



17-20  
Dicembre  
2025  
Napoli

70° CONGRESSO  
NAZIONALE  
**SIGG**  
LIBERI E LONGEVI

Università degli  
Studi di Napoli  
Federico II  
Polo Didattico  
di **SCAMPIA**



**AULA S.1 - CORSO INFEZIONI NELL'ANZIANO**

**SIMPOSIO: GESTIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE NEL  
PAZIENTE ANZIANO**

***Gestione delle polmoniti batteriche da batteri Gram negativi  
multiresistenti***

***Dr Monica Torrini  
AOU Careggi - Firenze***

La polmonite è una causa primaria di morbilità e mortalità nella popolazione anziana

L'attuale scenario clinico è stato radicalmente trasformato dall'emergere e dalla diffusione dilagante di germi Gram-negativi multiresistenti (MDR)

La gestione di queste infezioni a una vera e propria crisi di sanità pubblica



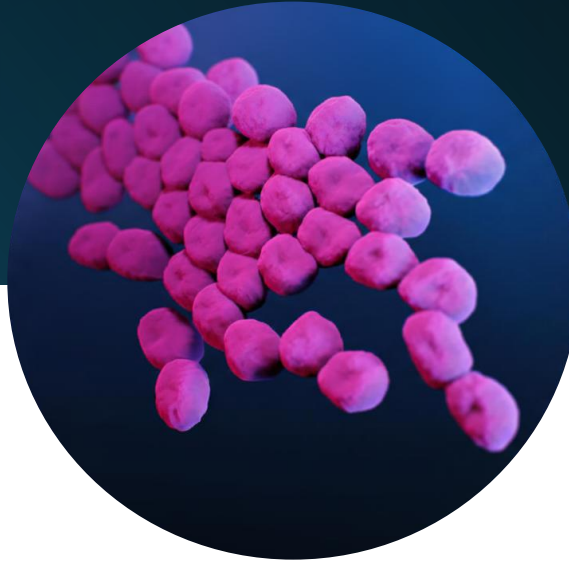
## *Sliding-doors*

L'impatto clinico è particolarmente complesso nel paziente anziano e fragile, la cui traiettoria di cura si snoda tra il domicilio, le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA), i setting di Cure Intermedie/lungodegenza o riabilitazione e l'ospedale per acuti, un continuum assistenziale in cui la resistenza batterica viene costantemente selezionata e amplificata.

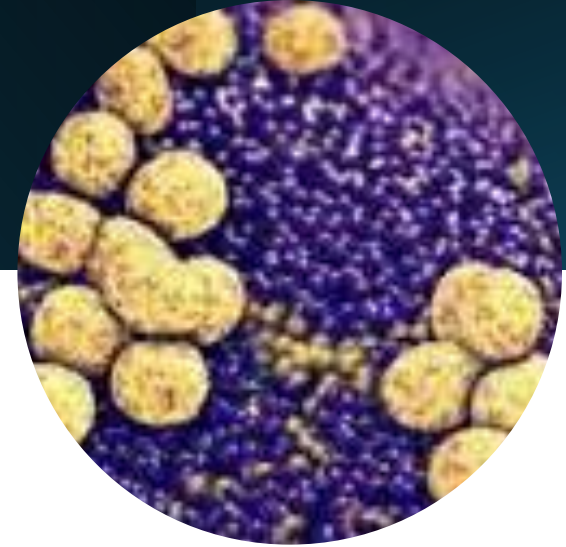
# *I «big Killers»*



**Klebsiella  
Pneumoniae**



**Acinetobacter  
Baumannii**



**Pseudomonas  
Aeruginosa**

# *Successo evolutivo*

Il successo evolutivo di questi batteri risiede nell'architettura complessa della loro parete cellulare

**Lo spazio peri-plasmatico** dove si accumulano enzimi (come le beta-lattamasi) che degradano l'antibiotico prima ancora che raggiunga il bersaglio cellulare

**Lipopolisaccaride (LPS):** Situato sulla membrana esterna, agisce come una barriera idrofobica che impedisce l'ingresso di molte molecole antibiotiche di grandi dimensioni o lipofile.

**Plasticità delle porine:** I batteri possono ridurre il numero di canali di ingresso o ridurre il diametro per "affamare" l'interno della cellula di antibiotici come i carbapenemi.

# ***I principali meccanismi di resistenza 1***

**Produzione di Enzimi Inattivanti:** Come le beta-lattamasi a spettro esteso (**ESBL**) o le **carbapenemasi** (KPC, NDM, OXA), capaci di distruggere anche gli antibiotici

**Pompe di Efflusso:** Proteine che "espellono" attivamente il farmaco fuori dalla cellula prima che possa agire

**Modifica del Bersaglio:** Mutazioni genetiche che cambiano il sito di legame dell'antibiotico (es. modifiche dei ribosomi o delle proteine PBP)

## ***I principali meccanismi di resistenza 2***

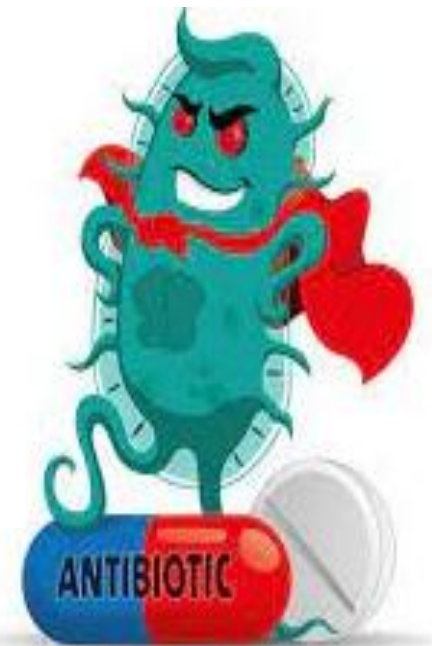
La multiresistenza non è solo frutto di mutazioni casuali, ma di un vero e proprio "scambio di informazioni" tra specie diverse

**Coniugazione:** Il passaggio di plasmidi tra batteri. Un singolo plasmide può trasportare geni di resistenza a 5-10 classi diverse di antibiotici contemporaneamente.

**Integrone e Trasposoni:** Elementi genetici "saltanti" che possono inserire nuovi geni di resistenza direttamente nel cromosoma batterico, rendendo la resistenza un tratto stabile ed ereditario.

**Resistoma :** Il ciclo si alimenta non solo negli ospedali, ma anche attraverso le acque reflue e gli allevamenti intensivi, creando un serbatoio globale di geni di resistenza

Classe di Ambler	Nome comune	Caratteristiche	Esempio di batterio
<b>Classe A</b>	KPC ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase)	Resistenti a quasi tutti i beta-lattamici, inclusi i carbapenemi.	<i>K. pneumoniae</i>
<b>Classe B</b>	Metallo-beta-lattamasi (NDM, VIM)	Utilizzano lo zinco per rompere l'antibiotico. Sono tra le più temute perché resistono ai nuovi inibitori come l'Avibactam.	<i>Enterobacterales</i> , <i>Pseudomonas</i>
<b>Classe C</b>	AmpC	Spesso cromosomiche; possono essere indotte durante la terapia, portando al fallimento del trattamento.	<i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i>
<b>Classe D</b>	OXA-48	Difficili da individuare in laboratorio; conferiscono una resistenza "nascosta" ma letale.	<i>Acinetobacter</i> , <i>K. pneumoniae</i>



## ***Caratteristiche intrinseche dell'ospite***

Immunosenescenza

Comorbilità

## ***Caratteristiche estrinseche: l'assistenza***

La polmonite da G- è strettamente correlata a procedure di assistenza

Gli agenti patogeni più diffusi sono *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus* sono responsabili del 40-60% di tutte le polmoniti diagnosticate

Il contatto frequente o prolungato con strutture sanitarie, l'uso pregresso di antibiotici ad ampio spettro e l'impiego diffuso di dispositivi medici invasivi – quali cateteri urinari, sondini nasogastrici – fungono da motori cruciali che non solo introducono, ma anche selezionano, i ceppi batterici più resistenti

# Colonizzazione

**Definizione:** isolare sulla cute/vie aeree/tratto gastrointestinale di soggetti non malati ma suscettibili, batteri con geni di resistenza.

Il tratto gastrointestinale è il principale serbatoio per i batteri MDR

Un efficace controllo della colonizzazione nei soggetti attraverso lo screening per MDR con tampone rettale è una pratica comune nei centri di cura in Italia ed Europa per cercare di limitare il diffondersi dei batteri Gram negativi multiresistenti e quindi limitare i numeri delle infezioni attive



# ***Polmoniti da G negativi e infezioni virali: un connubio***

La vulnerabilità agli MDR è aggravata dalla presenza di infezioni virali concomitanti o precedenti, le quali alterano profondamente l'immunità polmonare.

l'infezione virale compromette attivamente la funzione delle cellule immunitarie risultando in un significativo difetto nella *clearance* batterica

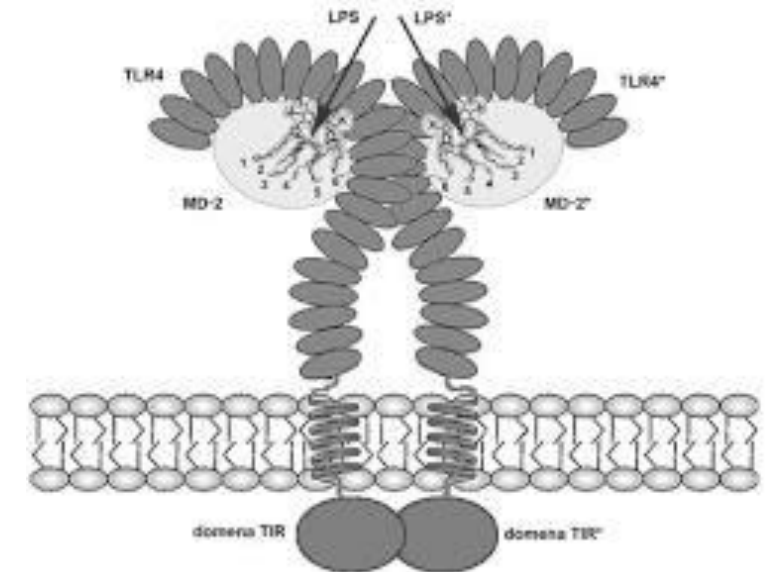
La co-infezione provoca una successiva e esagerata risposta infiammatoria, spesso ritardata. I macrofagi polmonari si spostano rapidamente verso un fenotipo pro-infiammatorio anziché verso il fenotipo necessario per la riparazione tissutale. Questo ritardo nella risoluzione dell'infiammazione contribuisce attivamente al danno tissutale e all'aumento della mortalità

# Polmoniti da *G* negativi e infezioni Sars-Cov2: «*IL*» connubio

L'infiammazione virale potenziata dai MDR porta ad sindrome che "simula la sepsi batterica«

Il meccanismo di base riguarda il Lipopolisaccaride (LPS) e la proteina Spike (S) del SARS-CoV-2 che attivano in maniera sinergica lo stesso cruciale recettore infiammatorio: il complesso TLR4/MD-2

È stato dimostrato che la Proteina S del SARS-CoV-2 interagisce direttamente con l'LPS batterico, potenziandone la stimolazione e aggravando l'infiammazione sistemica. Questo meccanismo di iperinfiammazione sinergica è la causa diretta dell'ARDS e della disfunzione d'organo.



## *La Diagnosi: tecniche di Array*

La polmonite da MDR si configura come una vera e propria patologia tempo-dipendente, ogni ora di ritardo nell'avvio della terapia antimicrobica appropriata aumenta drasticamente il rischio di esito fatale

La diagnostica molecolare avanzata (M-PCR, pannelli multiplex) consente la rilevazione simultanea di patogeni specifici e dei loro geni di resistenza, offrendo un'elevata sensibilità

Queste tecniche superano la lentezza delle colture microbiologiche tradizionali



## *Strategie terapeutiche*

La strategia terapeutica fondamentale è il principio di De-escalation antibiotica.

Questo approccio non è un atto di cautela ma una scelta terapeutica attiva: si inizia con una copertura empirica immediata e ad ampio spettro per garantire l'efficacia iniziale contro tutti i probabili patogeni MDR, per poi procedere con una rapida riduzione del regime una volta ottenuto l'antibiogramma

## ***Skills su ATB-terapia***

E' fondamentale l'ottimizzazione farmacocinetica del dosaggio degli antibiotici alla luce delle alterazioni fisiologiche del paziente anziano.

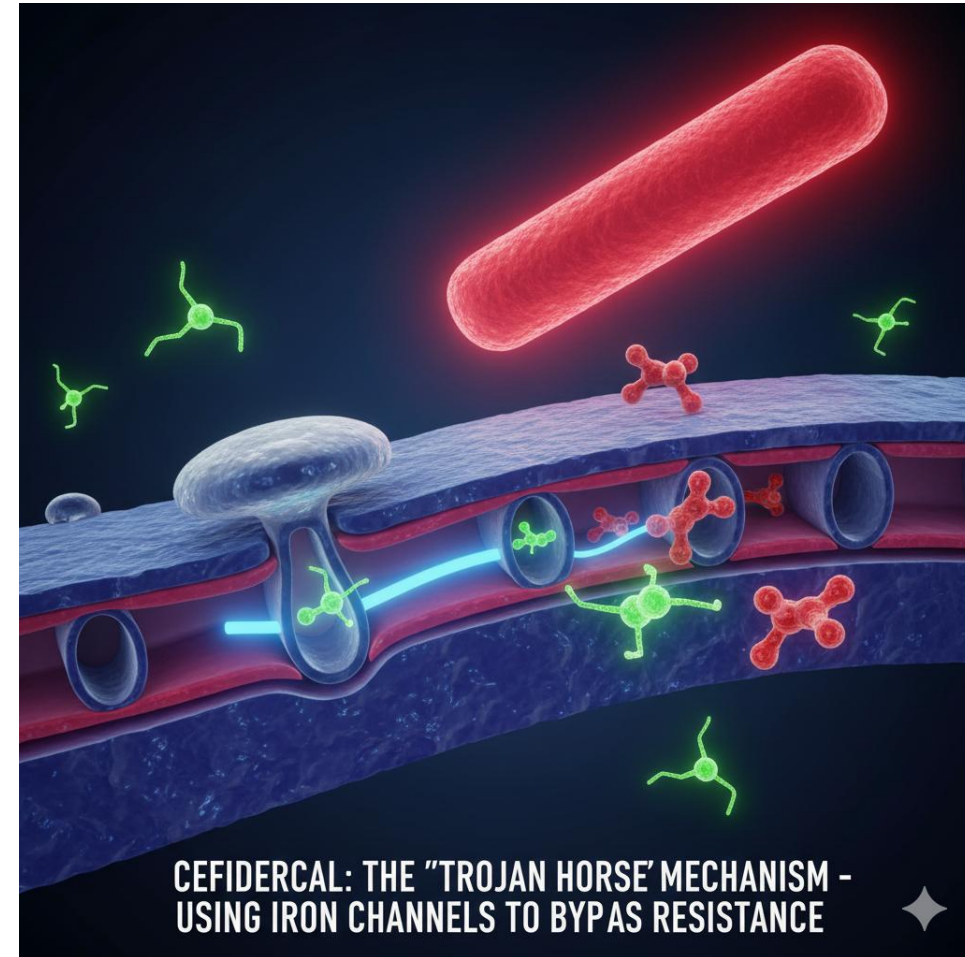
Per i farmaci come gli aminoglicosidi che sono concentrazione-dipendente, è importante ricorrere a dosaggi iniziali più alti e all'utilizzo sistematico del Monitoraggio Terapeutico del Farmaco (TDM) per assicurare il raggiungimento del picco terapeutico ed evitare tossicità

Per i farmaci come i Beta-Lattamici dove l'efficacia è tempo-dipendente, la strategia ottimale nel paziente anziano con funzionalità renale ridotta consiste nel frazionamento del dosaggio (es. QID, quattro volte al giorno), che è significativamente più efficace contro i Gram-negativi, garantendo un  $T > MIC$  più prolungato.

# Cefiderocol

**Meccanismo:** Sfrutta un legame con il ferro ferrico; il batterio, per nutrirsi, trasporta attivamente la molecola all'interno della membrana esterna attraverso i recettori del ferro, bypassando le porine difettose.

**Efficacia:** è attivo contro i "Big Three" (Acinetobacter, Pseudomonas, Klebsiella), comprese le pericolose metallo-beta-lattamasi (classe B) che rendono inefficaci quasi tutti gli altri farmaci.

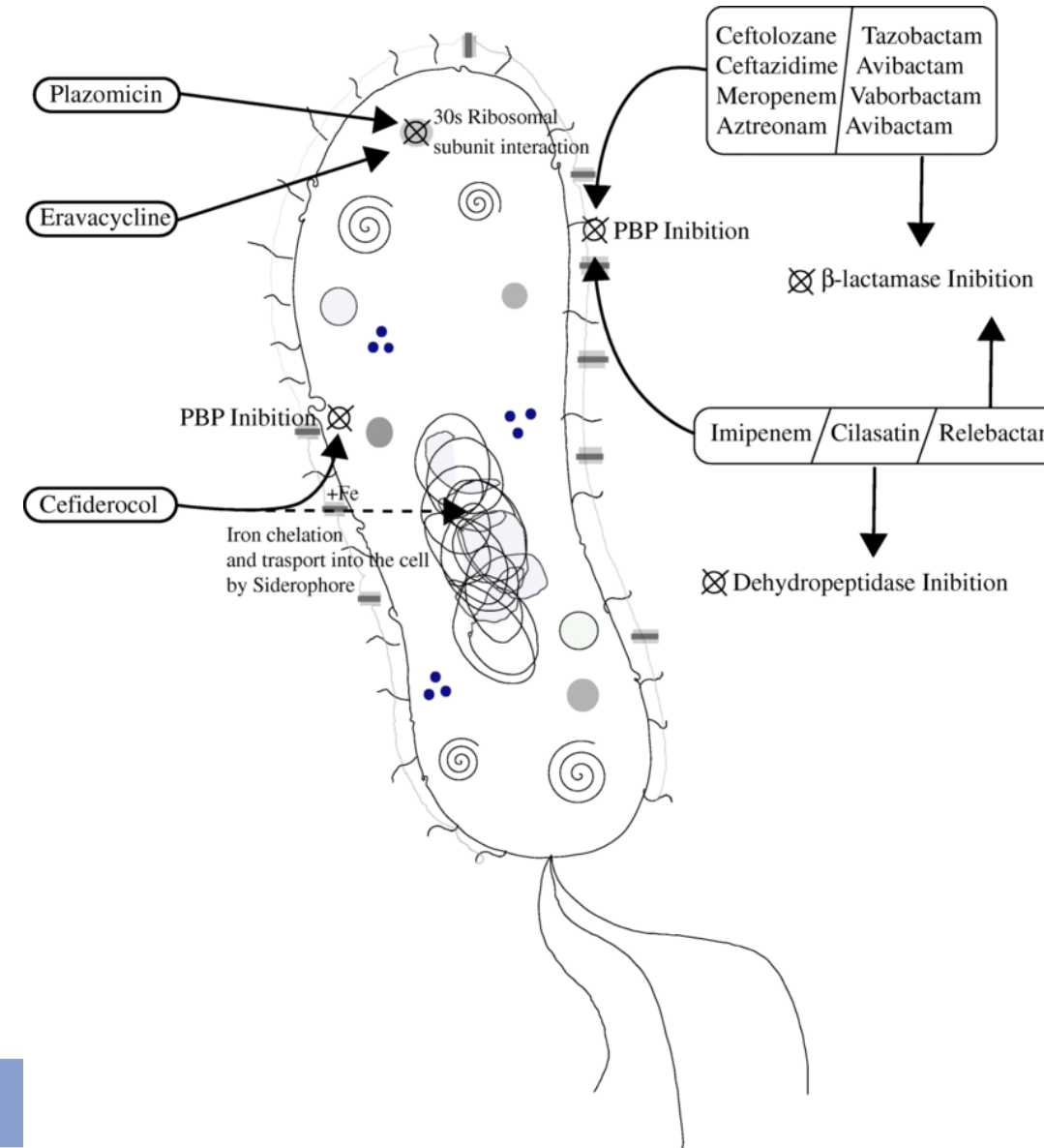


**L'approccio attuale non è solo creare nuovi antibiotici, ma "proteggere" quelli esistenti con inibitori che disattivano gli enzimi di resistenza**

**Ceftazidime-Avibactam:** L'Avibactam è un inibitore non beta-lattamico che "blocca" le carbapenemasi di classe A (KPC) e classe D (OXA-48). Restituisce al Ceftazidime la capacità di uccidere il batterio.

**Meropenem-Vaborbactam:** Il Vaborbactam è basato sull'acido boronico e ha un'altissima affinità per le KPC, proteggendo il Meropenem dalla degradazione.

**Imipenem-Relebactam:** Simile al precedente, amplia lo spettro contro *Pseudomonas aeruginosa* MDR.



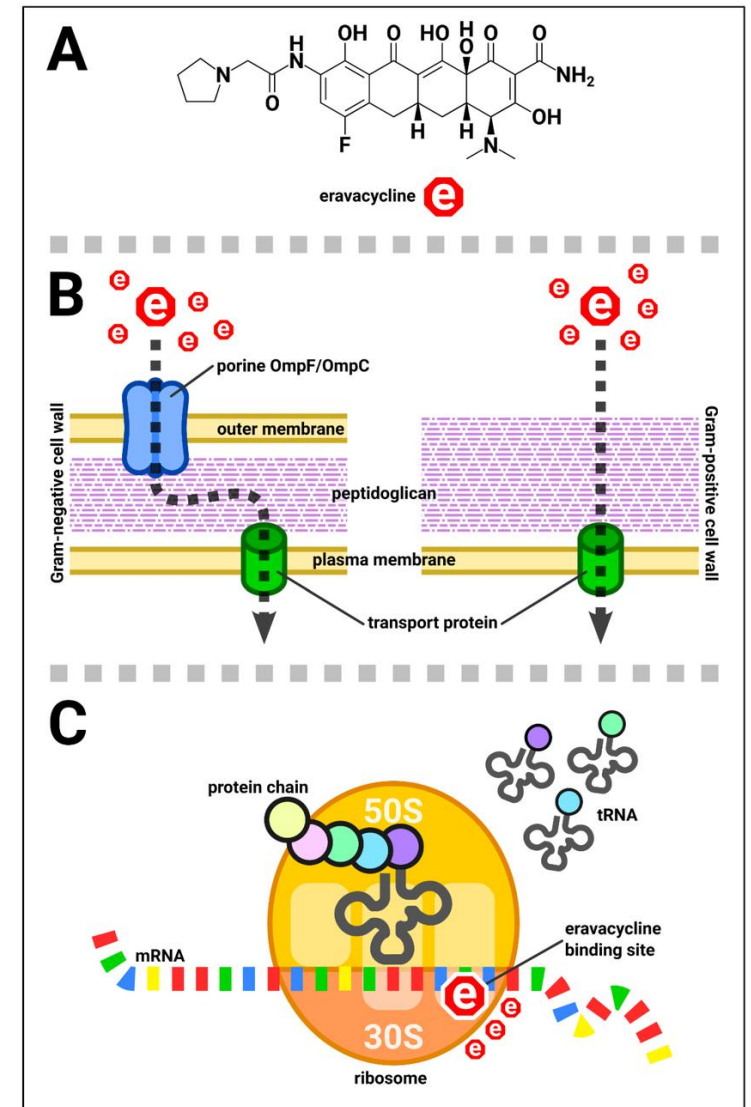
## Tabella di Sintesi: Quale arma per quale resistenza?

Meccanismo di Resistenza	Antibiotico di Superamento
<b>KPC (Classe A)</b>	Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam
<b>NDM/VIM (Classe B)</b>	Cefiderocol, Aztreonam + Avibactam
<b>OXA-48 (Classe D)</b>	Ceftazidime/Avibactam
<b>Pompe di Efflusso/Porine</b>	Cefiderocol, Eravaciclina

# Eravaciclina

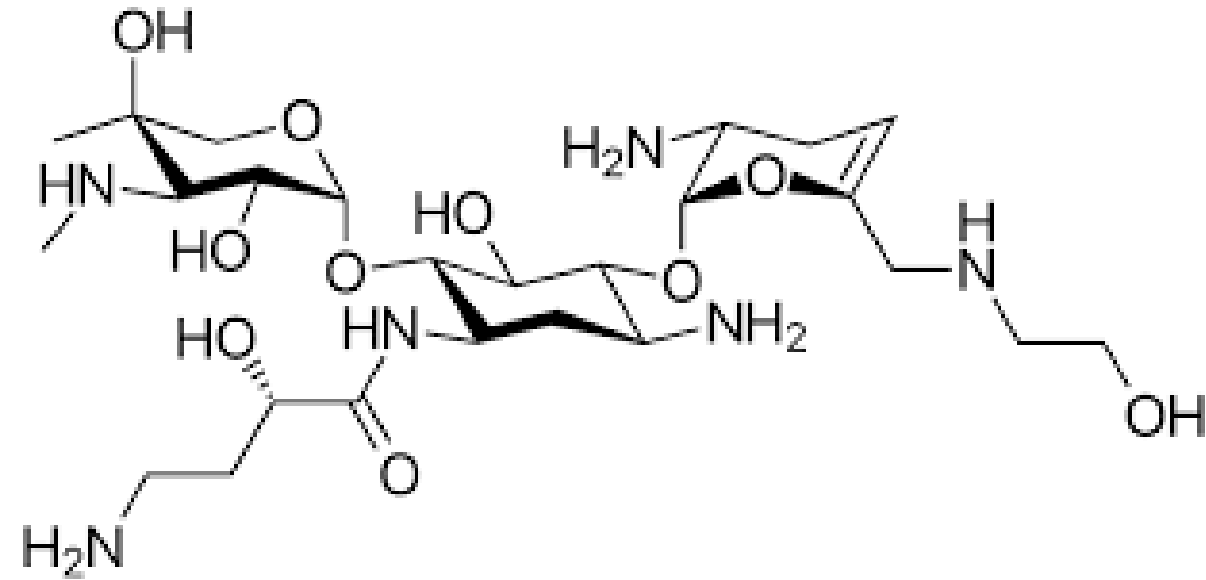
Questi farmaci sono stati modificati per non essere espulsi dalle **pompe di efflusso**, un meccanismo comune in *Acinetobacter baumannii*.

**Caratteristica:** Rispetto alla tigeciclina, l'Eravaciclina ha una stabilità superiore e raggiunge concentrazioni tissutali più elevate, rendendola un'arma fondamentale per le infezioni intra-addominali complicate da batteri MDR.



## Plazomicina

Un nuovo aminoglicoside progettato per resistere agli enzimi che normalmente inattivano questa classe (AMEs - *Aminoglycoside Modifying Enzymes*), mantenendo l'efficacia contro le enterobatteriacee resistenti ai carbapenemi



La plazomicina ha modifiche strutturali nelle posizioni critiche che impediscono a questi enzimi di attaccarla

## *La polmonite da MDR è l'emblema della complessità nella medicina della fragilità*

La letalità impone un cambio di paradigma: c'è bisogno di una strategia integrata che abbracci l'intero percorso del paziente

La battaglia contro i MDR non si vince solo con l'introduzione di nuovi farmaci ma con l'implementazione simultanea di

- innovazione diagnostica,
- ottimizzazione farmacologica,
- lo screening della colonizzazione e l'implementazione di pratiche rigorose di igiene



In conclusione la polmonite da MDR  
è una patologia tempo dipendente

La sua gestione efficace richiede un  
approccio integrato che unisce  
l'innovazione diagnostica e  
l'ottimizzazione farmacologica  
all'interno di un rigoroso programma  
di Stewardship Antibiotica.

