



**SOCIETÀ MEDICA
DI SANTA MARIA NUOVA**

IX EDIZIONE

**Giornate Mediche di
Santa Maria Nuova 2017**

L'Ospedale dei Fiorentini



Il problema
dell'antibiotico
resistenza.

La stewardship
antimicrobica

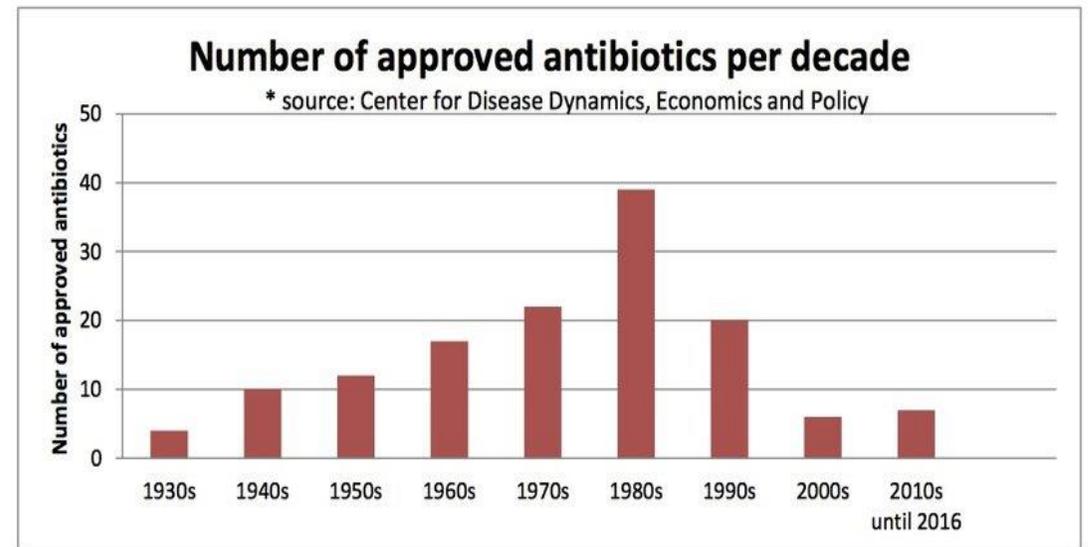
05 Ottobre 2017

Dr Filippo Baragli

SOC Malattie Infettive 1

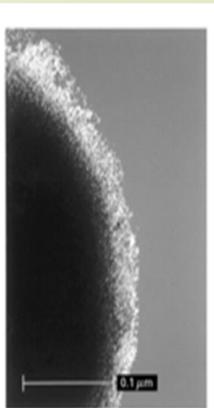
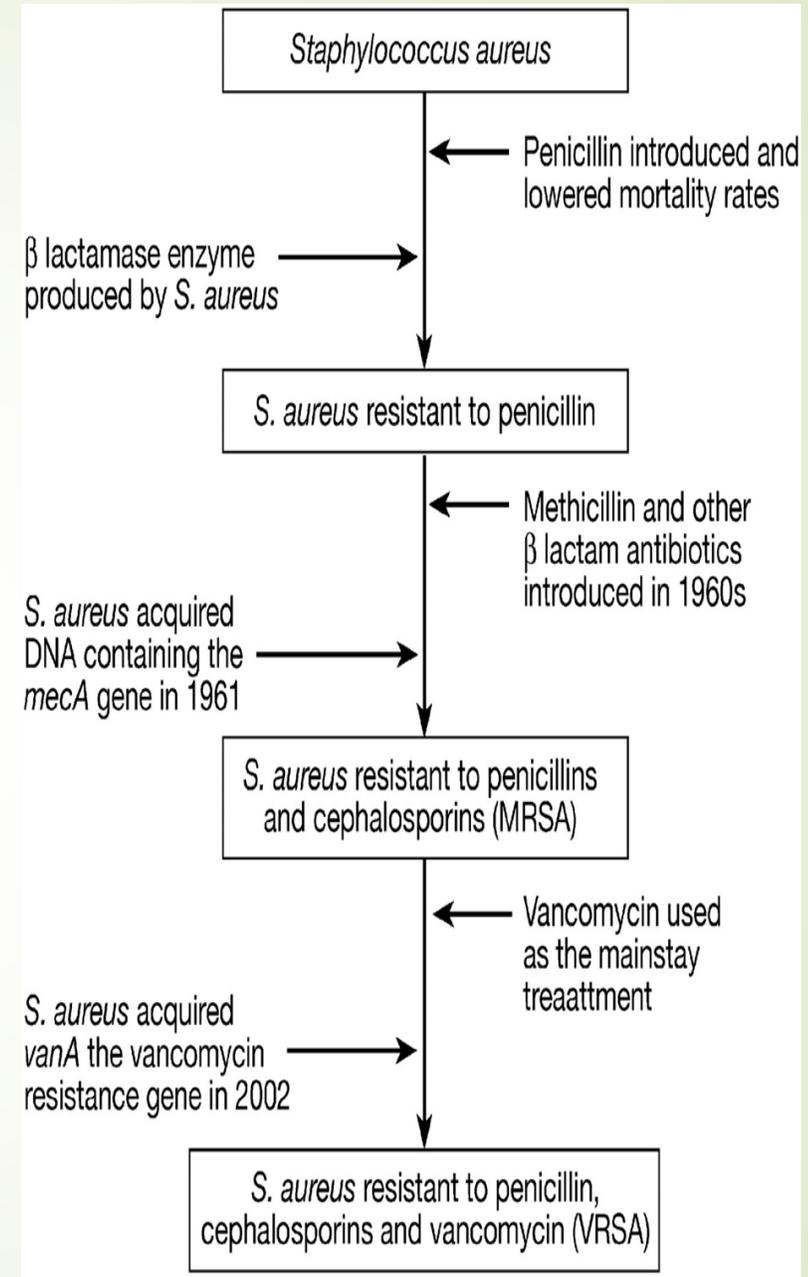
Background

- L'antibiotico-resistenza è stata recentemente riconosciuta dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come una delle maggiori minacce per la salute dell'uomo.
- La prevalenza di infezioni da patogeni resistenti è salita in maniera allarmante negli ultimi 40 anni, al contempo, un numero molto limitato di nuove classi di antibiotici sono state sviluppate dall'industria farmaceutica.
- Le infezioni da microrganismi antibiotico-resistenti sono gravate da un eccesso di morbilità e mortalità, determinano un allungamento dei tempi di ospedalizzazione e comportano costi economici elevati per i sistemi sanitari



Background

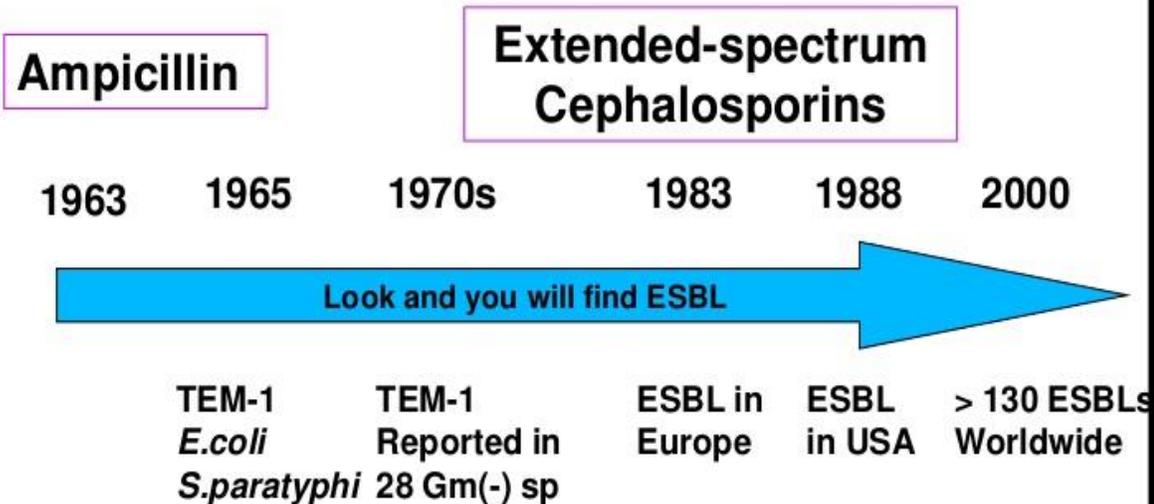
- Per molte combinazioni antibiotico - batterio esiste un evidente gradiente nord-sud e ovest-est.
- In Europa, i tassi di antibiotico-resistenza mostrano ampie variazioni in relazione al tipo di batterio, alla classe di antimicrobici e alla regione geografica.
- In generale, minori percentuali di resistenze sono riportate nei Paesi del nord, e tassi maggiori sono registrati nei Paesi del sud ed est Europa.



- I tassi di resistenza maggiori si registrano a carico di batteri gram negativi, quali *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*. *E. coli* e *K. pneumoniae*, in particolare, presentano tassi di resistenza in continua ascesa verso alcuni gruppi di antibiotici

Evolution of β -Lactamases

Plasmid-mediated TEM and SHV β -lactamases



ABUSO CEFALOSPORINE 3°



EBLS + (KLEB, E. COLI, ENTEROBACTERIACEAE)



UTILIZZO CARBAPENEMICI



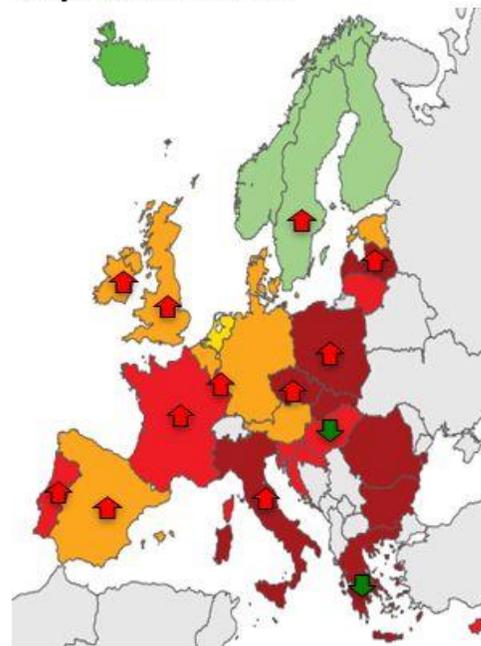
Ps aeruginosa mdr/xdr *S. maltophilia* *Ac. baumannii*

Resistance to third-generation cephalosporins (ESBL) Europe, 2013

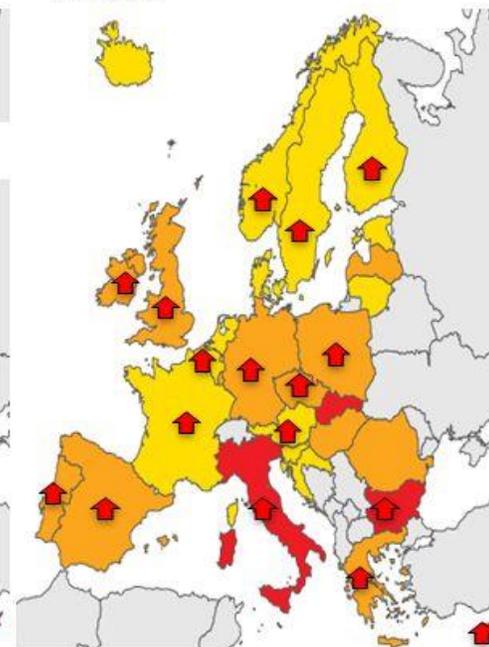
Overall
EU trend



K. pneumoniae



E. coli



Overall
EU trend



■ < 1%
■ 1% to < 5%
■ 5% to < 10%
■ 10% to < 25%
■ 25% to < 50%
■ ≥ 50%
■ No data reported or less than 10 isolates



EARS-NET
2013

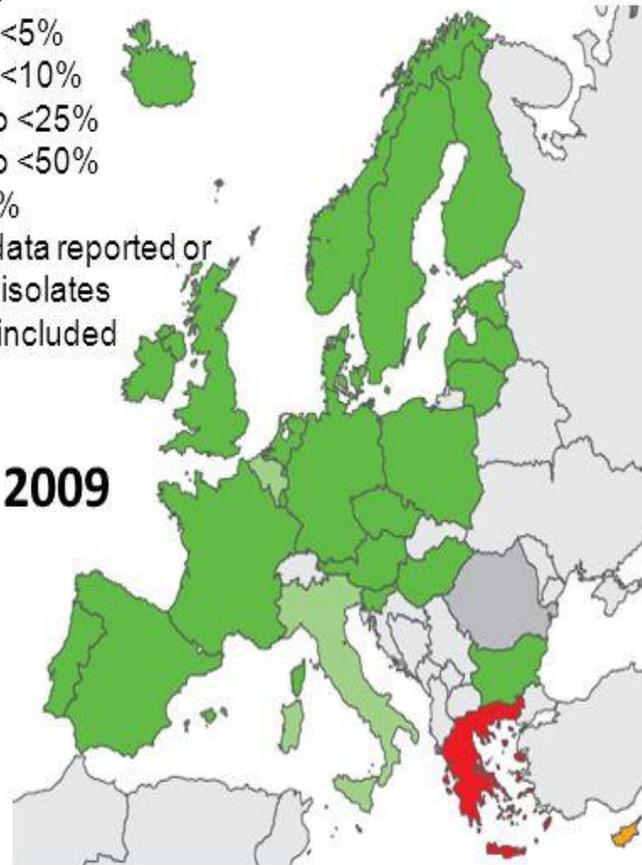
• Nel periodo 2010-2013 la resistenza di *K. pneumoniae* ed *E. coli* alle cefalosporine di terza generazione è aumentata significativamente. La maggioranza degli isolati resistenti alle cefalosporine di terza generazione è produttrice di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL) e mostra resistenza a classi di antibiotici addizionali.

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* – Europe

Percentage resistance

- <1%
- 1 to <5%
- 5 to <10%
- 10 to <25%
- 25 to <50%
- ≥50%
- No data reported or <10 isolates
- Not included

2009



2013



I tassi di resistenza di *K. pneumoniae* a fluorochinoloni, aminoglicosidi, carbapenemi, così come i tassi di resistenza combinate a fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi sono cresciuti considerevolmente. Il tasso di resistenza medio europeo, popolazione-pesato, di *K. pneumoniae* ed *E. coli* ai carbapenemi è rispettivamente 8.3 e 0.2%. Anche gli isolati di *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. presentano alti tassi di resistenza a carbapenemi e di multiresistenza.

Impatto della diffusione delle carbapenemasi nell'antibioticoterapia

Le carbapenemasi sono beta-lattamasi in grado di conferire resistenza estesa ai beta-lattamici compresi i carbapenemi

Classificazione:

- **Classe A:** → **Serine enzymes** (SME, NMC, IMI, GES, KPC)
- **Classe B** → **MBLs** (IMP, VIM, GIM, SPM, SIM, NDM-1)
- **Classe C** → **AmpC-type enzymes**
- **Classe D** → **OXA-type enzymes** (OXA-23, 24/40, 48, 51, 58)

Classe A, C, D = serine-based beta-lattamasi

Classe B = metallo beta-lattamasi (zinc-based mechanism)

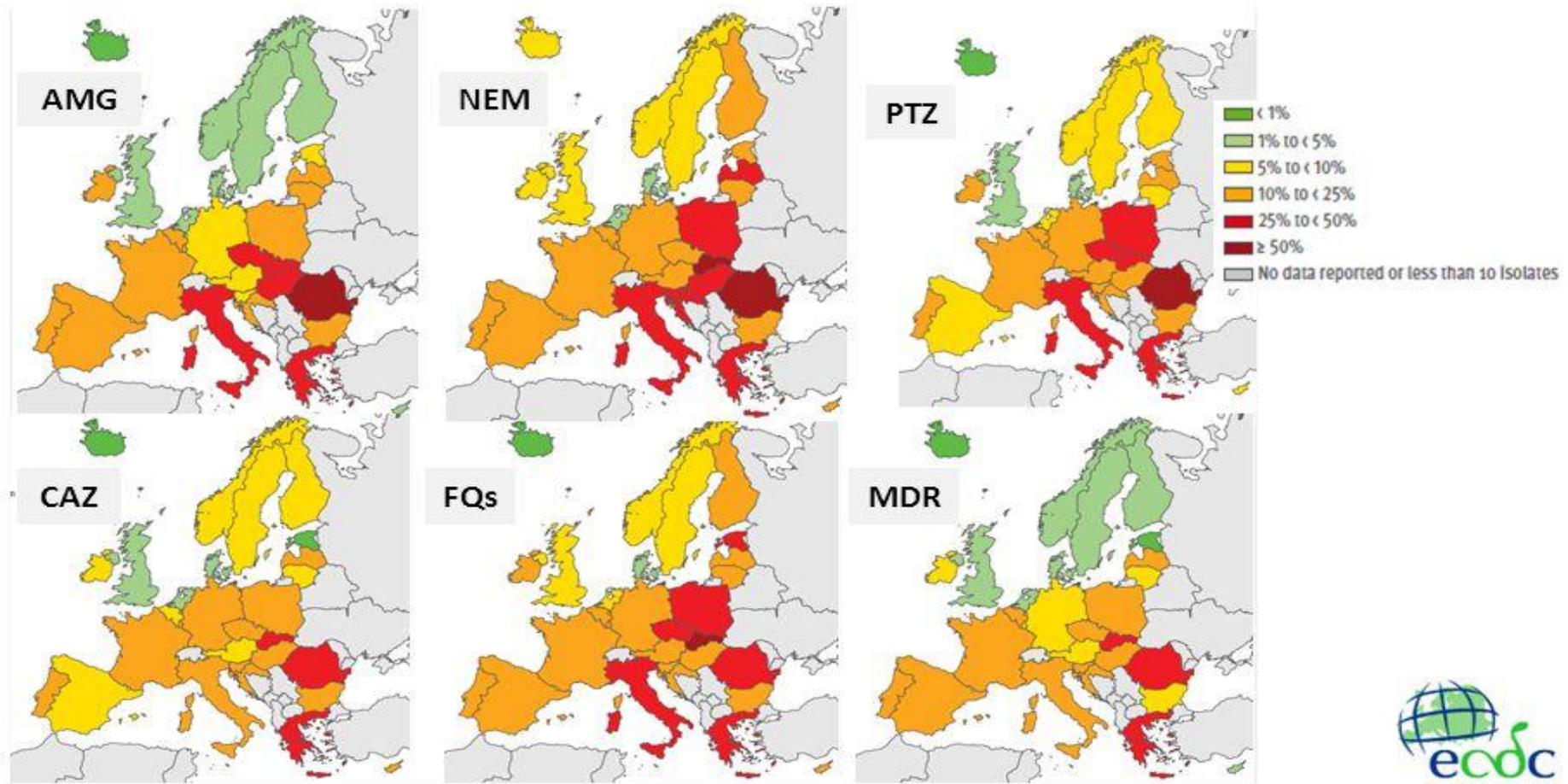
Carbapenemase-producing bacteria in Europe

Interim results from the European survey on carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) project 2013

Figure 3 Occurrence of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in 38 European countries based on self-assessment by the national experts, March 2013



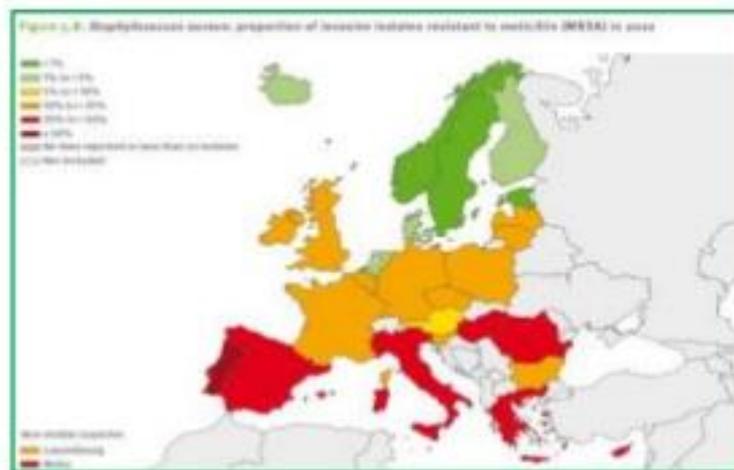
P. aeruginosa resistance (Europe, 2013)



EARS-NET

MRSA in humans, EU: Antimicrobial resistance situation mostly getting better

2010 MRSA



2014 MRSA



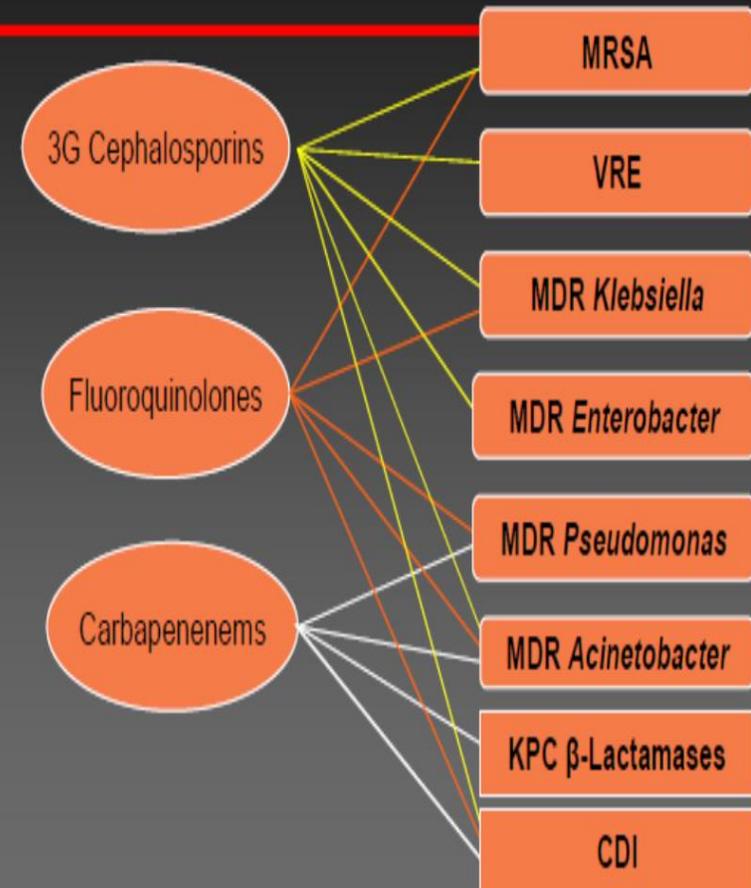
Più incoraggianti appaiono i dati medi europei relativi ai batteri gram positivi, con una tendenza alla riduzione della resistenza di *Staphylococcus aureus* alla meticillina (18%), una relativa stabilità dei tassi di resistenza di *Streptococcus pneumoniae*, un aumento della resistenza a vancomicina di *Enterococcus faecium* nel periodo 2010-2013 (dati EARS-Net, 2013)

Country	2011			2012			2013			2014			Trend 2011-2014	Comment**
	N	%R	(95% CI)											
EU/EEA (population-weighted mean)*		18.6	(17-20)		18.6	(17-20)		18.1	(17-20)		17.4	(16-19)		↓

<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

- Le differenze dei tassi di resistenza registrati in diverse aree geografiche sono attribuibili, almeno parzialmente, a differenze nell'uso degli antimicrobici, e nella implementazione di interventi di sorveglianza, controllo e prevenzione delle infezioni.
- L'emergenza dei microrganismi antibiotico-resistenti è legata all'esposizione ai farmaci antimicrobici, attraverso un meccanismo di selezione naturale.
- La probabilità di isolare patogeni resistenti da un paziente è strettamente correlata con il numero e la durata dei trattamenti antibiotici subiti nei mesi precedenti.
- E' ampiamente riconosciuto come i tassi di resistenza siano maggiori in reparti ospedalieri dove vi sia un maggiore consumo di antibiotici, soprattutto a largo spettro
- L'uso inappropriato o non necessario di antimicrobici contribuisce in maniera determinante alla selezione e diffusione del fenomeno della antibiotico-resistenza, ed espone il paziente trattato al rischio di eventi indesiderati, quali tossicità da farmaci e infezioni da *Clostridium difficile*

An Additional Point to Consider When Selecting Antimicrobial Coverage—Collateral Damage



- Diversamente dagli altri farmaci, le conseguenze dell'uso inappropriato degli antibiotici non sono esclusive del paziente oggetto di trattamento, ma gravano seriamente anche sulla sicurezza e la qualità della salute pubblica, attraverso la selezione e diffusione di patogeni resistenti nell'ambiente ospedaliero, e gli inutili costi economici generati.
- Oggi si stima che **il 20–50%** delle prescrizioni di antibiotici negli ospedali per acuti **siano non necessarie o inappropriate**

- Secondo i dati diffusi dallo European Centre for Disease prevention and control (ECDC), la prevalenza puntuale di pazienti ricoverati **in reparti per acuti in trattamento con almeno 1 antibiotico è del 35%**, con un range per area geografica che varia dal 21.4% della Francia al 54.7% della Grecia.
- **In Italia la prevalenza si assesta al 44% (46.1% nei reparti di medicina, 49.6% in reparti chirurgici, 55.2% in terapia intensiva)**

CHOOSE

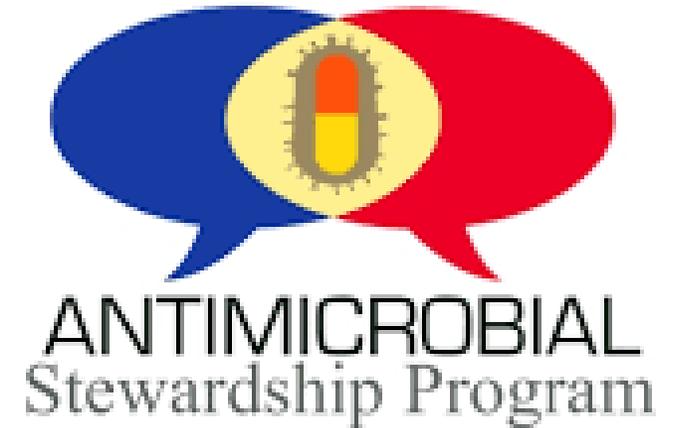
wisely

Secondo il rapporto AIFA 2014 sull'uso dei farmaci, gli antimicrobici per uso sistemico rappresentano in Italia la quarta categoria terapeutica a maggior spesa pubblica, pari a 1,8 miliardi di euro (30,3 euro pro capite)



Stewardship antibiotica

- Riconoscendo l'urgente bisogno di razionalizzazione e ottimizzazione dell'uso degli antibiotici, ai fini della preservazione dell'efficacia delle molecole antibiotiche oggi in nostro possesso, numerosi enti e società scientifiche hanno emesso raccomandazioni per la realizzazione di programmi di corretta gestione della terapia antimicrobica



PROPHYLACTIC

EMPIRIC

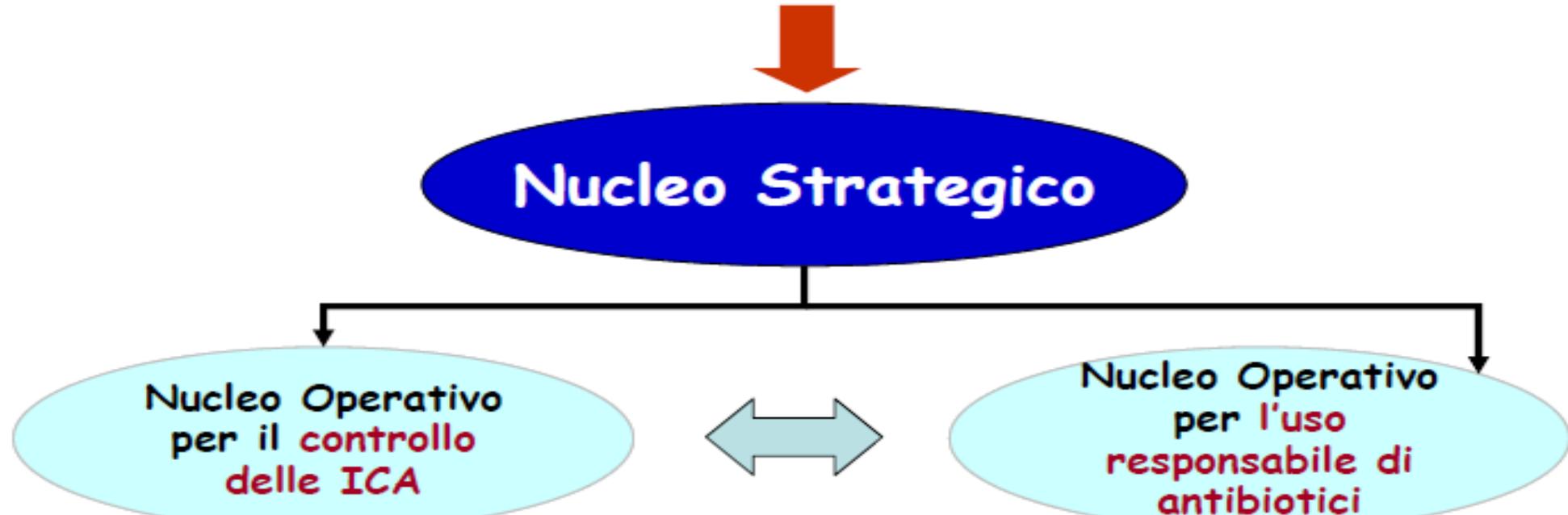
PATHOGEN
DIRECTED

SUSCEPTIBILITY
GUIDED

La Gestione del rischio infettivo in Emilia-Romagna il nuovo assetto organizzativo

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 25 MARZO 2013, N. 318
Linee di indirizzo alle Aziende per la gestione del rischio infettivo: infezioni correlate
all'assistenza e uso responsabile di antibiotici

Comitato Infezioni Ospedaliere



Obiettivi della AS

I principali obiettivi dei programmi di stewardship antimicrobica sono:

- il miglioramento dell'efficacia clinica (riduzione di morbilità, mortalità, tempi di degenza ospedaliera),
- la limitazione dell'emergenza e diffusione di microrganismi antibiotico-resistenti,
- la riduzione degli eventi avversi da farmaci, incluse le infezioni da *C. difficile*.

ANTIBIOTIC STEWARDSHIP
IN YOUR FACILITY WILL

DECREASE

- ANTIBIOTIC RESISTANCE
- C. DIFFICILE INFECTIONS
- COSTS

INCREASE

- GOOD PATIENT OUTCOMES



Obiettivo secondario, non meno importante, è costituito dalla riduzione dei costi economici derivanti dall'uso inappropriato degli antimicrobici.

- ▶ Questi obiettivi possono essere raggiunti attraverso **un intervento multimodale** volto alla ottimizzazione della **selezione, dosaggio, modalità di somministrazione e durata della terapia antimicrobica nel singolo paziente.**
- ▶ Esiste oggi ampia e crescente evidenza dell'efficacia dei programmi di stewardship, in termini di riduzione della quantità e miglioramento della qualità delle prescrizioni terapeutiche, limitazione delle infezioni da patogeni resistenti e da *C. difficile*, ottimizzazione dell'*outcome* clinico
- ▶ I principi fondamentali per lo sviluppo di programmi istituzionali di stewardship antibiotica sono stati enunciati nel 2007 in un documento di linea guida prodotto dalla Infectious Diseases Society of America, in collaborazione con la Society for Healthcare Epidemiology of America.
- ▶ In questo documento sono elencate una serie di raccomandazioni e di opzioni di intervento, cui le diverse istituzioni ospedaliere possono aderire per la strutturazione di programmi di stewardship basati sull'evidenza, **e adattati alle risorse e caratteristiche strutturali del particolare setting assistenziale**



Le principali raccomandazioni e direttive fornite dagli autori sono le seguenti:

Costituzione di un **team multidisciplinare** responsabile del programma che includa diverse figure professionali (specialista in malattie infettive, farmacista clinico con competenza in antibiotico terapia, microbiologo, informatico, epidemiologo, referente per il controllo delle infezioni ospedaliere);

Collaborazione tra il suddetto team multidisciplinare, il comitato infezioni ospedaliere, la commissione terapeutica ospedaliera;

Garanzia di supporto e collaborazione da parte dell'amministrazione ospedaliera e dei direttori di Unità Operativa, per lo sviluppo e mantenimento in attività dei programmi di stewardship antimicrobica (conferimento di autorevolezza al programma, supporto amministrativo e infrastrutturale);



Le principali azioni strategiche su cui fondare il programma di stewardship sono 2, entrambe proattive, e non mutualmente esclusive:

- ▶ **Audit prospettico sull'uso degli antimicrobici**, interazione diretta con il prescrittore e feedback, effettuato dall'infettivologo o dal farmacista clinico. Numerosi studi dimostrano che questa strategia può risultare in una riduzione dell'uso inappropriato di antimicrobici (livello A - I);
- ▶ **Restrizioni nel prontuario e autorizzazioni preventive per specifici antibiotici**. Questo tipo di interventi producono un'immediata e significativa riduzione nell'uso e nella spesa per antimicrobici (livello A - II) e possono contribuire significativamente al controllo delle epidemie di infezioni ospedaliere (livello B - II).
- ▶ Possibile conseguenza negativa di questo tipo di interventi è l'aumento del consumo di antibiotici alternativi con conseguente aumento di patogeni resistenti; si rende pertanto necessario il monitoraggio del consumo di tutti gli antibiotici, anche quelli non sottoposti a restrizione, al fine di identificare e rispondere adeguatamente alle eventuali modifiche nelle abitudini prescrittive (livello B - III);
- ▶ Moduli ad hoc per l'approvvigionamento degli antibiotici: possono essere una componente utile del programma di stewardship e possono facilitare l'applicazione delle linee guida (livello B - II);

6.

There are 2 core strategies, both proactive, that provide the foundation for an antimicrobial stewardship program. These strategies are not mutually exclusive.

A. Prospective audit with intervention and feedback. Prospective audit of antimicrobial use with direct interaction and feedback to the prescriber, performed by either an infectious diseases physician or a clinical pharmacist with infectious diseases training, can result in reduced inappropriate use of antimicrobials (A-I).

B. Formulary restriction and preauthorization. Formulary restriction and preauthorization requirements result in immediate and significant reductions in antimicrobial use and cost (A-II), and are beneficial as part of a multifaceted response to a nosocomial outbreak of antimicrobial resistance (B-II). The use of preauthorization requirements as a means of controlling antimicrobial resistance is less clear, because a long-term beneficial impact on resistance has not been established, and in some circumstances, use may simply shift to another agent with resulting increased resistance (B-II).

The MIDDLE AGE

INDICATORI

DI PROCESSO:

- ▶ - prevalenza puntuale dell'uso degli antibiotici
- ▶ - tasso di inappropriatezza delle prescrizioni di antibiotici selezionati(es carbapenemici)
- ▶ - consumo di antibiotici, espresso in Defined daily dose/1000 giornate di degenza

DI RISULTATO:

- tassi di antibioticrosistenza dei principali microrganismi patogeni invasivi isolati
- Incidenza di infezioni da C difficile
- Spesa per farmaci di antibiotici

A marriage of infection control (Epidemiologist) and antimicrobial management (Infectious Diseases specialist) finalized to share the principles of the optimized treatment between the bench to bed side point of view and the **hospital-wide vision**

THE GOAL IS THE APPROPRIATENESS
of the prescriptions not only the costs saving

The REINASSANCE

- 
- L'**adattamento della terapia iniziale (de-escalation o anche interruzione)** sulla base dei risultati microbiologici e l'eliminazione delle terapie di combinazione in eccesso possono focalizzare la terapia sul patogeno causa d'infezione e ridurre l'esposizione agli antibiotici (livello A - II);
 - L'**ottimizzazione della dose e modalità di somministrazione**, sulla base delle caratteristiche individuali del paziente, del patogeno, del sito d'infezione, delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'antibiotico, rappresenta una parte molto importante della stewardship antimicrobica (livello A - II);
 - **Passaggio da terapia parenterale ad orale**: una pianificazione sistematica della conversione della terapia antibiotica con ottima biodisponibilità da parenterale ad orale, quando le condizioni del paziente lo consentano, può ridurre i tempi di ospedalizzazione e i costi sanitari (livello A - I);

SCHEDA CARBAPENEMICO: FARMACISTA/INTERNISTA/ESPERTO DI AS

Figura 1: modello richiesta carbapenemico

ALLA U.O.C. FARMACIA AZIENDALE ASF10 sede di.....
MODULO RICHIESTA MOTIVATA PER TERAPIA ANTIMICROBICA CON
CARBAPENEMICI: MEROPENEM, IMIPENEM ED ERTAPENEM
U.O. _____

Ospedale _____
Paziente _____ sesso M F peso _____

Indicazione :

- polmonite e polmonite nosocomiale
- infezioni delle vie urinarie
- infezioni intra-addominali
- infezioni della cute e dei tessuti molli
- meningite
- setticemia
- terapia empirica, in monoterapia od in associazione con agenti antivirali od antifungini, di infezioni presunte in pazienti con neutropenia febbrile.

TERAPIA MIRATA SU ANTIBIOGRAMMA

TERAPIA EMPIRICA IN ATTESA ESITO ESAMI COLTURALI

PRESCRIZIONE:

Posologia _____ durata terapia _____ via somm.ne _____
quantità richiesta _____

Specificare se:

- inizio terapia
- prosec. terapia
- Il scelta, trattamento-precedente.....
- motivazione cambiamento.....

ANTIBIOGRAMMA

- SI
- NO

Consulenza obbligatoria da parte del referente per la prescrizione della
terapia antibiotica dopo le 48-72h

Dr del.....
data _____ Firma Prescrittore _____

PARTE RISERVATA ALLA FARMACIA:

VARIAZIONI/NOTE

QUANTITA' DISTRIBUITA (Max 5 gg).....

Data..... Firma



ESPERTI DI AS: IN ESTENSIONE

	Referenti Medicina Interna	Referenti Farmacia ospedaliera
Ospedale Santa Maria Annunziata	Dr Simone Meini Dr ssa Lucia Fani	Dottor ssa Rabatti
Ospedale Santa Maria Nuova	Dr ssa Barbara Cimolato* <small>* con la collaborazione dei referenti di Malattie Infettive</small>	Dottor ssa Croppi
Ospedale Borgo San Lorenzo	Dottor ssa Cinzia Meini	Dottor ssa Bonuccelli
Ospedale Nuovo San Giovanni di Dio	Dottor Antonio Faraone	Dottor ssa Bartolini
Ospedale Serristori	Dottor ssa Serena Sbaragli	Dottor Bencivenni

Massimo di Pietro, coordinatore

Dottor ssa Aquilini MI PO

Dottor ssa Benvenuti MI PT

Dottor Mecocci MI OSMA

Dottor ssa Del Pin MI OSMA

Dottor Faraone Med Int NSGDD

Dottor ssa Sbaragli Med int NSGDD

Dr ssa Bartolini Farmacia NSGDD

Alberto Fortini, coordinatore

Dottor Giani Medicina Interna PO

Dottor Giusti Medicina Interna PT

Dottor Baragli MI OSMA

Dottor Meini Med interna OSMA

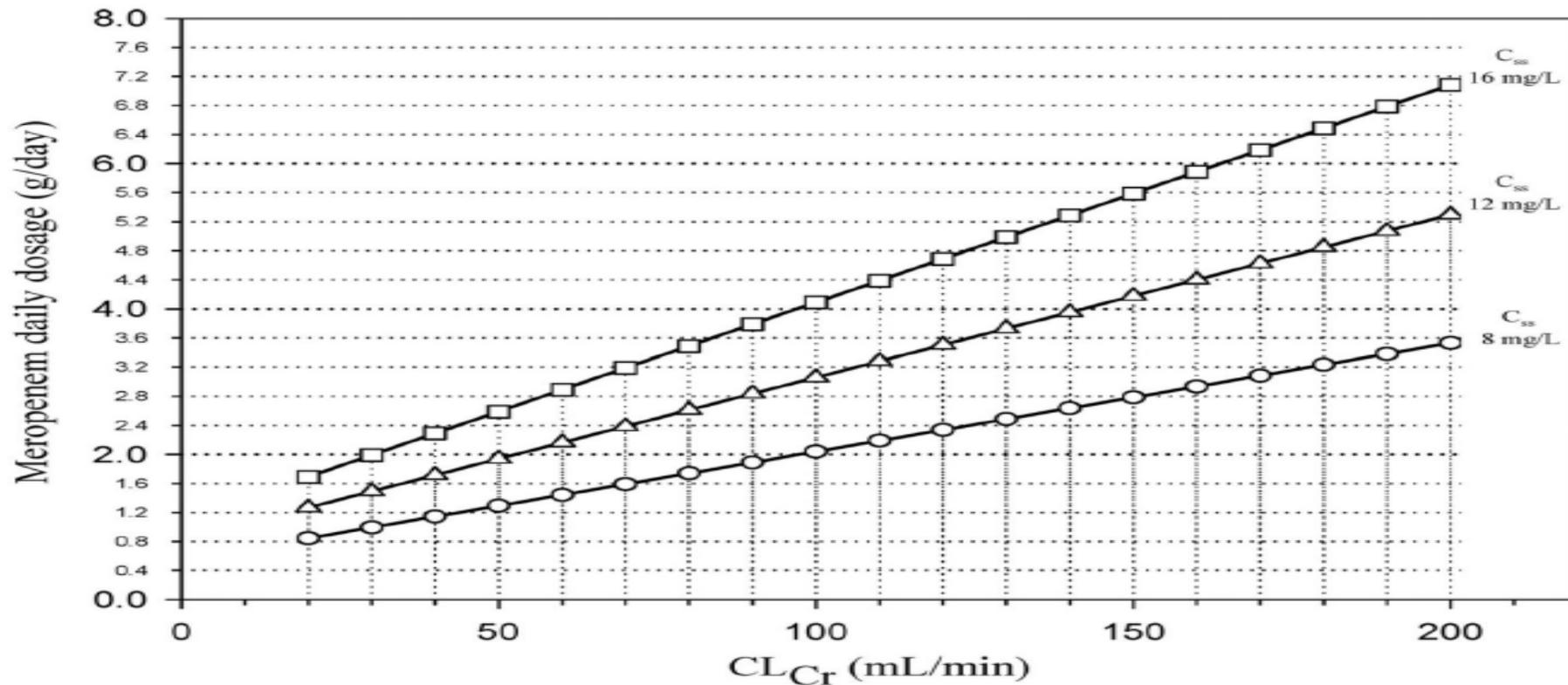
Dottor ssa Meini Med Int BSL

Dottor ssa Vannini Med Int Empoli

Dr ssa Rabatti NSGDD

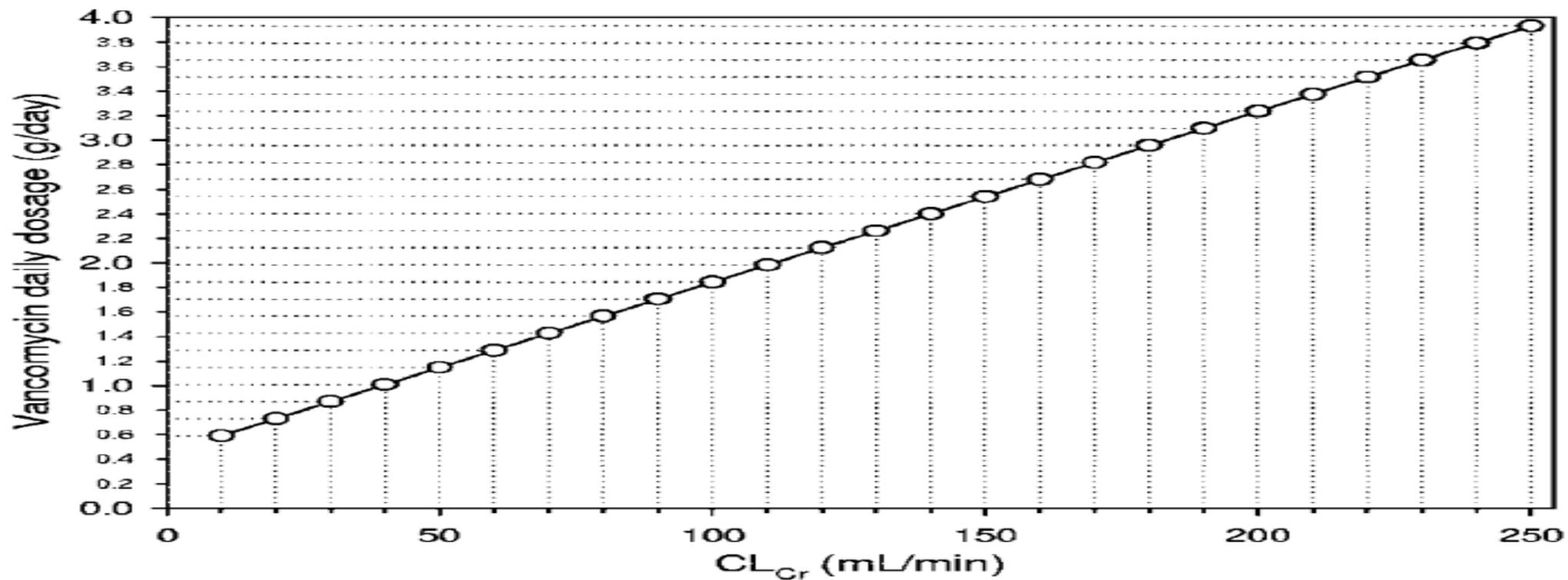
ANTI GRAM -

Fig. 1 Nomogramma da utilizzare per la scelta della posologia di meropenem in infusione continua (dopo dose da carico) in relazione alla funzione renale del paziente (CL_{Cr}) per ottenere concentrazioni di stato-stazionario (C_{ss}) di 8, 12 e 16 mg/L.



ANTI GRAM +

Fig. 2 - Nomogramma da utilizzare per la scelta della posologia di vancomicina in infusione continua (dopo dose da carico) in relazione alla funzione renale del paziente (CL_{Cr}) per ottenere concentrazioni di stato-stazionario (C_{ss}) di 20 mg/L.





Strategie supplementari di stewardship:

Formazione:

è un elemento essenziale di ogni tipo di programma e può fornire le basi informative per aumentare il livello di accettazione delle strategie di stewardship (livello A - III).

La formazione da sola, senza un intervento attivo, ha un effetto solo marginale sulla modifica delle prescrizioni di antimicrobici (livello B - II);



Linee Guida e percorsi clinici:

- ▶ lo sviluppo di linee guida pratiche basate sulle evidenze, che tengano conto della microbiologia e dei pattern di resistenza locali, possono migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici (livello A - I);

Ogni realtà deve avere le proprie linee guida e non possono essere estrapolate da altre, redatte in contesto microbiologico diverso

L'UTILIZZO DI ANTIBIOTICI E L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA

Report della Rete di Sorveglianza Microbiologica
e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana (SMART)

Documenti dell'Agenzia Regionale
di Sanità della Toscana

Il consumo
di antibiotici

.....

Prevalenza
di antibiotico-resistenza

.....

91

Dicembre
2016

SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA RAGIONATA

Polmonite acquisita in comunità (CAP) e polmonite nosocomiale (HAP)

A cura del Gruppo di lavoro interdisciplinare sulla Antibiotic Stewardship USL Toscana Centro

INFEZIONE	ATB I SCELTA	COSTO giornaliero	ATB II SCELTA	COSTO giornaliero
CAP				
<ul style="list-style-type: none"> Lieve CURB-65 = 0-1 	Amoxicillina/clavulanato 1g per os ogni 8h o Doxiciclina 100mg per os ogni 12h	0,24	Levofloxacina 750mg per os ogni 24h	0,54
<ul style="list-style-type: none"> Moderata CURB-65 =2 	Amoxicillina/clavulanato 2.2g ev ogni 8h ± Macrolide (Azitromicina 500mg ev/per os ogni 24h o Claritromicina 500mg ev/per os ogni 12h)	4,14 9 (Claritrom ev)	Ceftriaxone 2g ev ogni 24h ± Macrolide ev/per os o Levofloxacina 750mg ev/per os ogni 24h	1,1 (ceftriax) 1,3 (fl), 0,54 (cp)
<ul style="list-style-type: none"> Grave CURB-65= 3-5 No fattori rischio <i>P. aeruginosa</i> 	Amoxicillina/clavulanato 2.2g ev ogni 8h o Ceftriaxone 2g ev ogni 24h + Macrolide ev/per os	4,14 1,1 9 (Claritrom ev)	Levofloxacina 750mg ev ogni 24h ± Ceftriaxone 2g ev ogni 24h	1,3 1,1
<ul style="list-style-type: none"> Grave CURB-65= 3-5 Fattori rischio <i>P. aeruginosa</i> 	Piperacillina/tazobactam 4.5g ev ogni 6-8h o Meropenem 1g ev ogni 8h + Levofloxacina 750mg ev ogni 24h	4,68 (3fl)–6,28 (4fl) 9,84 1,3	Piperacillina/tazobactam o Meropenem + Macrolide + Amikacina 15-20mg/kg EV Q24H	4,68 (3fl)–6,28 (4fl) 9,84 9 (Claritrom ev) 3 (1g)

Note

- Nella polmonite non grave la copertura regolare dei patogeni atipici può non essere necessaria.
- Polmonite grave (CURB-65=3-5): considerare ricovero in Unità Operativa ad alta intensità di cura / UTI.
- Fattori di rischio per CAP da *P. aeruginosa*: recente ospedalizzazione (90gg), recente consumo di antibiotici (90gg), BPCO grave, cronico uso di steroidi sistemici (più di 10mg di prednisolone al giorno nelle ultime due settimane). Considerare copertura per *P. aeruginosa* in presenza di almeno due fattori di rischio.
- *S. aureus*: in Europa rimane una causa primaria inusuale di CAP. La copertura empirica di MRSA non è raccomandata routinariamente. L'aggiunta di un antibiotico attivo su MRSA (vancomicina, linezolid) deve essere considerata in pazienti con polmonite grave complicante influenza, pazienti giovani precedentemente sani, pazienti con polmonite cavitaria o necrotizzante, pazienti con precedente colonizzazione o infezione da MRSA.
- Fattori di rischio per infezione da patogeni MDR (inclusi *P. aeruginosa* e MRSA): ospedalizzazione per almeno 2 gg negli ultimi 90 gg; consumo di antibiotici negli ultimi 90 gg, immunodepressione, stato funzionale mediocre. In soggetti con multipli fattori di rischio per patogeni MDR considerare un ampliamento dello spettro della terapia, come per polmonite nosocomiale.
- CAP: durata della terapia 5-7 giorni.

INFEZIONE	ATB I SCELTA	COSTO giornaliero	ATB II SCELTA	COSTO giornaliero
HAP				
<ul style="list-style-type: none"> <i>HAP non ad alto rischio di mortalità</i> (no shock settico, non necessità di supporto ventilatorio) No fattori rischio <i>P. aeruginosa</i> 	Piperacillina/tazobactam 4.5g ev ogni 6h o Ceftazidime 2g ev ogni 8h + Vancomicina 1g ev ogni 12h o Linezolid 600mg ev ogni 12h	4,68 (3fl)–6,28 (4fl) 3,7 2,78 110	Levofloxacina 750mg ev ogni 24h o Meropenem 1g ev ogni 8h o Imipenem 500mg ev ogni 6h + Vancomicina 15mg/kg ev ogni 12h o Linezolid 600mg ev ogni 12h	1,3 9,84 11,2 2,78 110
<ul style="list-style-type: none"> <i>HAP ad alto rischio di mortalità</i> (shock settico, o necessità di supporto ventilatorio) o Fattori rischio <i>P.aeruginosa</i> 	Piperacillina/tazobactam 4.5g ev ogni 6h + Levofloxacina 750mg ev ogni 24h + Vancomicina 1g ev ogni 12h o Linezolid 600mg ev ogni 12h	4,68 (3fl)–6,28 (4fl) 1,3 2,78 110	Meropenem 1g ev ogni 8h o Imipenem 500mg ev ogni 6h + Levofloxacina 750mg ev ogni 24h o Amikacina 15-20mg/kg ev ogni 24h + Vancomicina 15mg/kg ev ogni 12h o Linezolid 600mg ev ogni 12h	9,84 11,2 1,3 3 (1g) 2,78 110

Note

- Fattori di rischio di mortalità: necessità di supporto ventilatorio e shock settico.

- Fattori di rischio per HAP da MRSA: ricovero in Unità Operativa con più del 20% di isolati di S. aureus meticillino-resistenti, consumo di antibiotici per via endovenosa negli ultimi 90 gg.

- Fattori di rischio per HAP da P. aeruginosa e altri patogeni gram negativi MDR: consumo di antibiotici per via endovenosa negli ultimi 90 gg, bronchiectasie, fibrosi cistica.

HAP: durata della terapia 7 giorni.

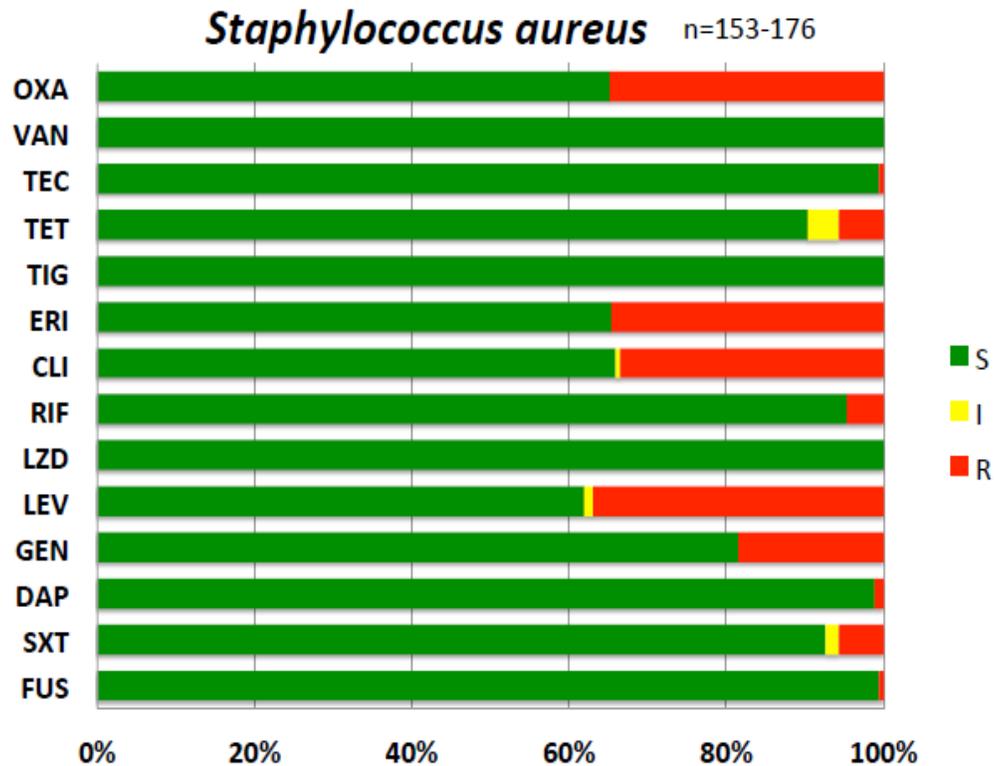
Report microbiologici semestrali

- Il laboratorio di microbiologia clinica gioca un ruolo chiave sia per l'ottimizzazione della terapia individualizzata del singolo paziente, che per la sorveglianza dei microrganismi antibiotico-resistenti, mediante produzione di report periodici, strumento necessario per la compilazione di linee guida di **terapia antibiotica empirica adeguata alla epidemiologia locale**

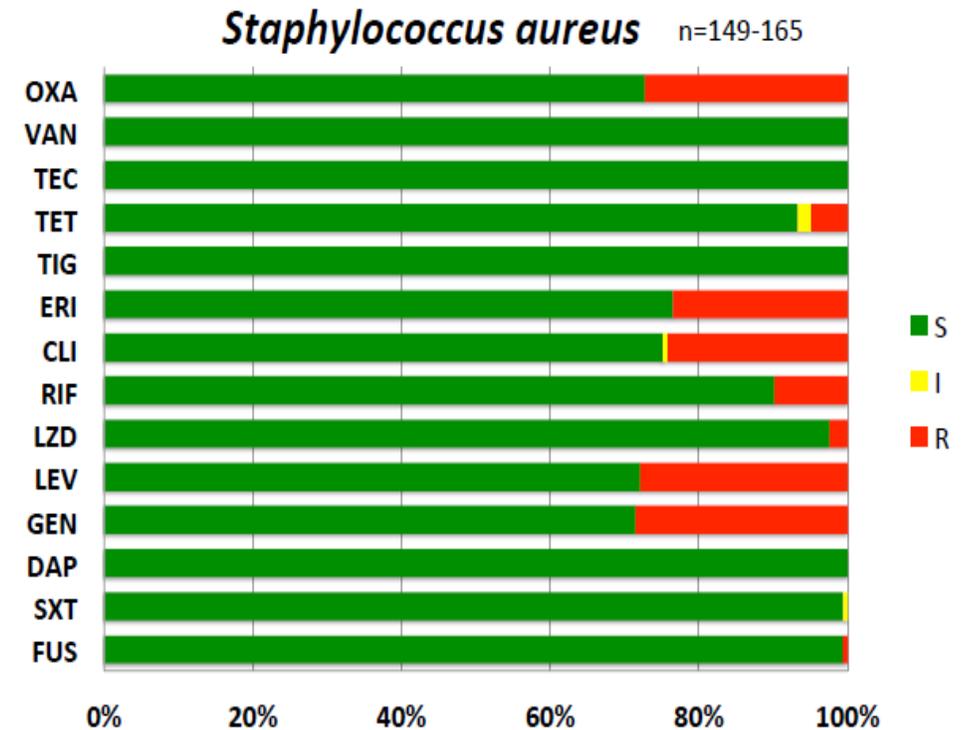
Epidemiologia ex ASF

Report 2° semestre 2016

ex ASF - Prevalenza resistenze paziente di area non critica



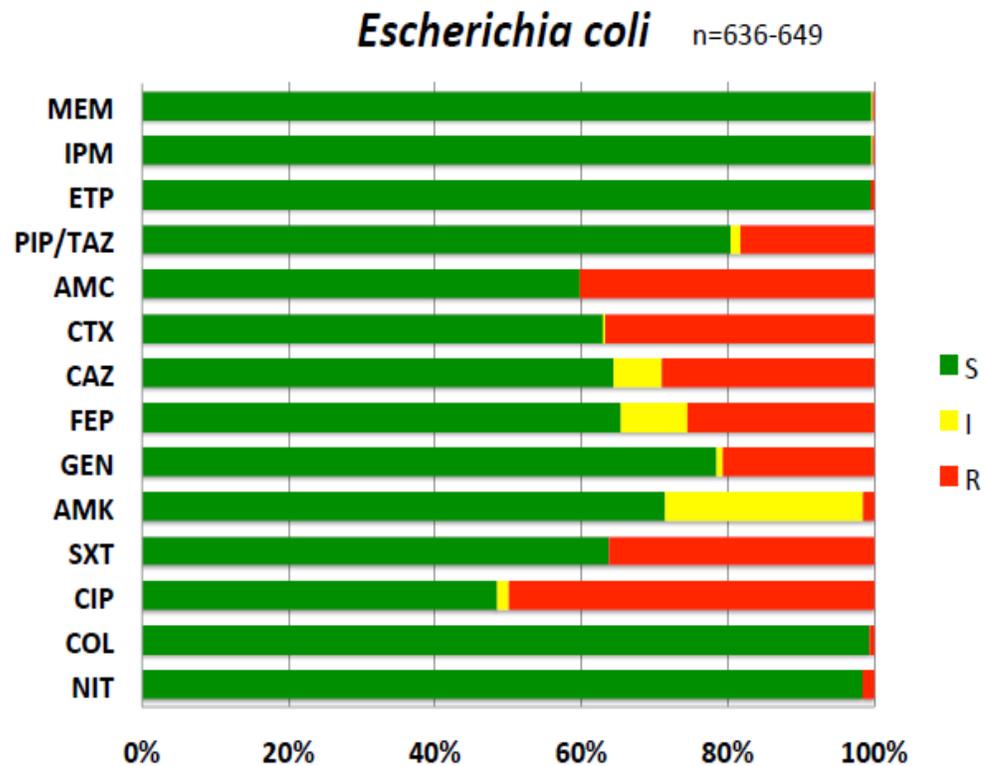
ex ASF - Prevalenza resistenze paziente di area critica



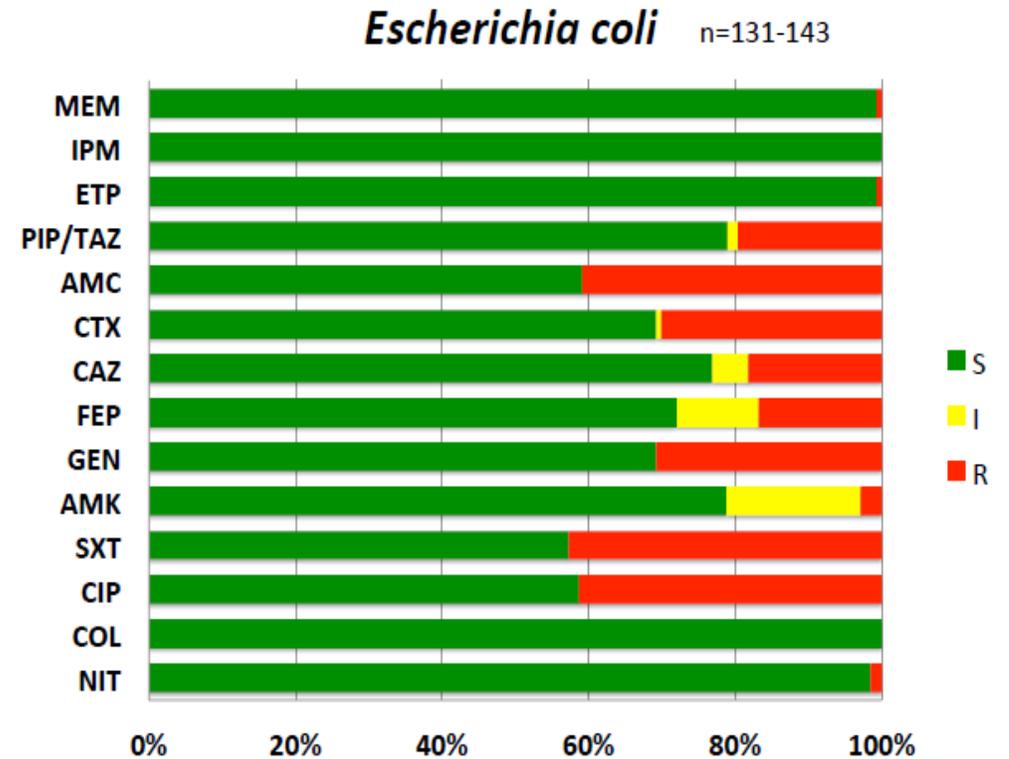
Epidemiologia ex ASF

Report 2° semestre 2016

ex ASF - Prevalenza resistenze paziente di area non critica



ex ASF - Prevalenza resistenze paziente di area critica



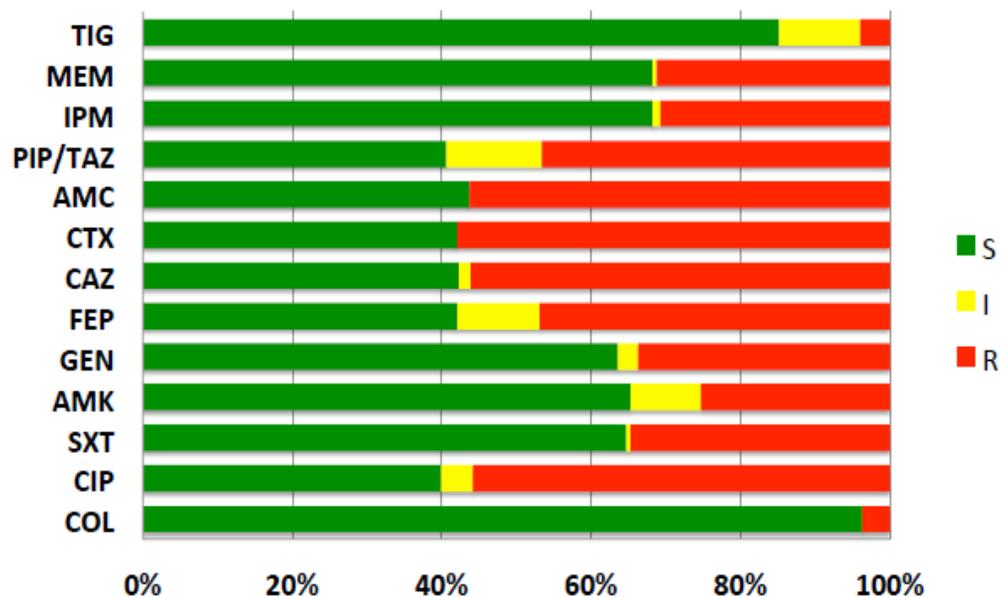
Epidemiologia ex ASF

Report 2° semestre 2016

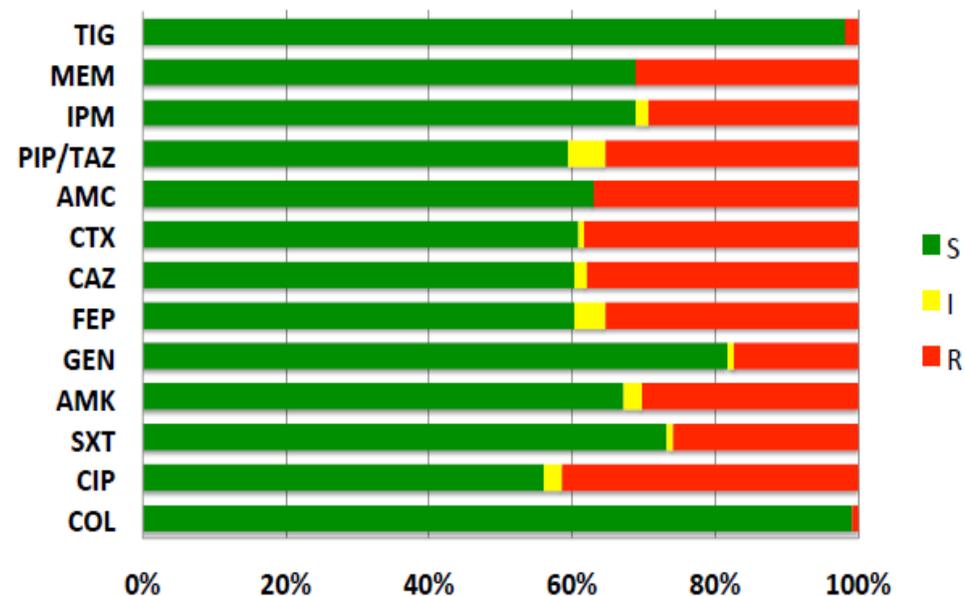
ex ASF - Prevalenza resistenze paziente di area non critica

ex ASF - Prevalenza resistenze paziente di area critica

Klebsiella pneumoniae n=175-190



Klebsiella pneumoniae n=46-116



DEA-Paziente settica, dolore addominale proveniente da casa

Empirico: ciprofloxacina

Dopo 22 h: emocoltura positiva per bacilli Gram-

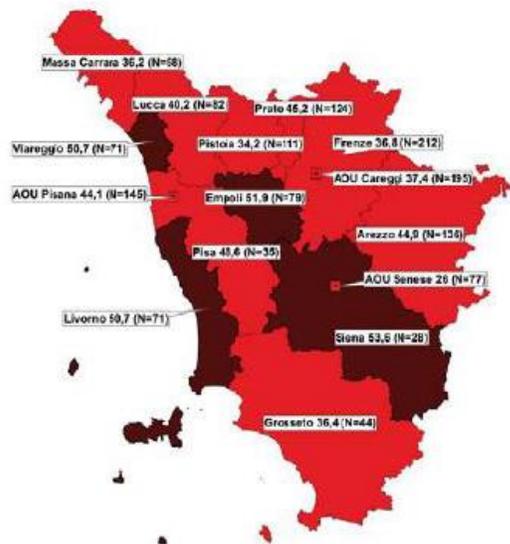
➔ **E.coli**

ANTIBIOTICI	Ceppol	MIC
Amikacina	S	<=2
Amoxicillina/A.CLAV.	S	8
Cefepime	S	<=1
Ceftazidima	S	<=1
Ciprofloxacina	R	>=4
Colistina	S	<=0.5
Ertapenem	S	<=0.5
ESBL	Neg	
Gentamicina	S	<=1
Imipenem	S	<=0.25
Meropenem	S	<=0.25
Piperacilina/tazobactam	S	<=4
Tigeciclina	S	<=0.5
Trimethoprim Sulfam.	R	>=320
Cefotaxima	S	<=1

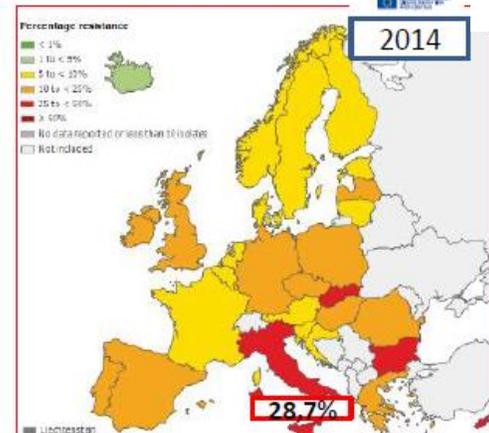
> 50% nei pazienti comunitari

➔ **Passaggio a Pip/Tazo**

E. coli: percentuale (%) di isolati resistenti a Cefalosporine di III



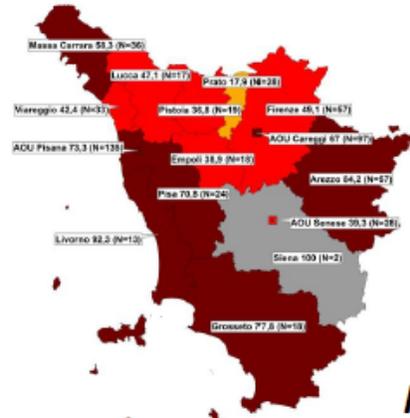
Località	% Resistenza	Località	% Resistenza
FIRENZE	36,8	PISTOIA	34,2
FIRENZE AOU	37,4	MASSA	36,2
PISA	48,6	GROSSETO	36,4
PISA AOU	44,1	LUCCA	40,2
SIENA	53,6	AREZZO	44,9
SIENA AOU	26	PRATO	45,2
		VIAREGGIO	50,7
		LIVORNO	50,7
		EMPOLI	51,9



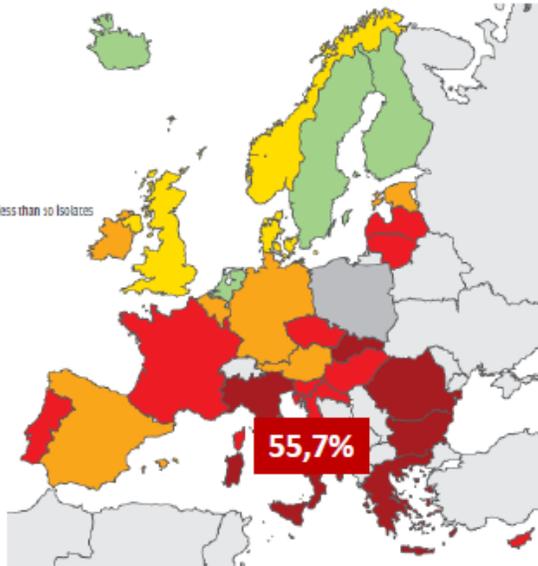
valore medio regionale: 41,3%
 valore medio italiano: 28,7%
 valore medio europeo: 12,0%

Klebsiella pneumoniae: resistenza ai fluorochinoloni

Toscana 2014, media 61,5%



Range, 18 – 92%



55,7%

Media europea 24,7%

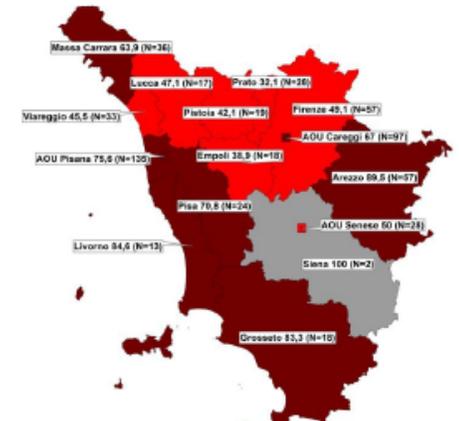


EARS-NET
2014

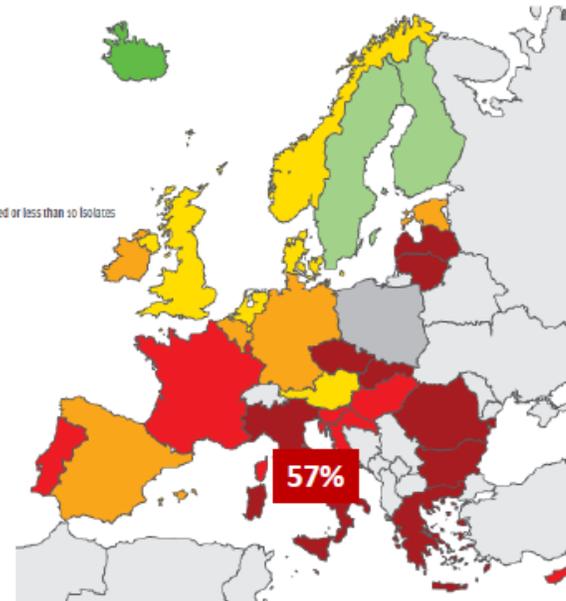


Klebsiella pneumoniae: resistenza alle cefalosporine di III generazione

Toscana 2014, media 64%



Range, 32 – 89%



57%



EARS-NET
2014



RIDURRE AL MASSIMO L'USO DI CHINOLONI

- Nelle polmoniti da preferire il macrolide (prima linea per la legionellosi)

- Nelle infezioni delle vie urinarie se non complicate da preferire altre molecole:
 - 1) Cistite non complicata
 - a) Nitrofurantoina 50-100 mg x 4 per os per 3-5 giorni (non efficace in caso di insufficienza renale con VFG <50 ml/min)
 - b) Fosfomicina 3 grammi per os la sera per 1-2 gg
 - c) Bactrim forte (160/800 mg) 1 cp x 2 x 3 gg



RIDURRE AL MASSIMO L'USO DI CHINOLONI

- Nelle infezioni delle vie urinarie se complicate da preferire altre molecole:
 - 1) Cefalosporine di terza generazione come ceftazidime (2 grammi ogni 8 ore)
 - 2) Ciprofloxacina solo se coinvolgimento prostatico.
 - 3) (Monoterapia con gentamicina)
- Nel caso di pielonefrite:
 - Prima linea sempre con piperacillina/tazobactam +/- aminoglicoside.
 - NB: Penicillina protetta funziona anche su ceppo ESBL +



CARBAPENEMICO O BL/BLI???

Sindrome urinaria

- BL/BLI

Sindrome extraurinaria

- ????

STUDY PROTOCOL

Open Access

Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp (the MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial

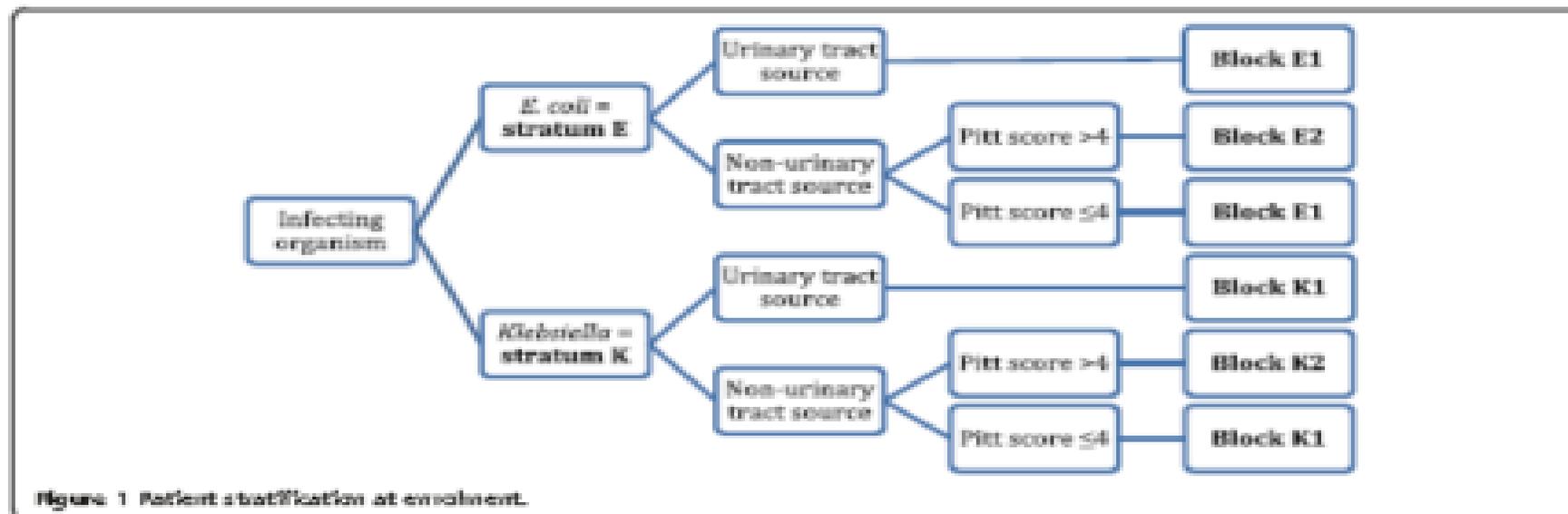


Figure 1 Patient stratification at enrollment.

MERINO TRIAL

The MERINO trial has potential significance for two reasons.

- Firstly, it addresses treatment of a common but serious antibiotic resistance issue that is associated with 10 to 20% mortality.
- Secondly, proving that a carbapenem-sparing antibiotic regimen is non-inferior to a carbapenem will help encourage use of alternatives to carbapenems.

Carbapenem resistance is the 'end-game' with respect to antibiotic resistance as it eliminates one of our most important antibiotic options and leaves few effective alternative treatments.

Evidenced-based strategies to support the clinical management of resistant infections that consider both efficacy and the potential for 'collateral damage' of treatment options are therefore urgently needed.

USO CARBAPENEMICI MEDICINA SMA

Periodo di riferimento	Ottobre dicembre 2016	Maggio settembre 2016
Pazienti totali trattati con carbapenemici	65	92
Scheda dedicata ricevuta	51	nd
Pazienti con richiesta dedicata da parte del gruppo AS	28 (43%)	34 (37%)
Pazienti trattati con meropenem/DDD totale/DDD medio	44/351/8	62/487/7,9
Pazienti trattati con imipenem/DDD totale/DDD medio	19/78/4,1	27/147/5,4
Pazienti trattati con ertapenem/DDD totale/DDD medio	2/14/7	3/17/5,7
Pazienti che hanno avuto una sola richiesta (rivalutazione/decesso/trasferimento)	18	nc

CONSUMO ANTIBIOTICI: FARMACISTA/INTERNISTA/ESPERTO DI AS (MEDICINA INT OSMA)

Principio attivo grammi per DDD	Marzo-dicembre 2016 (α) DDD	Marzo-dicembre 2015 (β) DDD	DDD/1000 giornate degenza(α)	DDD/1000 Giornate Degenza (β)	Δ
Pip/tazo (14)	3843	4262	198,5	228,9	- 13%
Meropenem (2)	980	1285	50,6	69,1	- 27 %
Vancomicina (2)	773	943	39,9	50,6	- 21 %
Teicoplanina (0,4)	585	752	30,2	40,4	- 25 %
Levofloxacina ev (0,5)	2496	4248	128,9	228,1	- 44 %

CONSUMO ANTIBIOTICI: FARMACISTA/INTERNISTA/ESPERTO DI AS (MEDICINA INT OSMA)

Principio attivo grammi per DDD	Marzo- dicembre 2016 (α) DDD	Marzo-dicembre 2015 (β) DDD	DDD/1000 giornate degenza(α)	DDD/1000 Giornate Degenza (β)	Δ
Levofloxacina os (0,5)	1060	3320	54,7	178,3	- 69%
Gentamicina (0,24)	740	837	38,2	44,9	- 15 %
Ceftriaxone (2)	2279	4224	117,7	226,8	- 48%
Ceftazidime (4)	154	51	8	2,7	+192 %
Azitromicina ev (0,5)	514	153	26,5	8,2	+ 223 %

CONSUMO ANTIBIOTICI: FARMACISTA/INTERNISTA/ESPERTO DI AS (MEDICINA INT OSMA)

Principio attivo grammi per DDD	Marzo-dicembre 2016 (α) DDD	Marzo-dicembre 2015 (β) DDD	DDD/1000 giornate degenza(α)	DDD/1000 Giornate Degenza (β)	Δ
Azitromicina os (0,5)	1065	895	55,1	48,1	+ 14 %
Clindamicina (1,8)	40	13	2,1	0,7	+ 188 %
Metronidazolo (1,5)	1607	2052	83,1	110,2	- 25%
Linezolid ev (1,2)	85,5	26	4,4	1,4	+ 216%

CONSUMO ANTIBIOTICI: FARMACISTA/INTERNISTA/ESPERTO DI AS (MEDICINA INT OSMA)

	Marzo-dicembre 2016	Marzo-dicembre 2015
Totale importo farmaci	123.695,00 €	144.719,00 €

$\Delta - 15\%$

Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in Northern Italy.

Giacobbe et al Infection 2017

BACKGROUND:

The overuse of antimicrobials favors the dissemination of antimicrobial resistance, as well as invasive fungal diseases and Clostridium difficile infections (CDI). In this study, we assessed the impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship (AMS) project in a large teaching hospital in Italy.

METHODS:

The AMS project was conducted from May 2014 to April 2016.

It consisted of two initiatives in two consecutive periods:

- (1) educational activities;
- (2) semi-restrictive control of antimicrobial prescribing through a computerized software.

The primary endpoint was consumption of antibacterials and antifungals.

Secondary endpoints were incidence of CDI, methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bloodstream infections (BSI), carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae (CRKP) BSI, and Candida BSI.

Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in Northern Italy.

Giacobbe et al Infection 2017

During the study period, a statistically significant reduction in consumption was observed for antibacterials (-1.45 defined daily doses (DDD)/1000 patient-days monthly, 95% confidence intervals [CI] -2.38 to -0.52, p 0.004), **mainly driven by reductions in the use of fluoroquinolones, third/fourth generation cephalosporins, and carbapenems.**

No decrease in consumption of antifungals was observed (-0.04 DDD/1000 patient-days monthly, 95% CI -0.34 to +0.25, p 0.750).

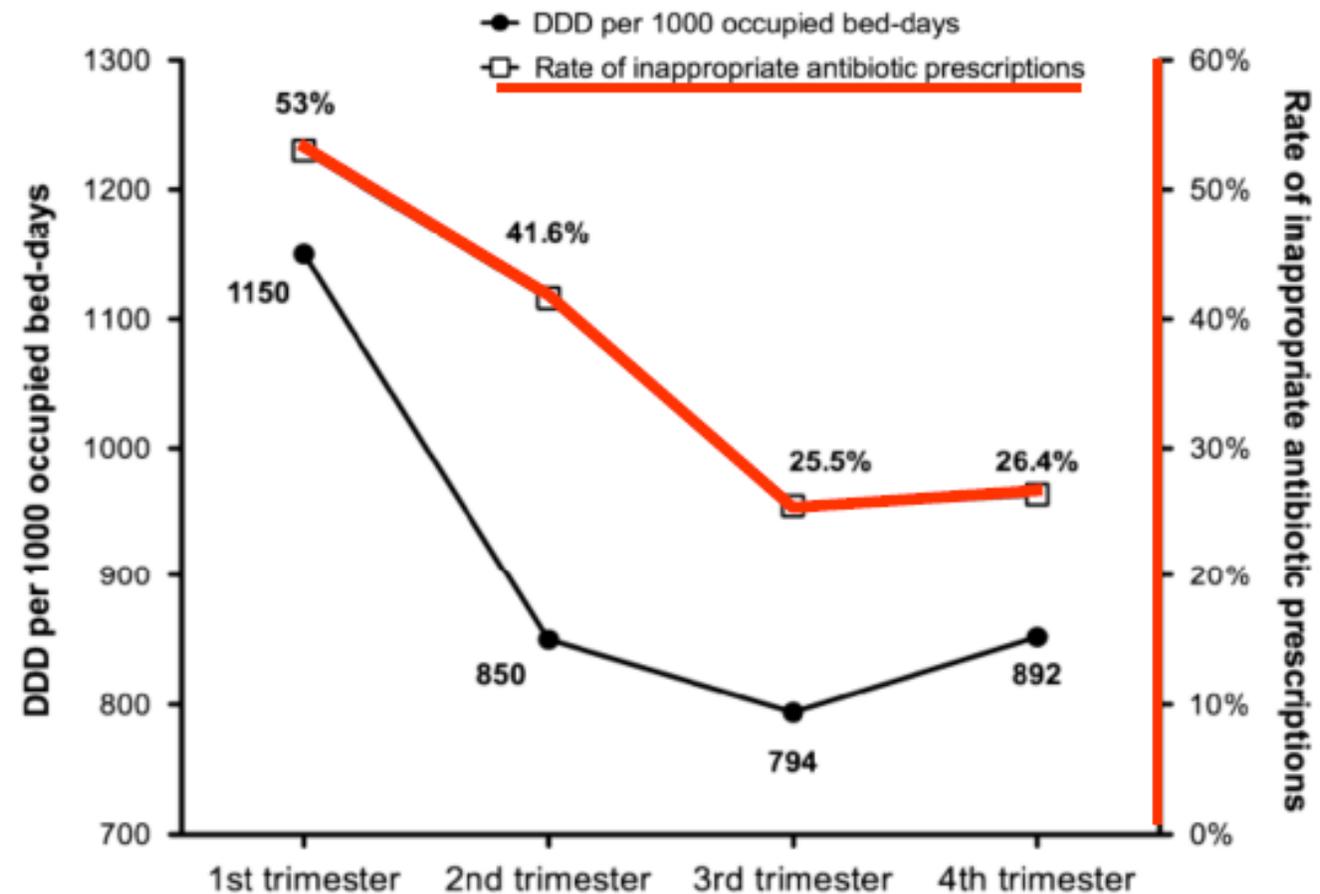
A statistically significant trend towards reduction was observed for incidence of CRKP BSI (incidence rate ratio 0.96, 95% CI 0.92-0.99, p 0.013).

No statistically significant variations in trends were observed for CDI, MRSA BSI, and Candida BSI.

Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre.

Cisneros JM et al, Clin Microbiol Infect 2013 Feb 27

rates of inappropriate antimicrobial use



Variazione % DDD per 1000 giornate di degenza 2016 vs 2015 (periodo maggio settembre)

	Antibiotici totali	Carbapenemici
NSGDD	- 46%	-60%
OSMA	-42%	-45%
SMN	- 49%	-45%
Nuovo Mugello	-52%	-75%
Serristori	-27 %	-53%



The change

- Formulary restrictions
- Preauthorization requirements
- Retrospective Audits
- Diffusion of international and local guidelines



Run for the appropriateness

- Shared definitions of appropriateness
- No pre defined restrictions but ...
- "Real time" evaluation of any prescription by the ID consultant team

The MULTIFACETED concept of APPROPRIATENESS

- RIGHT INDICATION (epidemiologically, microbiologically and PK/PD driven)
- RIGHT DAILY DOSE
- RIGHT MODALITY OF ADMINISTRATION
- RIGHT PRESCRIBER Checking the quality instead of the quantity
- SHARED CRITERIA FOR DE-ESCALATION / INTERRUPTION
- IMPROVEMENT OF MICROBIOLOGICAL WORK UP

Transforming the hospital formulary in a true clinical instrument !
From the formulary to a shared management guidelines

concludendo

- L'AMR è un fenomeno naturale e dipende principalmente dalla pressione selettiva (Doppio contratto terapeutico)
- WHO etc. etc. allarme globale
- Azione di Infection Control + Appropriatezza prescrittiva
- Epidemiologia locale per terapia empirica
- **IMPORTANZA DIAGNOSI MICROBIOLOGICA (rapida !!)**

HOW TO BE AN ANTIMICROBIAL STEWARD

✓ DO...



CONSIDER

delaying prescription of antimicrobials when possible.



GET CULTURE

and susceptibility testing before prescribing antimicrobials if possible.



RE-EVALUATE

a patient's need for antimicrobials often.



USE

the shortest duration of antimicrobial therapy possible.



SWITCH

from parenteral to oral administration where possible.

✗ DON'T...



ORDER

antibacterials for syndromes unlikely to be caused by bacteria.



ASSUME

that a positive culture means infection. Think about possible contamination.



ADMINISTER

broad-spectrum antibiotics when a patient isn't too sick.



PRESCRIBE

antimicrobials without first considering proper dose and duration of therapy.



FORGET

to check latest treatment guidelines, research evidence, and hospital policies.

FOR MORE INFO & RESOURCES:

WWW.SASS-CANADA.CA



sasscanada



sass_.canada

#BeSASSy #BeASteward #ItsNotDifficle



STUDENTS FOR
ANTIMICROBIAL
STEWARDSHIP
SOCIETY



Se nell'area vasta Emilia Centro (province di Bologna e Ferrara) si usassero di routine ACE-inibitori anziché Sartani nella prima linea terapeutica dell'ipertensione arteriosa, e se tutte le proscrizioni di ACE-inibitori brand passassero ai generici, il risparmio annuo sarebbe di circa ...

11.500.000 Eur

Spese per antifungini e antibiotici 2012 nell'AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi

antifungini: 1.930.000

antibiotici: 2.274.000