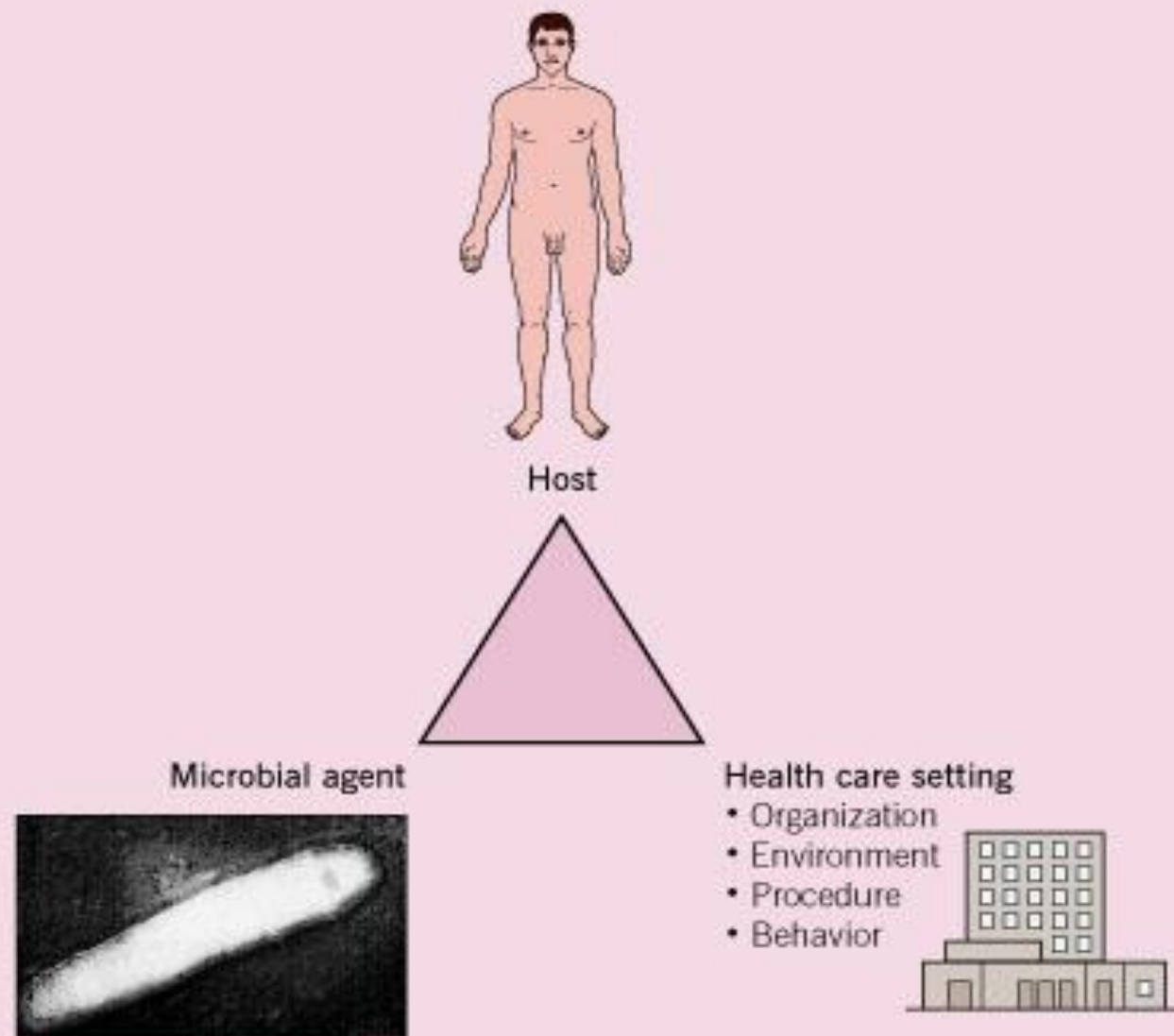


ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP I 'PROTAGONISTI'

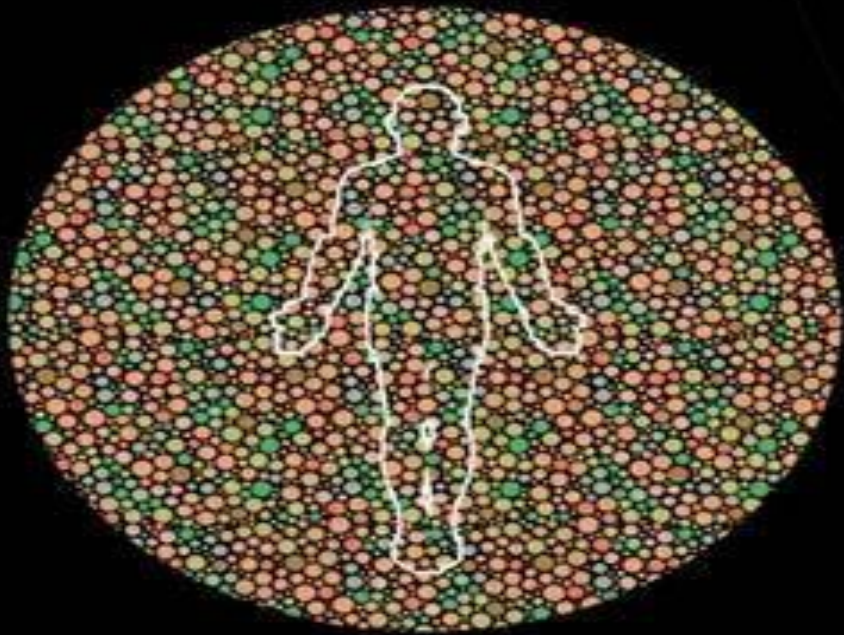
Roberto Luzzati
SC Malattie Infettive,
Ospedale Maggiore, Trieste



THE ESSENTIAL CAUSES OF INFECTION

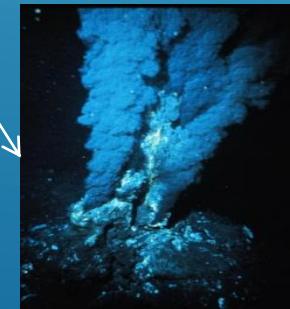
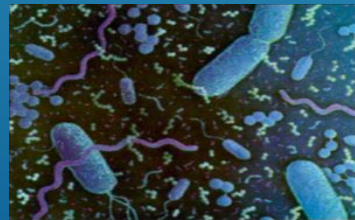
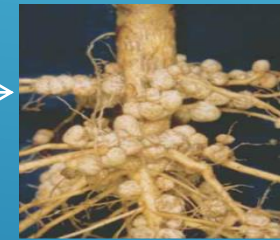


**CORPO UMANO = 1.000 MILIARDI CELLULE UMANE
+
10.000 MILIARDI DI CELLULE BATTERICHE**



BATTERI: LA MAGGIORANZA INVISIBILE

- @ UBIQUITARI: CAPACI DI COLONIZZARE GLI HABITAT PIÙ ESTREMI
- @ DIVERSI: 10^7 - 10^9 SPECIE (STIMATE)
- @ RAPIDI NEL CRESCERE: TEMPO DI GENERAZIONE MINUTI, ORE
- @ NUMEROSI: 10^{30} CELLULE (2/3 DELL'INTERA BIOMASSA TERRESTRE)



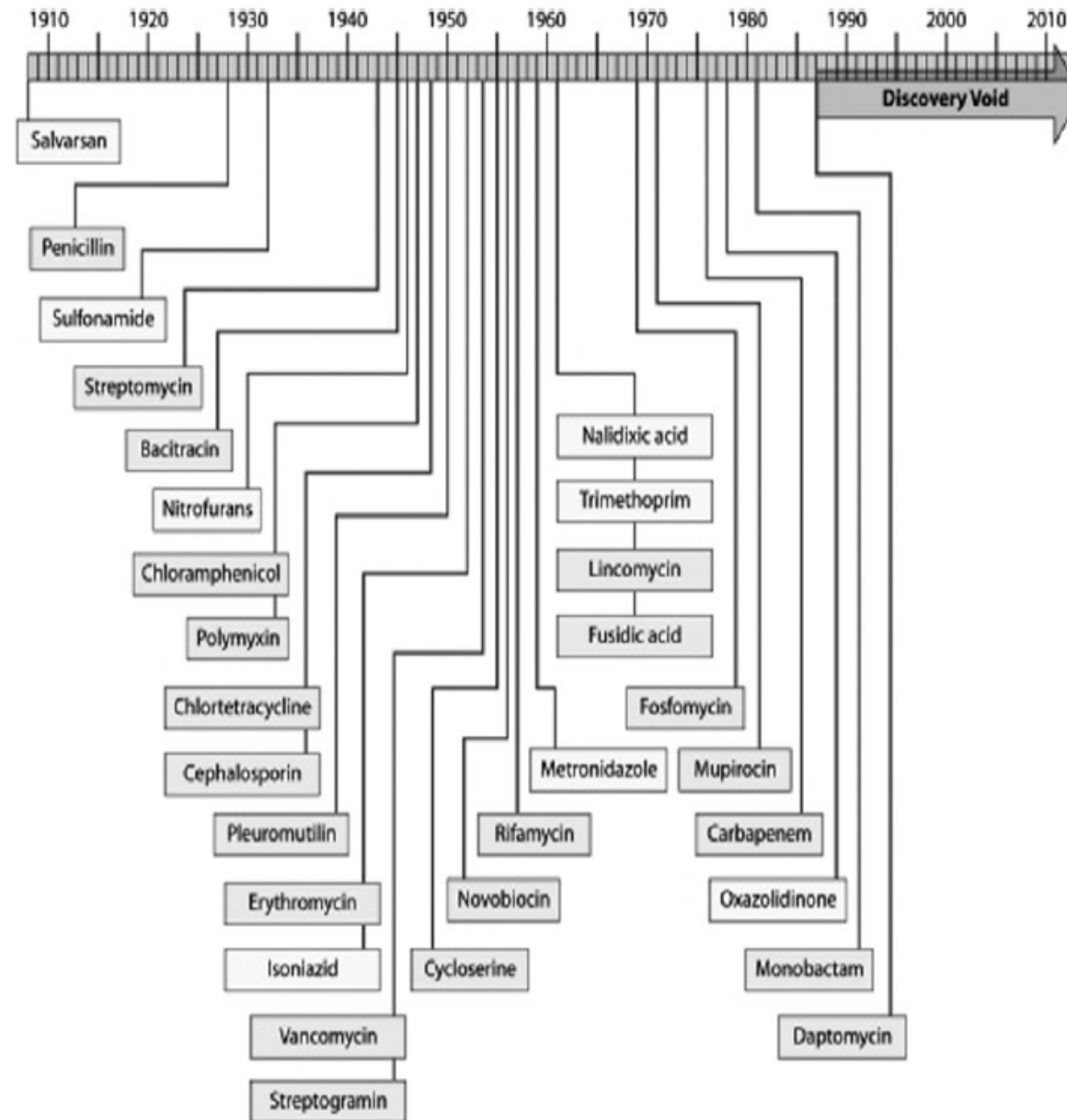
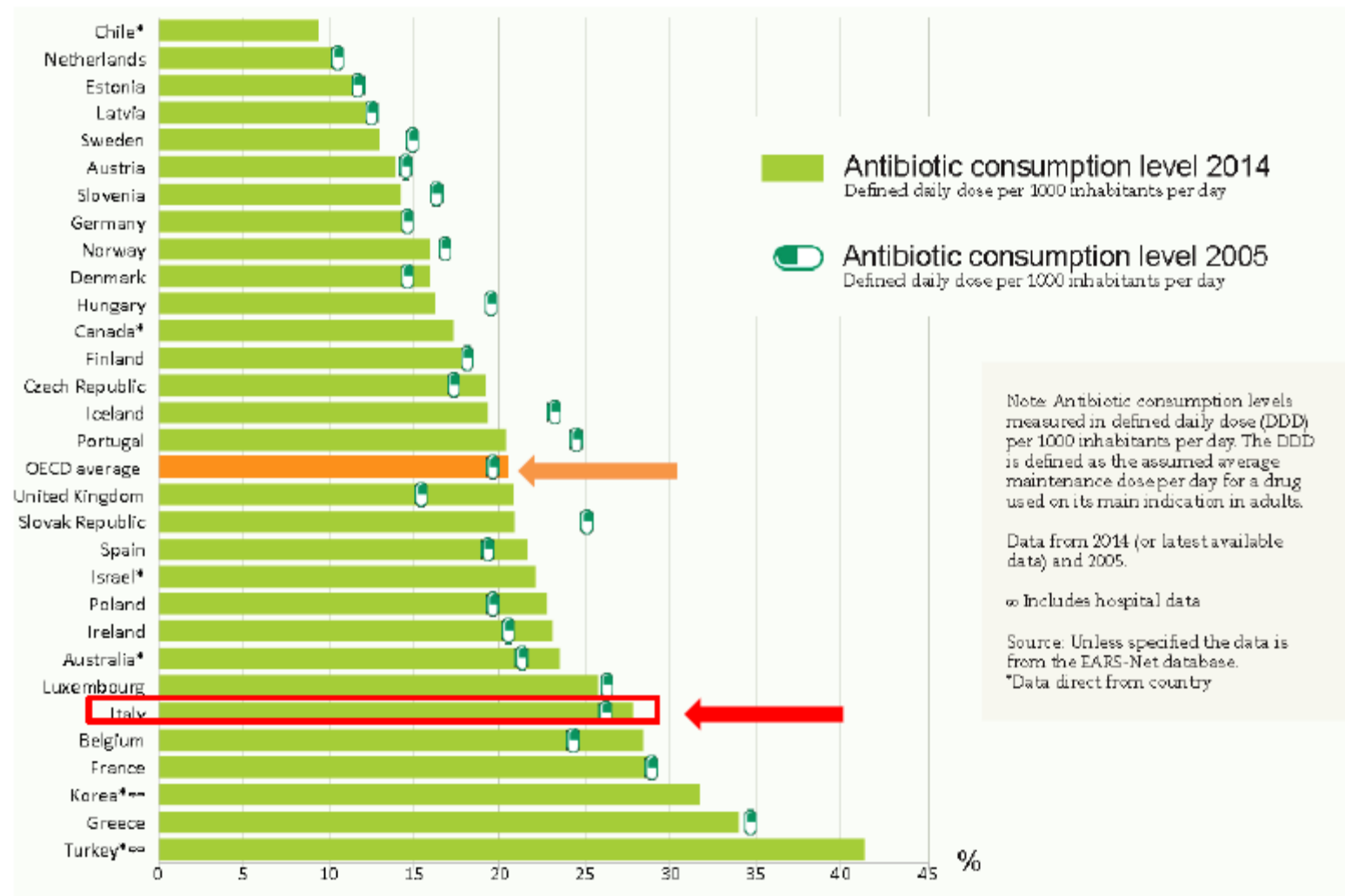


Figure 1. Illustration of the 'discovery void'. The dates indicated are those of the reported initial discovery or patent. Figure reprinted with permission.⁵

UNTOWARD EFFECTS OF ANTIBIOTICS

- ▶ **Antibiotic resistance**
- ▶ **Adverse drug events (ADEs)**
 - ▶ Hypersensitivity/allergy
 - ▶ Drug side effects
 - ▶ *Clostridium difficile* infection
 - ▶ Antibiotic associated diarrhea/colitis
- ▶ **Increased health-care costs**

Human consumption of antibiotics



Source: ESAC-Net Database and CDDEP, OECD, November 2016

Point prevalence survey 2011-2012 (E-CDC)

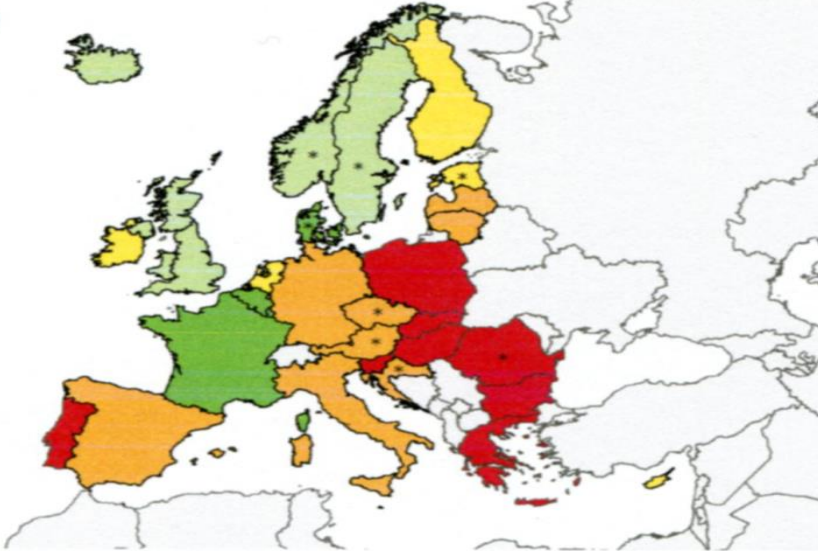
Figure 17. Median percentage of single-room beds among the total number of hospital beds, ECDC PPS 2011–2012

Single-room beds (%)

- <5
- 5 to <10
- 10 to <20
- 20 to <30
- ≥30
- Not included

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Low % of single
bed-rooms

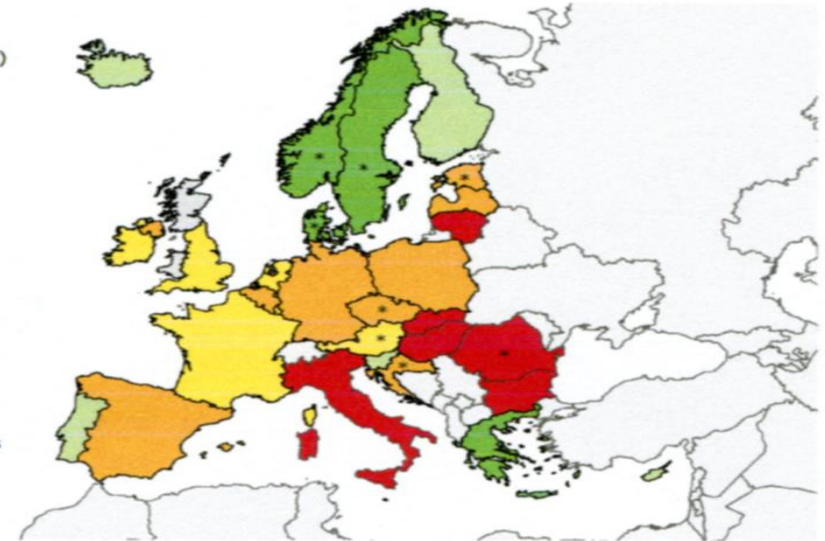
Figure 15. Median alcohol hand rub consumption (litres per 1000 patient-days), ECDC PPS 2011–2012

Alcohol hand rub consumption (L/1000 patient days)

- <10
- 10–19.9
- 20–29.9
- 30–39.9
- ≥40
- No data
- Not included

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Low alcohol
hand-rub
consumption

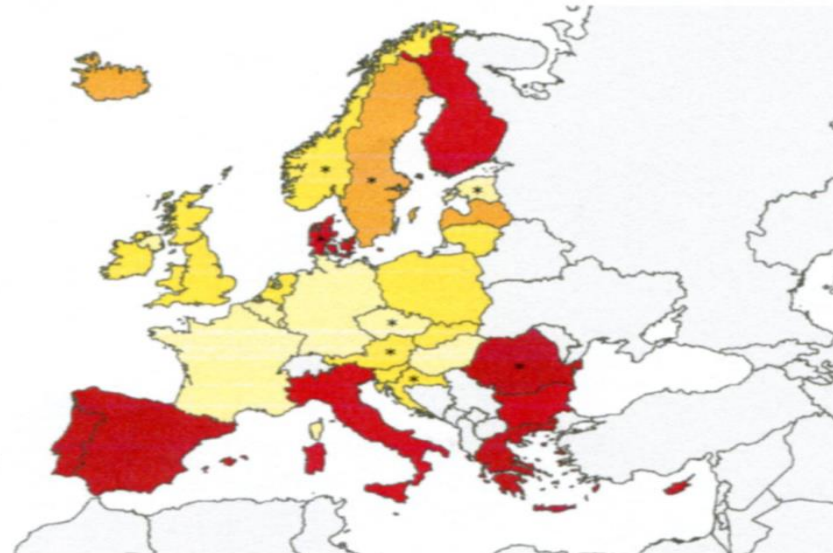
Figure 6. Prevalence of antimicrobial use (percentage of patients receiving antimicrobials) in acute care hospitals, ECDC PPS 2011–2012

Patients on antimicrobials (%)

- <30
- 30 to <35
- 35 to <40
- 40 to <45
- ≥45
- Not included

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



Antibiotics
abuse

Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-resistenza (PNCAR)

2017-2020

Versione 29 giugno 2017



Il PNCAR è articolato in 76 pagine di testo, frutto di vari contributi dei componenti la commissione ministeriale

Sommario	4
Acronimi.....	4
Inquadramento globale della problematica dell'AMR	6
Il fenomeno dell'Antimicrobico-resistenza (AMR) nel settore Umano	8
La AMR nel settore veterinario e sicurezza degli alimenti	12
Le iniziative internazionali per contrastare la AMR.....	14
L'impegno del Ministero della Salute italiano e delle altre istituzioni nazionali per il contrasto dell'AMR	17
Scopo del documento e metodologia.....	21
Aree di azione, obiettivi e indicatori di implementazione e monitoraggio	22
Gli obiettivi della strategia nazionale	22
Governare la strategia nazionale di contrasto dell'AMR	25
Premessa	25
Gli obiettivi	25
Le azioni previste	25
Gli indicatori.....	26
Sorveglianza per monitorare il fenomeno dell'AMR e l'efficacia delle azioni intraprese	27
La sorveglianza dell'AMR in ambito umano e veterinario	27
Premessa	27
La sorveglianza dell'AMR in ambito umano.....	27
La sorveglianza della AMR in ambito veterinario.....	30
La sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza	33
La sorveglianza dei consumi degli antibiotici nel settore umano	37
La sorveglianza dei consumi degli antibiotici nel settore veterinario	41
Il Piano Nazionale Residui	44
Prevenzione e controllo delle infezioni da microrganismi resistenti.....	47
Prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza	47
Misure per la prevenzione delle malattie infettive e delle zoonosi	51
Uso corretto degli antibiotici.....	54
Premessa	54
Uso corretto degli antibiotici in ambito umano	55
Uso corretto degli antibiotici in ambito veterinario	59
Comunicazione e Informazione	63
Premessa	63
Stato dell'arte.....	63
Gli obiettivi.....	65
Formazione	67
Premessa	67
Stato dell'arte	68
Ricerca e innovazione	71
Premessa	71
Stato dell'arte	72
Risorse utili:	75
Esperienze di contrasto dell'AMR a livello regionale	75
Attività delle società scientifiche in relazione al contrasto alla antibiotico resistenza	76

Sezione 3 - **Indicatori** sintetici (solo parte umana): **resistenze antimicrobiche**

Resistenze antimicrobiche (indicatori nazionali)

Indicatore: Riduzione >10% della prevalenza di MRSA nel 2020 rispetto al 2016 negli isolati da sangue.

Modalità di calcolo: La prevalenza viene calcolata come percentuale di isolati da emocolture resistenti sul totale di isolati da *Staphylococcus aureus* in emocolture; vengono esclusi dal numeratore e dal denominatore gli isolati ripetuti entro 28 giorni nello stesso paziente.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Prevalenza 2020}/\text{Prevalenza } \underline{2016}) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >10% della prevalenza di CPE nel 2020 rispetto al 2016 negli isolati da sangue.

Modalità di calcolo: La prevalenza viene calcolata come percentuale di isolati da emocolture resistenti sul totale di isolati da Enterobatteri in emocolture; vengono esclusi dal numeratore e dal denominatore gli isolati ripetuti entro 28 giorni nello stesso paziente.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Prevalenza 2020}/\text{Prevalenza } \underline{2016}) - 1] * 100$.



Sezione 5 - Indicatori sintetici (solo parte umana): consumo di antibiotici

Consumo di antibiotici (indicatori nazionali)

Indicatore: Riduzione >10% del consumo di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2020 rispetto al 2016

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 abitanti-die.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >5% del consumo di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2020 rispetto al 2016

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/100 giornate di degenza.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >10% del consumo territoriale di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 abitanti-die.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >10% del consumo ospedaliero di fluorochinoloni nel 2020 rispetto al 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 abitanti-die.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.



Il programma Rischio Clinico in F.V.G.



Linee di lavoro

Registro Regionale
delle R-batteriche

Point Prevalence Survey
negli ospedali (ICA e
consumo antibiotici)

Adozione di bundles
specifici

Programma lavaggio
mani WHO e
monitoraggio regionale

Gestione del rischio
epidemico

**«Antimicrobial Stewardship»
negli ospedali del FVG**

OBIETTIVI DI UN PROGRAMMA DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

“...prevenire e/o ridurre un eccessivo e non appropriato consumo di farmaci antibiotici...”

“...garantire a ciascun paziente l’antibiotico corretto, al giusto dosaggio e per la durata necessaria.”

“...ridurre l’incidenza di resistenze batteriche agli antibiotici...”

Joseph J. Rodvold KA. “The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections.” Expert Opin.Pharmacother., 2008; 9 (4).

STEWARDSHIP IS...

Stewardship is not only about antibiotic therapy

Stewardship is to gap the bridge of complete lack of education on antibiotic therapy in the last 20 years in medical school

Stewardship is to increasing awareness in patients

Stewardship is multidisciplinary

Stewardship is humility



ANTIBIOTIC STEWARDSHIP

- ▶ Is pertinent to inpatient, outpatient, and long-term care settings
- ▶ Is practiced at the
 - ▶ Level of the patient
 - ▶ Level of a health-care facility or system, or network
- ▶ Should be a core function of the medical staff
(i.e. doctors and other healthcare providers)
- ▶ Utilizes the expertise and experience of infectious diseases physicians, clinical pharmacists, microbiologists, infection control practitioners and information technologists

SIX GOALS OF ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMS

1. Reduce antibiotic consumption and inappropriate use
2. Reduce *Clostridium difficile* infections
3. Improve patient outcomes
4. Increase adherence/utilization of treatment guidelines
5. Reduce adverse drug events
6. Decrease or limit antibiotic resistance
 - ▶ Hardest to show
 - ▶ Best data for health-care associated gram negative organisms

Il programma regionale "Antimicrobial Stewardship" negli ospedali del FVG

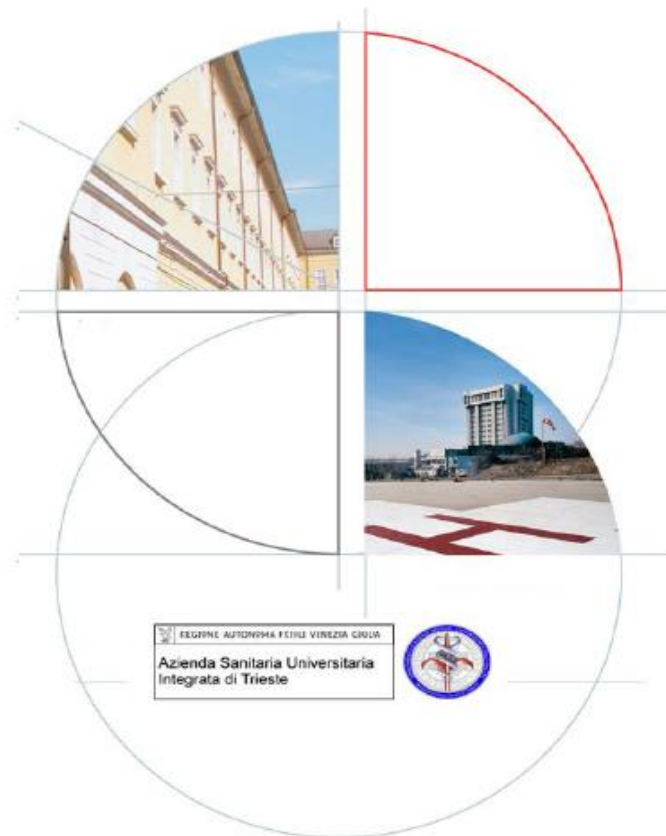


Forniscono al clinico indicazioni utili per:

- **Diagnosi** (clinica, microbiologica e strumentale);
- **Trattamento** (molecole e dosaggi più indicati in relazione al quadro clinico, al tipo di germe in causa e al tipo di paziente);
- **Gestione ottimale** delle condizioni infettive trattate (es. durata del trattamento, quando iniziarlo, ecc.)

In fase di realizzazione:
Linee Guida regionali per il trattamento di:

- Infezioni nel paziente pediatrico.



***PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA
EMPIRICA-RAGIONATA
DELLE PRINCIPALI INFEZIONI***

*Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste (ASUITs)
Comitato Infezioni ASUITs*

2019/2020

POLMONITE (NON SEPSI)

Eziologia (agenti causali più comuni)

COMUNITARIA – precedente o entro 4 giorni dal ricovero - *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, virus (influenza, coronavirus, adenovirus) - Enterobacteriaceae, streptococchi e anaerobi in ab ingestis

OSPEDALIERA – oltre 5 giorni dal ricovero - *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, Enterobacteriaceae, *S. pneumoniae*, - Streptococchi e anaerobi in ab ingestis

	I° SCELTA	II° SCELTA
COMUNITARIA	Amoxicillina clavulanico + Claritromicina o Azitromicina SE AB INGESTIS: Amoxicillina clavulanico	Levofloxacina SE AB INGESTIS: Levofloxacina + Clindamicina
OSPEDALIERA	Piperacillina tazobactam	Gentamicina + Linezolid +/- SE AB INGESTIS: Clindamicina

NB: nella stagione invernale, eseguire tampone nasofaringeo per virus influenzali



TABELLA 7. DURATA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELLE PRINCIPALI SINDROMI/PATOLOGIE INFETTIVE (da The Sanford Guide 2018, modificata)

SITO ANATOMICO	DIAGNOSI	DURATA
Sangue	Batteriemia (con focus rimosso)	10-14 giorni
Osso	Osteomielite	42 giorni
SNC-Meningi	<i>N.meningitis</i> / <i>H.influenzae</i>	7 giorni
	<i>S. pneumoniae</i>	10-14 giorni
	<i>L. monocytogenes</i>	21 giorni
Intestino	<i>C. difficile</i>	10 giorni
Cuore-endocardio	Endocardite (valvola nativa/protesica)	14-42 giorni
Articolazione	Artrite	14-28 giorni
Rene	Pielonefrite	14 giorni (ciprofloxacina 7 gg, levofloxacina 5 gg)
Polmone	Polmonite comunitaria (CAP)	5-7 giorni (apiressa stabile per 3-5 giorni)
	Polmonite nosocomiale	7-8 giorni
	(HAP/VAP)	(se buona risposta clinica ab-initio)
	Ascesso polmonare	42 giorni
Peritoneo	Peritonite (con focus rimosso)	4-8 giorni
Prostata	Prostatite (cronica)	30 (90) giorni
Cute/sottocute	Cellulite	3 giorni (dopo scomparsa della flogosi)

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

- ▶ tra le più comuni infezioni batteriche
- ▶ nel mondo 150 milioni/anno di persone colpite
- ▶ circa il 50% delle donne presentano almeno 1 episodio di cistite, in particolare prima della menopausa



W Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

Torsten Sandberg, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman

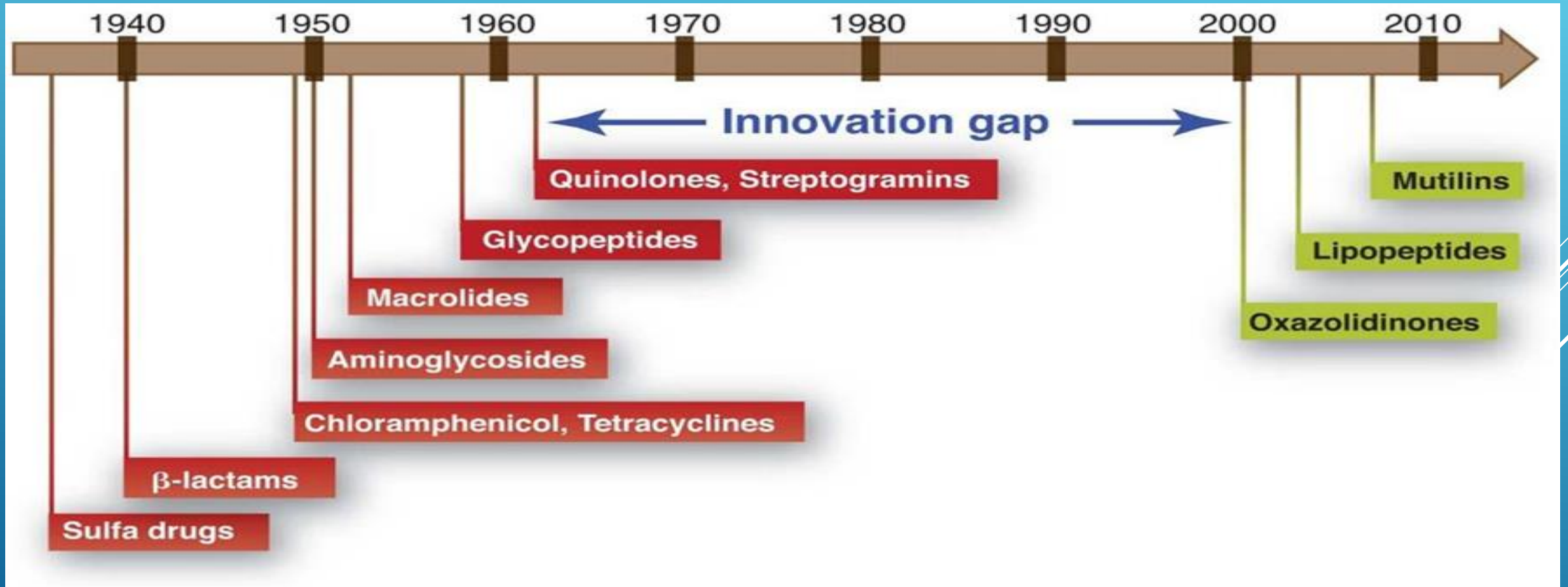
Methods In a prospective, non-inferiority trial undertaken at 21 centres of infectious diseases in Sweden, women (aged ≥ 18 years) who were not pregnant and had a presumptive diagnosis of acute pyelonephritis were randomly assigned to oral treatment with ciprofloxacin 500 mg twice daily for 7 days or 14 days. The first week was open label. A computer-generated randomisation list in block sizes of two was used for treatment allocation in a 1:1 ratio. The study was double-blind and placebo-controlled during the second week of treatment, which was either continuation of ciprofloxacin 500 mg or placebo tablets twice daily according to the randomisation code. Patients, carers, site investigators, and trial coordinating centre staff were masked to group assignment. The primary endpoint was the clinical and bacteriological outcome 10–14 days after completion of treatment with active drug.

	Ciprofloxacin for 7 days	Ciprofloxacin for 14 days	Difference (90% CI)	Non-inferiority test p value
Short-term efficacy	73	83		
Cure	71 (97%)	80 (96%)	-0.9% (-6.5 to 4.8)	0.004
Clinical failure or recurrent symptomatic urinary tract infections	2 (3%)	3 (4%)	..	
Cumulative efficacy	73	84		
Cure	68 (93%)	78 (93%)	-0.3% (-7.4 to 7.2)	0.015
Clinical failure or recurrent symptomatic urinary tract infections	5 (7%)	6 (7%)	..	

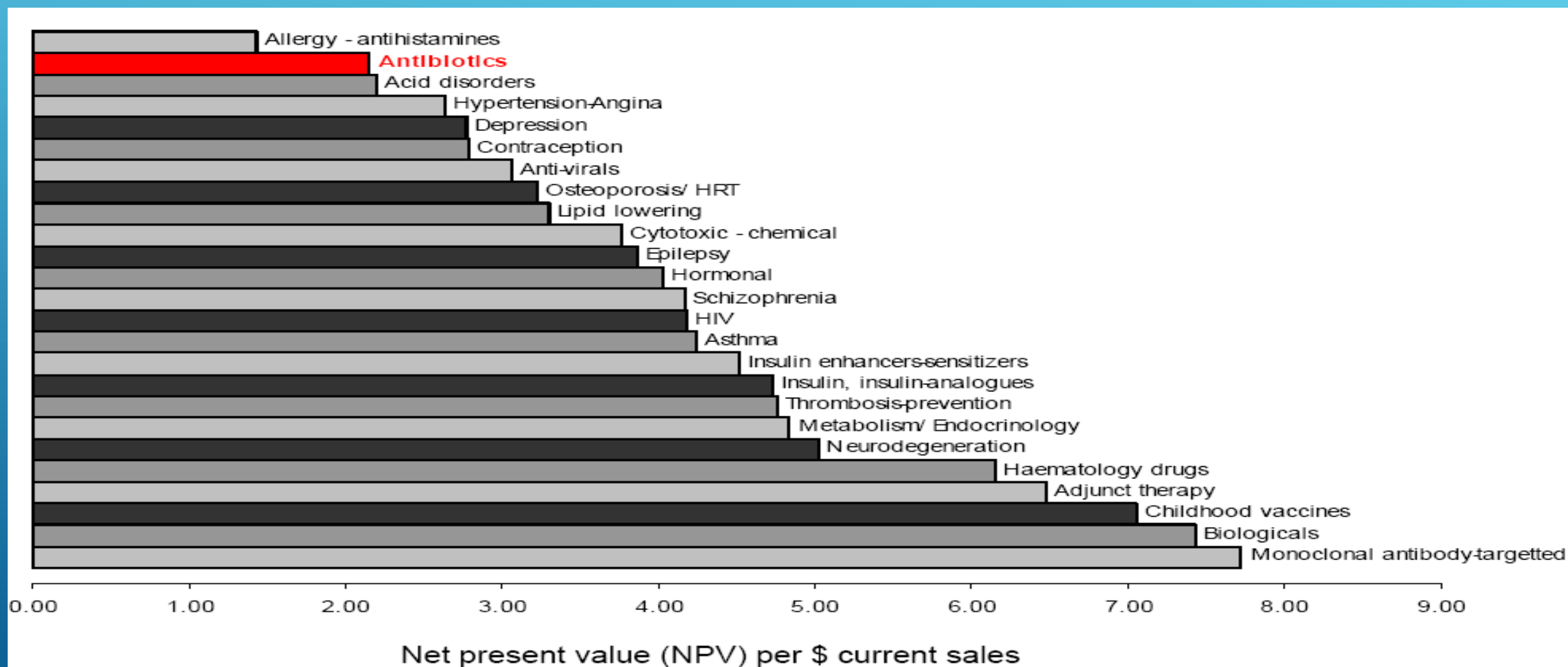
Data are number (%), unless otherwise indicated.

Table 3: Clinical outcomes in the per-protocol population

BETWEEN 1962 AND 2000, NO MAJOR CLASSES OF ANTIBIOTICS WERE INTRODUCED



Antibiotics show little opportunity compared with other therapeutic categories



Source: Lehman Brothers PharmaPipelines

The WHO priority list 28 Feb 2017

PRIORITY: CRITICAL	PRIORITY 2: HIGH	PRIORITY 3: MEDIUM
♦ Acinetobacter baumannii carbapenem-resistant ♦ Pseudomonas aeruginosa carbapenem-resistant ♦ Enterobacteriaceae carbapenem-resistant, ESBL-producing	♦ 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	♦ Streptococcus pneumoniae penicillin-non-susceptible ♦ Haemophilus influenzae ampicillin-resistant ♦ Shigella spp. fluoroquinolone-resistant

Source: WHO

«priorities in urgent need of new antibiotics»



World Health
Organization

TETRACICLINE

Eravaciclina
Omadaciclina

KETOLIDI

Cetromicina
Solitromicina

CHINOLONI

Nemonoxacina
Delafoxacina
Finafloxacina
Zobofloxacina
Chinafloxacina
Ozenoxacina
Avarofloxacina
Garenoxacina
KPI-10
GSK2140944
ACH-702

MONOBATTAMI

BAL30072

OXAZOLIDINONI

Tedizolid
Radezolid
Posizolid

INIBITORI ENZIMATICI COMBINAZIONI

Ceftolozane-Tazobactam
Ceftazidime-Avibactam
Ceftarolina-Avibactam

Aztreonam-Avibactam

Imipenem-MK-7655
Biapenem-RPX7009

Meropenem-Vaborbactam

AMINOGLICOSIDI

Plazomicina

POLIMIXINE

CB-182,804

ANTIBIOTICI VARI

Ramoplanina
Lefamulina
Delamanid

CARBAPENEMI

Panipenem
Biapenem
Razupenem

LIPOGLICOPEPTIDI

Telavancina
Dalbavancina
Oritavancina

AGENTI ATTIVI SULLE MEMBRANE

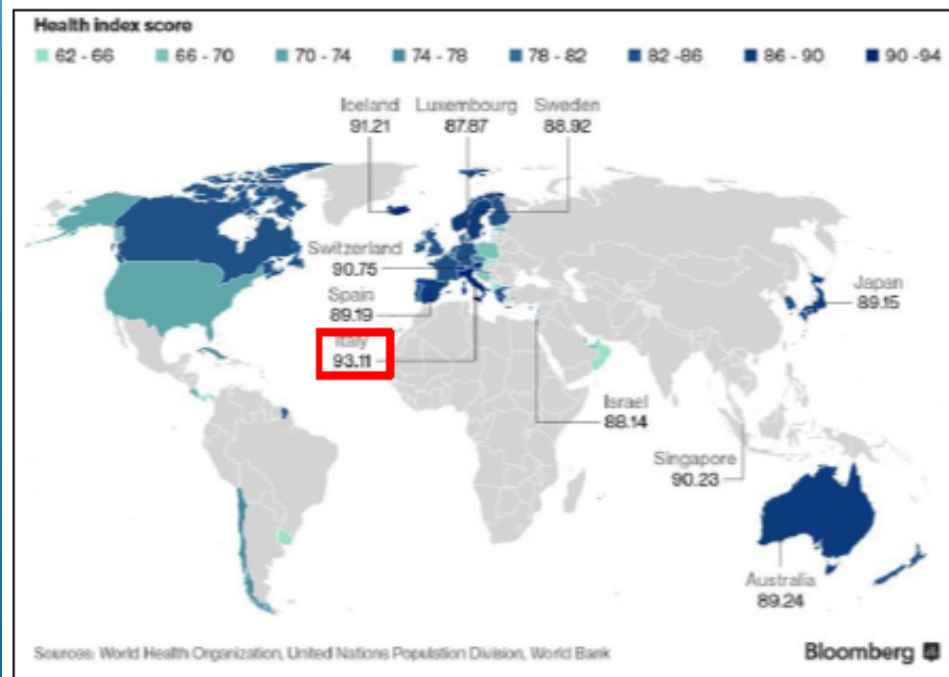
Brilacidina
POL7080
ACHN-975

COMPOSTI ANTI C. difficile

Surotomicina
Cadazolid
MK3415A
CDDiffense
LFF571
NVB302

Activity of novel beta-lacam/inhibitors

	ESBL	Carbapenemases			Pseudomonas spp.	Acinetobacter	Phase
		Serine (KPC)	Oxa 48- like	MBL			
Ceftolozane-tazobactam*	+	-	-	-	++	-	FDA approved
Ceftazidime-avibactam*	++	++	+	-	++	-	FDA approved
Aztreonam-avibactam	++	++	+	++	+	-	2
Imipenem-relebactam (MK7655)	++	++		-	+	-	3
Meropenem-vaborbactam (RPX7009)	++	++		-	+	-	3
Cefepime-zidebactam (WCK5222)	++	++	++	++	++	-	2
Cefiderocol (S49266)	++	++	++	++	++	+	3



Rank	Country	Health grade	Health score	Health risk penalties	Rank	Country	Health grade	Health score	Health risk penalties
1	Italy	93.11	97.44	-4.33	26	Belgium	80.96	86.03	-5.07
2	Iceland	91.21	96.20	-4.99	27	Slovenia	80.81	86.65	-5.83
3	Switzerland	90.75	94.96	-4.21	28	Denmark	80.36	85.02	-4.66
4	Singapore	90.23	94.11	-3.88	29	Chile	77.18	82.53	-5.35
5	Australia	89.24	93.88	-4.64	30	Czech Rep.	75.76	81.82	-6.06
6	Spain	89.19	94.14	-4.95	31	Cuba	74.23	79.13	-4.90
7	Japan	89.15	93.69	-4.54	32	Lebanon	74.03	79.55	-5.51
8	Sweden	88.92	93.78	-4.85	33	Costa Rica	73.14	77.16	-4.01
9	Israel	88.14	92.47	-4.33	34	U.S.	73.05	78.25	-5.21
10	Luxembourg	87.87	92.90	-5.03	35	Croatia	72.88	78.16	-5.28
11	Norway	86.81	91.61	-4.81	36	Qatar	71.78	77.33	-5.55
12	Austria	86.34	90.78	-4.44	37	Bahrain	70.21	75.14	-4.92
13	Netherlands	85.83	89.94	-4.11	38	Estonia	69.24	75.67	-6.43
14	France	85.59	90.93	-5.34	39	Poland	68.92	75.34	-6.42
15	Finland	84.89	89.58	-4.78	40	Bahrain	68.73	74.20	-5.46
16	Germany	84.78	89.40	-4.62	41	Maldives	67.90	71.82	-3.92
17	Canada	84.57	89.53	-4.96	42	Bosnia & H.	67.83	72.91	-5.08
18	Cyprus	84.52	89.17	-4.65	43	U.A.E.	67.30	73.66	-6.26
19	New Zealand	84.48	89.05	-5.47	44	Macedonia	65.64	69.06	-4.32
20	Greece	84.28	88.17	-3.89	45	Uruguay	65.40	70.86	-5.45
21	Portugal	82.97	88.24	-5.27	46	Slovakia	65.10	70.54	-5.44
22	Ireland	82.52	88.53	-6.01	47	Barbados	64.14	68.55	-4.41
23	U.K.	82.28	87.21	-4.94	48	Oman	62.89	67.79	-4.90
24	S. Korea	82.05	87.67	-5.61	49	Panama	62.39	67.13	-4.73
25	Malta	81.27	86.42	-5.15	50	Albania	62.01	66.72	-4.71

Sources: World Health Organization, United Nations Population Division, World Bank

