotesi di studio:
 - **Ipotesi 1:** precedente utilizzo di qualsiasi farmaco della classe J01 (antibiotici)
 - **Ipotesi 2:** precedente utilizzo del farmaco J01 della stessa classe ATC (IV livello) della coppia germe-antibiotico

Metodi

- **Disegno dello studio:** studi caso-controllo multipli (uno per coppia germe-antibiotico).
- **Popolazione di riferimento:** residenti della PA di Bolzano.
- **Popolazione in studio:** soggetti che nel 2016 abbiano avuto almeno un ricovero per acuti in regime ordinario o diurno presso una delle strutture.
- **Definizione di caso:** pazienti con resistenza batterica accertata da referto di laboratorio.
- **Definizione di controllo:** pazienti con referto di laboratorio negativo per resistenza batterica.

Metodi

Dati Sistema Informativo Sanitario PA Bolzano



**Database dei laboratori
degli ospedali
della PA di Bolzano**

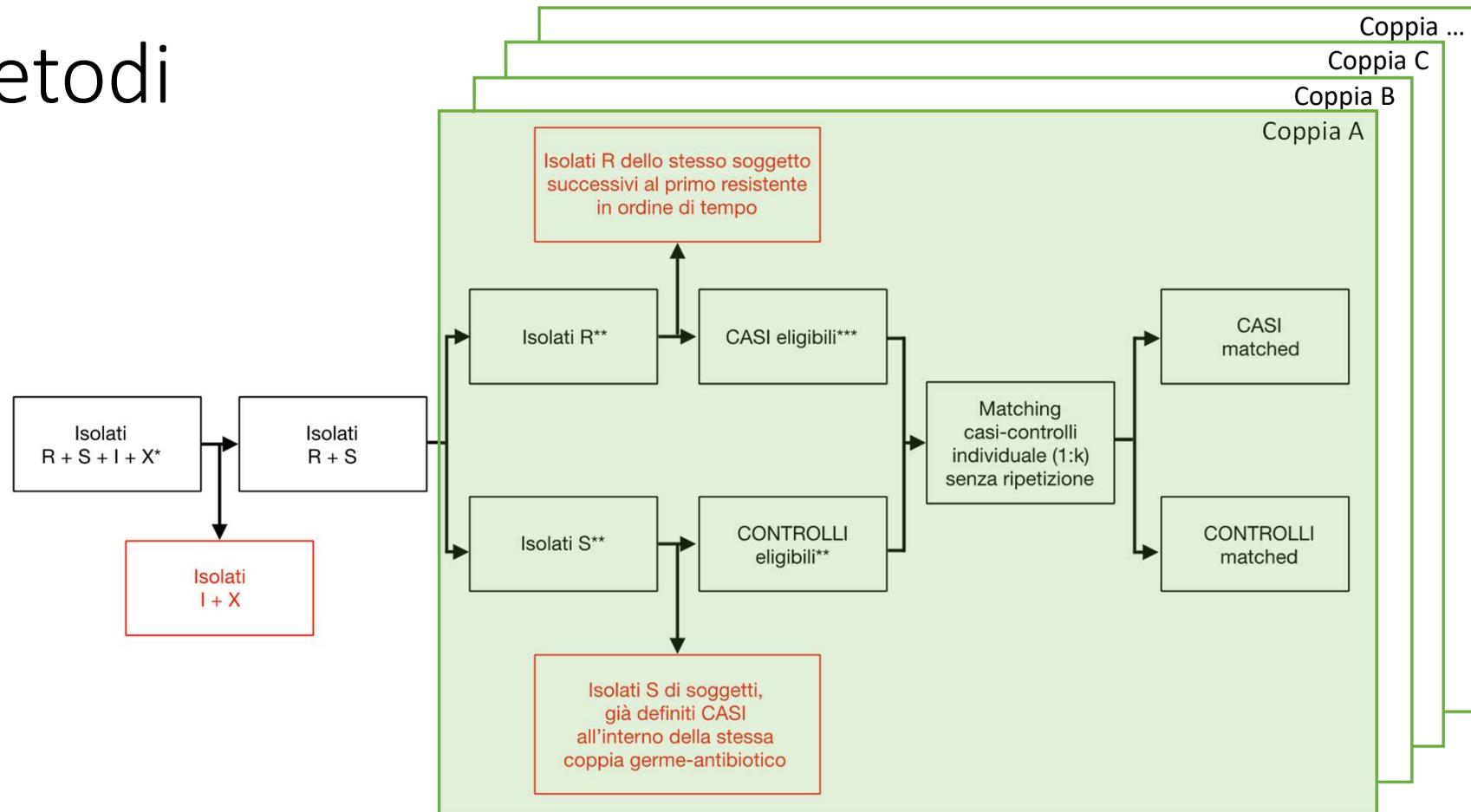
**Database della
prescrizione farmaceutica**

**Database dei ricoveri
ospedalieri**

Metodi

- **Definizione dell'esposizione:** prescrizione di antibiotici (ATC J01) nei 5 anni precedenti il ricovero indice.
- **Controllo di potenziali confondenti:**
 - età, sesso;
 - numero ricoveri ordinari e giorni totali di degenza, numero di interventi chirurgici, numero di ricoveri per impianto di dispositivi nei 5 anni precedenti;
 - assunzione di cortisonici nei 5 anni precedenti
 - diagnosi di condizioni cliniche predisponenti lo sviluppo di una resistenza (BPCO, diabete, ecc.) nei 5 anni precedenti.

Metodi



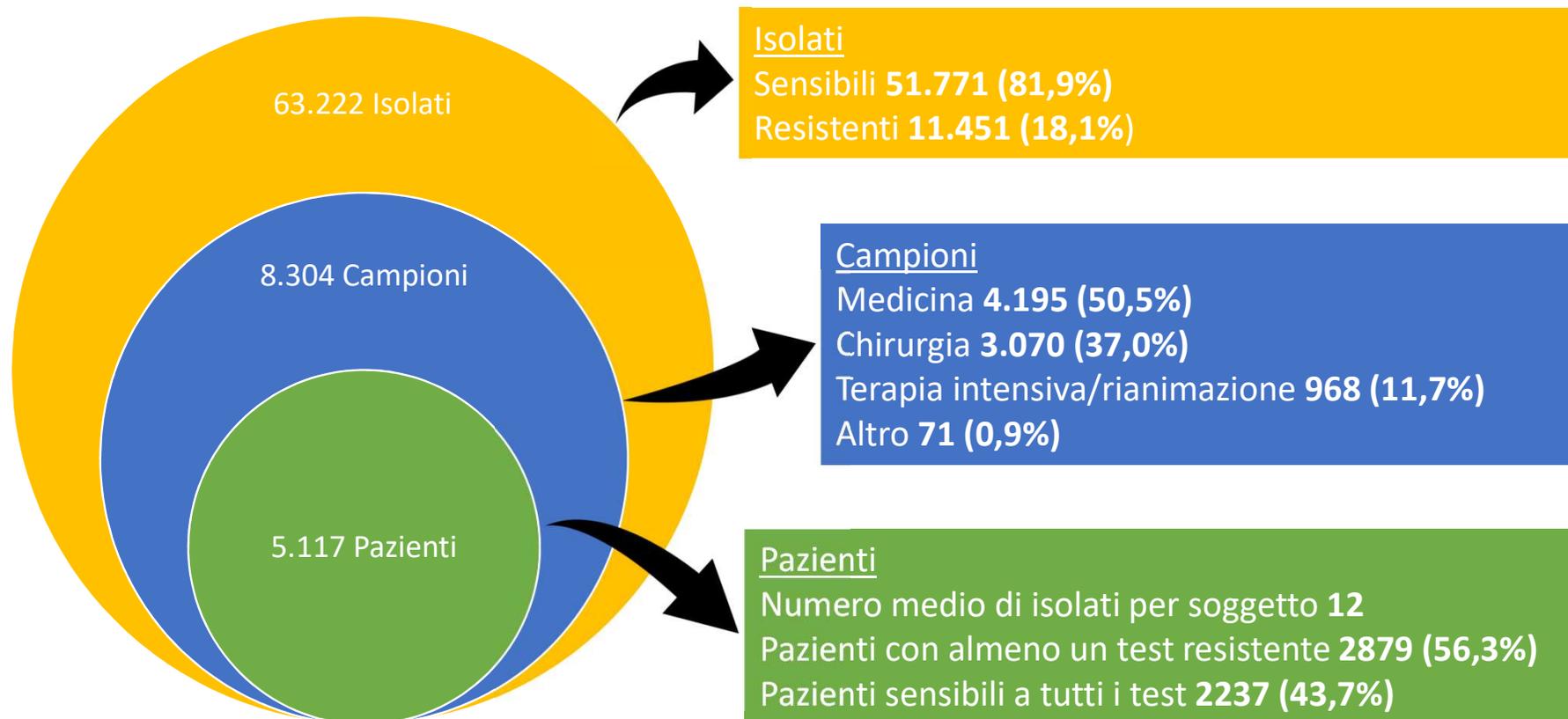
* R=Resistente; S=Sensibile; I=Intermedio; X=non interpretabile

** Possibili più Isolati per lo stesso soggetto

*** Isolato unico per soggetto

Risultati preliminari

Anno 2016



Risultati preliminari

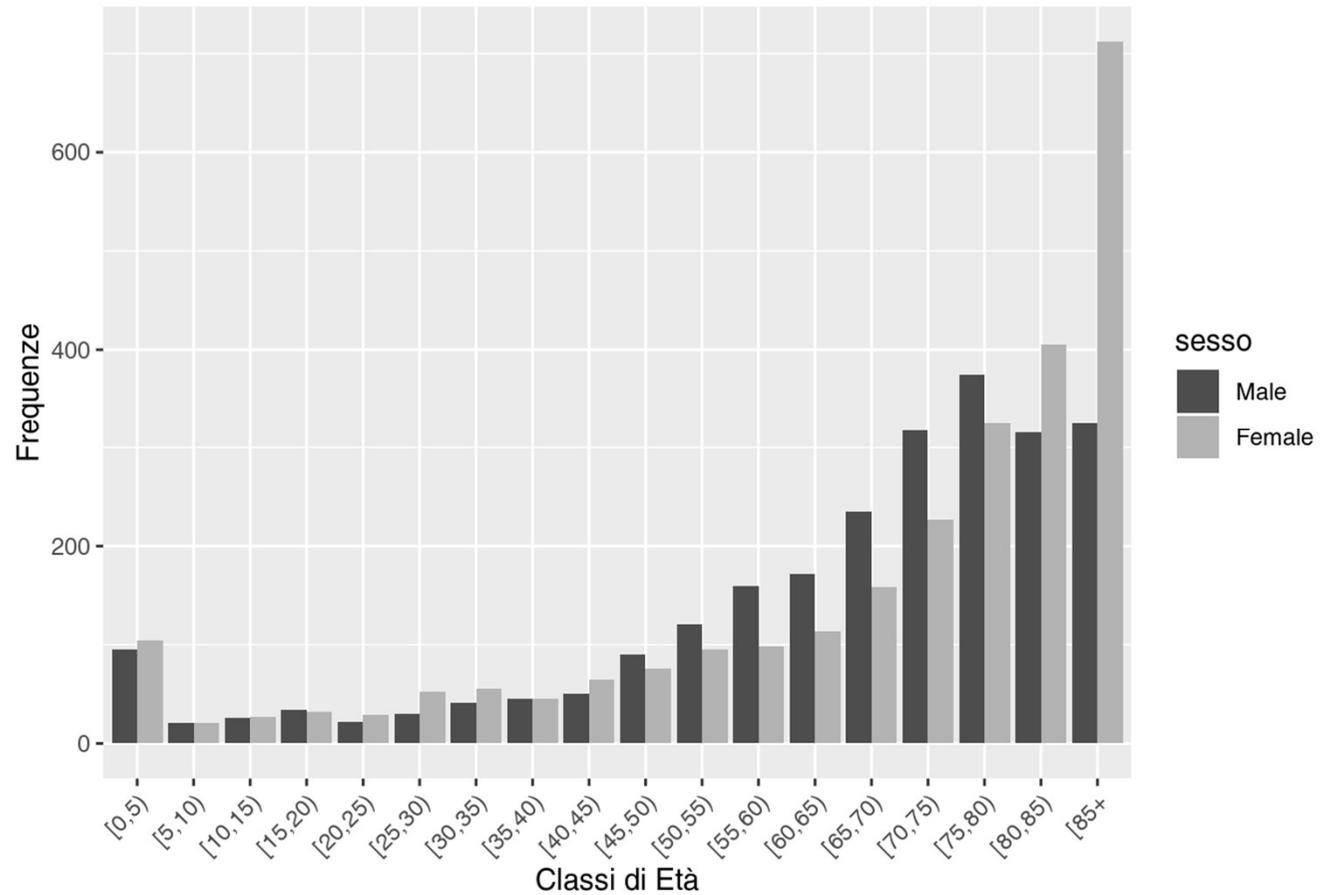


2.642
(51,6%)



2.475
(48,4%)

Distribuzione per età e sesso dei pazienti



Risultati preliminari

	Coppie con numero di casi appaiati >=50	Casi	Controlli	Totale	Controlli/Casi
1	ESCHERICHIA COLI-PENICILLINE AD AMPIO SPETTRO	432	478	910	1.1
2	ESCHERICHIA COLI-FLUOROCHINOLONI	409	933	1342	2.3
3	ESCHERICHIA COLI-ASSOCIAZIONI DI SULFONAMIDI CON TRIMETOPRIM, INCL. DERIVATI	289	854	1143	3
4	ESCHERICHIA COLI-CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE	241	1553	1794	6.4
5	ESCHERICHIA COLI-CEFALOSPORINE DI SECONDA GENERAZIONE	236	1124	1360	4.8
6	ESCHERICHIA COLI-ASSOCIAZ.DI PENICILLINE, INCL.INIBITORI DELLE BETA-LATTAMASI	203	1610	1813	7.9
7	ESCHERICHIA COLI-CEFALOSPORINE DI QUARTA GENERAZIONE	161	1095	1256	6.8
8	ESCHERICHIA COLI-CEFALOSPORINE DI PRIMA GENERAZIONE	149	738	887	5
9	ESCHERICHIA COLI-TRIMETOPRIM E DERIVATI	147	476	623	3.2
10	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS-ALTRI AMINOGLICOSIDI	130	162	292	1.2
11	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS-MACROLIDI	128	130	258	1
12	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS-FLUOROCHINOLONI	123	123	246	1
13	STAPHYLOCOCCUS AUREUS-MACROLIDI	118	372	490	3.2
14	ESCHERICHIA COLI-ALTRI AMINOGLICOSIDI	112	1250	1362	11.2
15	STAPHYLOCOCCUS AUREUS-PENICILLINE SENSIBILI ALLE BETA-LATTAMASI	110	110	220	1
16	ENTEROCOCCUS FAECALIS (GRUPPO D)-ALTRI AMINOGLICOSIDI	110	214	324	1.9
17	ENTEROCOCCUS FAECALIS (GRUPPO D)-STREPTOMICINE	102	219	321	2.1
18	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS-LINCOSAMIDI	99	192	291	1.9
19	STAPHYLOCOCCUS AUREUS-LINCOSAMIDI	93	395	488	4.2
20	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS-ANTIBATTERICI STEROIDEI	89	150	239	1.7
21	ENTEROCOCCUS FAECALIS (GRUPPO D)-FLUOROCHINOLONI	83	230	313	2.8
22	PSEUDOMONAS AERUGINOSA-CARBAPENEMI	79	210	289	2.7
23	STAPHYLOCOCCUS AUREUS-FLUOROCHINOLONI	74	411	485	5.6
24	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS-PENICILLINE RESISTENTI ALLE BETA-LATTAMASI	74	74	148	1
25	PSEUDOMONAS AERUGINOSA-FLUOROCHINOLONI	70	141	211	2
26	PSEUDOMONAS AERUGINOSA-ALTRI AMINOGLICOSIDI	69	229	298	3.3
27	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS-ANTIBATTERICI GLICOPEPTIDICI	69	193	262	2.8
28	KLEBSIELLA PNEUMONIAE-CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE	62	137	199	2.2
29	STAPHYLOCOCCUS AUREUS-PENICILLINE RESISTENTI ALLE BETA-LATTAMASI	55	335	390	6.1
30	STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS-TETRACICLINE	54	315	369	5.8
31	STAPHYLOCOCCUS AUREUS-ALTRI AMINOGLICOSIDI	52	416	468	8
32	STAPHYLOCOCCUS HOMINISI-ALTRI ANTIBATTERICI	52	52	104	1

Risultati preliminari

Antibiotico resistenza per età, sesso (coppia Escherichia Coli-Fluorochinoloni)

	Casi (n=409)	Controlli (n=933)	Crude ORs _{MH}	p-value
Sesso 				
Uomini vs donne (%)	176 (43.0)	291 (31.2)	1.70	<0.001
Età (%) 				
1° terzile [0,68)	99 (24.2)	328 (35.2)	1.00	
2° terzile [68,82)	156 (38.1)	305 (32.7)	1.66	<0.001
3° terzile [82,100]	154 (37.7)	300 (32.2)	1.70	<0.001

Risultati preliminari

Antibiotico resistenza per farmaci J01 e Fluorochinoloni (coppia Escherichia Coli-Fluorochinoloni)

	Casi (n=409)	Controlli (n=933)	Crude ORs _{MH}	p-value
Dosi totali di farmaci J01 (%) 				
Nessuna	65 (15.9)	251 (26.9)	1.00	
< mediana* [1,30)	124 (30.3)	388 (41.6)	1.23	0.23
>= mediana e < 3° quartile* [30,60)	96 (23.5)	160 (17.1)	2.39	<0.001
>= 3° quartile* [60,860]	124 (30.3)	134 (14.4)	3.69	<0.001
Dosi totali Fluorochinoloni (%) 				
Nessuna [0,1)	137 (33.5)	561 (60.1)	1.00	
< mediana* [1,10.5)	109 (26.7)	210 (22.5)	2.27	<0.001
>= mediana* [10.5,479]	163 (39.9)	162 (17.4)	3.98	<0.001

* I percentili sono calcolati su osservazioni con valori >0.

Risultati preliminari

Antibiotico resistenza per uso di cortisonici e precedenti ricoveri del paziente (coppia Escherichia Coli-Fluorochinoloni)

	Casi (n=409)	Controlli (n=933)	Crude ORs _{MH}	p-value
Dosi totali di cortisonici (%) 				
Almeno una	59 (14.4)	74 (7.9)	1.96	<0.001
Numero di ricoveri ordinari (%) 				
Nessuno	58 (14.2)	286 (30.7)	1.00	
< mediana* [1,4)	109 (26.7)	359 (38.5)	1.52	0.0224
>= mediana* [4,33]	242 (59.2)	288 (30.9)	4.31	<0.001
Giorni di degenza ordinaria (%) 				
Nessuno	58 (14.2)	286 (30.7)	1.00	
< mediana* [1,33)	115 (28.1)	382 (40.9)	1.48	0.0342
>= mediana* [33,645]	236 (57.7)	265 (28.4)	4.28	<0.001
Numero di ricoveri con interventi chirurgici (%) 				
Nessuno	203 (49.6)	563 (60.3)	1.00	
< mediana* [1,2)	59 (14.4)	148 (15.9)	1.09	0.639
>= mediana* [2,14]	147 (35.9)	222 (23.8)	1.84	<0.001

* I percentili sono calcolati su osservazioni con valori >0.

Risultati preliminari

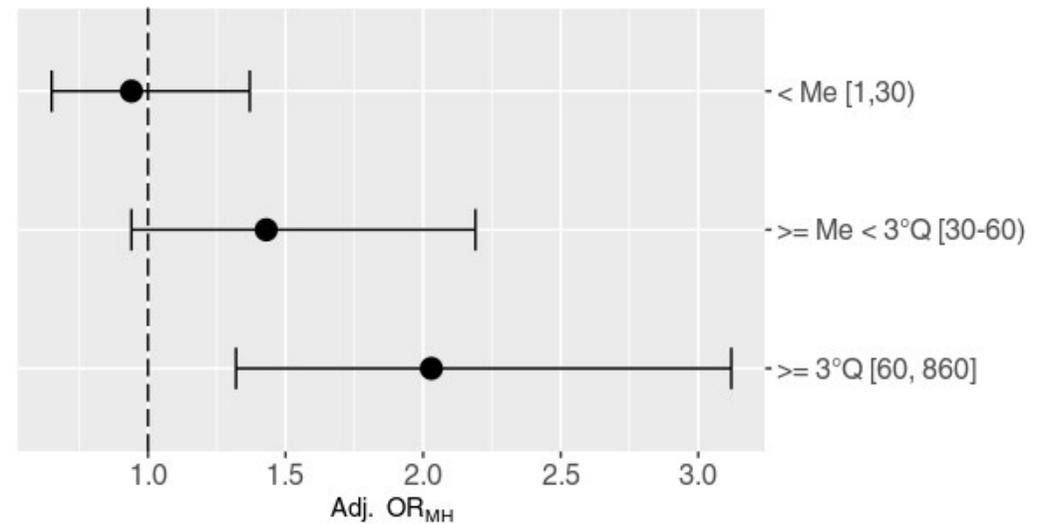
Antibiotico resistenza per per condizioni cliniche del paziente (coppia Escherichia Coli-Fluorochinoloni)

	Casi (n=409)	Controlli (n=933)	Crude ORs _{MH}	p-value
Ricoveri:				
almeno uno con dispositivi impiantabili (%) 	44 (10.8)	65 (7.0)	1.57	0.0286
almeno uno con trapianto (%)	9 (2.2)	18 (1.9)	1.19	0.673
Diagnosi di:				
tumore (%) 	90 (22.0)	155 (16.6)	1.46	0.016
BPCO (%) 	166 (40.6)	244 (26.2)	2.01	<0.001
diabete (%) 	108 (26.4)	146 (15.6)	1.90	<0.001
Emodialisi (%)				
Sì	10 (2.4)	15 (1.6)	1.67	0.213

Risultati preliminari

Antibiotico resistenza e precedente uso di farmaci J01 (coppia Escherichia Coli-Fluorochinoloni)

Dosi totali di farmaci J01	Crude OR _{MH}	Adj OR _{MH} **	IC 95% inf	IC 95% sup	p-value
Nessuna	1.00	1.00			
< mediana* [1,30)	1.23	0.94	0.65	1.37	0.763
>= mediana e < 3° quartile* [30,60)	2.39	1.43	0.94	2.19	0.093
>= 3° quartile* [60,860]	3.69	2.03	1.32	3.12	0.001



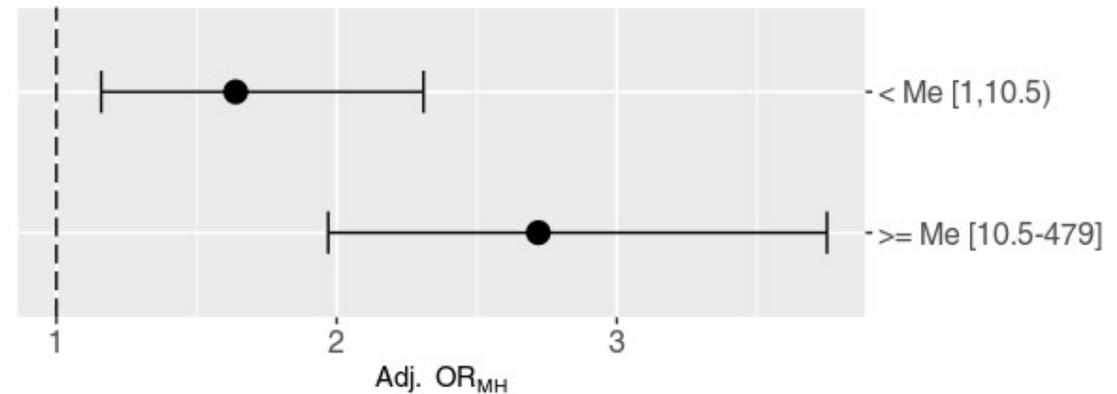
* I percentili sono calcolati su osservazioni con valori >0.

** Modello aggiustato per età, sesso, numero ricoveri ordinari, giorni totali di degenza, interventi chirurgici, dosi totali di cortisonici, diagnosi di BPCO e diagnosi di diabete nei 5 anni precedenti la data indice.

Risultati preliminari

Antibiotico resistenza e precedente uso di Fluorochinoloni (coppia Escherichia Coli-Fluorochinoloni)

Dosi totali di Fluorochinoloni	Crude OR _{MH}	Adj OR _{MH} **	IC 95% inf	IC 95% sup	p-value
Nessuna [0,1)	1.00	1.00			
< mediana* [1,10.5)	2.27	1.64	1.16	2.31	0.005
>= mediana* [10.5,479]	3.98	2.72	1.97	3.75	<0.001



* I percentili sono calcolati su osservazioni con valori >0.

** Modello aggiustato per età, sesso, numero ricoveri ordinari, giorni totali di degenza, interventi chirurgici, diagnosi di BPCO e diagnosi di diabete nei 5 anni precedenti la data indice.

Limiti dello studio



- L'associazione tra consumo di antibiotici e resistenza potrebbe essere interpretata in duplice modo:
 - a) l'elevato livello d'uso di antibiotici induce una resistenza del germe;
 - b) l'elevato livello d'uso di antibiotici è una conseguenza della mancata risposta alla terapia antibiotica in soggetti già resistenti.
- Non abbiamo informazioni sull'acquisto privato di antibiotici.
- L'analisi non tiene conto del consumo di antibiotici presenti in carni e verdure.
- Esiste la possibilità di acquisire germi resistenti per contagio per via aerea o alimentare.

Punti di forza dello studio



- Possibilità di misurare l'esposizione agli antibiotici senza rischio di recall bias e relativi a periodi temporali che risalgono ad anni precedenti.
- Possibilità di studiare l'associazione tra uso di antibiotici e diagnosi di resistenza per molteplici coppie germe-antibiotico.
- Studio estremamente economico ed efficiente perché fa uso dei dati dei Sistemi Informativi Sanitari (SIS) regionali.

Conclusioni

- Nella coppia E. Coli-Fluorochinoloni, osserviamo che al crescere delle dosi di antibiotici assunti aumenta il rischio di insorgenza di resistenza.
- Il nostro studio conferma l'associazione tra precedente consumo di antibiotici e insorgenza di resistenza anche in un'area a bassa prevalenza d'uso.
- Futuri sviluppi di questo lavoro riguarderanno:
 - analisi su altre coppie germe-antibiotico rilevanti in termini di morbilità e mortalità;
 - analisi pooled
 - studio della multiresistenza
 - analisi su specifiche categorie di pazienti (es. diabetici)

Grazie per l'attenzione

Email di contatto: gianluigi.ferrante@iss.it