



**Società Medico Chirurgica di Ferrara  
Cona (Fe) 8 Ottobre 2016**

---

# **I farmaci ad alto costo**

**Marco Libanore**

**Unità Operativa Complessa Malattie Infettive  
Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara**

# L' armamentario terapeutico

- Farmaci per l' HIV
- Farmaci per l' epatite B e C
- Antimicrobici

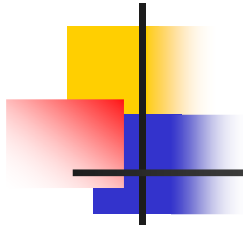




# Farmaci antiretrovirali

---

- Dispensati solo da Centri autorizzati ;
- Secondo Linee Guida Italiane ed Internazionali;
- Monitoraggio secondo budget



# Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1

17 Dicembre 2015

In collaborazione con:



*Ministero della Salute*

Sezioni L ed M del Comitato Tecnico Sanitario



**SIMIT**

Società Italiana  
di Malattie Infettive  
e Tropicali

# Costo euro farmaco/mese

Tabella 1a - Principi attivi, denominazione specialità, numero compresse/die e prezzo degli antiretrovirali di uso corrente in terapia.

PRINCIPIO ATTIVO	DENOMINAZIONE SPECIALITÀ	NUMERO COMPRESSE/DIE	PREZZO (€/MESE)
abacavir	ZIAGEN® 300mg cpr	1 x 2/2 x 1	224,57
abacavir/lamivudina	KIVEXA® 600mg/300mg cpr	1	378,28
abacavir/lamivudina/zidovudina	TRIZIVIR® 300mg/150mg/300mg cpr	1 x 2	500,63
atazanavir	REYATAZ® 200mg cps	2 x 1	503,32
	REYATAZ® 300mg cps <sup>^</sup>	1 <sup>^</sup>	332,97 <sup>^</sup>
darunavir	PREZISTA® 800 cpr <sup>^</sup>	1 <sup>^</sup>	347,78 <sup>^</sup>
	PREZISTA® 600 mg cpr§	1 x 2§	528,00§
didanosina	VIDEX® 400mg cps	1	156,77
dolutegravir	TIVICAY® 50mg cpr	1	495,19
		1 x 2	990,38
efavirenz	SUSTIVA® 200mg cpr	2 (400 mg/die)	143,07
	SUSTIVA® 600mg cpr	1	128,68*
	EFAVIRENZ Mylan® 600mg cpr	1	64,26*
	EFAVIRENZ TEVA® 600mg cpr	1	75,90*
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil	STRIBILD® 150mg/150mg/200mg/245mg cpr	1	797,60
emtricitabina	EMTRIVA® 200mg cpr	1	161,49
emtricitabina/tenofovir disoproxil	TRUVADA® 200mg/245mg cpr	1	438,86
emtricitabina-rilpivirina-tenofovir disoproxil	EVIPLEA® 200mg+25mg+245mg cpr	1	598,79
enfuvirtide	FUZEON® 90mg fl	1 x 2	1.360,37
etravirina	INTELENCE® 200mg cpr	1 x 2	396,00
fosamprenavir	TELZIR® 700 cpr§	1 x 2§	300,48§
lamivudina	EPIVIR® 300mg cpr	1	57,42*
	LAMIVUDINA Mylan® 300mg cpr	1	26,07*
	LAMIVUDINA TEVA Pharma® 300mg cpr	1	53,79*
lopinavir/ritonavir	KALETRA® 200mg/50mg cpr	2 x 2	357,62
maraviroc	CELESENTRI® 150mg cpr	1	429,00
	CELESENTRI® 150mg cpr	1 x 2	858,00
	CELESENTRI® 300mg cpr	1	429,00
	CELESENTRI® 300mg cpr	1 x 2	858,00
	CELESENTRI® 300mg cpr	2 x 2	1.716,00
nevirapina	VIRAMUNE® 200mg cpr	1 x 2	188,10*
	NEVIRAPINA TEVA® 200mg cpr	1 x 2	54,12*
	NEVIRAPINA SANDOZ® 200mg cpr	1 x 2	58,08*
	VIRAMUNE® 400mg cpr XR	1	188,10
raltegravir	ISENTRESS® 400 mg cpr	1 x 2	438,90
rilpivirina	EDURANT® 25mg cpr	1	230,76
ritonavir		1	24,97
	NORVIR® 100mg cpr	1 x 2	49,94
		2 x 2	99,88
saquinavir	INVIRASE® 500mg cpr§	2 x 2§	307,26§
tenofovir disoproxil	VIREAD® 245mg cpr	1	276,98
tipranavir	APTIVUS® 250mg cps#	2 x 2#	723,73#
zidovudina	RETROVIR® 250mg cpr	1 x 2	108,07
zidovudina/lamivudina		1 x 2	29,04*
	COMBIVIR® 150/300mg cpr		
	LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA SANDOZ® 150/300mg cpr	1 x 2	34,98*
	LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA Mylan® 150/300mg cpr		
LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA TEVA® 150/300mg cpr	1 x 2	42,24*	
		1 x 2	77,88*

<sup>^</sup> I prezzi riportati, salvo le eccezioni riportate in nota, si riferiscono al prezzo di cessione ex factory dedotto lo sconto obbligatorio sul prezzo ex factory alle strutture pubbliche del SSN. La fonte per i prezzi riportati in questa Tabella non è dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

\* Prezzi da gara Regione Lazio/Lombardia, con possibili variazioni tra regioni.

<sup>^</sup> Da aggiungere Norvir® 100 mg, 1 cpr/die (€24,97).

# Costo medio annuo pro/capite 9000 – 1200 Euro

Tabella 2a - Regimi raccomandati per l'inizio della cART.

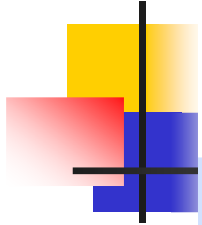
REGIME	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
<b>Regimi raccomandati</b>		
<b>TDF/FTC+RAL</b>	[A]	[23-24,26,31-32]
<b>TDF/FTC/EVG/COBI</b>	[A]	[27-30,66]
<b>TAF/FTC/EVG/COBI</b>	[A]	[72]
<b>TDF/FTC+DTG</b>	[A]	[31-32,34]
<b>ABC/3TC+DTG</b>	[A]	[31-34]
<b>ABC/3TC/DTG</b>	[A]	[31-35]
<b>TDF/FTC/RPV</b> (in caso di valori di HIV-RNA < 100.000 cp/mL e conta di T CD4+ > 200 cellule/ $\mu$ L)	[A]	[12,14,18,19]
<b>Regimi raccomandati in particolari condizioni</b>		
<b>TDF/FTC+ATV+r o TDF/FTC+DRV+r</b> (in caso di condizioni non favorevoli all'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza, di inizio terapia in gravidanza)	[AII]	[7,11,20-22,26,28-29,34,42,69]
<b>TDF/FTC+ATV/COBI o TDF/FTC+DRV/COBI</b> (in caso di condizioni non favorevoli all'aderenza, di necessità di iniziare il trattamento prima della disponibilità del risultato del test di resistenza)	[AII]	[67,68]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• I regimi basati su NNRTI sono controindicati in caso di presenza di farmacoresistenza trasmessa relativamente agli NRTI ed agli NNRTI.</li> <li>• ABC, causa HSR, è da utilizzare solo nei soggetti con negatività dell'allele HLA-B*5701.</li> <li>• COBI da non utilizzare con e-GFR &lt; 70 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Dati di follow-up ancora limitati sulla funzione tubulare renale. EVG/COBI/FTC/TAF utilizzabile con eGFR <math>\geq</math> 50 ml/min</li> <li>• I regimi contenenti TDF/FTC + ATV+r o ATV/COBI o DRV+r o DRV/COBI sono da considerare raccomandati [AII] solo nelle condizioni specifiche riportate. In tutte le altre condizioni vengono considerati alternativi [BI].</li> <li>• DRV/r è da utilizzare al dosaggio 800/100 mg QD.</li> <li>• Nell'utilizzo di ATV/r e ATV/COBI va tenuto conto del rischio di iperbilirubinemia e le potenziali conseguenze di tale effetto collaterale sul paziente.</li> <li>• Il regime contenente TDF/FTC/RPV non è registrato per il trattamento di pazienti con valori di HIV-RNA &gt; 100.000 copie/mL.</li> <li>• I regimi contenenti COBI non devono essere utilizzati al momento nella donna in gravidanza.</li> </ul> <p>*r = co-formulato; *+ = non co-formulato.</p>		



## Farmaci per l'epatite cronica C (DAA)

---

- Dispensati solo da Centri autorizzati ;
- Secondo Linee Guida Regionali ;
- Registro AIFA ;
- Sistema SOLE



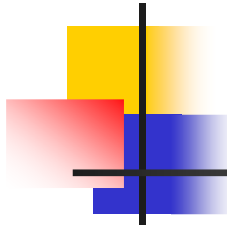
**DOCUMENTO DI INDIRIZZO**  
*per la definizione delle strategie terapeutiche  
da applicare sul breve termine per:*

## **Nuovi antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica**

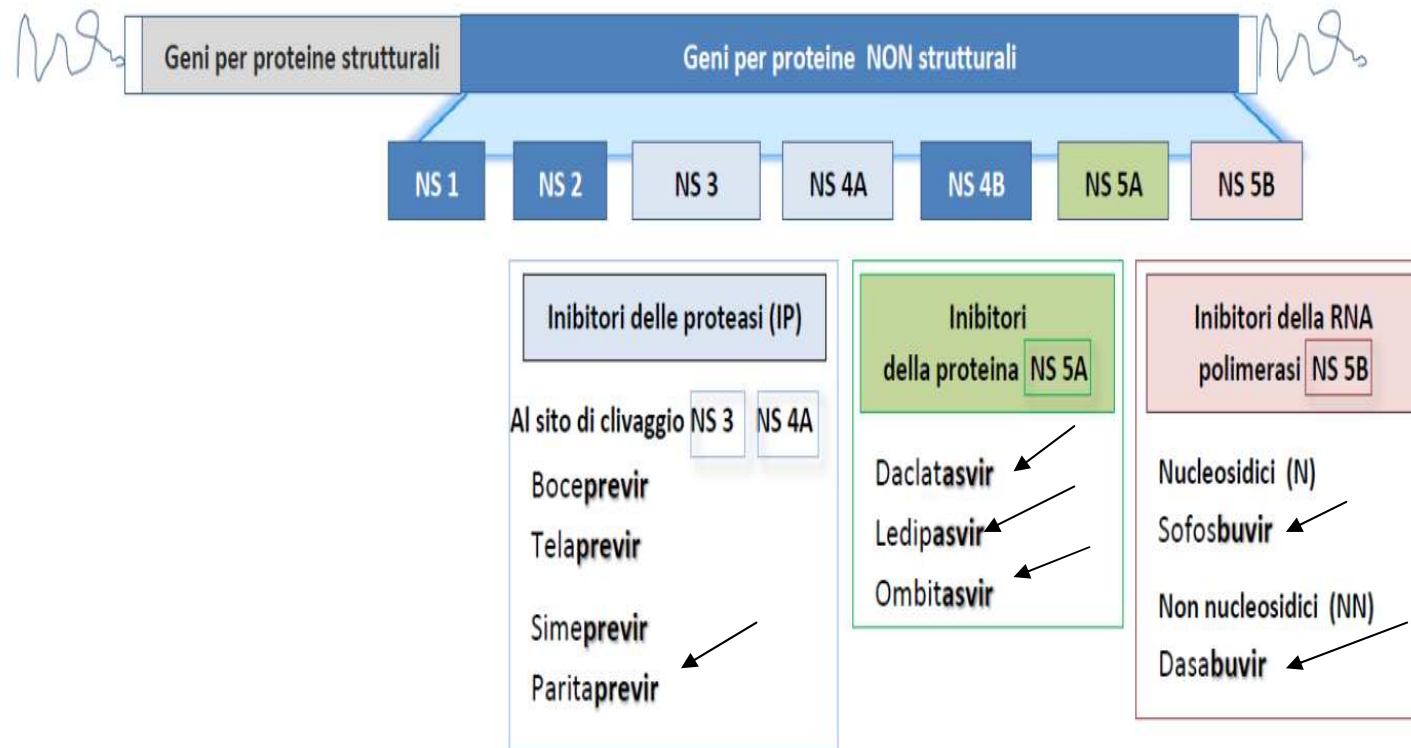
A cura del Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica  
della Regione Emilia-Romagna

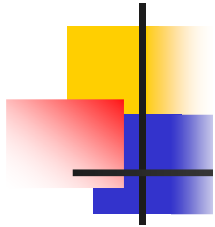
**Aggiornamento giugno 2016**

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare  
Servizio Assistenza Territoriale  
- Area Farmaco -



**Figura 1** La figura rappresenta il genoma del virus dell'epatite C e i bersagli della poliproteina virale non strutturale in base ai quali sono classificati i DAA attualmente in commercio in Italia [modificato da Myers RP 2015]. La parte terminale del nome del farmaco identifica il meccanismo d'azione e quindi la classe di appartenenza: per convenzione gli inibitori della proteasi al sito di clivaggio NS 3/NS 4A terminano in "previr", gli inibitori della proteina NS 5A terminano in "asvir", gli inibitori dell'RNA polimerasi NS 5B terminano in "buvir".





**Tabella 1.** Schemi terapeutici considerati dal gruppo di lavoro con i farmaci in commercio in Italia al 06/06/2016. La tabella attuale prevede esclusivamente strategie terapeutiche raccomandate dalle LG EASL e consentite dal registro AIFA.

	<b>genotipo 1</b>	<b>genotipo 4<sup>♦</sup></b>	<b>genotipo 2</b>	<b>genotipo 3</b>
Pz. <b>cirrotici</b> (Child A/B) criteri 1 e 5	PTVr/OBV+DSV ± RBV	PTVr/OBV + RBV		
Pz. Intolleranti o con controindicazioni a PINF	SOF+LDP ± RBV SOF+SIM ± RBV	SOF+LDP ± RBV SOF + DCV ± RBV		SOF + DCV <sup>♣</sup> ± RBV SOF + RBV
Pz. non responder ad un 1° tratt. con PINF	SOF+DCV <sup>♣</sup> ± RBV	SOF+SIM ± RBV		
Pz. <b>non cirrotici</b> criterio 2, 3, 4 e 6	SIM+RBV + PIFN <sup>♣</sup> PTVr/OBV+DSV ± RBV SOF+RBV ± PIFN* SOF+LDP SOF+SIM ± RBV SOF+DCV <sup>♣</sup> + RBV	PTVr/OBV + RBV SOF+LDP SOF + RBV ± PIFN* SIM+RBV + PIFN <sup>♣</sup> SOF + DCV ± RBV SOF+SIM ± RBV	SOF + RBV SOF + DCV <sup>#</sup>	SOF + RBV ± PIFN* SOF + DCV <sup>♣</sup>

♦ le prove di efficacia disponibili nei pz. con cirrosi sono scarse o assenti pur in presenza di un razionale clinico; per le associazioni SOF + DCV + RBV e SOF+SIM + RBV; per SOF+LDP + RBV sono unicamente presenti gli esiti di un'analisi ad interim di uno studio di fase IIa su 21 pz. per il 40% cirrotici (NIAID Synergy) e per PTVr/OBV + RBV è in corso uno studio di fase III esclusivamente su pz. cirrotici (AGATE 1).

\* nel criterio 6 l'interferone è controindicato, nel criterio 2 il gruppo di lavoro non ne consiglia l'uso.

♣ l'uso del DCV a 90 mg/die nei paz. coinfecti raddoppia il costo del trattamento.

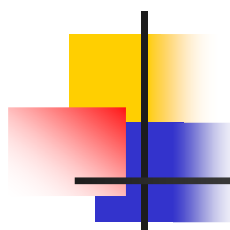
♣ solo criteri 3 e 4 in assenza della mutazione Q80K.

# solo in pazienti con anemia basale o con intolleranza/effetti collaterali secondari a RBV nel corso di precedenti trattamenti

Il gruppo di lavoro ritiene che il criterio 4 non comprenda i pazienti con diagnosi clinica di cirrosi.

**In grigio i trattamenti con prove di efficacia non considerate sovrapponibili rispetto agli altri trattamenti presenti .**

**PINF:** PEGinterferon, **RBV:** ribavirina, **SOF:** sofosbuvir, **SIM:** simeprevir; **PTVr/OBV:** paritaprevir/ritonavir/ombitasvir; **DSV:** dasabuvir, **DCV:** daclatasvir.



Trattamento	Costo (+ IVA) di un trattamento con DAA (12 sett.) €	Sconto P/V calcolato sulla fascia in vigore al 01.06.2016 in RER	Costo finale (+ IVA) di un trattamento con DAA (12 sett.) al 06.06.2016 in RER €
SOF + (RBV+PIFN)	40.700	non noto, > 60%*	< 16.280
SOF + (RBV)	40.700	non noto, > 60%*	< 16.280
SOF+LDP ± (RBV)	44.770	non noto, > 60%*	< 17.908
SOF+DCV ± (RBV)	55.000/69.300 [se 90mg/die]	---	< 30.580 <sup>#</sup> < 44.880 <sup>#</sup> [se 90mg/die]
PTVr/OBV + (RBV)	27.324	14,82%	19.388 <sup>§</sup>
PTVr/OBV+DSV ± (RBV)	29.700	14,82%	21.074 <sup>§</sup>
SOF+SIM ± (RBV)	51.700	---	< 27.280
SIM + (RBV+PIFN)	11.000	---	11.000

# 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



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

---

- **Ridotta efficacia delle molecole :**
- 1) aumento del ricorso alle cure sanitarie;
- 2) incremento delle ospedalizzazioni ;
- 3) probabilità d' insuccesso terapeutico;
- 3) decorso protratto;
- 4) 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



# Antibioticoresistenza

---

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



# Premessa

---

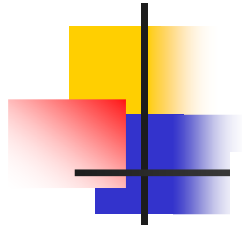
- Recepimento Direzione Aziendale delle Linee indirizzo DRG : 318/2013
- **Delibera n. 49 : 13 Marzo 2014**
- **Responsabile ICA + Responsabile Uso Antibiotici : Nucleo Strategico ;**



## Modelli di controllo delle infezioni

---

- Adottare protocolli per una gestione più razionale delle problematiche infettive: sorveglianza e controllo delle ICA: **Infection control**;
- Strategie per il miglioramento della **appropriatezza** terapeutica e la **ottimizzazione** dei trattamenti antibiotici;



# Gruppo 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;

# Interventi per migliorare la prescrizione di antibiotici

## Restrittivo

- Dispensazione in base ai profili di sensibilità in vitro;
- Restrizione del Prontuario Terapeutico;
- Autorizzazione alla prescrizione dopo consulenza infettivologica ;
- Sostituzione di molecole del Prontuario;
- Interruzione automatica della prescrizione di determinati chemioterapici;
- Cambi strategici di politica degli antibiotici basati su cycling, rotazione e studi cross-over;

# Interventi per migliorare la prescrizione di antibiotici

**Persuasivo**

- Distribuzione di materiale educativo;
- Realizzazione di Meeting formativi ad hoc;
- Consensus locali ;
- Visite per ampliare la visibilità;
- Opinion leader locali ;
- Esplicitare a stampa od online quanto precedentemente illustrato;
- Audit and feedback;

# Interventi per migliorare la prescrizione di antibiotici

## Strutturale

- Disponibilità di dati computerizzati;
- Test microbiologici rapidi ed accurati;
- Sistemi decisionali di supporto informatizzati;
- Applicazione di meccanismi di monitoraggio della qualità prescrittiva;



# Per ottimizzare la Terapia delle Infezioni

---

- Antimicrobial stewardship;
- Linee Guida;
- Consulenza Infettivologica;
- Prontuario Terapeutico Locale;
- Algoritmi decisionali con score di gravità;
- Sistemi informatici esperti/di aiuto
- Associazione antibiotica di combinazione



# Obiettivo dei programmi di Antimicrobial Stewardship

---

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



## 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:

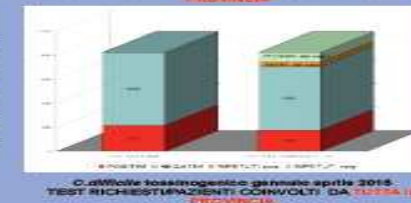
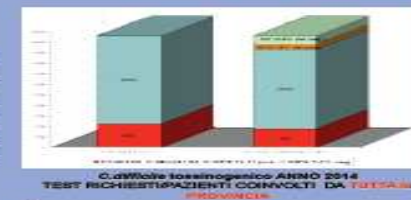
La Sezione di Microbiologia Clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara è Centro di Riferimento provinciale per la diagnostica di tutta la patologia infettiva della area di Ferrara. Sono stati presi in considerazione tutti i casi di enterite, ricoverati nelle Strutture Sanitarie di entrambe 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.





## 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

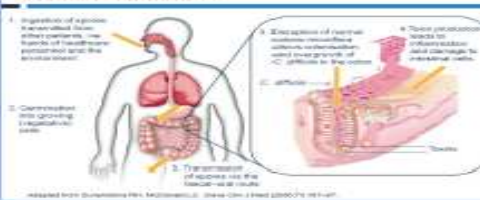
### PREMESSA:

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 a livello di tcdC** per cui **possiede oltre a tossina binaria (CDTA) anche iperproduzione di tossine batteriche**
- Correlato all'uso di fluorochinoloni
- NAP1/B1/027 si è diffuso a partire dal 2003 nel mondo causa infezioni gravi ed epidemie
  - PCR-ribotype 027**
  - Pulsed-Field Type NAP1
  - Genetic Event Analysis Group PE

### 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 broncopolmonite 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. E' 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.



# Programmi per ottimizzare la terapia antibiotica (Antimicrobial stewardship)

---

- Programma o serie d'interventi diretti al **monitoraggio** e all' **orientamento** dell' **utilizzo** degli antimicrobici , attraverso un **approccio standardizzato** che sia **supportato dall' evidenza** al fine di ottenere un **uso giudizioso** dei farmaci;
- Il primo obiettivo è quello di migliorare l' **outcome clinico**, in quanto il trattamento appropriato e tempestivo riduce la mortalità per infezione;
- Mira a **ridurre la selezione e la diffusione di germi resistenti**, gli effetti avversi e a contenere i costi;
- Creazione di gruppo di lavoro multidisciplinare;

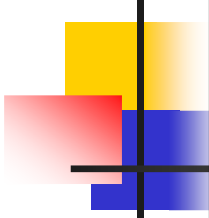


# Antimicrobial stewardship II°

---

- **Consulenza Infettivologica, anche in urgenza, in particolare vincolata alla prescrizione di farmaci di ultima linea ( Consulenza proattiva);**
- Servizio di Microbiologia Clinica rapido, in stretta collaborazione con il clinico;
- Attivazione di Linee Guida locali di profilassi e terapia delle infezioni;
- Monitoraggio del consumo di antibiotici e della epidemiologia locale delle resistenze microbiche con feedback periodici ai Reparti;
- Dosaggio plasmatico degli antibiotici;

# Antimicrobici ad elevato costo



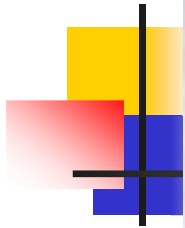
MOLECOLA	UNITA' POSOLOGICA	COSTO FL Euro	DOSE/DIE	COSTO/DIE
TIGECICLINA	50 mg	54,05	50x2	108,11
DAPTOMICINA	500 mg	112,84	8 - 10 mg/Kg/die	166,27
CEFTOBIPROLO	500 mg	53,21	1,5 g	159,62
DALBAVANCINA	500 mg	425,41	1,5	1276,24
AMFOTERICINA LIPOSOMIALE	50 mg	146,80	3 mg/kg/die	616,55
CASPOFUNGINA	50 mg	441,31	50 mg	441,31
MICAFUNGINA	100 mg	331,11	100 mg	331,11
ANIDULAFUNGINA	100 mg	354,32	354,32	354,32
VORICONAZOLO	200 mg	123,65	123,65	247,30



# Scelta terapeutica

---

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





## **Scegliere bene l' armamentario terapeutico**





## 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;



# Lettera educativa

## messaggi chiave

---

- Riflettere : **l' antibiotico è necessario?**
- Pensiamo al paziente ma anche a chi verrà successivamente : equilibrio dell' ecosistema, in assenza di nuove molecole antibiotiche disponibili;
- Eliminare atteggiamenti ingiustificati ed approcci irrazionali : es. terapie antibiotiche protratte nella febbre criptogenetica;
- Evitare terapie antibiotiche di associazione e combinazioni multiple : infezioni non gravi e pazienti non critici;
- Chemiopprofilassi perioperatoria : rispettando timing e durata ( raccomandazioni locali);



# Lettera educativa

## messaggi chiave

---

- Diagnosi d' infezione delle vie urinarie : diagnosi clinica; basata sul rilievo di segni e sintomi e non sulla ricerca di batteriuria o leucocituria;
- La batteriuria non è una malattia;
- La batteriuria asintomatica : ricercata e trattata solo nelle donne in gravidanza o prima di un intervento urologico;
- I fluorochinoloni non sono indicati nelle IVU non complicate della donna;
- L' aumento delle resistenze a questi antibiotici ne consiglia, infatti, un utilizzo molto prudente;



# 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

---

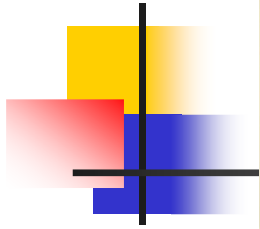
- Tipo d'infezione;
- Gravità della stessa;
- Sorgente dell'infezione (nella sepsi)
- Etiologia generale;
- **Patterns locali di resistenza;**



## Organizzazione per una diagnostica rapida, accurata e tempestiva

---

- Inquadramento già all' ingresso in Ospedale :
- Score per Sepsis;
- emocolture seriate in P.S. ;
- Dosaggio procalcitonina ;
- Predisporre per una diagnostica microbiologica abbreviata :
- Emocolture con MALDI-TOF ;
- Sistemi microbiologici rapidi d' identificazione: Biomeriux;



# Diagnostica microbiologica rapida con definizione eziologica

INFEZIONE	DISTRETTO/ TESSUTO	CAMPIONE	PANNELLO FILMARRAY® (*)	INFORMAZIONE OTTENIBILE
Sepsi	Sangue	Emocoltura positiva	BCID (Blood Culture ID)	Identificazione di specie per: - 19 batteri Gram-negativi - 5 batteri Gram-positivi - 5 specie di <i>Candida</i> Meccanismi di resistenza identificati: - <i>KPC</i> - <i>mecA</i> - <i>vanA/B</i>
Respiratoria	Alte vie respiratorie	Tampone naso- faringeo	RP (Respiratory)	Identificazione di specie per: - 17 virus - 3 batteri
Gastro intestinale	Apparato digerente	Feci	GI (Gastrointestinal)	Identificazione di specie per: - 5 virus - 13 batteri - 4 parassiti
Meningite	Sistema Nervoso Centrale	CSF	ME (Meningitis / Encephalitis)	Identificazione di specie per: - 6 batteri - 8 Virus - 2 Lieviti





# MRSA

---

**2010 → 46%**

**2011 → 39%**

**2012 → 34 %**

**2013 → 34 %**

**2014 > 35%**

**2015 > 33%**

**Nessun ceppo VISA, VRSA**

# *S.aureus* anno 2015

<b>S.aureus</b>	<b>Ospedali AUSL FE 105 ceppi Sensibilità %</b>	<b>Ospedale Cona FE 675 ceppi Sensibilità %</b>
Clindamicina	73	70
Cotrimoxazolo*	98	97
Daptomicina	100	99,7**
Eritromicina	70	66
Gentamicina	90	81
Linezolid	100	100
<b>MRSA</b>	<b>MRSA 41%</b>	<b>MRSA 33%</b>
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

**% 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**

# 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



# 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  
Glicilciclina**

**%T > MIC**

**Concentrazione-dipendenti**

**Aminoglicosidi  
Fluorchinoloni  
Rifampicina  
Daptomicina  
Telitromicina**

**AUC / MIC  
Cmax / MIC**

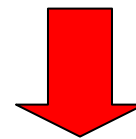
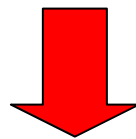
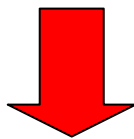
**Correlazione PK/PD e PDI**

# Tempo-dipendenti

*Penicilline, Cefalosporine, Monobattami, Glicopeptidi*

---

- Efficacia direttamente proporzionale al **tempo** di permanenza in sede d'infezione di concentrazioni efficaci
  - Molecole idrosolubili
  - Eliminazione renale o biliare
  - Elevata tollerabilità




Brevi intervalli tra le somministrazioni

Infusione continua

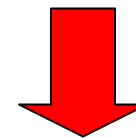
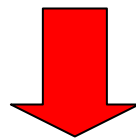
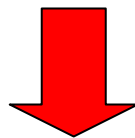
# Concentrazione-dipendenti

## *Fluorochinoloni, aminoglicosidi*



Efficacia direttamente proporzionale alla **concentrazione** raggiunta in sede d'infezione

- Scarsa diffusibilità nelle cellule
- Basso legame farmacoproteico
- Prolungato effetto post-antibiotico, conseguente a ritardata eliminazione



Somministrazione a dosaggi elevati

Lunghi intervalli di tempo

Dose unica nell'arco della giornata

# Consulenza Infettivologica

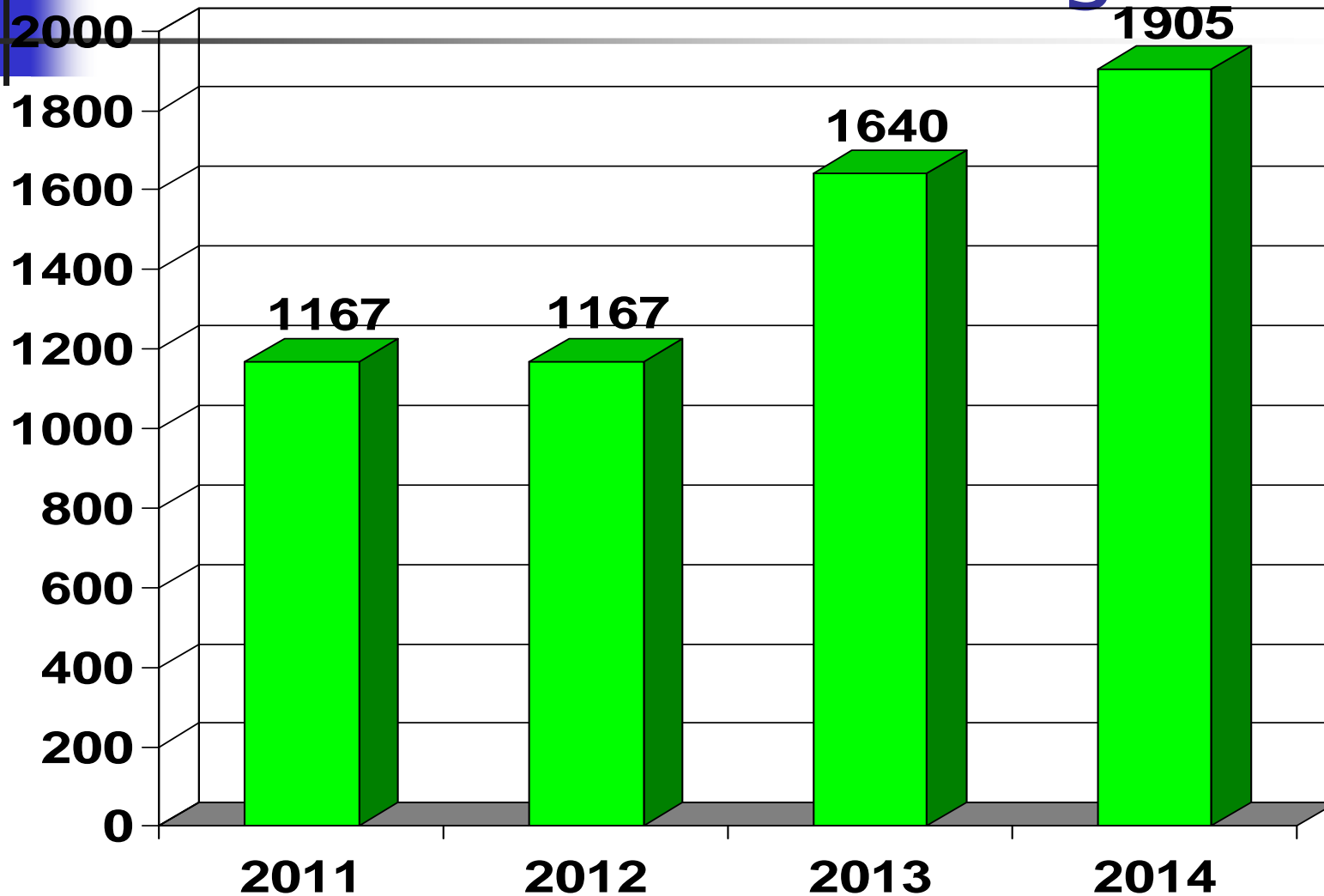


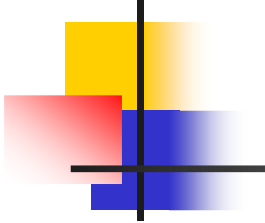
**IMPATTO DELL' ATTIVITA' DI CONSULENZA INFETTIVOLOGICA SULLA MORTALITA' PER SEPSI : INDAGINE EPIDEMIOLOGICA NEGLI ANNI 2011 – 2014**

Libanore M\*, Cultrera R\*, Pantaleoni M\*, Guerzoni F°, Volta CA<sup>§</sup>, Zoppellari R<sup>§</sup>,  
Antonioli PM<sup>+</sup>, Carletti R<sup>^</sup>, Antonelli T<sup>°</sup>, Rossi R<sup>\*\*</sup>

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

# Consulenze infettivologiche



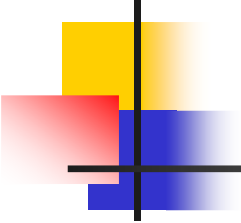


## **Consulenza Infettivologica : migliora l' outcome clinico nella sepsi : 39,8% > 34,1%**

### **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.

# Raccomandazioni locali di terapia delle principali sindromi infettive

- 
- 
- Polmoniti ;
  - Sepsi;
  - Infezioni urinarie complicate;
  - Cute e tessuti molli ;
  - Altre



AZIENDA OSPEDALIERA - UNIVERSITARIA DI FERRARA "ARCISPEDALE ANNA" - POLO DI CONA  
DIPARTIMENTO AD ATTIVITA' INTEGRATA MEDICO

UNITA' OPERATIVA COMPLESSA MALATTIE INFETTIVE

Direttore: Dr. Marco Libanore

### Schemi di Terapia Antibiotica delle principali sindromi infettive di gestione ambulatoriale

#### Infezioni non complicate delle vie urinarie

##### Donna

-Cotrimossazolo (80 + 400 mg) 1 cp x 2 al giorno per 5 giorni ;

oppure

-Nitrofurantoina (100 mg) 1 cp x 4 al giorno per 7 giorni ;

oppure

-Fosfomicina (3 g) 1 busta al giorno, ripetibile il giorno seguente;

##### Uomo

-Ciprofloxacina (500 mg) 1 cp x 2 al giorno per 5 giorni ;

-Cotrimossazolo (80+400 mg) 1 cp x 2 al giorno per 5 giorni ;

##### Prostatite

-Ciprofloxacina (500 mg) x 2 al giorno per 28 giorni ;

oppure

-Cotrimossazolo ( 80 + 400 mg) 1 cp x 2 al giorno per 28 giorni ;



## Faringotonsillite acuta

-Amoxicillina/Clavulanato (1 g) 1 cp x 3 al giorno per 7 giorni ;

oppure

-Cefpodoxime/Cefditoren (200 mg) 1 cp x 2 al giorno per 7 giorni;

Se allergia alle Beta – lattamine

-Claritromicina (500 mg ) 1 cp x 2 al giorno per 7 giorni ;



## Otite media acuta

-Amoxicillina/Clavulanato (1 g) 1 cp x 3 al giorno per 10 giorni ;

oppure

-Cefpodoxime/Cefditoren (200 mg) 1 cp x 2 al giorno per 10 giorni;

Se allergia alle Beta-lattamine

-Levofloxacin (500 mg) 1 cp x 2 al giorno per 10 giorni ;



---

### Riacutizzazione di BPCO di lieve entità

-Amoxicillina/Clavulanato (1 g ) 1 cp x 3 al giorno per 7 – 10 giorni;

Se allergia alle Beta-lattamine

-Claritromicina (500 mg) 1 cp x 2 al giorno per 7 – 10 giorni ;

## Broncopolmonite

### Giovane – adulto

-Amoxicillina/Clavulanato (1 g) 1 cp x 3 al giorno + Claritromicina (500 mg) 1 cp x 2 al giorno per 8 giorni;

Se allergia alle Beta- lattamine ( amoxicillina, penicilline e cefalosporine):

-Levofloxacin (500 mg) 1 cp x 2 al giorno per 8 giorni ;

### Anziano (> 65 anni)

-Amoxicillina/Clavulanato (1 g) 1 cp x 3 al giorno per 8 giorni ;

oppure

-Ceftriaxone (2 g i.m.) / die per 8 giorni ;

Se allergia alle Beta- lattamine ( amoxicillina, penicilline e cefalosporine):

-Levofloxacin (500 mg) 1 cp x 2 al giorno per 8 giorni ;

Se anziano con sospetta legionella:

-Levofloxacin (500 mg) 1 cp x 2 al giorno per 8 giorni ;



## Erisipela o cellulite lieve/moderata :

-Amoxicillina/Clavulanato (1 g ) 1 cp x 3 al giorno per 8 – 10 giorni ;

oppure

-Cefpodoxime/Cefditoren (200 mg) 1 cp x 2 al giorno per 10 giorni;

oppure

se allergia alle Beta - lattamine

-Minociclina/Doxiciclina (100 mg) 1 cp x 2 al giorno per 8 – 10 giorni;



# Polmonite di Comunità (CAP)

---

- Forma severa secondo CURB 65
  - Piperacillina/Tazobactam 4,5 g e.v. 4 al giorno oppure 18 g e.v. in infusione continua, ogni 24 ore, dopo dose carico di 9 g e.v. in 250 ml fisiologica, + Claritromicina 500 mg e.v. x 2 /die per 8 giorni ( se defervescenza entro 48 ore);
    - Se allergia alle  $\beta$  – lattamine
      - Meropenem 1 g e.v. x 4 al giorno + Claritromicina 500 mg e.v. x 2 al giorno, per 8 giorni (se defervescenza entro 48 ore);



# Infezioni vie urinarie

---

- Batteriuria asintomatica : non somministrare antibiotici e non eseguire urinocoltura in assenza di sintomi;
- Cistite nella donna in età fertile:  
Nitrofurantoina 100 mg p.os x 4 volte al giorno per 5 giorni; oppure Cotrimossazolo 960 mg os x 2 al giorno per 5 giorni oppure Fosfomicina 3 g os /die x 2 giorni;
- Cistite nell' uomo ( esclusa concomitanza di prostatite) : Ciprofloxacina 500 mg p.os x 2 al giorno per 5 giorni;



# Miglioramento della prescrizione antibiotica

---

- E' un **processo articolato e complesso**;
- Necessità della **collaborazione interdisciplinare** delle diverse figure professionali, **coordinate dall'infettivologo di riferimento, supportate da un forte mandato istituzionale**;
- E' importante **individuare le criticità**, in rapporto alla situazione epidemiologica e agli orientamenti prescrittivi locali;
- L'attività deve essere **integrata ed interfacciarsi** con l'altra componente fondamentale, **quella deputata al controllo e alla sorveglianza delle infezioni** correlata con l'assistenza sanitaria;
- La Consulenza del clinico, esperto in antibioticotераpia, è **necessaria nel trattamento delle forme MDR** e/o basate sullo impiego delle molecole antimicrobiche complesse;



# Miglioramento della prescrizione antibiotica II°

---

- Necessità di dotarsi di nuovi **sistemi rapidi di diagnostica microbiologica** per passaggio precoce da terapia empirica a terapia mirata;
- Non 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.