



## **Il nuovo gruppo di lavoro OPERA di AIFA**

### **Primi risultati e programma di attività**

Evelina Tacconelli

Malattie Infettive

Infectious Diseases Center for trAnslational Research - Università di Verona



Massimo Antonelli  
Andrea Gori  
Paolo Antonio Grossi  
Carlo Manfredi  
Stefania Stefani  
Mario Tumbarello  
Pierluigi Viale  
Evelina Tacconelli

**AIFA**

Nicola Magrini  
Maria Paola Trotta  
Stefania Spinicelli  
Pietro Mario Erba

## ROAD MAP

- ☐ Obiettivi a breve termine
- ☐ Linee guida per il trattamento delle infezioni causate da batteri Gram-negativi resistenti a multipli antibiotici
- ☐ Attività di supporto al CTS
- ☐ Priorità

- L'ottimizzazione della terapia antibiotica appare quanto mai **urgente** viste le numerose stime che pongono l'Italia tra i Paesi Europei dove **il rischio individuale per ricevere una prescrizione inappropriata di antibiotico o di acquisire una infezione ospedaliera o una infezione causata da batteri resistenti è sostanzialmente più alto** rispetto ad altri Paesi Europei

Essenziale promuovere interventi a vari livelli volti alla ottimizzazione delle prescrizioni, al corretto utilizzo delle nuove molecole di antibiotici in ospedale e alla omogeneizzazione degli indirizzi terapeutici in comunità

OPERA basa l'efficacia dei suoi interventi su **tre pilastri**

- **documenti pragmatici** di indirizzo terapeutico basati sulle evidenze scientifiche
- **eventi educativi** calibrati per tipo di prescrittore
- **rete di strutture ospedaliere ed ambulatori** di comunità che contribuiscono alla disseminazione e alla implementazione degli interventi

1. **Sviluppo di raccomandazioni basate sulle evidenze di terapia antibiotica per il trattamento mirato delle infezioni causate da batteri Gram negativi resistenti agli antibiotici e corretto posizionamento dei nuovi farmaci**
2. Sviluppo di raccomandazioni basate sulle evidenze di terapia antibiotica per il **trattamento empirico** delle infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici
3. Sviluppo di raccomandazioni basate sulle evidenze di terapia antibiotica empirica delle **polmoniti comunitarie** (incluse le situazioni di emergenza sanitaria clinica quali SARS-CoV-2)
4. Organizzazione di una **rete nazionale di centri ospedalieri** in diversi setting assistenziali (reparti di medicina e terapia intensiva), che aderiscono alle indicazioni di OPERA (*centri di eccellenza prescrittiva degli antibiotici*) e contribuiscono alla implementazione e disseminazione delle indicazioni di appropriatezza di utilizzo o interventi e alla ricerca clinica sulla appropriatezza terapeutica

# Linee guida di raccomandazione di terapia antibiotica per le infezioni da batteri Gram-negativi resistenti agli antibiotici secondo metodo GRADE-Adolopment

## **OPERA Expert panel**

E Tacconelli, M Antonelli, A Gori, P Grossi, C Manfredi, S Stefani, M Tumbarello, P Viale  
**AIFA** - N Magrini, M. Trotta, S.Spinicell, P. Erba

## **Segreteria Scientifica**

Università di Verona: Elena Carrara; Nina Auerbach; Lorenza Lambertenghi

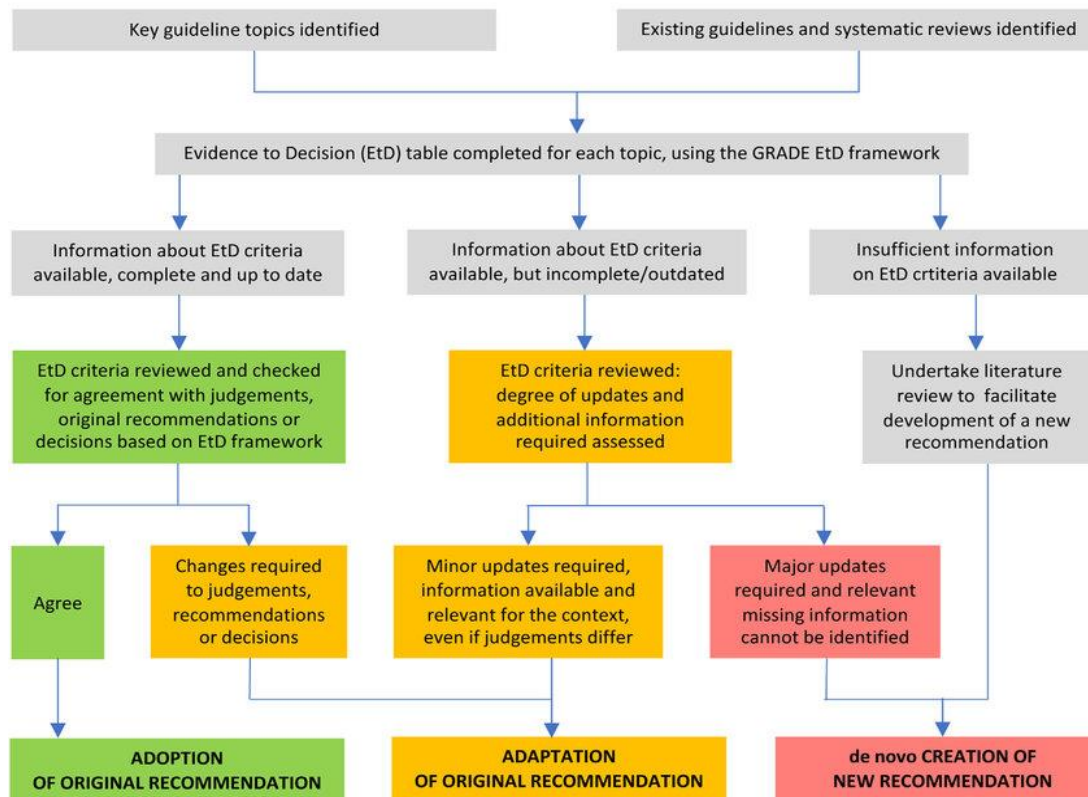
Università di Siena: Chiara Cassol; Ilaria Rancan

Università di Milano: Davide Mangioni; Andrea Lombardi; Riccardo Ungaro

Università Cattolica - Roma: Stefania Postorino; Filippo Bongiovanni; Joel Vargas

Università di Bologna: Renato Pascale; Matteo Rinaldi; Giacomo Fornaro

## GRADE ADOPTION process



- ☐ AGREE II
- ☐ Amster

- ☐ Raccomandazioni basate su evidenza
- ☐ RCT
- ☐ Revisioni sistematiche

## PAZIENTI

Pazienti con un'infezione microbiologicamente documentata

- *Enterobacterales* resistenti alle cefalosporine di terza generazione;
- *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemici;
- *Pseudomonas aeruginosa* DTR (difficult to treat);
- *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemici.

## INTERVENTO

Terapia antibiotica

- monoterapia;
- terapia di combinazione.

## CONFRONTO

Pazienti che ricevono almeno due diversi antibiotici o schemi terapeutici

## OUTCOMES

- Mortalità cruda e/o attribuibile a 30 giorni (o come altrimenti definita dagli studi disponibili);
- Guarigione clinica e microbiologica;
- Durata della degenza (ospedaliera e/o in terapia intensiva);
- Capacità di selezionare batteri resistenti alla terapia post-trattamento.





## Evidenze revisionate

- ☐ CRE: 7 LG - 93 raccomandazioni
  - 8 nuovi studi
- ☐ ESBL-AmpC: 5 LG - 52 raccomandazioni
  - 8 nuovi studi
- ☐ DTA-PA: 4 LG - 35 raccomandazioni
  - 4 nuovi studi
- ☐ CRAB: 8 LG - 26 raccomandazioni
  - 12 nuovi studi

## Discussione finale

- ☐ CRE: 76 raccomandazioni
- ☐ ESBL-AmpC: 52
- ☐ DT-PA: 34
- ☐ CR-AB: 31

- ☐ Colistina
- ☐ Tetracicline
- ☐ Rifamicine
- ☐ Tigeciclina
- ☐ Carbapenemi
- ☐ Fosfomicina (orale ev)
- ☐ Aminoglicosidi
- ☐ Chinoloni
- ☐ Cotrimossazolo
- ☐ Nitrofurantoina
- ☐ Piperacillina tazobactam
- ☐ Cefepime
- ☐ Ceftolozane-tazobactam
- ☐ Ceftazidime-avibactam
- ☐ Cefiderocol
- ☐ Meropenem-vaborbactam

- ☐ Quadri clinici definiti chiaramente per tipo di paziente e tipo di infezione (e per severità)
- ☐ Declinazione delle raccomandazioni sulla base dei quadri di co-resistenza
- ☐ Stratificazione delle raccomandazioni in base all'impatto ecologico del farmaco (non solo prima e seconda linea)
- ☐ Ruolo definito degli antibiotici tradizionali
- ☐ Criteri per utilizzo delle molecole di più recente sviluppo in termini di stewardship
- ☐ Inclusione criteri AWARE nelle raccomandazioni per facilitare audit e reporting dei team di stewardship
- ☐ Raccomandazioni calibrate sulla disponibilità di test molecolari avanzati di tipizzazione
- ☐ Indicazioni alla combinazione
- ☐ Integrazione di considerazioni di 'good practice' di microbiologia nelle raccomandazioni

1. Sviluppo di raccomandazioni basate sulle evidenze di terapia antibiotica per il trattamento mirato delle infezioni causate da batteri Gram negativi resistenti agli antibiotici e corretto posizionamento dei nuovi farmaci
2. Sviluppo di raccomandazioni basate sulle evidenze di terapia antibiotica per il **trattamento empirico** delle infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici
3. Sviluppo di raccomandazioni basate sulle evidenze di terapia antibiotica empirica delle **polmoniti comunitarie** (incluse le situazioni di emergenza sanitaria clinica quali SARS-CoV-2)
4. Organizzazione di una **rete nazionale di centri ospedalieri** in diversi setting assistenziali (reparti di medicina e terapia intensiva), che aderiscono alle indicazioni di OPERA (*centri di eccellenza prescrittiva degli antibiotici*) e contribuiscono alla implementazione e disseminazione delle indicazioni di appropriatezza di utilizzo o interventi e alla ricerca clinica sulla appropriatezza terapeutica

## RETE DI CENTRI OSPEDALIERI ED AMBULATORI DI COMUNITÀ PER LA TERAPIA ANTIBIOTICA

- 01 I centri partecipanti dovranno essere in grado di soddisfare **requisiti minimi** per la **sorveglianza** microbiologica dell'antibiotico resistenza e del consumo di antibiotici e nel condurre attività di *stewardship* antibiotica (**elementi «core» dei processi di stewardship** identificati da AIFA)
- 02 I centri faranno domanda di inclusione tramite un'**applicazione formale** che verrà valutata ed approvata dal tavolo di coordinamento (checklist prestabilita)
- 03 I centri di OPERA svolgono un ruolo essenziale come **centri di formazione e disseminazione** per strutture piu' piccole
- 04 Si impegnano ad implementare le indicazioni essenziali per un corretto uso della terapia antibiotica nei loro reparti e strutture afferenti, e **partecipano ad attività di audit and feedback** per verificare l'aderenza alle raccomandazioni e la **raccolta di indicatori per l'appropriatezza prescrittiva**
- 05 Se selezionati anche come centri di ricerca effettueranno un **training online periodico** per garantire che l'esecuzione degli studi clinici sia sempre effettuato con il massimo rigore scientifico

- L'obiettivo di OPERA è quello di selezionare all'interno della rete di centri clinici **una rete di centri di ricerca multidisciplinare (prevenzione, diagnosi e terapia) che funga da piattaforma per gli studi di ottimizzazione della terapia antibiotica (con particolare attenzione ai soggetti fragili) e si attivi rapidamente in situazioni di emergenza** come la pandemia da SARS-CoV-2.
- La costituzione di una rete nazionale di strutture ospedaliere e di comunità per l'esecuzione di studi clinici e' un elemento essenziale per **un cambio radicale della cultura medica italiana nel campo dell'utilizzo della terapia antibiotica**.
- OPERA rappresenta quindi un progetto di **trasformazione sostenibile della pratica di ricerca clinica infettivologica in Italia** che, attualmente frammentata e non coordinata, se non rinnovata, non è più adatta a garantire una risposta efficace alla emergenza della resistenza agli antibiotici.

# Supporto al CTS

- ☐ Il gruppo OPERA riceve richiesta di consulenza su specifiche questioni inerenti valutazioni o rivalutazioni di antibiotici
- ☐ Revisionata evidenza scientifica per rifaximina e place in therapy di delafloxacina



- La prevalenza di **infezioni resistenti agli antibiotici** e di **infezioni ospedaliere** sono indicatori di **qualità delle cure** mediche
- Non è più accettabile che i diritti in termini di **qualità delle cure non siano equivalenti nei diversi Paesi Europei** e che l'Italia sia ancora considerata il Paese a più alto rischio
- Chiaramente **le iniziative varate fino ad oggi in Italia non state sufficienti** a modificare l'andamento delle prescrizioni a livello ospedaliero ed hanno solo in minima parte influenzato le comunitarie e le infezioni ad esse correlate

- ❑ E' necessaria quindi una **risposta forte** e a livello nazionale che includa non solo lo sviluppo di raccomandazioni per una prescrizione appropriata (ospedale e comunitaria) ma anche di audit e di feedback (**ed eventuali penalizzazioni**) a livello regionale e nazionale
- ❑ OPERA contribuisce a breve termine con **raccomandazioni specifiche di *place in therapy*** e di **terapia empirica** e con la **creazione di una rete nazionale di centri** che concorrono alla diffusione delle indicazioni AIFA e partecipano alla produzione di evidenza di buona qualità.
- ❑ E' necessario però che il cambiamento come atto rivoluzionario includa un **ripensamento serio dell'atto prescrittivo** (sia a livello di popolazione che di animali) come **momento scevro da ogni possibile conflitto di interessi**, **totalmente basato sulle evidenze e su un approccio consapevole per la protezione delle nuove molecole** per garantire una riduzione del rischio di ulteriore diffusione di batteri resistenti agli antibiotici, anche in Italia

evelina.tacconelli@univr.it

[aifa.gov.it](http://aifa.gov.it)

