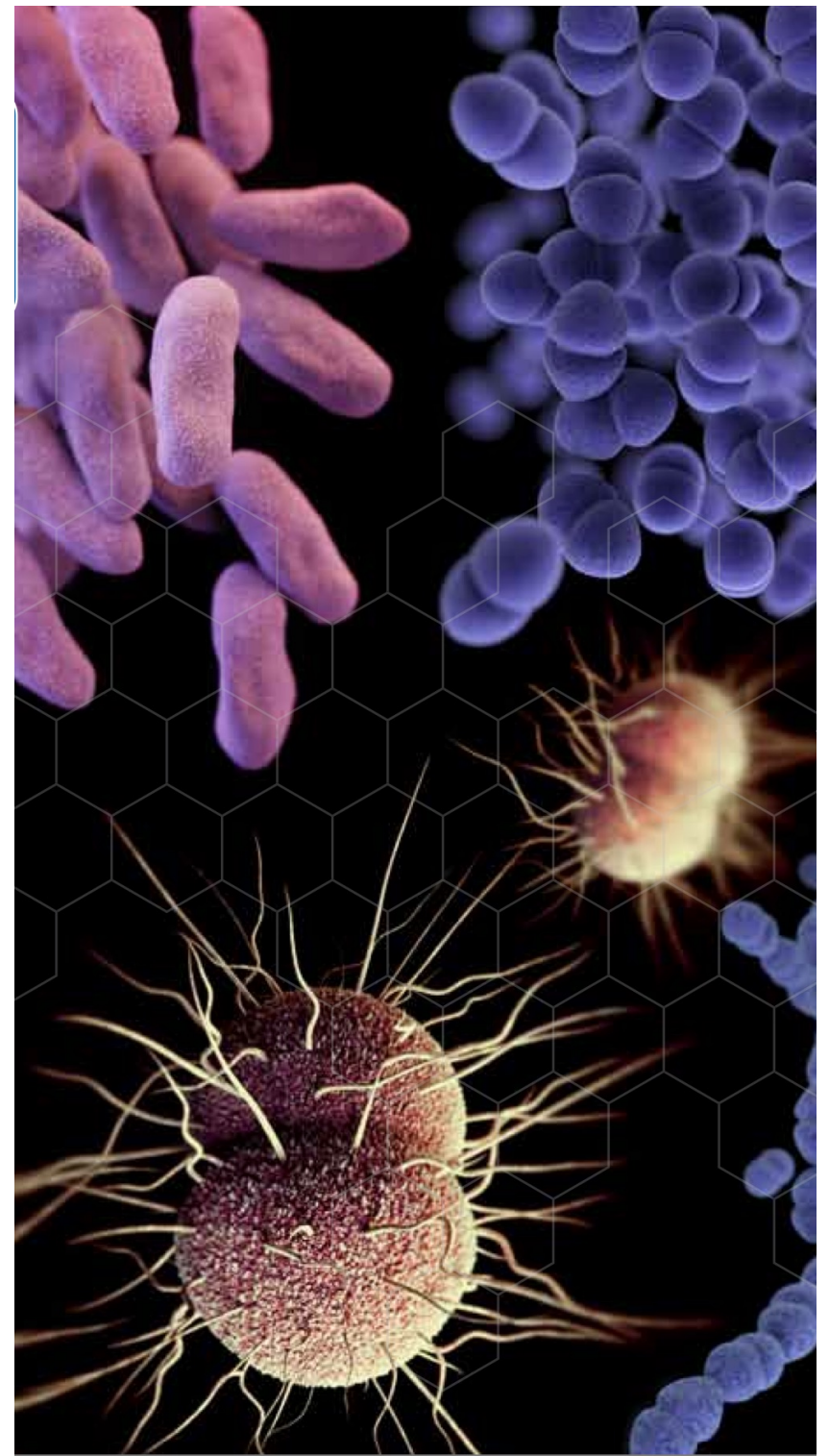
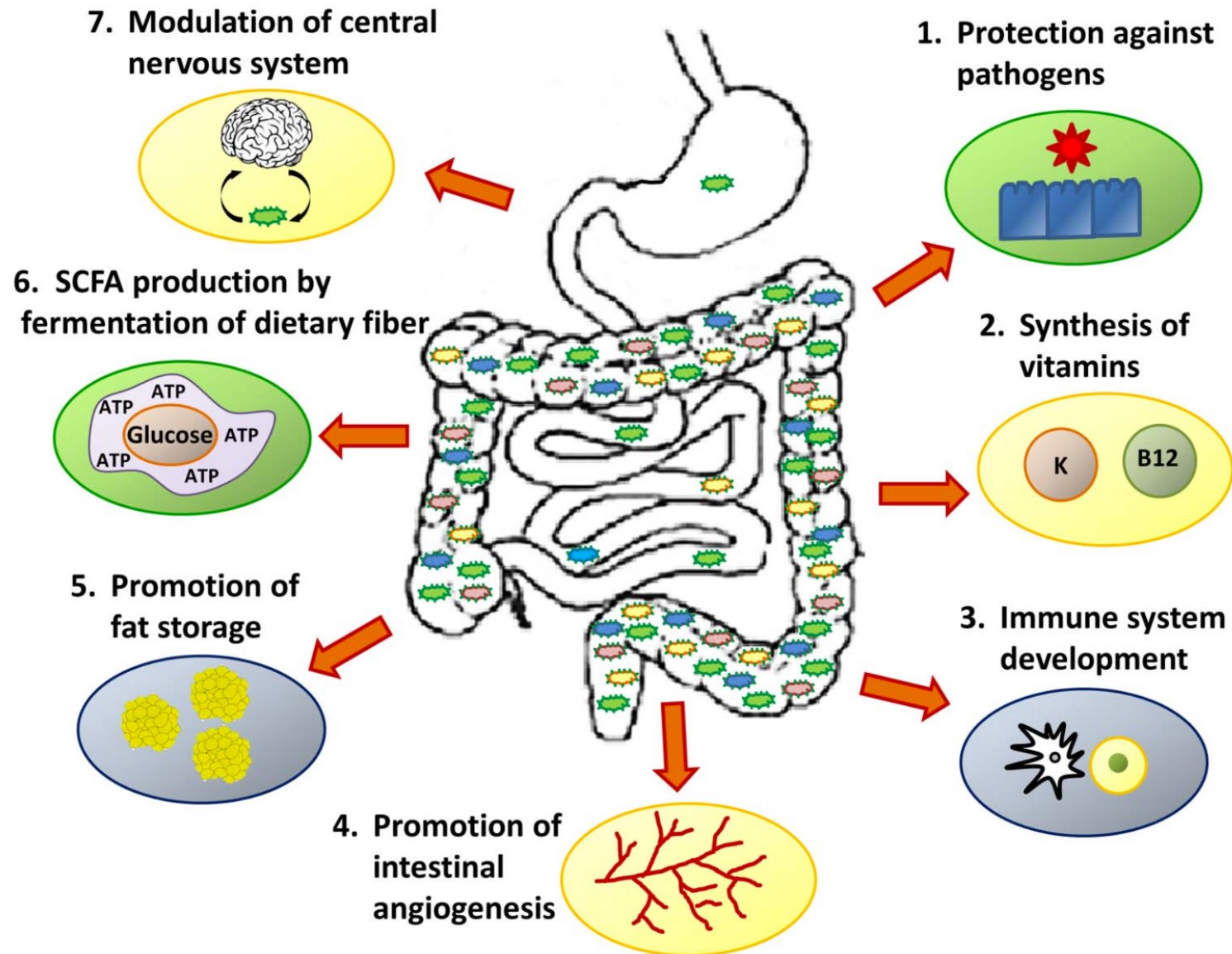


- **Antibiotico:** sostanza prodotta da diverse specie di microorganismi (batteri, funghi, actinomiceti), che causa la soppressione della crescita di altri microorganismi.
- **Chemioterapico:** agente antimicrobico di sintesi.





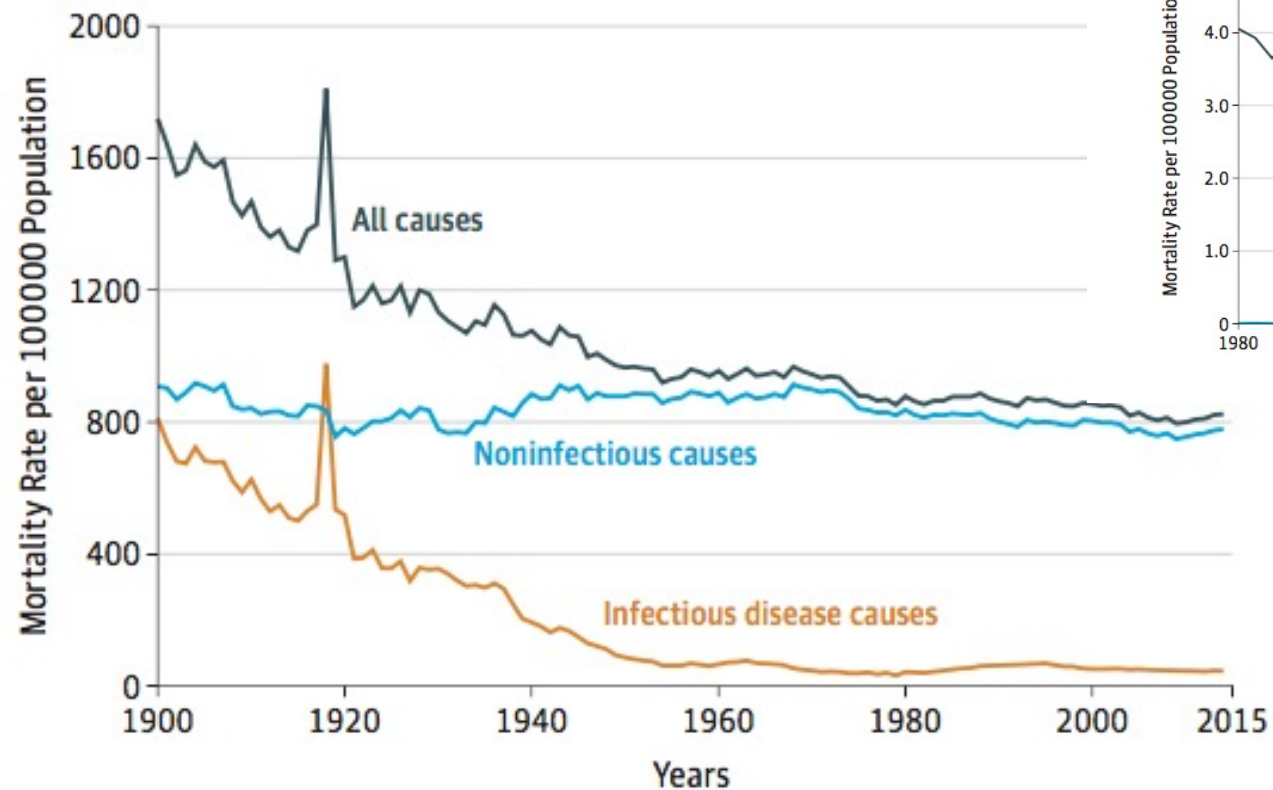
**Figure 1** The human microbiome plays an important role in control of vital homeostatic mechanisms in the body. These include enhanced metabolism, resistance to infection and inflammation, prevention against autoimmunity as well as an effect on the gut-brain axis. SCFA, short-chain fatty acid.

# Cenni storici

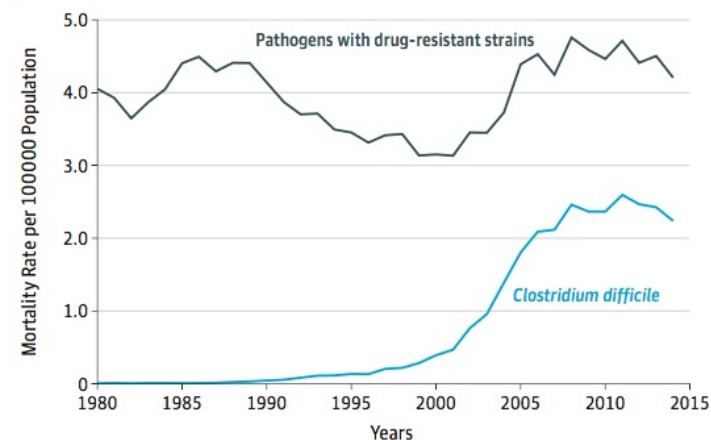
- > 500 A.C. antica Cina: bevande fermentate, spezie, sali inorganici
- 1900: metalli pesanti (arsenico e bismuto) nella sifilide
- 1936: sulfanilamide
- 1941: penicillina G
- 1940-1950: aminoglicosidi, tetracicline, cloramfenicolo, cefalosporine, macrolidi, vancomicina
- 1980: fluorochinoloni, monobattami, carbapenemi
- settembre 1999: quinupristin/dalfopristin
- aprile 2000: linezolid
- e poi ??????????

**Figure. Crude Mortality Rates (per 100 000 Population) in the United States**

**A Overall mortality**



**E Mortality due to pathogens with drug-resistant strains**





In 1945, Alexander Fleming, the discoverer of penicillin, warned the public that doctors were abusing penicillin by using it in patients who did not need it. He said, "In such cases, the thoughtless person playing with penicillin is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin-resistant organism. I hope this evil can be averted."

[Fleming A. Penicillin's finder assays its future. New York Times. 1945 June 26:21.]

# Developing Resistance

## Timeline of Key Antibiotic Resistance Events

Dates are based upon early reports of resistance in the literature. In the case of pan drug-resistant (PDR)-*Acinetobacter* and *Pseudomonas*, the date is based upon reports of healthcare transmission or outbreaks. Note: penicillin was in limited use prior to widespread population usage in 1943.

| ANTIBIOTIC RESISTANCE IDENTIFIED                 |        | ANTIBIOTIC INTRODUCED         |
|--------------------------------------------------|--------|-------------------------------|
| penicillin-R <i>Staphylococcus</i>               | 1940   | 1943 penicillin               |
|                                                  |        | 1950 tetracycline             |
|                                                  |        | 1953 erythromycin             |
| tetracycline-R <i>Shigella</i>                   | 1959   | 1960 methicillin              |
| methicillin-R <i>Staphylococcus</i>              | 1962   |                               |
| penicillin-R pneumococcus                        | 1965   |                               |
| erythromycin-R <i>Streptococcus</i>              | 1968   | 1967 gentamicin               |
|                                                  |        | 1972 vancomycin               |
| gentamicin-R <i>Enterococcus</i>                 | 1979   |                               |
| ceftazidime-R Enterobacteriaceae                 | 1987   | 1985 imipenem and ceftazidime |
| vancomycin-R <i>Enterococcus</i>                 | 1988   |                               |
| levofloxacin-R pneumococcus                      | 1996   | 1996 levofloxacin             |
| imipenem-R Enterobacteriaceae                    | 1998   |                               |
| XDR tuberculosis                                 | 2000   | 2000 linezolid                |
| linezolid-R <i>Staphylococcus</i>                | 2001   |                               |
| vancomycin-R <i>Staphylococcus</i>               | 2002   |                               |
| PDR- <i>Acinetobacter</i> and <i>Pseudomonas</i> | 2004/5 | 2003 daptomycin               |
| ceftriaxone-R <i>Neisseria gonorrhoeae</i>       | 2009   |                               |
| PDR-Enterobacteriaceae                           |        | 2010 ceftaroline              |
| ceftaroline-R <i>Staphylococcus</i>              | 2011   |                               |

# Il problema delle resistenze è un'emergenza globale

La resistenza agli antibiotici causa 25 mila morti l'anno in Europa, per un costo di 1,5 miliardi di euro.

| Antimicrobial Resistance  
Global Report on Surveillance 2014



World Health  
Organization

[Home](#) / [Pianeta Farmaco](#) / Antibiotici, Ecdc: Italia al top per consumi e resistenze

nov  
**16**  
2015

Antibiotici, Ecdc: Italia al top per consumi e resistenze

# Il problema delle resistenze è un'emergenza globale

Settembre 2014

Barak Obama  
istituisce una task force  
per il controllo delle resistenze batteriche



U.K. - Ministero della sanità  
Le resistenze sono un pericolo simile al  
terrorismo.

Giugno 2015  
al G7 in Germania si discute  
sull'antibiotico-resistenza.

7 aprile 2015

Il Regno Unito lancia un allarme:  
Se le resistenze continueranno ad  
aumentare si stimano solo in  
Inghilterra 80.000 morti

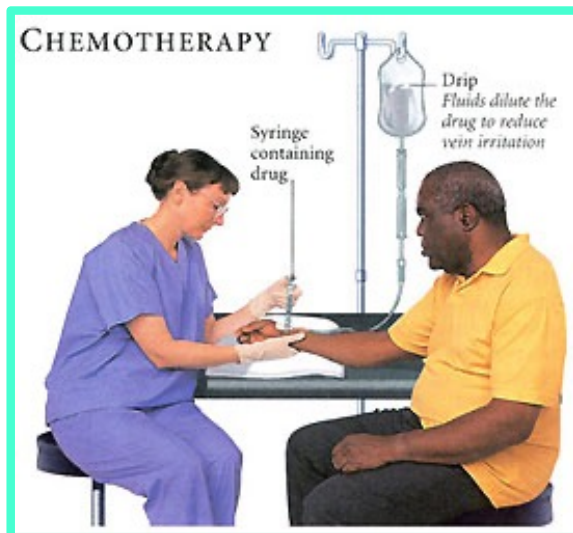
"senza un'azione urgente e coordinata il  
mondo verrà governato da un'era post-  
antibiotica in cui infezioni comuni,  
trattate con successo per decenni,  
potranno di nuovo uccidere"

K. Fukuda  
Vicedirettore dell'OMS per la  
sicurezza sanitaria



World Health  
Organization

.... e alcune procedure potrebbero diventare molto difficili o impossibili....





# Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election

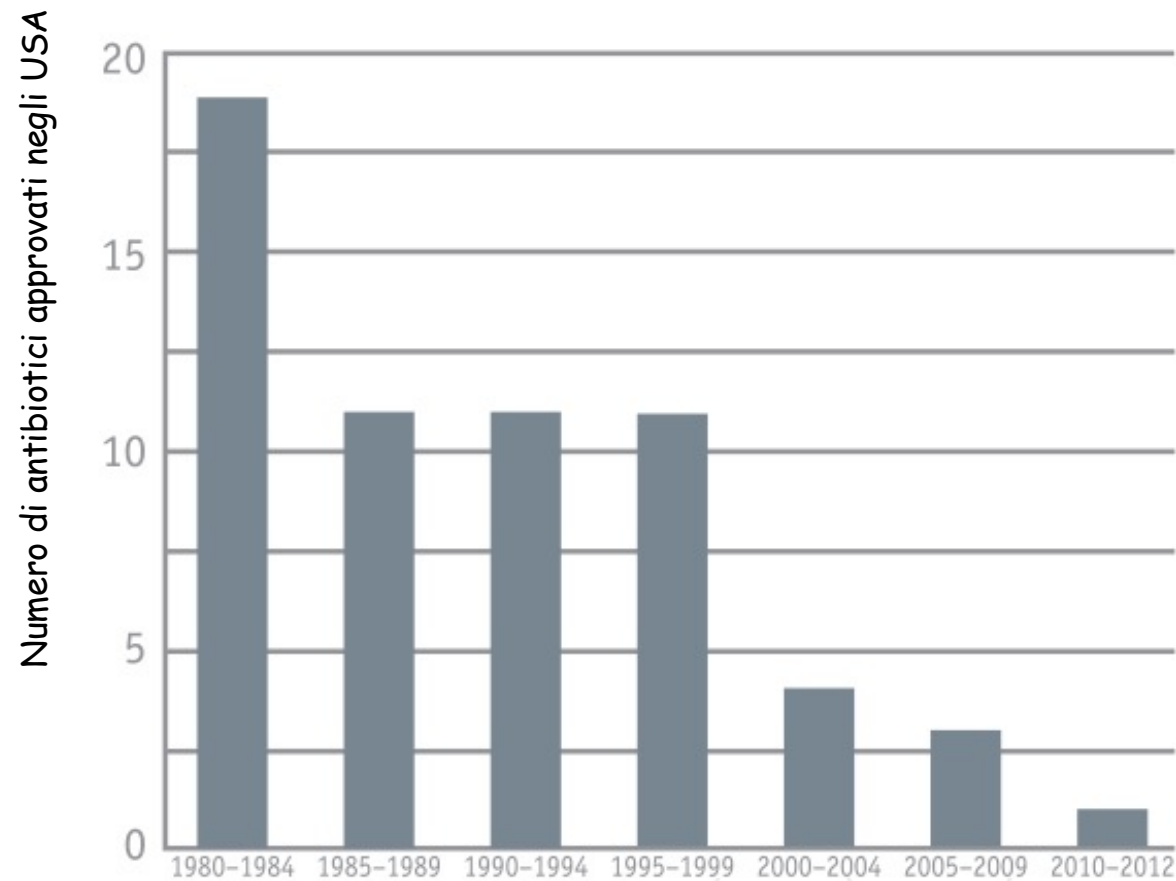
Published Online  
September 29, 2020  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32063-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32063-8)

Globally, the USA has recorded the highest number of COVID-19 cases and deaths,<sup>1</sup> and still needs to simultaneously respond to another looming potential pandemic. The rise in multidrug-resistant bacterial infections that are undetected, undiagnosed, and

increasingly untreatable threatens the health of people in the USA and globally. In 2020 and beyond, we cannot afford to ignore antimicrobial resistance (AMR).

Bacterial infections unsuccessfully treated due to AMR claim at least 700 000 lives per year worldwide and are

# Possiamo essere ottimisti?



**U.S. Department of  
Health and Human Services**  
Centers for Disease  
Control and Prevention

# Colistin resistance: a major breach in our last line of defence



In hospital practice, clinicians have been buoyed by the recent development of new antibiotics active against multidrug resistant Gram-negative bacilli. However, recently approved antibiotics like ceftazidime-avibactam or ceftolozane-tazobactam do not provide activity against all Gram-negative bacilli, with notable gaps in their coverage, including the notorious New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1-producing organisms and many strains of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. For this reason, the polymyxins (colistin and polymyxin B) remain the last line of defence against many Gram-negative bacilli. Colistin-resistant and even pan-drug-resistant Gram-negative bacilli have already been reported.<sup>1,2</sup> Typically, colistin resistance is due to chromosomally mediated modulation of two-component regulatory systems leading to modification of lipid A, resulting in reduced affinity for the polymyxins. Clones of colistin-resistant organisms

Liu and colleagues<sup>4</sup> present data from China showing that *E coli* from pigs at slaughter and from retail chicken and pork have high rates of plasmid-mediated colistin resistance. The same mechanism was found in *E coli* and *K pneumoniae* isolates from Chinese patients in hospital. These findings suggest that the links between agricultural use of colistin, colistin resistance in slaughtered animals, colistin resistance in food, and colistin resistance in human beings are now complete. One of the few solutions to uncoupling these connections is limitation or cessation of colistin use in agriculture. This will require substantial political will and we call upon Chinese leaders to act rapidly and decisively. Failure to do so will create a public health problem of major dimensions.

Is plasmid-mediated colistin resistance a purely Chinese phenomenon? A recent report has described colistin resistance in *E coli* from a pig and a person



*Lancet Infect Dis* 2015

Published Online  
November 18, 2015  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00463-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00463-6)

See Online/Articles  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

# Antibiotico-resistenza, Oms: pochi farmaci in sviluppo utili

TAGS: FARMACO BIOLOGICO, ANTIBIOTICI, RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI, FARMACI BIOLOGICI, ANTIBIOTICOTERAPIA



## ARTICOLI CORRELATI

**18-12-2019** | Negli ambulatori statunitensi la prescrizione di antibiotici è spesso non appropriata

**28-11-2019** | Antibiotico-resistenza, allarme Simit: all'Italia la maglia nera per la mortalità

**25-11-2019** | Antibiotici, il ministero della Salute dedica sezione del sito al loro uso

Nel mondo delle 60 nuove terapie - 50 **antibiotici** e 10 **farmaci biologici** - al momento nella fase clinica dello sviluppo e che dovrebbero essere quindi disponibili entro pochi anni, solo poche saranno di aiuto nel contrastare le infezioni resistenti. L'allarme viene da due rapporti dell'Oms, secondo cui serve un intervento dei governi per indirizzare gli investimenti verso questo settore. Nel 2017 l'Organizzazione ha pubblicato una lista di patogeni prioritari da affrontare per la **resistenza** crescente alle terapie esistenti, con 12 classi di batteri e la tubercolosi. Dei 50 antibiotici in sviluppo 32 hanno come target uno dei microrganismi nella lista, ma portano solo benefici limitati.

Il report sottolinea un ritardo grave nell'attività contro il Ndm-1, una variante genetica che rende molti batteri diversi resistenti ad uno spettro molto ampio di farmaci, contro la quale sono allo studio solo tre farmaci. Se si guarda invece alla fase preclinica le molecole allo studio sono 252, ma le prime entreranno

in commercio tra almeno dieci anni.

«È importante - spiega **Hanan Balkhy** dell'Oms - concentrare gli investimenti pubblici e privati sullo sviluppo di trattamenti efficaci contro i batteri altamente resistenti, perché stiamo finendo le opzioni».

<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>

# ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES

# 2019



U.S. Department of  
Health and Human Services  
Centers for Disease  
Control and Prevention

## Urgent Threats

- Carbapenem-resistant *Acinetobacter*
- *Candida auris* (*C. auris*)
- *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
- Drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*)

## Serious Threats

- Drug-resistant *Campylobacter*
- Drug-resistant *Candida*
- Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae
- Vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE)
- Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)
- Drug-resistant nontyphoidal *Salmonella*
- Drug-resistant *Salmonella* serotype Typhi
- Drug-resistant *Shigella*
- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)
- Drug-resistant Tuberculosis (TB)

## Concerning Threats

- Erythromycin-resistant group A *Streptococcus*
- Clindamycin-resistant group B *Streptococcus*

## Watch List

- Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*)
- Drug-resistant *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*)
- Drug-resistant *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*)

# The Threat of Antibiotic Resistance in the United States

Antibiotic resistance—when germs (bacteria, fungi) develop the ability to defeat the antibiotics designed to kill them—is one of the greatest global health challenges of modern time.



## New National Estimate\*

Each year, antibiotic-resistant bacteria and fungi cause at least an estimated:



**2,868,700**  
infections



**35,900** deaths



*Clostridioides difficile* is related to antibiotic use and antibiotic resistance:



**223,900**  
cases



**12,800** deaths

## New Antibiotic Resistance Threats List

Updated urgent, serious, and concerning threats—totaling 18

**5** urgent threats

**2** new threats

**NEW:**  
Watch List with **3** threats



Antibiotic resistance remains a significant One Health problem, affecting humans, animals, and the environment. Data show infection prevention and control is saving lives—especially in hospitals—but threats may undermine this progress without continued aggressive action now.



SURVEILLANCE REPORT

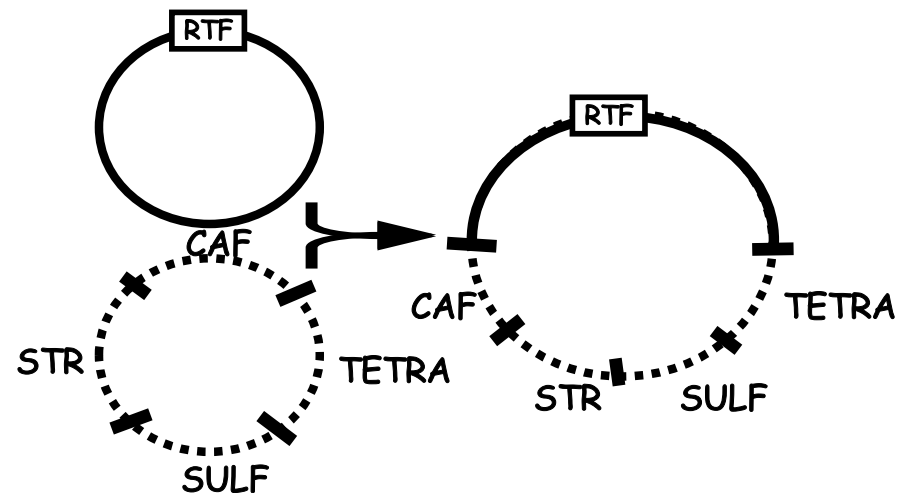
# Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)

Annual Epidemiological Report for 2019

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>

# Meccanismi genetici della resistenza agli antibiotici

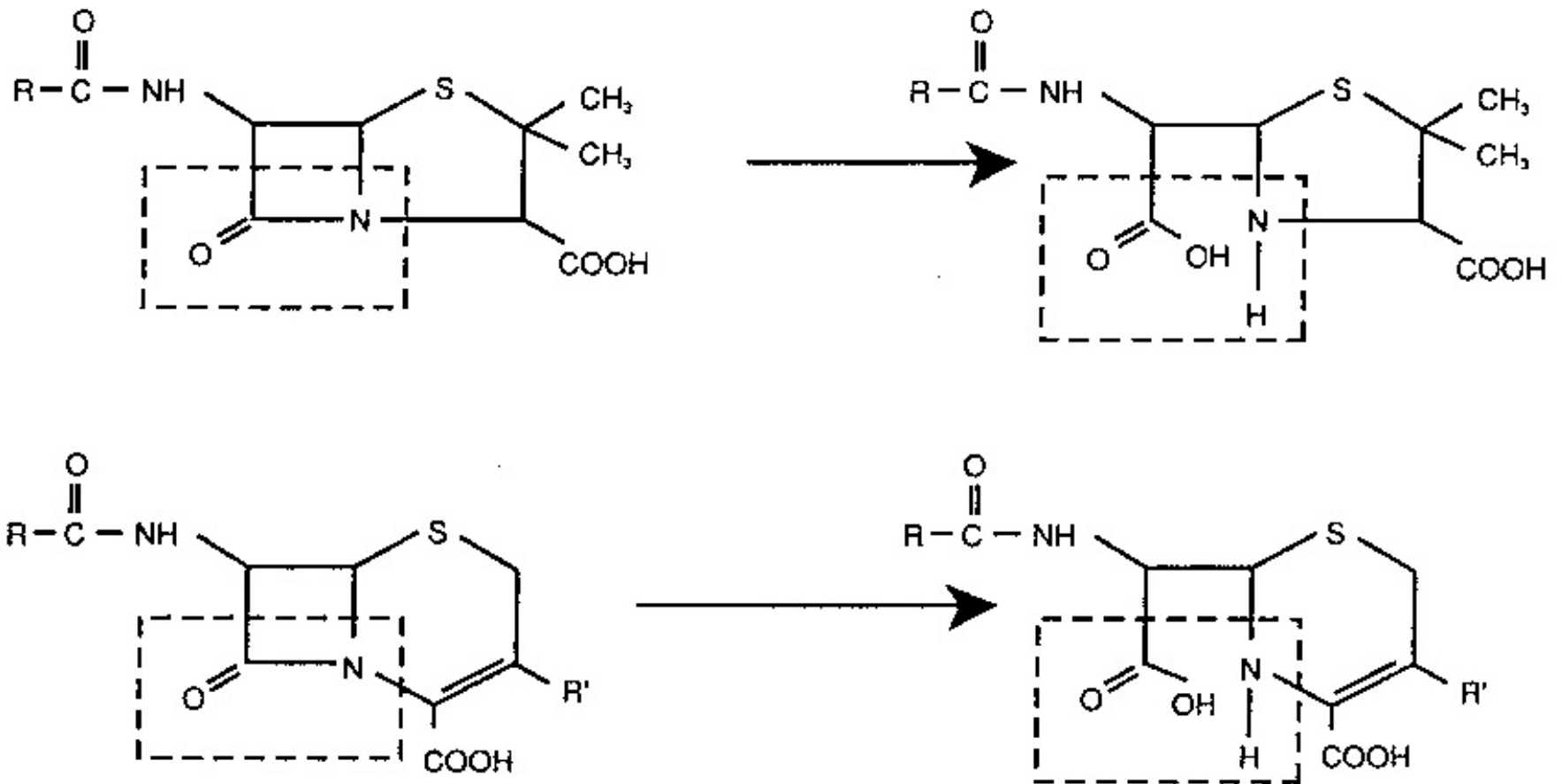
- **Verticale:** mutazione
- **orizzontale:** trasferimento tra cellule batteriche di DNA estraneo (cromosomico, plasmidico, trasposomico)
  - trasduzione: per mezzo di un batteriofago
  - trasformazione: incorporazione di DNA che si trova libero nell'ambiente
  - coniugazione: passaggio di geni per contatto diretto attraverso un pilo sessuale



# Meccanismi dell'antibiotico resistenza

- **Degradazione enzimatica**
  - $\beta$ -lattamasi
  - enzimi acetilanti, fosforilanti, adenilanti (aminoglicosidi)
  - acetiltransferasi (cloramfenicolo)
  - esterasi (eritromicina)

# $\beta$ -lactamasi

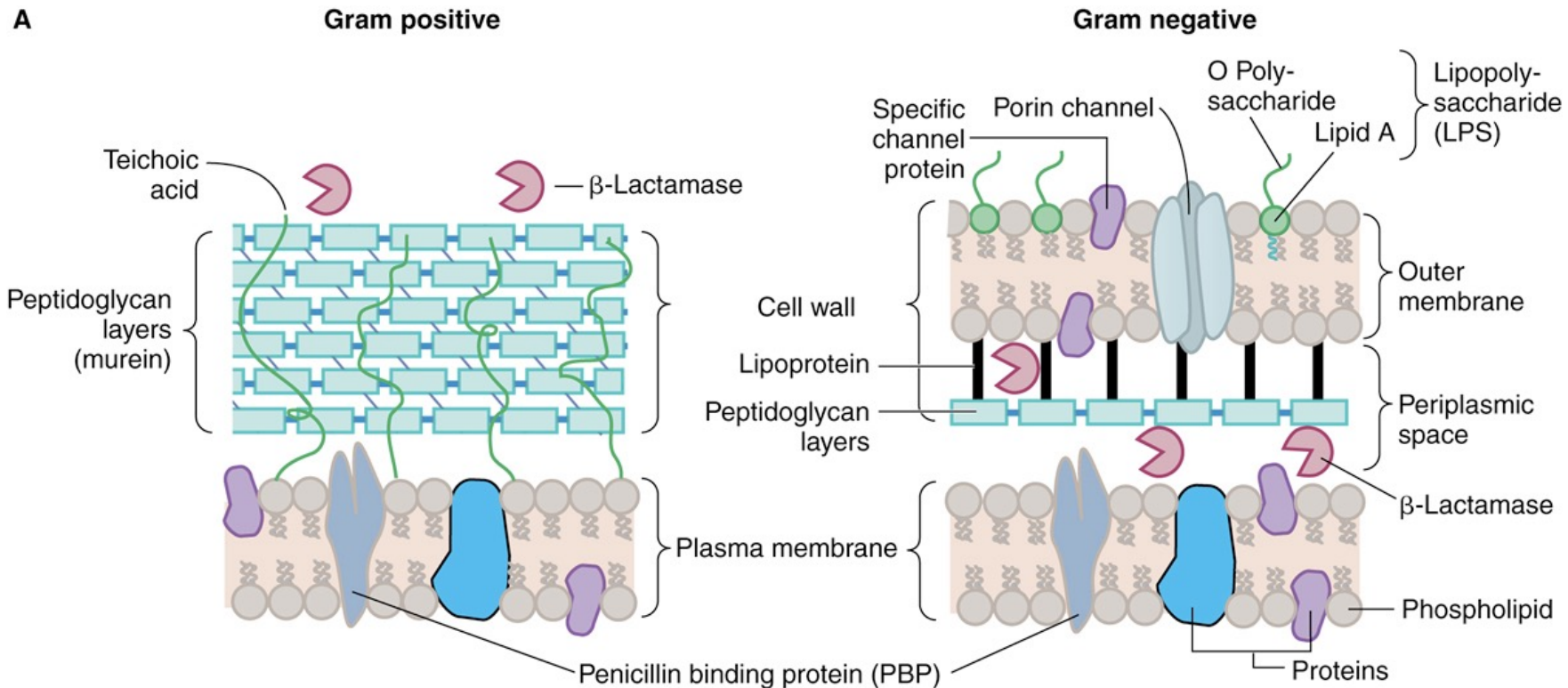




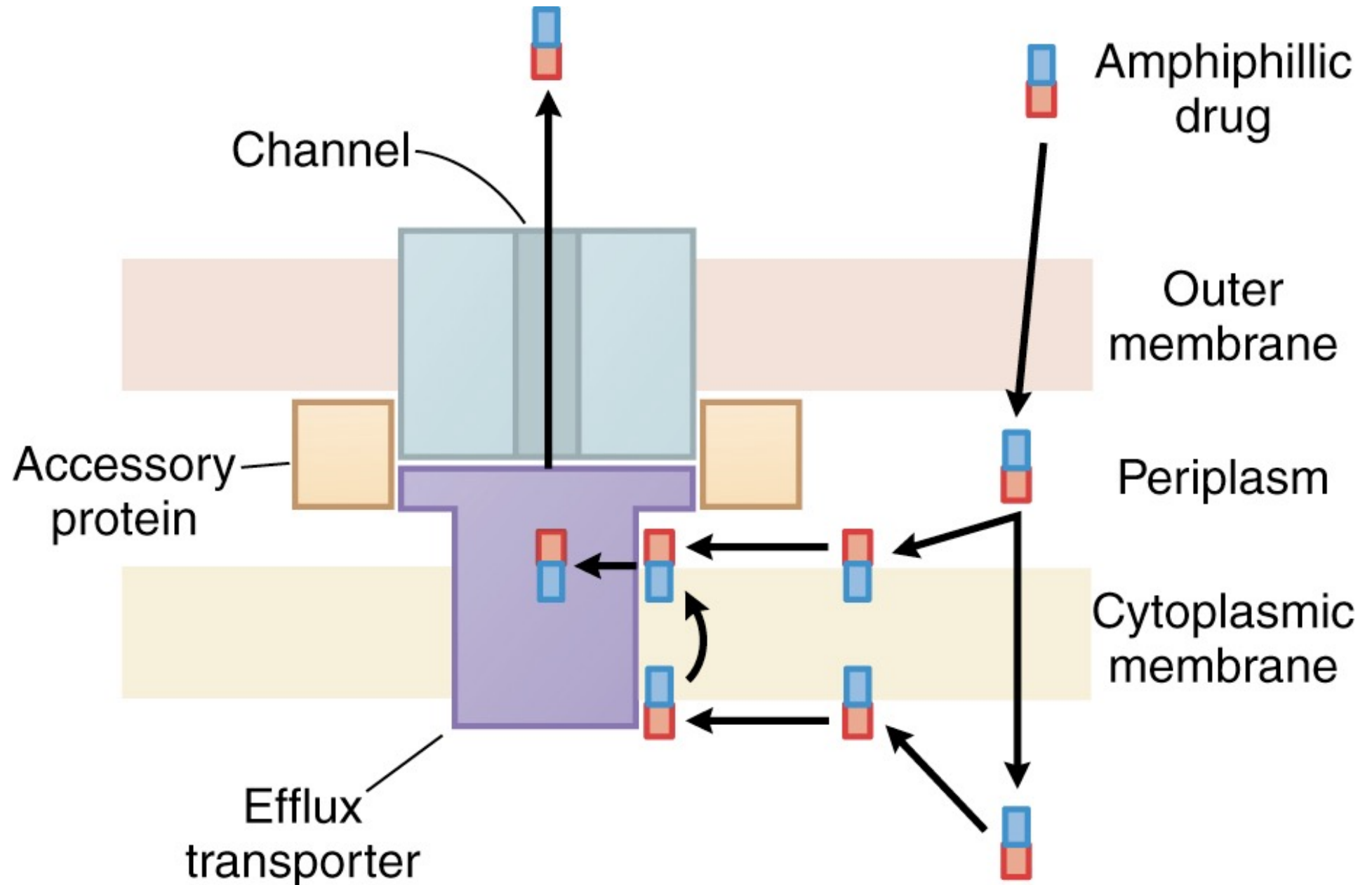
X Protetto dall'enzima

# Meccanismi dell'antibiotico resistenza

- alterata permeabilità delle membrane batteriche
  - esterna
  - interna



# Antibiotic efflux pump of Gram- bacteria

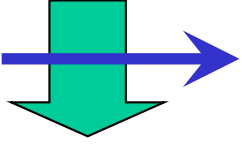


# Meccanismi dell'antibiotico resistenza

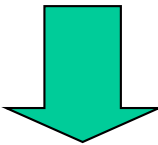
- Alterazione del bersaglio
  - ribosoma (aminoglicosidi, macrolidi)
  - PBP ( $\beta$ -lattamine)
  - enzimi batterici: diidropteroato sintetasi, diidrofolato reduttasi (sulfamidici, trimetoprim)
  - DNA girasi (fluorochinolonici)

# Meccanismi dell'antibiotico resistenza: bypass del blocco metabolico

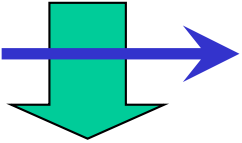
Acido p-amino benzoico + pteridina

sulfamidici  Diidropteroato sintasi

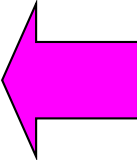
Acido diidropteroico

 Diidrofolato sintetasi

Acido diidrofolico

trimetoprim  Diidrofolato reduttasi

Acido tetraidrofolico

 dall'ambiente

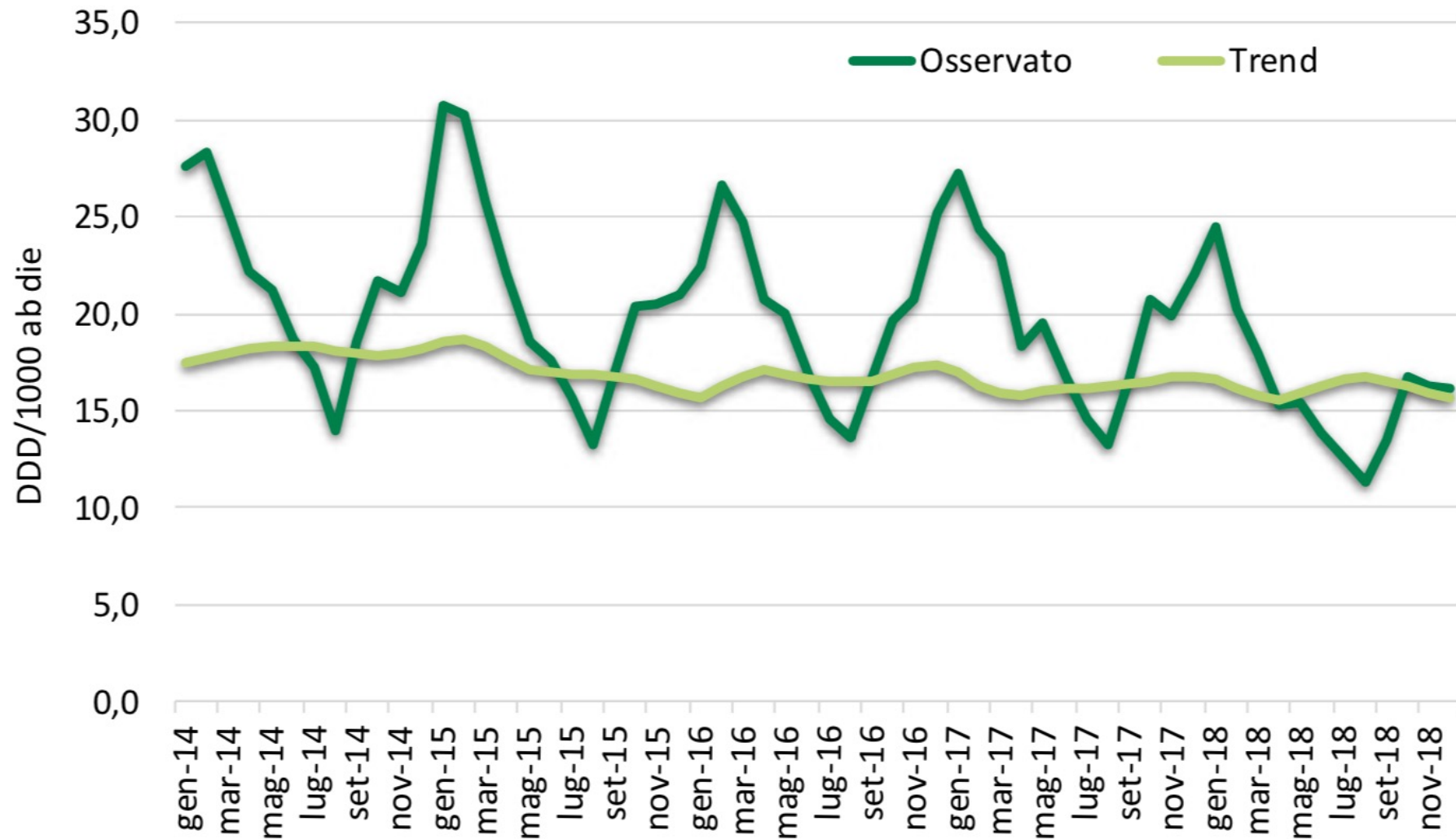
# Interventi per prevenire o diminuire la resistenza batterica (CDC)

- Utilizzo appropriato delle vaccinazioni
- Impiego giudizioso e attento di cateteri fissi
- Coinvolgimento precoce di esperti di malattie infettive
- Scelta della terapia sulla base della sensibilità locale dei diversi farmaci
- Impiego di opportune tecniche antisettiche
- Uso appropriato della profilassi negli interventi chirurgici
- Procedure di controllo dell'infezione e isolamento
- **Attenzione costante all'igiene delle mani**

# Impiego errato degli antibiotici

- Uso empirico e/o impiego in infezioni virali
- Utilizzo di farmaci a largo spettro
- Profilassi prolungata
- Mancato completamento del regime terapeutico
- Fiducia inappropriata nella sola chemioterapia
- Posologia e modalità di somministrazione inadeguate

**Figura 2.5** Andamento temporale su base mensile del consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) nel periodo 2014-2018 (convenzionata)



## RESEARCH

# Efficacy of anti-inflammatory or antibiotic treatment in patients with non-complicated acute bronchitis and discoloured sputum: randomised placebo controlled trial

 OPEN ACCESS

Carl Llor *associate professor*<sup>1</sup>, *senior visiting research fellow*<sup>3</sup>, Ana Moragas *associate professor*<sup>1</sup>, Carolina Bayona *general practitioner*<sup>4</sup>, Rosa Morros *senior clinical pharmacologist*<sup>2,5</sup>, Helena Pera *clinical research associate*<sup>2</sup>, Oleguer Plana-Ripoll *PhD fellow*<sup>2,6</sup>, Josep M Cots *associate professor*<sup>7</sup>, Marc Miravittles *senior researcher*<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of General Pathology, University Rovira i Virgili, Primary Care Centre Jaume I, c Felip Pedrell, 45-47 43005 Tarragona, Spain; <sup>2</sup>University Institute in Primary Care Research Jordi Gol, Barcelona; <sup>3</sup>Institute of Primary Care and Public Health, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, Wales; <sup>4</sup>Primary Care Centre Valls Urbà, Valls (Tarragona), Spain; <sup>5</sup>Department of Pharmacology and Therapeutics, Autonomous University of Barcelona, Spain; <sup>6</sup>Section of Epidemiology, Department of Public Health, Aarhus University, Denmark; <sup>7</sup>University of Barcelona, Primary Care Centre La Marina, Barcelona, Spain; <sup>8</sup>Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, CIBER de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain

## Abstract

**Objective** To evaluate the efficacy of oral anti-inflammatory or antibiotic treatment compared with placebo in the resolution of cough in patients with uncomplicated acute bronchitis and discoloured sputum.

**Design** Multicentre, parallel, single blinded placebo controlled, randomised clinical trial.

(dyspnoea, wheezing, chest discomfort, or chest pain).

**Interventions** Patients were randomised to receive either ibuprofen 600 mg three times daily, amoxicillin-clavulanic acid 500 mg/125 mg three times daily, or placebo three times daily for 10 days. The duration of symptoms was measured with a diary card.

**Main outcome measure** Number of days with frequent cough after the

8 to 14 days), albeit without statistically significant differences. Neither amoxicillin-clavulanic acid nor ibuprofen increased the probability of cough resolution (hazard ratio 1.03, 95% confidence interval 0.78 to 1.35 and 1.23, 0.93 to 1.61, respectively) compared with placebo.

**Conclusion** No significant differences were observed in the number of days with cough between patients with uncomplicated acute bronchitis and discoloured sputum treated with ibuprofen, amoxicillin-clavulanic acid, or placebo.

**Trial registration** Current Controlled Trials ISRCTN19076202.

## Introduction

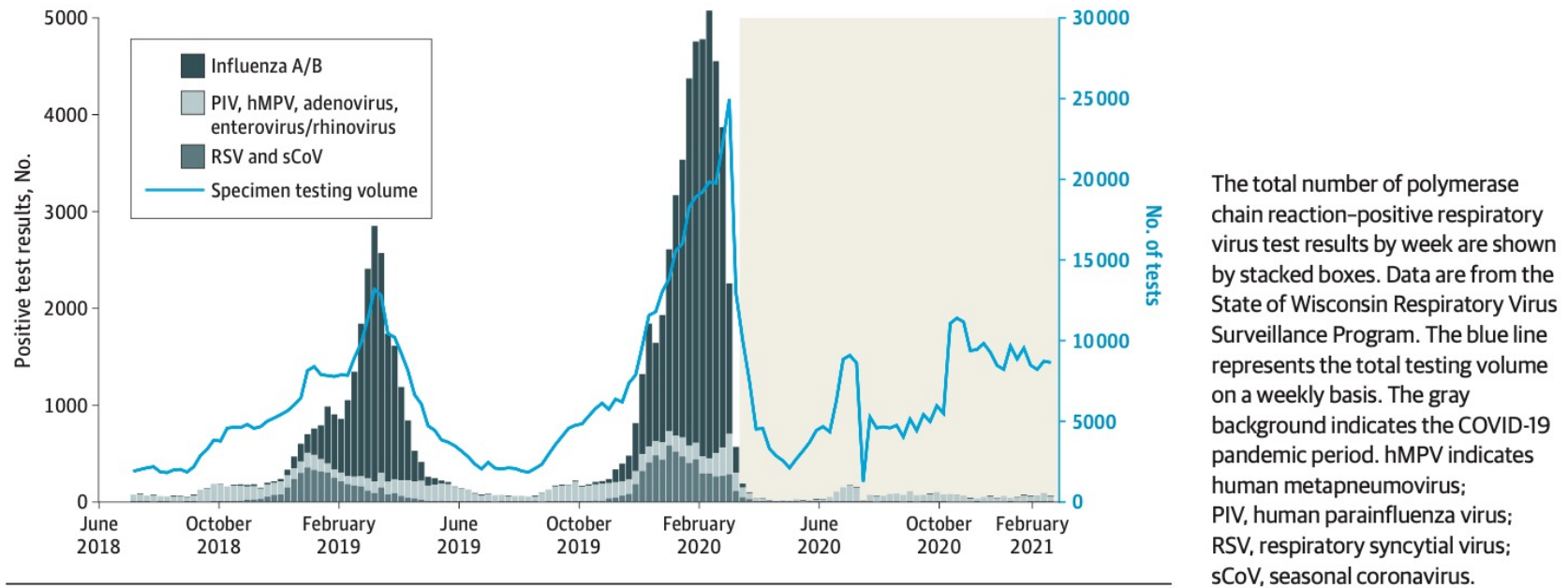
Acute bronchitis implies a self limiting infection of the large airways and is characterised by cough without pneumonia.<sup>1</sup> It is a prevalent disease and one of the most common reasons for visits in primary care.<sup>2,3</sup> Patients often return to their doctor or seek other medical help as symptoms may persist for two or three weeks, mainly cough, which may be bothersome for some patients and could last for up to four weeks or more.<sup>4</sup>

Acute bronchitis is mainly a viral infection.<sup>5,6</sup> The role of bacteria in this infection continues to be controversial since bronchial biopsy samples have never shown bacterial invasion.<sup>1</sup> It is thought that acute bronchitis reflects an inflammatory

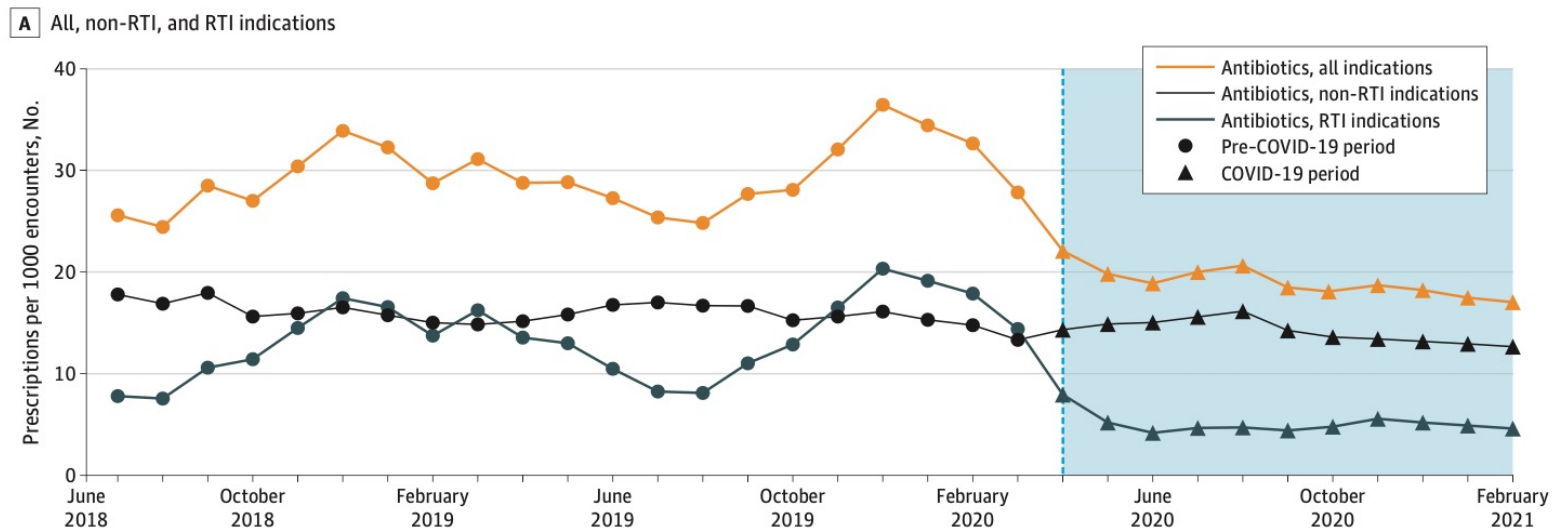
**Results** 416 participants were randomised (136 to ibuprofen, 137 to antibiotic, and 143 to placebo) and 390 returned their symptom diaries fully completed. The median number of days with frequent cough was

antibiotic, ibuprofen and placebo (11 days), 10 to 12 days, or placebo (11 days).

**Figure 1. Respiratory Virus Testing Results From July 2018 Through February 2021**



**Figure 2. Ambulatory Antibiotic Prescribing Rates July 2018 Through February 2021**



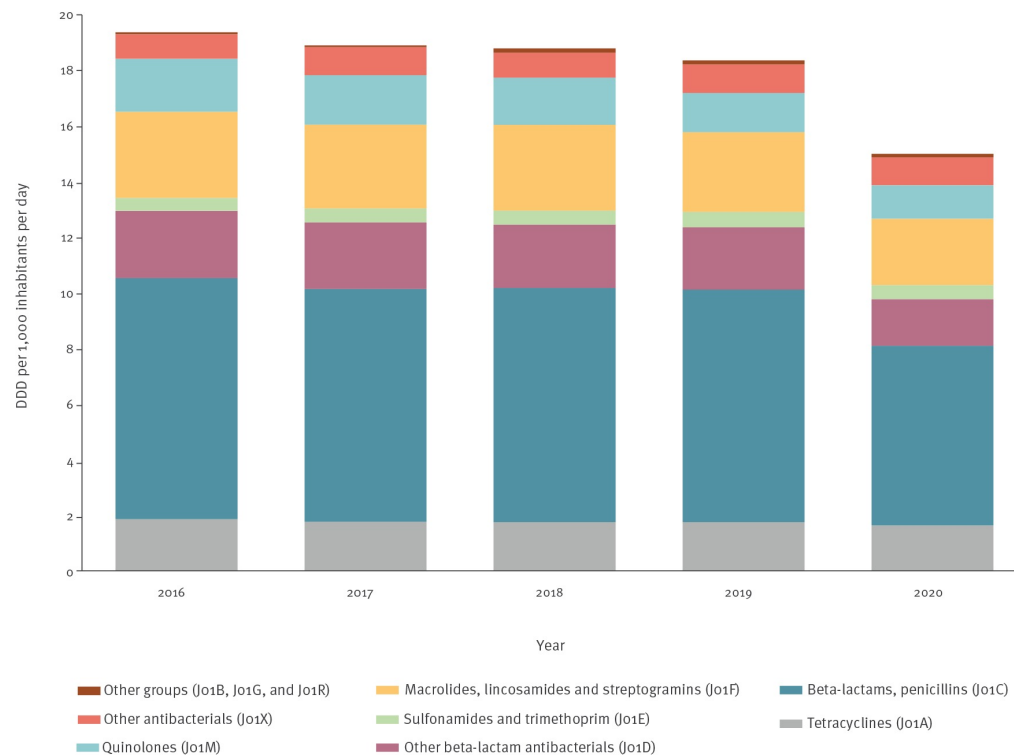


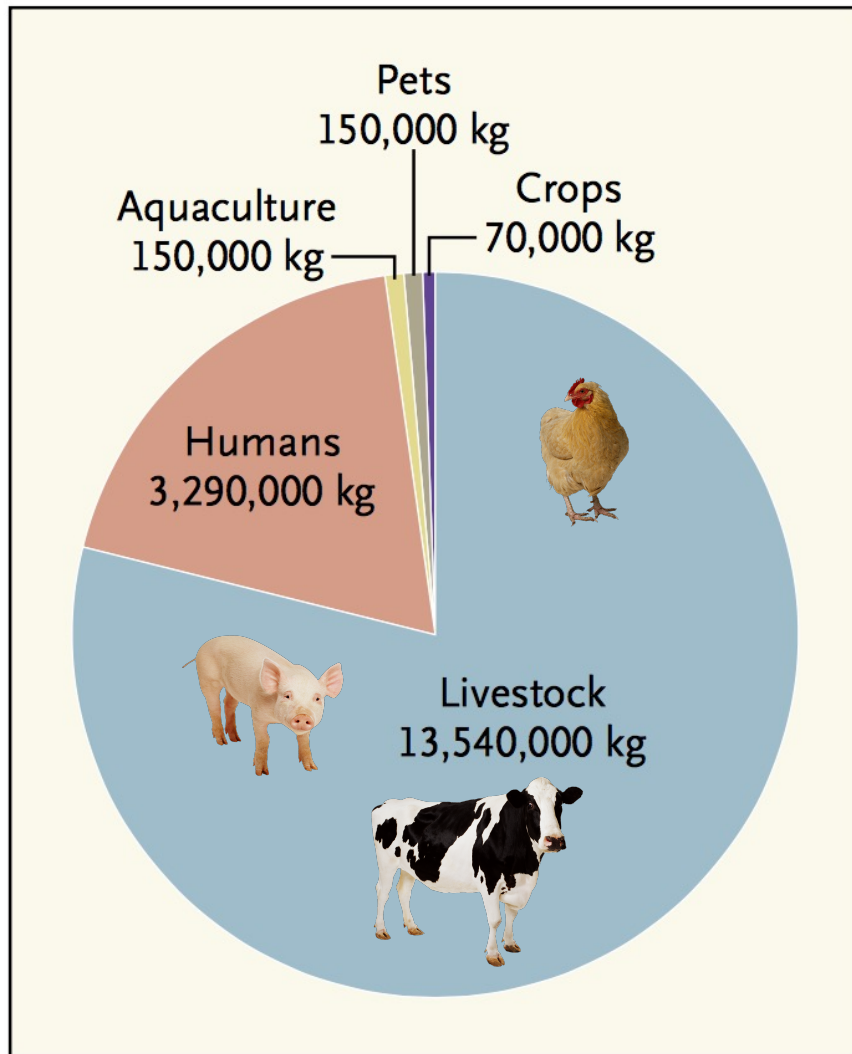
Figure 1. Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community, population-weighted mean, by ATC group, 29 EU/EEA countries, 2016–2020

Citation style for this article: Högberg Liselotte Diaz, Vlahović-Palčevski Vera, Pereira Cátia, Weist Klaus, Monnet Dominique L, ESAC-Net study group. Decrease in community antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020. Euro Surveill. 2021;26(46):pii=2101020. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.46.2101020> Received: 29 Oct 2021; Accepted: 16 Nov 2021

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

# Impiego errato degli antibiotici

- Uso empirico e/o impiego in patologie non di origine batterica
- Utilizzo di farmaci a largo spettro
- Profilassi prolungata
- Mancato completamento del regime terapeutico
- Fiducia inappropriata nella sola chemioterapia
- Posologia e modalità di somministrazione inadeguate



## Estimated Annual Antibiotic Use in the United States.

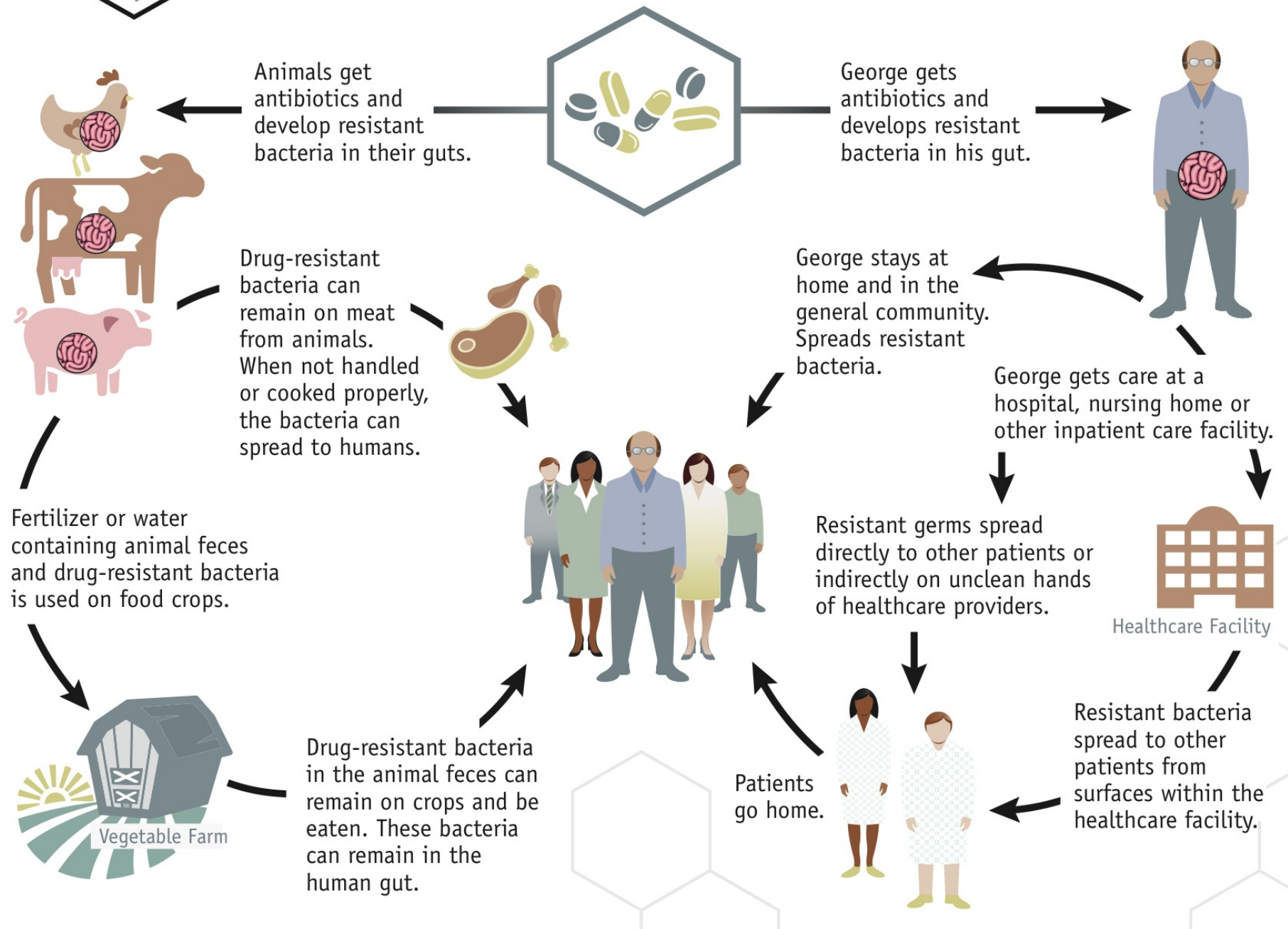
Data are shown as approximate numbers of kilograms of antibiotics used per year.

Regulation (EC) No 1831/2003 of the  
European Parliament and of the  
Council  
of 22 September 2003  
on additives for use in animal nutrition  
(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND  
THE COUNCIL OF THE EUROPEAN  
UNION



# Examples of How Antibiotic Resistance Spreads

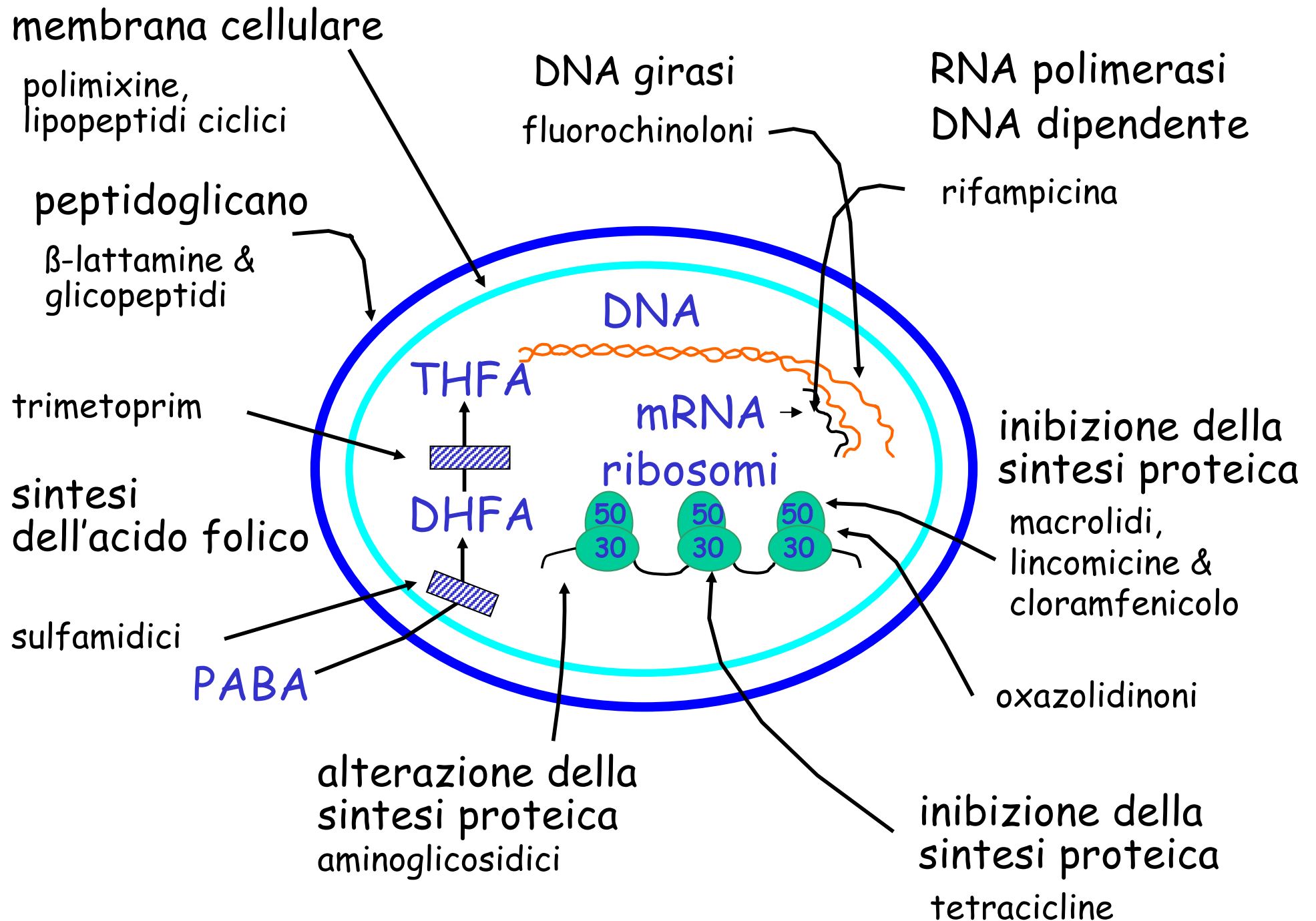


# Impiego errato degli antibiotici

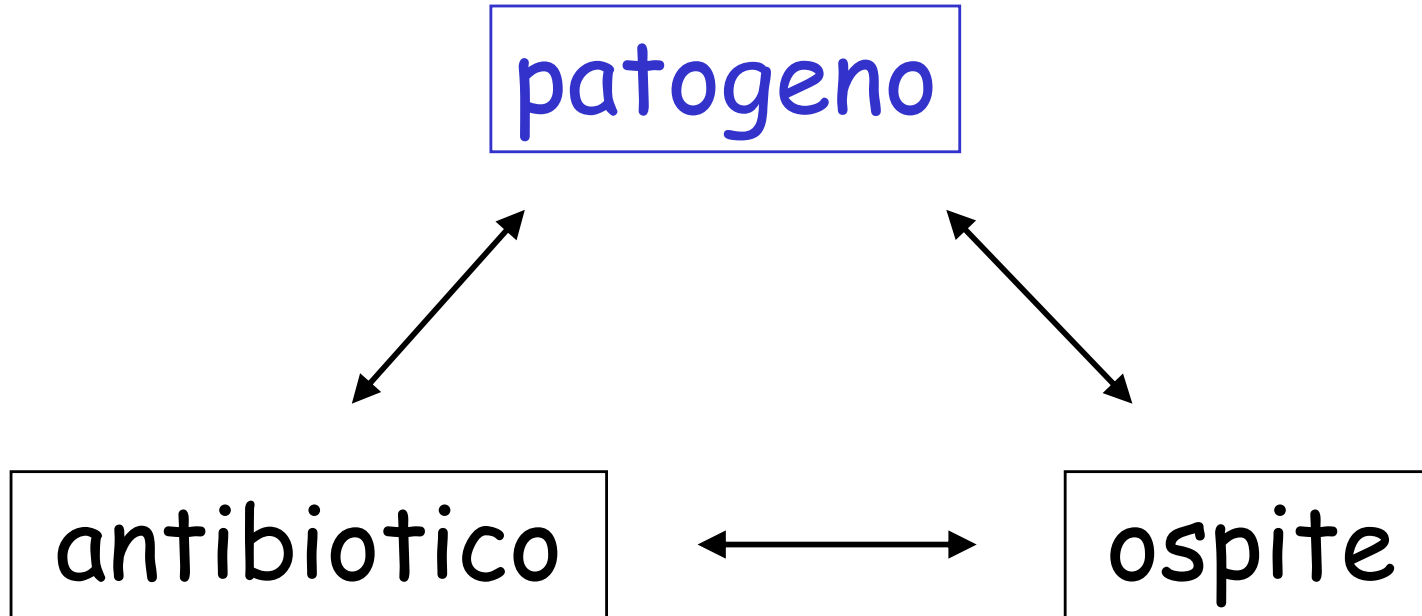
- Uso empirico e/o impiego in patologie non di origine batterica
- Utilizzo di farmaci a largo spettro
- Profilassi prolungata
- Mancato completamento del regime terapeutico
- Fiducia inappropriata nella sola chemioterapia
- Posologia e modalità di somministrazione inadeguate

# Requisiti necessari al successo della terapia antibiotica

- La concentrazione di antibiotico nella sede di infezione deve essere sufficiente a
  - inibire la crescita (batteriostatico)
  - o uccidere (battericida) i batteri
- ma inferiore ai livelli tossici per le cellule umane
- Quindi l'antibiotico dovrebbe essere:
  - selettivo per i batteri
  - poco tossico per l'uomo
  - molto diffusibile in tutti i tessuti, e con una emivita relativamente lunga

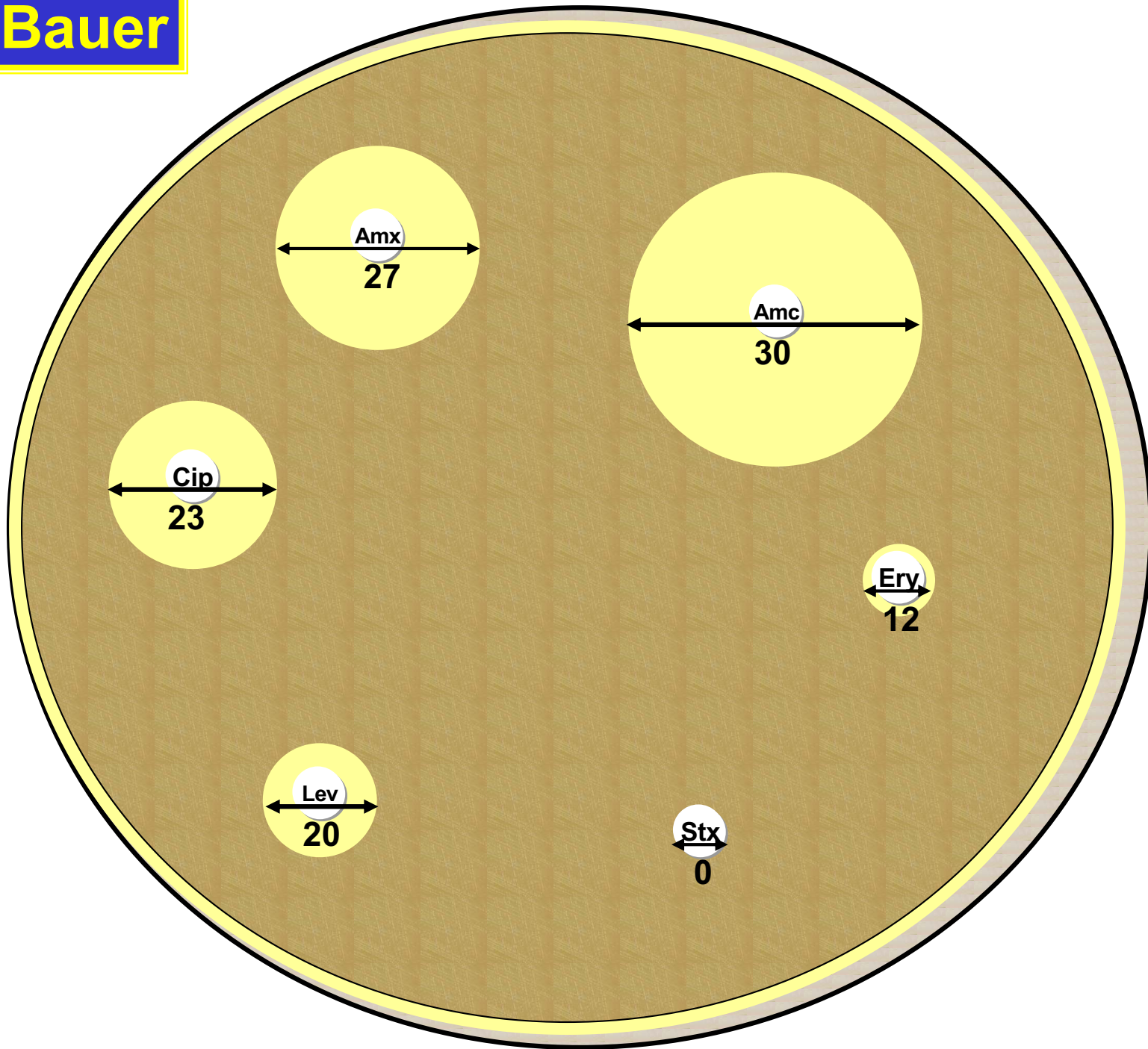


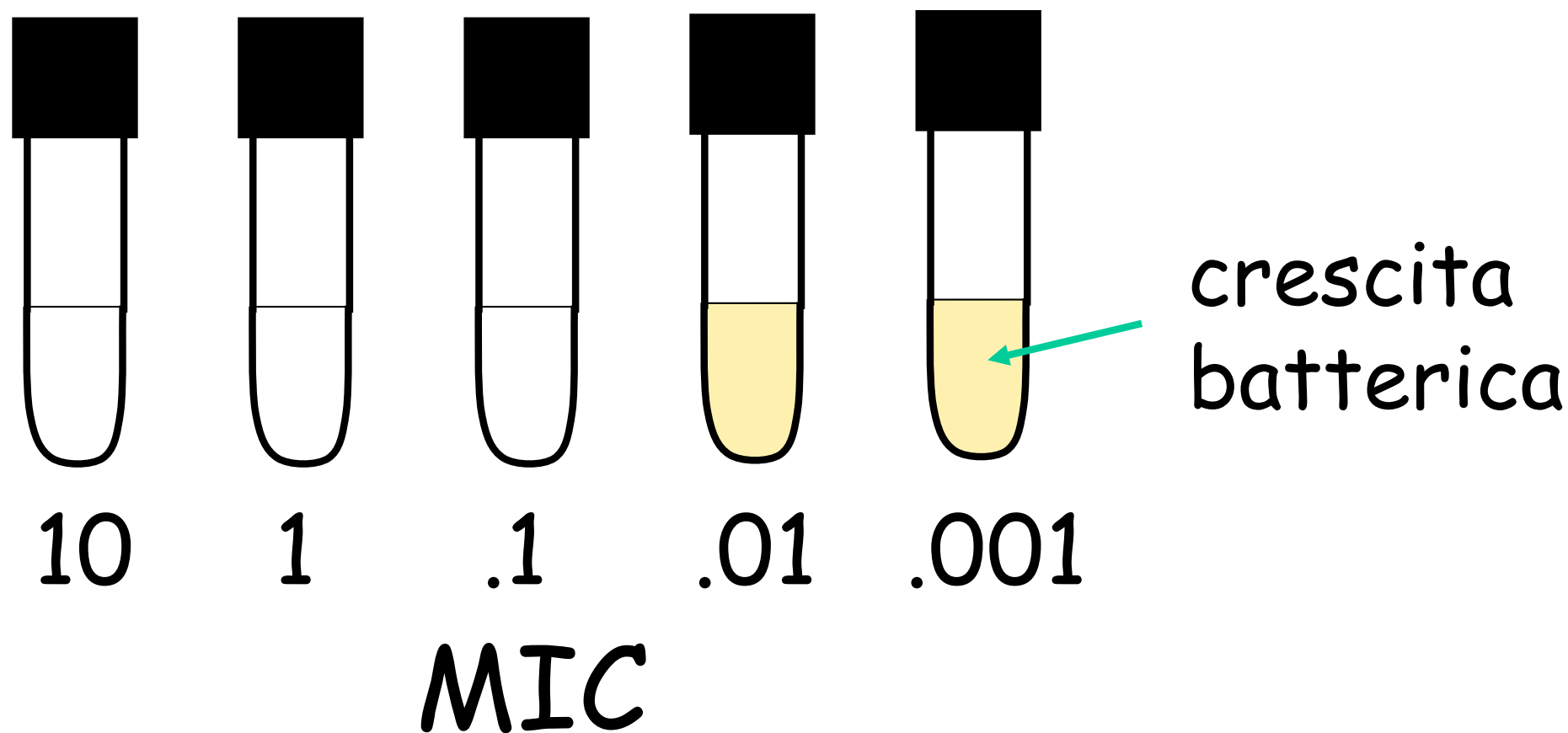
# Scelta dell' antibiotico



- Identificazione del patogeno e test di suscettibilità in vitro
- Caratteristiche del farmaco
- Caratteristiche dell' ospite

# Kirby- Bauer





**MIC** (minimum inhibitory concentration): la più bassa concentrazione di antibiotico che inibisce la crescita dei batteri

**MBC** (minimum bactericidal concentration): la più bassa concentrazione di antibiotico che uccide i batteri

| Enterobacteriaceae                                  |                       |                 |                   |                               |                   | EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 3.1, valid from 2013-02-11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |                       |                 |                   |                               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                     |                       |                 |                   |                               |                   | <p><b>Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method)</b><br/> <b>Medium: Mueller-Hinton agar</b><br/> <b>Inoculum: McFarland 0.5</b><br/> <b>Incubation: Air, 35±1°C, 18±2h</b><br/> <b>Reading: Read zone edges as the point showing no growth viewed from the back of the plate against a dark background illuminated with reflected light.</b><br/> <b>Quality control: <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922</b></p>         |
| Penicillins <sup>1</sup>                            | MIC breakpoint (mg/L) |                 | Disk content (µg) | Zone diameter breakpoint (mm) |                   | Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                     | S ≤                   | R >             |                   | S ≥                           | R <               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <a href="#">Benzylpenicillin</a>                    | -                     | -               |                   | -                             | -                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ampicillin                                          | 8 <sup>1</sup>        | 8               | 10                | 14 <sup>A,B</sup>             | 14 <sup>B</sup>   | <p>1/A. Wild type Enterobacteriaceae are categorised as susceptible to aminopenicillins. Some countries prefer to categorise wild type isolates of <i>E. coli</i> and <i>P. mirabilis</i> as intermediate. When this is the case, use the MIC breakpoint S ≤ 0.5 mg/L and the corresponding zone diameter breakpoint S ≥ 50 mm.</p> <p>B. Ignore growth that may appear as a thin inner zone on some batches of Mueller-Hinton agars.</p> |
| Ampicillin-sulbactam                                | 8 <sup>1,2</sup>      | 8 <sup>2</sup>  | 10-10             | 14 <sup>A,B</sup>             | 14 <sup>B</sup>   | 2. For susceptibility testing purposes, the concentration of sulbactam is fixed at 4 mg/L.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <a href="#">Amoxicillin</a>                         | 8 <sup>1</sup>        | 8               | -                 | Note <sup>C</sup>             | Note <sup>C</sup> | C. Susceptibility inferred from ampicillin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Amoxicillin-clavulanate                             | 8 <sup>1,3</sup>      | 8 <sup>3</sup>  | 20-10             | 17 <sup>A,B</sup>             | 17 <sup>B</sup>   | 3. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanate is fixed at 2 mg/L.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Piperacillin                                        | 8                     | 16              | 30                | 20                            | 17                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <a href="#">Piperacillin-tazobactam</a>             | 8 <sup>4</sup>        | 16 <sup>4</sup> | 30-6              | 20                            | 17                | 4. For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ticarcillin                                         | 8                     | 16              | 75                | 23                            | 23                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ticarcillin-clavulanate                             | 8 <sup>3</sup>        | 16 <sup>3</sup> | 75-10             | 23                            | 23                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                     |                       |                 |                   |                               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <a href="#">Phenoxymethylpenicillin</a>             | -                     | -               |                   | -                             | -                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                     |                       |                 |                   |                               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Oxacillin                                           | -                     | -               |                   | -                             | -                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cloxacillin                                         | -                     | -               |                   | -                             | -                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Dicloxacillin                                       | -                     | -               |                   | -                             | -                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Flucloxacillin                                      | -                     | -               |                   | -                             | -                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                     |                       |                 |                   |                               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <a href="#">Mecillinam (uncomplicated UTI only)</a> | 8 <sup>5</sup>        | 8 <sup>5</sup>  | 10                | 15 <sup>E,F</sup>             | 15 <sup>E,F</sup> | <p>5/E. Mecillinam (pivmecillinam) breakpoints relate to <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i> only.</p> <p>F. Ignore isolated colonies within the inhibition zone for <i>E. coli</i>.</p>                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                     |                       |                 |                   |                               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                     |                       |                 |                   |                               |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

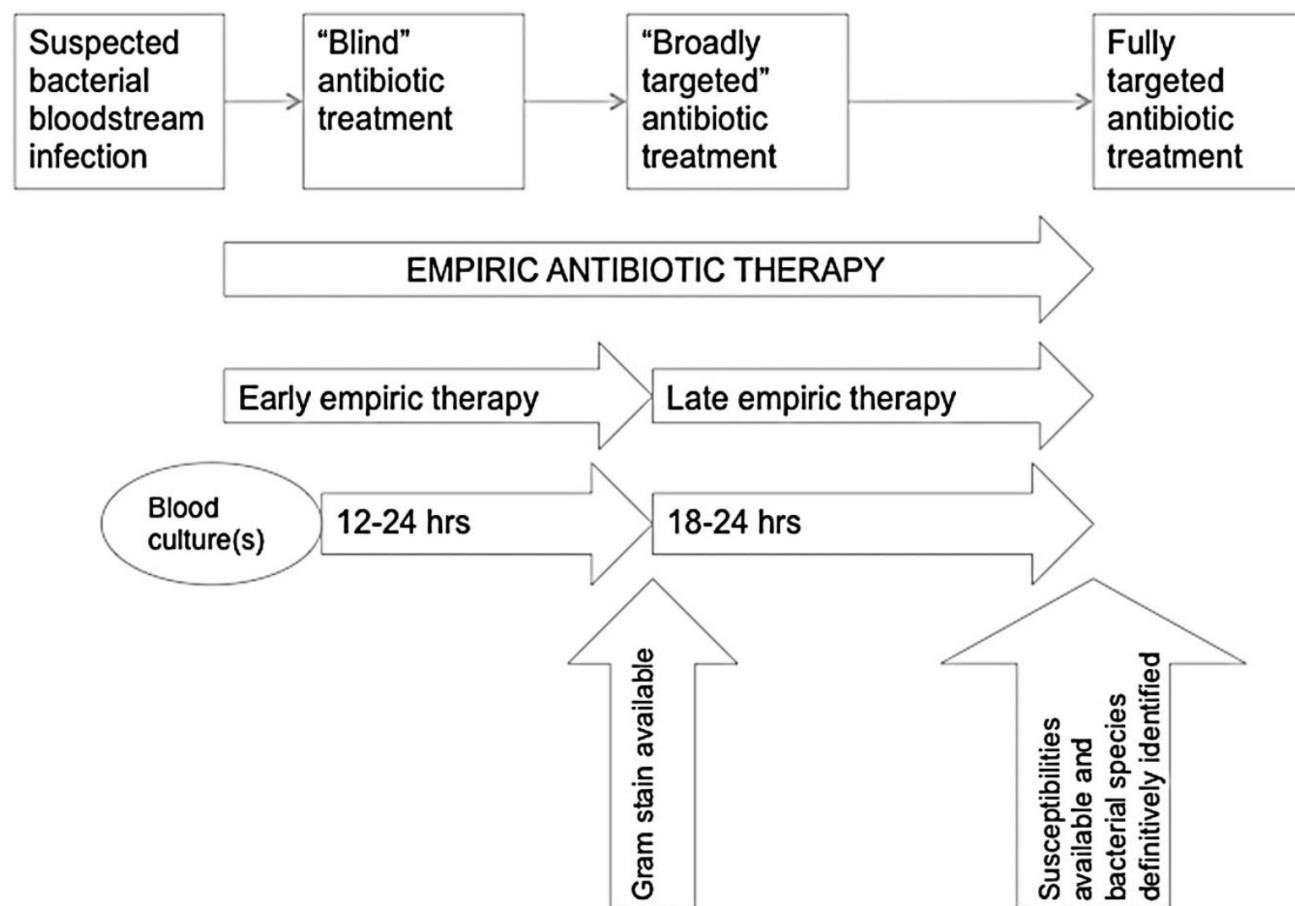
# Come interpretare la MIC

valori preceduti da segno  $\leq$  indicano che la crescita del microrganismo è stata inibita dalla più bassa concentrazione dell'antibiotico utilizzata per il test, esprimono quindi una notevole sensibilità indipendentemente dall'entità del valore numerico

*MIC antibiotico  $X \leq 8$*   
*MIC antibiotico  $Y \leq 0,5$*

# Risposta dell'antibiogramma

- S Sensibile (Predice l'efficacia del farmaco)
- I Intermedio (sensibilità scarsa, il farmaco potrebbe essere efficace solo in alcune sedi d'infezione in cui risulti molto concentrato e a dosaggi elevati)
- R Resistente (improbabile efficacia del farmaco)



**Figure 2** Different stages of empirical antibiotic treatment, depending on available information from microbiological samples.

# L'antibiogramma non è sempre necessario.

Infezioni da microrganismi il cui spettro di sensibilità rispetto all'antibiotico generalmente utilizzato non è cambiato:

- Streptococchi  $\beta$ -emolitici di gruppo A, B, C, G nei confronti delle penicilline

Isolamento di microrganismi in tamponi di sorveglianza

oppure isolamento di flora saprofita:

- *S. pneumoniae*, MRSA in tampone faringeo
- Enterobatteri CRE in tampone rettale di sorveglianza
- Enterococchi o *Strepto viridans* in broncoaspirato

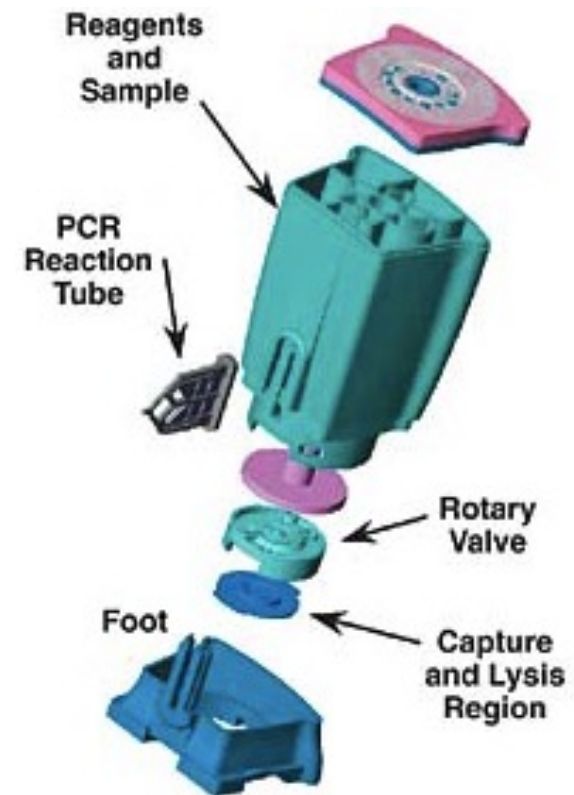
# GeneXpert

GeneXpert automatizza le 3 fasi della real time PCR: preparazione del campione, amplificazione e rilevamento, mediante un sistema avanzato di cartuccia microfluidica. Il software automatico interpreta i risultati qualitativi, visualizzabili mediante le curve di Real Time PCR.

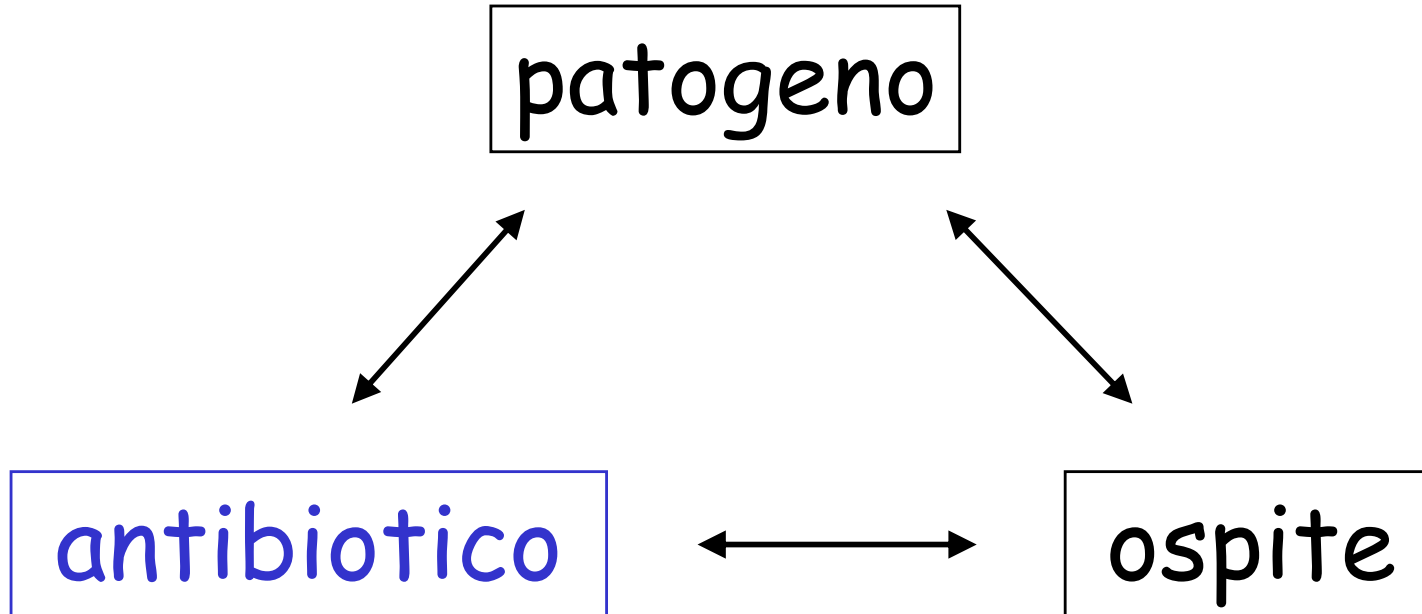


# GeneXpert

- Diagnosi di *Clostridium difficile* produttore di tossina A/B e ceppo ipervirulento
- Identificazione del *Mycobacterium tuberculosis* complex e della resistenza a Rifampicina direttamente da campione
- Identificazione di *Staphylococcus aureus* meticillino resistente e/o meticillino sensibile da emocoltura positiva
- Identificazione di ceppi di Enterobatteri produttori di carbapenemasi, quali *Klebsiella pneumoniae* KPC, NDM, OXA-48, VIM e IMP



# Scelta dell' antibiotico



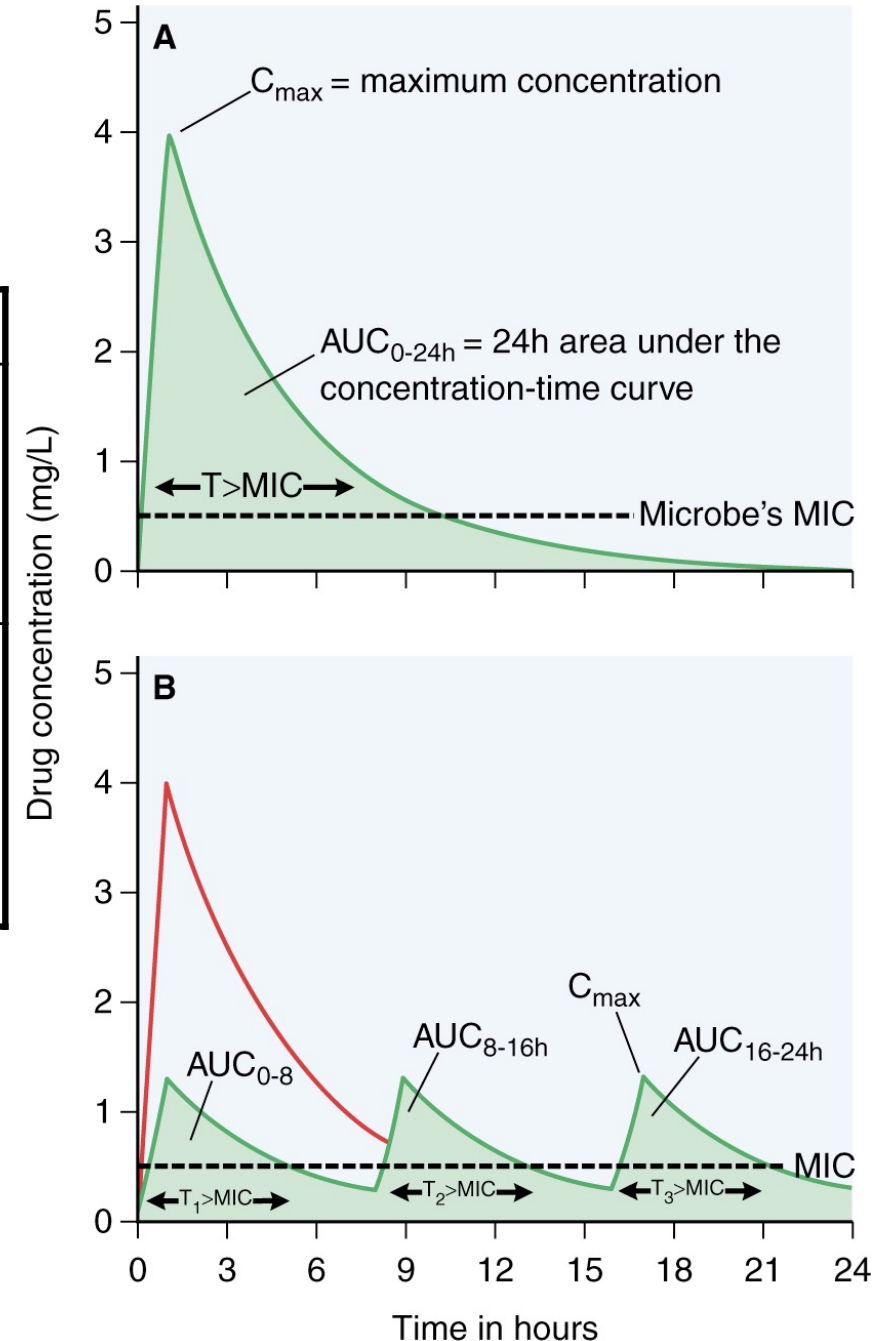
- Test di suscettibilità in vitro
- Caratteristiche del farmaco
- Caratteristiche dell' ospite

# Caratteristiche del farmaco

- Farmacocinetica
- Farmacodinamica
- Tossicità
- Costi

# Farmacodinamica

| Farmaco                                                  | Proprietà                                                   | Parametro                                                                     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Aminoglicosidi<br>Fluorochinolonici<br>Daptomicina       | Uccisione<br>concentrazione<br>dipendente PAE<br>prolungato | Rapporto<br>$C_{max}/AUC$ o<br>$AUC/MIC$                                      |
| Beta lattamine<br>Glicopeptidi<br>Linezolid<br>Macrolidi | Uccisione<br>tempo-<br>dipendente<br>PAE breve o<br>assente | Tempo durante<br>il quale la<br>concentrazione<br>plasmatica<br>supera la MIC |



# Antibiotic Safety



ANTIBIOTICS ARE RESPONSIBLE  
FOR ALMOST

**1** OUT OF **5**

EMERGENCY DEPARTMENT VISITS  
FOR ADVERSE DRUG EVENTS



ANTIBIOTICS ARE THE  
**MOST COMMON CAUSE OF  
EMERGENCY DEPARTMENT VISITS  
FOR ADVERSE DRUG EVENTS  
IN CHILDREN UNDER  
18 YEARS OF AGE.**

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS  
in the United States, 2013



**U.S. Department of  
Health and Human Services**  
Centers for Disease  
Control and Prevention

# Tossicità

- A parità di efficacia scegliere l'antibiotico meno tossico
- farmaci di una stessa classe possono avere tossicità diverse

# Tossicità



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

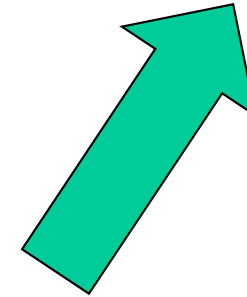
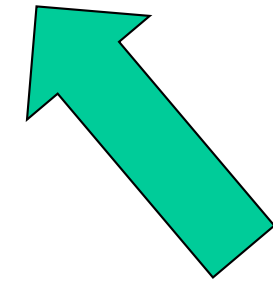
16 Novembre 2018  
EMA/795349/2018

Effetti indesiderati invalidanti e potenzialmente permanenti hanno comportato la sospensione o restrizioni nell'uso di antibiotici chinolonici e fluorochinolonici.

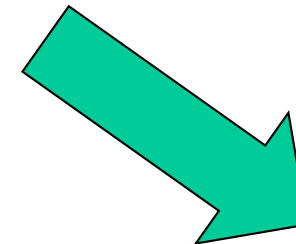
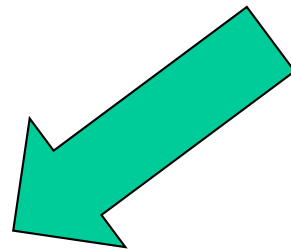
- ritirati dal commercio
  - giugno 1992 Temafloxacin (anemia emolitica, ipoglicemia)
  - giugno 1999 Trovafloxacin e Alatrofloxacin (epatotossicità)
  - ottobre 1999 Grepafloxacin (prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma e rischio di aritmie ventricolari)

Malattie autoimmuni

Asma



Alterazioni del "microbioma"



Allergie

Obesità?

## REVIEW

# Immune-mediated diseases and microbial exposure in early life

H. Bisgaard, K. Bønnelykke and J. Stokholm

*Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood, Health Sciences, University of Copenhagen, and The Danish Pediatric Asthma Center, Copenhagen University Hospital, Gentofte, Copenhagen, Denmark*

PNAS | September 9, 2014 | vol. 111 | no. 36 | 13145–13150



## Commensal bacteria protect against food allergen sensitization

Andrew T. Stefka<sup>a,1</sup>, Taylor Feehley<sup>a,1</sup>, Prabhanshu Tripathi<sup>a</sup>, Ju Qiu<sup>b</sup>, Kathy McCoy<sup>c</sup>, Sarkis K. Mazmanian<sup>d</sup>, Melissa Y. Tjota<sup>e</sup>, Goo-Young Seo<sup>a</sup>, Severine Cao<sup>a</sup>, Betty R. Theriault<sup>f</sup>, Dionysios A. Antonopoulos<sup>e,g</sup>, Liang Zhou<sup>b</sup>, Eugene B. Chang<sup>e</sup>, Yang-Xin Fu<sup>a</sup>, and Cathryn R. Nagler<sup>a,e,2</sup>

Departments of <sup>a</sup>Pathology, <sup>e</sup>Medicine, and <sup>f</sup>Surgery, The University of Chicago, Chicago, IL 60637; <sup>b</sup>Departments of Pathology and Microbiology-Immunology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL 60611; <sup>c</sup>Department of Clinical Research, University of Bern, 3010 Bern, Switzerland; <sup>d</sup>Department of Biology, California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125; and <sup>g</sup>Argonne National Laboratory, Argonne, IL 60439

ARTICLE IN PRESS

FEBS Letters xxx (2014) xxx–xxx



**FEBS**  
*Letters*

journal homepage: [www.FEBSLetters.org](http://www.FEBSLetters.org)



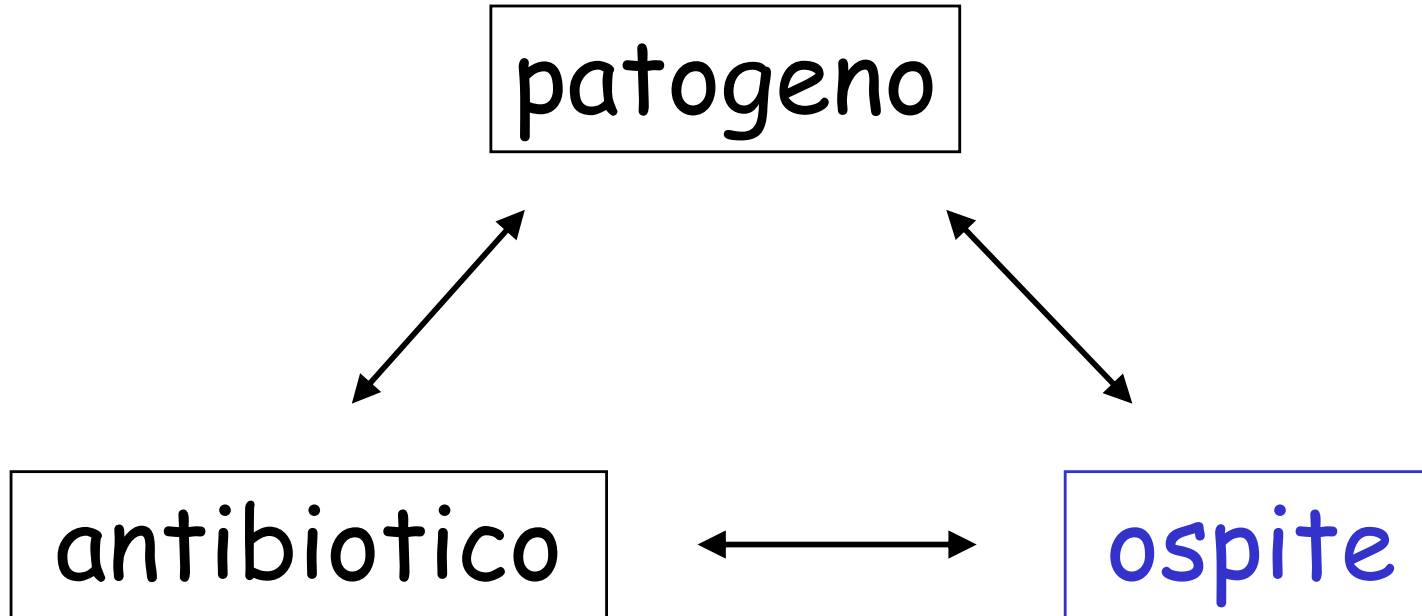
Review

The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens

Severine Cao, Taylor J. Feehley, Cathryn R. Nagler\*

*Department of Pathology and Committee on Immunology, The University of Chicago, 924 East 57th Street, JFK R120, Chicago, IL 60637, United States*

# Scelta dell' antibiotico



- Test di suscettibilità in vitro
- Caratteristiche del farmaco
- Caratteristiche dell'ospite

# Caratteristiche dell'ospite

- Meccanismi di difesa umorale e cellulare
- Fattori locali
  - Pus
  - Raccolte ematiche
  - Corpi estranei
  - pH e anaerobiosi
- Età
- Gravidanza e allattamento
- Fattori genetici
- Malattie concomitanti
- Allergia
- Terapie farmacologiche concomitanti

# Terapia antibiotica di associazione

- Sinergismo
- Effetto additivo
- Antagonismo

# Terapia antibiotica di associazione: indicazioni

- Trattamento iniziale di infezioni gravi ad eziologia sconosciuta
- Terapia di infezioni miste
- Potenziamento dell'attività antimicrobica:
  - Infezioni di difficile trattamento (endocarditi)
  - Inibizione sequenziale di una stessa via metabolica (cotrimossazolo)
  - Beta-lattamine più inibitori delle beta-lattamasi
- Prevenzione dello sviluppo di resistenze
- Riduzione della dose di farmaci molto tossici

# Terapia antibiotica di associazione: svantaggi

- Antagonismo
- Superinfezioni
- Aumentata tossicità e interazioni farmacologiche
- Aumentato costo

# Profilassi delle infezioni

- Deve essere diretta contro uno specifico microorganismo
- Il farmaco ideale dovrebbe essere:
  - Poco tossico
  - Poco costoso
  - Non dovrebbe indurre selezione di organismi resistenti
  - Non dovrebbe essere un farmaco essenziale dell'arsenale terapeutico

# Profilassi delle infezioni

- Profilassi medica



- Profilassi chirurgica

# Profilassi delle infezioni

- Malattie a trasmissione sessuale (gonorrea, sifilide...)
- Tubercolosi
- Febbre reumatica
  - Profilassi primaria
  - Profilassi secondaria
- Meningite da meningococco
- UTI ricorrenti in donne non gravide
- Infezioni da *P. carinii* e micobatteri atipici in pazienti con AIDS
- Celluliti ricorrenti in pazienti con linfedema
- Morsi di gatti o cani
- Influenza A
- Malaria.....

# Profilassi nei pazienti immunosoppressi

- Nei pazienti con HIV-AIDS
  - Quando la conta dei CD4 scende al di sotto di 200 cellule/mm<sup>3</sup>
- Pazienti post-trapianto

# Profilassi dell' endocardite

- Nei pazienti con patologie cardiache associate con un rischio molto alto di evoluzione negativa in caso di endocardite:
  - protesi valvolari cardiache,
  - antecedente endocardite batterica,
  - malformazioni cardiache congenite (malformazioni non corrette, malformazioni corrette completamente con materiale protesico per i primi 6 mesi successivi alla procedura, malformazioni corrette con deficit residuo a contatto con materiale protesico)
  - Pazienti trapiantati che sviluppino una valvulopatia



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/ehp285

ESC GUIDELINES

## Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009)

The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and by the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer

AMA guidelines, updated May 14, 2013

# Profilassi dell' endocardite

- Nei pazienti con patologie cardiache associate con un rischio molto alto di evoluzione negativa in caso di endocardite:
  - che si sottopongono a **procedure odontoiatriche** che prevedono manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti, o perforazione della mucosa
  - Non richiedono profilassi: iniezioni anestetiche attraverso tessuti non infetti, radiografie dentali, applicazione di apparecchi ortodontici rimuovibili, caduta dei denti decidui, sanguinamento per trauma delle labbra o della mucosa orale
  - Nei pazienti che si sottopongono a procedure sulle **vie respiratorie, o su cute, strutture cutanee o tessuti muscoloscheletrici infetti** (non raccomandata per piercing e tatuaggi)
  - La profilassi antibiotica **non è raccomandata** per prevenire l' endocardite infettiva per procedure sul tratto gastrointestinale o genito urinario

# Profilassi dell' endocardite

| Farmaco                                        |                                        | Dosaggio |
|------------------------------------------------|----------------------------------------|----------|
| Procedure dentarie e sulle vie aeree superiori |                                        |          |
| Amoxicillina                                   | 2 g 30-60 min prima della procedura    |          |
| Nei pazienti allergici alle penicilline        |                                        |          |
| Azitromicina o claritromicina                  | 500 mg 30-60 min prima della procedura |          |

# Profilassi chirurgica

- L' 'infezione dell' area chirurgica rappresenta la seconda causa di infezione ospedaliera e la prima nel paziente chirurgico (Bratzler DW et al. Clin Infect Dis 2004).
- Pazienti che sviluppano infezione hanno il 60% di probabilità in più di prolungare la degenza in terapia intensiva, 5 volte la probabilità di essere nuovamente ricoverati, 2 volte la probabilità di decesso (Kirkland KB et al. Infect Control Hosp Epidemiol 1999).
- L' uso profilattico degli antibiotici nei reparti chirurgici riguarda approssimativamente il 40- 50% degli antibiotici prescritti per uso umano (Moss et al. Lancet 1981).

# Classificazione degli interventi chirurgici in base al rischio di infezione

| Intervento         | Caratteristiche                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pulito             | Elettivi, non conseguenti a trauma.<br>Nessuna incisione del tratto digestivo, respiratorio, genitale o urinario.<br>Assenza d' infezioni in atto.<br>Tecnica adeguata di asepsi chirurgica.<br>Chiusura primaria della ferita ed eventuale drenaggio chiuso. |
| Pulito contaminato | Incisione elettiva del tratto digestivo, respiratorio, genitale o urinario.<br>Assenza d' infezioni in atto.<br>Tecnica chirurgica corretta con minima contaminazione.                                                                                        |
| Contaminato        | Apertura di viscere "cavo" con fuoriuscita grossolana del contenuto.<br>Presenza di infiammazione acuta non purulenta.<br>Ferita traumatica recente.<br>Compromissione importante della tecnica di asepsi chirurgica.                                         |
| Sporco             | Presenza di infiammazione acuta purulenta.<br>Ferita traumatica pregressa associata a tessuto necrotico ritenuto.<br>Perforazione di viscere cavo.                                                                                                            |

# Profilassi chirurgica

- Nella chirurgia sporca o contaminata in cui è alto il rischio di infezione (10-30%)
- Nella chirurgia pulita solo quando:
  - Viene impiantata una protesi: l' impianto di qualsiasi materiale protesico aumenta il rischio di infezione della ferita in quanto riduce le difese dell' ospite.
  - Il rischio di infezione è basso, ma l' infezione avrebbe conseguenze troppo gravi: interventi cardiocirurgici con sternotomia mediana, chirurgia polmonare, neurochirurgia (craniotomia), chirurgia vascolare (interventi sull' aorta addominale, incisioni inguinali, protesi vascolari)

**TABELLA 52-1 ■ PROFILASSI ANTIMICROBICA PER ALCUNI INTERVENTI CHIRURGICI**

| REGIONE ANATOMICA           | TIPO DI PROCEDURA                                                                       | ANTIBIOTICI RACCOMANDATI                                                                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Testa e collo</b>        | Neurochirurgia: craniotomia e shunt di fluido cerebrospinale                            | Cefazolina<br>Cefazolina + metronidazolo                                                                                     |
|                             | Chirurgia oncologica contaminata pulita                                                 | Cefuroxima + metronidazolo<br>Ampicillina-sulbactam                                                                          |
| <b>Toracica/cardiac</b>     | Bypass coronarico, inserimento di dispositivi cardiaci                                  | Cefazolina, cefuroxima                                                                                                       |
|                             | Lobectomia, pneumonectomia, resezione polmonare, toracotomia                            | Cefazolina, ampicillina-sulbactam                                                                                            |
|                             | Trapianto di cuore e polmone                                                            | Cefazolina                                                                                                                   |
| <b>Addome</b>               |                                                                                         |                                                                                                                              |
| Gastroduodenale             | Procedure che entrano nel lume GI o nessuna entrata nel GI, ma pazienti ad alto rischio | Cefazolina                                                                                                                   |
| Tratto biliare              | Procedura classica "a cielo aperto"                                                     | Cefazolina, ampicillina-sulbactam, cefoxitina, ceftriaxone, cefotetan                                                        |
| Laparoscopia addominale     | Procedure che presentano un rischio chirurgico più elevato                              | Cefazolina, ampicillina-sulbactam, cefoxitina, ceftriaxone, cefotetan                                                        |
| Appendice ileo-cecale       | Appendicectomia per appendicite                                                         | Cefazolina + metronidazolo, cefoxitina, cefotetan                                                                            |
| Ernia                       | Erniorrafia                                                                             | Cefazolina                                                                                                                   |
| Colon-retto                 | Tutte le procedure                                                                      | Cefazolina + metronidazolo, ampicillina-sulbactam, cefoxitina, ceftriaxone, cefotetan, ceftriaxone + metronidazolo ertapenem |
| Pancreas                    | Trapianto di pancreas e rene-pancreas                                                   | Cefazolina + fluconazolo                                                                                                     |
| <b>Pelvica/ginecologica</b> |                                                                                         |                                                                                                                              |
| Utero                       | Isterectomia                                                                            | Cefazolina, ampicillina-sulbactam, cefoxitina, cefotetan                                                                     |
|                             | Taglio cesareo                                                                          | Cefazolina                                                                                                                   |
| Urologica                   | Strumentazione del tratto inferiore con fattori di rischio per l'infezione              | Fluorochinolone, trimetoprim-sulfametoxazolo, cefazolina                                                                     |
|                             | Pulita: con o senza entrata nel tratto urinario                                         | Cefazolina                                                                                                                   |
|                             | Impianto di protesi                                                                     | Cefazolina + amminoglicosidi, cefazolina, ampicillina-sulbactam                                                              |
|                             | Pulita contaminata                                                                      | Cefazolina + metronidazolo, cefoxitina                                                                                       |
| <b>Ortopedica</b>           | Procedure spinali, riparazione delle fratture dell'anca, sostituzione articolare        | Cefazolina                                                                                                                   |

# Fattori che condizionano la scelta dell' antibiotico a scopo profilattico

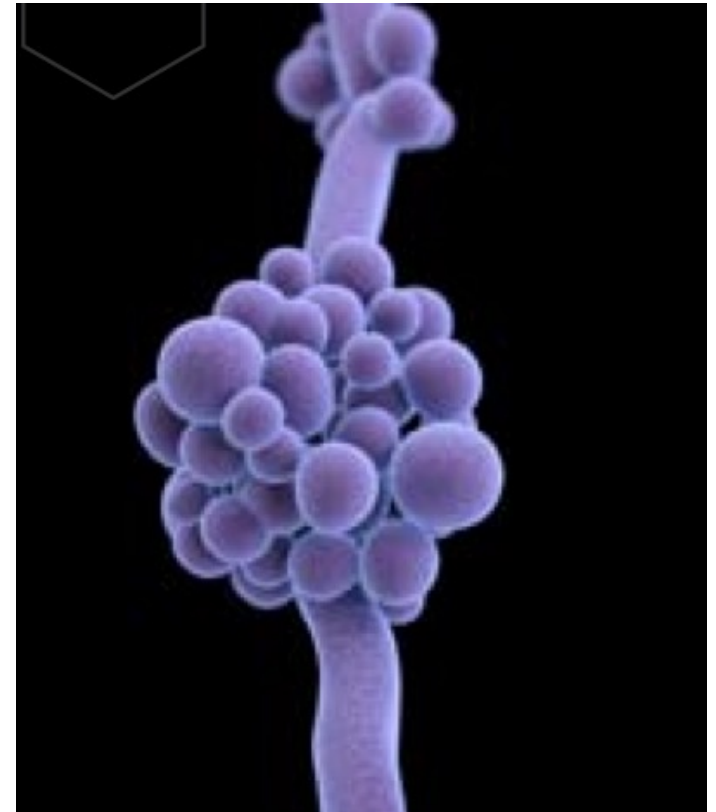
- Spettro di azione adeguato (attivo sui patogeni che causano infezione della ferita)
- Non deve indurre selezione di organismi resistenti
- Non deve essere un farmaco essenziale dell' arsenale terapeutico
- Deve raggiungere concentrazioni adeguate (superiori alle MIC per i patogeni bersaglio) nel sito dell' intervento
- Deve avere una emivita ( $t_{\frac{1}{2}}$ ) che permetta una somministrazione singola
- Deve poter essere somministrato e.v. all' induzione dell' anestesia
- Non dovrebbe avere effetti collaterali
- Dovrebbe essere scarsamente allergenico
- Non deve indurre superinfezioni
- Non deve interagire con altri farmaci somministrati prima dell' intervento.
- Non deve essere costoso

| Farmaco               | Via  | $T_{\frac{1}{2}}$ | Escrezione renale % | Dosaggio |
|-----------------------|------|-------------------|---------------------|----------|
| Cefazolina (Totacef®) | e.v. | 1.8               | 70                  | 2 g      |

- Le concentrazioni efficaci (superiori alle MIC per i patogeni bersaglio) devono essere mantenute per l'intera durata dell'intervento.
- In caso di interventi di durata superiore a 3 h, la maggior parte delle linee guida, pur in assenza di dati inequivocabili, suggerisce di somministrare una dose intraoperatoria (cefazolina 1 g).
- La profilassi antibiotica deve essere limitata al periodo perioperatorio.

# Superinfezione

- Evidenza batteriologica e clinica di una nuova infezione in corso di chemioterapia, come conseguenza della distruzione della microflora normale
- Microorganismi responsabili: enterobatteriacee, *Pseudomonas*, *Clostridium difficile*, *Candida*, altri funghi
- Più frequente con gli antibiotici a largo spettro



# CLOSTRIDIoidES DIFFICILE

THREAT LEVEL **URGENT**



**223,900**  
Estimated cases  
in hospitalized  
patients in 2017



**12,800**  
Estimated  
deaths in 2017



**\$1B**  
Estimated attributable  
healthcare costs in 2017

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) bacteria can cause life-threatening diarrhea. Infections occur most often in people who have taken antibiotics for other conditions. It is the most common healthcare-associated infection.

## WHAT YOU NEED TO KNOW

- While healthcare-associated *C. difficile* cases are decreasing, community-associated cases are not.
- Strategies to reduce *C. difficile* infections include improving antibiotic use, infection control, and healthcare facility cleaning and disinfection.
- *C. difficile* infections are more common and tend to be more severe in older patients.

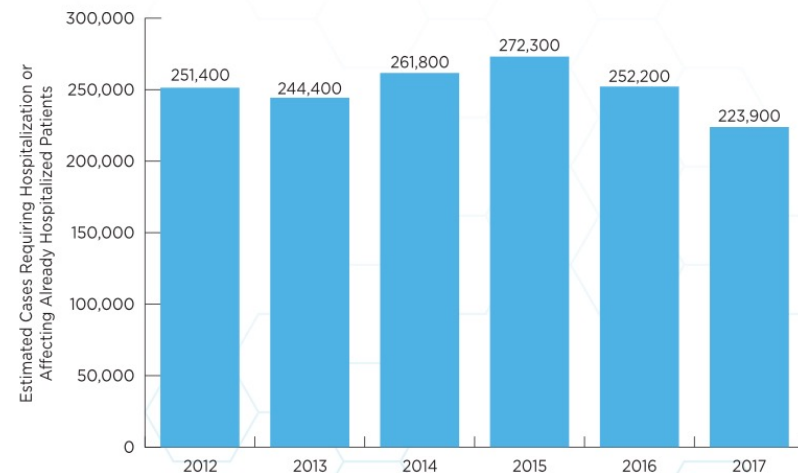
Previously *Clostridium difficile*. Also called *C. diff*. Cost includes hospital-onset cases only.



U.S. Department of  
Health and Human Services  
Centers for Disease  
Control and Prevention

## CASES OVER TIME

Continued appropriate infection control, antibiotic use, and diagnostic testing are important to maintain decreases in *C. difficile* cases.



**E** Mortality due to pathogens with drug-resistant strains

