

Infezioni sessuali antibiotico-resistenti

Prof. Adriano Lazzarin
Dipartimento di Malattie Infettive
Ospedale San Raffaele, Milano

OSPEDALE SAN RAFFAELE

IST e antibiotico resistenze: background

1. Ampia diffusione
2. Estensione del sommerso
3. Facile trasmissibilità
4. Eziologia batterica
5. Reinfezione, recidiva, cronicizzazione
6. A(pauci)sintomatica, latente, lenta progressione
7. Terapia non sempre appropriata
   (indicazioni, dosi, tempi di somministrazione)

Sexually transmitted infections: challenges ahead

Magnus Unemo*, Catriona S Bradshaw*, Jane S Hocking, Henry J C de Vries, Suzanna C Francis, David Mabey, Jeanne M Marrazzo, Gerard J B Sonder, Jane R Schwebke, Elske Hoornenborg, Rosanna W Peeling, Susan S Philip, Nicola Low†, Christopher K Fairley†

WHO estimated that nearly 1 million people become infected every day with any of four curable sexually transmitted infections (STIs): chlamydia, gonorrhoea, syphilis, and trichomoniasis. Despite their high global incidence, STIs remain a neglected area of research.

Nuove linee guida dell'OMS

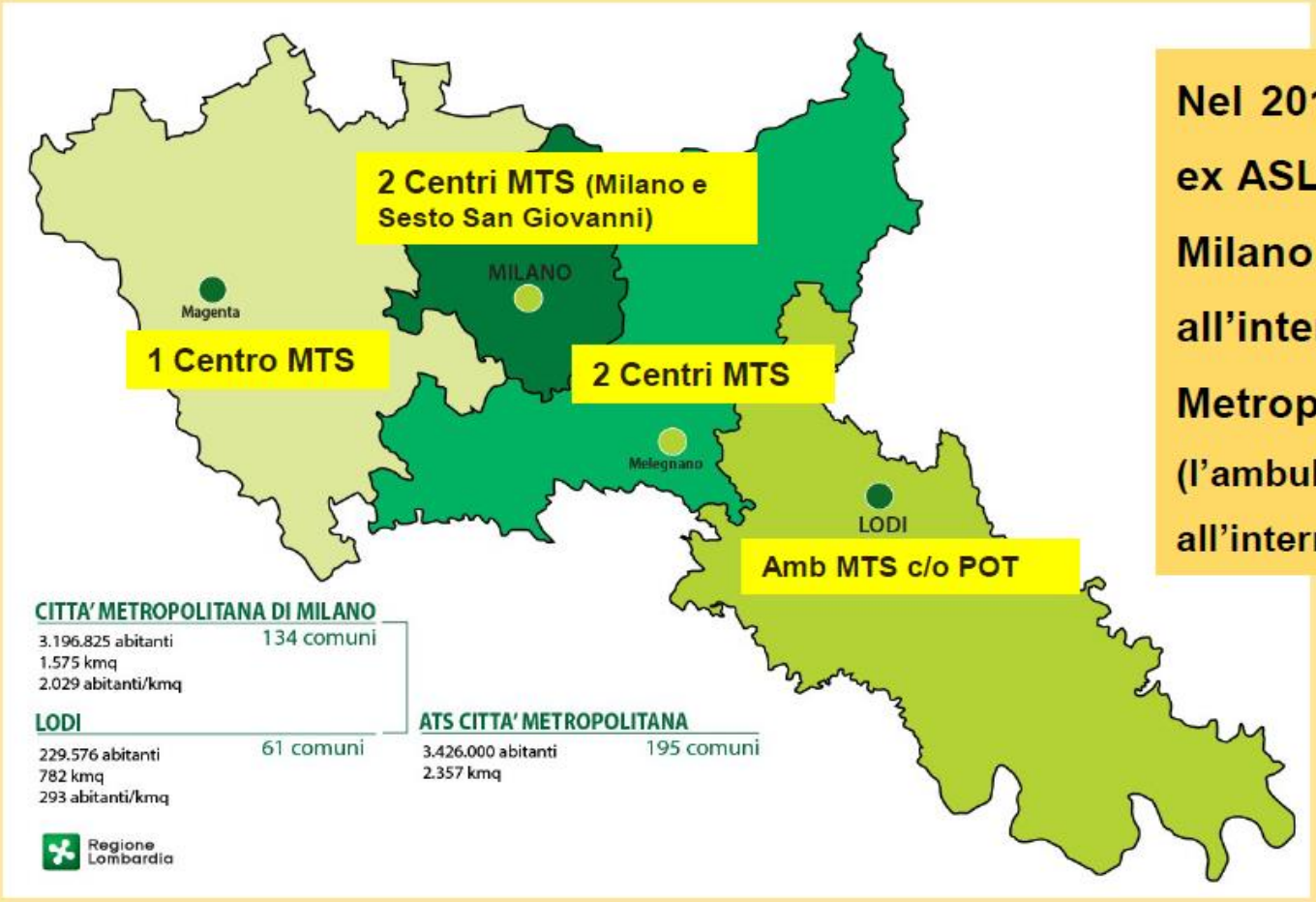
***30 August 2016 | GENEVA* - New guidelines for the treatment of 3 common sexually transmitted infections (STIs) have been issued by WHO in response to the growing threat of antibiotic resistance**

- Secondo le stime dell'Oms, ogni anno nel mondo 131 milioni di persone vengono infettate dalla clamidia, 78 milioni dalla gonorrea e 5,6 milioni dalla sifilide.

- Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, il numero dei casi di infezioni sessualmente trasmesse è rimasto stabile fino al 2004, con una media di 3.994 casi di Ist segnalati per anno; successivamente, dal 2005 al 2013, le segnalazioni (5.235 casi medi per anno) hanno subito un incremento pari al 31,1% rispetto al periodo 1991-2004.

- Le nuove raccomandazioni si basano sulle più recenti evidenze disponibili sui trattamenti più efficaci per queste tre infezioni.

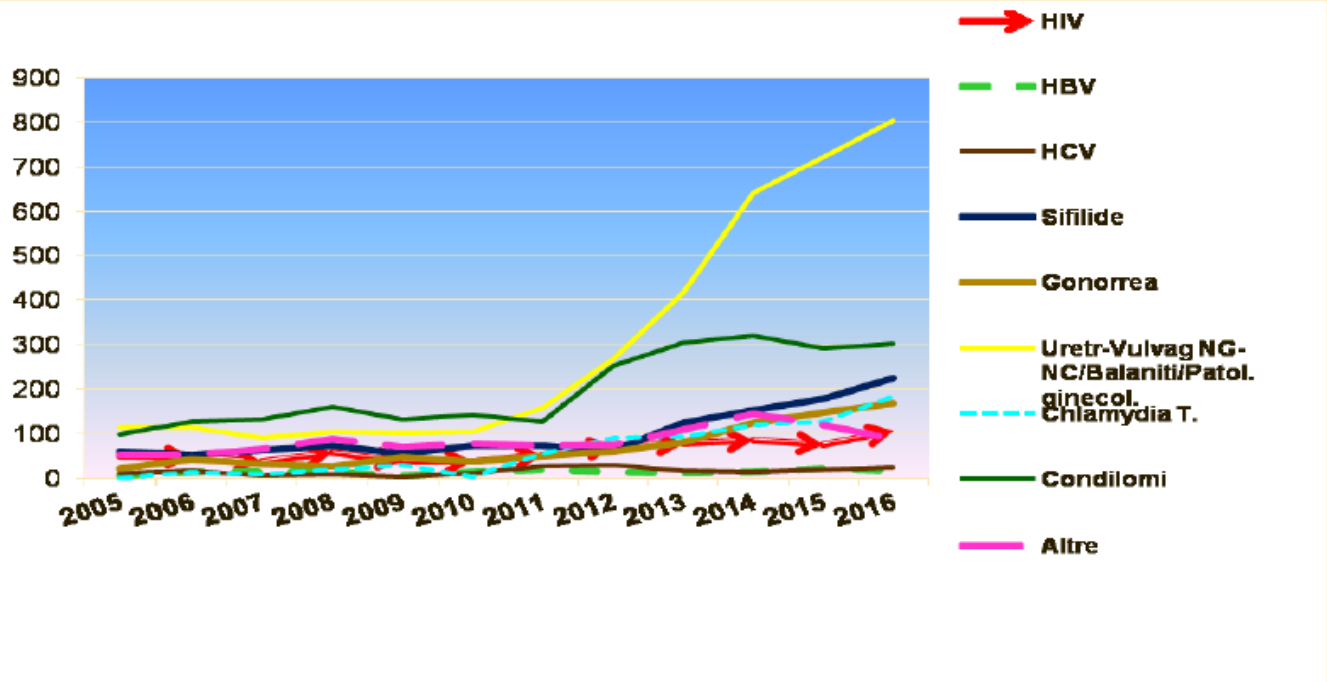
CENTRI MTS – ATS MILANO



Nel 2016, i Centri MTS di ex ASL Milano, Milano 1 e Milano 2, sono confluiti all'interno di ATS Città Metropolitana di Milano (l'ambulatorio MTS di Lodi è all'interno dell'ASST).

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ATS Milano

Andamento IST



Nel 2016, sono state effettuate **1.918 diagnosi di IST** (esclusa cicatrice luetica) con un'**incidenza** nella popolazione testata, del 20%, **più alta nelle donne (25%)** rispetto ai maschi (18%).

In particolare, **nei MSM l'incidenza delle IST è significativamente maggiore rispetto ai maschi eterosessuali,*19% vs 13%,*** dovuta principalmente all'infezione da HIV *(75 vs 7 casi)* e da sifilide.

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ATS Milano
Città Metropolitana

Nuove segnalazioni IST
ATS CITTA' METROPOLITANA DI MILANO

SEGNALAZIONI	i° SEMESTRE 2017	ANNO 2016
HIV	199	454
Sifilide	279	527
Gonorrea	**202**	**274**
Chlamydia Tr. *(notifica non obbligatoria)*	**61**	**48**
TOT	777	1.264

Tenendo conto della sotto notifica dei casi, le IST di competenza del territorio di ATS Milano risultano in costante aumento. Le infezione da HPV e HSV non hanno obbligo di notifica e non compaiono nella tabella.

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ATS Milano
Città Metropolitana

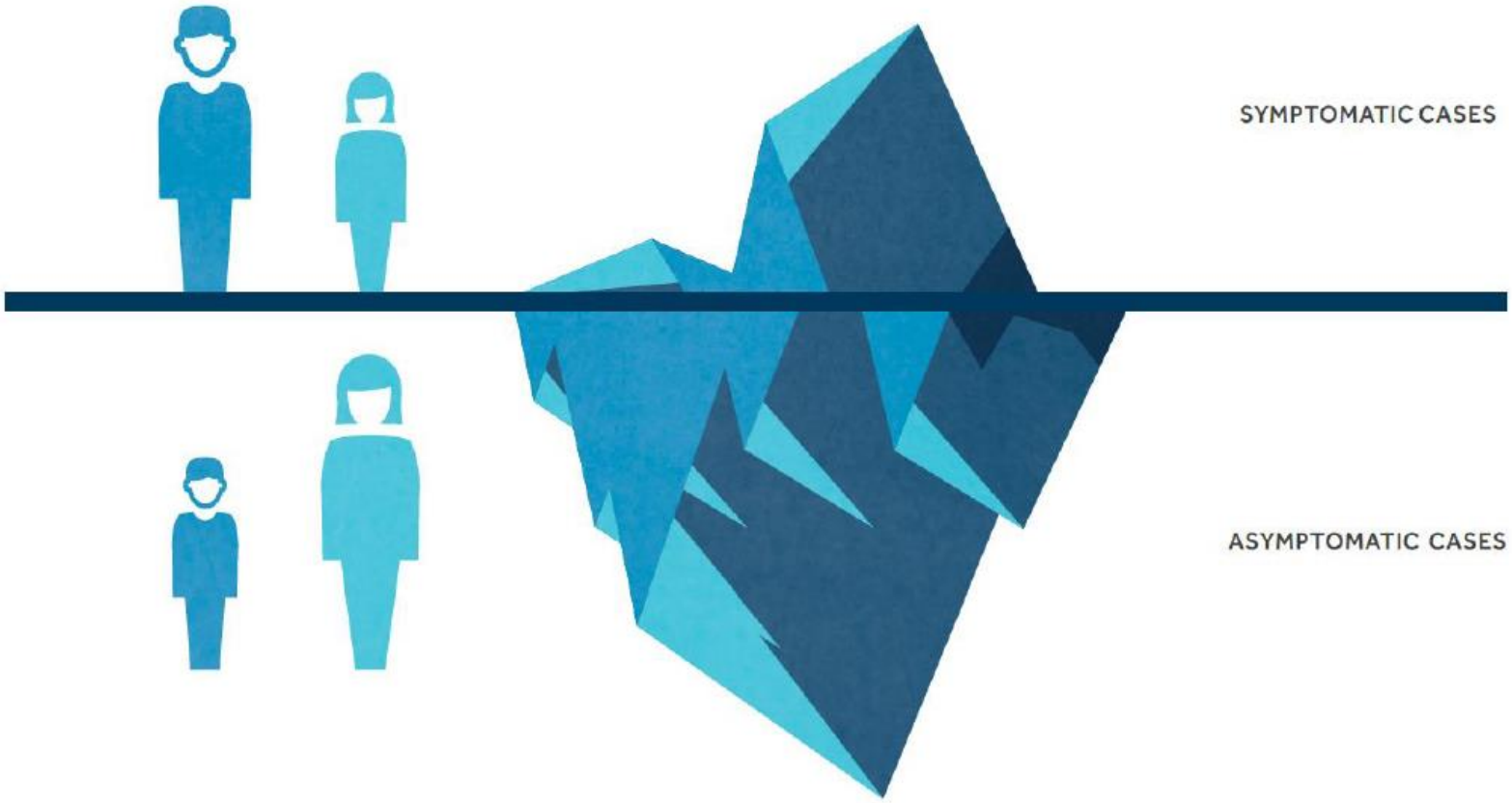
MST batteriche

AGENTE PATOGENO	MALATTIA	QUADRO CLINICO	
		UOMO	DONNA
NEISSERIA GONORRHOEAE	Gonorrea	Uretrite (secrezione purulenta) epididimite, orchite	Cervicite, endometrite, salpingite, malattia infiammatoria pelvica (PID)
CHLAMYDIA TRACHOMATIS	Infezione da Clamydia	Uretrite (secrezione chiara), epididimite, orchite	Cervicite, endometrite, salpingite, malattia infiammatoria pelvica (PID)
CHLAMYDIA TRACHOMATIS, STIPITI L1-L2-L3	Linfogranuloma venereo	Ulcere genitali con adenopatia, proctite	Ulcere genitali con adenopatia, proctite
TREPONEMA PALLIDUM	Sifilide	Ulcere genitale indolente con adenopatia	Ulcere genitale indolente con adenopatia Aborto, parto prematuro
HAEMOPHILUS DUCREYI	Ulcera molle o cancroide	Ulcere genitali dolenti eventuale linfoadenite	Ulcere genitali dolenti eventuale linfoadenite
KLEBSIELLA GRANULOMATIS	Granuloma inguinale o Donovanosi	Tumefazione nodulare e lesioni ulcerative inguinali e della regione anale	Tumefazione nodulare e lesioni ulcerative inguinali e della regione anale
MYCOPLASMA GENITALIUM, TRICOMONAS VAGINALIS GARDENERELLA VAGINALIS, STREPTOCOCCUS AGALACTIAE, ANAEROBI		Uretrite (secrezione chiara)	Vaginite batterica, malattia infiammatoria pelvica (PID)
UREAPLASMA UREALYTICUM		Uretrite (secrezione chiara)	Vaginite batterica, malattia infiammatoria pelvica (PID)

STIs: Clinical Manifestations

Figure 8. Sexually transmitted infections

Women are more affected by asymptomatic sexually transmitted infections than men and men are more likely to have symptomatic sexually transmitted infections than women



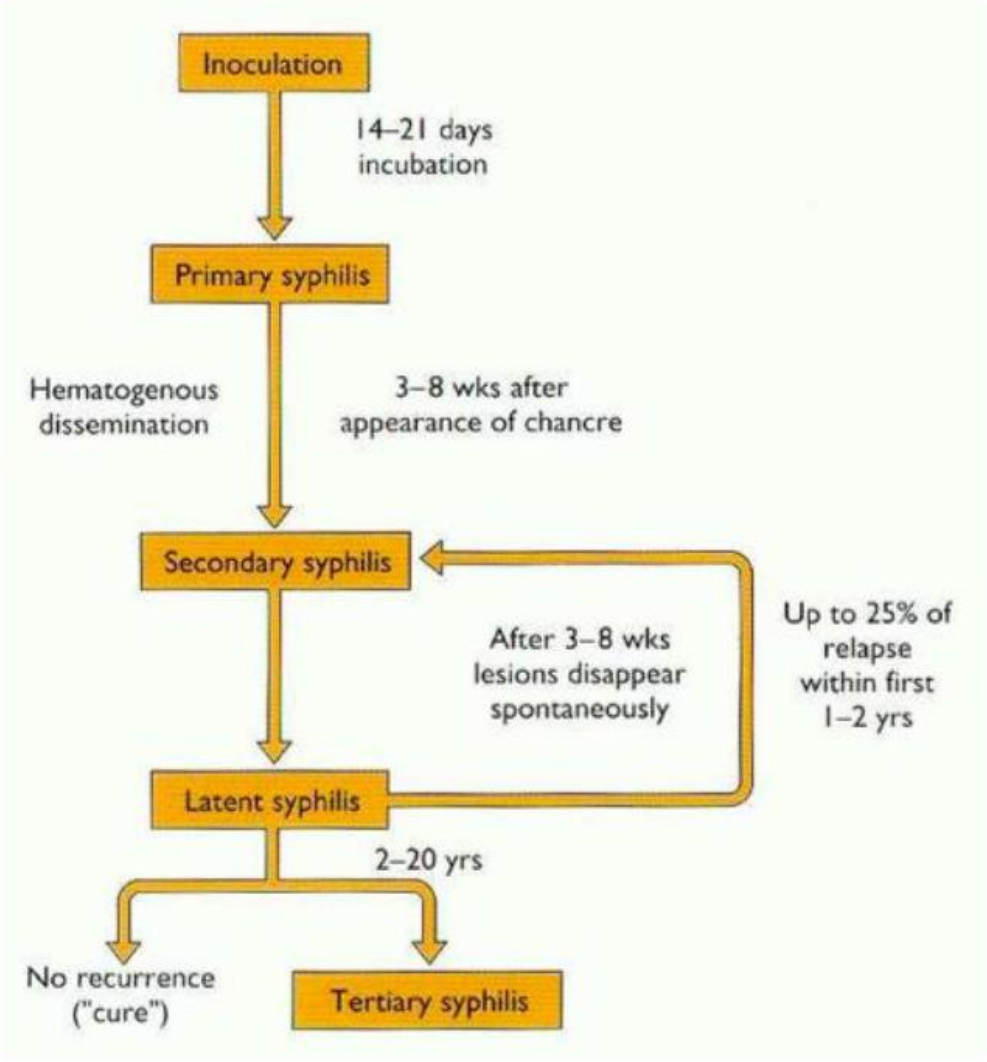
Syphilis: natural history

Early Syphilis

- Primary
- Secondary
- Early Latent (asymptomatic, < 1 year since infection)

Late Syphilis

- Late Latent (> 1 year since infection)
- Tertiary Syphilis



Out off ESKAPE sentinel in the resistance surveillance system

- We focused our analysis on the ESKAPE group, which includes the most common bacteria with a profile of antibiotic resistance included as sentinel in the surveillance system, modified as follows: *Enterococcus faecium* (or *Enterococcus faecalis*), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* (as the main reprresentative of the *Enterobacteriacae family*).
- Multiresistant bacteria cause every year around 700,000 deaths worldwide and they are estimated to cause 10 million deaths by 2050 with a severe loss of ecomonics resouces.

Reale MC et al, Le Infezioni in Medicina n.°2 (2017)

WHO reports increasing emergence of drug resistant gonorrhoea

Anne Gulland

New data from 77 countries have shown that gonorrhoea is becoming increasingly resistant to treatment, with high income countries in particular reporting infections that are impossible to treat.

The World Health Organization global gonococcal antimicrobial surveillance programme monitors trends in drug resistant gonorrhoea and published new data in *PLoS Medicine*[1] showing the extent of drug resistance. Nearly all countries (97%) that reported data found strains that were resistant to ciprofloxacin, and 81% of countries reported increasing resistance to azithromycin. More worryingly, 66% of countries reported the emergence of strains resistant to the current last resort treatment—extended spectrum cephalosporins (ESCs), oral cefixime or injectable ceftriaxone.

BMJ 2017;358:j3301 doi: 10.1136/bmj.j3301 (Published 2017 July 07)

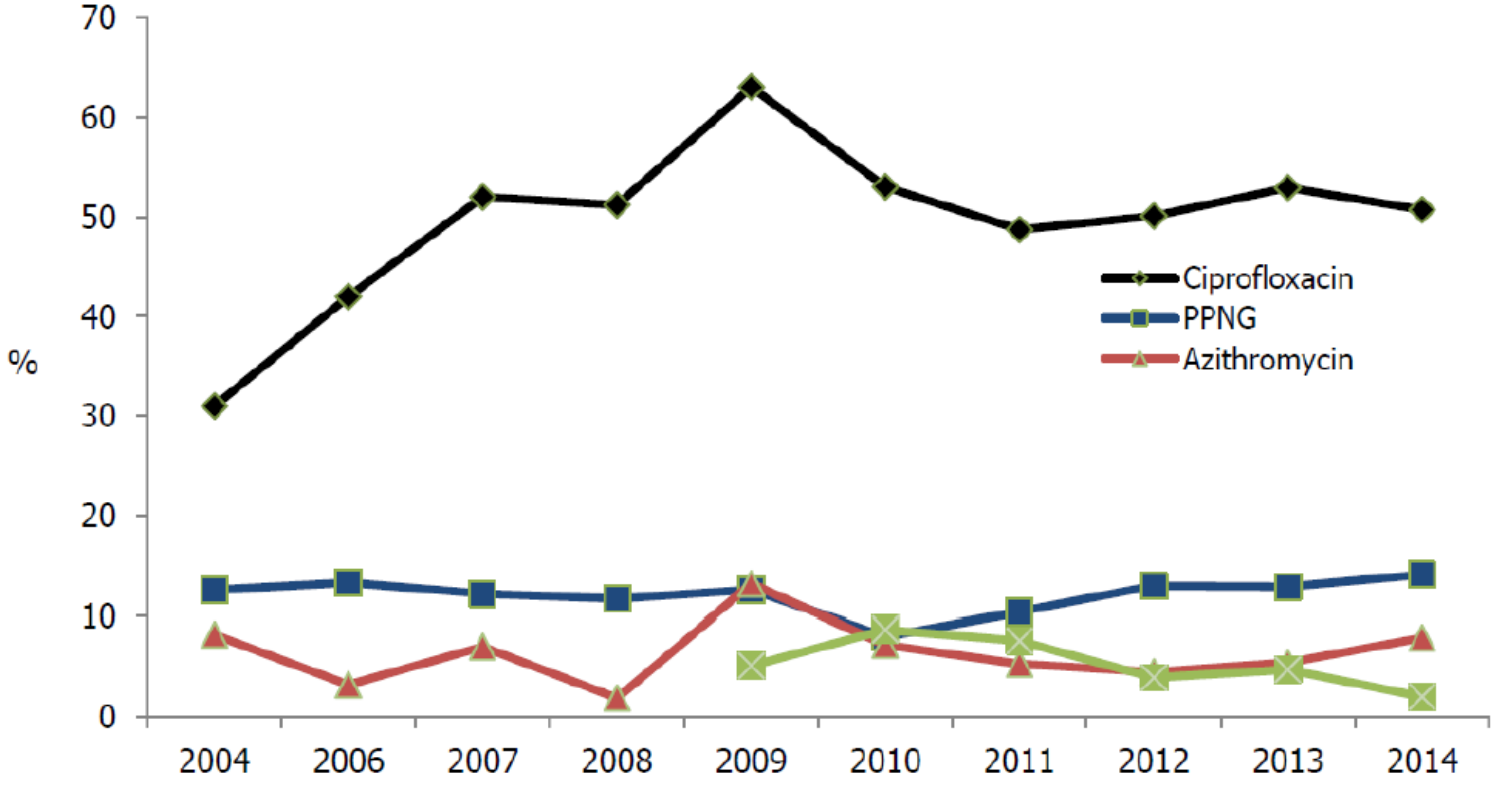
Neisseria Gonorrhoeae

Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Gasp-OMS)

dal 2009 al 2014

- Il 97% dei Paesi aderenti all'Oms si è imbattuto in almeno un ceppo di gonorrea resistente all'antibiotico ciprofloxacina
- L' 81 % ha riscontrato ceppi resistenti all'azitromicina
- Il 66% ha documentato la presenza di ceppi resistenti agli antibiotici considerati l'ultima spiaggia: cefixime e ceftriaxone.

Percentage of resistant Neisseria gonorrhoeae by antimicrobial and year, Euro-GASP, 2004–2014



PPNG: penicillinase-producing *N. gonorrhoeae*

ECDC SURVEILLANCE REPORT **Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe** . 2014

Review

Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat

(*Ana Paula Ramalho da Costa-Lourenc et al. 2017)*

Table 1 – Breakpoints or alert values adopted for testing susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to key antimicrobials by CLSI, GISP, NSP, EUCAST and AGSP and selected resistance rates.

Antimicrobial	MIC breakpoint or alert values (μg/mL)[a]					Resistance or Reduced Susceptibility rates in the most recent reports of selected Gonococcal Surveillance Programs (GISP, 2014; NSP, 2014; EURO-GASP, 2013; AGSP, 2014)
	CLSI	GISP[b]	NSP	EUCAST/EURO-GASP	AGSP	
Ciprofloxacin	≥1.0	≥1.0	≥1.0	>0.06	≥1.0	GISP: 30% in MSM and 12% in MSW EURO-GASP: 53% AGSP: 36%
Ceftriaxone	S ≤ 0.25[c]	AV ≥ 0.125	≥0.125	>0.125	0.06–0.125[d]	NSP: 3.1% AGSP: 54% (RS)
Cefixime	S ≤ 0.25[c]	AV ≥ 0.25	≥0.25	>0.125	ND	GISP: 0.7% (RS) NSP: 3.1% EURO-GASP: 4.7%
Azithromycin	ECV ≥ 2.0[e]	AV ≥ 2.0	≥2.0	>0.5	≥1.0	GISP: 2.5% NSP: 2.3% EURO-GASP: 5% AGSP: 2.5%

Linee guida gonorrea
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246114/1/9789241549691-eng.pdf?ua=1

Linee guida sifilide
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249572/1/9789241549806-eng.pdf?ua=1

Linee guida clamidia
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246165/1/9789241549714-eng.pdf?ua=1

Research Article

Prescription of Antibiotics to Treat Gonorrhoea in General Practice in Flanders 2009–2013: A Registry-Based Retrospective Cohort Study

Christoph Schweikardt,[1] Geert Goderis,[2] Steven Elli,[2] and Yves Coppieters[1]

The proportion of cases with ceftriaxone and/or spectinomycin prescriptions rose from 13% (two of 15 cases) in 2009 to 56% (nine of 16 cases) in 2013.

Combination therapy of ceftriaxone and/or spectinomycin together with azithromycin rose from 0 of 15 cases (0%) in 2009 to 7 of 16 cases (44%) in 2013.

Conclusion. Although numbers are small, the results suggest that gonorrhoea therapy guideline adherence improved between 2009 and 2013.

Journal of Sexually Transmitted Diseases
Volume 2017, Article ID 1860542, 13 pages
https://doi.org/10.1155/2017/1860542



Centri IST: Necessari per frenare l'incremento delle resistenze

Diffusione epidemiologica

Diagnosi eziologica

Terapia empirica

- **Cura inappropriata**
- **Estensione resistenze**

Sorveglianza

Diagnostica avanzata

Terapia mirata

Follow-up

- in Regione Lombardia i dati dell'infezione di HIV mostrano un totale di 815 casi segnalati nel 2015 per una incidenza pari a 8,1 nuovi casi di positività da HIV ogni 100.000 residenti; mentre fino al 2000 la Lombardia registrava più di mille nuovi casi di AIDS ogni anno, con il trascorrere del tempo si è potuto assistere ad una progressiva diminuzione delle infezioni: i dati di oggi riferiscono di un tasso di incidenza pari a 2 nuovi casi per 100.000 residenti, circa 200 casi all'anno;
- per alcune infezioni sessualmente trasmesse di particolare rilevanza dal punto di vista epidemiologico (*Chlamydia trachomatis*, Condilomatosi anogenitale, Uretriti/cervicovaginiti NG-NC, infezione da Herpes genitale) non è previsto l'obbligo di segnalazione, rendendo pertanto difficile il controllo dell'andamento della incidenza di tali infezioni;

DELIBERA

1. di approvare il documento «*Revisione e aggiornamento delle indicazioni in tema di sorveglianza, prevenzione e controllo delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST)*», Allegato A, parte integrante del presente atto, che in particolare:

riorganizza i Centri IST (CRH/MTS) in Regione Lombardia, alla luce degli aggiornamenti della l.r. n. 33/2009 e s.m.i., definendone i relativi requisiti e le attività;
definisce le prestazioni di screening e le relative modalità di erogazione, per la diagnosi precoce e la prevenzione collettiva delle infezioni sessualmente trasmesse da erogarsi senza oneri a carico dell'assistito (esenzione D98) presso i soli Centri IST (CRH/MTS) di ASST e IRCCS pubblici, che verranno individuati con successivo atto della D.G. Welfare;
attiva l'obbligo di segnalazione per le infezioni da *Chlamydia trachomatis* e condilomatosi anogenitale, e per i soli Centri IST (CRH/MTS) anche di uretriti/cervico-vaginiti NG-NC (inclusa l'infezione da *Trichomonas*), Infezione da Herpes genitale.

2. di dare mandato alla D.G. Welfare di identificare le ASST e gli IRCCS pubblici che, in relazione ai requisiti citati nel documento Allegato A, si propongano per attivare la funzione di Centri IST (CRH/MTS).

3. di precisare che:
per le prestazioni di laboratorio a servizio dell'attività dei Centri IST (CRH/MTS), in relazione al riconoscimento dei costi di soli beni e servizi, è ipotizzabile una valorizzazione fino ad un massimo di 500.000 euro;
i costi aggiuntivi derivati dalla mancata compartecipazione dei cittadini per la diagnosi in tema infezioni sessualmente trasmesse, fino ad un massimo di 500.000 euro anno, sono coerenti con quanto definito nella d.g.r. n. X/5954 del 05 dicembre 2016 «Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sociosanitario per l'esercizio 2017»;

BMJ Open

Analysis of the potential for point-of-care test to enable individualised treatment of infections caused by antimicrobial-resistant and susceptible strains of *Neisseria gonorrhoeae*: a modelling study

Conclusions.

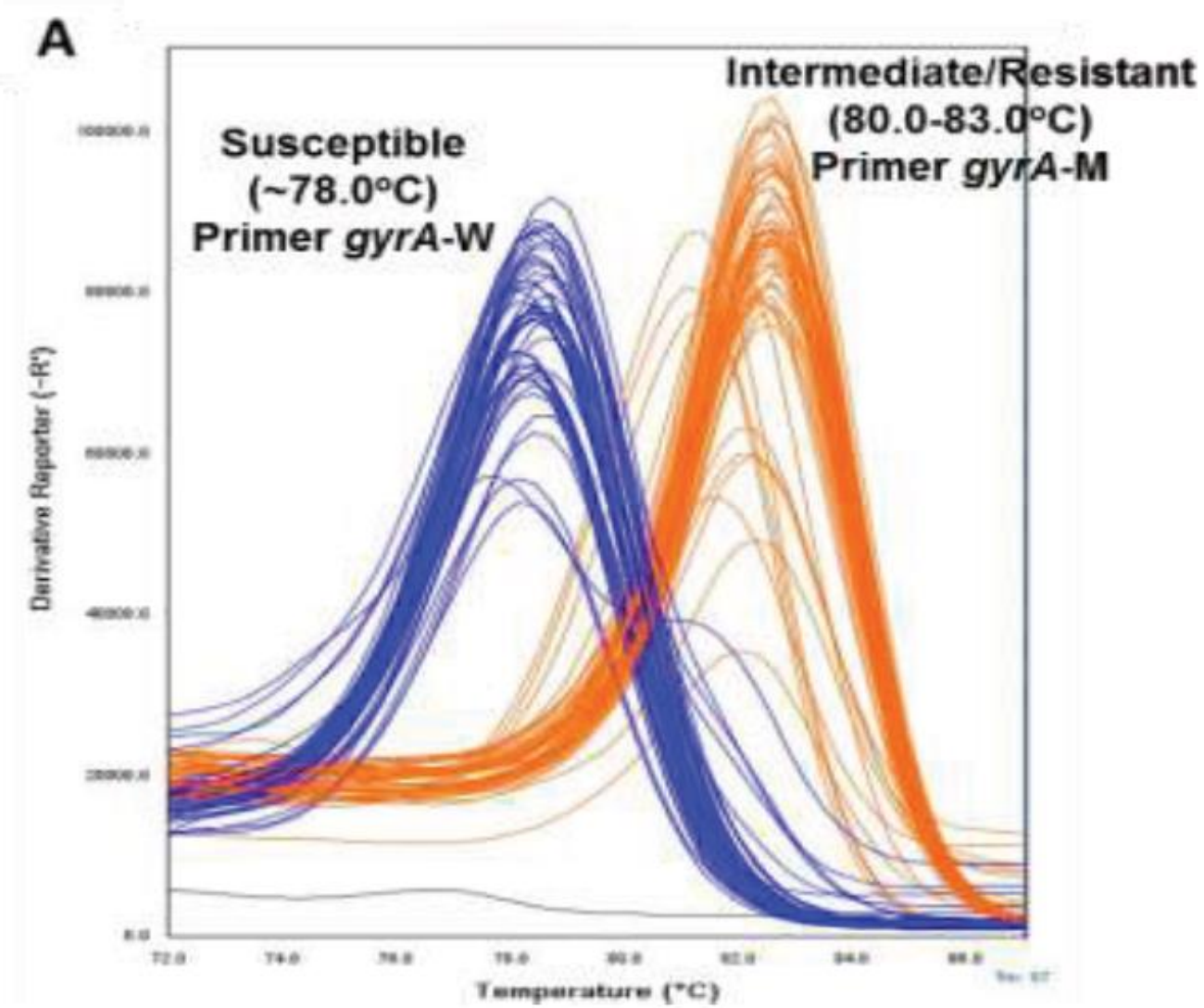
The introduction of AMR POCT could allow clinicians to discern between the majority of gonorrhoeapositive patients with strains that could be treated with older, previously abandoned first-line treatments, and those requiring our current last-line dual therapy.

Such tests could extend the useful life of dual ceftriaxone and azithromycin therapy, thus pushing back the time when gonorrhoea may become untreatable.

Turner KME, *et al. BMJ Open* 2017;**7**:e015447. doi:10.1136/bmjopen-2016-015447

A Multiplex RT-PCR 1 **Assay for the Simultaneous Identification of *Neisseria gonorrhoeae*** 2 **and Its Ciprofloxacin Susceptibility Status**

(SR Perera et al, J.Clin. Microbiol. 2017)



PLOS | MEDICINE

ESSAY

Multidrug-resistant gonorrhea: A research and development roadmap to discover new medicines

Emilie Alirol[1]*, Teodora E. Wi[2], Manju Bala[3], Maria Luiza Bazzo[4], Xiang-Sheng Chen[5], Carolyn Deal[6], Jo-Anne R. Dillon[7], Ranmini Kularatne[8], Jutta Heim[1], Rob Hooft van Huijsduijnen[1], Edward W. Hook[9], Monica M. Lahra[10], David A. Lewis[11], Francis Ndowa[12], William M. Shafer[13], Liz Tayler[2], Kimberly Workowski[14], Magnus Unemo[15], Manica Balasegaram[1]

Summary points

- The number of gonorrhea cases is rising in many settings worldwide, and an increasing proportion of cases are multidrug-resistant. The choice of antimicrobials that can be used for treatment of gonorrhea is very limited, and resistance has even been reported to extended-spectrum cephalosporins, which are the mainstay of currently recommended antimicrobial therapy. Currently, only 3 new chemical entities are in different stages of clinical development for treatment of gonorrhea.
- In 2016, the Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) was launched by the World Health Organization (WHO) and Drugs for Neglected Disease *initiative*, which hosts and provides governance for GARDP.
- GARDP has worked together with experts from different regions to draft "ideal" and "acceptable" Target Product Profiles for the treatment of gonorrhea, reflecting medical need.
- Amongst other activities to combat antimicrobial resistance, GARDP has developed a plan to meet the urgent need for new drugs to treat gonorrhea.

Published: July 26, 2017

Grazie per l’attenzione!

