

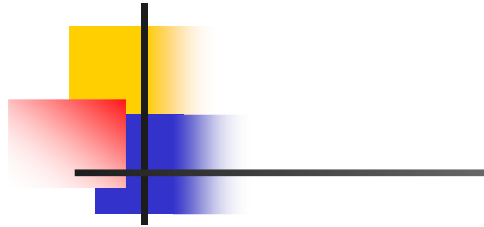


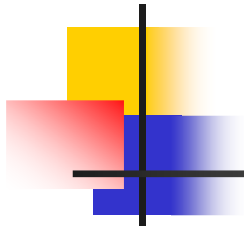
Società Medico Chirurgica di Ferrara
**“Antibioticoresistenza dei batteri :
un problema da risolvere”**
Cona (Fe) 5 Novembre 2016

**Batteri antibioticoresistenti emergenti :
come affrontarli**

Marco Libanore

Unità Operativa Complessa Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

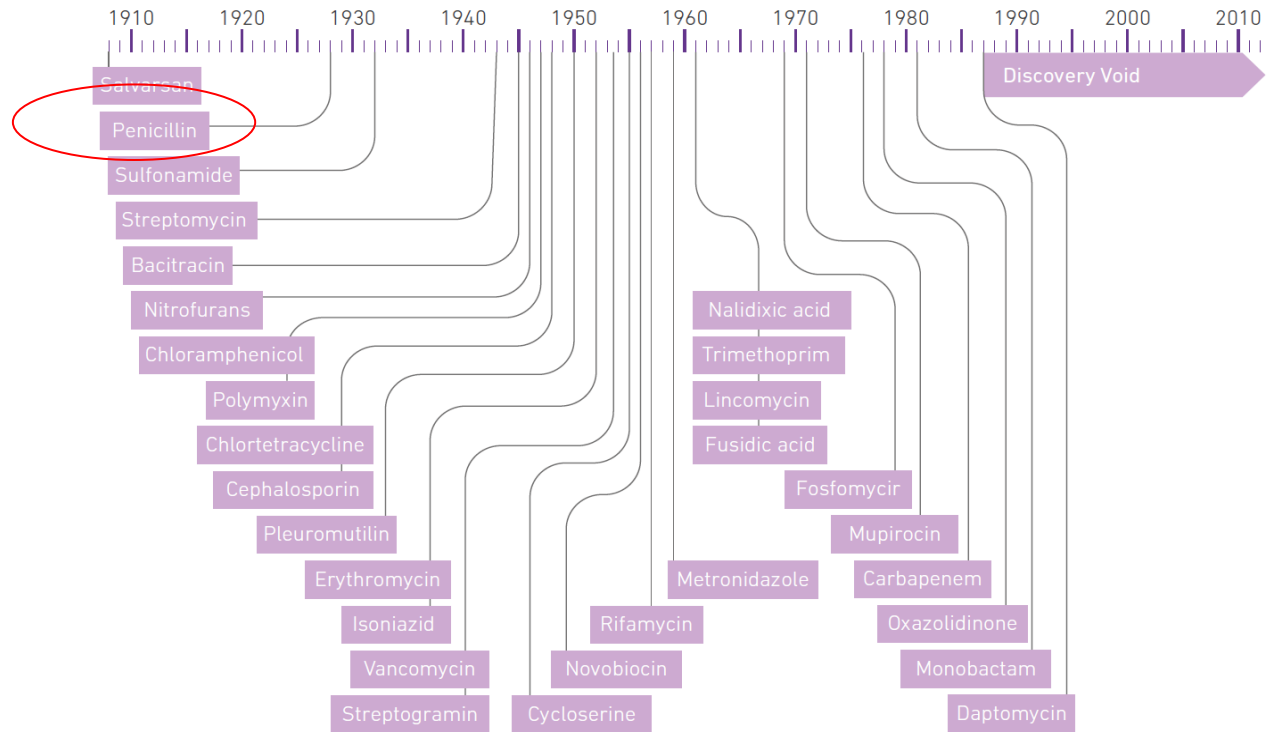




Scoperta degli Antibiotici

Figure 1 Dates of discovery of distinct classes of antibacterial drugs

Illustration of the "discovery void." Dates indicated are those of reported initial discovery or patent.



Adapted from Silver 2011 (1) with permission of the American Society of Microbiology Journals Department.



Antibioticoresistenza acquisita

- **Abuso di antibiotici**
- **Uso inadeguato/ inappropriato di antibiotici;**
- **Resistenze crociate tra antibiotici**



Antibiotici > potente azione selettiva nei confronti dei batteri

- Impiego in Medicina Umana ;
- Utilizzo in Medicina veterinaria;
- Uso in Zootecnia ;
- Ricorso all'utilizzo in Agricoltura;

Il monito



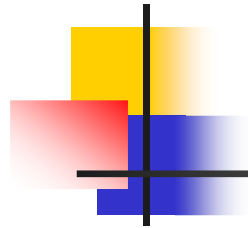
Regione Emilia-Romagna

CONSIGLIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA

Il governo della regione

**ANTIBIOTICI.
È UN PECCATO
USARLI MALE.**

Efficaci se necessari,
dannosi se ne abusi.

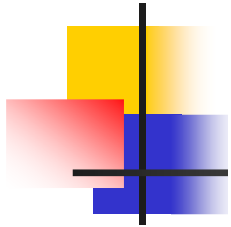


> 50% Therapie inappropriate

Original Investigation

Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011

Katharine E. Fleming-Dutra, MD; Adam L. Hersh, MD, PhD; Daniel J. Shapiro; Morina Barboza, PhD;
Eva A. Erns, PhD; Thomas M. File Jr, MD; Jonathan A. Finkelstein, MD, MPH; Jeffrey S. Garber, MD, PhD;
David Y. Hyun, MD; Jeffrey A. Linder, MD, MPH; Ruth Lyrrfeldt, MD; David J. Nangels, MD, PhD;
Larissa S. May, MD, MSPH; Daniel Moronecain, MD; Joshua P. Morley, MD, PhD; Jason C. Nowland, MD, MEd;
Jay F. Piccinillo, MD; Rebecca M. Roberts, MS; Guillermo V Sanchez, MPH, PA-C; Katie J. Suda, PharmD, MS;
Ann Thomas, MD, MPH; Teri Moser Woo, PhD; Rachel M. Zetts; Lauri A. Hicks, DO

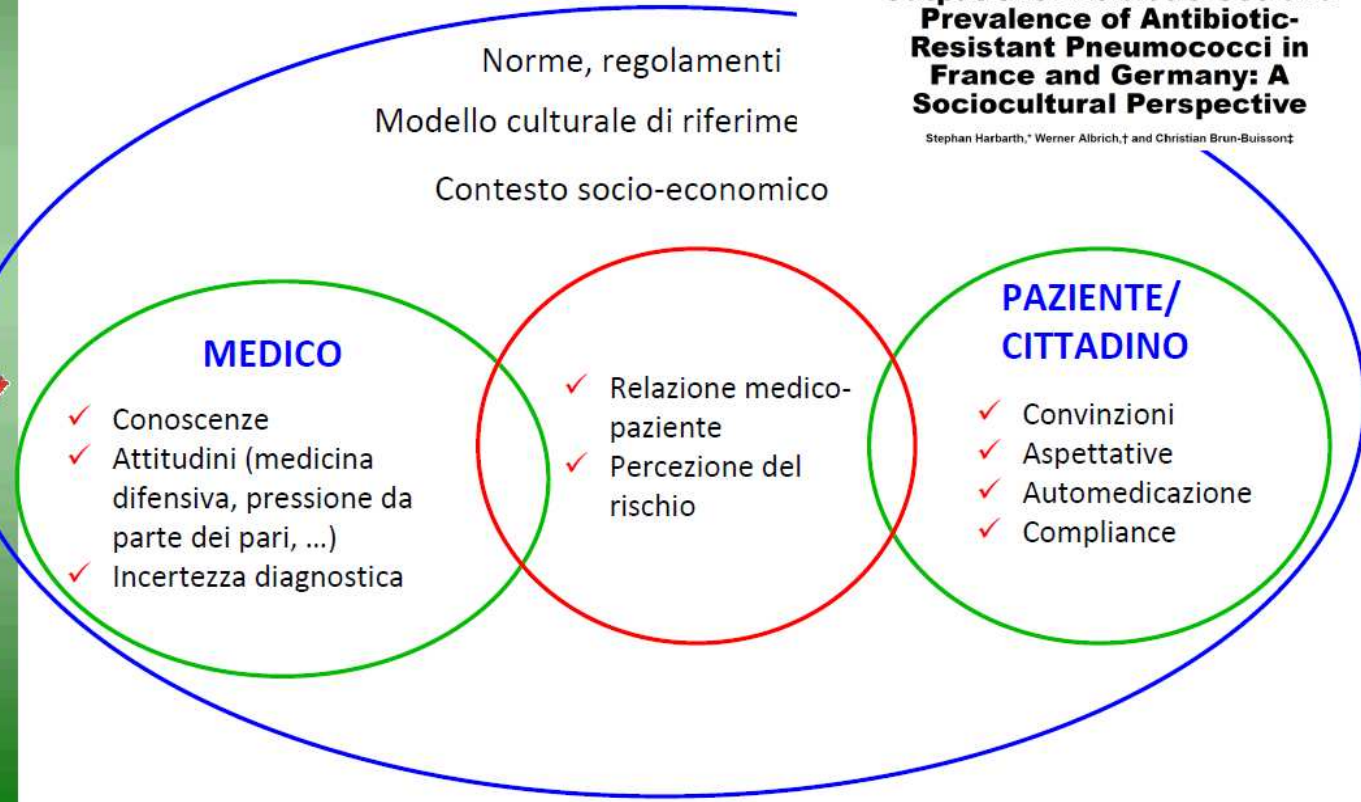


Area Rischio infettivo
Agenzia sanitaria e sociale regionale

Complessità dei fattori che influenzano la prescrizione di an...

Outpatient Antibiotic Use and Prevalence of Antibiotic-Resistant Pneumococci in France and Germany: A Sociocultural Perspective

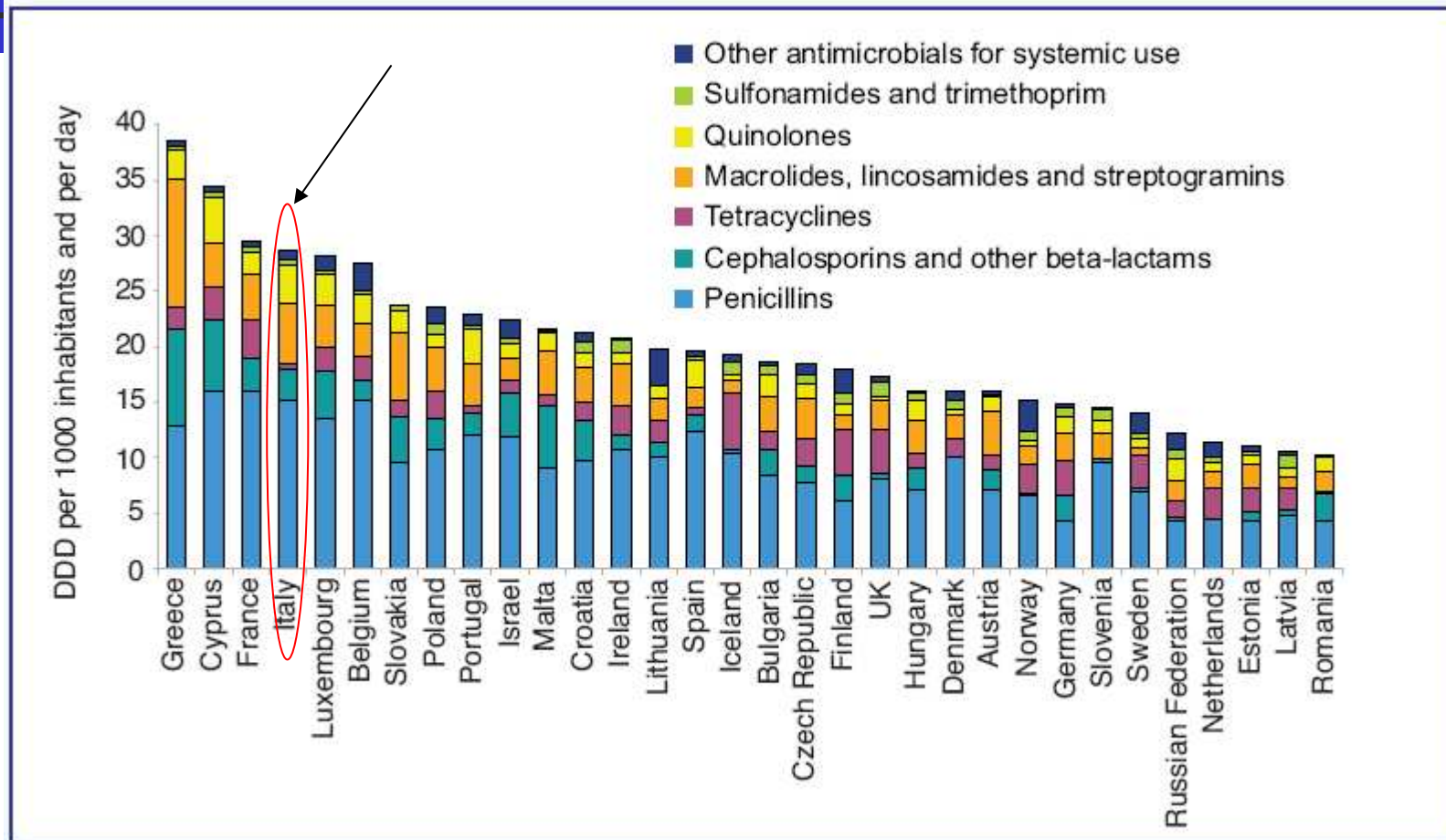
Stephan Harbarth,* Werner Albrich,† and Christian Brun-Buisson‡



CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN EUROPA - ANNO 2009

4° dopo Grecia, Cipro e Francia

Figure 3.2 Outpatient use of selected antibiotics in 2009 in 32 countries



DDD: Defined Daily Doses

The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. WHO, 2012

L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale
Anno 2015



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA



Antimicrobici sistemici 2015

- **I° categoria farmaci in termini di spesa ;**
- 4402 milioni di euro;
- 37,8 DDD x 1000 abitanti / die;
- Spesa pro-capite 72,4 euro / anno ;
- **74,8% spesa : Strutture Sanitarie Pubbliche;**
- 19,6% spesa : SSN in regime convenzionale;
- 5,7% spesa : privata del cittadino



**Tabella 1 - Uso di antibiotici negli ospedali dell'Emilia-Romagna: consumo per Azienda espre:
in DDD per 100 giornate di degenza (AFO 2006-2015)**

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
AUSL PC	87	91	99	107	109	103	106	103	101	96
AUSL PR	55	58	65	63	60	61	64	68	69	70
AUSL RE	66	61	63	65	63	61	63	65	62	61
AUSL MO[^]	84	85	88	90	94	95	96	99	91	100
AUSL BO	78	82	88	91	90	92	90	103	110	114
AUSL Imola*	52	60	62	64	66	65	67	66	68	76
AUSL FE	64	65	80	70	82	79	86	86	81	80
AUSL Romagna	82	88	92	97	97	96	95	90	90	93
ex-AUSL RA	85	93	100	107	112	110	106	98	100	104
ex-AUSL Forlì	66	73	75	83	81	82	85	85	90	94
ex-AUSL Cesena	85	89	95	96	98	94	89	91	90	93
ex-AUSL RN	87	92	92	93	89	88	86	83	78	80
AOU PR	84	90	95	100	104	107	109	109	106	106
AO RE	83	75	75	81	83	87	90	90	89	88
AOU MO	86	89	91	96	92	94	97	107	102	94
AOU BO	77	82	87	86	88	94	94	96	102	107
AOU FE	91	95	100	101	102	101	101	106	109	102
IRST Meldola	68	54	52
IOR	71	78	81	76	58	52	51	50	49	51
RER	79	82	87	89	90	91	91	93	93	94

*[^]incluso Ospedale di Sassuolo; *incluso Montecatone Rehabilitation Institute*

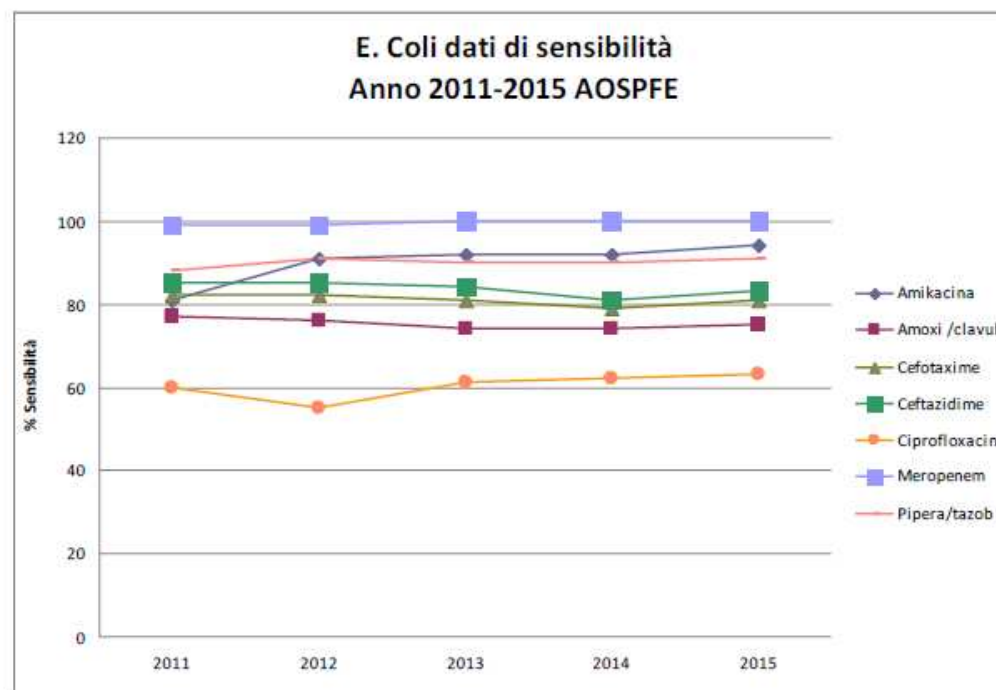
I° in Regione per uso fluorochinoloni

Tabella 2 - Uso di fluorochinoloni negli ospedali dell'Emilia-Romagna: consumo per Azienda espresso in DDD per 100 giornate di degenza (AFO 2006-2015)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
AUSL PC	15	16	17	17	16	15	14	13	13	12
AUSL PR	12	13	13	13	12	12	11	11	9	9
AUSL RE	11	12	12	11	11	9	8	8	7	6
AUSL MO^	14	15	15	16	16	16	14	14	13	14
AUSL BO	17	19	19	22	19	19	16	15	14	14
AUSL Imola*	10	12	12	15	17	16	13	12	13	13
AUSL FE	14	15	16	17	23	18	20	21	19	17
AUSL ROMAGNA	16	18	19	19	19	17	16	15	15	15
ex-AUSL RA	15	18	19	21	21	19	17	16	16	17
ex-AUSL Forlì	19	21	21	22	20	17	17	15	16	15
ex-AUSL Cesena	17	18	21	20	21	18	16	15	17	15
ex-AUSL RN	13	16	15	15	16	14	13	13	12	13
AOU PR	13	13	13	14	15	16	15	16	16	16
AO RE	15	14	14	16	15	13	14	13	12	13
AOU MO	12	13	14	14	13	13	12	12	13	11
AOU BO	15	16	15	14	15	15	15	15	14	14
AOU FE	21	21	20	22	22	21	21	24	21	17
IRST Meldola	24	18	16
IOR	6	7	6	6	8	10	8	6	6	7
RER	15	16	16	17	17	16	15	14	14	14

^incluso Ospedale di Sassuolo; *incluso Montecatone Rehabilitation Institute

E.Coli 39% di resistenza ai Fluorchinoloni



Documento di Politica degli Antibiotici nel 2013 : 24 DDD > 2015 : 17 DDD



RIDUZIONE DELLA PRESCRIZIONE DI FLUORCHINOLONICI SISTEMICI IN UNA GRANDE AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA DEL NORD – ITALIA, DOPO APPLICAZIONI STRATEGICHE DI POLITICA DEGLI ANTIBIOTICI

Libanore M, Carletti R, Antonelli T, Antonioli PM, Rossi R, Cultrera, Pantaleoni M, Cazzoria C, Gallerani M, Scanavacca P

Gruppo per l' Uso Responsabile degli Antibiotici e per il Controllo e la Sorveglianza delle Infezioni correlate all' assistenza sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara.

I° Regione per uso carbapenemico

Tabella 3 - Uso di carbapenemi negli ospedali dell'Emilia-Romagna: consumo per Azienda espresso in DDD per 100 giornate di degenza (AFO 2006-2015)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
AUSL PC	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
AUSL PR	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2
AUSL RE	2	2	2	3	2	2	2	2	1	1
AUSL MO^	3	3	3	4	4	4	5	5	4	5
AUSL BO	2	3	3	4	4	4	3	2	2	3
AUSL Imola*	3	5	4	5	5	5	3	3	2	4
AUSL FE	1	1	2	2	2	2	4	4	4	5
AUSL ROMAGNA	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
ex-AUSL RA	1	2	2	3	3	3	3	3	4	4
ex-AUSL Forlì	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4
ex-AUSL Cesena	3	3	4	4	4	4	4	4	5	5
ex-AUSL RN	2	2	2	2	2	3	4	3	2	2
AOU PR	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5
AO RE	2	2	3	3	3	4	4	4	4	3
AOU MO	4	5	5	6	6	6	7	8	5	5
AOU BO	3	4	4	4	3	3	3	2	3	4
AOU FE	2	3	2	3	4	4	4	4	4	6
IRST Meldola	3	3	3
IOR	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1
RER	2	3	3	3	3	3	4	4	3	4

^incluso Ospedale di Sassuolo; *incluso Montecatone Rehabilitation Institute

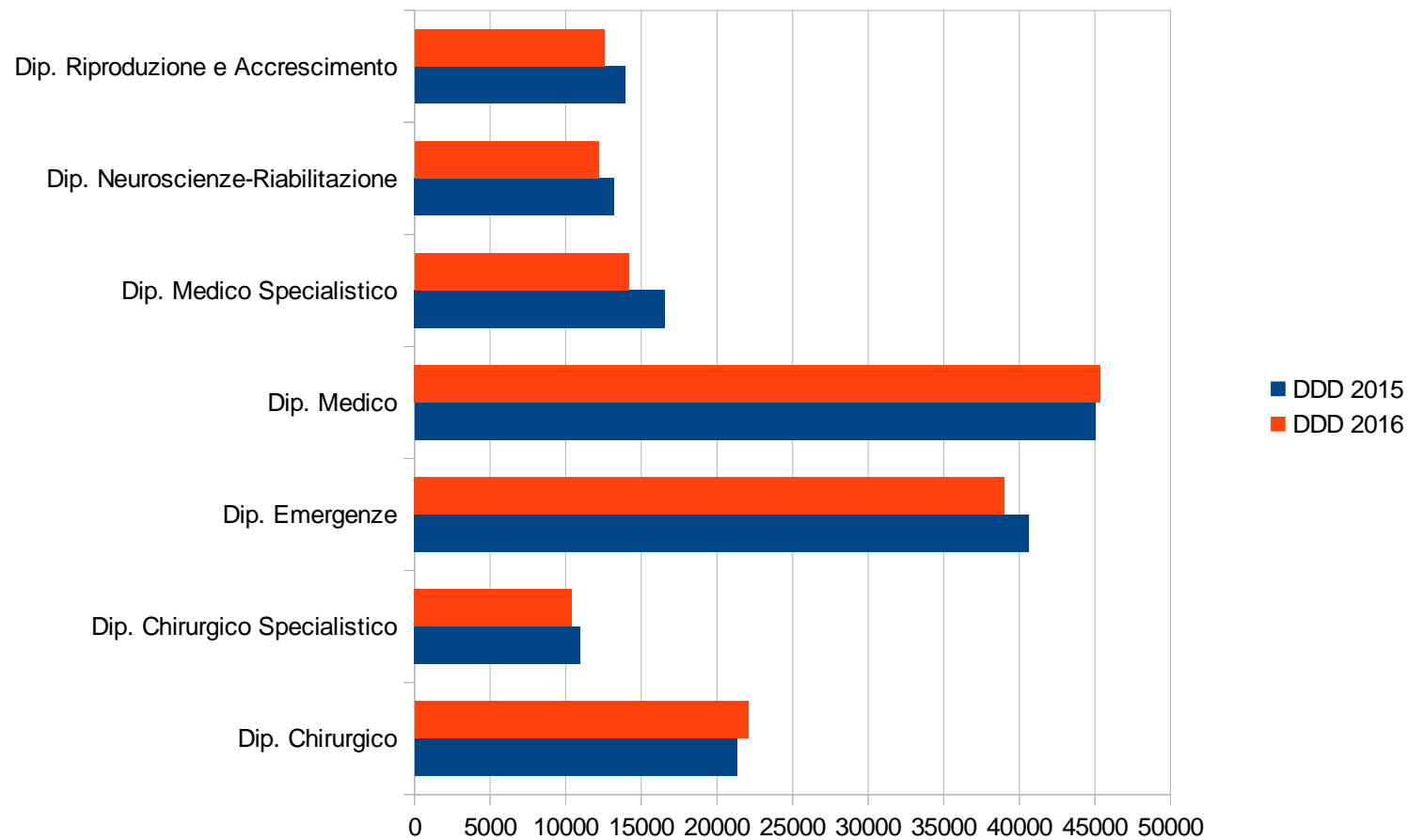
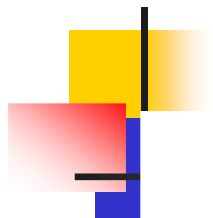
Consumi antibiotici(2015)

Confronti Regionali

Azienda Ospedaliera	DDD antibiotico/100 gg degenza	DDD chinoloni/100 gg degenza	DDD carbapenemi/100 gg degenza
Ferrara	102	17	6
Bologna	107	14	4
Modena	94	11	5
Parma	106	16	5
Reggio E.	88	13	3
Media A.O.	99,4	14,2	4,6

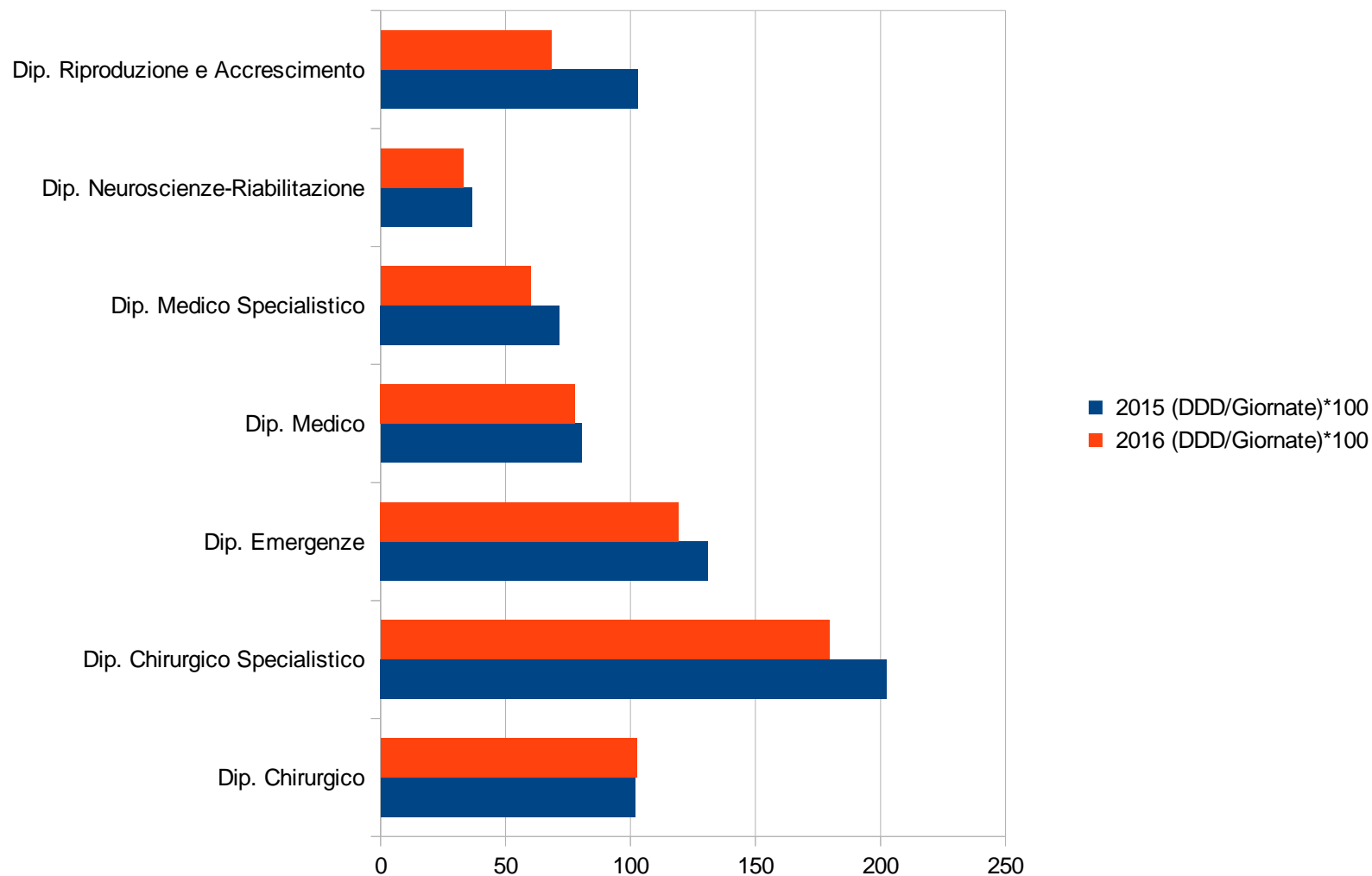
Antibiotici J01

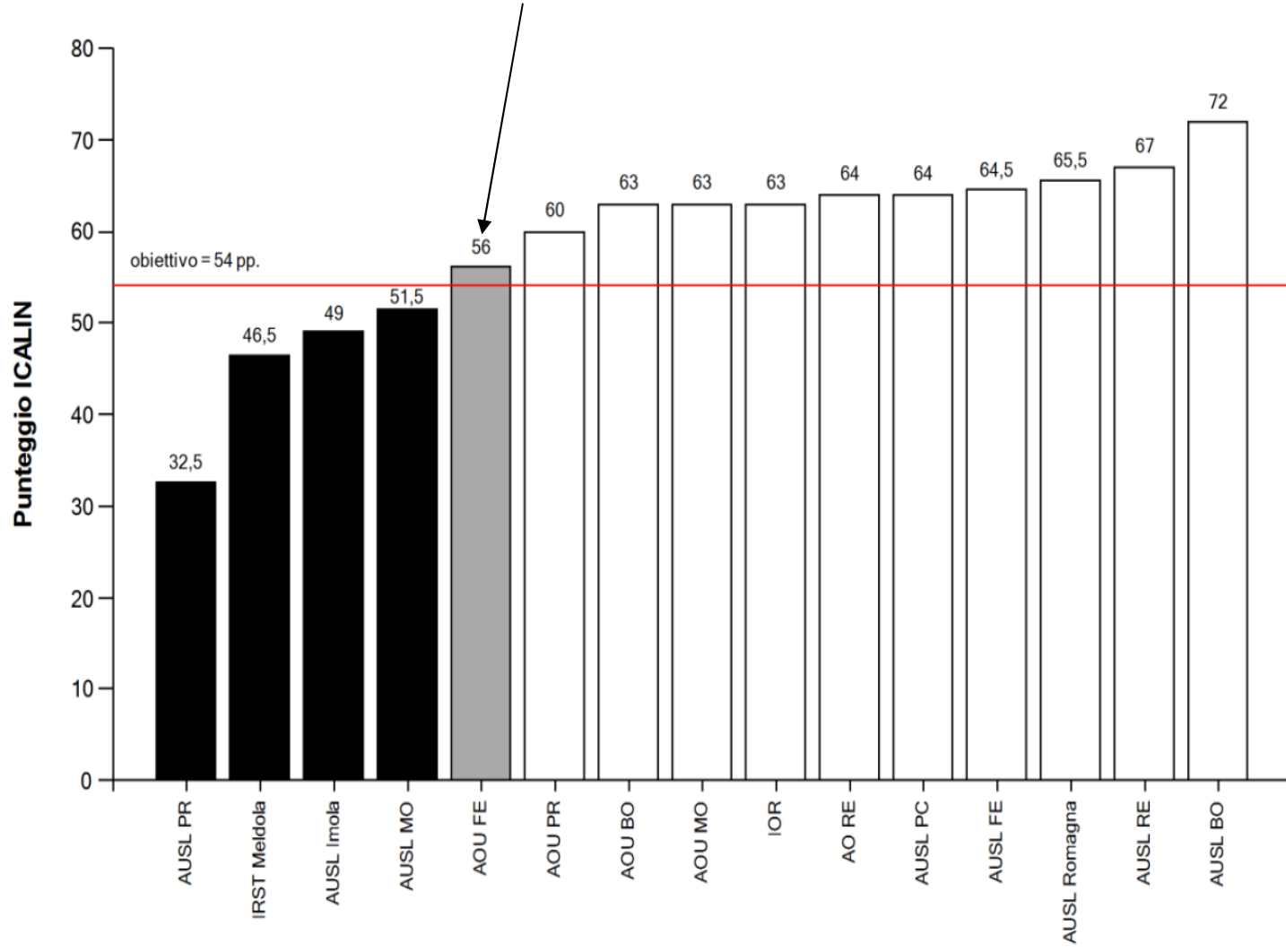
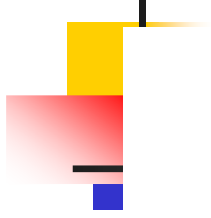
DDD 2015 - 2016



Antibiotici J01

(DDD/Giornate)*100
2015 - 2016







Abuso e/o impiego inappropriato degli antibiotici : **Antibioticoresistenza**

- **Ridotta efficacia delle molecole :**
- 1) aumento del ricorso alle cure sanitarie;
- 2) incremento delle ospedalizzazioni ;
- 3) alta probabilità d' insuccesso terapeutico;
- 3) decorso protratto;
- 4) elevata frequenza di recidive;
- 5) aumento dell' impiego di molecole di ultima generazione;
- **Perdita di giornate lavorative ;**
- **Aumento dei costi sanitari e sociali;**
- **Incremento della mortalità;**



Selezione di patogeni resistenti legati all'abuso /uso inappropriato delle diverse classi di antibiotici

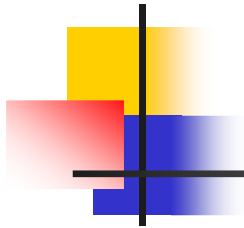
- **Cefalosporine di III generazione**
 - MRSA, MRSE
 - VRE
 - Streptococco pneumoniae PR
 - Enterobacteriaceae ESBL +
 - Enterobacteriaceae AmpC +
 - Acinetobacter MDR
 - Clostridium difficile

- **Fluorchinoloni**
 - MRSA
 - Pseudomonas MDR
 - Enterobacteriaceae MDR (ESBL +)
 - Enterobacteriaceae FR
 - Colite da Clostridium difficile

- **Carbapenemici**
 - Stenotrophomonas maltophilia MDR
 - Acinetobacter baumannii MDR
 - Burkholderia cepacia MDR
 - Pseudomonas spp PAN-R
 - Klebsiella (Altri Enterobatteri) KPC+
 - Candidosi invasiva

Pannello alert organism segnalazione rapida del singolo caso

GRAM +		
	S.aureus	Vancomicina intermedio VISA, vanco resistente VRSA, vanco e teico resistente VTRSA
	S.Coagulasi neg	VISCN,VRSCN,VTRSCN
	Enterococcus faecalis E. faecium	Vancomicina resistente VRE
	Clostridium difficile	tossinogenico
	Mycobacterium tuberculosis	MDR (resistente alla rifampicina e isoniazide)
GRAM-	Enterobacteriaceae: Klebsiella spp, E. coli, Serratia spp ecc...	CRE (produttrici di carbapenemasi)
	Pseudomonas aeruginosa	Gentamicina, ceftazidime, ciprofloxacina/levofloxacina, imipenem/meropenem, piperacillina resistenti PDR
	Acinetobacter baumannii	Resistente/intermedio ai carbapenemi PDR
	Stenotrophomonas maltophilia	Resistente a trimetoprim/sulfametoxazolo
	Legionella pneumophyla	Antigene urinario positivo



SURVEILLANCE REPORT



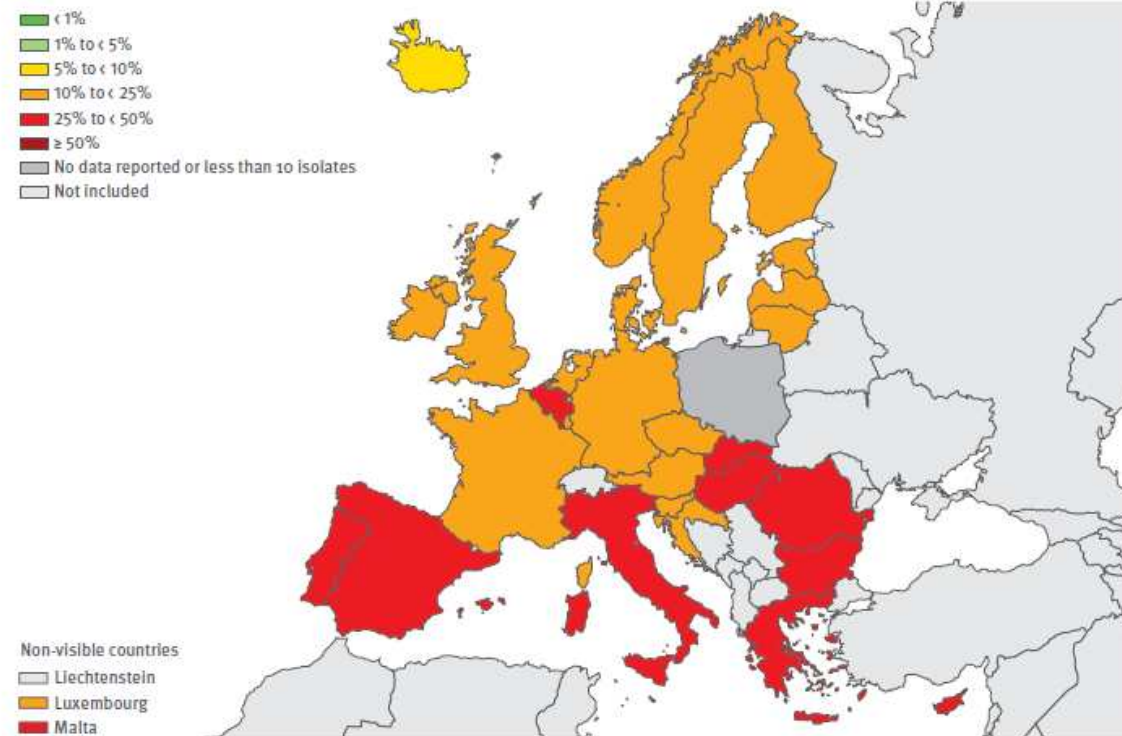
Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2014

www.ecdc.europa.eu

E. Coli Resistenti ai Fluorchinoloni

Figure 3.1. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2014



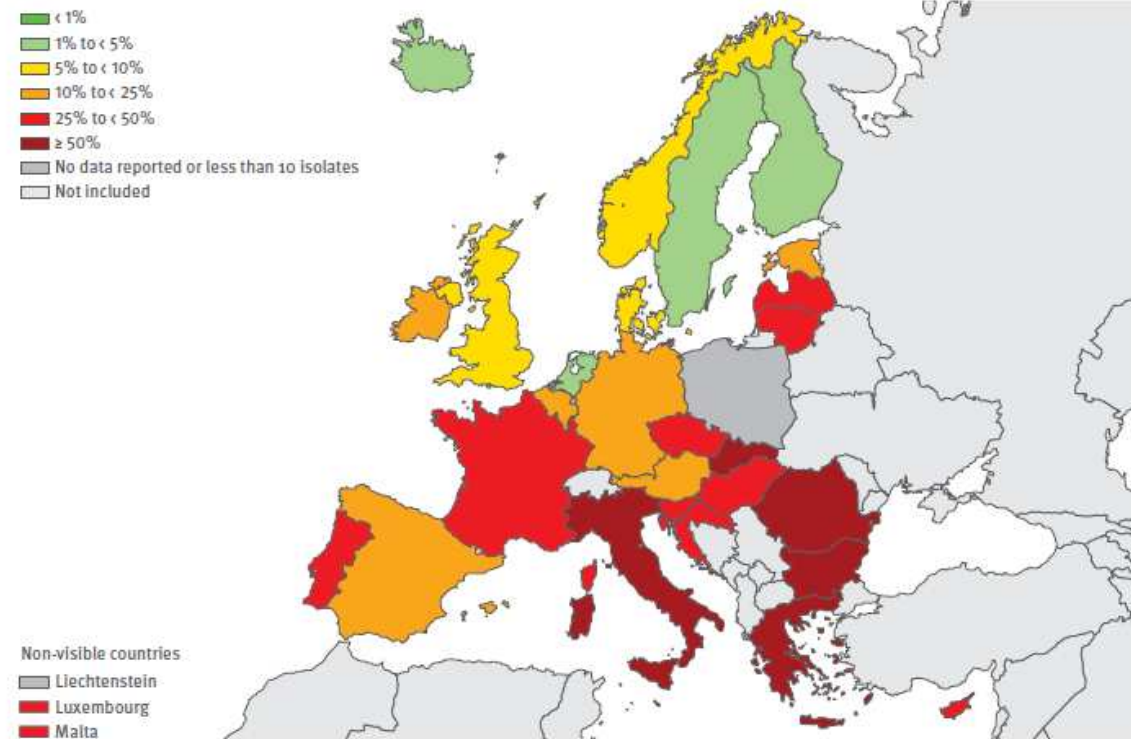
E.Coli resistenti cefalosporine III^o generazione

Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2014



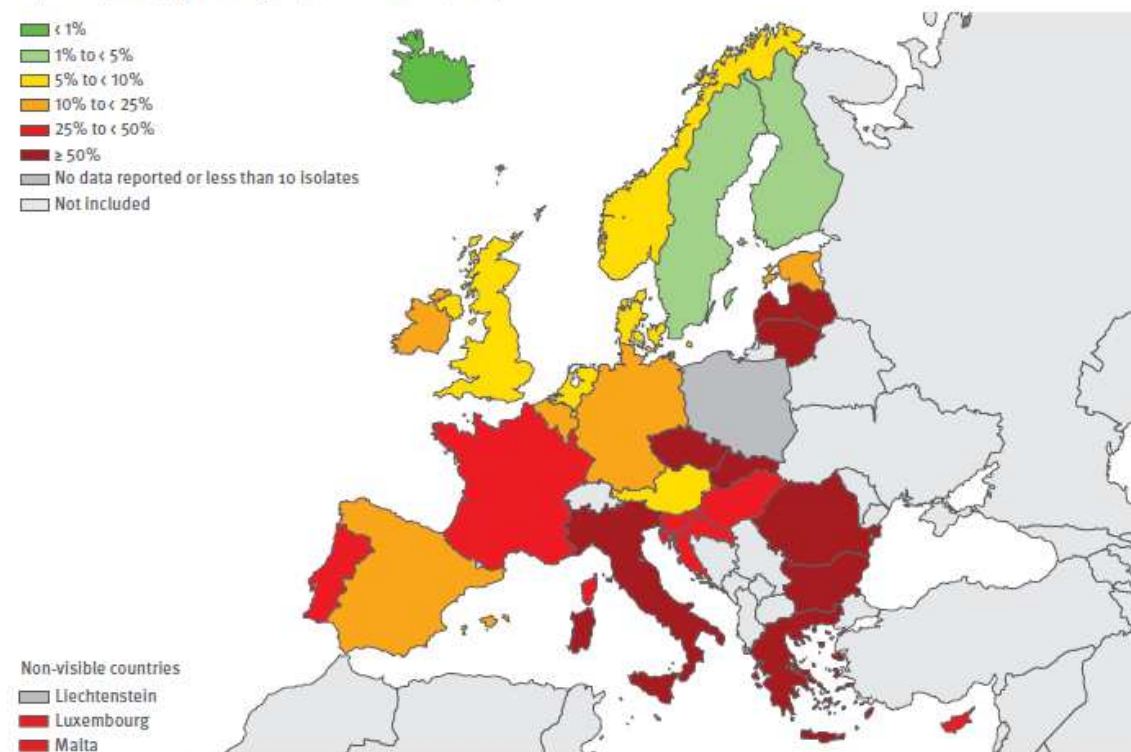
Klebsiella pneumoniae resistente ai Fluorchinoloni

Figure 3.6. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2014



Klebsiella pneumoniae resistente cefalosporine III° generazione

Figure 3.7. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2014





% ESBL +

2015

AUSL Ferrara Argenta Cento Delta/AOU S.Anna/LUP

	Argenta 2015	Cento 2015	Delta 2015	AOU S.Anna	LUP 2015
E.coli	43	32	36	18	20
K.pneumoni ae	52	49	46	21	26
P.mirabilis	36	27	24	22	23

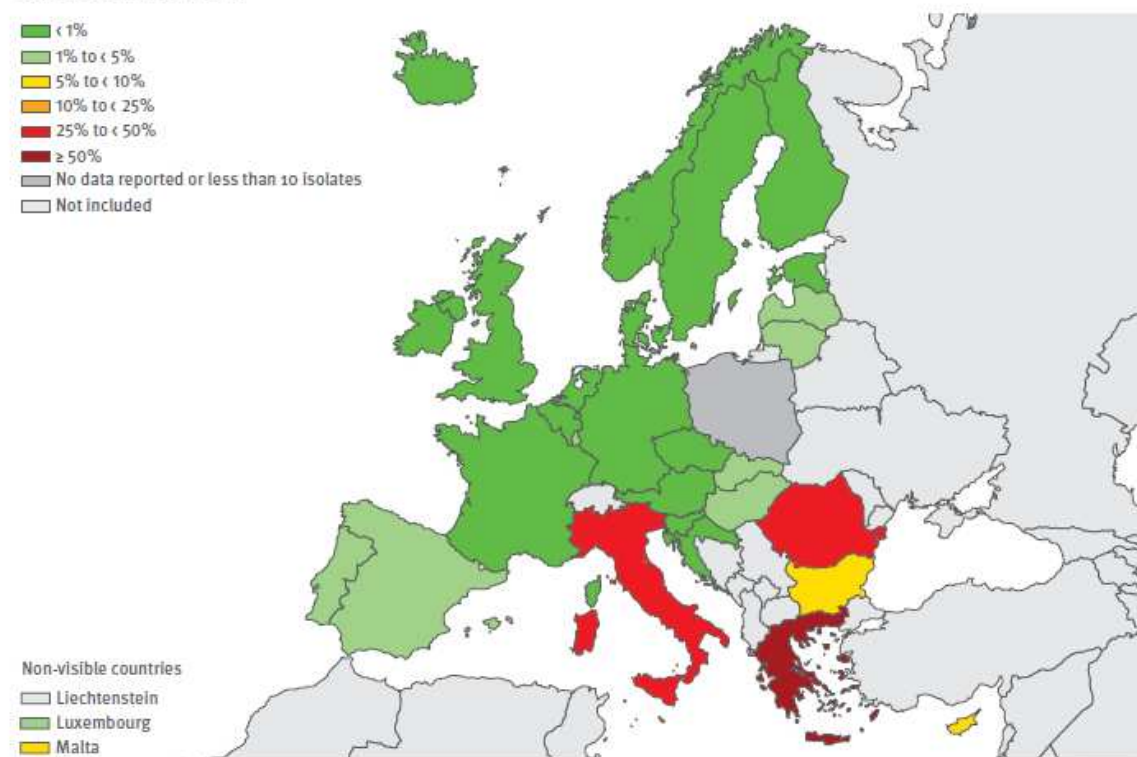
M.Rita Rossi

UO Semplice di Microbiologia e Sierologia

AOU S.Anna Ferrara

Klebsiella pneumoniae resistente ai carbapenemici

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014



Enterobatteri CRE 2014/2015

PAZIENTI COINVOLTI
(isolati da campioni clinici)

AUSL Ferrara **55** pazienti / **AOU S.Anna FE 40** pazienti

CRE	Argenta	Cento	Delta	Quisiana	Salus	RSA	Centri prelievo	AOU S.Anna	LUP
2014	2	1	7	2	1	0	8	17	38
2015	3	5	19	2	0	4	22	40	95

PAZIENTI Emocoltura Pos	AUSL	AUSL Altri	AOU FE	AOU FE Altri
2014	0		1	
2015	4	1	9	3

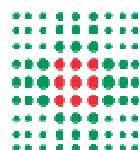
M.Rita Rossi

UO Semplice di Microbiologia e Sierologia

AOU S.Anna Ferrara

Enterobatteri 2015
Imipenem/Meropenem Resistenti produttori di carbapenemasi
AOU S.Anna- S.Giorgio FE pazienti coinvolti (isolati da campioni clinici)

c.d.c.	N° paz. Coinvolti Anno 2015
261 RIAN UNIV	3 BAS; 1 bal+ SANGUE
391 DEG GASTRO	1 URINA
591 DEG ONC CLIN	3 URINE
251 RIAN OSP	2 BAS ; 1 URINA
211 DEG CARDIO	1 FERITA+ sangue
331 DEG CLIN CHIR	1 URINA
754 CLIN MED	1 FERITA+ sangue
142 GEG GER	3 URINE (1 GIA' 171);
171 DEG MAL INF	1URINE+ SANGUE ; 1 SANGUE
401 UROLOGIA	1 URINE+ SANGUE
112 DH PROG FIS PAT VASC	1 CUTE
341 ENDOCRINOLOGIA	1 LIQ BIOL (Già 754)
732 MED INT OSP	1 URINA+ LIQ PERIT; 1 URINE (GIA' 251); 1 CUTE (Già 341 E 754)
731 MED INT OSP	4 URINE
151 MED RIAB	5 URINE (1 GIA' 731) 1 SANGUE
205 DH NEFRO	1 URINA
601 UGC	3 URINE 3 BAL 1 BAL+ SANGUE 1 BAL + URINE SANGUE



Batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi per azienda e semestre: ospedali pubblici della Regione Emilia-Romagna, periodo 2011-2015

	2011 SEM-II	2012 SEM-I	2012 SEM-II	2013 SEM-I	2013 SEM-II	2014 SEM-I	2014 SEM-II	2015 SEM-I	2015 lug-ag
Regione ER	92	98	100	58	64	74	91	110	58
AUSL PC	15	17	17	6	2	8	14	6	2
AUSL PR	3	0	0	1	1	3	4	1	0
AUSL RE	0	1	2	2	1	0	1	1	0
AUSL MO	6	2	5	6	10	6	6	6	2
AUSL BO	2	3	7	2	2	5	6	9	5
AUSL IMOLA (incluso Montecatone RI)	8	8	15	9	8	9	12	10	7
AUSL FE	1	0	1	0	0	0	0	1	2
ex-AUSL RA	3	10	5	1	0	1	4	11	6
ex-AUSL Forlì	0	0	0	0	1	0	1	3	0
ex-AUSL Cesena	1	3	4	1	1	0	0	0	0
ex-AUSL RN	0	0	0	0	0	0	4	5	0
AzOspUn PR	14	8	14	10	9	9	13	8	4
AzOsp RE	0	0	1	3	1	5	3	2	1
AzOspUn MO	8	14	8	5	12	5	6	10	5
AzOspUn BO	31	31	21	7	15	22	17	35	23
AzOspUn FE	0	0	0	5	1	1	0	2	1
IOR	0	1	0	0	0	0	0	0	0
IRST				0	0	0	0	0	0

Pseudomonas resistente ai Fluorchinolonici

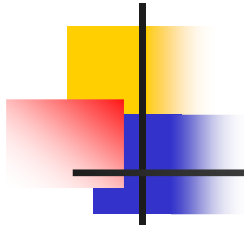
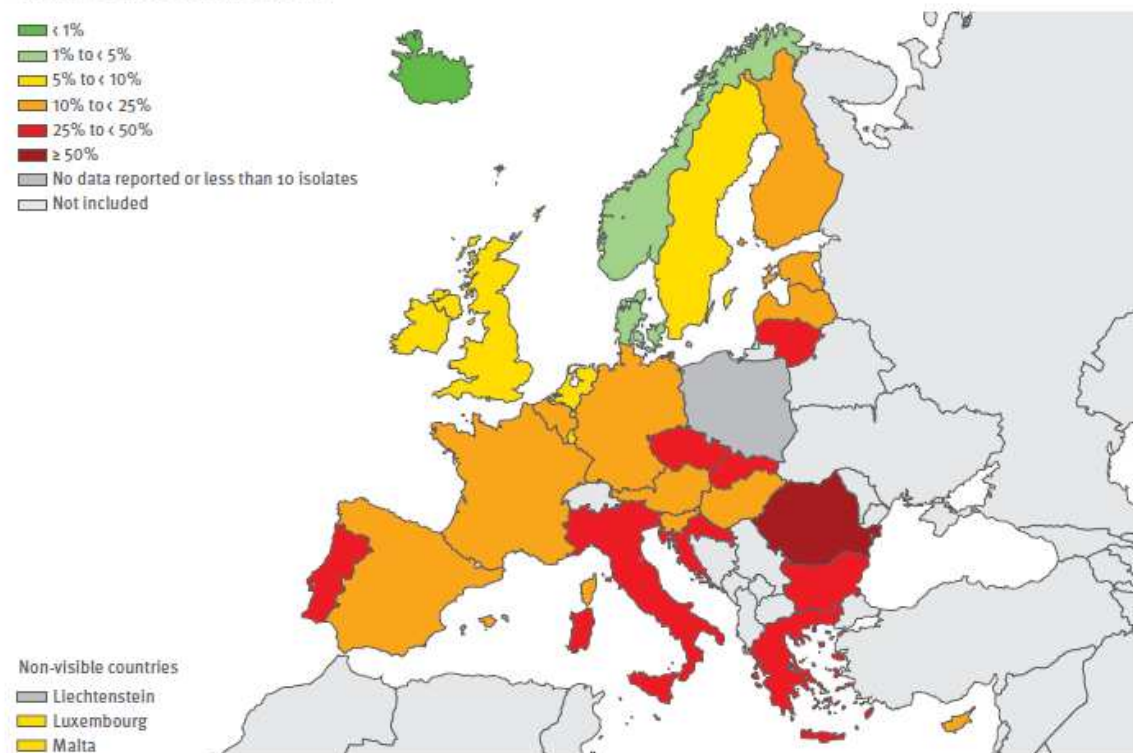
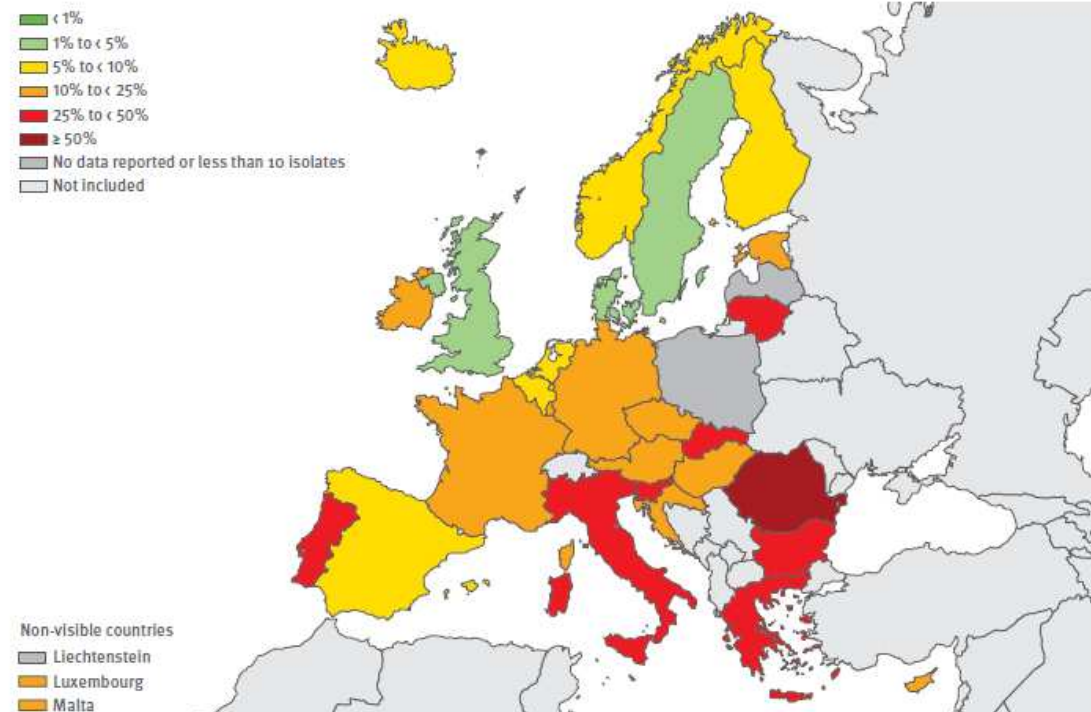


Figure 3.12. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive Isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2014



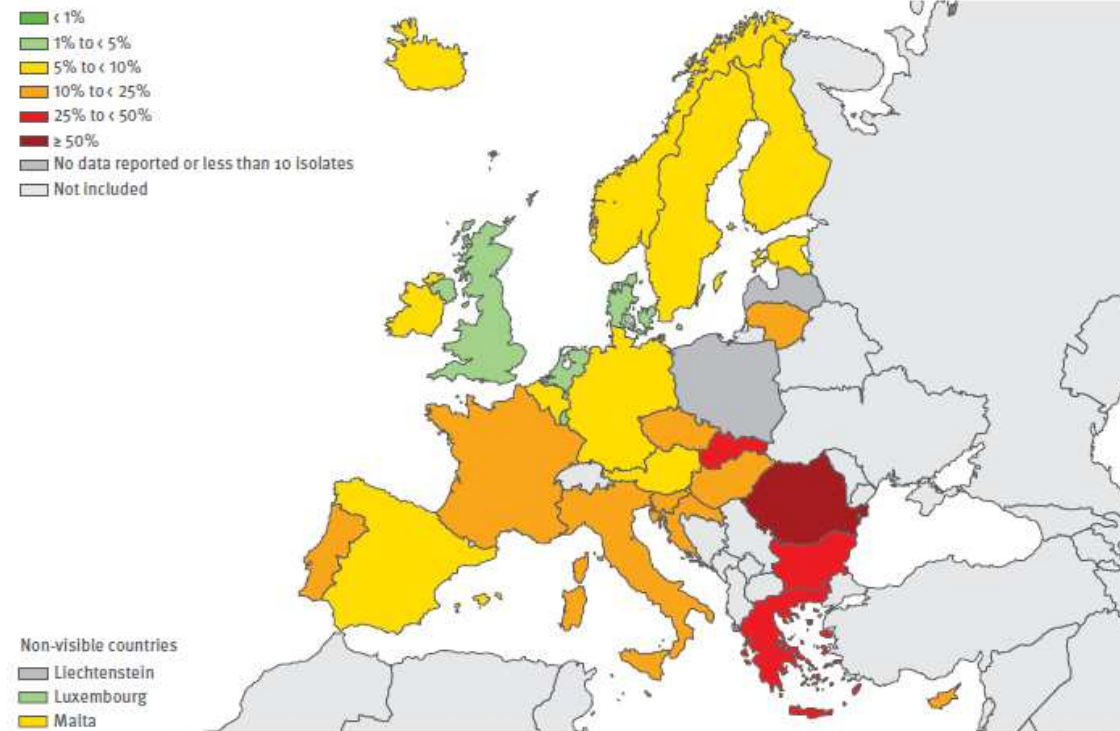
Pseudomonas resistente Piperacillina/Tazobactam

Figure 3.11. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to piperacillin + tazobactam, by country, EU/EEA countries, 2014



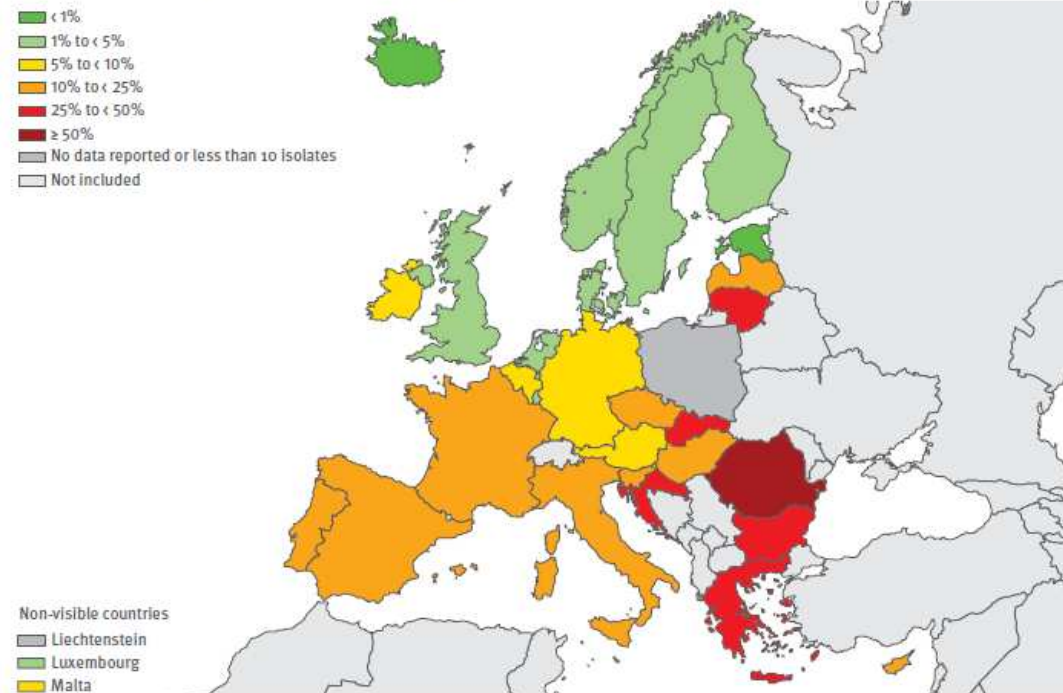
Pseudomonas resistente al Ceftazidime

Figure 3.13. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to ceftazidime, by country, EU/EEA countries, 2014



Pseudomonas panresistente

Figure 3.16. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2014

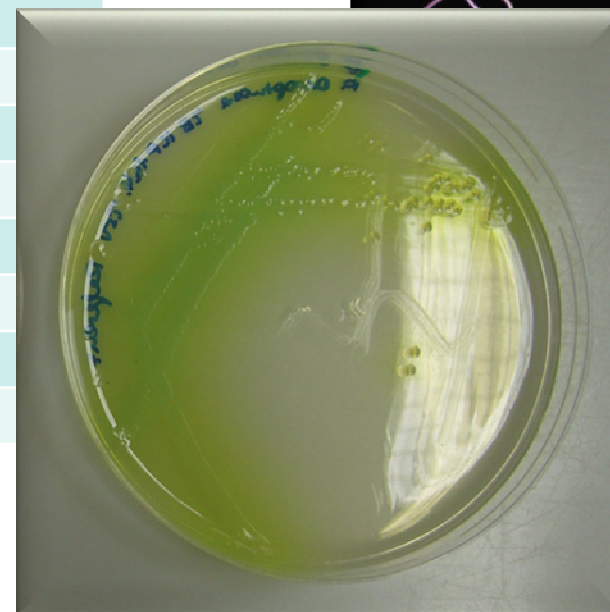


Pseudomonas aeruginosa anno 2015

P.aeruginosa: resistenze naturali

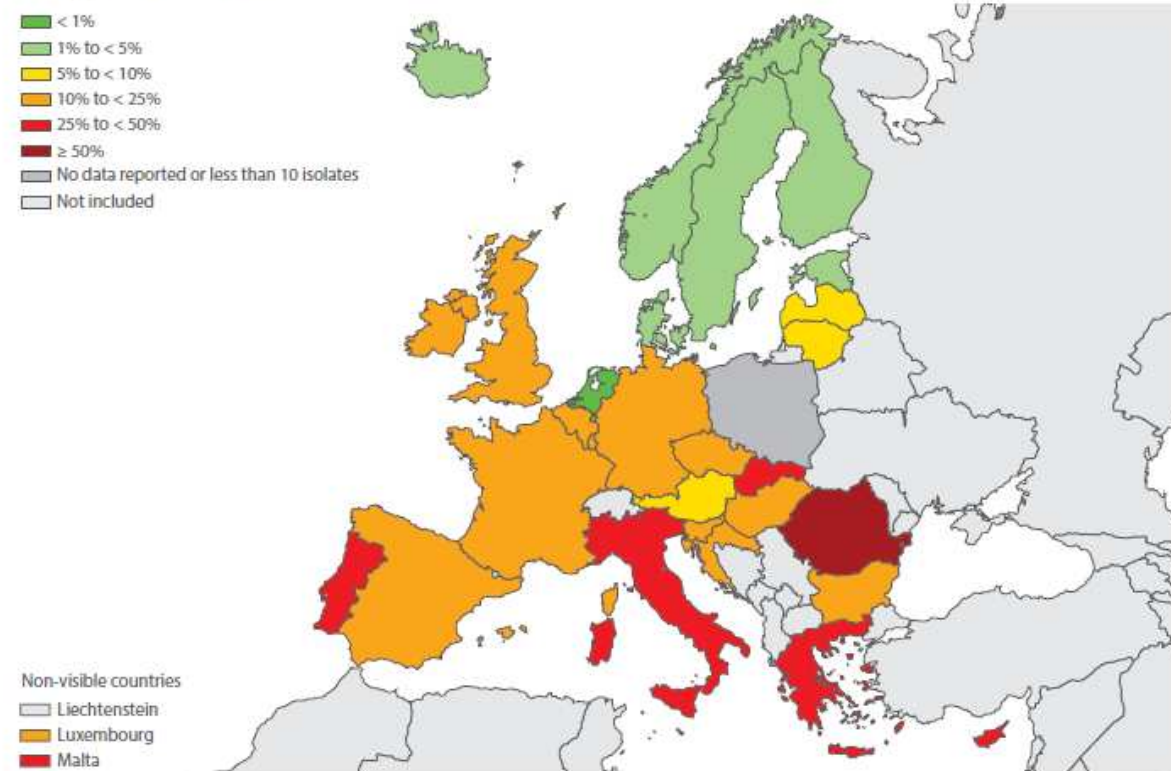
- Penicilline a spettro ristretto
- Cefalosporine di 1° e 2° gen.
- Trimetoprim
- Sulfamid

Pseudomona s aeruginosa	OSPEDALI AUSL 153 ceppi Sensibilità %	Ospedale Cona FE 614 ceppi
Amikacina	76	87
Cefepime	76	86
Ceftazidime	76	84
Ciprofloxacina	58	72
Colistina	93	96
Gentamicina	78	84
Imipenem	71	79
Meropenem	73	82
Pipera/tazo	68	77



MRSA

Figure 3.23. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2014





MRSA

2010 → 46%

2011 → 39%

2012 → 34 %

2013 → 34 %

2014 > 35%

2015 > 33%

Nessun ceppo VISA, VRSA

S.aureus anno 2015

S.aureus	Ospedali AUSL FE 105 ceppi Sensibilità %	Ospedale Cona FE 675 ceppi Sensibilità %
Clindamicina	73	70
Cotrimoxazolo*	98	97
Daptomicina	100	99,7**
Eritromicina	70	66
Gentamicina	90	81
Linezolid	100	100
MRSA	MRSA 41%	MRSA 33%
Penicillina	17	20
Teicoplanina	100	100
Tetraciclina	93	88
Tigeciclina	100	100
Vancomicina	100	100

** 2 ceppi confermati con E test

MRSA Impatto clinico rilevante

- R a tutti gli altri beta-lattamici
 - Penicilline
 - Cefalosporine
 - Carbapenemi
- R associata anche ad altre classi di antibiotici
 - Clindamicina
 - Cotrimossazolo
 - Fluorochinoloni
- Glicopeptidi spesso unica opzione terapeutica
 - Vancomicina
 - Teicoplanina
- Nuove molecole
 - Daptomicina
 - Linezolid
 - Ceftarolina



*EUCAST 2015 indica utilità del saggio solo per IVU non

% MRSA

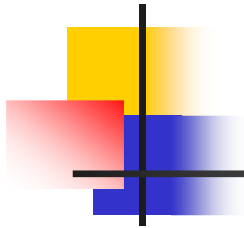
2015 AUSL Ferrara Argenta Cento Delta/ AOU S.Anna/LUP

S.Aureo	Argenta 2015	Cento 2015	Delta 2015	AOU S.Anna 2015	LUP 2015
Meticillino resistente	41	49	33	31	32

M.Rita Rossi

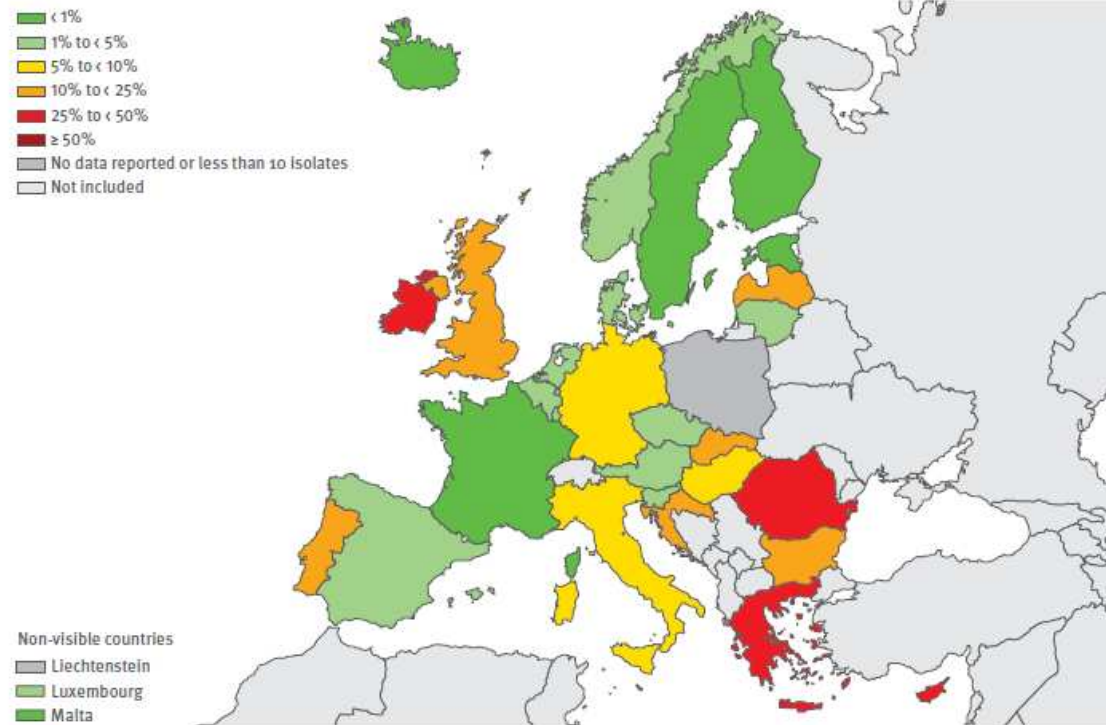
UO Semplice di Microbiologia e Sierologia

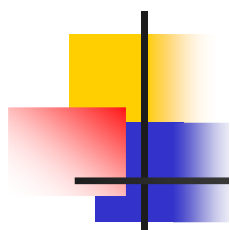
AOU S.Anna Ferrara



VRE

Figure 3.25. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of Invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2014





WJBC

*World Journal of
Biological Chemistry*

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.4331/wjbc.v6.i3.71

World J Biol Chem 2015 August 26; 6(3): 71-77
ISSN 1949-8454 (online)

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

EDITORIAL

Lack of new antiinfective agents: Passing into the pre-antibiotic age?

Klaus Brandenburg, Tobias Schürholz



Per contrastare l'antibioticoresistenza

- Infection control ;
- Terapie alternative ;
- Miglioramento dell'uso degli antibiotici ;
- Diagnostica microbiologica rapida ;
- Disponibilità di nuovi antibiotici ;
- Vaccini



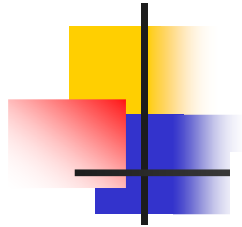
Antibioticoresistenza

- Strategia fondamentale per il suo superamento, in attesa di nuove molecole, **il miglioramento dello uso degli antibiotici**



Obiettivo dei programmi di Antimicrobial Stewardship

- Migliorare l'appropriatezza prescrittiva;
- Ottimizzare il trattamento delle infezioni;
- Minimizzare gli effetti collaterali;
- Prevenire l'insorgenza di resistenze



Gruppo Provinciale Uso Responsabile Antibiotici

DELIBERA

- 1) di costituire il Nucleo Operativo Provinciale “Politica degli Antimicrobici”;
- 2) di nominare i componenti del Nucleo Operativo Provinciale “Politica degli Antimicrobici”:
 - Dr. Marco Libanore, Direttore U.O.C. Malattie Infettive Ospedaliera AOU – Coordinatore
 - Dr. Rosario Cultrera, Dirigente Medico U.O.C. Malattie Infettive Univ. AOU - Componente
 - Dr.ssa Paola Antonioli, Responsabile S.S.D. Igiene Ospedaliera AOU - Componente
 - D.ssa Rossella Carletti, Farmacista Responsabile Area Farmaco AOU - Componente
 - D.ssa Rita Rossi, Responsabile S.S.D. Microbiologia L.U.P. – Componente
 - D.ssa Monica Melloni - Dirigente Medico Azienda USL – Componente
 - D.ssa Francesca Gentili – Farmacista Azienda USL – Componente
 - Dr.ssa Bertilla Mazzanti – Direttore U.O. Nuclei Cure Primarie Azienda USL Ferrara - Componente;
- 3) di dare atto che le funzioni ed i compiti dei Componenti dei Nuclei Operativi sono quelli indicati nella D.G.R. 318/2013, qui integralmente richiamati;



Appropriatezza della terapia antibiotica

- Spettro antimicrobico idoneo;
- Timing d'inizio della terapia adeguato;
- Grado di esposizione all'antibiotico nella sede d'infezione ottimale ;
- Appropriatezza del dosaggio;
- Modalità e frequenza di somministrazione idonea;
- Possibile monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche : es. vancocinemia ;
- Durata limitata alla risoluzione clinica;



SORVEGLIANZA E BIOLOGIA MOLECOLARE DELL'INFEZIONE DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE NEGLI ANNI 2013 – 2014

Rossi MR, Antonioli PM, Manzalini MC, Barison S, Nola S, Carletti R, Donfront P, Libanore M

Gruppo di Lavoro per l'uso responsabile degli antibiotici e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza – A.O.U. e AUSL di Ferrara

PREMESSA:

Clostridium difficile rappresenta una delle principali cause d'infezione gastrointestinale associata alle cure sanitarie. La prevenzione della sua trasmissione costituisce una sfida continua per la sanità pubblica. Conoscere l'impatto epidemiologico di questa patologia infettiva, in una determinata area, è importante per conoscere il fenomeno ed approntare un'adeguata politica per l'impiego degli antimicrobici ed elaborare una strategia preventiva in ambito assistenziale.

OBIETTIVO DELLO STUDIO:

Verificare l'incidenza d'infezione da Clostridium difficile nella provincia di Ferrara e valutare l'entità della presenza di ceppi produttori di tossina binaria, in rapporto alla popolazione studiata.

MATERIALI E METODI:

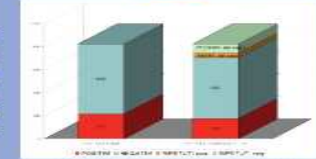
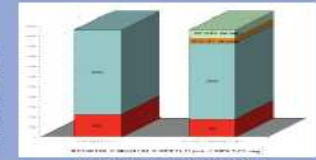
La Sezione di Microbiologia Clinica dell' Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara è Centro di Riferimento provinciale per la diagnostica di tutta la patologia infettiva della area di Ferrara. Sono stati presi in considerazione tutti i casi di enterite, ricoverati nelle Strutture Sanitarie di entrambe le Aziende Sanitarie, del nostro territorio, con richiesta di ricerca di Clostridium difficile e relative tossine, pervenuti al Laboratorio Unico Centralizzato (LUP), negli anni 2013 e 2014. La metodica prevedeva la ricerca delle tossine A e B con metodi immunoenzimatici e i test di biologia molecolare: Real time PCR multiplex GenXpert che consentono d'identificare i ceppi produttori di tossina B e binaria, compresi i produttori NAP1 Ribotipo 027.

RISULTATI:

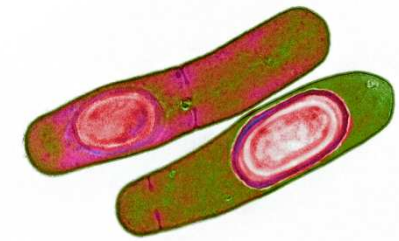
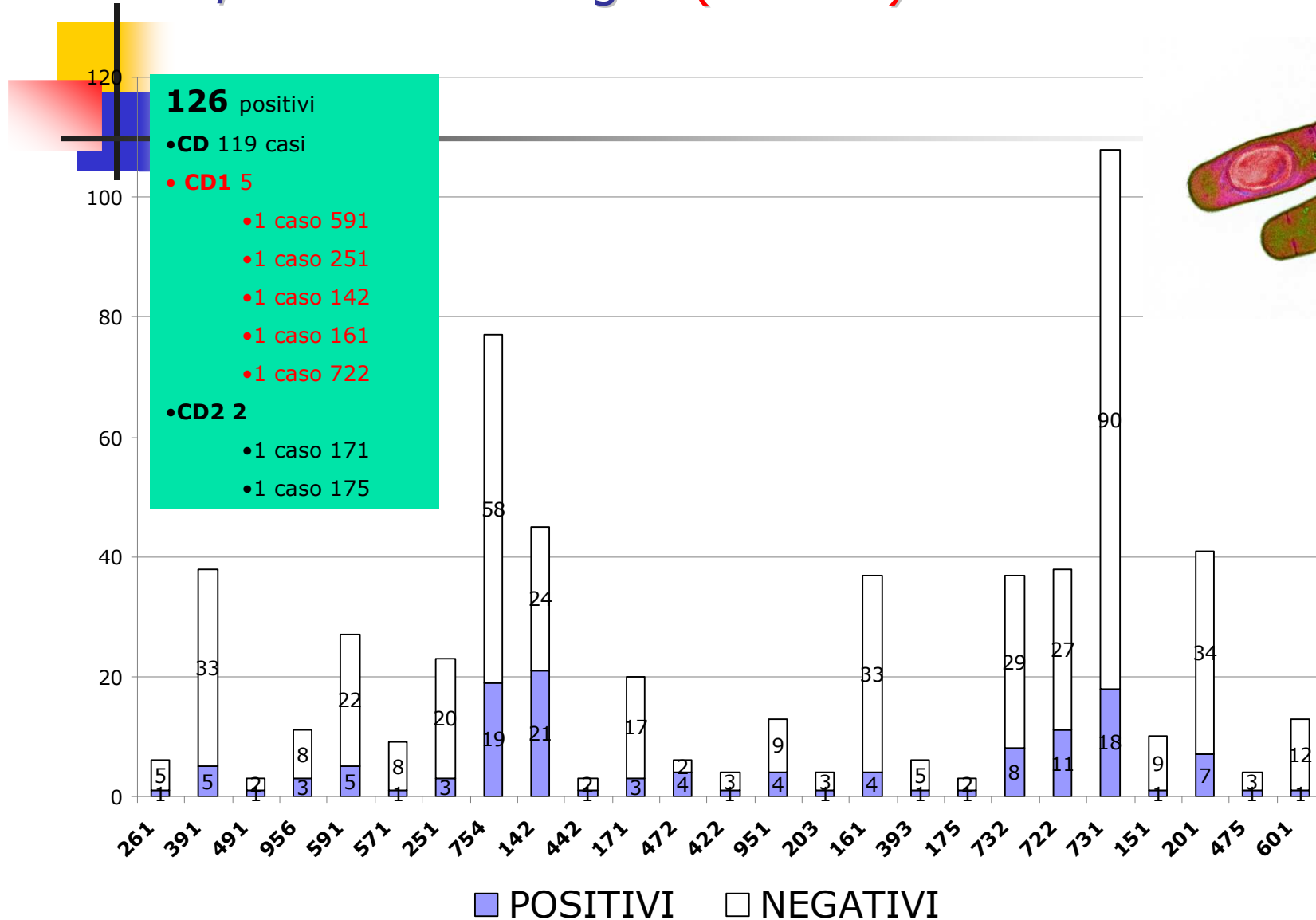
I casi d'infezione da Clostridium difficile sono stati 3,8/10000 giornate di degenza nel 2013 e 3,7/10000 giornate di degenza nel 2014 e 1,5 casi ogni 1000 ricoveri e 1,6 casi ogni 1000 ricoveri, rispettivamente nel 2013 e 2014. Si è trattato di 393 infezioni da CD con tossina A/B: di cui 16 produttori di tossina binaria, nel 2013; 392 casi con tossina A/B: di cui 28 produttori di tossina binaria e 1 ribotipo 027, nel 2014. I reparti maggiormente coinvolti sono le medicine interne, la geriatria e le lungodegenze, e i pazienti nella 9° decade di vita. Si tratta soprattutto di pazienti con comorbidità, trattati con fluochinoloni e/o cefalosporine di III° generazione.

COMMENTO:

L'incidenza dell' infezione da clostridium difficile, nella nostra area, è leggermente superiore all' indagine nazionale condotta dall' AMCLI. La situazione appare più critica, soprattutto in ambito territoriale, dove devono ancora essere perfezionate alcune strategie di politica degli antimicrobici, pur a fronte di una sistematica applicazione delle norme di igiene ospedaliera, per il controllo della trasmissione dell'infezione. L' indagine conferma l' ampia diffusione delle infezioni da Clostridium difficile ed anche l' esigenza, in alcuni settori carenti, di una più puntuale implementazione delle indicazioni delle linee guida.



Clostridium Difficile Diseases : Pazienti positivi anno **2015**: **126** / 680 totale indagati (18.52%)





INFEZIONE DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE PRODUTTORE DI TOSSINA NAP1 RIBOTIPO 027 : PRIMA SEGNALAZIONE IN EMILIA ORIENTALE

Libanore M, Rossi MR, Caputo F, Antonioli PM, Nola S, Donfront P, Zoli G

Gruppo di Lavoro per l'uso responsabile degli antibiotici e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza – A.O.U. AUSL di Ferrara

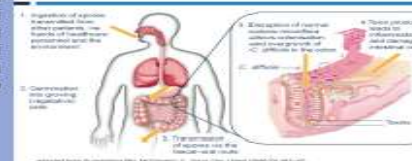
PREMESSA:

Nel mondo l'infezione da Clostridium difficile è in continua espansione. Negli ultimi anni sono aumentate le segnalazioni di casi gravi di gastroenterite dovuti a ceppi ipervirulenti, produttori di tossine particolarmente aggressive. Tra questi i ceppi produttori di tossina NAP1 ribotipo 027, segnalati per la prima volta in Canada ed in nord-Europa rivestono un ruolo particolarmente significativo.

CEPPI IPERVIRULENTI

- Il ceppo **NAP1/B1/027** presenta una **delezione di 18 paia di basi e livello di tcdC per cui possiede oltre a tossina binaria (cdtB) anche iperproduzione di tossine batteriche**
- È correlato all'uso di fluorochinoloni
- NAP1/B1/027 si è diffusa a partire dal 2003 nel mondo causa infezioni gravi ed epidemiche
- PCR-ribotipo 027**
 - PCR-ribotipo 027
 - PCR-ribotipo 027
 - PCR-ribotipo 027

The infectious cycle of transmission and recurrence of CDI



OBIETTIVO DELLO STUDIO:

Descrivere gli aspetti epidemiologici e clinici del primo caso di diarrea da Clostridium difficile, produttore di tossina NAP1 ribotipo 027, osservato nell'area Ferrara (Emilia Orientale).

CASO CLINICO:

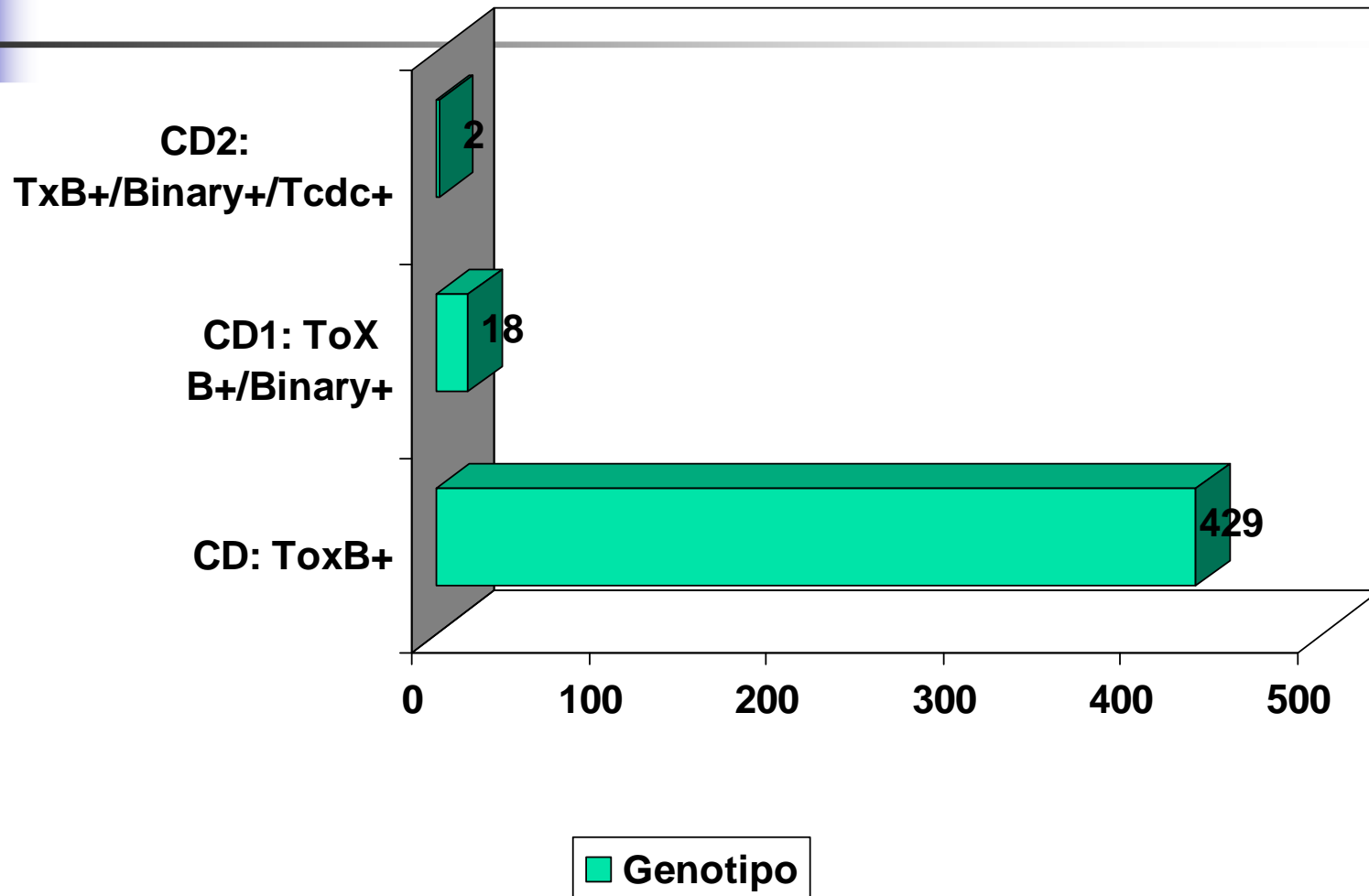
Pensionato di 73 anni, residente in Germania, ospite del figlio domiciliato in un centro della provincia di Ferrara, ricoverato per febbre, stato saporoso, emiparesi sinistra come esito di pregresso ictus ischemico, tosse parzialmente produttiva, fibrillazione atriale cronica e lesioni multiple da pressione sacrali. Viene instaurata terapia con ceftriaxone e.v., che dopo tre giorni viene sostituito con meropenem e vancomicina per via parenterale per il riscontro di broncopneumonia basale sinistra e peggioramento delle condizioni generali. Il giorno successivo comparsa di diarrea profusa con feci verdastre, maleodoranti e algie addominali ingravescenti. L'esame delle feci rileva la presenza di un ceppo di Clostridium difficile produttore di tossina NAP1 ribotipo 27. Viene sospesa tutta la terapia antibiotica per via e.v., il paziente è isolato secondo le procedure aziendali, e posto in nutrizione parenterale totale. Viene inserita terapia con vancomicina 250 mg x 4 /die per via orale; nei giorni successivi si assiste ad un'alternanza sintomatologica, con stabilizzazione del quadro clinico dopo nove giorni dall'esordio della sindrome diarroica. A questo punto viene sospeso l'isolamento spaziale del paziente.

COMMENTO:

Il ceppo isolato per la prima volta nella nostra area è caratterizzato da una iperproduzione di tossina A e B e la produzione di tossina binaria, che aumenta sinergicamente l'azione patogena delle precedenti, ed un elevato livello di resistenza ai fluorochinoloni. La disponibilità di tecniche diagnostiche di biologia molecolare consente di tipizzare anche ceppi di Clostridium difficile produttori di queste tossine ad elevata patogenicità. È importante identificare questi casi, per il peculiare profilo di resistenza, ai fini della sorveglianza ed il controllo dell'infezione, in ambito sanitario, e per un' appropriata gestione terapeutica, volta a scongiurare complicanze che potrebbero rivelarsi anche ad esito infausto.

C.difficile tossinogenico LUP FE anno 2015

Pazienti positivi 449/ 1828 indagati (24,56%)





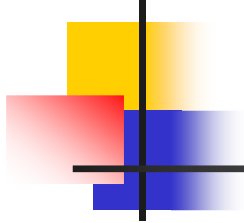
Scegliere bene l' armamentario terapeutico

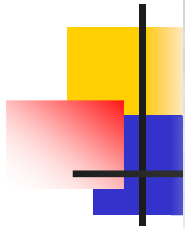




Scelta terapeutica

- **Complessa**
- **Difficile**
- **Limitata**
- **Costosa**
- **Inesistente o con opzioni limitate (in alcuni casi): sempre più frequenti .**





Ospedale Cantonale Locarno





Appropriatezza della terapia antibiotica

- Spettro antimicrobico idoneo;
- Timing d'inizio della terapia adeguato;
- Grado di esposizione all'antibiotico nella sede d'infezione ottimale ;
- Appropriatezza del dosaggio;
- Modalità e frequenza di somministrazione idonea;
- Monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche;
- Durata limitata alla risoluzione clinica;

Criteria per **ottimizzare la terapia antibiotica** delle infezioni gravi

Fattori legati al paziente

- Presenza di fattori rischio;
- Comorbidità;
- Presenza di allergie farmacologiche;
- Fisiopatologia dell'ospite;
- Pregressi trattamenti antibiotici;
- Colonizzazione;
- Precedenti infezioni

Fattori legati all'infezione

- Tipo d'infezione;
- Gravità della stessa;
- Sorgente dell'infezione (nella sepsi)
- Etiologia generale;
- Patterns nazionali e/o locali di sensibilità

Fattori legati allo antibiotico

- Spettro dell'antibiotico: ampio, comprese le forme MDR;
- Attività battericida;
- Potenza elevata con evidenza di efficacia clinica;
- Profilo farmacocinetico (PK) /farmacodinamico (PD) favorevole;
- Scarsa induzione di resistenze;
- Manegevolezza: effetti indesiderati ed interazioni farmacologiche;



Criteri per ottimizzare terapia antibiotica

- Fattori legati al paziente ;
- Fattori legati all'infezione ;
- Fattori legati all' antibiotico ;



Fattori legati al paziente

- Presenza di fattori rischio;
- Comorbosità;
- Presenza di allergie farmacologiche;
- Fisiopatologia dell'ospite;
- Pregressi trattamenti antibiotici;
- Colonizzazione;
- Precedenti infezioni



Fattori legati all'infezione

- Tipo d'infezione;
- Gravità della stessa;
- Sorgente dell'infezione (nella sepsi)
- Etiologia generale;
- **Patterns locali di resistenza;**



Fattori legati all' antibiotico

- Spettro dell' antibiotico: ampio, comprese le forme MDR;
- Attività battericida;
- Potenza elevata con evidenza di efficacia clinica;
- **Profilo farmacocinetico (PK) /farmacodinamico (PD) favorevole;**
- Scarsa induzione di resistenze;
- Manegevolezza: effetti indesiderati ed interazioni farmacologiche;

Attività battericida degli antibiotici

Tempo dipendenti

**Beta-lattamici
Glicopeptidi
Monobattamici
Oxazolidinoni
Macrolidi**

%T > MIC

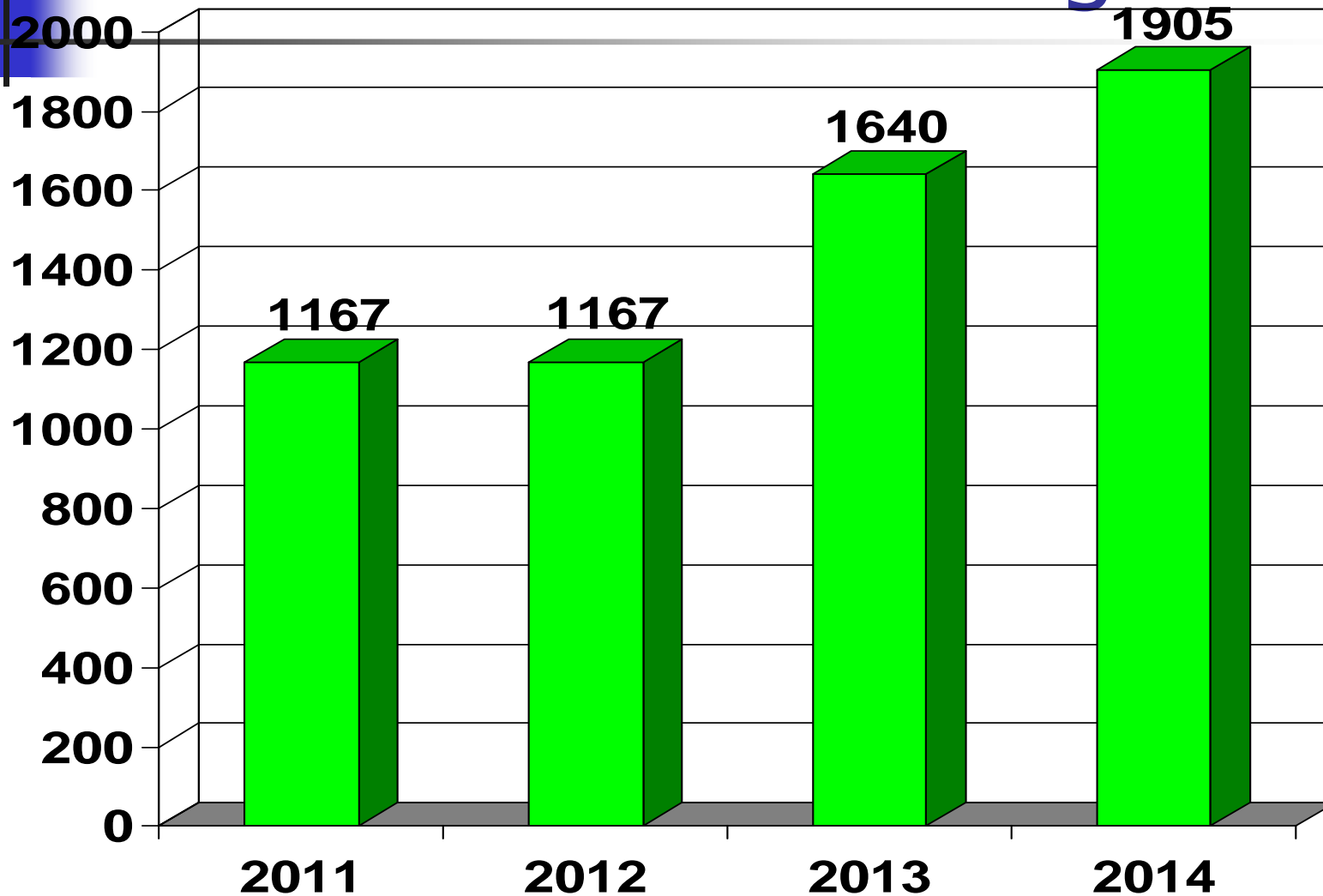
Concentrazione-dipendenti

**Aminoglicosidi
Fluorchinoloni
Rifampicina
Daptomicina
Glicilciclina**

**AUC / MIC
Cmax / MIC**

Correlazione PK/PD e PDI

Consulenze infettivologiche



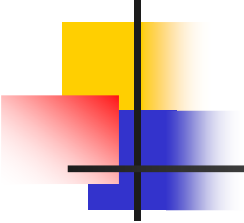
Consulenza Infettivologica



IMPATTO DELL' ATTIVITA' DI CONSULENZA INFETTIVOLOGICA SULLA MORTALITA' PER SEPSI : INDAGINE EPIDEMIOLOGICA NEGLI ANNI 2011 – 2014

Libanore M*, Cultrera R*, Pantaleoni M*, Guerzoni F°, Volta CA[§], Zoppellari R[§],
Antonioli PM⁺, Carletti R[^], Antonelli T[°], Rossi R^{**}

UU.OO.: *Malattie Infettive, °Statistica Sanitaria, †Terapia Intensiva, §Rianimazione, Medicina d' Urgenza e Pronto Soccorso, °Igiene Ospedaliera, ^Farmacia Ospedaliera, °Farmacologia Clinica, **Microbiologia Clinica: Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara



Consulenza Infettivologica : migliora l' outcome clinico nella sepsi : 39,8% > 34,1%

RISULTATI:

Nel periodo di studio considerato 2011 - 2014, l' attività di consulenza infettivologica è andata progressivamente aumentando: 1167 nel 2011 e 2012, 1640 nel 2013 e 1905 nel 2014 con un incremento statisticamente significativo ($p < 0,01$) tra 2013 vs 2012 ($\Delta + 28,8\%$) e 2014 vs 2013 ($\Delta + 13,9\%$). Il tasso di mortalità per sepsi, nel corso degli anni, è risultato il seguente: 39,8% nel 2011, 39,3% nel 2012, 39% nel 2013 e 34,1% nel 2014.



Conclusioni

- Il miglioramento dell'impiego di antibiotici, in attesa di nuove molecole, rimane il cardine fondamentale per la prevenzione e la limitazione della antibioticoresistenza;
- L'attività deve essere **integrata ed interfacciarsi** con la altra componente fondamentale, **quella deputata al controllo e alla sorveglianza delle infezioni** correlata con l'assistenza sanitaria;
- E' importante **individuare le criticità**, in rapporto alla situazione epidemiologica e agli orientamenti prescrittivi locali;



Conclusioni II°

- La Consulenza del clinico, esperto in antibioticoterapia, è **necessaria nel trattamento delle forme MDR** , in quanto la specifica competenza è in grado di “fare la differenza” nei risultati terapeutici;
- Sia in termini di efficacia che di efficienza ;
- Chemioterapeuta deve possedere adeguate conoscenze di microbiologia clinica e farmacologia clinica, in grado di guidare le scelte terapeutiche nelle singole condizioni infettive;



Conclusioni III°

- Non deve accantonare, tuttavia, il bagaglio delle esperienze vissute sul campo, a contatto diretto con i pazienti, esagerando con il tecnicismo;
- **Strategia vincente : medicina legata al progresso scientifico che non dimentica il rapporto diretto e positivo con il paziente**

Infettivologo

Il fulcro della moderna medicina

La componente infettiva è importante in tutte le altre specialità medico - chirurgiche

