

Raccomandazioni terapeutiche per ridurre l'impatto della resistenza agli antibiotici: l'esperienza di AIFA OPERA

Evelina Tacconelli

Direttore Malattie Infettive

Dipartimento Diagnostica e Sanità Pubblica Eccellenza 2023-2027

Università di Verona

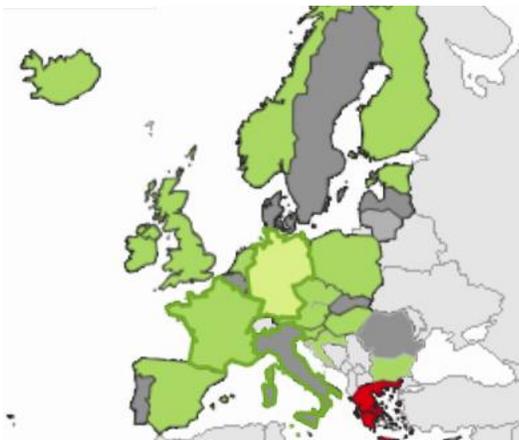
Presidente EUCIC

- L'utilizzo di antibiotici è la causa piu' frequente di selezione di batteri resistenti alla terapia che causano infezioni ad alto impatto sulla qualità della vita e in taluni casi anche sulla sopravvivenza dei pazienti
- In Italia la maggior parte degli antibiotici viene **utilizzata a livello territoriale** (15 DDD/1.000 abitanti/giorno rispetto a circa 1 DDD/1.000 in ospedale) con un **gradiente di utilizzo che aumenta da Nord a Sud** (rapporto AIFA OSMED 2021)
- L'implementazione e diffusione dei programmi di **corretto uso della terapia antibiotica in Italia è ai livelli piu' bassi in Europa (medesima valutazione di Latvia, Polonia e Lituania)**
- La **prevenzione delle infezioni ospedaliere** (65% delle infezioni resistenti agli antibiotici) **è ai livelli piu' bassi in Europa (medesima valutazione di Romania)**

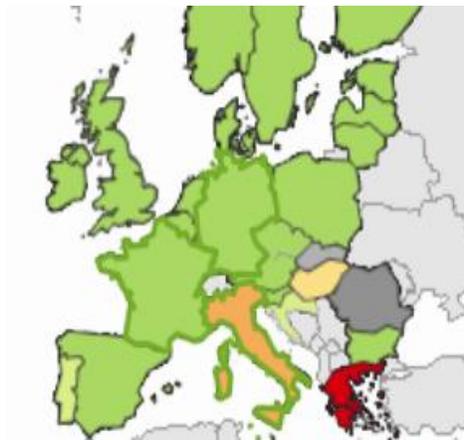
Rapporto 2020 del Centro Europeo per il Controllo delle Malattie Trasmissibili (ECDC)

- Per quanto riguarda il profilo di resistenza l'Italia si colloca al quinto posto tra i Paesi ad alto reddito per indice di resistenza agli antibiotici subito dopo Latvia, Irlanda, Slovacchia e Spagna
- I dati raccolti da ECDC per le infezioni invasive per il 2021 documentano una situazione molto critica e stabile rispetto al 2020

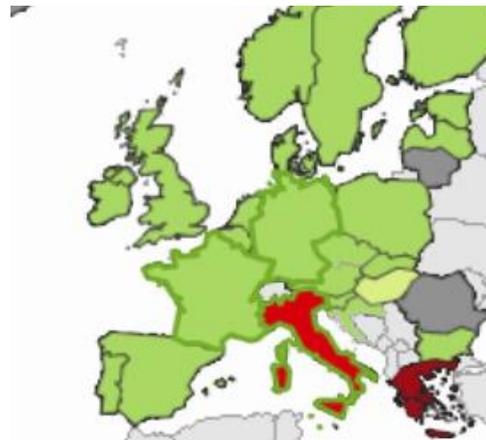
Klebsiella resistente ai carbapenemi: 2005



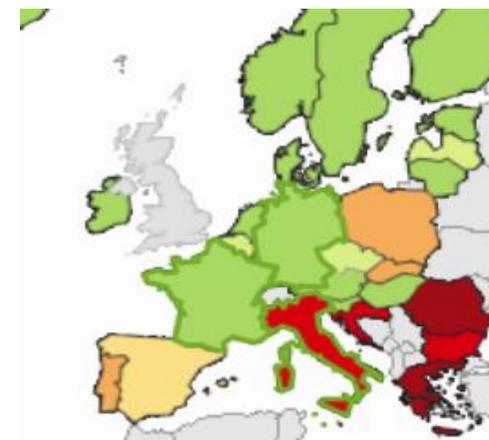
Klebsiella resistente ai carbapenemi: 2010



Klebsiella resistente ai carbapenemi: 2011



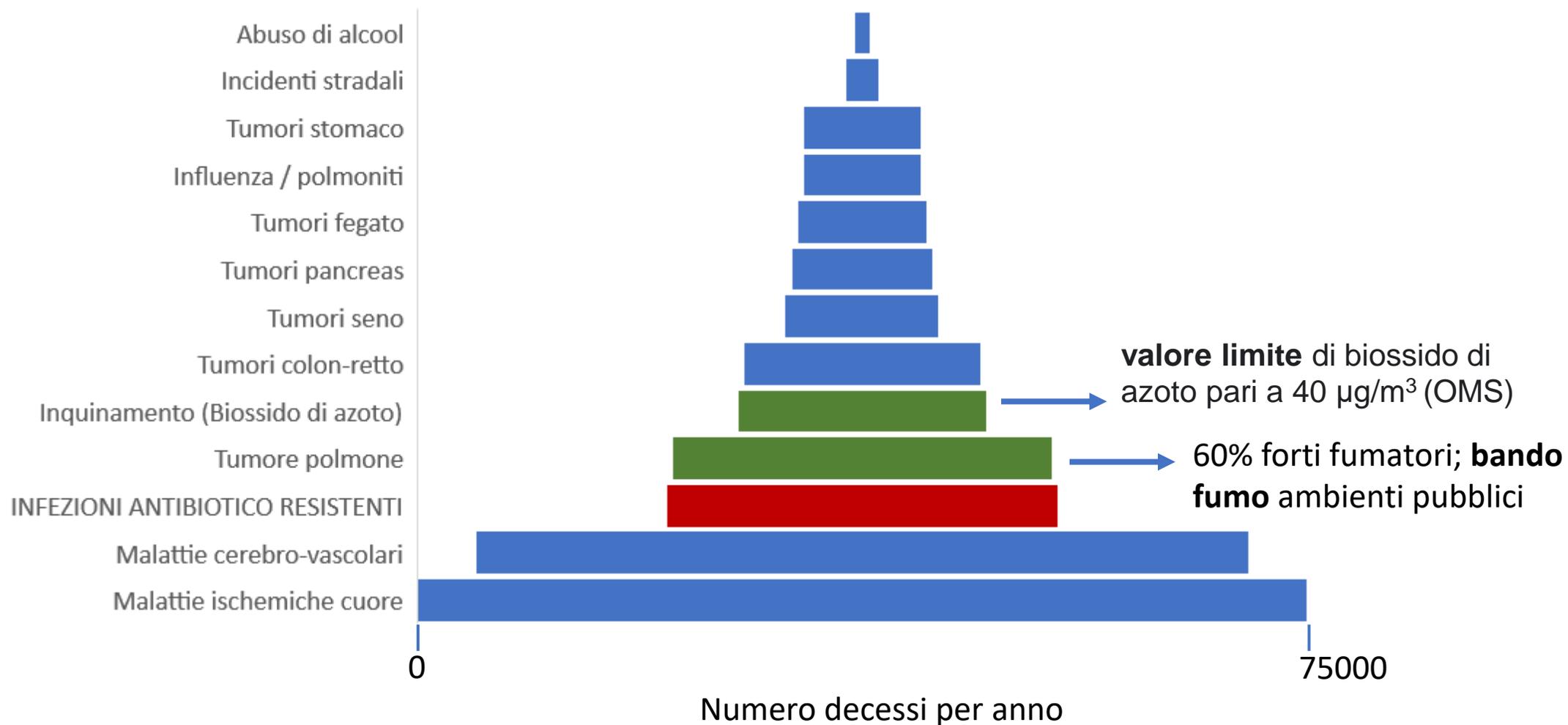
Klebsiella resistente ai carbapenemi: 2021



Confronto della prevalenza delle infezioni con Francia e Germania: le linee dei due Paesi non si vedono in quanto i numeri sono «troppo» bassi rispetto all'Italia...

Cosa è stato fatto in Italia tra il 2010 e 2021? O cosa hanno fatto gli altri Paesi Europei tra il 2010 ed il 2021 che in Italia non è stato fatto?

Decessi annuali in Italia attribuibili a malattie /eventi prevenibili in maniera sostanziale



1. Incompleta aderenza al lavaggio delle mani
2. Prescrizioni di antibiotici non necessarie
3. Prescrizioni di antibiotici a dosaggio errato
4. Prescrizioni di antibiotici con durata errata
5. Incompleta aderenza ai protocolli per la gestione dei cateteri venosi e urinari
6. Uso eccessivo di cateteri urinari
7. Mancanza di team dedicati alla prescrizione antibiotica in ogni ospedale
8. Mancanza di corsi dedicati obbligatori per la laurea in medicina e chirurgia
9. Mancanza di corsi dedicati obbligatori nelle specializzazioni
10. Profilassi chirurgica impropria per molecola e durata
11. Mancanza di controlli e trasparenza su eventi educativi gestiti da case farmaceutiche
12. Mancanza di dati di sorveglianza diffusi in tutte le Regioni

SONO CAUSE CORREGGIBILI?

- **SI**

TUTTE?

- **SI**

Esistono limiti /valori «minimi» consigliati a livello internazionale per monitorare e ridurre il fenomeno della resistenza agli antibiotici?

- Consumo gel alcolico per il lavaggio delle mani differenziato per tipo di reparto
- Percentuale di antibiotici che selezionano meno resistenza rispetto a quelli ad alto impatto sul microbioma del paziente

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

Membri AIFA: Nicola Magrini, Maria Paola Trotta, Stefania Spinicelli, Pietro Erba

Segreteria Scientifica: Elena Carrara

Supporto allo sviluppo delle raccomandazioni terapeutiche per le infezioni da Gram negativi multi-resistenti

Segreteria scientifica: Lorenza Lambertenghi; Chiara Cassol; Ilaria Rancan; Davide Mangioni; Andrea Lombardi; Riccardo Ungaro; Stefania Postorino; Filippo Bongiovanni; Joel Vargas; Renato Pascale; Matteo Rinaldi; Giacomo Fornaro

Supporto alla sviluppo delle raccomandazioni per la Medicina di Base

Anna Maria Marata

SIMG

FIMMG

- 1. Linee guida di terapia per infezioni causate da batteri Gram negativi resistenti agli antibiotici per i medici ospedalieri e di medicina generale**
- 2. Supporto alla traduzione delle raccomandazioni OMS per utilizzo corretto degli antibiotici**
- 3. Raccomandazioni terapeutiche per il trattamento delle 10 infezioni piu' comuni trattate dal medico di medicina generale e pediatra di libera scelta basate sulle indicazioni OMS calibrate sulla situazione epidemiologica italiana e disponibilità diagnostiche e terapeutiche**
- 4. Sviluppo di una App dedicata alla corretta prescrizione della terapia antibiotica**
- 5. Supporto al CTS per la definizione del posizionamento dei nuovi antibiotici**

1. Le raccomandazioni sono **calibrate sulla disponibilità in Italia di farmaci e diagnostici**. Le raccomandazioni non hanno quindi ostacoli invalicabili alla loro implementazione.
2. Le raccomandazioni sono in **italiano**.
3. Le raccomandazioni sono prodotte con una attenta considerazione dell'**effetto degli antibiotici sulla composizione del microbioma cutaneo, intestinale e polmonare**.
4. Le raccomandazioni terapeutiche sono sviluppate non solo per l'ospedale ma anche per la Medicina Generale e la Pediatria di comunità dove si verifica il piu' alto consumo di antibiotici.
5. Lo sviluppo di una App dedicata alla corretta prescrizione della terapia antibiotica faciliterà la disseminazione e utilizzo.
6. Il metodo sviluppato da AIFA OPERA per lo sviluppo delle linee guida permetterà un rapido aggiornamento delle raccomandazioni ogni volta che una nuova evidenza sia disponibile.

Bronchite

Definizione

Infiammazione autolimitante della trachea e dei bronchi caratterizzata da tosse persistente +/- febbre (≥ 38 °C), generalmente causata da un'infezione virale

GLI AGENTI EZIOLOGICI SONO QUELLI DI RISCONTRO PIU' FREQUENTE IN ITALIA

Agenti patogeni più probabili

Virus respiratori:

- Rhinovirus
- Virus dell'influenza (A e B)
- Virus parainfluenzale
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Virus respiratorio sinciziale
- Metapneumovirus
- Adenovirus
- Altri virus respiratori

SEGNALATE TUTTE LE SITUAZIONI IN CUI LA PRESCRIZIONE ANTIBIOTICA NON È NECESSARIA E FORNITE INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO SINTOMATICO

Nessuna terapia antibiotica

- Trattamento sintomatico
- Broncodilatatori (in caso di dispnea), agenti mucolitici o antitussivi, possono essere presi in considerazione in base ai protocolli locali e alle preferenze del paziente

I pazienti devono essere informati che:

- La maggior parte dei casi è autolimitante e a eziologia virale
- La tosse può durare diverse settimane

Importante:

- Una urinocoltura positiva in un paziente asintomatico indica colonizzazione batterica (batteriuria asintomatica) e non richiede trattamento antibiotico se non in donne in gravidanza o in pazienti sottoposti a procedure urologiche in cui è previsto sanguinamento.
- L'assenza di leucociti urinari ha un buon valore predittivo negativo (per infezione), mentre il valore predittivo positivo della leucocituria è più incerto

R_x Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.

Ibuprofene 200-400 mg q6-8h (max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene) 500 mg-1 g q4-6h (max 4 g/die)
• **Insufficienza epatica/cirrosi:** max 2 g/die

R_x Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico **non è raccomandato e deve essere evitato** in quanto non ci sono evidenze di beneficio clinico rilevante e c'è rischio di effetti collaterali causati dagli antibiotici



Test microbiologici

Di solito non necessari; prendere in considerazione i test per il virus dell'influenza o per SARS-CoV-2 (es. nella stagione influenzale o in focolai sulla base del rischio, della situazione epidemiologica e dei protocolli locali)



Altri test di laboratorio

Di solito non necessari



Imaging

Di solito non necessario



Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

VENGONO RIPORTATE LA DURATA DELLA TERAPIA E SE GLI ESAMI DIAGNOSTICI SONO INDICATI O MENO

VENGONO
RACCOMANDATI
FARMACI
EFFICACI PER I
PATOGENI PIU'
COMUNI IN
ITALIA
CERCANDO DI
SELEZIONARE GLI
ANTIBIOTICI A
MINORE
IMPATTO SULLE
RESISTENZE
INCLUSE TERAPIE
TOPICHE SE
POSSIBILE

R_x Trattamento antibiotico

L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico è di ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica in contesti di endemia (tuttavia, dopo i 21 anni il rischio di febbre reumatica è minore).

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

 Amoxicillina 1 g q8h **ORALE**

Seconda scelta

 Cefalexina 1 g q12h **ORALE**

OPPURE

 Claritromicina 500 mg q12h **ORALE**

GAS è universalmente sensibile alla penicillina, mentre la resistenza ai macrolidi è comune in alcuni contesti.

R_x Trattamento antibiotico

Nella maggior parte dei casi non è richiesto un trattamento antibiotico (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici).
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Prima scelta

 Amoxicillina 1 g q8h **ORALE**

Seconda scelta

 Amoxicillina+acido clavulanico 875 mg+125 mg q8h **ORALE**



Trattamento topico

Impetigine non bollosa localizzata: Il trattamento topico è preferibile rispetto a un antibiotico orale, quando possibile. Ad esempio, un ciclo di 5 giorni con un unguento di mupirocina 2% oppure con acido fusidico crema.

R_x Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione



Amoxicillina+acido clavulanico (875 mg+125 mg)
q8h **ORALE**
Durata del trattamento: 3-5 giorni

Terapia attiva contro alcuni batteri produttori di ESBL

OPPURE



Nitrofurantoina **ORALE**
• 100 mg q12h (formulazione a rilascio modificato)
• 50-100 mg q6h (formulazione a rilascio immediato)
Durata del trattamento: 5 giorni

Principale farmaco raccomandato per le infezioni del tratto urinario inferiore e attivo contro alcuni batteri produttori di ESBL

OPPURE



Sulfametossazolo+trimetoprim 800 mg+160 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento: 3 giorni

La resistenza è elevata nei ceppi che producono ESBL

OPPURE



Fosfomicina-trometamolo 3 g in dose singola
ORALE

Principale farmaco raccomandato per le infezioni del tratto urinario inferiore e attivo contro alcuni batteri produttori di ESBL

Nota: L'uso dei **fluorochinoloni non è raccomandato** e deve essere evitato nella terapia empirica delle infezioni del tratto urinario inferiore.

Quando la percentuale di germi resistenti ad un antibiotico è >20% non ne è raccomandato l'uso empirico per l'elevato rischio di insuccesso. In Italia la percentuale di E. coli resistenti ai chinoloni è attualmente del 32,5%.

FARMACI IN LINEA CON RACCOMANDAZIONI PNCAR E OBIETTIVI NAZIONALI



Prevenzione

- Ridurre il consumo di zucchero
- Prevenire l'accumulo di placca dentale con una regolare pulizia dentale e una buona igiene orale; il fluoro è importante perché rinforza lo smalto dei denti rendendolo più resistente alla carie
- Smettere di fumare

INDICAZIONI SU
INTERVENTI NON
FARMACOLOGICI CHE
POSSONO CONTRIBUIRE
A RIDURRE I CASI CHE
NECESSITANO DI
TERAPIA ANTIBIOTICA



Nelle indicazioni terapeutiche si è ritenuto di suggerire un dosaggio di 1 g q8h per amoxicillina e 875 mg+125 mg per amoxicillina-acido clavulanico, sulla base delle evidenze scientifiche per il trattamento della otite media grave.

DOSAGGIO



- Le raccomandazioni inerenti la diagnostica sono state rielaborate sulla base della prevalenza della febbre reumatica in Italia.
- La fenossimetilpenicillina, scarsamente disponibile in Italia, non è stata inclusa fra i suggerimenti terapeutici.

DISPONIBILITA' FARMACI



- Le indicazioni inerenti la diagnostica e l'imaging sono state rielaborate sulla base delle opzioni diagnostiche disponibili nel territorio e dell'incidenza delle tubercolosi in Italia e si riferiscono alle forme con andamento non grave, che non richiedono un ricovero ospedaliero.
- La fenossimetilpenicillina, scarsamente disponibile in Italia non è stata inclusa come prima linea.
- Nelle opzioni di imaging si include l'ecografia del torace perchè ha dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'RX torace nella polmonite acquisita in comunità.
- Si è ritenuto di includere nelle raccomandazioni per la terapia combinata con claritromicina, anche l'azitromicina per analogia di spettro di azione e praticità della mono somministrazione giornaliera.

DIAGNOSTICA E ORGANIZZAZIONE ATTIVITA' MMG E RSA



- La cloxacillina è stata sostituita con flucloxacillina sulla base della disponibilità del farmaco sul territorio.
- Sulla base delle indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per la amoxicillina +acido clavulanico in Italia, si è ritenuto di suggerire un dosaggio di 875 mg+125 mg mantenendo l'intervallo di somministrazione ogni 8 ore.
- Sulla base delle indicazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per la cefalexina in Italia, si è ritenuto di suggerire un dosaggio di 1g ogni 12 ore invece che 500 mg ogni 8 ore.

COERENZA CON APPROVAZIONE ANTIBIOTICI ITALIA

Attenzione politica («L'Italia non è una Repubblica delle banane»): tutte gli interventi piu' importanti per il controllo delle infezioni resistenti agli antibiotici devono essere resi obbligatori in tutti gli ospedali italiani e presso i centri della Medicina di Base ed associati ad adeguate risorse economiche e di personale

- Sorveglianza attiva in tempo reale delle resistenze
- Sorveglianza attiva in tempo reale del consumo di antibiotici in ospedale e comunità
- Obbligo di aderenza ai protocolli di lavaggio delle mani con audit a sorpresa che possono limitare l'accreditamento di una struttura
- Obbligo di istituzione dei team per la stewardship degli antibiotici in tutti gli ospedali e a livello regionale per i MMG
- Programmi educativi indipendenti obbligatori
- Raccomandazioni nazionali di terapia antibiotica diffusi

Se non morire a causa dell'inquinamento è considerato un diritto del cittadino italiano perché non lo è' non morire a causa di una sepsi resistente agli antibiotici post intervento chirurgico?

Evelina.Tacconelli@univr.it