

La sfida della resistenza antimicrobica

Francesco Menichetti, MD

Ordinario di Malattie Infettive, Università di Pisa

Direttore, UOC Malattie Infettive, Ospedale Cisanello, Pisa

Presidente, Gruppo Italiano Stewardship Antimicrobica (GISA)

Audizione sulla AMR

XII Commissione, Affari Sociali

Camera dei Deputati

Roma, 11 luglio 2019



Stima della mortalità correlata all' antibiotico-resistenza

**L' antibiotico-resistenza è
direttamente correlata
all' utilizzo di antibiotici**

Tetanus

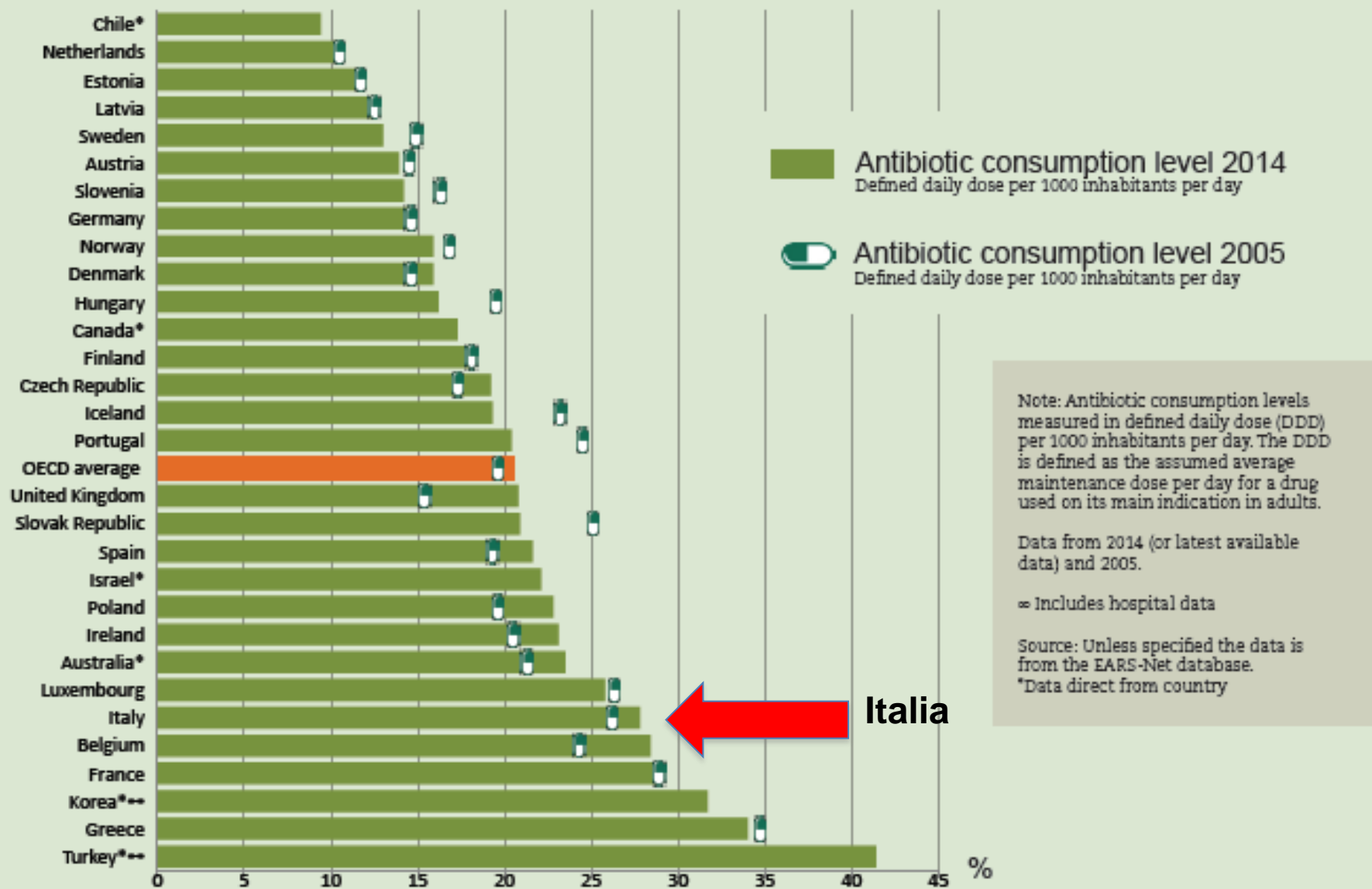
AMR in 2050
10 million

Diarrhoeal
disease
1.4 million

Diabetes
1.5 million

120,000

Consumo di antibiotici, Europa



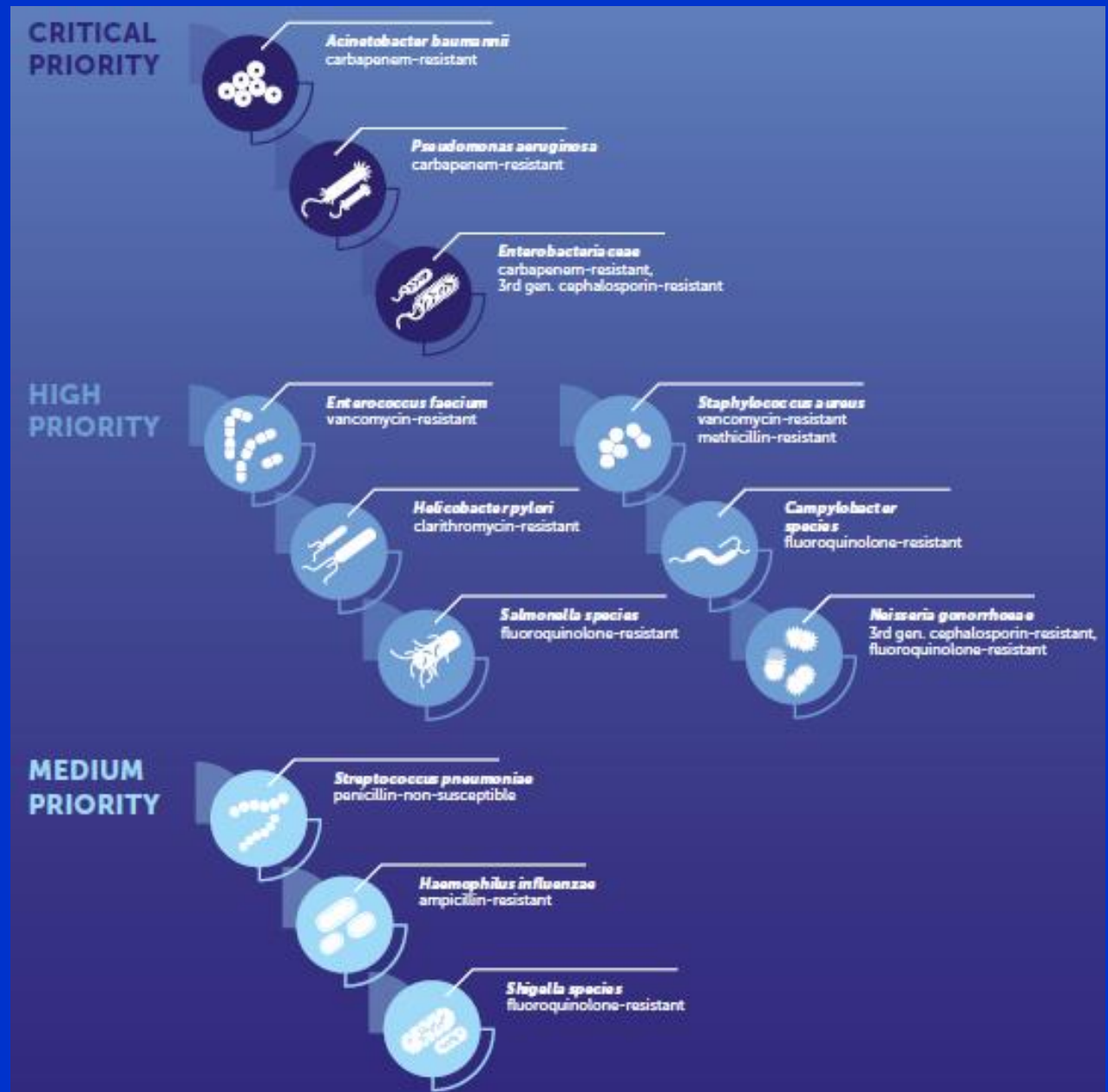
Antibiotico-resistenza, Europa



OMS: LISTA PATOGENI DIFFICILI

A.baumannii
P.aeruginosa
CRE strains
VRE
S.aureus
H.pylori
Campylobacter
Salmonella
N.gonorrhoea
S.pneumoniae
H.influenzae
Shigella

WHO, February 2017



IMPATTO DELLA RESISTENZA ANTIMICROBICA SULLA SOPRAVVIVENZA DEL PAZIENTE

Below is a table summarising available data on differences in death rates (mortality) between resistant and sensitive bacteria.

Bacteria	Death rate <i>resistant strain</i>	Death rate <i>sensitive strain</i>
<i>E. coli</i> ²³	32%	17%
<i>A. baumannii</i> ²⁵	16.4%	5.4%
<i>A. baumannii</i> ¹⁹	53.8%	31.0%*
<i>K. pneumoniae</i> ²⁶	42.9% (CRKP)	18.9%
<i>K. pneumoniae</i> ²⁷	43.8% (CRKP)	12.5%
<i>K. pneumoniae</i> ¹⁰	38%	12%
<i>S. aureus</i> ²⁸	36.4% (MRSA)	27.0%
<i>S. aureus</i> ¹⁴	23.6% (MRSA)	11.5%

Table 2: Comparison of death rates (mortality) in patients with resistant or sensitive strains of bacteria. *=not fully sensitive.

Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis

*Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleesschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group**

	N° mediano infezioni	N° mediano morti attribuibili
Totale area OCSE	671.689	33.110
Italia	201.584	10.762

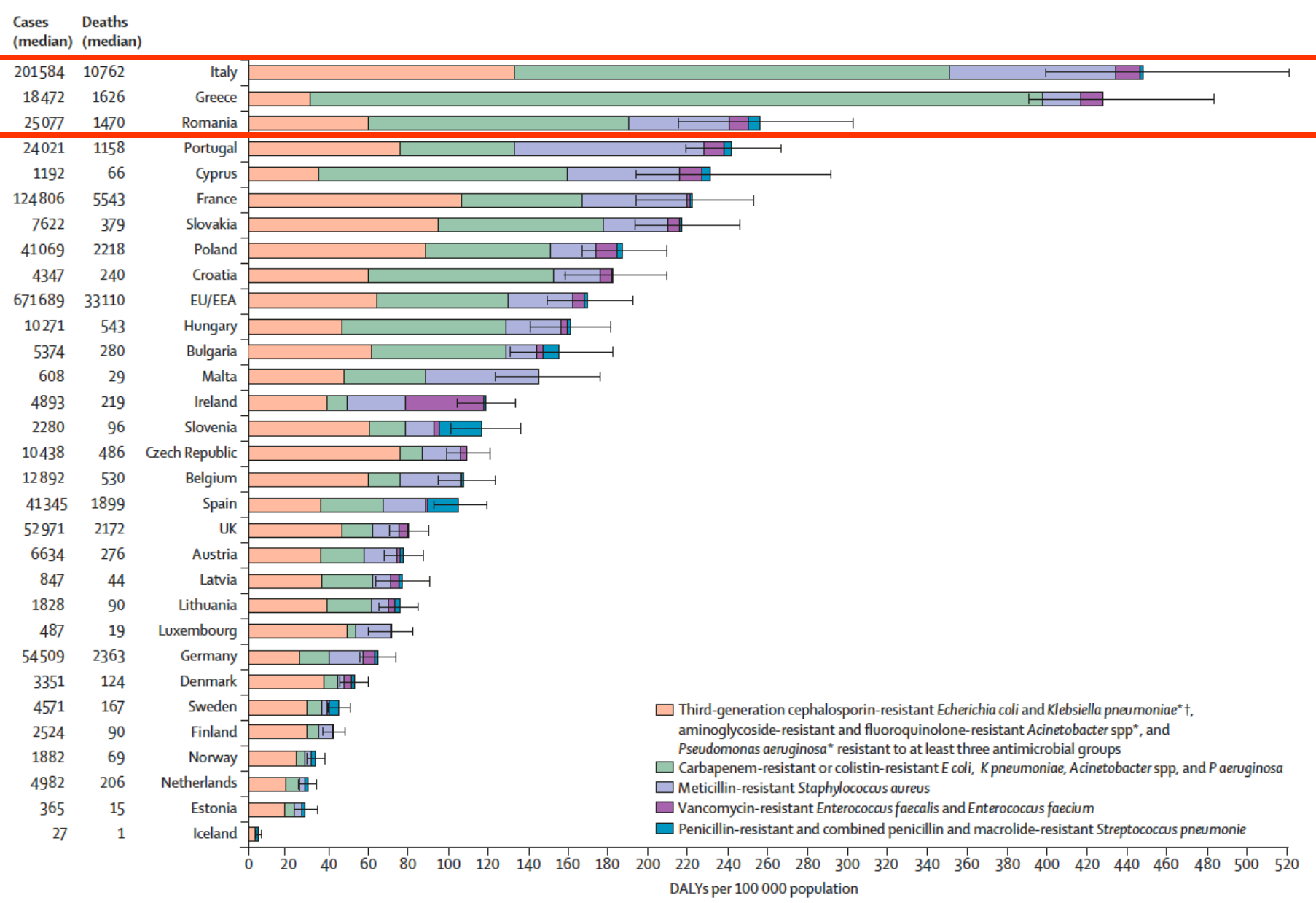


Figure 3: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015

Error bars are 95% uncertainty intervals. Greece did not report data on *S. pneumoniae* isolates to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network in 2015. DALY rates are age-standardised to limit the effect of demographic differences across countries; numbers of cases and deaths are not age-standardised. DALYs=disability-adjusted life-years. *Excludes those resistant to carbapenem or colistin. †In 2015, most of the third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* (88.6%) and *K. pneumoniae* (85.3%) isolates reported to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network produced an extended-spectrum β -lactamase.⁹

NDM epidemic, Tuscany 2018-2019

- Nov. 2018, mainly Tuscany North-West area
- Bacteremia 102 patients
- Deaths at 30 days: 38 patients
- Overall mortality: 37%
- Rectal Colonization: > 800
- *K.pneumoniae* (clonal spread), few *E.coli*
- Susceptible to: Aztreonam-Avibactam, Colistin (100%)
Fosfomycin, Tygeciline (80%)
- AZTREONAM+CEFTAZIDIME AVIBACTAM

NDM epidemic, Tuscany 2018-2019

I casi settimana per settimana



Casi di isolamento di NDM dal sangue novembre 2018 - agosto 2019 (75 batteriemie)

AOU Careggi	1
AOU Pisana	31
AOU Senese	1
Ospedale Pediatrico Apuano	1
Centro Riabilitazione Terranuova B.	1
Ospedale San Jacopo Pistoia	1
Osp. SS. Cosma e Damiano - Pescia	1
Civile Cecina (LI)	3
Civile Piombino (LI)	1
Osp. F.Lotti Pontedera (PI)	3
Ospedale San Luca - Lucca	2
Ospedale Unico "Versilia"	8
Presidio di riabilitazione cardiologica - Volterra	6
Osp. Riuniti Livorno	9
Osp. S. Francesco - Barga	1
Osp. S. Maria Maddalena - Volterra	1
Nuovo Osp. Apuane - Massa	4



World Health

MINISTERO DELLA SALUTE
Piano Nazionale per il Contenimento
della Antimicrobico-Resistenza
PNCAR (novembre 2017)

Decalogo GISA: azioni prioritarie

Prevenzione primaria e secondaria delle infezioni

- Vaccinazioni nell'adulto e nell'ospite immunocompromesso
- Profilassi antibiotica in chirurgia e nei pazienti a rischio

Controllo della diffusione delle infezioni e dell'AMR

- Infection control

Prevenzione dell'antibiotico-resistenza

- Controllo dell'uso degli antibiotici negli animali e nel cibo
- Uso appropriato degli antibiotici nell'uomo (ASP)

Prevenzione delle infezioni batteriche: Vaccinazioni per adulti ed immunocompromessi

Influenza, inattivato (R)

Pneumococco 13/23 (R)

- **Adulti > 65 anni**
- **Adulti > 19 anni in base a patologie od altre indicazioni:**
*Insufficienza renale, cardiopatie e malattie polmonari croniche, alcolismo, epatopatie croniche, **personale sanitario, MSM***
- **HIV/AIDS**
- **Tumori**
- **Trapianto di midollo osseo**
- **Trapianto di organo solido**
- **Malattie infiammatorie croniche o terapie immunosoppressive**
- **Asplenia, anemia falciforme, impianti cocleari, liquorrea**

R: raccomandato

Profilassi antibiotica in chirurgia

- **La profilassi pre-chirurgica riduce il rischio di infezioni**
- **Il timing è cruciale**
- **La profilassi deve utilizzare antibiotici a spettro ristretto**
- Controllo dell'aderenza alle linee-guida nazionali
- Sistema di sorveglianza nazionale degli eventi avversi, incluso il *C. difficile*
- Programmi educazionali per aumentare l'attenzione agli eventi avversi legati a un inappropriato uso degli antibiotici nella profilassi chirurgica, antibiotico-resistenza inclusa.

Infection control: le buone pratiche assistenziali

- Il controllo delle infezioni è una priorità chiave per il sistema sanitario a livello nazionale e regionale
- Campagne di informazione rivolte agli amministratori ospedalieri per aumentare la conoscenza del problema e definire **delle competenze di base sul controllo delle infezioni e l'antibiotico-resistenza per tutto il personale sanitario e di assistenza**
- Migliorare i progetti del Ministero della Salute: **igiene delle mani, aderenza alle misure di prevenzione e controllo**, controllo dell'MRSA, sorveglianza di *C. difficile* e CRE.
- Implementare un diffuso utilizzo dei **programmmi di sorveglianza CCM delle infezioni del sito chirurgico e delle infezioni in Terapia Intensiva**

Il metodo più efficace per prevenire la trasmissione delle infezioni



Precauzioni da contatto



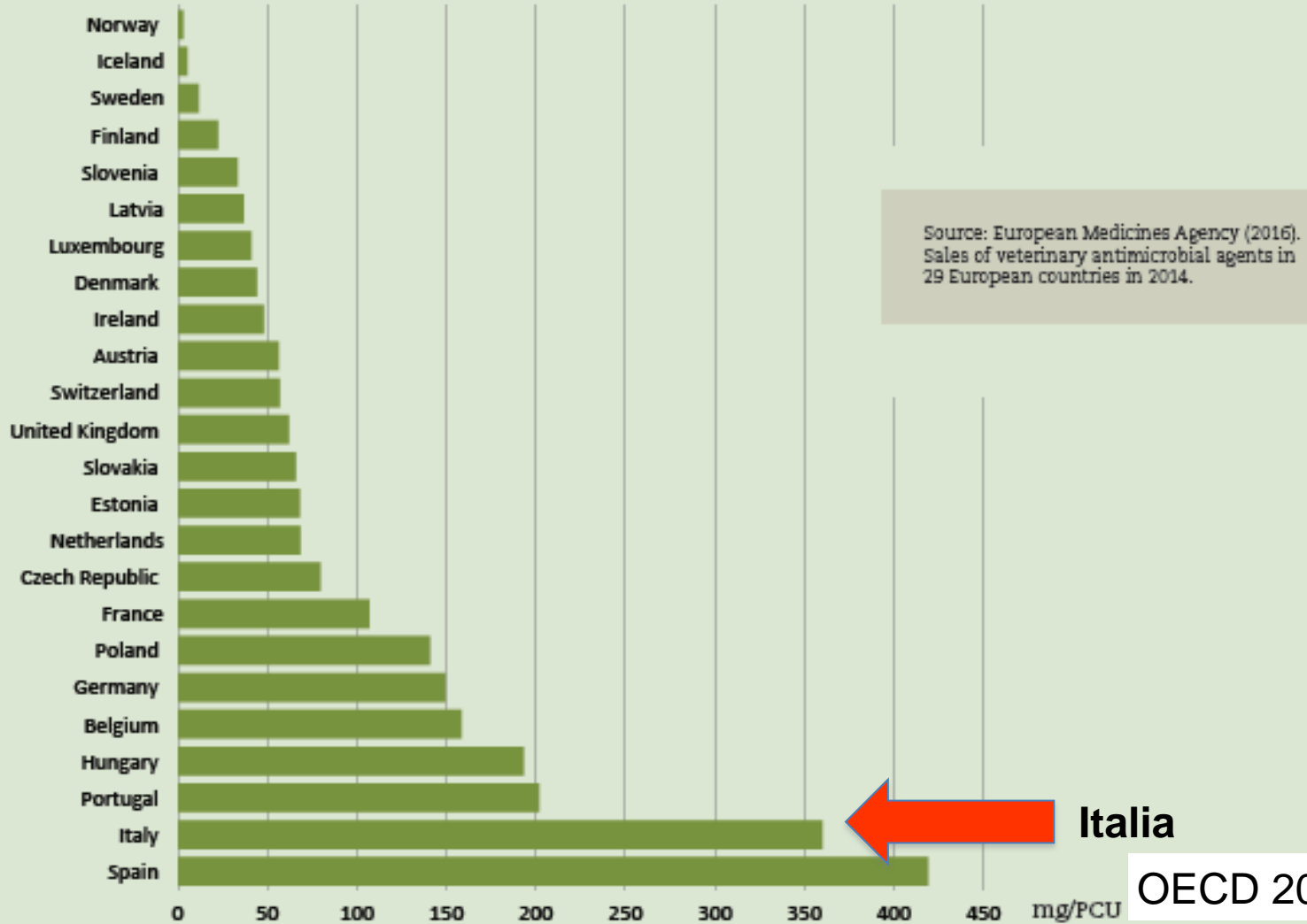
*Pazienti con
infezione/colonizzazione
e da MDR*

**MRSA, VRE, *C. difficile*,
CRE**

***Sovracamici e guanti;
presidi dedicati***

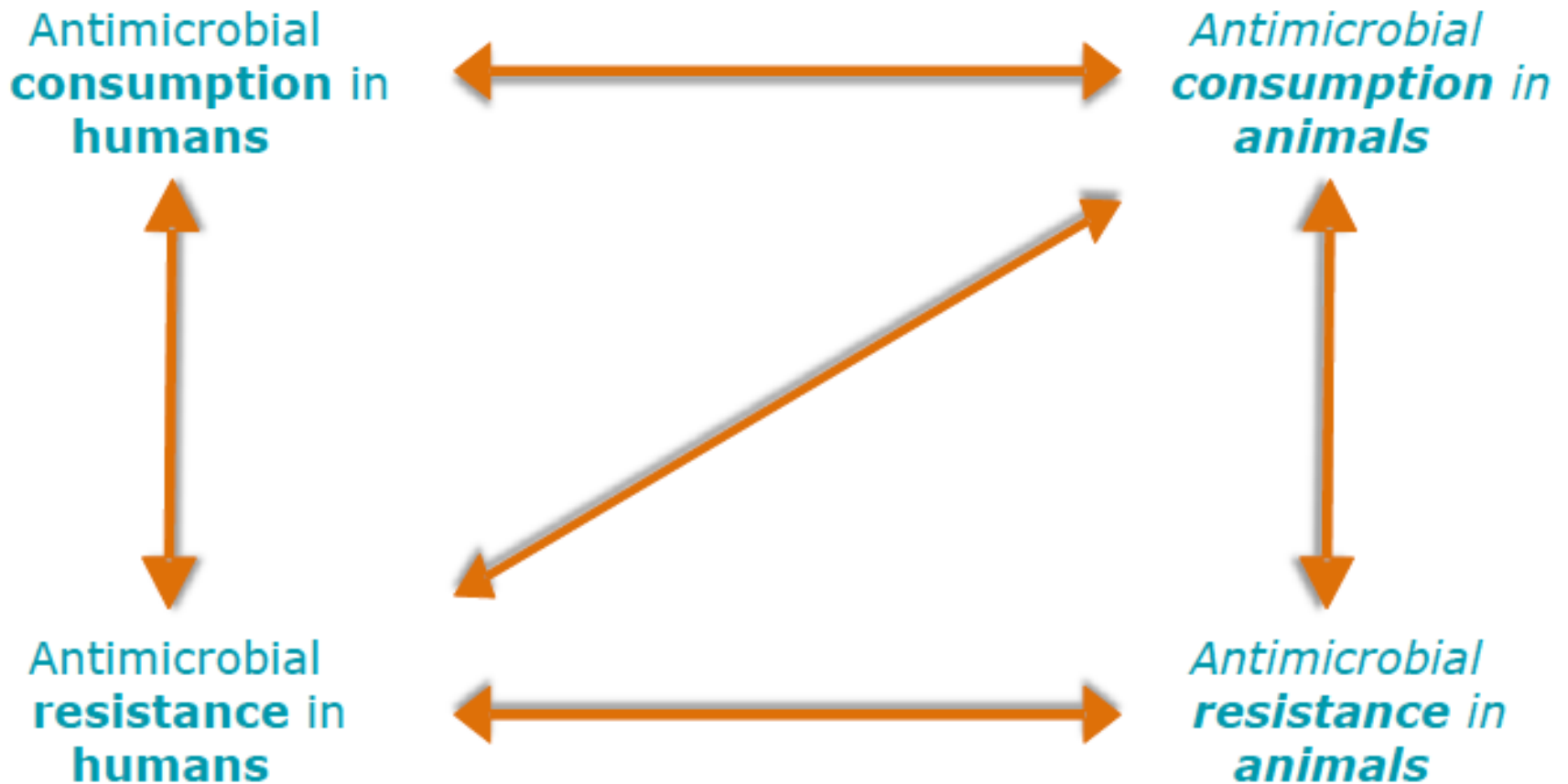
Consumo di antibiotici negli animali

Sales of antimicrobial agents marketed mainly for food-producing animals in mg/population correction unit (PCU), 2014



OECD 2016

Relazioni tra consumo di antibiotici ed antibiotico-resistenza, nell'uomo e negli animali



Uso appropriato degli antibiotici nell'uomo

- **Uso dei markers surrogato (procalcitonina)**
- **Diagnosi microbiologica e test di sensibilità rapidi**
- **Lab. di farmacologia clinica: livelli plasmatici**
- **De-escalation precoce (semplificazione)**
- **Durata della terapia antimicrobica: breve !!!!**
- **Programmi di Antimicrobial Stewardship**

Antimicrobial stewardship

- **Migliorare l'outcome del paziente**
- **Limitare l'insorgenza di resistenze**
- **Diminuire gli eventi avversi (*C. difficile*)**
- **Contenere i costi**

Proposte di azioni urgenti, GISA

1. Prevenzione delle infezioni ospedaliere

- Implementare le norme di buona pratica assistenziale (infection control).
- **Obiettivo misurabile:** calo di almeno il 30% delle infezioni da *Clostridium difficile* e delle infezioni da bacilli gram-negativi resistenti ai carbapenemici.

2. Contenere la resistenza agli antibiotici

- limitare l'uso inappropriato attraverso la diagnostica microbiologica rapida, protocolli terapeutici orientati al paziente, basati sulla epidemiologia locale (antimicrobial stewardship).
- **Obiettivo misurabile:** calo del consumo dei carbapenemici e dei fluorochinoloni, pari al 30% rispetto al dato precedente.

3. Accesso regolato alle nuove terapie antimicrobiche

- utilizzo tempestivo e appropriato dei nuovi antibiotici con il supporto della diagnostica microbiologica rapida e la valutazione del rischio infettivo del paziente
- Revisione schede AIFA
- **Obiettivo misurabile:** consumo nuovi antibiotici

Strumenti:

Istituzione di una task-force interdisciplinare

- In ogni azienda ospedaliera e territoriale
- *Direttori Sanitari, Infermieri, Infettivologi, Internisti, Farmacisti, Microbiologi, Intensivisti, Oncoematologi, Igienisti, Informatici*
- promuovere e monitorare il raggiungimento dei tre obiettivi
- Le task-force aziendali si armonizzano con il gruppo regionale PNCAR.

Interventi strutturali

- **Allocazione di risorse** per il PNCAR nazionale e regionale per realizzare i progetti di prevenzione delle infezioni, di contenimento dell'AMR, e del buon uso dei nuovi farmaci antimicrobici
- **Revisione delle formule premiali per le Direzioni Aziendali** vincolandole al dimostrato raggiungimento degli obiettivi prefissati

Conclusioni

- **AMR: "a call for action"**

**AMR: un'approccio globale,
armonico, che faccia prevalere
l'interesse comune !!**

- **Sinergismo tra società scientifiche, terzo settore e realtà politico/istituzionali**