



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia**

Tesi di Laurea

***“Basse dosi di antibiotico selezionano ceppi batterici resistenti.
L'esempio del cotrimossazolo in emato-oncologia pediatrica”***

Relatore

Prof. Elio Castagnola

Candidato

Alfredo Ghe'

anno accademico 2022/2023

Indice

1. Introduzione

- 1.1 Le antibiotico-resistenze: un problema di salute pubblica
- 1.2 Basse dosi di antibiotico e resistenze batteriche
- 1.3 Infezioni batteriche nel paziente emato-oncologico pediatrico
- 1.4 Le batteriemie
- 1.5 Chemioprolifassi antinfettiva
- 1.6 Il Cotrimossazolo
- 1.7 Obiettivo della tesi

2. Pazienti e metodi

- 2.1 Target popolazione e microbiologico
- 2.2 Analisi statistica

3. Risultati

- 3.1 Dati relativi ai pazienti
- 3.2 Microbiologia
- 3.3 Analisi

4. Discussione

5. Conclusioni

6. Bibliografia

7. Ringraziamenti

1. Introduzione

1.1 Le antibiotico-resistenze: un problema di salute pubblica

Gli antibiotici hanno contribuito a modificare la mortalità dei pazienti con infezione fin dall'inizio della loro introduzione¹: durante il ventesimo secolo, secondo i dati USA e WHO, la percentuale di deceduti per infezioni è crollata dal 50% a meno del 10%¹. Il primo farmaco prodotto con uno scopo di chemioterapia antiinfettiva si deve a Paul Ehrlich il quale utilizzò il neo-salvarsan contro il *Treponema pallidum*.² Tuttavia, la prima classe di antibiotici ad ampio spettro utilizzata nella comune pratica clinica è rappresentata dai sulfonamidi, ancora utilizzati al giorno d'oggi². La quasi contemporanea scoperta della penicillina nel 1928³, ad opera di Alexander Fleming, ha dato inizio alla “golden age” antibiotica. Dal 1940 al 1960 gran parte delle classi antibiotiche sono state scoperte⁴, portando a un aumento della disponibilità terapeutica contro diversi patogeni. Tuttavia, già nella metà del 1950 in Giappone⁴ fu indentificato un inaspettato meccanismo di resistenza su base genetica a trasmissione orizzontale, attraverso la coniugazione plasmidica⁵ che avrebbe minato profondamente l'efficacia di vari farmaci e obbligato scienziati di tutto il mondo a trovare valide alternative.

Si viene dunque a delineare un quadro a due binari paralleli: da un lato lo studio di nuove classi di antibiotici e approfondimento di quelle già esistenti, dall'altro l'avanzata quasi implacabile dell'antibiotico resistenza che ricopre un problema moderno di salute pubblica globale. Un esempio paradigmatico di questa “doppia corsa” si evidenzia tra l'impiego dei β lattamici e il parallelo aumento del numero di enzimi β -lattamasi identificato a partire dal 1970⁴.

Nelle ultime decadi si sono distinti numerosi patogeni che hanno acquisito molteplici meccanismi di resistenza a multiple classi di antibiotici, ottenendo l'appellativo di patogeni MDR “multiple drugs resistant”. A tal proposito, l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2017 ha pubblicato una lista di molteplici famiglie di batteri classificati in critica, alta e media priorità per la ricerca di nuovi antibiotici al fine di contrastarli. Tra questi spicca il gruppo cosiddetto “ESKAPE”⁶, costituiti da *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e altri *Enterobacterales* a cui secondo alcuni andrebbe aggiunto *Clostridioides difficile* (ESCAPE). L'acquisizione delle resistenze geniche da parte degli ESKAPE ha

ridotto le opzioni di trattamento per infezioni gravi, aumentato il carico di malattia e il tasso di mortalità dovuto al fallimento terapeutico⁶.

La situazione mondiale rispetto alla resistenza antibiotica è allarmante: nel 2019 sono stati stimati 4,95 milioni di decessi attribuiti direttamente all'antibiotico resistenza e, di queste, 1 milione direttamente correlata agli ESKAPE⁷.

Lo sviluppo di nuove classi antibiotiche, giuntamente a nuovi investimenti economici e a una maggiore responsabilità collettiva, costituiranno le basi per contrastare questo fenomeno dirompente.

1.2 Basse dosi di antibiotico e resistenze batteriche

Nelle ultime decadi, l'incremento di ceppi patogeni resistenti alle convenzionali terapie ha reso necessario un corretto management delle terapie antibiotiche. Questo concetto si esprime nell'antimicrobial stewardship: serie di interventi coordinati, che hanno lo scopo di promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e che indirizzano nella scelta ottimale del farmaco, della dose, della durata della terapia e della via di somministrazione. L'uso prudente e appropriato dei farmaci si rivela la strategia cardine al fine di non peggiorare la situazione di antibiotico resistenza odierna.

Gli elementi di farmacocinetica, intesi come assorbimento, biodisponibilità, distribuzione, metabolismo, escrezione, insieme alla farmacodinamica, influenzano e guidano le scelte riguardo la tipologia di farmaco e il relativo dosaggio. Un parametro fondamentale nella lotta ai patogeni è la "MIC" (minimum inhibitory concentration) la quale rappresenta la concentrazione minima (spesso espressa in $\mu\text{g/mL}$) di un antibiotico in grado di inibire la crescita di un determinato batterio. Queste soglie microbiologiche vengono periodicamente aggiornate dalla "EUCAST"⁸ (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

L'utilizzo di basse dosi di antibiotico può portare a un livello di concentrazione del farmaco al di sotto della soglia minima inibente, provocando due effetti principali: la mancata eradicazione del patogeno e la selezione di ceppi resistenti. L'esposizione dei batteri a concentrazioni sotto MIC può esacerbare la risposta del biofilm cellulare prodotto dalle colonie patogene. Un livello farmacologico inadeguato

porta a una selezione di una nicchia “protetta” all’interno del biofilm batterico alimentando i meccanismi di mutazione e resistenza^{9,10}.

Risulta fondamentale adottare un dosaggio adeguato al fine di evitare lo sviluppo di resistenze come, come già avvenuto per alcuni antibiotici^{10,11}.

1.3 Infezioni batteriche nel paziente emato-oncologico pediatrico

In ambito pediatrico-oncologico le infezioni rappresentano uno dei più grandi ostacoli alla cura del paziente e la loro gravità è strettamente correlata con l’aggressività dei regimi chemioterapici¹². È dimostrato che l’incidenza delle infezioni sia direttamente correlata alla conta granulocitaria, ritrovando nella neutropenia il più noto fattore di rischio¹³. La neutropenia febbrile rimane una frequente complicazione dei pazienti in trattamento chemioterapico, nonostante i progressi di prevenzione infettiva. È definita come un episodio febbrile superiore o uguale a 38,3 °C, o superiore a 38 °C per almeno un’ora, accompagnato da una conta assoluta di neutrofili < 500/μL¹⁴ o <1000/μL ma in rapida discesa.

Il trattamento antibiotico empirico, cioè la somministrazione di antibiotici ad ampio spettro iniziata prima di conoscere i risultati delle colture e di eventuali antibiogrammi, risulta di fondamentale importanza per la sopravvivenza del paziente e la riduzione della morbilità e l’utilizzo di una monoterapia con un β-lattamico anti *Pseudomonas*, o un carbapeneme, sono raccomandati e linee guida internazionali come terapia iniziale^{15,16}.

Molti studi testimoniano che l’incidenza di infezioni in bambini affetti da leucemia/linfoma, soggetti a trattamenti chemioterapici maggiormente aggressivi, è superiore rispetto a bambini colpiti da tumori solidi¹⁷.

Inoltre, l’aumento di incidenza di infezioni nei pazienti oncologici è correlato all’utilizzo del catetere venoso centrale (CVC)¹⁸. Relativamente a questi dispositivi, il CVC a singolo lume si è dimostrato più performante rispetto al CVC a doppio lume in termini di complicazioni. Si rivela fondamentale la corretta gestione di questi dispositivi poiché in presenza di alcune circostanze cliniche, come la

scarsità di accessi venosi o la presenza di condizioni ad alto rischio, può divenire impossibile o molto difficile la rimozione degli stessi¹⁹.

Inoltre, è importante considerare la possibilità che il paziente presenti condizioni predisponenti come: deficit immunitari riguardanti la funzione dei linfociti, la produzione di immunoglobuline, fattori del complemento, compresenza di patologie autoimmuni. Questi fattori possono coesistere nel quadro clinico rendendo difficile attribuire nel dettaglio il singolo peso di ogni fattore di rischio nella patogenesi delle complicanze infettive.

1.4 Batteriemie

La presenza di batteri a livello del torrente ematico (BSI, *blood stream infection*) rappresenta una delle complicanze più comuni e temibili in pazienti emato-oncologici sottoposti a chemioterapia o trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSC, *hematopoietic staminal cells*). Nell'ultima fase del XX secolo e l'inizio del XXI l'eziologia delle batteriemie è stata appannaggio dei Gram positivi, in particolare da stafilococchi coagulasi-negativi. Tuttavia, l'ampio uso, spesso anche inappropriato, di farmaci antimicrobici favorisce la selezione di ceppi resistenti rappresentata in particolare dai Gram negativi (GN) multi-resistenti (MDR, *multi drug resistance*), che hanno cominciato ad essere isolati frequentemente in questi pazienti. Studi effettuati sulle batteriemie in pazienti adulti oncologici hanno evidenziato un aumento di incidenza delle infezioni da GN, indipendentemente dalla presenza di neutropenia²¹. Anche i dati riguardo i pazienti pediatrici seguono questa tendenza: circa metà dei casi delle BSI sono rappresentati da GN, dove ritroviamo le *Enterobacterales* come le più frequentemente descritte.

Inoltre, da un uno studio retrospettivo internazionale, emergono dati preoccupanti riguardo le resistenze antibiotiche sviluppate da questi patogeni: circa 20% mostrano resistenza a ceftazidime, cefepime, piperacillina-tazobactam e ciprofloxacina; 9% sono resistenti a meropenem²².

1.5 Chemioprolassi antiinfettiva

Le batteriemie sono più frequenti in bambini emato-oncologici, affetti da leucemia mieloide acuta (LMA) e leucemia linfatica acuta (LLA) sottoposti a trattamento chemioterapico e pazienti riceventi trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*hematopoietic stem cell transplantation: HSCT*)^{23 24 25,26}

La profilassi antibatterica sistemica è stata a lungo considerata un utile strumento per prevenire queste infezioni. Tuttavia, il suo utilizzo deve essere guidato da un'attenta valutazione del rapporto rischio beneficio: si assiste a una potenziale riduzione di febbre, batteriemie, sepsi, e infezioni gravi, associato però ad un aumento delle infezioni da *Clostridioides difficile*, malattie invasive da funghi, tossicità iatrogena e antibiotico resistenza.

In pediatria la profilassi antibatterica è stata poco studiata e sono disponibili pochi trials randomizzati in doppio cieco, per cui la maggior parte dell'esperienza e dei dati sono basati sull'uso nell'adulto. Le linee guida europee più recenti¹⁵ stilano una serie di raccomandazioni al fine di rendere omogeneo l'approccio clinico alla profilassi e alla terapia della neutropenia febbrile e in particolare la profilassi antibatterica di routine non è raccomandata in pazienti pediatrici con linfoma, riacutizzazione di leucemia acuta o pazienti con neutropenia durante lo stage di pre-engraftment per HSCT.

In pazienti clinicamente stabili, con basso rischio di infezioni resistenti, è indicato un iniziale trattamento empirico con un β -lattamico (non carbapeneme) anti-pseudomonas insieme a un inibitore delle β -lattamasi o una cefalosporina di quarta generazione.

In pazienti clinicamente instabili, anche con basso rischio di patogeni resistenti, è raccomandato l'utilizzo dei carbapenemi. Inoltre, in un paziente inizialmente instabile stabilizzato con una terapia empirica, non è indicato una modifica del trattamento, pur presentando emocolture negative.

È importante considerare la de-escalation della terapia iniziale in pazienti stabili dopo 72-96 ore, includendo: l'interruzione di qualsiasi aminoglicoside, fluorochinolone, colistina o qualsiasi antibiotico diretto contro batteri Gram positivi resistenti; modifiche a uno spettro più ristretto, ad esempio utilizzando un β -lattamico (non carbapeneme) con inibitore delle β -lattamasi in pazienti inizialmente trattati con un carbapeneme.

In un paziente con FUO (fever of unknown origin) considerare la strategia di de-escalation dopo ≥ 72 ore di antibiotici endovena se il paziente è stato emodinamicamente stabile dalla presentazione ed è stato apiretico per 24-48 ore.

Queste strategie si rivelano di fondamentale importanza nella lotta ai patogeni in pazienti pediatrici emato-oncologici, e l'antimicrobial stewardship ha dimostrato la sua importanza anche in ambito dell'oncologia pediatrica²⁷.

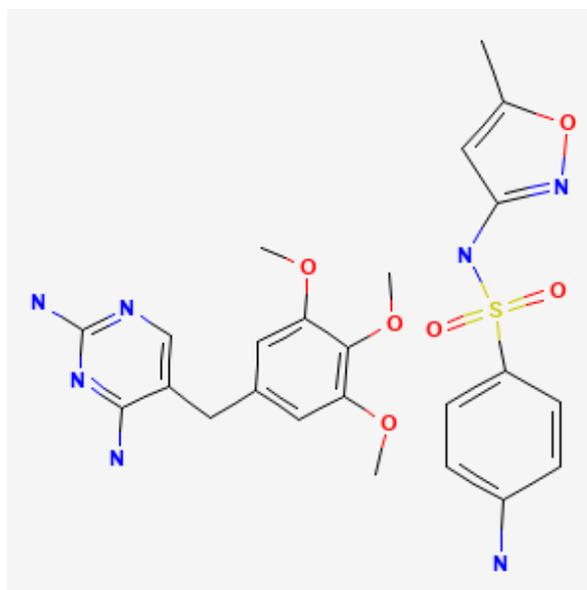
Tuttavia, resta la necessità di eseguire una profilassi per alcune infezioni particolari come la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP; in precedenza nominato *P.carinii*), frequente in pazienti sottoposti a chemioterapia, specie con l'uso di steroidi, o a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche che possono presentare grave immunosoppressione post attecchimento per ritardata ricostituzione del sistema immunitario o per terapie immunosoppressive per la gestione della malattia da trapianto versus l'ospite (GvHD, *graft versus host disease*)²⁸. Nelle ultime due decadi l'utilizzo delle terapie ha esposto maggiormente i pazienti a un aumentato il rischio di sviluppare PJP. Questo include l'uso di sostanze che provocano deplezione di linfociti (ad esempio: analoghi delle purine, rituximab²⁹, alemtuzumab e bendamustina), procedure di deplezione di linfociti T (selezione dei CD34+). Inoltre, pazienti non neutropenici ricevuti corticosteroidi per un lungo periodo di tempo (es. prednisone ≥ 20 mg/die per > 4 settimane)³⁰ o in trattamento con farmaci biologici (es. anti-TNF α) hanno un rischio sostanziale e possono essere ugualmente ottimi candidati per la profilassi della PJP²⁰.

La profilassi di questa importante complicanza delle terapie antineoplastiche e dei trapianti di midollo viene effettuata con la somministrazione di basse dosi di cotrimossazolo con schemi variabili di 1 o 3 giorni/settimana per una durata variabile, fino a mesi/anni³¹.

1.6 Il Cotrimossazolo

Il cotrimossazolo (TMP-SMX) è un antibatterico costituito da una combinazione tra sulfametossazolo e trimetoprim in rapporto di 5:1 rispettivamente. I rapporti di dosaggio tra i due farmaci sono stabiliti per raggiungere a livello dei tessuti un rapporto di 20:1, rapporto per cui il farmaco risulta efficace. Questi due farmaci nascono come batteriostatici ma utilizzati insieme ottengono un effetto sinergico battericida; entrambi agiscono sulle tappe per la sintesi dell'acido folico. Il sulfamidico agisce sulla tappa più precoce: Pteridina + PABA (acido para-aminobenzoico) → Acido di-idropteroico + glutammato. Il trimetoprim inibisce la tappa successiva: Acido di-idrofolico → Acido tetraidrofolico, (Figura 1).³²

Figura 1 : Cotrimossazolo: formato da una molecola di trimetoprim (a sinistra) e sulfametossazolo (a destra)³³.



Il TMP-SMX, pur non essendo recente, riveste ancora un ruolo importante per diversi tipi di infezioni come: esacerbazioni acute di bronchiti croniche, otite media, infezioni renali e del tratto urinario, infezioni del tratto digerente da *Shigella*, da *Salmonella thyphi e parathyphi*, trattamento e profilassi della polmonite da PJP. Tra i Gram positivi inclusi nello spettro di azione ritroviamo: *Staphylococcus aureus*, anche meticillino-resistente (MRSA³⁴), streptococchi, *Clostridioides spp*, *Nocardia spp*.

Possiede inoltre attività anche su GN come *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Moraxella catarrhalis*, *Vibrio cholerae*, *Chlamydia trachomatis* e su alcuni protozoi come i plasmodi della malaria e *Toxoplasma gondii*.

Questo farmaco si rivela fondamentale nella prevenzione e cura della PJP sia nell'adulto che nel bambino. La profilassi è di norma indicata, in adulti e bambini, in condizioni in cui vi sia una riduzione in termini assoluti o funzionali dei linfociti T, come per esempio in pazienti con:

- Leucemia linfatica acuta
- Trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allogenic HSCT)
- Terapia con alemtuzumab
- Terapia con fludarabina/ciclofosfamide/rituximab
- Terapia con steroidi (>20mg/die di prednisone per 4 settimane)
- Solo nel bambino: SCID, Sindrome di Wiskott-Aldrich, agammaglobulinemia X-linked, immunodeficienza con deficit HLA II²⁰

Nel paziente pediatrico il dosaggio profilattico è 2,5 mg/kg (riferito a trimetoprim, con un dose massima di 160 mg/dose) per due volte al giorno con schemi settimanali differenti ^{20,35}.

Gli effetti collaterali, estremamente rari a dosaggi ordinariamente utilizzati per la profilassi, includono: febbre, rash da ipersensibilità, cefalea, nausea, vomito, neutropenia (la somministrazione simultanea di acido folico può ridurre l'incidenza), pancitopenia, meningite, nefrotossicità (sono necessari aggiustamenti di dose con una clearance della creatinina < 30 mL/min), epatite, ipoglicemia, iperkaliemia e anafilassi³⁶.

1.7 Obiettivo della Tesi

Scopo dello studio è valutare l'eventuale associazione tra lo sviluppo di resistenze a TMP/SMX nei GN isolati su emocolture e la profilassi antipneumocistici con basse dosi di TMP/SMX.

Obiettivi secondari dello studio:

- Valutazione del ruolo dello schema settimanale di profilassi sull'insorgenza di resistenze (nel sottogruppo dei pazienti in profilassi).
- Descrivere l'epidemiologia delle batteriemie da GN nei reparti presi in analisi.

2. Pazienti e metodi

2.1 Target di popolazione e microbiologico

Studio retrospettivo, monocentrico e osservazionale condotto presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini (IGG) nel periodo dal 01/01/2017 al 31/12/2022, sulla resistenza al TMP-SMX nelle batteriemie da GN in rapporto all'assunzione o meno di profilassi a basso dosaggio con questo farmaco.

Gli episodi analizzati sono stati quelli con isolamento di batteri GN da emocoltura in pazienti pediatrici ricoverati al momento della diagnosi batteriemia in reparti a cui normalmente afferiscono i pazienti emato-oncologici (sottoposti a profilassi secondo procedure di Istituto), ovvero Ematologia, Trapianto di Midollo Osseo, Oncologia, Rianimazione Pediatrica, Malattie Infettive. Gli eventuali episodi ripetuti e dovuti allo stesso patogeno nello stesso paziente sono stati inclusi quando tra i due fossero trascorsi almeno 15 giorni. Nel caso di secondo evento da patogeno differente, non è stato imposto alcun limite temporale. Sono stati esclusi gli isolamenti di *Pseudomonas* spp., in quanto intrinsecamente resistente a TMP-SMX.

Gli agenti eziologici sono stati identificati tramite spettrometria di massa con tecnologia MALDI TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight*). Una volta isolato l'agente, sono state utilizzate le card Sensytititer® al fine di determinare la *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC). Per le definizioni di sensibilità e resistenza sono stati presi come riferimento i criteri della *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). In caso di valori di MIC interpretati con Increased Dose (I) o sul valore di breakpoint, sono stati considerati come sensibili, in quanto in Istituto la terapia antibiotica viene di regola prescritta con le dosi massimali.

I batteri GN sono stati suddivisi in due categorie: enterobatteri vs GN non fermentanti il glucosio.

Per ogni episodio sono stati raccolti i seguenti dati clinici e demografici: età all'emocoltura positiva, sesso, malattia di base, eventuale trapianto di cellule staminali, eventuale profilassi con trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) e schema di somministrazione, motivo di ricovero, reparto di ricovero,

sensibilità del patogeno isolato a TMP-SMX. Tutti i dati sono stati anonimizzati in accordo con la policy sulla protezione dei dati personali della *European Union Data Protection Rules*.

Gli schemi di profilassi adottati dall'Istituto sono i seguenti: trimetoprim, 5 mg/kg in 2 somministrazioni ogni 12 h / 1 volta a settimana o 5 mg/kg in 2 somministrazioni ogni 12 h/ 3 volte a settimana. Dal Gennaio 2017 ad Ottobre 2022 l'Istituto ha utilizzato la profilassi monosettimanale mentre da Novembre 2022 si è passati ad una profilassi trisettimanale.

2.2 Analisi statistica

Inizialmente è stata effettuata un'analisi descrittiva dei dati riportando le variabili qualitative in termini di valori assoluti e percentuali e le variabili quantitative in termini di mediana con inter-quartile range (IQR) e range (valore minimo e massimo). È stata applicata un'analisi bivariata per effettuare il confronto delle batteriemie resistenti a TMP-SMX verso quelle non resistenti, rispetto alle variabili di interesse: il sesso, l'età, la profilassi (sì vs no), il tipo di patogeno (Enterobatteri vs. altri GN), i giorni dal ricovero alla emocultura positiva e il reparto di ricovero. Per le variabili qualitative è stato utilizzato il test Chi quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher in caso di frequenze attese inferiori a 5, mentre per le variabili quantitative è stato applicato il test non parametrico test U di Mann-Whitney.

È stata infine effettuata un'analisi di regressione multipla (modello logistico) per valutare quale tra le variabili in studio erano significativamente associate con la probabilità di resistenza a TMP-SMX. Sono stati calcolati gli odds ratio (OR) con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

Tutti i test effettuati erano a due code e un p value < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi sono state descritte utilizzando Stata (StataCorp. Stata Statistical Software, Release 16.1 College Station, TX, Stata Corporation, 2019).

3. Risultati

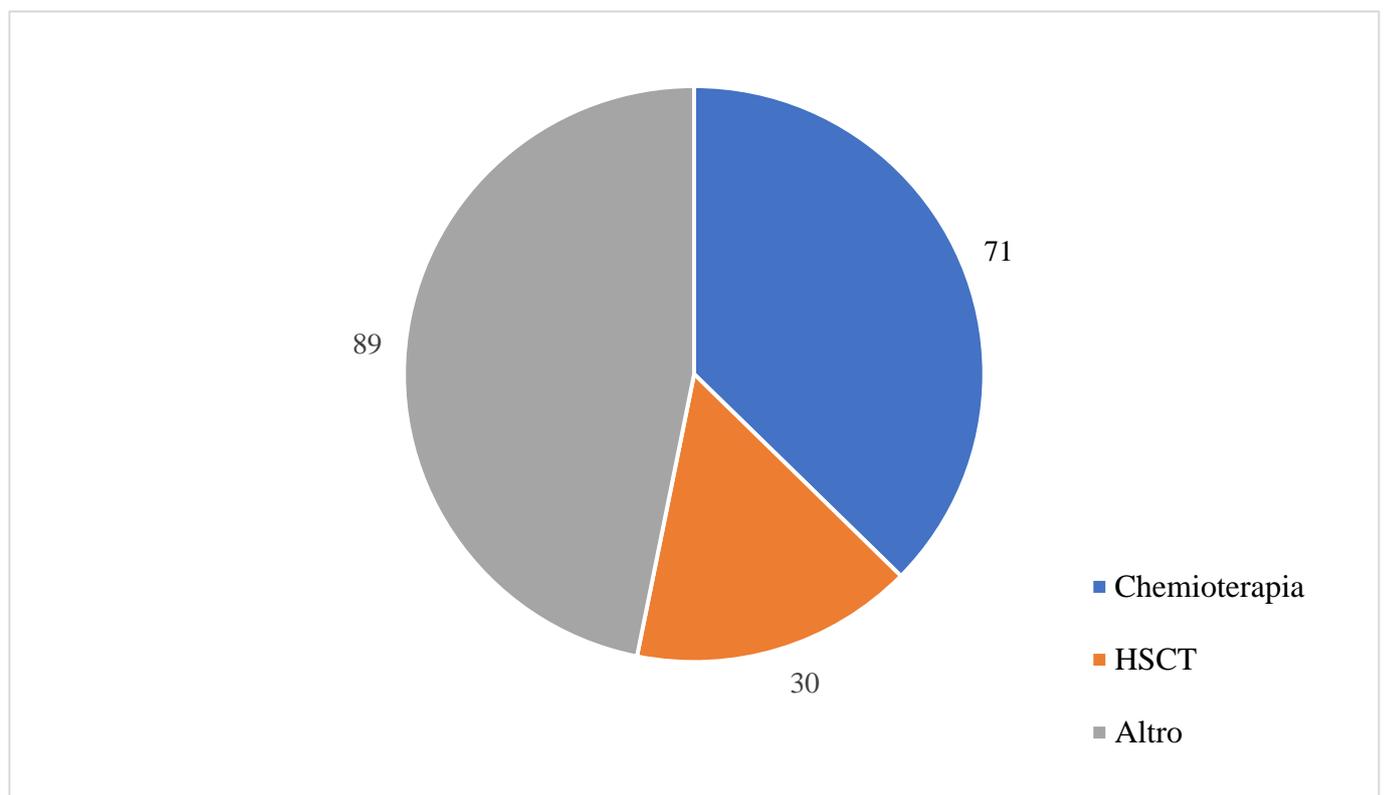
3.1 Dati relativi ai pazienti

Sono state identificate 190 batteriemie in 153 pazienti, 72 femmine e 81 maschi; 26 pazienti hanno presentato 2 episodi, 4 pazienti 3 episodi e solo un paziente presentava 4 episodi.

L'età mediana alla batteriemia era di 1.2 anni, (IQR: 0,2 - 11,0; range: 0 – 28).

La *Figura 2* mostra la distribuzione degli episodi in base alla presenza o meno di immunosoppressione.

Figura 2: Distribuzione degli episodi in base allo stato di immunodepressione



La *Tabella 1* mostra la distribuzione dei pazienti secondo la malattia di base. Si nota una prevalenza dei casi di emato-oncologia, trapianto di midollo osseo e cardiocirurgia.

Tabella 1: numero di batteriemie per malattia di base

Malattia di base	Casi, totale: 190 n (%)
Emato-oncologia, trapianto midollo osseo	80 (42)
Altre patologie pediatriche (es. genetiche)	27 (14)
Prematurità	22 (12)
Patologie cardiocirurgiche	43 (23)
Patologie chirurgiche addominali	11 (6)
Altre patologie chirurgiche	6 (3,2)

Per quanto riguarda il motivo del ricovero, la maggioranza degli episodi si sono verificati in pazienti che dovevano eseguire chemioterapia, o che sono stati ricoverati per trapianto di midollo o per le complicanze post-trapianto; a seguire i pazienti ricoverati per patologie cardiologiche o per intervento cardiocirurgico. Il dettaglio del motivo del ricovero è sintetizzato in *Tabella 2*.

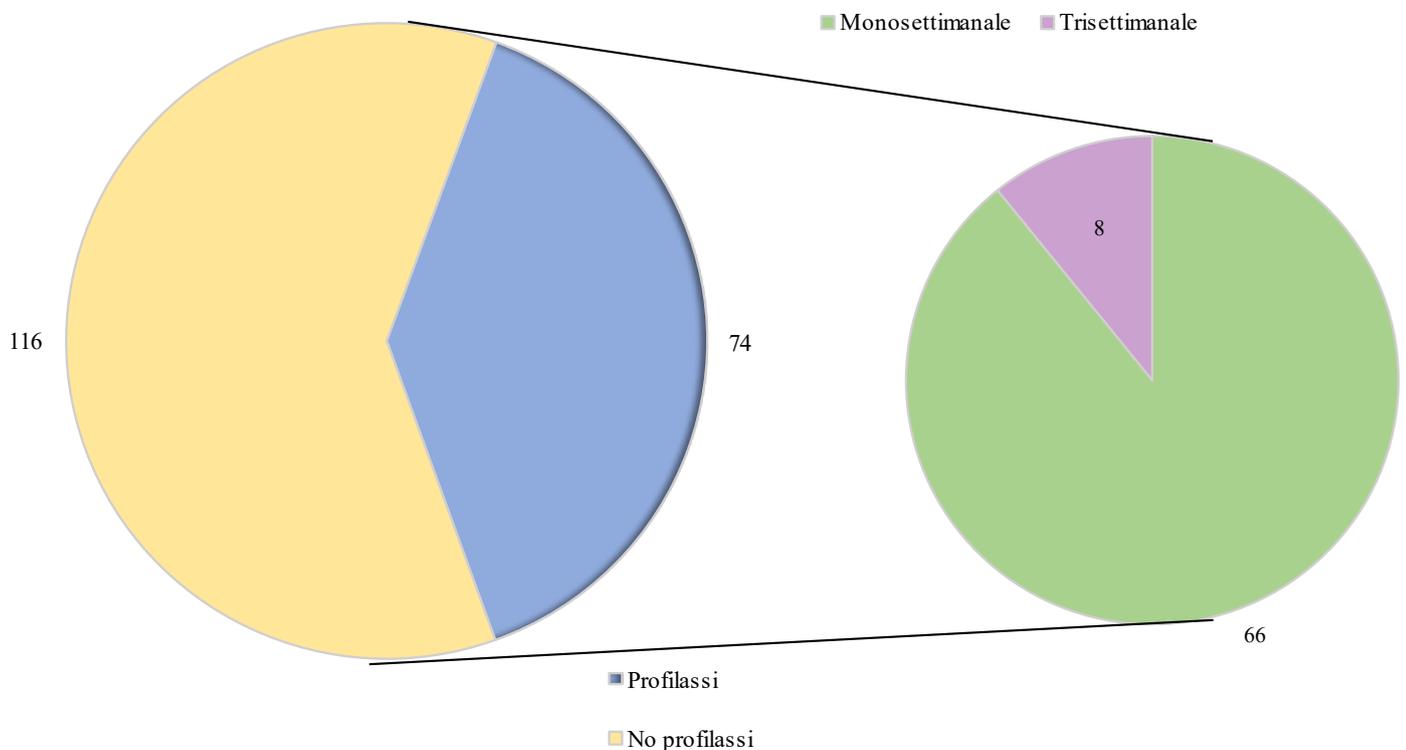
Tabella 2: Numero di batteriemie per motivo di ricovero

Motivo del ricovero	Casi, totale: 190 n (%)
Chemioterapia, HSCT, complicanze post-trapianto, neutropenia febbrile	78 (41)
Patologie cardiologiche e cardiocirurgia	35 (18)
Patologia respiratorie	30 (16)
Patologie neurologiche	13 (7)
Shock settico, febbre post-operatoria	7 (3,7)
Prematurità	14 (7)
Altro	13 (7)

Per quanto riguarda il reparto di ricovero al momento dell'ospedalizzazione, abbiamo considerato 4 macrogruppi: 70 (37%) pazienti sono stati ricoverati in un reparto di terapia intensiva, 70 (37%) in emato-oncologia-TMO, 34 (18%) in altri reparti medici, e infine 16 (8%) in reparti chirurgici.

I pazienti che hanno eseguito la profilassi con TMP-SMX sono 74 (39%), dei quali 66 (89%) seguendo lo schema monosettimanale, 8 (11%) lo schema trisettimanale (*Figura 3*).

Figura 3: Numero di batteriemie in pazienti in profilassi e schema relativo



Nelle 74 batteriemie in pazienti in profilassi con TMP-SMX, la durata mediana della profilassi al momento della batteriemia è stata di 138 giorni (IQR:78-426; range 4-2177). In questi pazienti, confrontando la durata della profilassi nel gruppo di BSI da batteri resistenti a TMP-SMX (n=18; mediana 136 giorni, IQR:83-452; range: 32-661) con quello di BSI da batteri sensibili (n=56; mediana 143 giorni, IQR: 75-308; range: 4-2177), non vi era associazione tra lo sviluppo di resistenza e la durata della profilassi pre-batteriemia.

3.2 Microbiologia

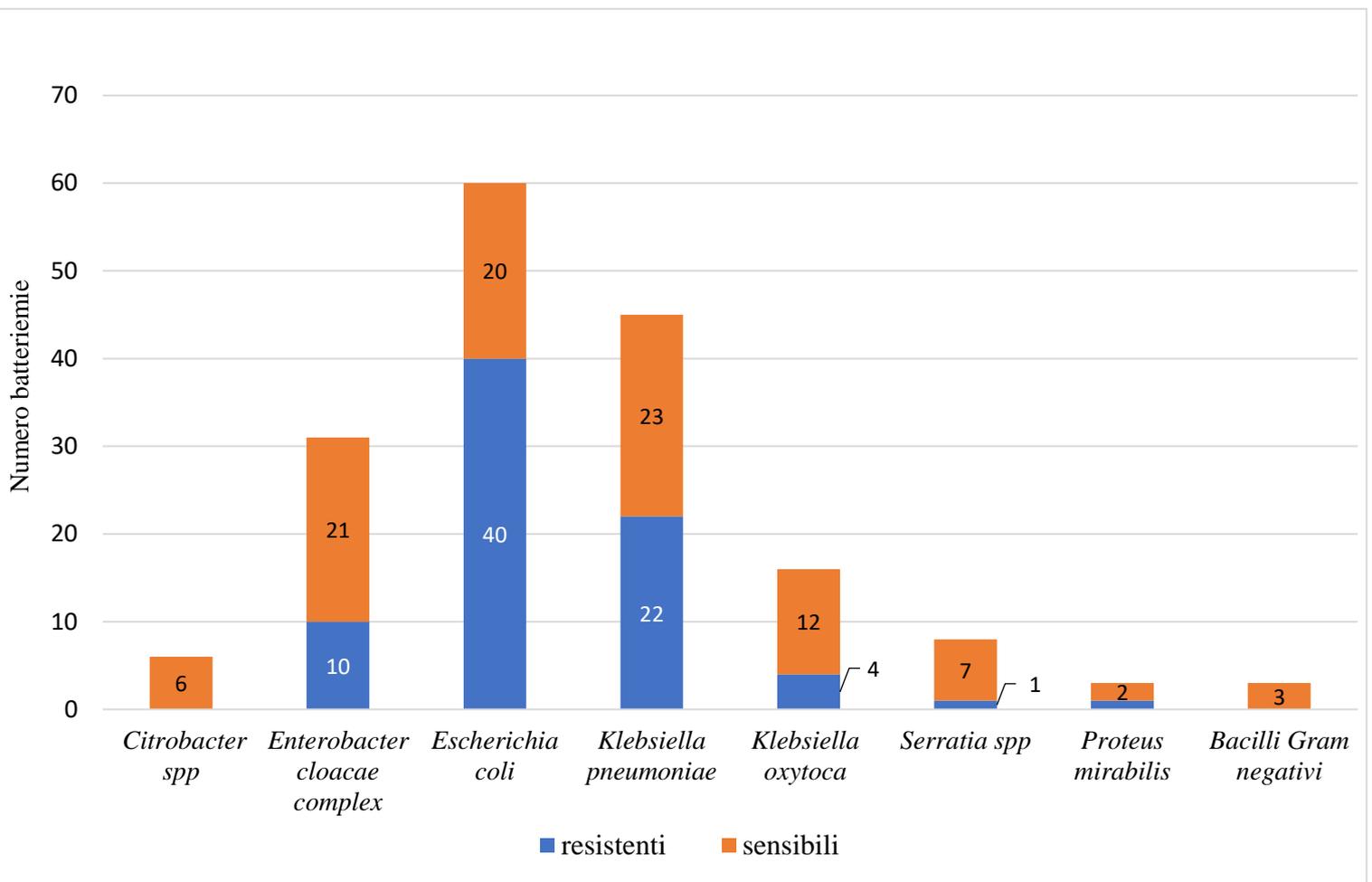
Sono state isolate un totale di 25 specie differenti di GN. Tra questi, 16 appartengono al gruppo delle *Enterobacterales* (64%) mentre 9 ai batteri GN non fermentanti (36%).

All'interno del gruppo delle *Enterobacterales*, *Klebsiella spp* risulta essere la specie più frequentemente isolata (n=61, 36%), seguita da *Escherichia coli* (n=60, 36%) ed *Enterobacter cloacae complex* (n=31, 18%).

Di seguito è illustrata la distribuzione delle *Enterobacterales* osservate, (Figura 4) con indicazione del numero assoluto di ceppi resistenti o sensibili isolati. All'interno del sottogruppo *Citrobacter spp* sono state riunite le seguenti specie: 3 *Citrobacter koseri*, 1 *Citrobacter farmeri* e 2 *Citrobacter spp*, per un totale di 6 casi complessivi, tutti sensibili a TMP-SMX. Il sottogruppo *Serratia spp* include: 7 *Serratia marcescens* e 1 *Serratia liquefacens*, per un cumulativo di 8 casi. Solamente un caso si è risultato resistente.

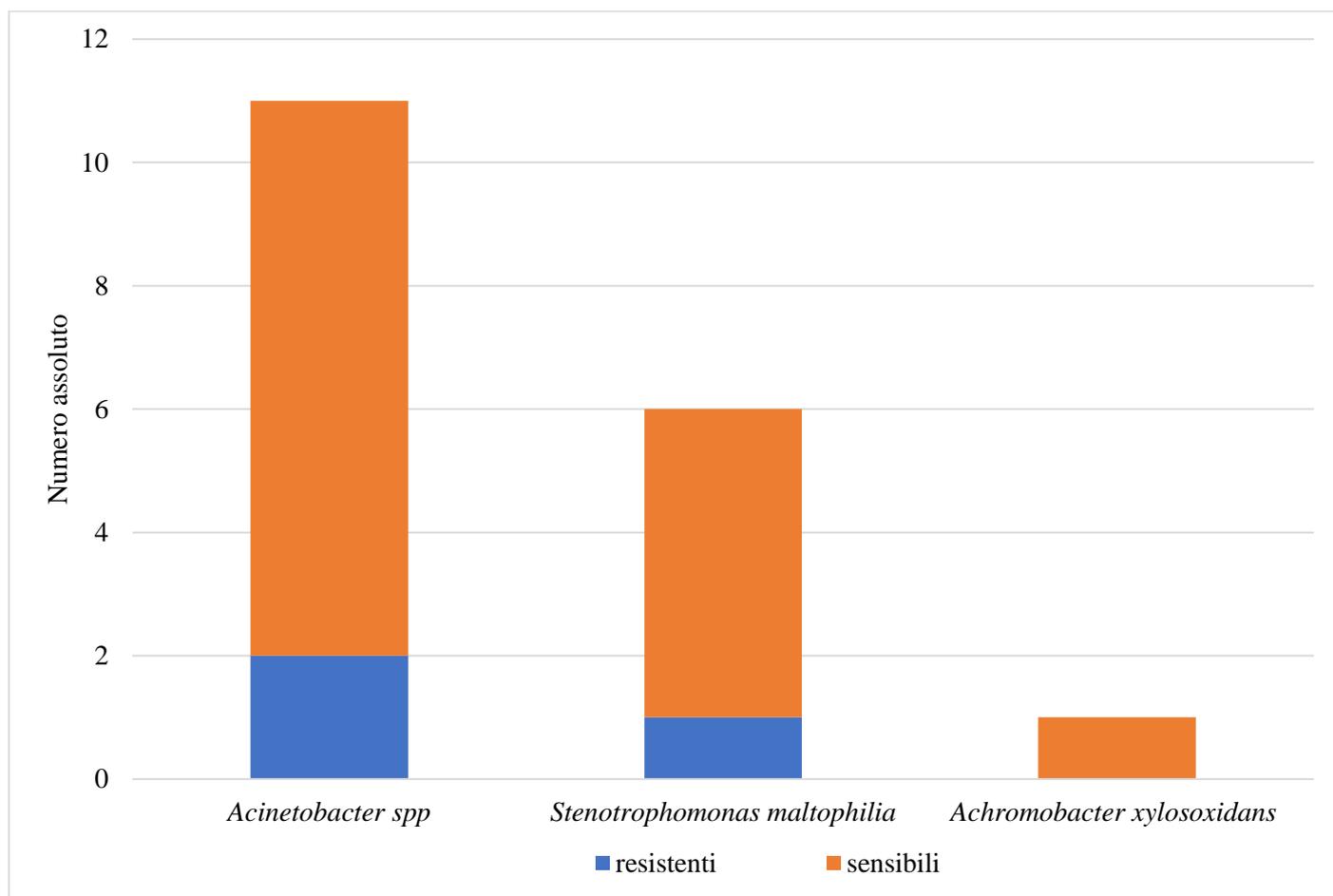
Riguardo al sottogruppo di “altri” bacilli GN questo comprende 2 ceppi di *Pantoea agglomerans*, entrambi sensibili a TMP-SMX, mentre in un caso in cui non è stato possibile identificare la specie, comunque risultata sensibile al farmaco.

Figura 4: Distribuzione dei sottogruppi di enterobatteri e proporzione tra resistenti e sensibili a TMP-SMX



Considerando il gruppo dei GN non fermentanti, *Acinetobacter* spp è stato isolato in 11 episodi (61%), *Stenotrophomonas maltophilia* con 6 (33%) e *Achromobacter xylosoxidans* con 1 episodio (6%). La *Figura 5* illustra la distribuzione delle specie e dei relativi profili di sensibilità.

Figura 5: Distribuzione dei sottogruppi dei Gram negativi non fermentanti e proporzione tra resistenti e sensibili a TMP-SMX



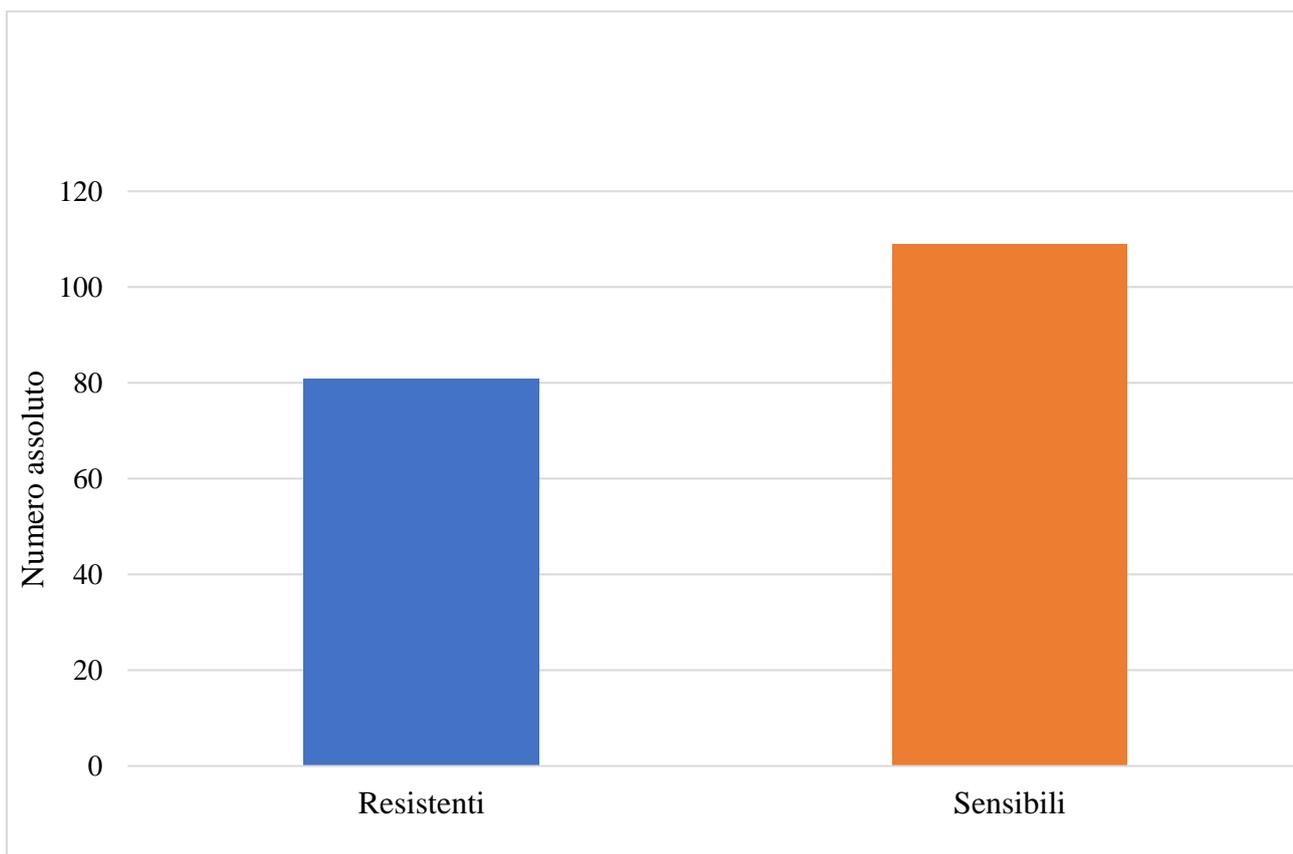
Sono state incluse nel sottogruppo *Acinetobacter* spp le seguenti specie: *Acinetobacter baumannii* con 3 casi, due episodi sono stati identificati per *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex e *A. pittii*, mentre *A. johnsonii*, *A. nosocomialis*, *A. ursingi* e *A. lwoffii* sono stati riscontrati in un solo caso rispettivamente. Sono stati evidenziati 2 isolamenti resistenti a TMP-SMX mentre 9 erano sensibili.

Confrontando la frequenza delle eziologie è emersa una chiara predominanza degli Enterobatteri, con un totale di casi pari a 172 (90%), rispetto ai GN non fermentanti presentanti 18 casi (10%).

3.3 Analisi

Si è analizzato la presenza di resistenze batteriche nei confronti del TMP-SMX: 81 casi di resistenza (43%) e 109 casi di sensibilità (57%), (Figura 7).

Figura 7: batteri resistenti a TMP-SMX contro non resistenti



Tra gli enterobatteri sono stati osservati 78 casi di resistenza (45%) contro 94 sensibili (55%), mentre tra i GN non fermentanti si sono osservati 3 casi di resistenza (17%) e 15 sensibili (83%). Risulta dunque evidente una predominante proporzione di resistenze nel gruppo degli enterobatteri rispetto ai GN non fermentanti.

Una preliminare analisi della distribuzione delle resistenze a TMP-SMX rispetto all'esposizione alla profilassi ha dimostrato una frequenza altamente significativa di resistenze nel gruppo ricevente (Tabella 3).

Tabella 3: Confronto tra profilassi e resistenze al TMP-SMX

	Totale, n=190	Resistenti, n=81	Sensibili, n= 109	P-value
Profilassi, n (%)				
Sì	74 (39)	56 (69)	18 (17)	<0.0001
No	116 (61)	25 (31)	91 (83)	

Si è proceduto quindi ad una analoga analisi di tutte le variabili raccolte dividendo il campione in base al profilo di sensibilità rispetto a TMP/SMX, in modo da poter identificare eventuali elementi potenzialmente correlabili con il riscontro di resistenza a TMP-SMX. La *Tabella 4* riporta i risultati di queste analisi.

Tabella 4: Caratteristiche relative al gruppo delle batteriemie con resistenza a TMP-SMX vs il gruppo non resistente

	Totale, n=190	Resistenti, n=81	Sensibili, n= 109	P-value
Sesso, n (%)				0.004
Maschi	104 (55)	54 (67)	50 (46)	
Femmine	86 (45)	27 (33)	59 (54)	
Età alla batteriemia, anni, mediana (IQR)	1.2 (0.2-11)	9.5 (1.3-14.0)	0,5 (0,1-2,1)	<0.001
Giorni da ricovero a emocoltura, mediana (IQR)	15 (6-40)	10 (3-27)	23 (9-52)	0.002
Profilassi, n (%)				<0.0001
Sì	74 (39)	56 (69)	18 (17)	
No	116 (61)	25 (31)	91 (83)	
Reparto di ricovero, n (%)				<0.0001
ICU-PICU	70 (37)	15 (19)	55 (50)	
Chirurgia	16 (8)	7 (9)	9 (8)	
Emato-oncologia	70 (37)	52 (64)	18 (17)	
Medicina	34 (18)	7 (8)	27 (25)	
Microbiologia, n (%)				0.019
Enterobatteri	172 (91)	78 (96)	94 (86)	
GN non fermentanti	18 (9)	3 (3,7)	15 (14)	

Si noti come tutte le variabili considerate sono risultate statisticamente significative.

Successivamente è stato calcolato un modello di regressione logistica con valutazione dell'Odds Ratio relativo alla resistenza a TMP-SMX. Tutte le variabili risultate statisticamente significative all'analisi precedente (univariata) sono state inserite nell'analisi multivariata (*Tabella 5*).

Tabella 5: Modello di regressione logistica per l'Odds Ratio di resistenza a TMP-SMX

Variabili	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Sesso, femmine maschi	Ref 1.6 (0.7-3.4)	0.244
Età alla batteriemia, anni	1.1 (1.0-1.2)	0.008
Reparto di ricovero, medicina emato-oncologia ICU-PICU chirurgia	Ref 2.5 (0.7-9.1) 1.7 (0.5-5.8) 4.2 (1.0-18.3)	0.151 0.349 0.058
Profilassi con TMP-SMX, no sì	Ref 5.4 (1.7-17.1)	0.004
Microbiologia GN non fermentanti enterobatteri	Ref 3.4 (0.8-14.1)	0.100
Giorni di ricovero alla batteriemia	1.0 (0.0-1.0)	0.656

In questo modello le variabili che sono risultate statisticamente significative sono l'età alla batteriemia e la somministrazione di profilassi con TMP-SMX.

4 Discussione

Nella presente tesi abbiamo analizzato le batteriemie da GN diagnosticate nel periodo 2017-2022 presso l'IRCCS Istituto Giannina Gaslini per valutare la presenza di resistenza al TMP-SMX, che in particolari popolazioni di pazienti viene utilizzato a bassa dose per la profilassi della polmonite da *P.jirovecii*.

La profilassi con TMP-SMX ha inizialmente mostrato un impatto sulle resistenze nelle *Enterobacterales* rispetto al gruppo dei GN non fermentanti (*Tabella 4*).

Una ricerca su MEDLINE negli ultimi 10 anni sulla prevalenza di batteriemie da GN resistenti a TMP-SMX ha dimostrato tassi variabili tra il 26 e l'80% circa³⁷⁻⁴², con tassi di resistenza più contenuti in Asia ed Europa (fino al 40%) e più alti nei paesi del continente Africano³⁹ (fino all'80%). Tali variazioni possono essere correlate sia a fattori economici e locoregionali, che alla eventuale esposizione a profilassi con TMP-SMX (non riportata nei suddetti studi, neanche per i pazienti HIV/AIDS)³⁷⁻⁴².

Nella nostra casistica la resistenza a TMP-SMX era globalmente di circa il 40% (oltre il 60% nel gruppo in profilassi). In aggiunta rispetto alle casistiche sopracitate, nel nostro studio abbiamo riportato il dato sulla profilassi con TMP-SMX.

In tutte le analisi svolte in questo studio la correlazione tra profilassi con basse dosi e resistenze batteriche è risultata significativa anche nel modello di regressione logistica (*Tabella 5*), ma con un intervallo di confidenza ampio. Ciò potrebbe essere spiegato dal numero limitato di pazienti arruolati; andando ad aumentare il pool di pazienti con un ulteriore studio si potrebbe restringere l'intervallo di confidenza, rendendo il lavoro statisticamente più solido.

La correlazione dimostrata tra l'età dei pazienti e l'insorgenza di resistenze potrebbe rappresentare un marker surrogato di esposizione alla profilassi, ovvero i pazienti più giovani hanno assunto meno dosi di farmaco e quindi potrebbero essere meno a rischio di sviluppare batteriemie da GN resistenti a TMP-SMX rispetto a pazienti più grandi, dato apparentemente in contraddizione con la mancata significatività della correlazione tra la variabile tempo trascorso tra i giorni di profilassi assunta prima dell'emocoltura e lo sviluppo di resistenza.

Dal punto di vista microbiologico, il sottogruppo degli enterobatteri ha dimostrato una correlazione statistica nell'analisi univariata, non mantenendo significatività statistica dopo regressione logistica nell'analisi multivariata. E' nota la prevalenza di resistenze antibiotiche in questi patogeni, in particolare per quanto riguarda i carbapenemi⁴³, le cefalosporine di terza generazione⁴⁴ e i fluorochinoloni⁴⁵.

Non è stato possibile valutare se lo schema settimanale giocasse un qualche ruolo sull'insorgenza di resistenze visto che la maggioranza assoluta dei pazienti assumeva il farmaco una volta alla settimana nel periodo preso in esame (89% vs il 11%). Infatti, la modalità di somministrazione della profilassi è stata modificata negli ultimi mesi della raccolta dati.

L'antibiotico resistenza è uno dei principali problemi di salute pubblica a livello mondiale^{2,3} e le principali società scientifiche e le organizzazioni internazionali rilasciano regolarmente raccomandazioni dove si raccomanda l'uso "consapevole" delle molecole antimicrobiche evitandone l'uso sottodosato. La profilassi con TMP-SMX a basso dosaggio (e per tempi prolungati) potrebbe sembrare in contraddizione con le raccomandazioni generali sul buon utilizzo degli antibiotici, visto che viene impiegato un basso dosaggio rispetto a quello terapeutico; tuttavia, il suo impiego è fondamentale nella prevenzione di una patologia come la pneumocistosi che altrimenti è gravata da un elevato tasso di morbilità e mortalità in pazienti a rischio di questa infezione per presenza di immunosoppressione.

Nonostante la profilassi con TMP-SMX per la prevenzione della pneumocistosi venga utilizzata da diversi decenni, i dati di letteratura relativi al suo possibile impatto sull'insorgenza di resistenze sono pochi, in genere ristretti a pazienti HIV-positivi⁴⁶⁻⁴⁸ dove è stata dimostrata la presenza di resistenza a TMP-SMX in ceppi di *S. pneumoniae* colonizzanti il rinofaringe^{46,49}. Analogamente, è stato dimostrato che la profilassi continua con basse dosi di antibiotico sia risultata efficace nel prevenire infezioni delle vie urinarie, a scapito di un aumento fino al 95% della resistenza a TMP-SMX tra i patogeni isolati^{48,50}.

Malgrado gli evidenti limiti del nostro studio, dovuti alla sua natura monocentrica e retrospettiva e alla numerosità del campione preso in esame, dalle analisi effettuate emergono alcuni dati interessanti.

5. Conclusioni

Sebbene la profilassi con TMP-SMX rivesta un ruolo fondamentale della prevenzione di una patologia potenzialmente mortale come la pneumocistosi, specialmente perché questa si sviluppa in pazienti immunocompromessi, essa sembrerebbe avere anche un ruolo nella selezione di ceppi resistenti causa di batteriemie.

Visti i limiti del nostro studio non è possibile al momento stabilire se lo schema costituito da tre somministrazioni settimanali possa rappresentare un rischio inferiore, né quale possa essere stato il ruolo sulla selezione di Gram positivi resistenti come *S. aureus* (che è normalmente sensibile a TMP-SMX) e *P.aeruginosa* (in termini di aumento degli episodi dovuti ad un patogeno intrinsecamente resistente), che non sono stati oggetto di questa tesi.

Ulteriori studi sono quindi necessari, in modo tale da estendere l'analisi anche ad altri patogeni e alla possibilità di resistenze crociate con altri antibiotici, analizzare l'effetto dei diversi schemi di profilassi e aumentare la numerosità del campione analizzato.

6 Bibliografia

1. Dodds DR. Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochem Pharmacol.* 2017;134:139-146. doi:10.1016/j.bcp.2016.12.005
2. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72-80. doi:10.1016/j.mib.2019.10.008
3. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med.* 2017;90(1):135-145.
4. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR.* 2010;74(3):417-433. doi:10.1128/MMBR.00016-10
5. Llosa M, Gomis-Rüth FX, Coll M, Cruz F de la. Bacterial conjugation: a two-step mechanism for DNA transport. *Mol Microbiol.* 2002;45(1):1-8. doi:10.1046/j.1365-2958.2002.03014.x
6. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00181-19. doi:10.1128/CMR.00181-19
7. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet.* 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
8. eucast: EUCAST. Accessed May 9, 2023. <https://www.eucast.org/>
9. Ranieri MR, Whitchurch CB, Burrows LL. Mechanisms of biofilm stimulation by subinhibitory concentrations of antimicrobials. *Curr Opin Microbiol.* 2018;45:164-169. doi:10.1016/j.mib.2018.07.006
10. Mirzaei R, Yousefimashouf R, Arabestani MR, Sedighi I, Alikhani MY. The issue beyond resistance: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation is induced by subinhibitory concentrations of cloxacillin, cefazolin, and clindamycin. *PLOS ONE.* 2022;17(11):e0277287. doi:10.1371/journal.pone.0277287
11. Sanz-García F, Hernando-Amado S, López-Causapé C, Oliver A, Martínez JL. Low Ciprofloxacin Concentrations Select Multidrug-Resistant Mutants Overproducing Efflux Pumps in Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Spectr.* 10(5):e00723-22. doi:10.1128/spectrum.00723-22
12. Hayat MA, ed. *Pediatric Cancer, Volume 4: Diagnosis, Therapy, and Prognosis.* Vol 4. Springer Netherlands; 2013. doi:10.1007/978-94-007-6591-7
13. Bodey GP. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328. doi:10.7326/0003-4819-64-2-328
14. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 7, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>
15. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-

haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e270-e280. doi:10.1016/S1470-2045(20)30725-7

16. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1774-1785. doi:10.1200/JCO.22.02224
17. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
18. Fratino G, Molinari AC, Parodi S, et al. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. *Ann Oncol.* 2005;16(4):648-654. doi:10.1093/annonc/mdi111
19. Castagnola E, Ginocchio F. Rescue therapy of difficult-to-treat indwelling central venous catheter-related bacteremias in cancer patients: a review for practical purposes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(2):179-186. doi:10.1586/eri.12.160
20. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2397-2404. doi:10.1093/jac/dkw157
21. Anatoliotaki M, Valatas V, Mantadakis E, et al. Bloodstream Infections in Patients with Solid Tumors: Associated Factors, Microbial Spectrum and Outcome. *Infection.* 2004;32(2):65-71. doi:10.1007/s15010-004-3049-5
22. Castagnola E, Bagnasco F, Mesini A, et al. Antibiotic Resistant Bloodstream Infections in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplant: Factors Associated with Development of Resistance, Intensive Care Admission and Mortality. *Antibiotics.* 2021;10(3):266. doi:10.3390/antibiotics10030266
23. Alexander S, Nieder M, Zerr DM, Fisher BT, Dvorak CC, Sung L. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: What do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):16-20. doi:10.1002/pbc.23416
24. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr.* 2015;174(5):675-686. doi:10.1007/s00431-015-2525-5
25. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2001;37(18):2413-2419. doi:10.1016/s0959-8049(01)00274-x
26. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007;45(10):1296-1304. doi:10.1086/522533
27. Hennig S, Staatz CE, Natanek D, et al. Antimicrobial stewardship in paediatric oncology: Impact on optimising gentamicin use in febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(2):e26810. doi:10.1002/pbc.26810

28. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis Pneumonia in Immunocompromised Non-HIV-Infected Patients: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(9):1052-1059. doi:10.4065/82.9.1052
29. Park JW, Curtis JR, Jun KI, et al. Primary Prophylaxis for Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Patients Receiving Rituximab. *Chest.* 2022;161(5):1201-1210. doi:10.1016/j.chest.2021.11.007
30. Chan SCW, Chung HY, Lau CS, Li PH. Epidemiology, mortality and effectiveness of prophylaxis for Pneumocystis jirovecii pneumonia among rheumatic patients: a territory-wide study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021;20:78. doi:10.1186/s12941-021-00483-2
31. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10). doi:10.1002/14651858.CD005590.pub3
32. Batra P, Deo V, Mathur P, Gupta AK. Cotrimoxazole, a wonder drug in the era of multiresistance: Case report and review of literature. *J Lab Physicians.* 2017;9(3):210-213. doi:10.4103/0974-2727.208261
33. PubChem. Cotrimoxazole. Accessed April 11, 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/438649715>
34. Montravers P, Eckmann C. Cotrimoxazole and clindamycin in skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(2):63-71. doi:10.1097/QCO.0000000000000698
35. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, et al. Single-Day Trimethoprim/Sulfamethoxazole Prophylaxis for Pneumocystis Pneumonia in Children with Cancer. *J Pediatr.* 2014;164(2):389-392.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.021
36. Kennic TR, Coleman M. Trimethoprim Sulfamethoxazole. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 11, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513232/>
37. Vahedian-Ardakani HA, Moghimi M, Shayestehpour M, Doosti M, Amid N. Bacterial Spectrum and Antimicrobial Resistance Pattern in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(5):1471-1474. doi:10.31557/APJCP.2019.20.5.1471
38. Jemal M, Deress T, Belachew T, Adem Y. Antimicrobial Resistance Patterns of Bacterial Isolates from Blood Culture among HIV/AIDS Patients at Felege Hiwot Referral Hospital, Northwest Ethiopia. Santacroce L, ed. *Int J Microbiol.* 2020;2020:1-8. doi:10.1155/2020/8893266
39. Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Systematic Review of Antibiotic Resistance Rates Among Gram-Negative Bacteria in Children With Sepsis in Resource-Limited Countries. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2015;4(1):11-20. doi:10.1093/jpids/piu014
40. Musicha P, Cornick JE, Bar-Zeev N, et al. Trends in antimicrobial resistance in bloodstream infection isolates at a large urban hospital in Malawi (1998–2016): a surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1042-1052. doi:10.1016/S1473-3099(17)30394-8
41. Teitelbaum D, Elligsen M, Katz K, et al. Introducing the Escalation Antibiogram: A Simple Tool to Inform Changes in Empiric Antimicrobials in the Nonresponding Patient. *Clin Infect Dis.* 2022;75(10):1763-1771. doi:10.1093/cid/ciac256

42. Wong PH. Antimicrobial co-resistance patterns of gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections: a longitudinal epidemiological study from 2002–2011. Published online 2014.
43. Spera AM, Esposito S, Pagliano P. Emerging antibiotic resistance: carbapenemase-producing enterobacteria. Bad new bugs, still no new drugs. *Infez Med.* 2019;27(4):357-364.
44. Thibaut S, Caillon J, Marquet A, et al. Epidemiology of third-generation cephalosporin-resistant community-acquired Enterobacteria isolated from elderly patients. *Med Mal Infect.* 2014;44(2):57-62. doi:10.1016/j.medmal.2013.11.008
45. Stapleton AE, Wagenlehner FME, Mulgirigama A, Twynholm M. Escherichia coli Resistance to Fluoroquinolones in Community-Acquired Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: a Systematic Review. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(10):e00862-20. doi:10.1128/AAC.00862-20
46. Seid M, Beyene G, Alemu Y, et al. Does cotrimoxazole prophylaxis in HIV patients increase the drug resistance of pneumococci? A comparative cross-sectional study in southern Ethiopia. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0243054. doi:10.1371/journal.pone.0243054
47. Hamer DH, Gill CJ. Balancing individual benefit against public health risk: the impact of cotrimoxazole prophylaxis in HIV-infected patients on antimicrobial resistance. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(3):299-300.
48. Gill CJ, Sabin LL, Tham J, Hamer DH. Reconsidering empirical cotrimoxazole prophylaxis for infants exposed to HIV infection. *Bull World Health Organ.* 2004;82(4):290-297.
49. Meynard JL, Barbut F, Blum L, et al. Risk Factors for Isolation of Streptococcus pneumoniae with Decreased Susceptibility to Penicillin G from Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 1996;22(3):437-440. doi:10.1093/clinids/22.3.437
50. Sandock DS, Gothe BG, Bodner DR. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis against urinary tract infection in the chronic spinal cord injury patient. *Spinal Cord.* 1995;33(3):156-160. doi:10.1038/sc.1995.34

7. Ringraziamenti

Vorrei lasciare un piccolo ma sentito ringraziamento verso le persone che hanno contribuito al raggiungimento del mio traguardo personale.

Ringrazio il Professor Castagnola per avermi proposto questo studio, per la sua competenza e per la celerità di risposta alle e-mail, cosa purtroppo non scontata per altri relatori.

Ringrazio il Dottor Mesini per avermi guidato nel lavoro, sapendo sempre risolvere i miei dubbi. La tua pazienza e comprensione hanno fortemente contribuito al raggiungimento dell'obiettivo e di questo ti sono grato.

Ringrazio la Dottoressa Russo, senza la tua pazienza nell'insegnarmi a stilare un buon database non sarei andato lontano. Il tuo supporto è stato per me fondamentale.

Ringrazio anche tutte le persone presenti al padiglione 1 che tra due parole e tanti caffè hanno accelerato lo scorrere delle giornate.

Rifletto su chi, durante questo lungo percorso, di famiglia non ne ha e si trova a doversi arrangiare solamente con le proprie risorse. Mi reputo fortunato e grato per la famiglia che ho con me.

Senza di voi non sarei andato da nessuna parte né sarei la persona che sono oggi.

Questa fredda carta non può tradurre il sentimento di gratitudine e amore che provo nei vostri confronti. Siete stati sempre presenti, in qualsiasi momento, che fosse di difficoltà o di gioia. In questa famiglia ho imparato ogni giorno cosa volesse dire ascolto attivo ed empatia. La grande parte del traguardo oggi raggiunto è merito vostro.

Un grazie va al mio miglior amico, fratello non di sangue ma di spirito e compagno di avventure, Lorenzo. Manco mi ricordo da quanto tempo ci conosciamo... Sei sempre stato al mio fianco, aiutandomi sempre con ingegno e perspicacia. Sei il compagno di una vita con cui sono cresciuto, dai mitici tempi dell'asilo (forse il vero periodo della vita in cui ci si rilassa) ad oggi. Infinite sono le nottate passate insieme a giocare a qualsiasi cosa, passando ore cercando di risolvere intricati enigmi o affrontando mirabolanti avventure. Come quest'ultima è stato il mio percorso, avventura, e grazie a te sono arrivato in fondo.

Un container di grazie va a Sofia, il mio tornado. Coi che incredibilmente riesce ad avere la pazienza per sopportarmi ma anche supportarmi in qualsiasi momento. Il tuo ascolto empatico, il tuo amore e il tuo saper farmi vedere le cose da un altro punto di vista mi hanno guidato verso la fine del percorso, e non potrò mai ringraziarti abbastanza.

Logo a seguir vêm os agradecimentos pela minha família portuguesa. Inês, José Pedro, Bruno e Mariana. Foram família de nome e de facto. Nem sei o que dizer, foram o farol na tempestade e alegria na Rua da Sociedade farmacêutica 52. Já sabem tudo.

A distância é como o vento: apaga as velas e acende as grandes fogueiras.

Mai sarei arrivato dove sono ora senza gli amici Med-iocri. Siete stata una grande rete, di supporto e ascolto.

Paola Toma, che dirti, studiamo insieme da 7 anni. Sei stata la compagna di studi perfetta che tutti invidierebbero. La mia mente fatica a radunare insieme tutte quante le emozioni affrontate insieme, gli obiettivi e le ambizioni. Grazie Po, i nostri traguardi sono e saranno sempre intrecciati.

Ringrazio i miei amici Albi, Sara, Simo, Ale, Giunchi, Sari, Pie, J e Ari. Le avventure al Dimi, le evacuazioni per fughe di gas, i tupperware con cibi discutibili saranno sempre impressi ahimè nella mia memoria. Abbiate pazienza ma devo andare a stampare questa tesi altrimenti non potrete mai leggere queste righe.

Un ringraziamento sincero va a due persone: Mimmi e Luca. Una amica di infanzia e di famiglia, l'altro grande amico Testbusters. Vi accomuna l'avermi guidato per ogni esame e avermi sempre saputo dare consigli e indicazioni su come affrontare gli incontabili esami.

Un enorme grazie va ai miei amici di vecchia data, la cumpa. Cippo, Carta, Albi, Pietro, Nico, Mati, Ludo, Pauline e Mary, avete sempre ascoltato le mie difficoltà e fatto svagare durante gli anni. Siete gli amici costanti, coloro che, anche se non ci si vede per molto tempo, sono presenti come questo non fosse passato.

Un ringraziamento alla parte nerd di amici. Paolo, Ryu, Pietro, Musi, Fil, Ricky, Dario. Le serate passate con voi sono passate alla storia.

Un ringraziamento particolare va a Corrado e Alice, siete stati due grandi scoperte, ormai preziosi amici e compagni di avventure di *Dungeons and Dragons*.

Ringrazio la compagnia siciliana Erasmus. Giulia, Mimma, le due Francesche, Peppe e Rosario. Le avventure con voi per le isole portoghesi sono state leggendarie.

Richiamo l'ultimo aggettivo, leggendaria, per la mia amica ed ex compagna di banco del liceo, Giulia. Grazie per le vecchie avventure, *forza e onore*.

Senza tutte queste magnifiche persone non sarei mai arrivato dove sono oggi; quindi, se volete farmi i complimenti fateli anche a loro, hanno contribuito ad essere chi sono ora.

Genova, 4 Luglio 2023