Infezioni correlate all'assistenza: Antibioticoresistenza e Antimicrobial Stewardship

Dott.ssa Emanuela Ciracì

Direttore UOC Medicina Interna

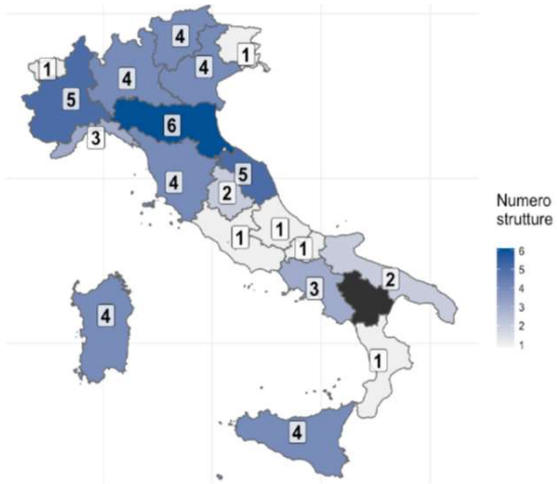
PO Ostuni

Le Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) si definiscono come infezioni dovute a batteri, funghi, virus o altri agenti patogeni meno comuni, contratte durante l'assistenza sanitaria, che possono verificarsi in qualsiasi contesto assistenziale (ospedali, ambulatori di chirurgia, centri di dialisi, lungodegenze, assistenza domiciliare, strutture residenziali territoriali) e che al momento dell'ingresso nella struttura o prima dell'erogazione dell'assistenza non erano manifeste clinicamente, né erano in incubazione.

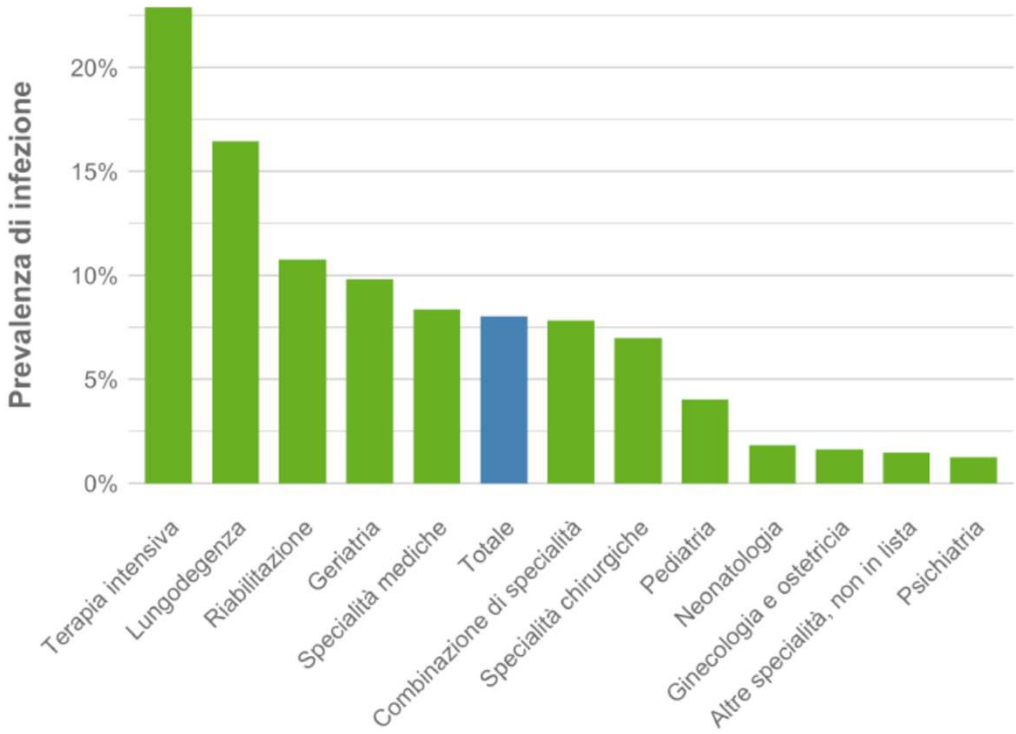
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TORINO

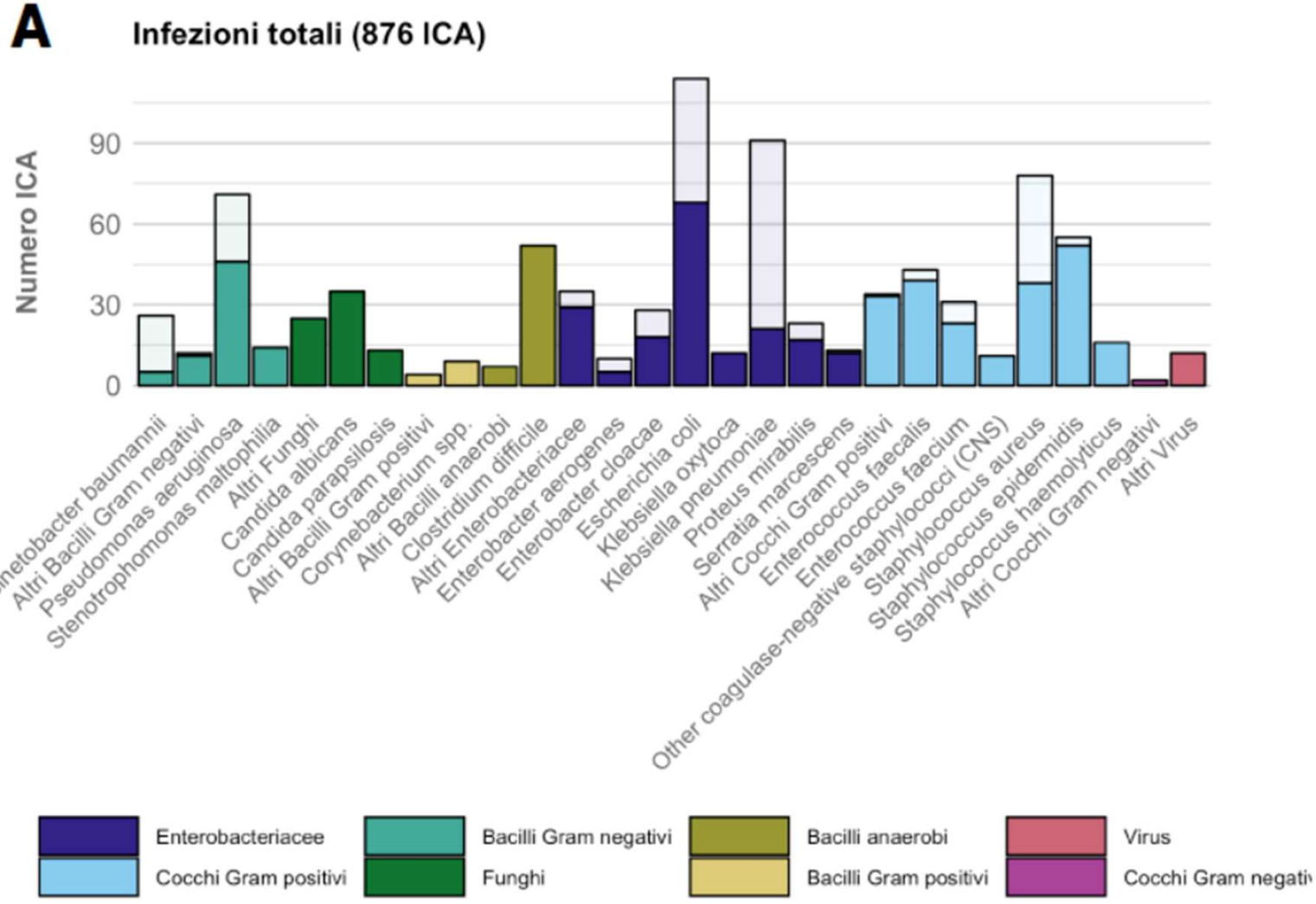
REPORT ITALIANO PPS2 2016/2017

STUDIO DI PREVALENZA ITALIANO SULLE INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA E SULL'USO DI ANTIBIOTICI NEGLI OSPEDALI PER ACUTI – PROTOCOLLO ECDC



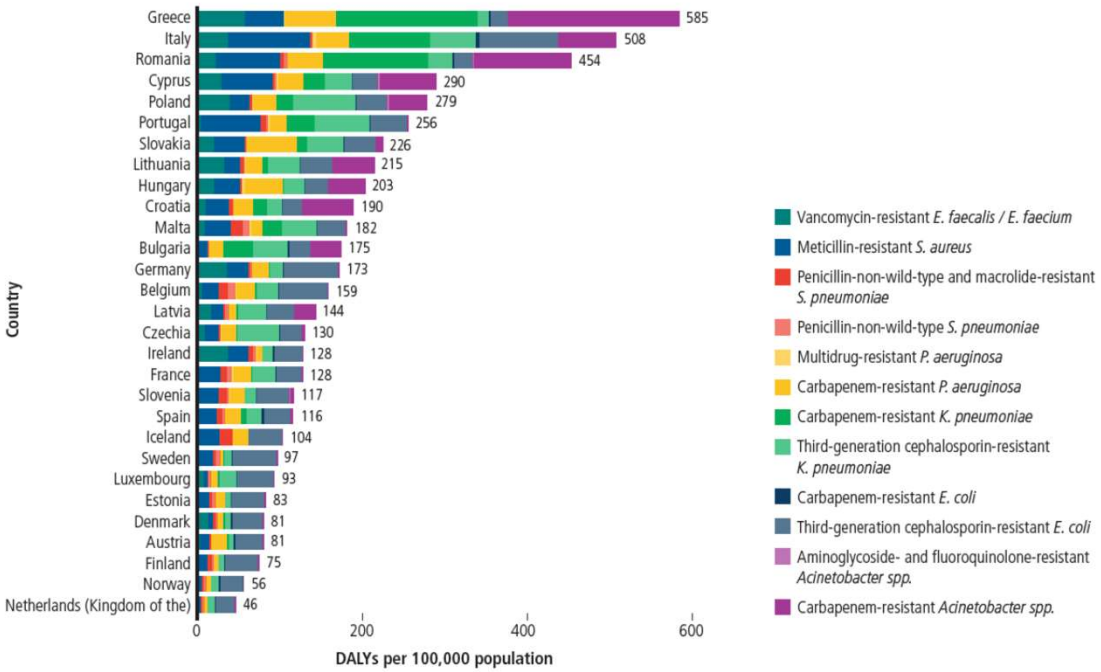
Nell'ultimo studio di prevalenza condotto negli ospedali per acuti in Italia (2016) sono state osservate ICA in 1186 pazienti (8,03%).
Di queste, le infezioni maggiormente riscontrate sono state: respiratorie (22,8%), batteriemie (18,3%), urinarie (18%) e del sito chirurgico (14,4%).





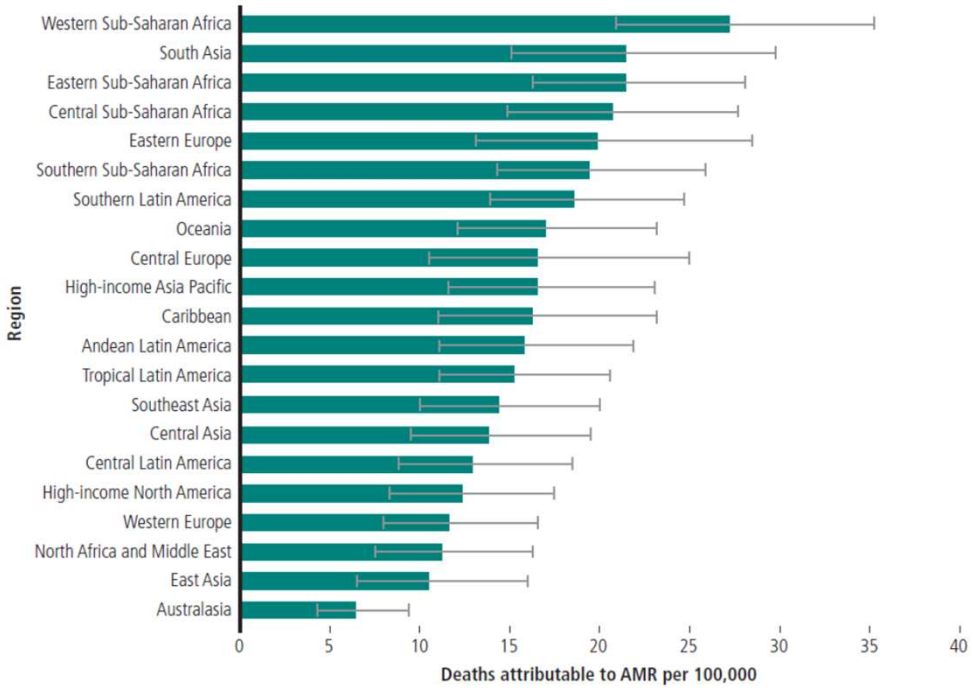
Per quanto riguarda i microrganismi coinvolti, su 67 tipologie di patogeni identificati, Escherichia coli (13%), Klebsiella pneumoniae (10,4%), Pseudomonas aeruginosa (8,1%), Staphylococcus aureus (8,9%) e Staphylococcus epidermidis (6,3%) rappresentano più del 45% di tutti gli isolamenti, **spesso identificati come multi-resistenti.**

Figure 1: The burden of infections with antibiotic-resistant bacteria is higher in Southern and Eastern Europe

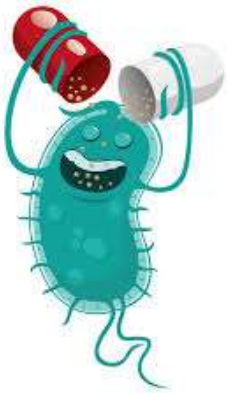


ECDC, 2022a

Figure 2: The health burden of antibiotic resistance is highest in Western Sub-Saharan Africa and South Asia



Murray et al., 2022



L’introduzione degli antimicrobici ha drasticamente ridotto la mortalità per malattie infettive aumentando l’aspettativa di vita a partire dal 1910.
La scoperta della penicillina ha dato il via alla «golden era» degli antibiotici. Quasi contemporaneamente sono stati scoperti microrganismi resistenti alla penicillina.
Più di 150 nuovi antibiotici sono stati da allora sviluppati e il ampio utilizzo e sovrautilizzo ha portato allo sviluppo di microrganismi «superbugs» rischiando di riportarci in «era preantibiotica»

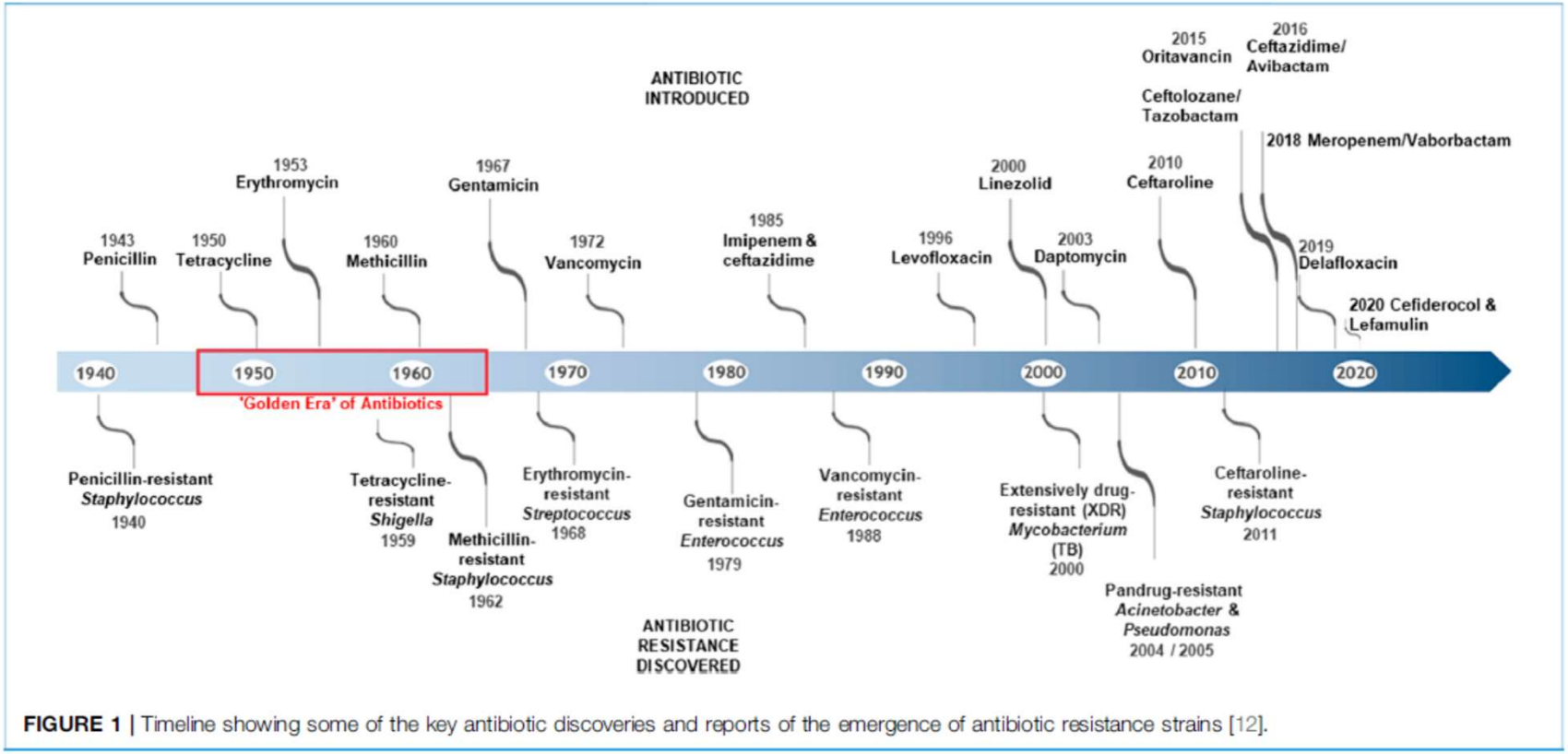
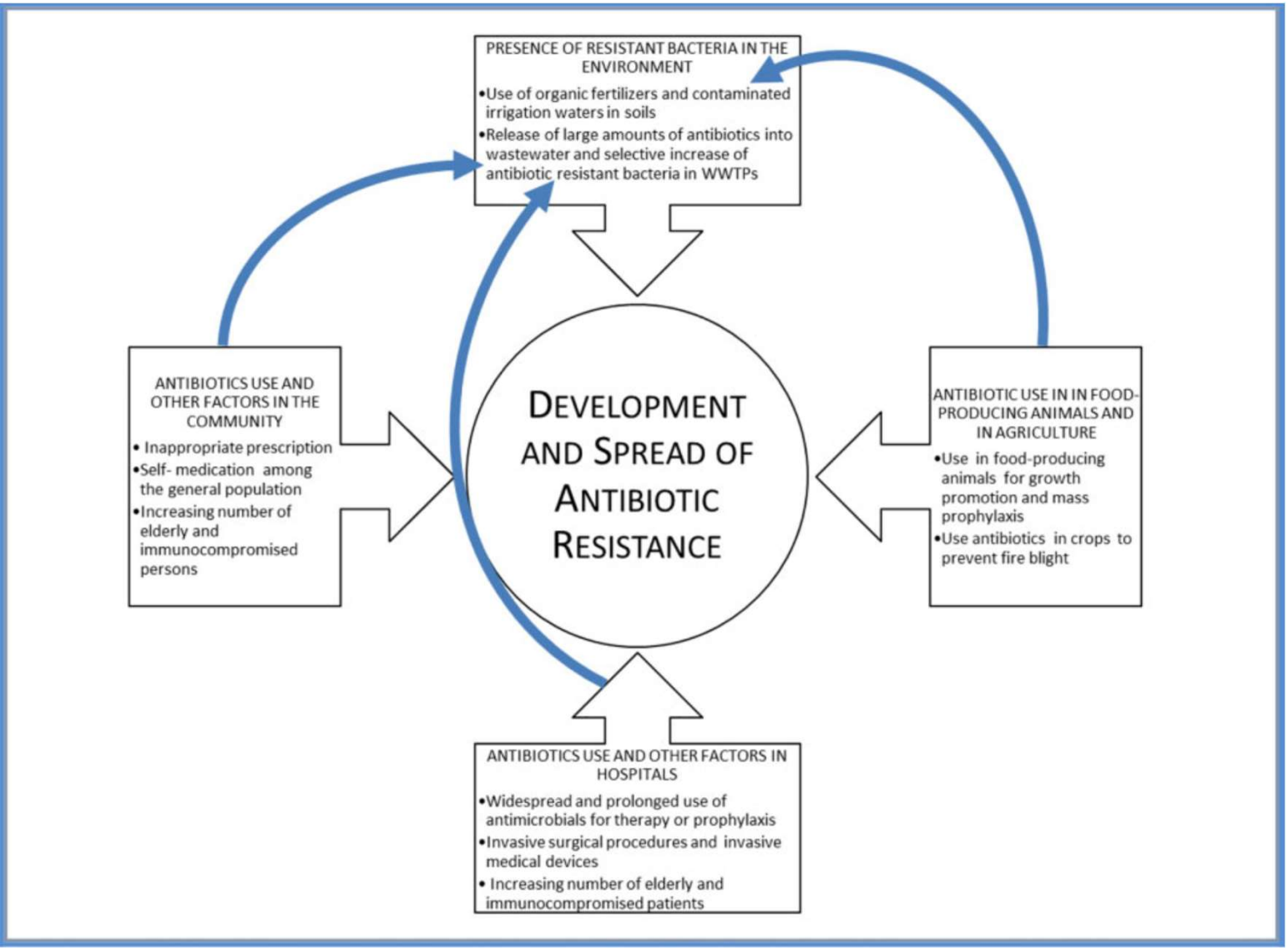
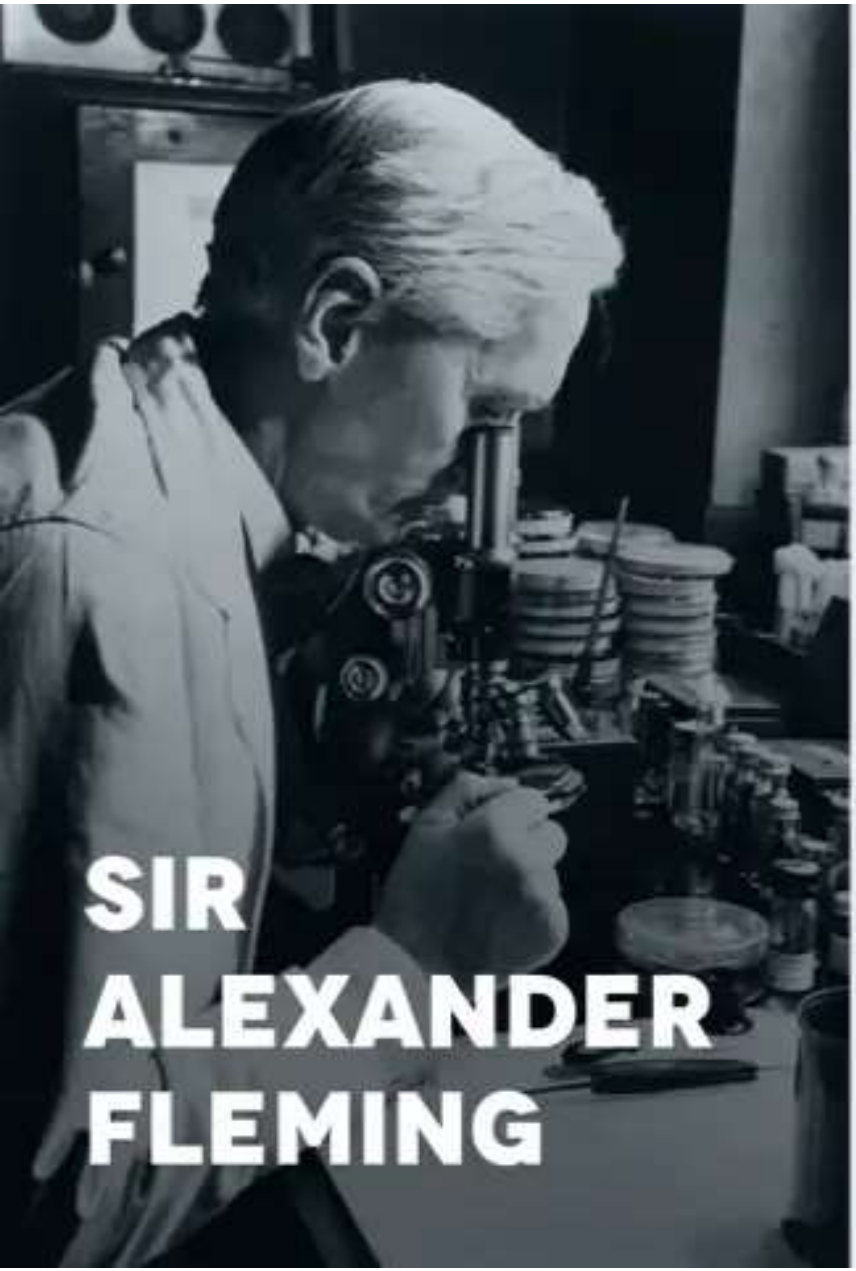


FIGURE 1 | Timeline showing some of the key antibiotic discoveries and reports of the emergence of antibiotic resistance strains [12].

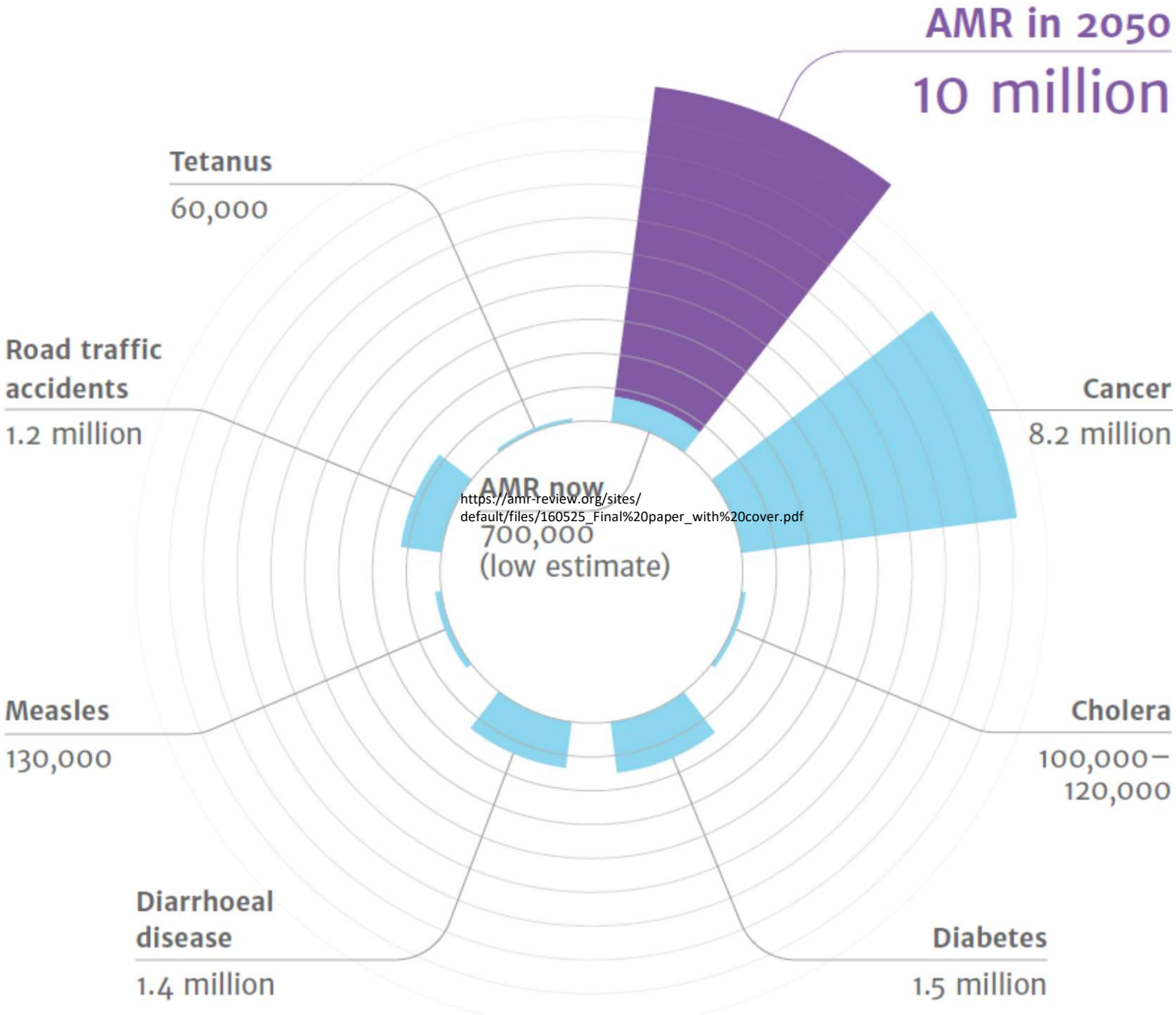


Una delle principali cause è il sovrautilizzo o l'uso irresponsabile degli antibiotici in varie situazioni, principalmente in ambito clinico ma anche in agricoltura e nell'industria alimentare.

Prestinaci et al. Antimicrobial resistance, 2015



The thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who succumbs to infection with the penicillin-resistant organism.



LA PANDEMIA SILENTE

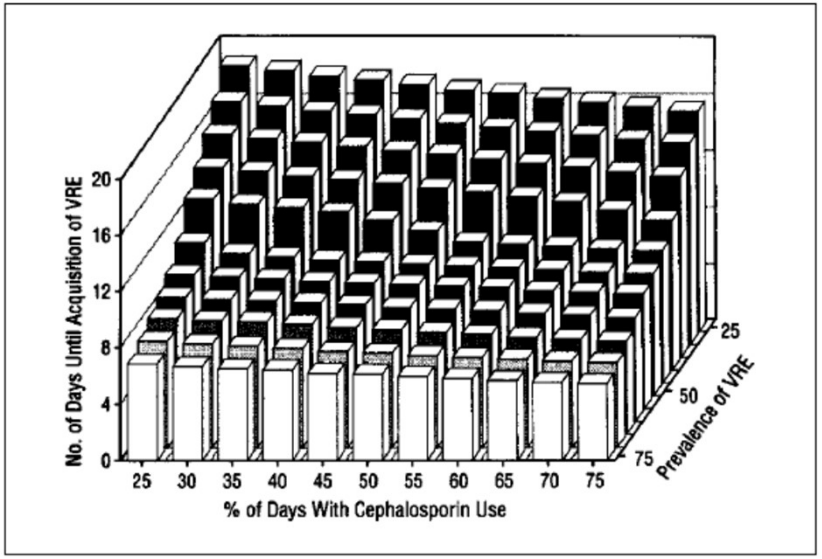
Si stima che i morti direttamente correlabili all'AMR siano stati 1,2 milioni nel 2019 e, senza interventi, potrebbero diventare circa 10 milioni nel 2050.

https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

Figure 2: Major socioeconomic and political factors contributing to antibiotic resistance in developing (green), developed (red) countries, and both developing and developed countries (gray)

Chokshi et al. J Glob Infec Dis. 2019

Tra i Paesi sviluppati, i fattori socioeconomici e politici maggiormente relati al fenomeno dell'antibiotico resistenza comprendono l'uso degli antibiotici negli allevamenti e una scarsa regolamentazione dell'uso degli antibiotici in ospedale.



Weinstein. Emerging Infectious Diseases. 2001

Table 3: Only one new antibiotic from those that gained market authorization between 2017 and 2021 is effective against critical priority CRAB and CRPA pathogens and only two are somewhat innovative

NAME (TRADE NAME USA/ EU)	MARKET AUTHORIZATION HOLDER(S)	MARKET APPROVED BY (DATE)	EXPECTED ACTIVITY AGAINST PRIORITY PATHOGENS				INNOVATION CRITERIA			
			CRAB	CRPA	CRE	OPP	NCR	CC	T	MOA
Delafloxacin (Baxdela/ Quofenix)	Melinta Therapeutics (USA) (Menarini, EU)	US FDA (6/2017 ABSSSI, 10/2019 CAP) EC (12/2019 ABSSSI, 02/2021 CAP)	○	○	○	●	–	–	–	–
Vaborbactam + meropenem (Vabomere/ Vaborem)	Melinta Therapeutics (USA) (Menarini, EU)	US FDA (8/2017) EC (11/2018)	○	○	●[3]	/	?[2]	✓	–	–
Plazomicin (Zemdri)	Achaogen (Cipla USA/ QiLu Antibiotics, China)	US FDA (8/2018) EC application withdrew (06/2020)	○	○	●	/	–	–	–	–
Eravacycline (Xerava)	Tetraphase Pharmaceuticals (La Jolla Pharmaceutical Company, Everest Medicines)	US FDA (8/2018) EC (9/2018)	?	○	●	/	–	–	–	–
Omadacycline (Nuzyra)	Paratek	US FDA (10/2018) EC application withdrew (10/2019)	○	○	○	●	–	–	–	–
Relebactam + imipenem/ cilastatin (Recarbrio)	Merck Sharp & Dohme	US FDA (7/2019 cUTI/ cIAI, 7/2020 HAP/ VAP) EC (2/2020 G-ve)	○	?	●[3]	/	–	–	–	–
Lefamulin (Xenleta)	Nabriva (Sunovion Pharmaceuticals Canada)	US FDA (8/2019) EC (7/2020)	/	/	/	●	?	✓[3]	–	–
Pretomanid (Dovprela)	TB Alliance (Viatris)	US FDA (8/2019) EC (8/2020) CDSCO (7/2020)	/	/	/	●[4]	–	–	–	–
Lascufloxacin (Lasvic)	Kyorin Pharmaceutical	PDMA (8/2019)	○	○	○	●	–	–	–	–
Cefiderocol (Fetroja)	Shionogi	US FDA (11/2019 cUTI, 9/21 HAP/ VAP) EC (4/2020)	●	●	●	/	?	–	–	–
Levonadifloxacin (Emrok); alalevonadifloxacin (Emrok-O)	Wockhardt	CDSCO (1/2020)	○	○	○	●	–	–	–	–
Contezolid (Youxital); contezolid acefosamil	MicuRx	NMPA (6/2021)	/	/	/	●	–	–	–	–

Adapted from WHO, 2022a.

Box 2: The WHO evaluates new antibiotics according to innovation and priority criteria

The WHO classifies new antibiotics according to the following innovation criteria:

(1) known absence of cross-resistance with existing antibiotics

(2) new chemical class

(3) new target; or

(4) new mechanism of action in terms of the biochemical process through which a drug produces its pharmacological effect.

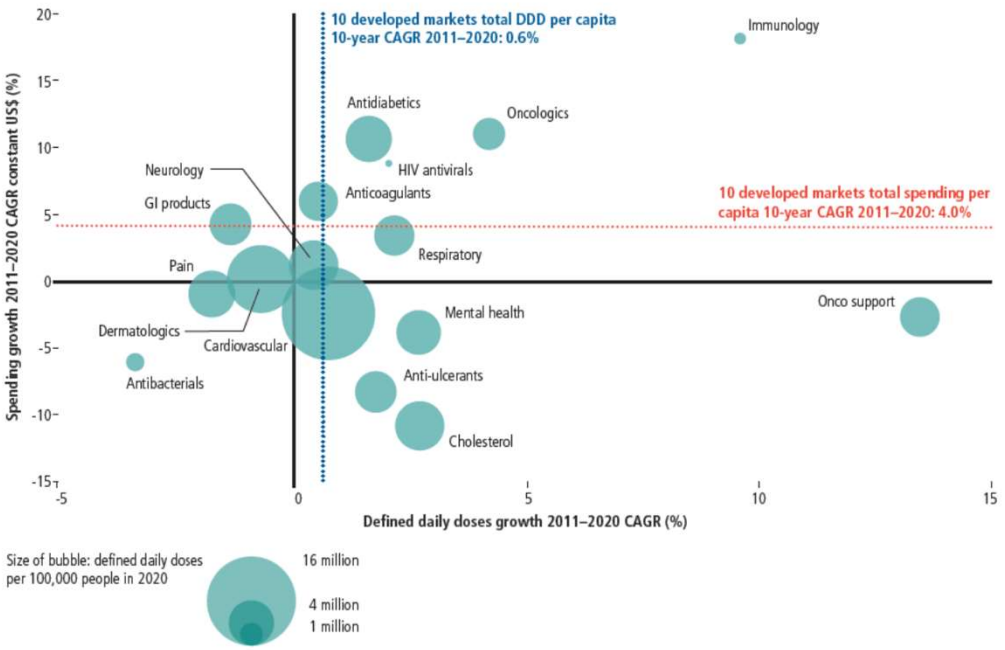
Alongside these criteria, the WHO evaluates new antibiotics in relation to whether they are targeted towards the WHO priority pathogen list (Table 2). Three pathogens are considered to be a 'critical' priority: carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and carbapenem-resistant *P. aeruginosa* (CRPA).

Table 2: WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

PRIORITY 1: CRITICAL
• *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant • *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant • *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing
PRIORITY 2: HIGH
• *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant • *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant • *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant • *Campylobacter spp.*, fluoroquinolone-resistant • *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant • *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant
PRIORITY 3: MEDIUM
• *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible • *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant • *Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

Source: WHO, 2017b.

Figure 6: Spending on antibiotics has declined between 2011 and 2020 in developed countries, making the antibiotic market even less attractive for the pharmaceutical industry



IQVIA, 2022

- Gli antibiotici sono usati per un periodo di tempo breve a differenza dei farmaci usati nelle malattie croniche
- Molti antibiotici sono genericati e le nuove classi devono competere con antibiotici meno costosi e sono spesso considerate di «ultima linea»
- La mancanza di incentivi economici accresce il rischio di investimento nella scoperta di nuovi antibiotici
- Le specie batteriche sono in continua evoluzione per cui l'insorgenza di nuove resistenze avviene prima del completamento dei tempi necessari alla messa in commerci di un nuovo farmaco.

Anderson et al. European Observatory on Health Systems and Policies, 2023
Chokshi et al. J Glob Infec Dis. 2019

Ministero della Salute

PER UN USO CONSAPEVOLE
ANTIBIOTICI EFFICACI

Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025

Approccio «one healt»

PREVENZIONE DELLE INFEZIONI IN AMBITO UMANO

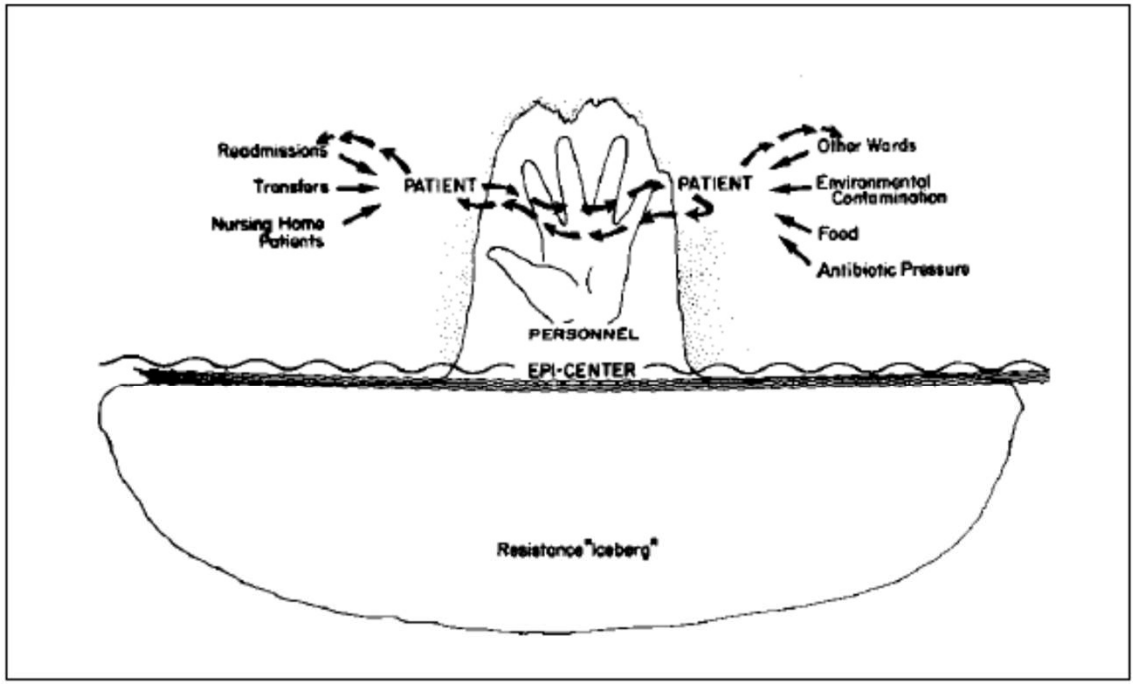


Figure 3. The dynamics of nosocomial resistance. Resistance iceberg floating in an epicenter (2).

Weinstein. Emerging Infectious Diseases. 2001

La vaccinazione contro le infezioni, sia batteriche che virali, riduce il consumo, a volte inappropriato, degli antibiotici ed i ricoveri ospedalieri.

Nel 2019 è stato costituito, con delibera aziendale, l'attuale CIO ASL BR…

ASL Brindisi PugliaSalute	Prevenzione, sorveglianza e controllo delle infezioni da CLOSTRIDIUM DIFFICILE	PROCEDURA AZIENDALE ASL BR

PREVENZIONE, SORVEGLIANZA E CONTROLLO DELLE INFEZIONI DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

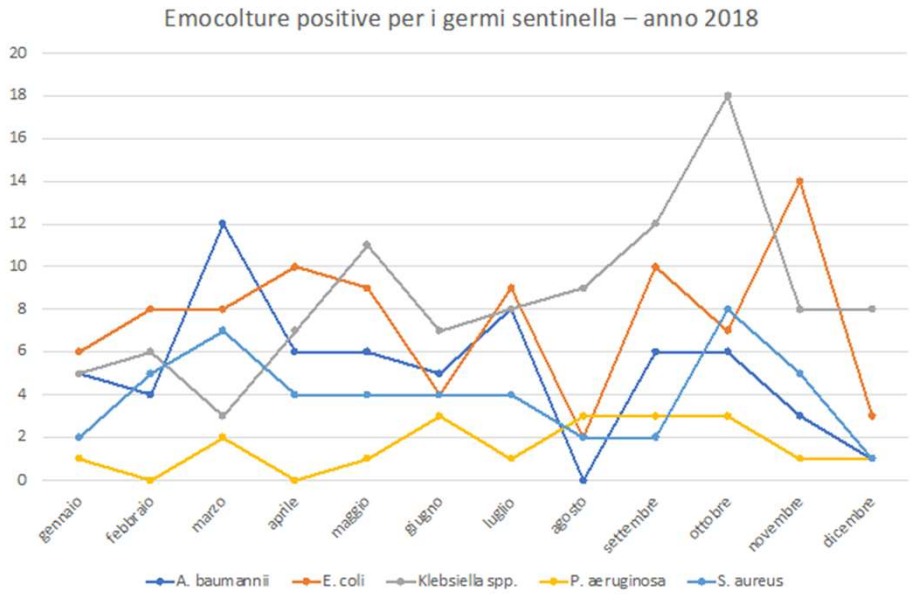
ASL Brindisi PugliaSalute	Prevenzione, sorveglianza e controllo della trasmissione di Enterobatteri Resistenti ai Carbapenemi (CRE)	PROCEDURA AZIENDALE ASL BR

PREVENZIONE, SORVEGLIANZA E CONTROLLO DELLA TRASMISSIONE DI ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI (CRE)

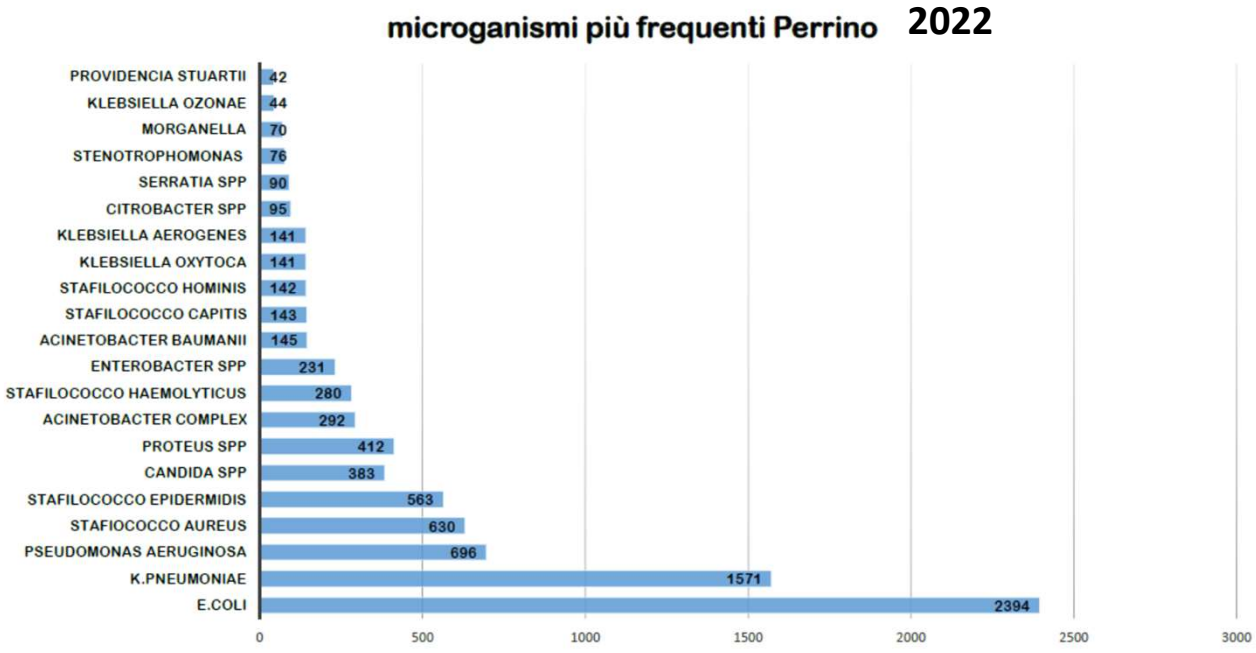
ASL Brindisi PugliaSalute	COVID/19 2022 SETTING ASSISTENZIALE OSPEDALE TERRITORIO Gestione Clinica del paziente affetto da Infezione COVID-19	PERCORSO ASSISTENZIALE ASL BR

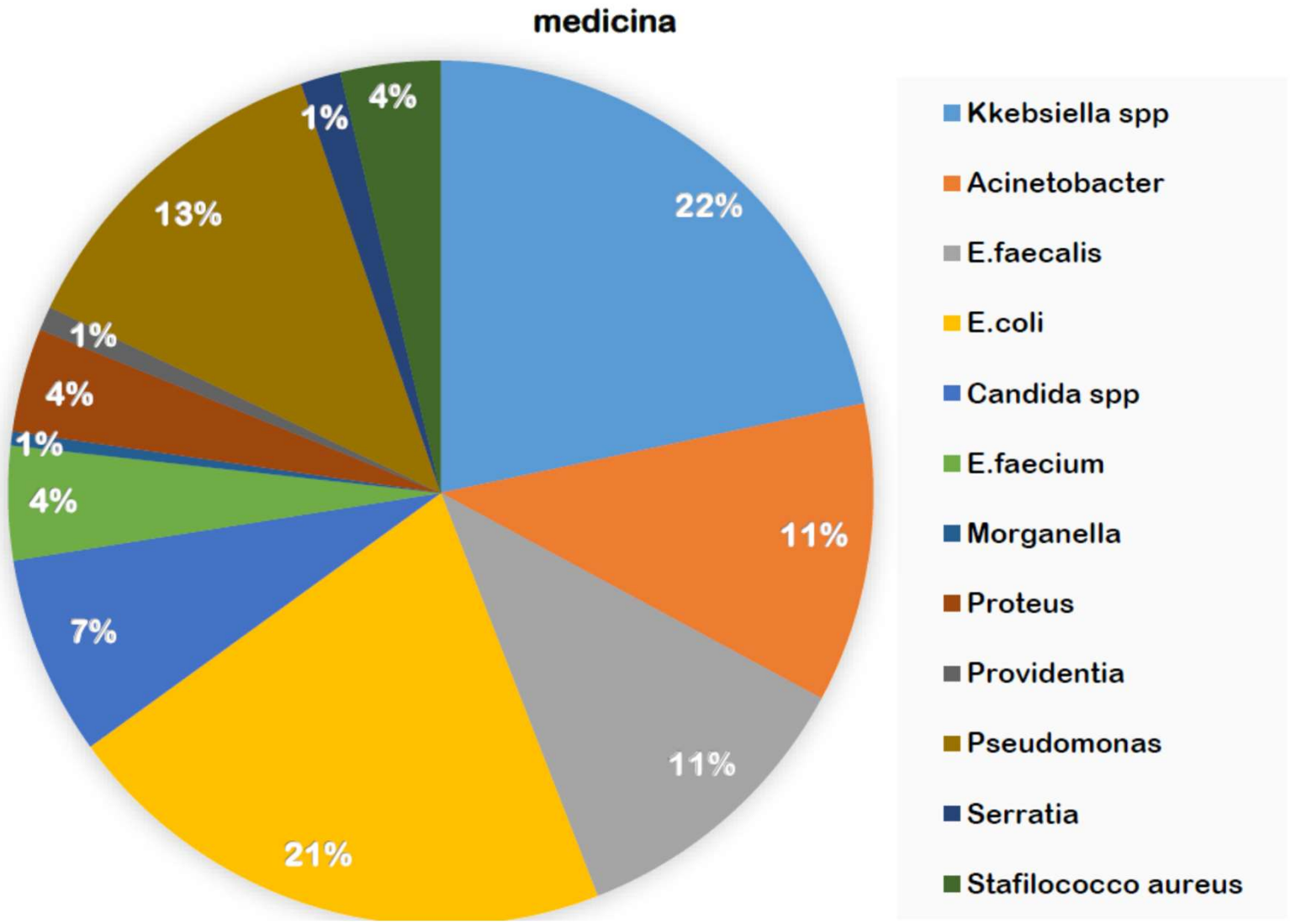
SETTING ASSISTENZIALE OSPEDALE TERRITORIO

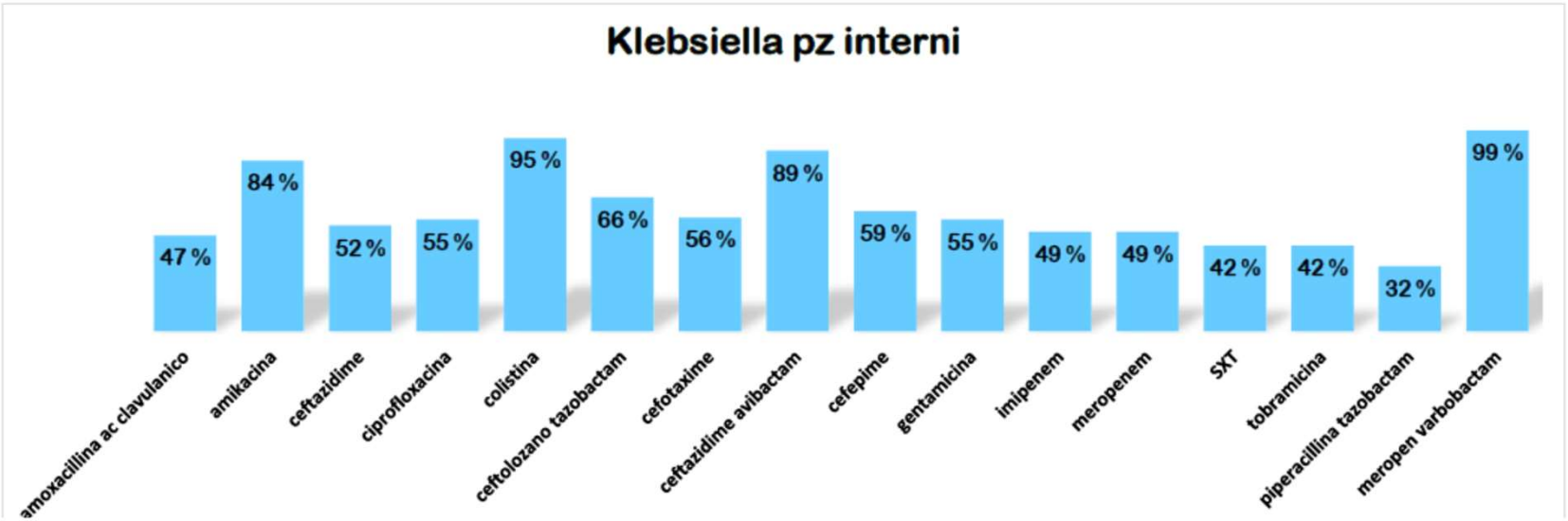
GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA COVID-19

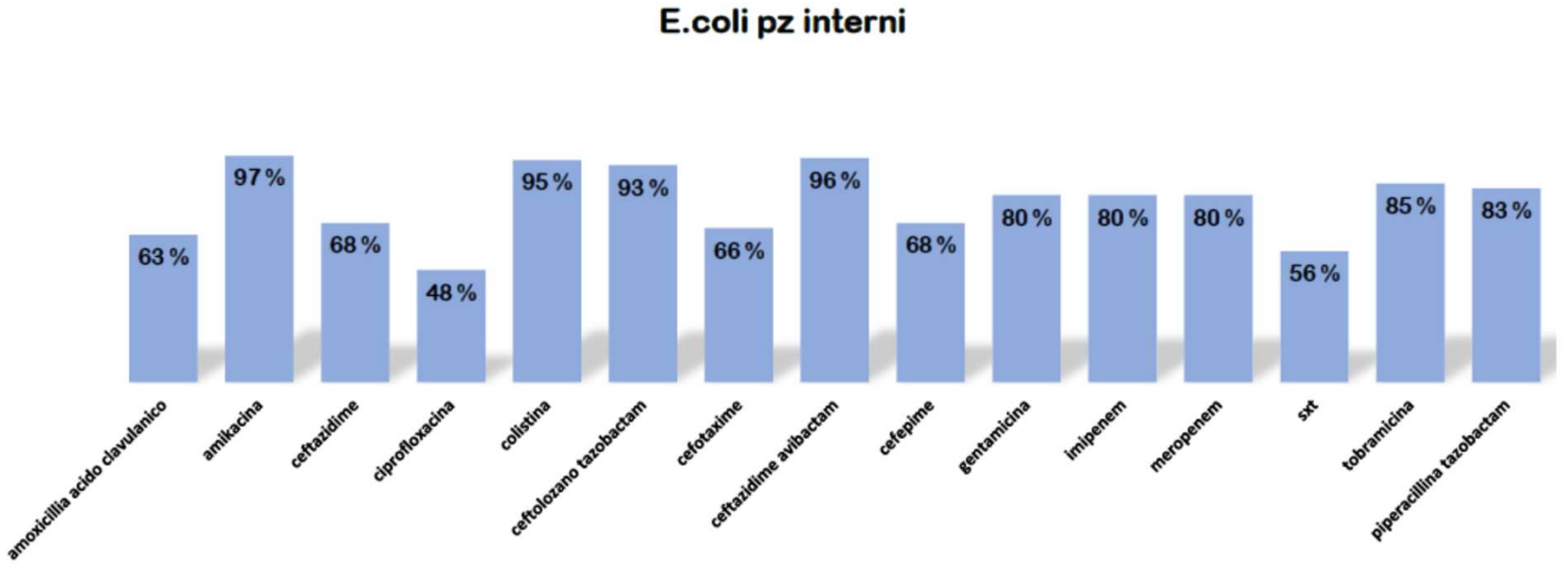


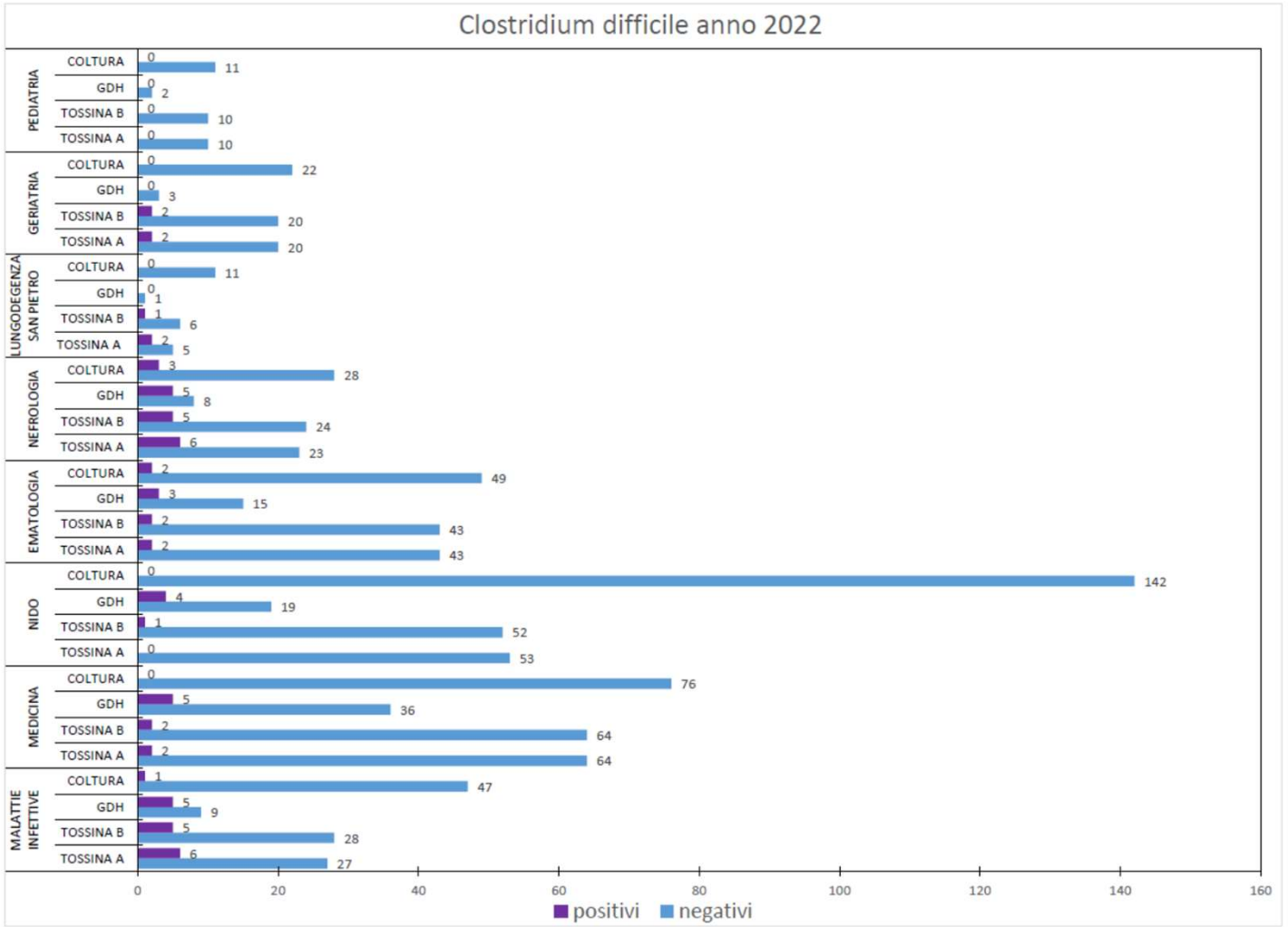
Monitoraggio della microbiologia locale




medicina
22%
11%
11%
21%
7%
4%
1%
4%
1%
13%
1%
4%
Kkebsiella spp
Acinetobacter
E.faecalis
E.coli
Candida spp
E.faecium
Morganella
Proteus
Providentia
Pseudomonas
Serratia
Stafilococco aureus

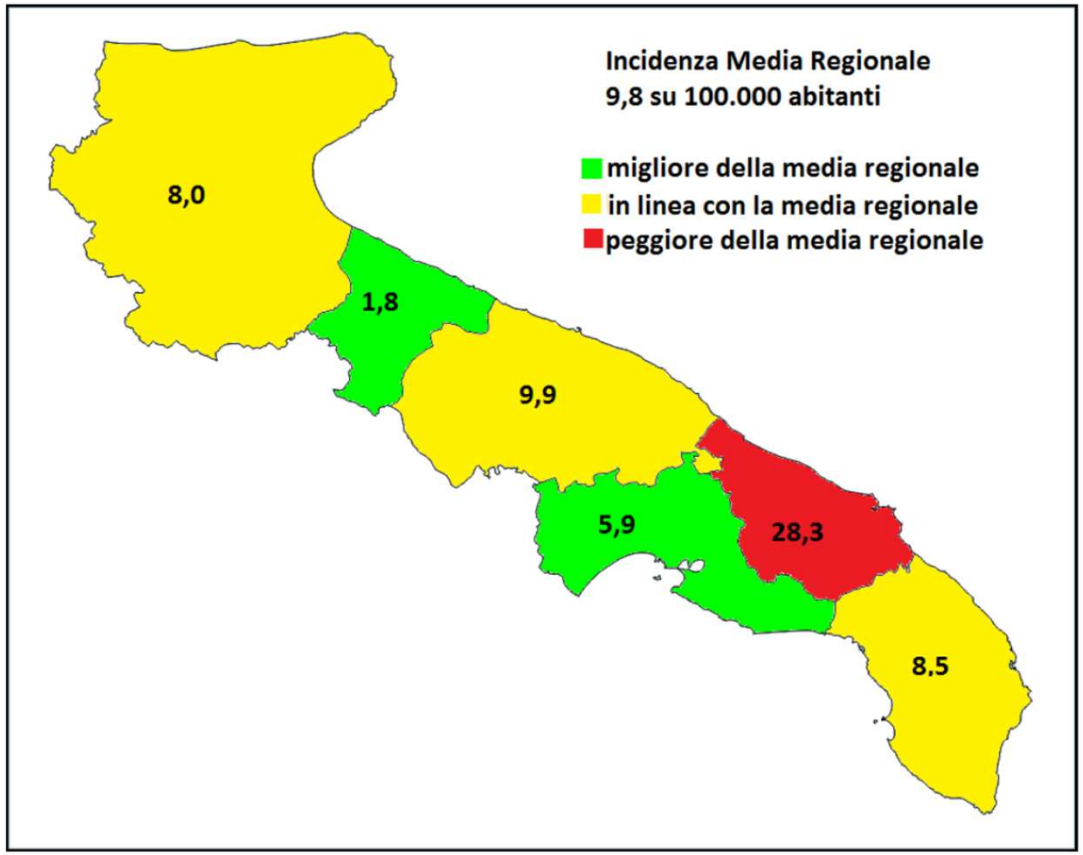

Klebsiella pz interni
47 %
84 %
52 %
55 %
95 %
66 %
56 %
89 %
59 %
55 %
49 %
49 %
42 %
42 %
32 %
99 %
amoxacillina ac clavulanico
amikacina
ceftazidime
ciprofloxacina
colistina
ceftolozano tazobactam
cefotaxime
ceftazidime avibactam
cefepime
gentamicina
imipenem
meropenem
SXT
tobramicina
piperacillina tazobactam
meropen varbobactam


E.coli pz interni
63 %
97 %
68 %
48 %
95 %
93 %
66 %
96 %
68 %
80 %
80 %
80 %
56 %
85 %
83 %
amoxicillia acido clavulanico
amikacina
ceftazidime
ciprofloxacina
colistina
ceftolozano tazobactam
cefotaxime
ceftazidime avibactam
cefepime
gentamicina
imipenem
meropenem
sxt
tobramicina
piperacillina tazobactam


Clostridium difficile anno 2022
PEDIATRIA
COLTURA 0 11
GDH 0 2
TOSSINA B 0 10
TOSSINA A 0 10
GERIATRIA
COLTURA 0 22
GDH 0 3
TOSSINA B 2 20
TOSSINA A 2 20
LUNGODEGENZA SAN PIETRO
COLTURA 0 11
GDH 0 1
TOSSINA B 1 6
TOSSINA A 2 5
NEFROLOGIA
COLTURA 3 28
GDH 5 8
TOSSINA B 5 24
TOSSINA A 6 23
EMATOLOGIA
COLTURA 2 49
GDH 3 15
TOSSINA B 2 43
TOSSINA A 2 43
NIDO
COLTURA 0 142
GDH 4 19
TOSSINA B 1 52
TOSSINA A 0 53
MEDICINA
COLTURA 0 76
GDH 5 36
TOSSINA B 2 64
TOSSINA A 2 64
MALATTIE INFETTIVE
COLTURA 1 47
GDH 5 9
TOSSINA B 5 28
TOSSINA A 6 27
0 20 40 60 80 100 120 140 160
positivi
negativi

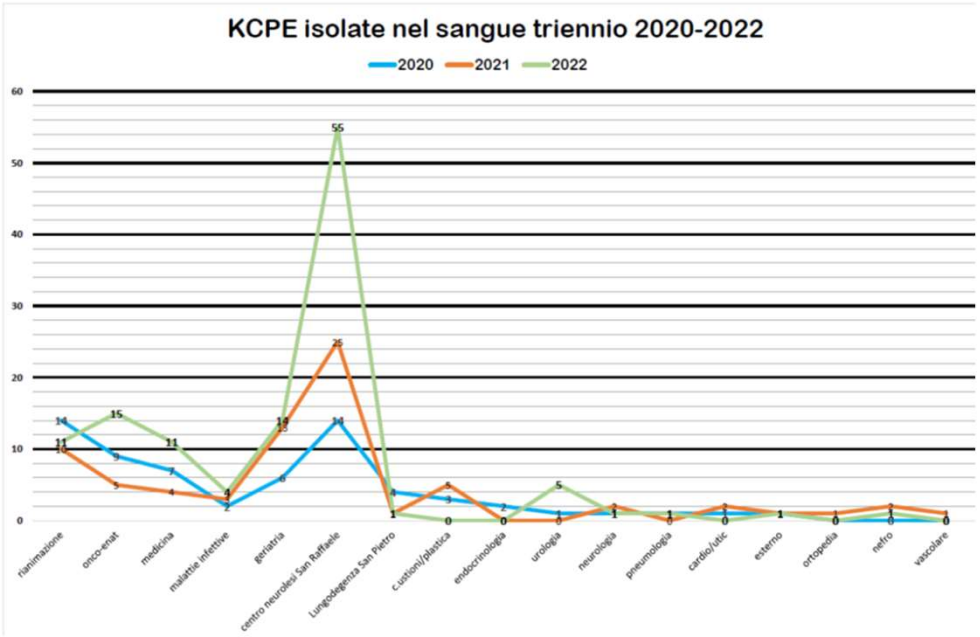
Il sole c'è...
Il caffè anche..
tu mettici l'entusiasmo
e sarà un buongiorno.

Cartogramma 2. Tasso di incidenza standardizzato su 100.000 residenti, suddivisi per provincia. Puglia, anno 2019.



Casi CRE 2019 = 110

Casi CRE 2022 (risultati parziali) = 67



BUON USO DEGLI ANTIBIOTICI

Insieme di interventi coordinati designati allo scopo di migliorare e misurare l'uso appropriato degli antibiotici attraverso la promozione della selezione dei regimi farmacologici ottimali comprensivi di dosaggio, durata della terapia e via di somministrazione

Team di specialisti (infettivologo, farmacologo, microbiologo) che intervengono attraverso l'applicazione di misure restrittive o persuasive per realizzare un più appropriato utilizzo delle terapie antibiotiche

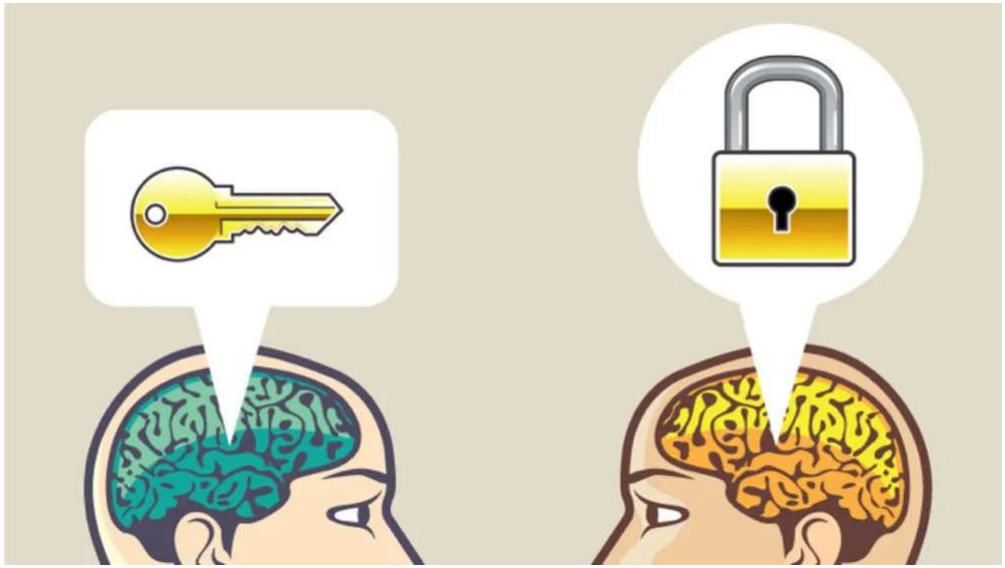
Barlam et al. CID 2016

Il gruppo è necessario abbia:
Un mandato formale da parte della Direzione
La disponibilità di adeguate risorse umane, economiche ed informatiche
Definizione esplicita delle responsabilità e la descrizione dei ruoli legati alle attività di AS

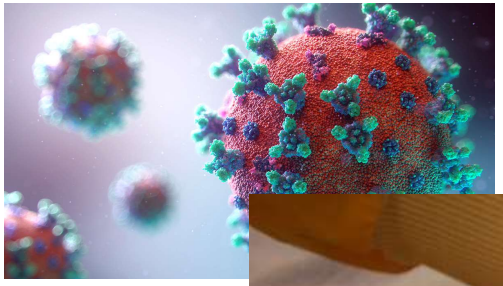
!!! TEMPO MINIMO STIMATO = 3 FTE/1000 letti di degenza (medico + farmacista + microbiologo)

Strategie di Antimicrobial Stewardship

- Interventi per il miglioramento dell'uso degli antibiotici attraverso misure persuasive e/o restrittive: produzione di linee guida, feedback diretto nei contesti più critici, limitazione nell'uso di antimicrobici «critici», mascheramento selettivo degli antibiogrammi
- Monitoraggio: dell'uso degli antibiotici e dei tassi di antibiotico-resistenza
- Restituzione dei risultati
- formazione

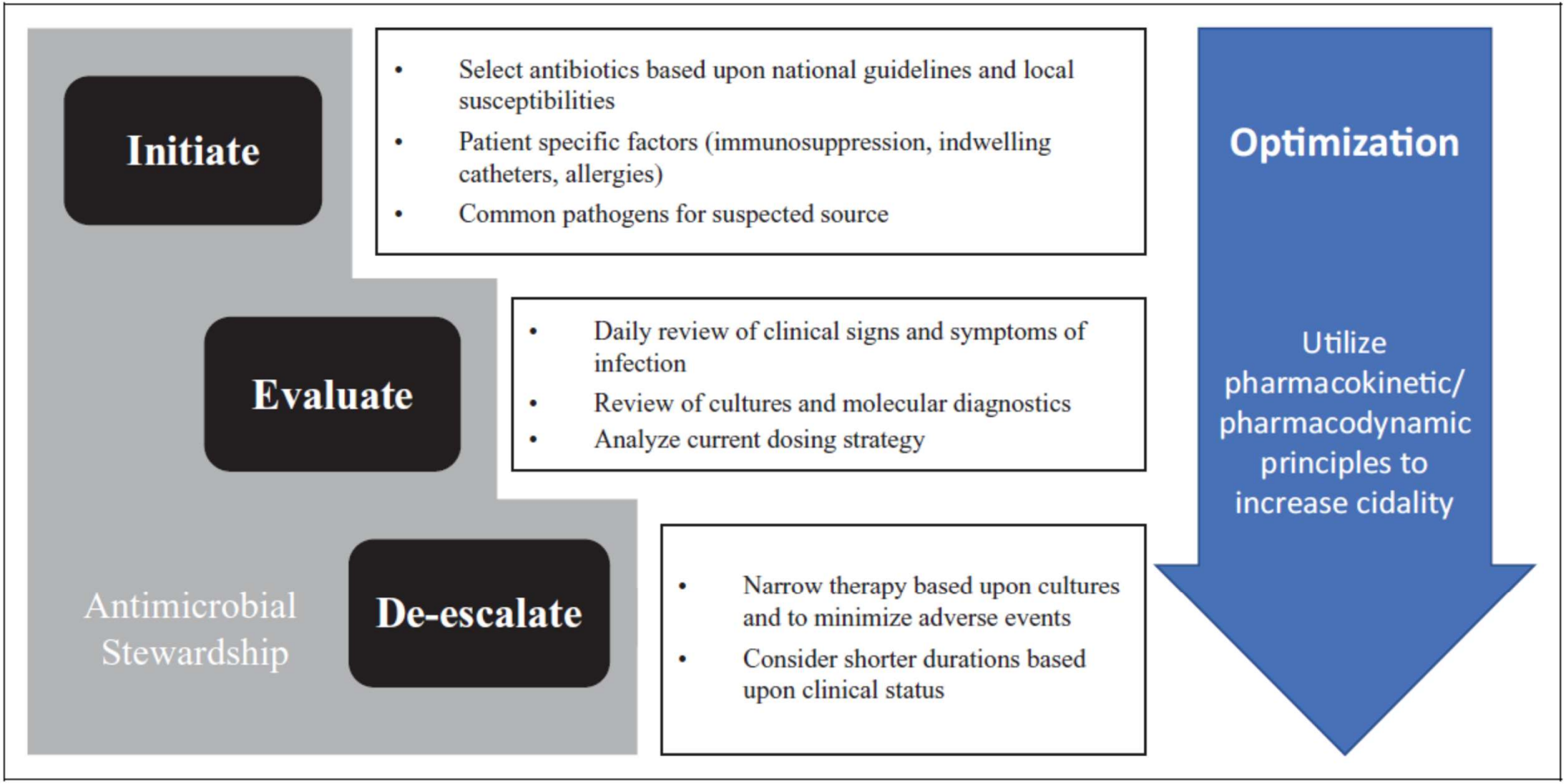


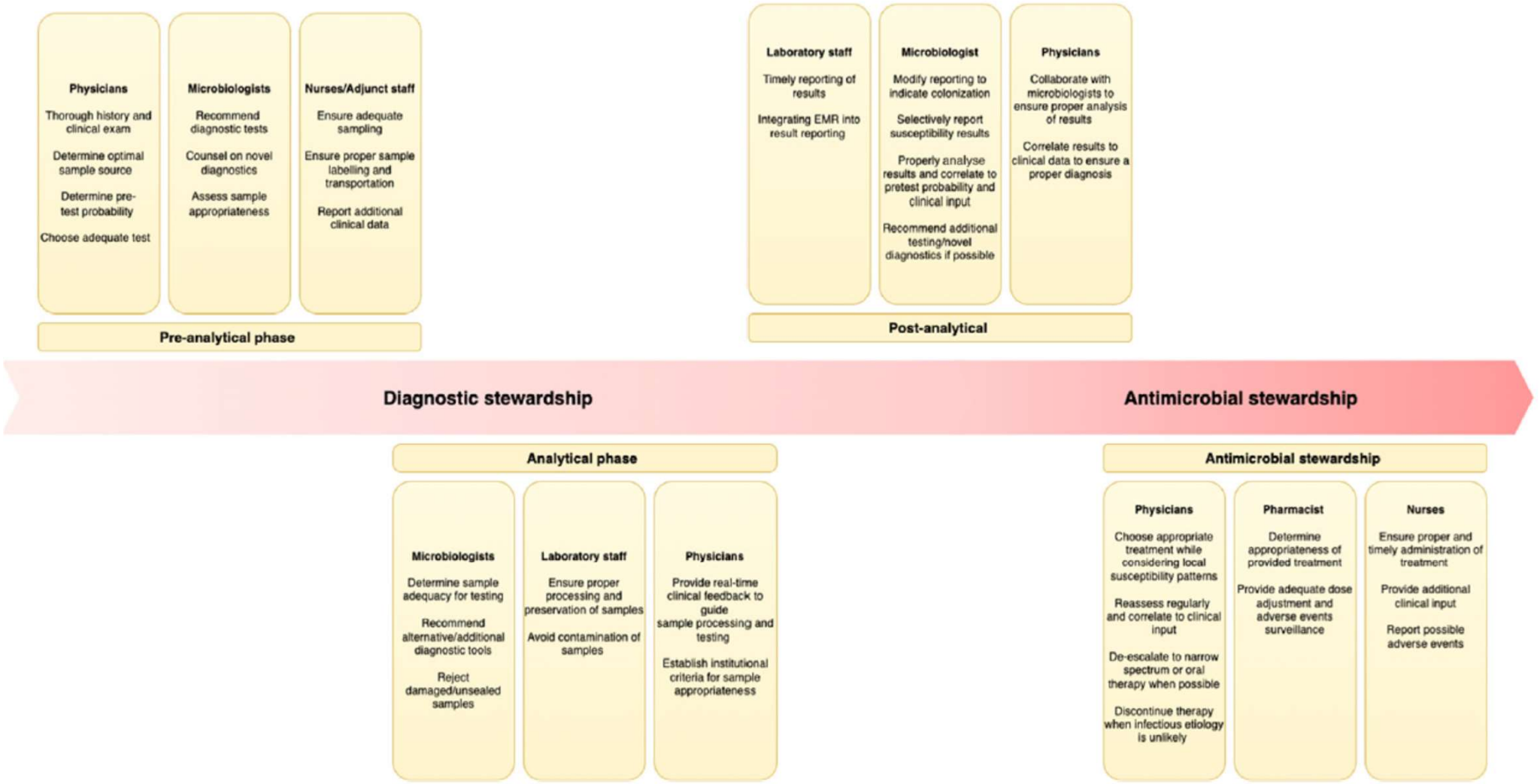
Uso inappropriato degli antibiotici



Trattamento antibiotico di infezioni virali;
Trattamento conseguente ad esami colturali espressione di contaminazioni o colonizzazioni;
Somministrazione parenterale non necessaria;
Trattamenti prolungati rispetto ai tempi previsti dalle linee guida;
Regimi a più farmaci con spettro antimicrobico ridondante…

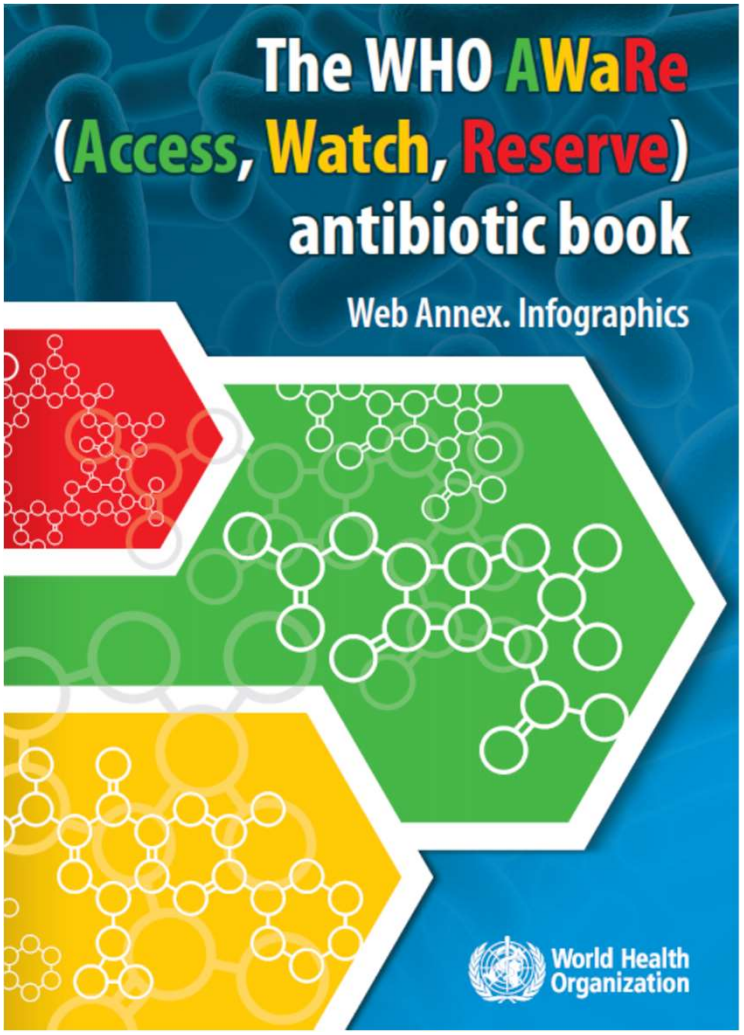
Profilassi chirurgica preoperatoria non appropriata per indicazione, timing, durata, antibiotico utilizzato


Initiate
Select antibiotics based upon national guidelines and local susceptibilities
Patient specific factors (immunosuppression, indwelling catheters, allergies)
Common pathogens for suspected source
Evaluate
Daily review of clinical signs and symptoms of infection
Review of cultures and molecular diagnostics
Analyze current dosing strategy
De-escalate
Narrow therapy based upon cultures and to minimize adverse events
Consider shorter durations based upon clinical status
Antimicrobial Stewardship
Optimization
Utilize pharmacokinetic/ pharmacodynamic principles to increase cidality



Scheme 1. Diagnostic stewardship involving multidisciplinary teams across the diagnostic pathway.

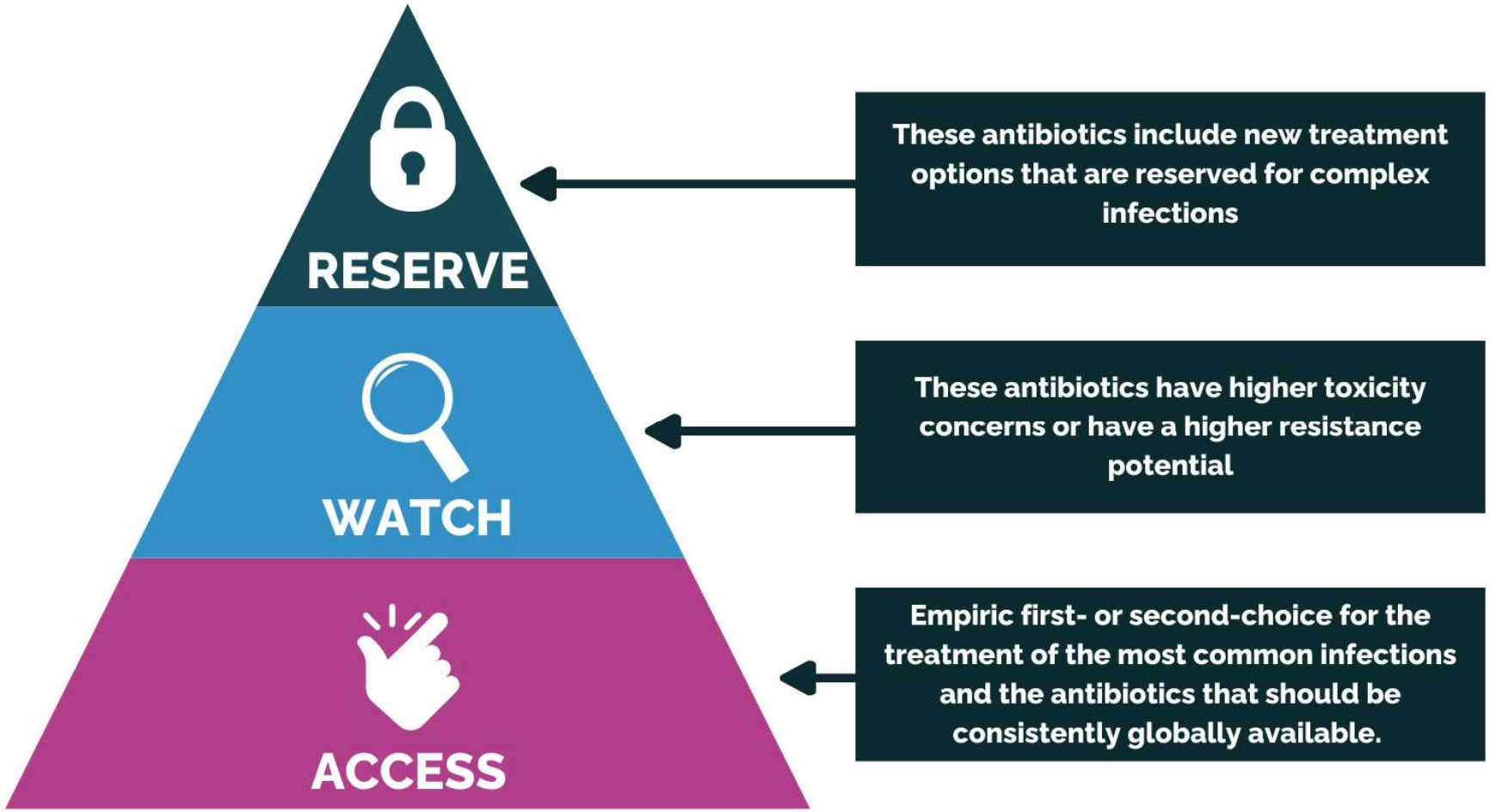
Zakhour et al. Int J of Antimicrob Ag, 2023



Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve)

Edizione italiana del
"The WHO AWaRe Antibiotic Book"

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO


RESERVE
WATCH
ACCESS
These antibiotics include new treatment options that are reserved for complex infections
These antibiotics have higher toxicity concerns or have a higher resistance potential
Empiric first- or second-choice for the treatment of the most common infections and the antibiotics that should be consistently globally available.

Box 2.1 - Obiettivo OMS per l'uso degli antibiotici Access

Per promuovere un uso responsabile degli antibiotici e rallentare la diffusione dell'antibiotico-resistenza, il Programma di lavoro globale dell'OMS comprende l'obiettivo che almeno **"il 60% di tutti gli antibiotici prescritti a livello nazionale sia di antibiotici Access entro il 2023"** *(11,12)*.

Antibiotics use patterns in end-of-life cancer patients and medical staff's perception of antimicrobial stewardship programs

Antimicrobial stewardship programs (ASP)

EMR review And survey

149 cancer patients
End-of-life patients

98%	Agreed with physician orders for life-sustaining treatment (POLST)
96%	Received antibiotics
81.1%	Given antibiotics until the day of death
5.6%	Stopped antibiotics after POLST

60 medical staff

70%	Do not know ASP
40%	Think ASP is important in end-of-life care
31.7%	Discussed the use or discontinuation of antibiotics with patients or caregivers when writing POLST

The Korean Journal of Internal Medicine. 2023

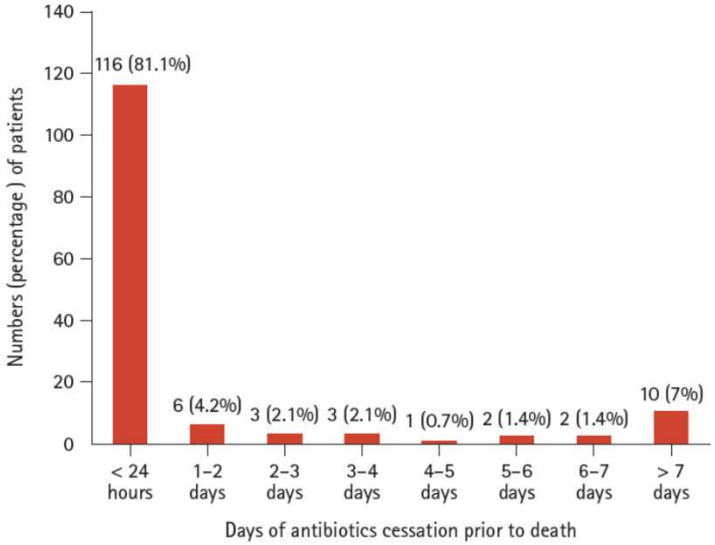
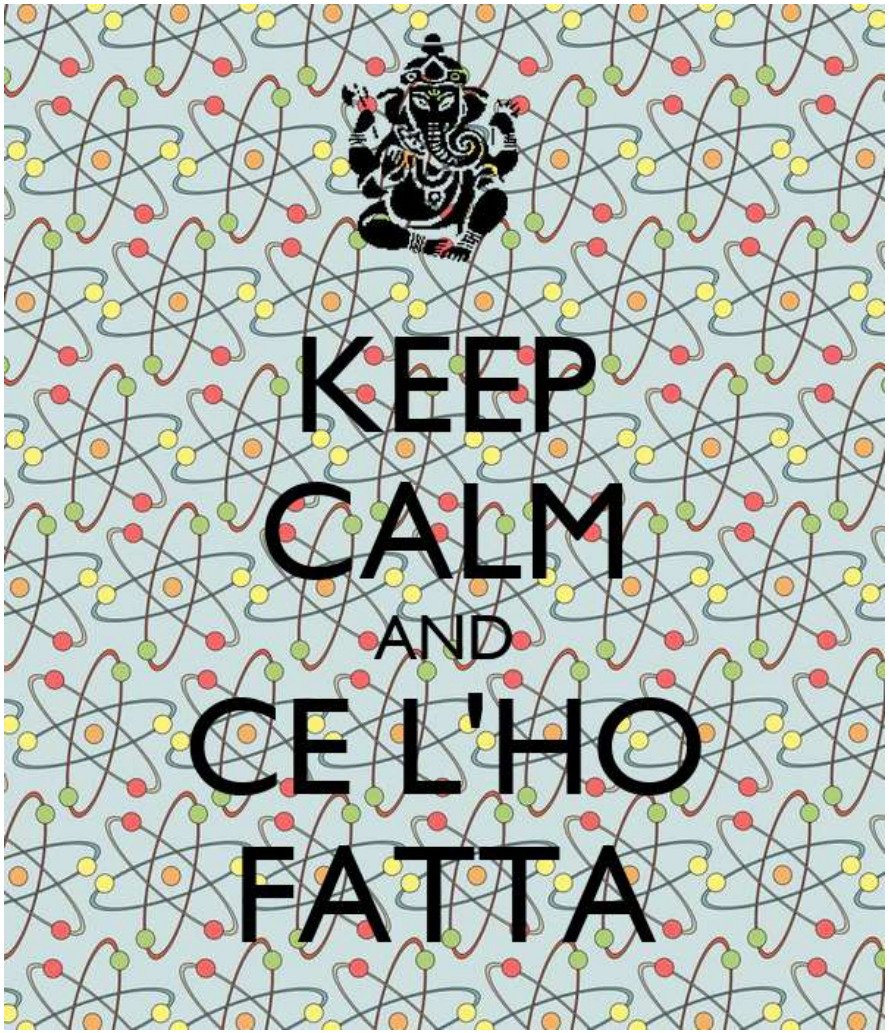


Figure 1. Timepoint of antibiotics ceassation prior to death in hospitalized EOL cancer patients. EOL, end-of-life.

La pandemia ci ricorda il rapporto intimo e delicato tra gli esseri umani e il pianeta. Qualsiasi sforzo per rendere il nostro mondo più sicuro è destinato a fallire a meno che non si affronti l'interfaccia critica tra persone e agenti patogeni [...]

Tedros Adhanom Ghebreyesus, Direttore Generale dell'OMS – 73ma Assemblea Mondiale della Sanità, 18 maggio 2020.


KEEP
CALM
AND
CE L'HO
FATTA