



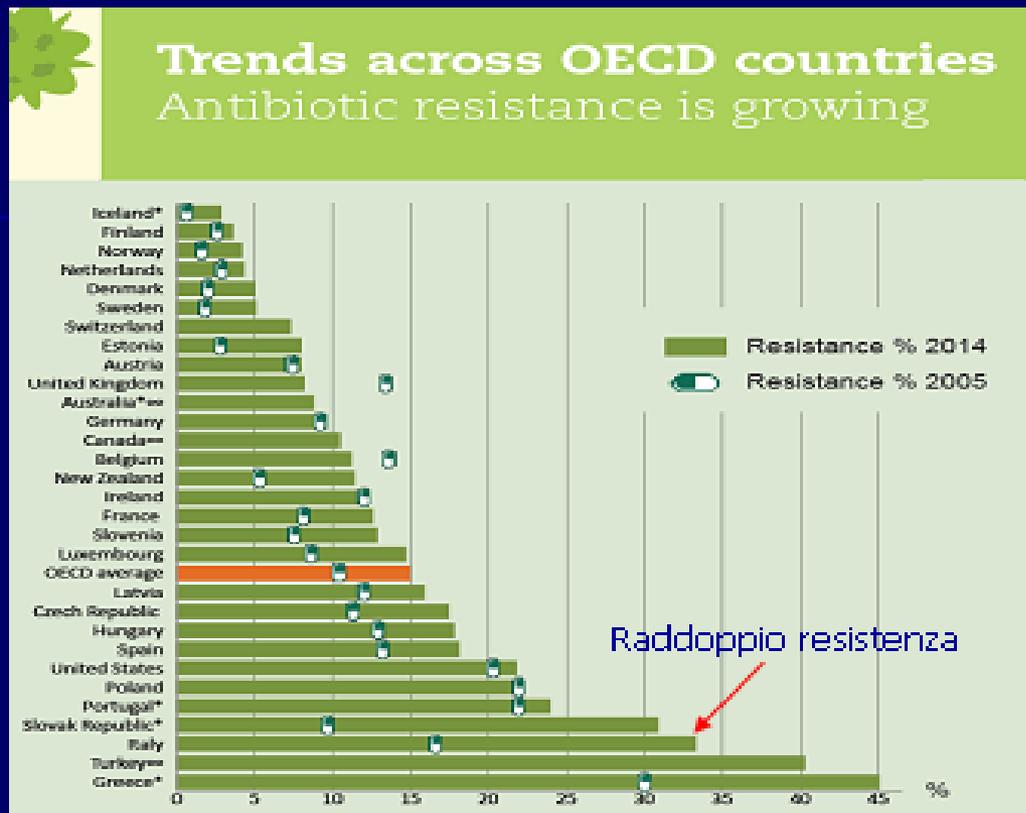
## **“Terapia Antibiotica di Precisione: utopia o realtà”**

**Marco Libanore**

**Direttore Unità Operativa Complessa Malattie Infettive  
Azienda Ospedaliera – Universitaria Ferrara  
Nuovo “Arcispedale S. Anna” Polo Ospedaliero Cona (Fe)**

# Antibioticoresistenza in Italia

2005 : 16% > 2014 : 33%



# Antibioticoresistenza



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

# **Selezione di patogeni resistenti legati all'abuso delle diverse classi di antibiotici**



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

# **Selezione di patogeni resistenti legati all'abuso delle diverse classi di antibiotici**



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

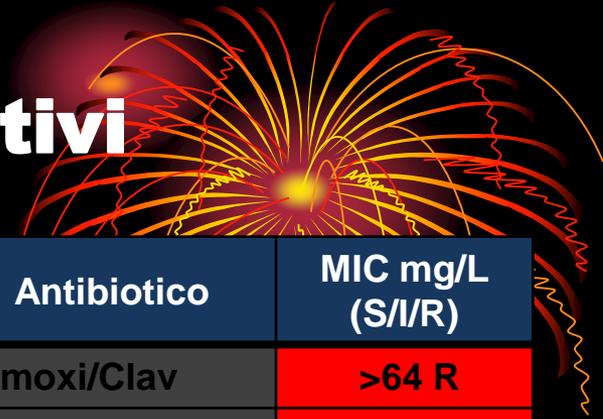
# **Selezione di patogeni resistenti legati all'abuso delle diverse classi di antibiotici**



- **Carbapenemici**

- **Stenotrophomonas maltophilia MDR**
- **Acinetobacter baumannii PAN-R**
- **Burkholderia cepacia MDR**
- **Pseudomonas spp PAN-R**
- **Klebsiella ( Altri Enterobatteri) KPC+**
- **Enterobatteri produttori di metallo- $\beta$ lattamasi**
- **Candidosi invasiva**
- **Clostridium difficile**

# Esempi di patogeni Gram-negativi ultraresistenti



Antibiotico	MIC mg/L (S/I/R)
Pip/Tazo	>128 R
Ceftazidime	64 R
Cefepime	64 R
Aztreonam	>64 R
Imipenem	32 R
Meropenem	16 R
Amikacina	>64 R
Gentamicina	>32 R
Ciprofloxacina	>32 R
Colistina	1 S

**XDR *Pseudomonas aeruginosa***

Antibiotico	MIC mg/L (S/I/R)
Imipenem	>32 R
Meropenem	64 R
Amikacina	32 R
Gentamicina	>16 R
Ciprofloxacina	>32 R
TMP/SMZ	>320 R
Colistina	1 S

**Carbapenem-R  
*Acinetobacter***

Antibiotico	MIC mg/L (S/I/R)
Amoxi/Clav	>64 R
Pip/Tazo	>256 R
Ceftriaxone	>64 R
Ceftazidime	>64 R
Cefepime	>64 R
Ertapenem	>32 R
Imipenem	>32 R
Meropenem	>32 R
Fosfomicina	>128 R
Amikacina	>64 R
Gentamicina	1 S
Ciprofloxacina	>4 R
Tigeciclina	1 S
Colistina	>8 R

**Carbapenem-R  
*Klebsiella pneumoniae***

# Programmi di Stewardship



Le 3 Componenti  
essenziali

Infection Control  
Stewardship

Diagnostic  
Stewardship

Antimicrobial  
Stewardship

# Ruolo dell' Infettivologo



Funzione  
Tridimensionale

Controllo delle  
Infezioni

Appropriatezza  
Terapeutica

Mantenimento  
ecosistema  
microbico

# **Indirizzi di Politica degli Antibiotici**

**Nel 2013 : 24 DDD/100 gg degenza >**  
**2016 : 11 DDD/100 gg degenza**



## **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, Cultretra, Pantaleoni M, Cazzorla 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.

# **Obiettivo dei programmi di Antimicrobial Stewardship**



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

# **I diversi contesti**

## **Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara – Nuovo Polo di Cona**

- **Complesso Ospedaliero ( + Centro Riabilitazione di III° Livello con UGC) con 850 posti letto, con 2 Terapie Intensive, Malattie Infettive, Ematologia e Centro Trapianti di Midollo osseo, Neurochirurgia , Chirurgia Toracica e addominale maggiore : bacino d'utenza di 200.000 – 250.000 abitanti**



# **Antibiotici: limitazioni di uso**



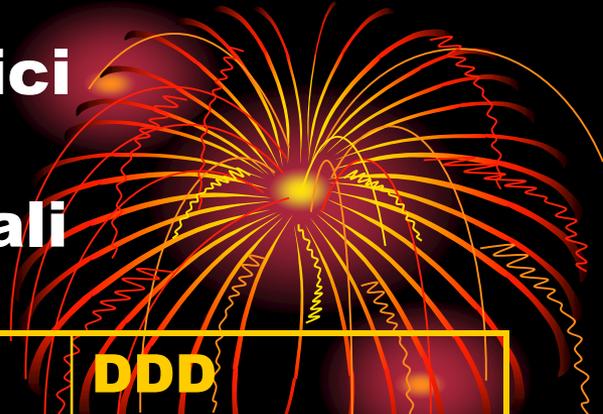
- **Riflettere sull' operato quotidiano : l' antibiotico è necessario?**
- **Ragionevole autocritica : pensiamo al paziente ma anche a chi verrà successivamente : manteniamo in equilibrio l' ecosistema;**

# Interventi a diverso livello



- **Miglioramento gestione sepsi : formazione, protocolli condivisi ;**
- **Raccomandazioni locali alla limitazione d' uso dei fluorchinolonici;**
- **Raccomandazioni locali al risparmio dei carbapenemici;**
- **Raccomandazioni locali di terapia delle principali infezioni : basse vie respiratorie e infezioni urinarie complicate;**
- **Protocolli chemioprolissi perioperatoria;**
- **Verifica Terapia in Chirurgia Generale;**
- **Sorveglianza ALERT e comunicazione diretta al Chemioterapeuta, in tempo reale;**
- **Consulenza Infettivologica ;**
- **Raccomandazioni locali di terapia antibiotica per il Medico di Medicina Generale (MMG);**

# Consumi antibiotici 2016 Confronti Regionali

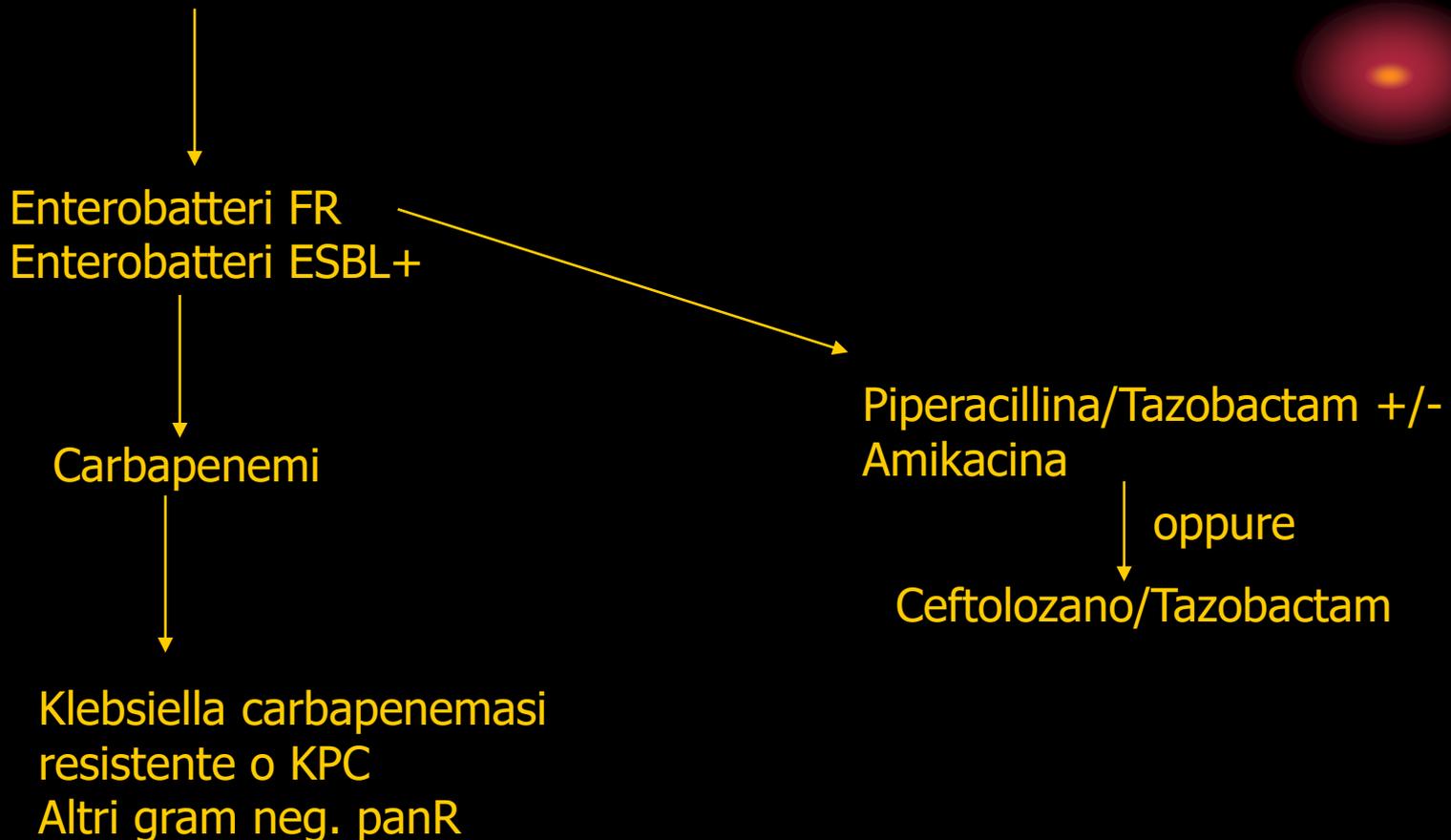


<b>Azienda Ospedaliera</b>	<b>DDD antibiotico/100 gg degenza</b>	<b>DDD chinoloni/100 gg degenza</b>	<b>DDD carbapenemi /100 gg degenza</b>
<b>Ferrara</b>	<b>99,8</b>	<b>11.4</b>	<b>4,5</b>
<b>Bologna</b>	<b>106,5</b>	<b>12,6</b>	<b>4,1</b>
<b>Modena</b>	<b>96,0</b>	<b>8,7</b>	<b>3,9</b>
<b>Parma</b>	<b>85,1</b>	<b>11,8</b>	<b>5,5</b>
<b>Reggio E.</b>	<b>88,0</b>	<b>9,9</b>	<b>1,7</b>
<b>Media A.O.</b>	<b>95,6</b>	<b>11,2</b>	<b>4,1</b>

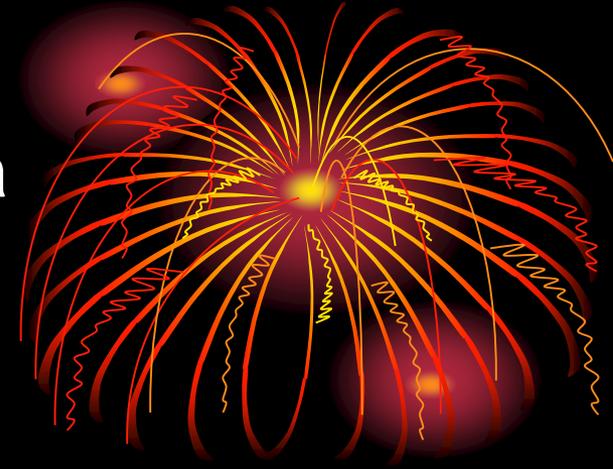
# Il circolo vizioso



## Fluorchinoloni (utilizzare altre molecole)



# Appropriatezza della terapia antibiotica

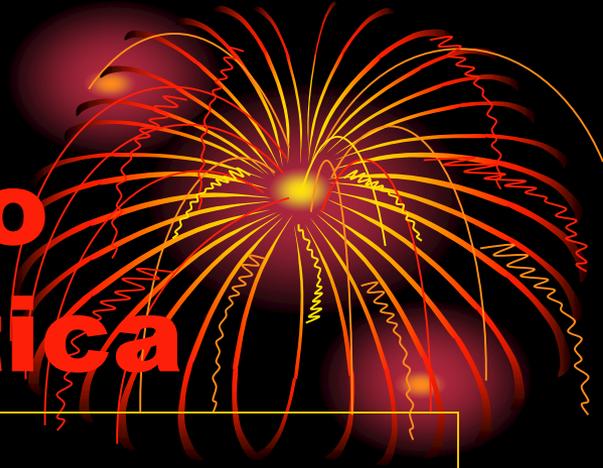


- **Spettro antimicrobico idoneo;**
- **Timing d'inizio della terapia adeguato;**
- **Grado di esposizione all'antibiotico nella sede d'infezione ottimale ;**
- **Appropriatezza del dosaggio;**
- **Modalità e frequenza di somministrazione idonea;**
- **Possibile monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche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

# **Antimicrobico**

## **Scelta terapeutica**

- **Difficile**
- **Limitata**
- **Costosa**
- **Inesistente : sempre più frequenti .**



# Antibioticoterapia



- **L'unico settore nel quale la specifica competenza è in grado di “determinare la differenza” nei risultati terapeutici;**
- **Sia in termini di efficacia che di efficienza ;**

# Chemioterapici antinfettivi

- **Unici farmaci eziologici e quindi sicuramente curativi ;**
- **Risultati variabili in rapporto alle capacità dei singoli specialisti ;**
- **Chemioterapeuta deve possedere adeguate conoscenze di microbiologia clinica , farmacologia clinica, farmacoeconomia, strategie terapeutiche, semplificazione, de-escalation, durata della terapia, prevenzione effetti collaterali e mantenimento ecosistema , in grado di guidare le scelte terapeutiche nelle singole condizioni infettive**



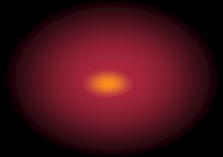
# **Criteria per ottimizzare terapia antibiotica**



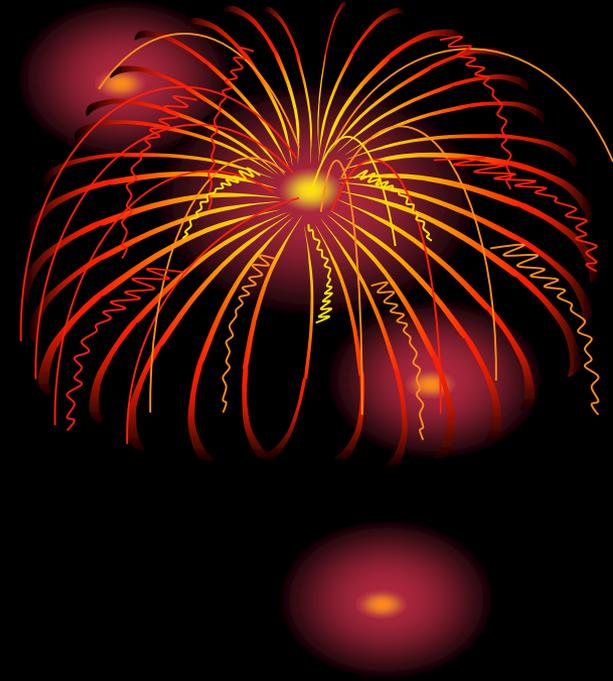
- **Fattori legati al paziente ;**
- **Fattori legati all'infezione;**
- **Fattori legati all' antibiotico ;**
- **Setting assistenziale**

# Fattori legati al paziente



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

# Fattori legati alla infezione



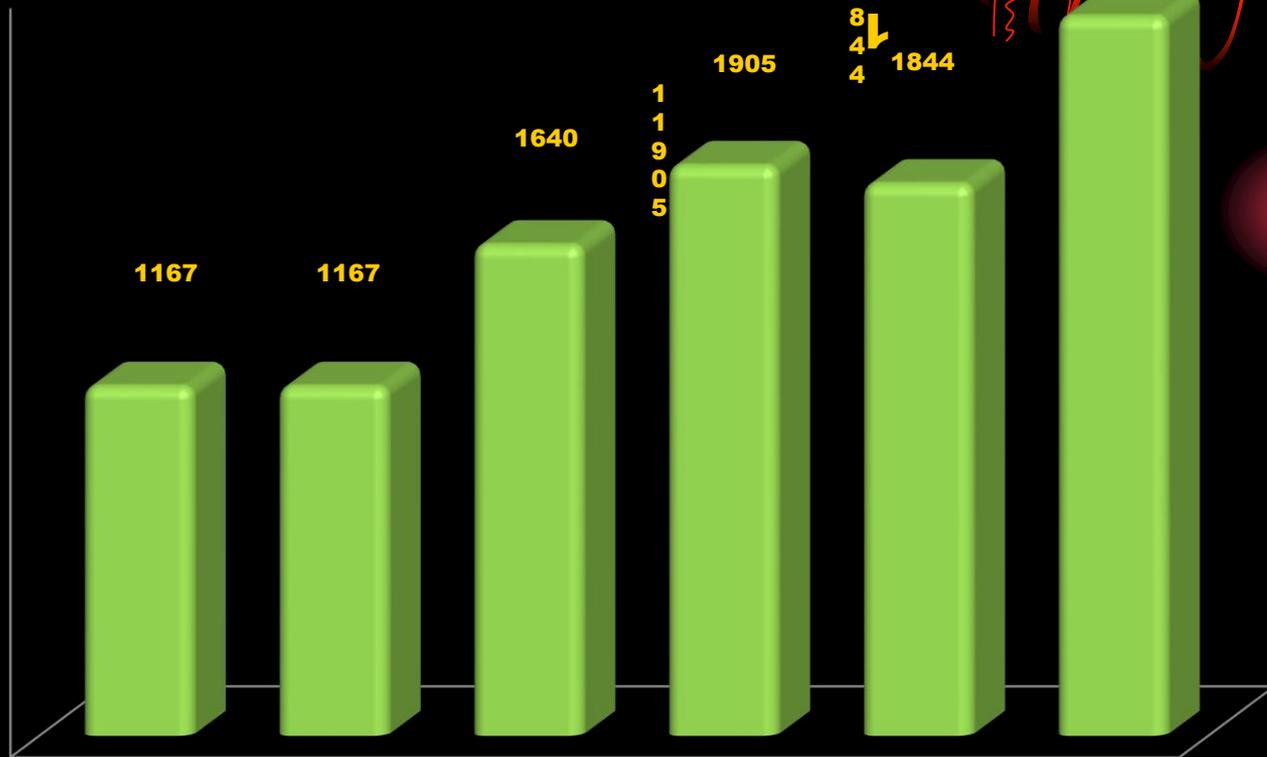
- **Tipo d'infezione;**
- **Gravità della stessa;**
- **Sorgente dell'infezione (nella sepsi)**
- **Eziologia generale;**
- **Patterns nazionali e/o locali di sensibilità**

# 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;**
- **Costo possibilmente contenuto**

# Consulenze infettivologiche



# Cosa ci aspetta



**Il paziente  
del 2017 - 18**

**Critico Intensivistico  
Critico  
Immunocompromesso**

**Fragile  
Internistico**

**Chirurgico  
Complesso**



# Consulenza Infettivologica



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

Libanore M\*, Cultretra 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

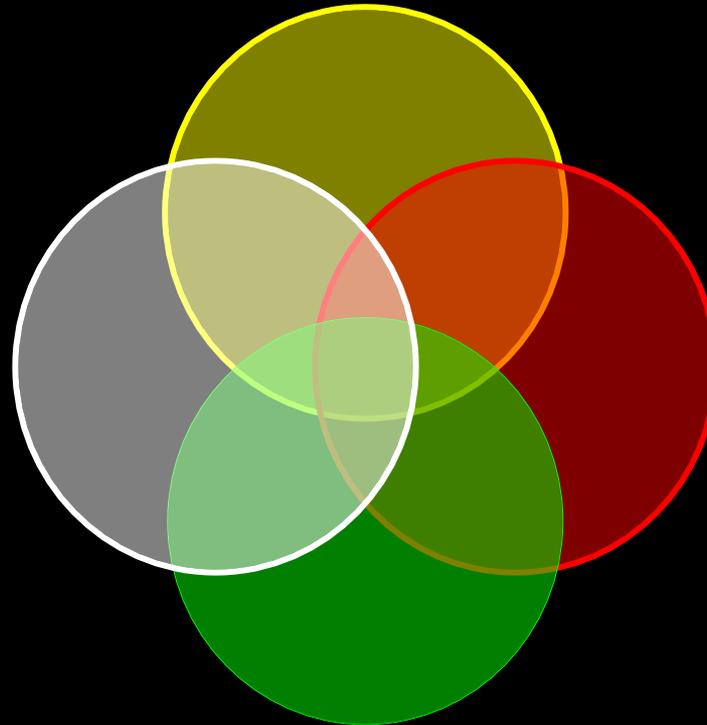
# Gestione della Sepsis Grave e dello Shock settico

## Il paziente il fulcro del problema



**Initial Resuscitation**

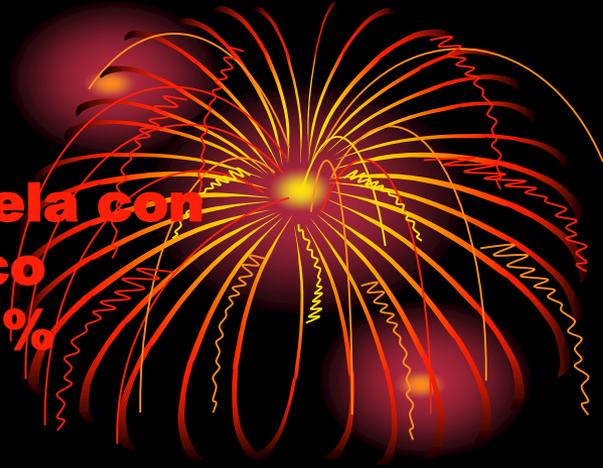
**Source identification  
and control**



**Antimicrobial  
therapy**

**Diagnosis**

**Consulenza Infettivologica correla con  
un migliore 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.



# 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



## **SURVEILLANCE REPORT**



# Surveillance of antimicrobial resistance in Europe

2016

# Bacterial species / Antibiotics under surveillance

## ❖ *Staphylococcus aureus*

- Oxacillin
- Vancomycin

## ❖ *Streptococcus pneumoniae*

- Penicillin
- Erythromycin

## ❖ *Enterococcus faecium/ faecalis*

- Aminoglycosides
- Vancomycin

## ❖ *Escherichia coli*

- 3rd generation cephalosporins
- Fluoroquinolones
- Aminoglycosides

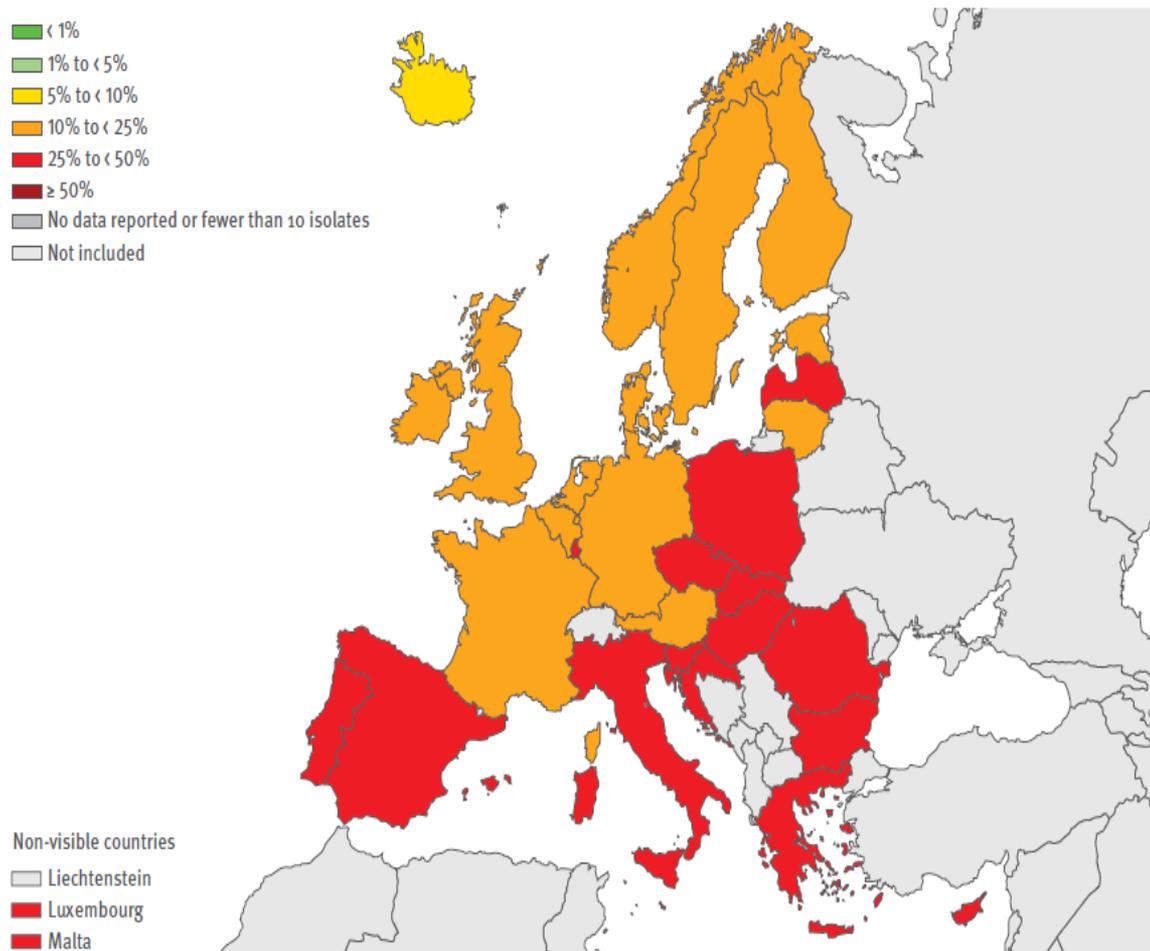
## ❖ *Klebsiella pneumoniae*

- Aminoglycosides
- 3rd generation cephalosporins
- Fluoroquinolones
- Carbapenems

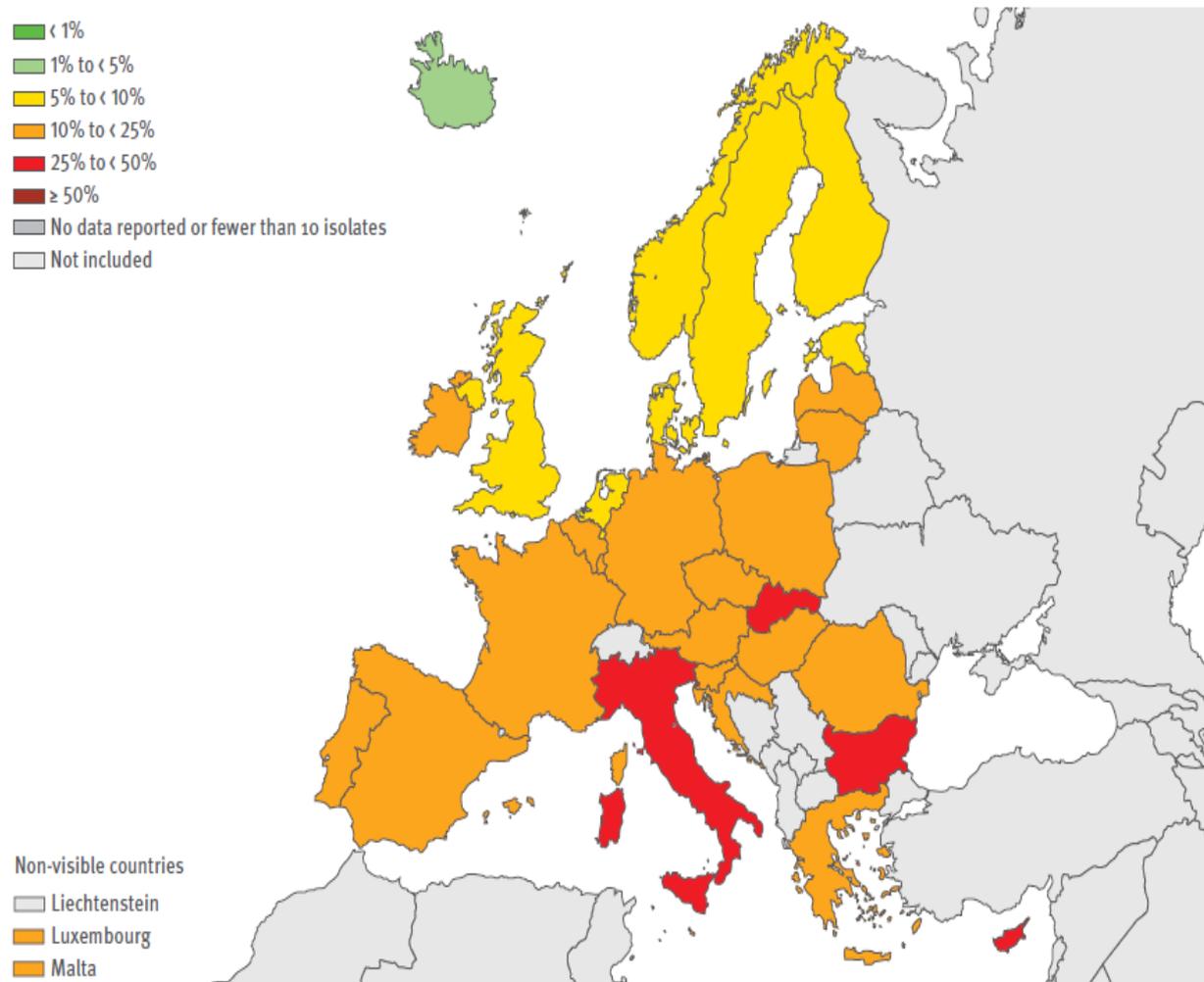
## ❖ *Pseudomonas aeruginosa*

- Piperacillin+tazobactam
- Ceftazidime
- Aminoglycosides
- Fluoroquinolones
- Carbapenems

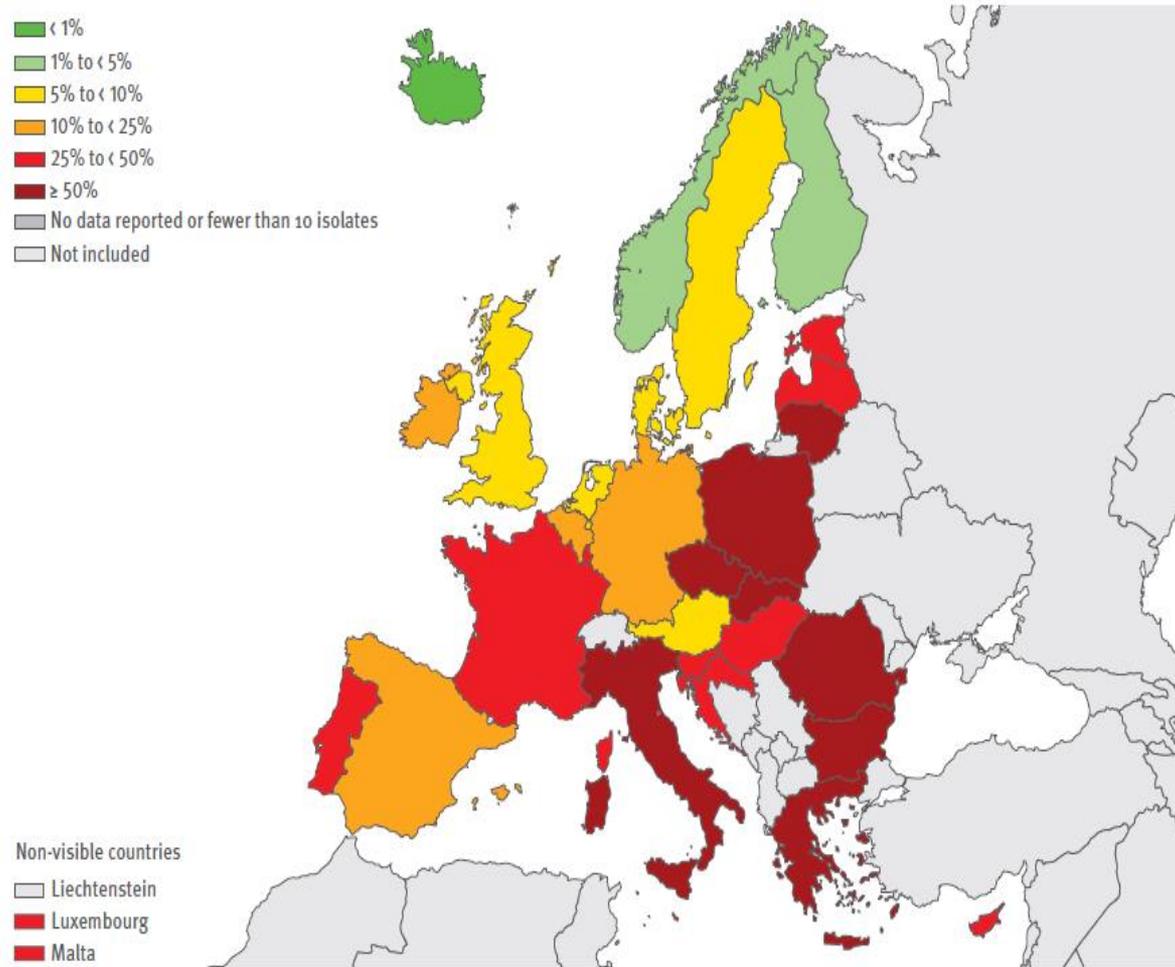
**Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2016**



**Figure 3.3.** *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2016



**Figure 3.8.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2016





**% ESBL +**

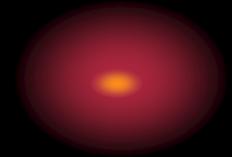
**Anno 2015-2016 AUSL - AOU**



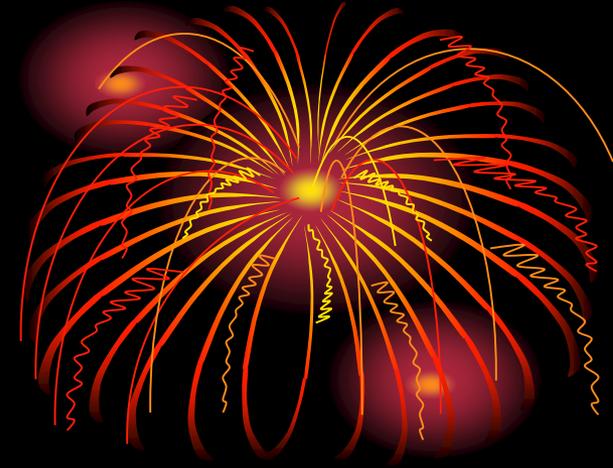
	Argenta 2016	Argenta 2015	Cento 2016	Cento 2015	Delta 2016	Delta 2015	AOU 2016	AOU 2015
<i>E. coli</i>	43	45	44	33	43	40	19	20
<i>K. pneumoniae</i>	44	52	43	52	23	45	25	24
<i>P. mirabilis</i>	20	33	32	26	37	23	21	24

**Se Enterobatteri ESBL+ > 20% :  
Quale terapia ?**

- **Ampicillina/ Sulbactam o Piperacillina- Tazobactam;**
- **Tigeciclina;**
- **Ceftolozano-Tazobactam;**
- **Meropenem;**
- **Ceftazidime/Avibactam**



# Tigeciclina



- **Batteriostatico ;**
- **Non attivo su Proteus, Pseudomonas aeruginosa;**
- **Infezioni endoaddominali e cute e tessuti molli;**
- **Non garanzie in monoterapia nel paziente settico;**

**A favore dell' utilizzo  
B-lattamico /inibitore  $\beta$  lattamasi  
(es. Piperacillina/Tazobactam)**

- **Frequentemente attiva in vitro su ceppi produttori di ESBL ;**
- **Sicurezza ed efficacia supportata da studi osservazionali e metanalisi;**
- **La pressione selettiva esercitata , rispetto ai carbapenemi, ha un impatto ecologico migliore;**
- **Carbapenemi come ultima linea, in casi estremi, per evitare il circolo vizioso legato al loro eccessivo impiego ( vedi KPC e compagne);**



**Contro l'impiego  
B-lattamico /inibitore  $\beta$  lattamasi  
(es. Piperacillina/Tazobactam) II°**



- **I carbapenemi rimangono stabili nei confronti delle ESBL;**
- **Piperacillina/Tazobactam presenta effetto inoculo : aumento della MIC quando la densità microbica aumenta;**
- **I dati di efficacia contro ESBL derivano soprattutto da studi clinici controllati, nelle infezioni complicate delle vie urinarie;**

# **Contro l'impiego B-lattamico /inibitore $\beta$ lattamasi (es. Piperacillina/Tazobactam) III**

- **A tutt'oggi non esistono trials clinici di confronto tra piperacillina/tazobactam e carbapenemici;**
- **Dosi standard di Piperacillina/Tazobactam stentano contro ceppi di enterobatteri, con MIC con intervallo di sensibilità 8-16 mg/L, soprattutto nel paziente critico;**
- **Piperacillina/Tazobactam non è attiva su ceppi produttori di AmpC;**

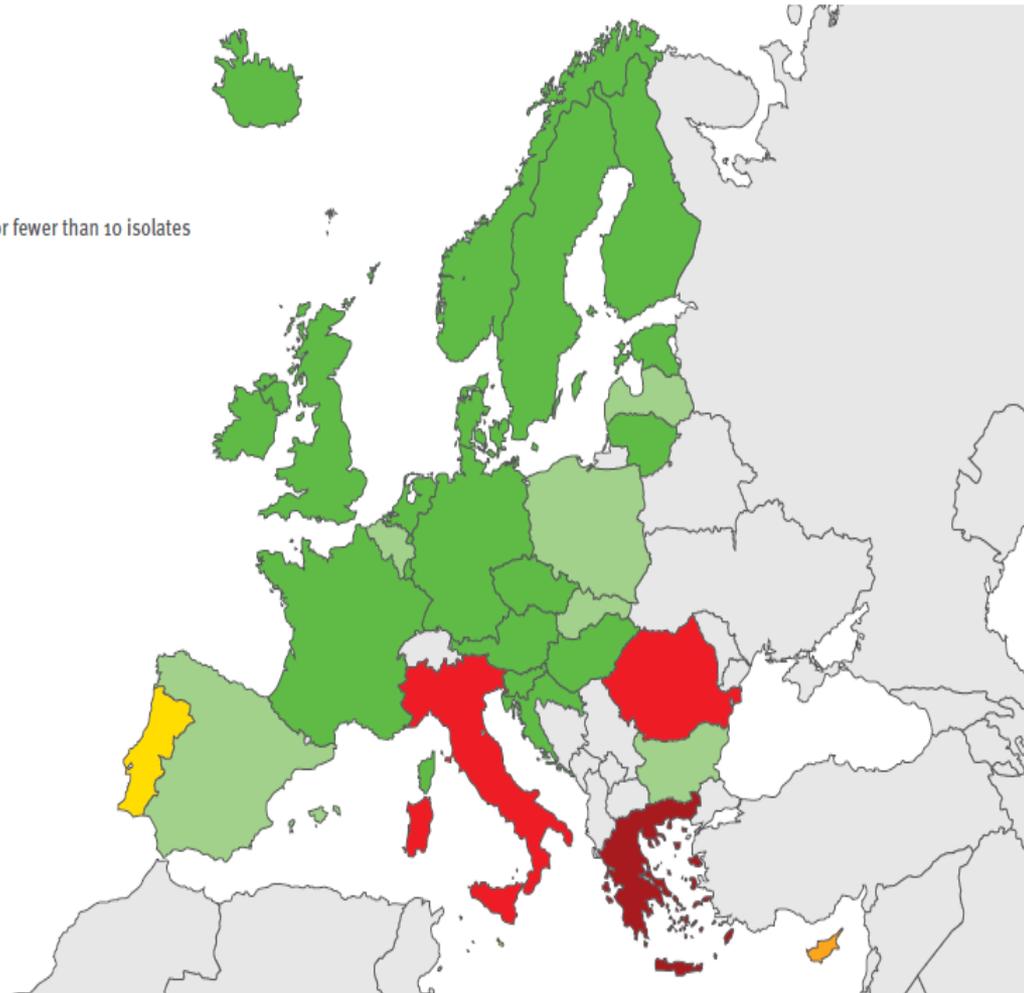


**Figure 3.11.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016



Non-visible countries

- Liechtenstein (Light Grey)
- Luxembourg (Dark Green)
- Malta (Yellow)



# *Klebsiella pneumoniae* CPE

Nr. pazienti coinvolti (isolati da campioni clinici)

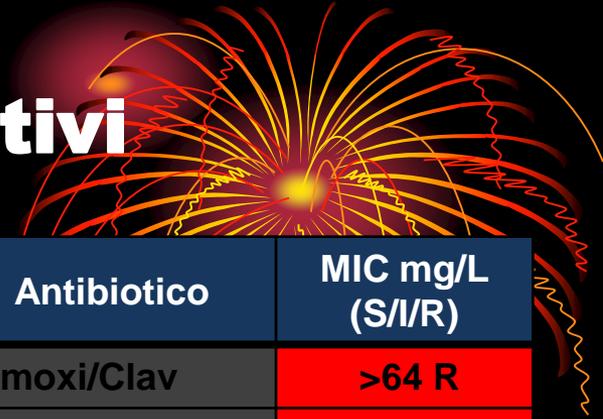
## Anno 2014-2016 AUSL - AOU

	Argenta	Cento	Delta	Quisisana	Salus	RSA	Centri prelievo	AOU	Totale
2014	2	1	7	2	1	0	8	17	38
2015	3	5	19	2	0	4	22	40	95
2016	8	12	29	3	2	7	15	65	141

Nr. pazienti con emocoltura positiva

	AUSL	AOU	Totale
2014	0	1	1
2015	4	9	13
2016	6	17	23

# Esempi di patogeni Gram-negativi ultraresistenti



Antibiotico	MIC mg/L (S/I/R)
Pip/Tazo	>128 R
Ceftazidime	64 R
Cefepime	64 R
Aztreonam	>64 R
Imipenem	32 R
Meropenem	16 R
Amikacina	>64 R
Gentamicina	>32 R
Ciprofloxacina	>32 R
Colistina	1 S

**XDR *Pseudomonas aeruginosa***

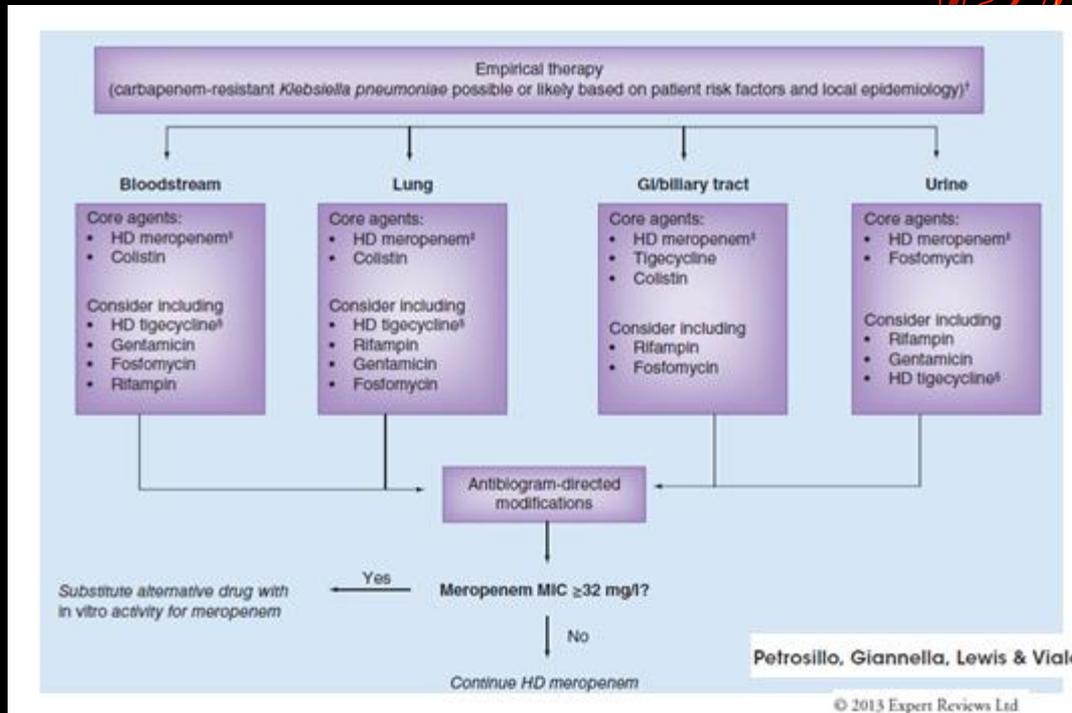
Antibiotico	MIC mg/L (S/I/R)
Imipenem	>32 R
Meropenem	64 R
Amikacina	32 R
Gentamicina	>16 R
Ciprofloxacina	>32 R
TMP/SMZ	>320 R
Colistina	1 S

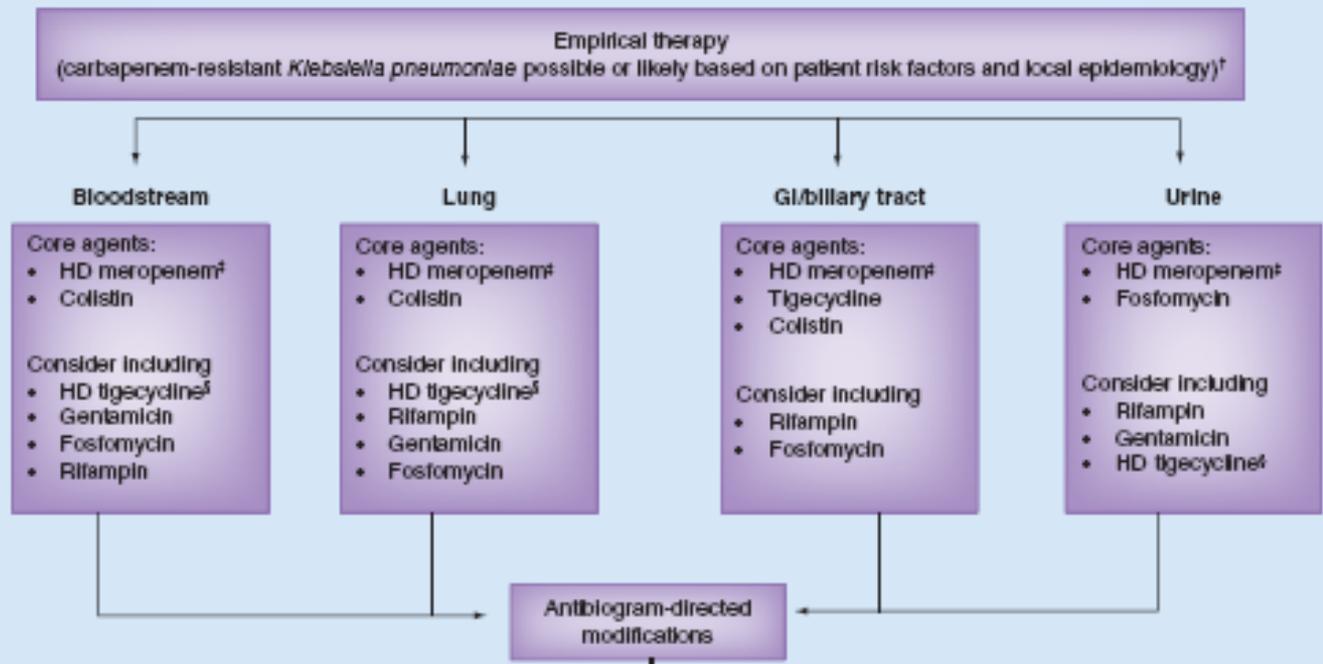
**Carbapenem-R  
*Acinetobacter***

Antibiotico	MIC mg/L (S/I/R)
Amoxi/Clav	>64 R
Pip/Tazo	>256 R
Ceftriaxone	>64 R
Ceftazidime	>64 R
Cefepime	>64 R
Ertapenem	>32 R
Imipenem	>32 R
Meropenem	>32 R
Fosfomicina	>128 R
Amikacina	>64 R
Gentamicina	1 S
Ciprofloxacina	>4 R
Tigeciclina	1 S
Colistina	>8 R

**Carbapenem-R  
*Klebsiella pneumoniae***

# ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP





Substitute alternative drug with in vitro activity for meropenem

Yes ← Meropenem MIC  $\geq 32$  mg/l?

No  
Continue HD meropenem

Substitute alternative drug with in vitro activity for colistin

Yes ← Colistin MIC  $> 2$  mg/l?

No  
Continue colistin

Substitute alternative drug for tigecycline with in vitro activity

Yes ← Tigecycline MIC  $> 4$  mg/l?

No  
Continue tigecycline  
Reassess treatment response and MICs

**Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae***

Petrosillo, Giannella, Lewis & Viale

Expert Rev. Anti Infect. Ther. 11(2), 159–177 (2013)

# Chemioterapia empirica KPC

Petrosillo, Giannella, Lewis & Viale

<b>Sepsi</b>	<b>Polmoniti</b>	<b>Infez. addominali</b>	<b>Inf. app. urinario</b>
<b>Meropenem HD*</b>	<b>Meropenem HD*</b>	<b>Meropenem HD*</b>	<b>Meropenem HD*</b>
<b>Colistina°</b>	<b>Colistina°</b>	<b>Tigeciclina</b>	<b>Fosfomicina °°</b>
		<b>Colistina°</b>	
<b>Possibili integrazioni</b>	<b>Possibili integrazioni</b>	<b>Possibili integrazioni</b>	<b>Possibili integrazioni</b>
<b>Tigeciclina HD**</b>	<b>Tigeciclina HD**</b>	<b>Rifampicina</b>	<b>Rifampicina</b>
<b>Gentamicina</b>	<b>Rifampicina</b>	<b>Fosfomicina°°</b>	<b>Gentamicina</b>
<b>Fosfomicina°°</b>	<b>Gentamicina</b>		<b>Tigeciclina HD **</b>
<b>Rifampicina</b>	<b>Fosfomicina°°</b>		
<b>* 8 g/die : infusione prolungata ( 2 g e.v. per 6 ore )</b>	<b>° 9 mil.U.I. dose carico seguita da 4,5 mil.U.I. x 2 al dì</b>	<b>°° 4 g e.v. x 4 al giorno</b>	<b>** 200 mg e.v. dose carico seguita da 100 mg e.v. x 2 al dì</b>

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients

Paola Di Carlo<sup>1\*</sup>, Gaspare Gulotta<sup>2</sup>, Alessandra Casuccio<sup>3</sup>, Gianni Pantuso<sup>4</sup>, Maurizio Raineri<sup>5</sup>, Clizia Airò Farulla<sup>4</sup>, Sebastiano Bonventre<sup>2</sup>, Giuliana Guadagnino<sup>1</sup>, Daniela Ingrassia<sup>1</sup>, Gianfranco Cocorullo<sup>2</sup>, Caterina Mammina<sup>1</sup> and Antonino Giarratano<sup>5</sup>

**Table 1 Characteristics of 30 post-abdominal surgical ICU with infection by KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone**

Patients (age yrs, gender)	Source of KPC-Kp positive isolate	Surgical infection	Underlying disease	Treatment	Outcome
01. 22, F	BAL <sup>1</sup> , Intraoperative Sample	SSI <sup>2</sup>	Crush Syndrome	T + C <sup>3</sup>	Survived
02. 66, M	Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Colon Cancer	HDT + C <sup>4</sup>	Survived
03. 54, F	Percutaneous Fluid	Pancreatic Abscess	Chronic Pancreatitis	HDT + C	Survived
04. 61, M	Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Crohn's Disease	HDT + C	Survived
05. 68, M	BAL, Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Colon Cancer	HDT + C	Survived
06. 60, F	Percutaneous Fluid	Liver Abscess	Liver Cancer	HDT + C	Survived
07. 61, F	Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Colon Cancer	HDT + C	Survived
08. 75, F	Drainage Fluid	Perianal Abscess	Rectal Cancer	HDT + C	Survived
09. 55, F	Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Colon Cancer	HDT + C	Survived
10. 57, F	Drainage Fluid	Perineal Abscess	Rectal Cancer	HDT + C	Survived
11. 53, M	BAL, Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Colon Cancer	T + C	Died
12. 67, F	Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Colon Cancer	HDT + C	Survived
13. 56, M	Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Crohn's Disease	HDT + C	Survived
14. 45, M	BAL, Intraoperative Sample	Intra-abdominal Abscess	Pancreatic Cancer	HDT + C	Died
15. 57, F	Percutaneous Fluid	Pancreatic Abscess	Chronic Pancreatitis	T + C	Survived
16. 20, M	Percutaneous Fluid	Liver Abscess	Liver Cancer	T + C	Survived
17. 45, M	BAL, Wound Sample	SSI	Gastric By Pass	T + C	Died
18. 55, M	BAL, Intraoperative Sample	Peritonitis	Peritonitis	T + C	Died
19. 56, F	BAL, Abdominal Drain	Anastomotic Leak	Rectal Cancer	T + C	Survived
20. 65, F	BAL, Abdominal Drain	Anastomotic Leak	Rectal Cancer	T + C	Died
21. 84, M	BAL, Abdominal Drain	Anastomotic Leak	Rectal Cancer	T + C	Died
22. 29, M	Abdominal Drain	Anastomotic Leak	Colorectal Cancer	T + C	Died
23. 59, M	Intraoperative Sample	Anastomotic Leak	Crohn's Disease	T + C	Survived
24. 61, M	BAL, Abdominal Drain	Anastomotic Leak	Colorectal Cancer	T + C	Died
25. 76, M	BAL, Intraoperative Sample	Peritonitis	Peritonitis	T + C	Died
26. 79, M	BAL, Abdominal Drain	Anastomotic Leak	Rectal Cancer	T + C	Died
27. 52, F	BAL, Wound Sample	SSI	Gastric By Pass	T + C	Died
28. 51, F	BAL, Wound Sample	SSI	Thyroid Cancer	T + C	Died
29. 52, F	Intraoperative Sample	Peritonitis	Peritonitis	T + C	Survived
30. 62, M	BAL, Wound Sample	Anastomotic Leak	Rectal Cancer	T + C	Survived

<sup>1</sup>BAL: Bronchoalveolar Lavage; <sup>2</sup>SSI: Surgical Site Infection; <sup>3</sup>T + C: Tigecycline plus Colistin; <sup>4</sup>HDT + C: High Dose Tigecycline plus Colistin.

# Ceftazidime-Avibactam (Avycaz) For the Treatment of Complicated Intra-Abdominal and Urinary Tract Infections

Juan F. Mosley II, PharmD, AAHIVP; Lillian L. Smith, PharmD, MBA; Crystal K. Parke, PharmD; Jamal A. Brown, PharmD; Alton L. Wilson, PharmD; and Lydia V. Gibbs, PharmD



## Table 2 Aerobic, Gram-Negative Bacteria Effectively Targeted By Avycaz<sup>8</sup>

### Complicated Intra-Abdominal Infections

- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *K. oxytoca*
- *Proteus mirabilis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Citrobacter freundii* complex

**Table 1 Recommended Avycaz Dosage Regimen<sup>8</sup>**

Estimated CrCl (mL/min) <sup>a</sup>	Recommended Dosage Regimen <sup>b</sup>
> 50	2.5 g every eight hours
31–50	1.25 g every eight hours
16–30	0.94 g every 12 hours
6–15 <sup>c</sup>	0.94 g every 24 hours
≤ 5 <sup>c</sup>	0.94 g every 48 hours

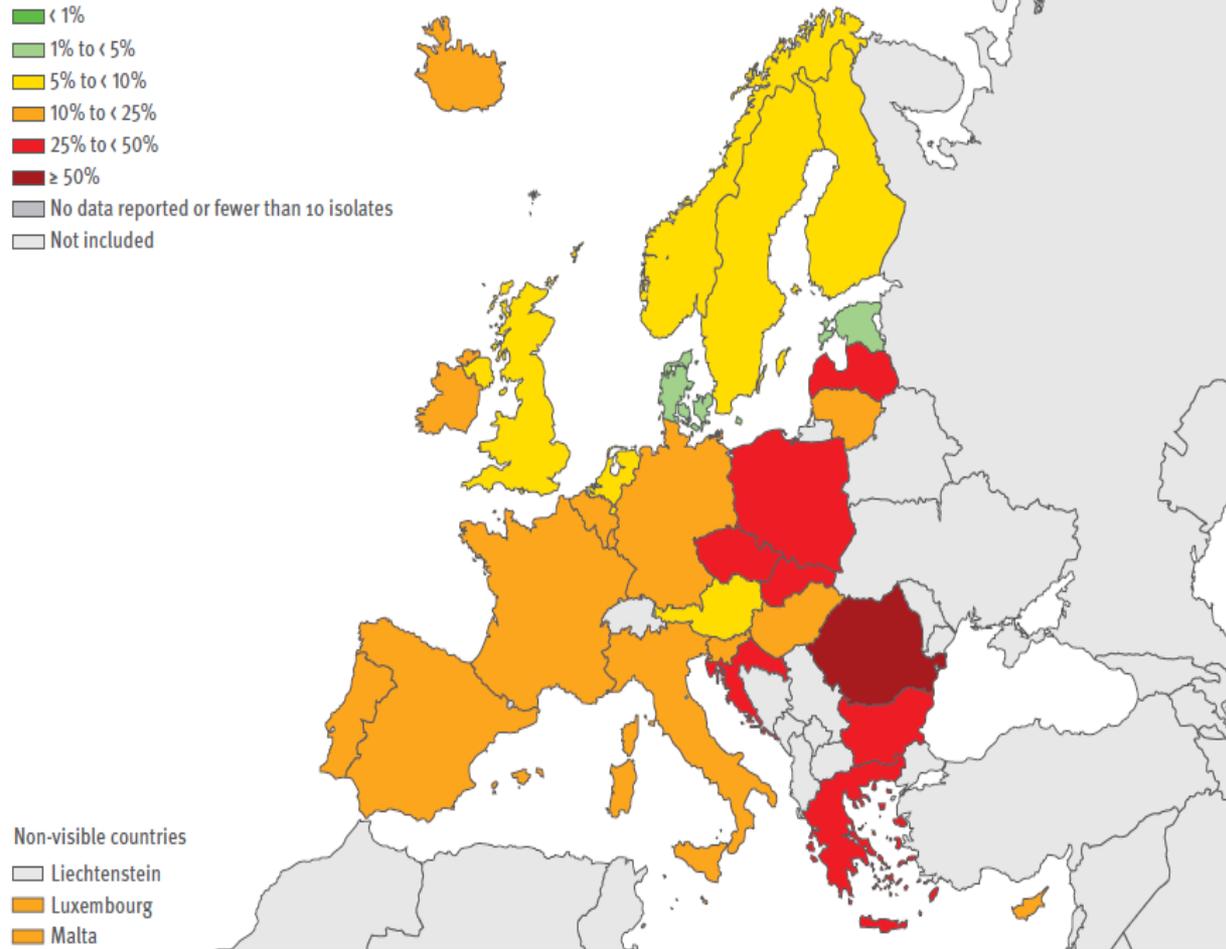
CrCl = creatinine clearance.

<sup>a</sup> As calculated using the Cockcroft-Gault formula

<sup>b</sup> All doses of Avycaz are administered by intravenous infusion over two hours.

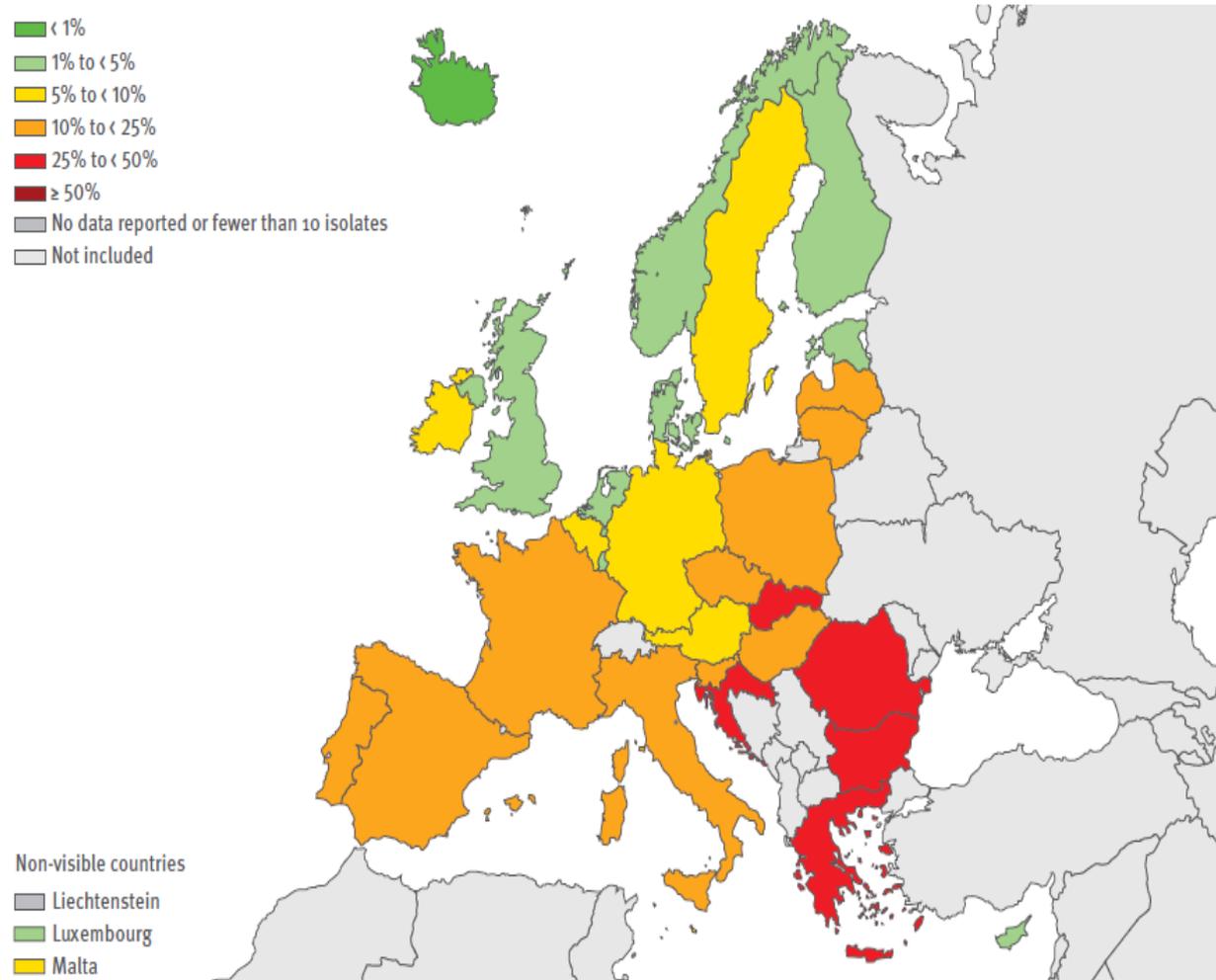
<sup>c</sup> Both ceftazidime and avibactam are hemodialyzable; thus, administer Avycaz after hemodialysis on hemodialysis days.

**Figure 3.14.** *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2016





**Figure 3.18.** *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, 2016





## **Zoonotic Transmission of *mcr-1* Colistin Resistance Gene from Small-Scale Poultry Farms, Vietnam**

**Nguyen Vinh Trung, Sébastien Matamoros,  
Juan J. Carrique-Mas, Nguyen Huu Nghia,  
Nguyen Thi Nhung, Tran Thi Bich Chieu,  
Ho Huynh Mai, Willemien van Rooijen,  
James Campbell, Jaap A. Wagenaar,  
Anita Hardon, Nguyen Thi Nhu Mai,  
Thai Quoc Hieu, Guy Thwaites, Menno D. de Jong,  
Constance Schultsz,<sup>1</sup> Ngo Thi Hoa<sup>1</sup>**

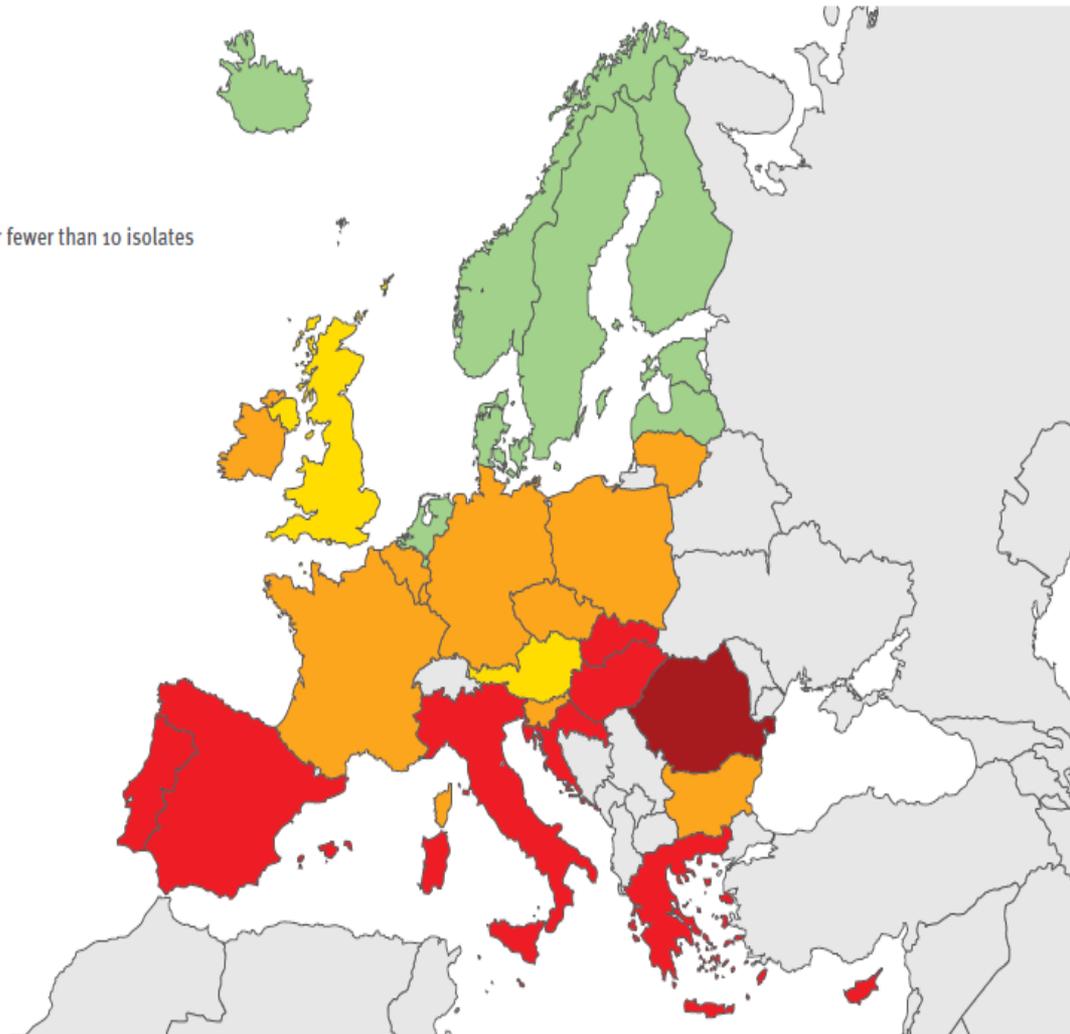
We investigated the consequences of colistin use in backyard chicken farms in Vietnam by examining the prevalence of *mcr-1* in fecal samples from chickens and humans. Detection of *mcr-1*-carrying bacteria in chicken samples was associated with colistin use and detection in human samples with exposure to *mcr-1*-positive chickens.

**Figure 3.25.** *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2016

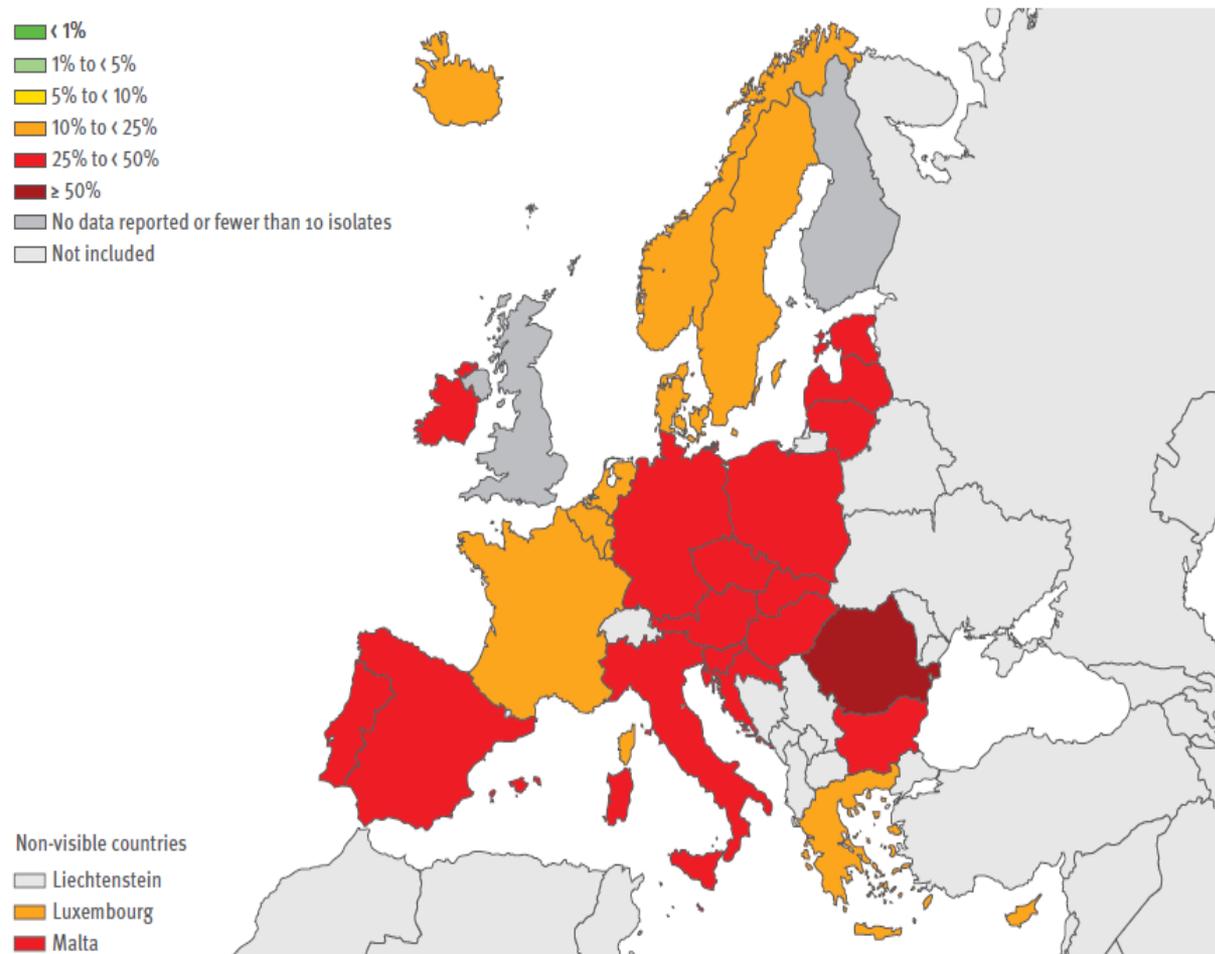


Non-visible countries

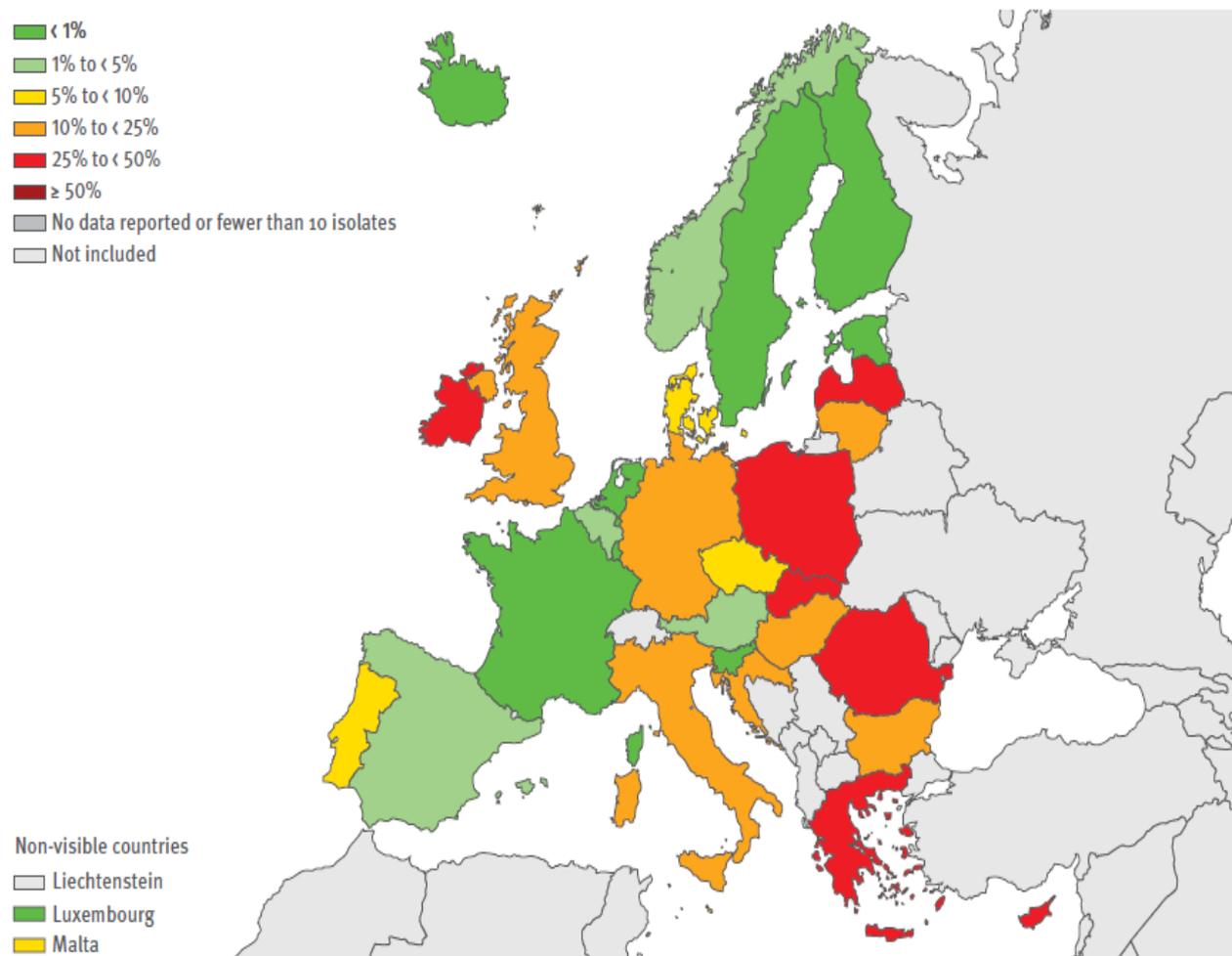
- Liechtenstein (Grey)
- Luxembourg (Orange)
- Malta (Red)



**Figure 3.27.** *Enterococcus faecalis*. Percentage (%) of invasive isolates with high-level resistance to gentamicin, by country, EU/EEA countries, 2016



**Figure 3.28.** *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2016





## UN PROGETTO PILOTA DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP TERRITORIALE IN EMILIA ORIENTALE

Libanore Marco, Cultrera Rosario\*, Antoniola Paola Margherita\*, Carillo Carmelina\*, Quarta Brunella\*, Mazzanti Bertilla\*\*, Melloni Monica\*, Gentili Francesca\*\*\*\*, Bonetti Dario\*\*\*\*, Mazzucchelli Pier Paolo\*\*\*\*, Marinelli Gaetano \*\*\*\*\*, Treno Mattia\*, Appiotti Massimo\*

Unità Operativa Complessa Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera – Universitaria Ferrara; \* Istituto Malattie Infettive, Università degli Studi Ferrara ; \* Servizio di Igiene Ospedaliera, Direzione Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara; \*\* Sezione di Microbiologia Clinica, Laboratorio Unico Provinciale, Azienda Ospedaliera – Universitaria Ferrara; \* \* \* \* Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria Ferrara; \*\*\*\* Unità Operativa Complessa Cure Primarie, Azienda USL Ferrara; \* \* \* \* Direzione Sanitaria Azienda USL Ferrara; \*\*\*\*\* Unità Operativa Complessa Farmacia, Azienda USL Ferrara; \*\*\*\*\* Medici di Medicina Generale, \* \* \* \* Valeocon Management Consulting Milano

**PREMESSE:** l' inappropriata prescrizione degli antibiotici incrementa il livello di resistenza della flora microbica circolante nel territorio. Questo si traduce in un aumento delle infezioni da patogeni difficili e degli insuccessi terapeutici, con un forte impatto sulla spesa sanitaria.

**OBIETTIVO DEL PROGETTO:** ampliare le conoscenze dei Medici di Medicina Generale (MMG) per favorire il processo di appropriatezza prescrittiva e l' ottimizzazione delle risorse; aggiornare periodicamente sui cambiamenti dei profili di resistenza della flora batterica territoriale, al fine di adeguare la terapia antibiotica delle principali infezioni ad elevato impatto epidemiologico: infezioni delle basse vie respiratorie ed infezioni delle vie urinarie ; realizzare una gestione strutturata della terapia antibiotica, che tenga conto della realtà locale, in modo da ridurre i consumi impropri di antibiotici; definizione di un processo di comunicazione ed analisi tra territorio ed Azienda Ospedaliera Universitaria. (Figura 1).

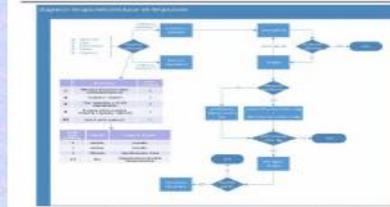
**RISULTATI:** Un team di professionisti con elevata competenza in ambito di terapia antibiotica, coadiuvati da una agenzia di consulenza di management e una rappresentanza significativa dei MMG, dopo aver analizzato la letteratura internazionale sull' argomento, i dati epidemiologici riguardanti gli aspetti microbiologici e gli orientamenti prescrittivi dei sanitari del nostro territorio, hanno elaborato due algoritmi diagnostico terapeutici finalizzati alla gestione appropriata delle infezioni delle basse vie respiratorie e di quelle urinarie ( Algoritmo 1 e 2). Il progetto è stato presentato in seduta plenaria e condiviso con tutti i MMG dell' Emilia Orientale ( 253 sanitari).

**CONCLUSIONI:** correzione dei comportamenti errati dei MMG; riduzione dei ricoveri per infezioni delle vie urinarie e delle basse vie respiratorie; diminuzione dei costi di sistema: antibiotici e costi diretti ed indiretti legati ai ricoveri ospedalieri. Diminuzione dell' impiego di fluorochinoloni e cefalosporine di III° generazione, limitazione del ricorso all' urinocoltura, in particolare per le persone di sesso femminile, dei ricoveri dopo applicazione degli algoritmi (durata 6 mesi) confrontato con un periodo di durata analogo, precedente l' adozione delle flow- charts sopra indicate.



Figura 1. Modello di alto livello. .

### Infezioni delle Basse Vie Respiratorie – L'Algoritmo



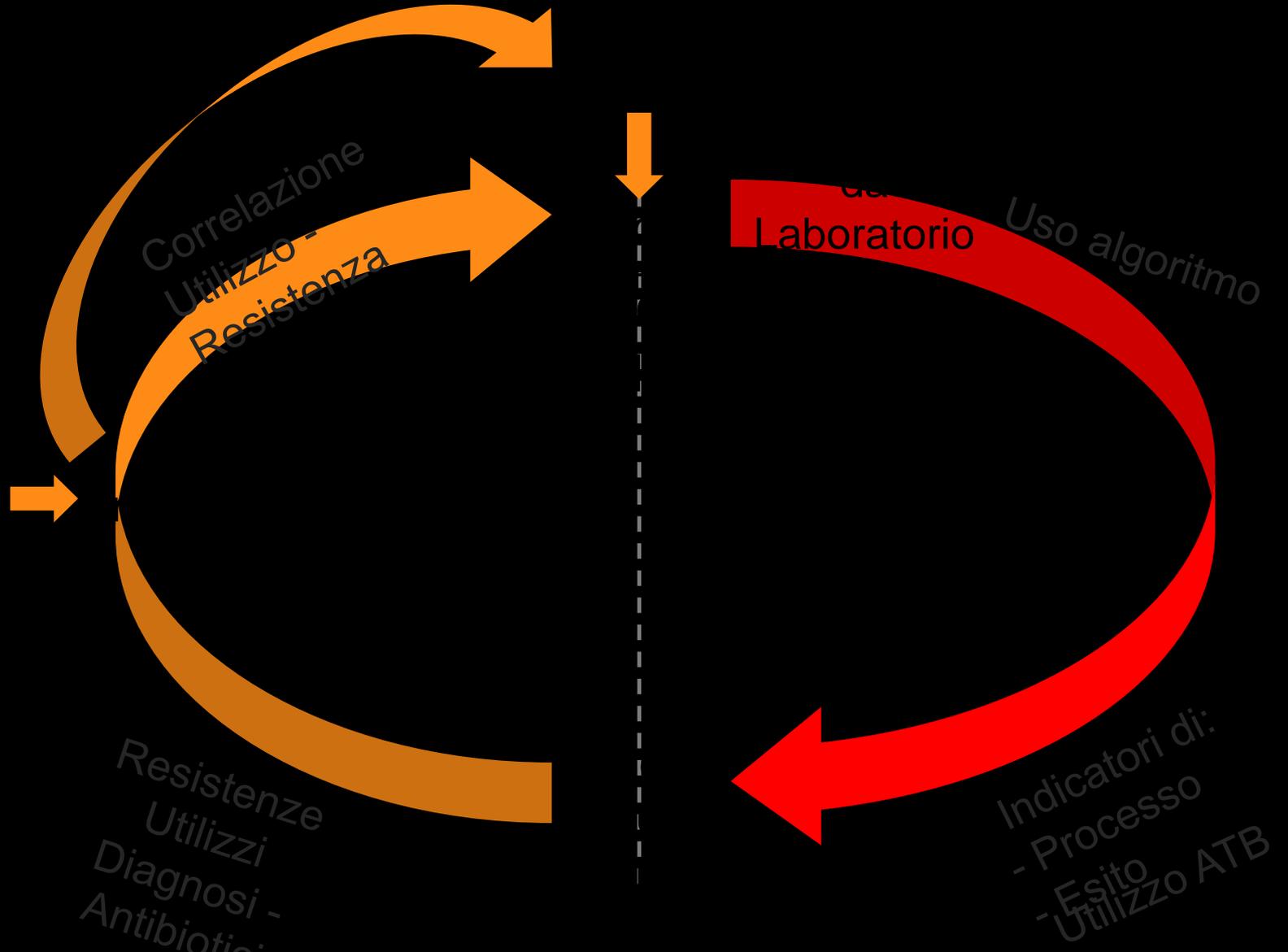
Algoritmo 1. Infezioni delle Basse Vie Respiratorie.

### Infezioni delle Vie Urinarie - L'Algoritmo



Algoritmo 2. Infezioni delle Vie Urinarie.

# Modello di Alto Livello

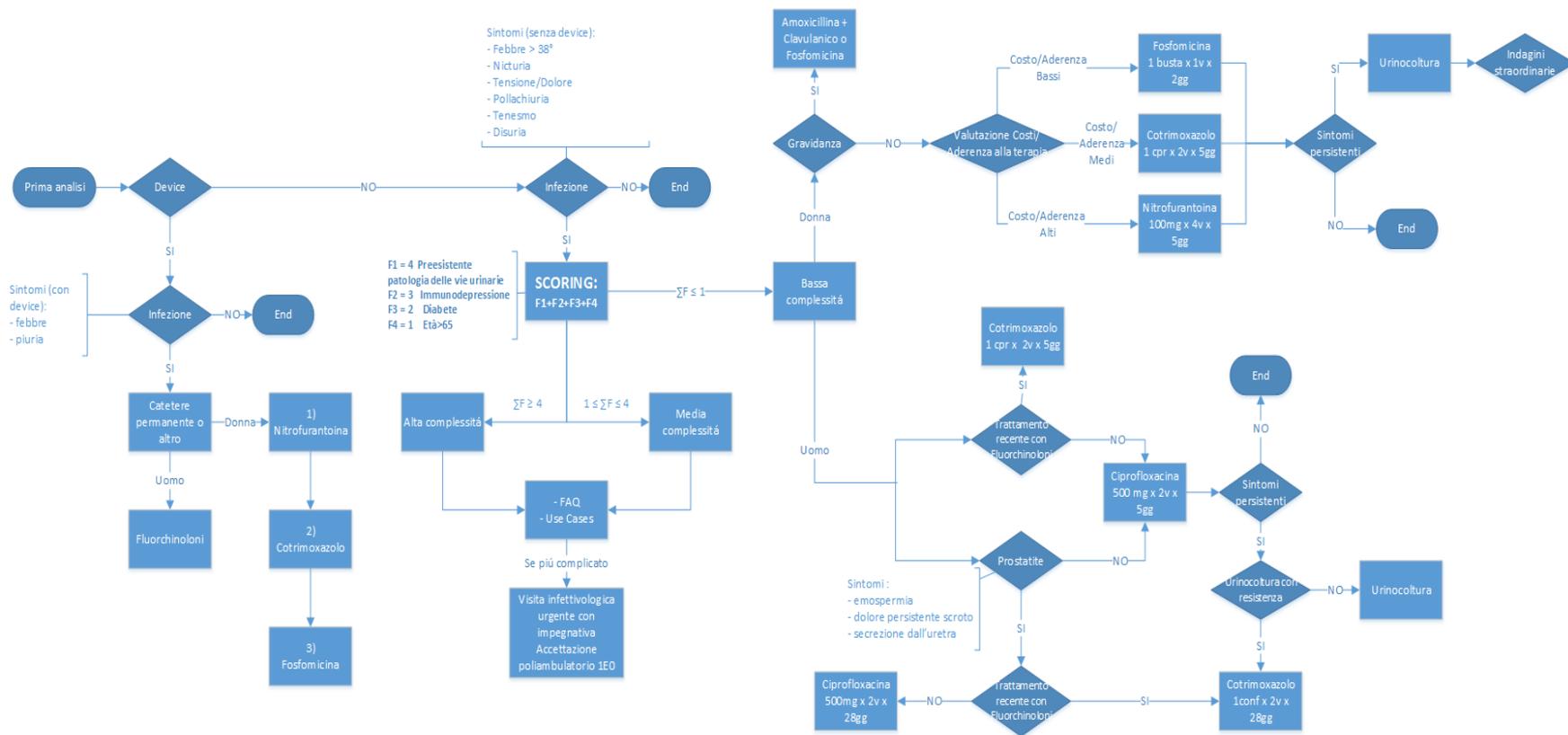


**Modello di  
Appropriatezza  
Terapeutica:  
Infezioni delle Vie  
Urinarie**

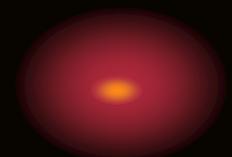
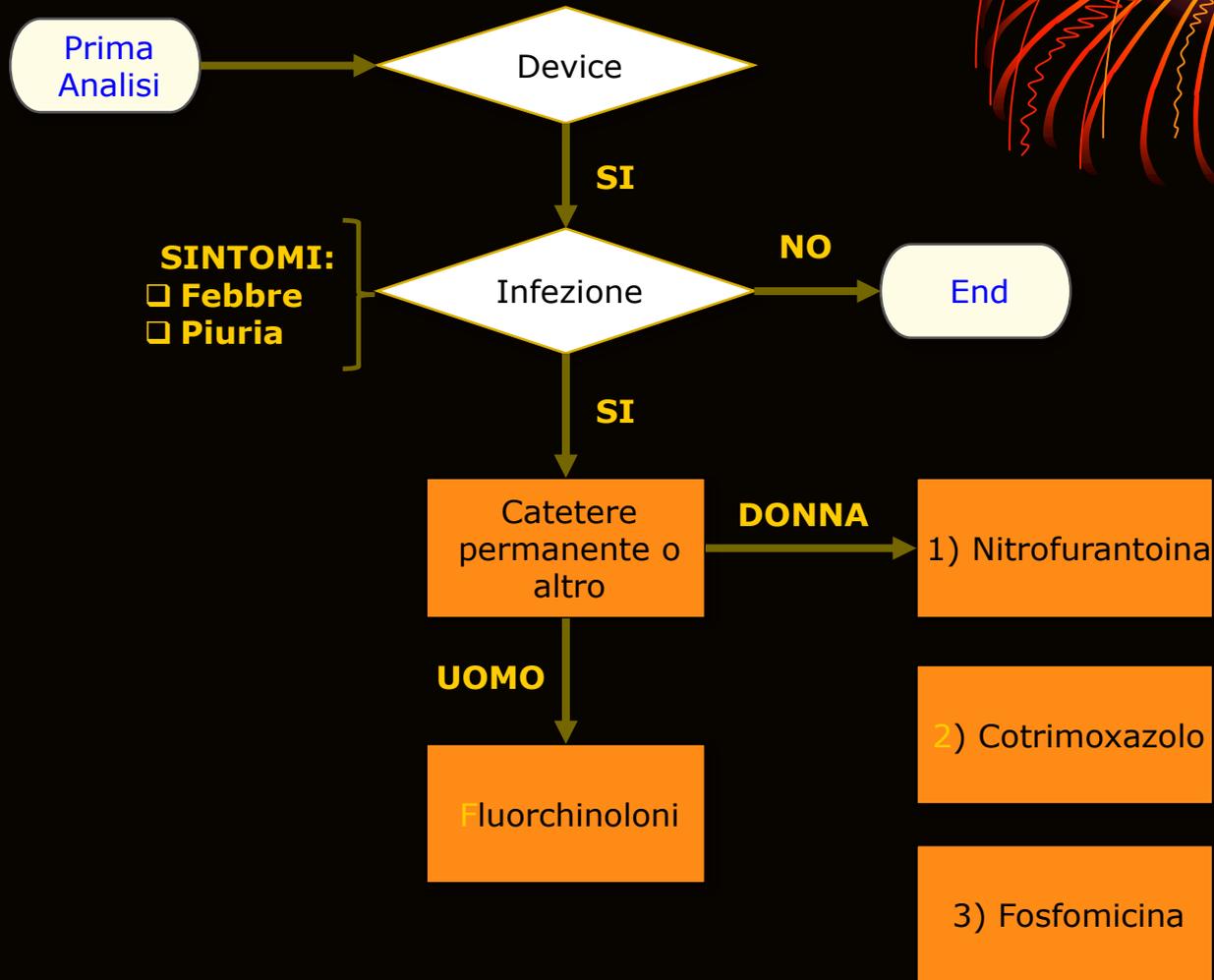


# Infezioni delle Vie Urinarie - L'Algoritmo

## Diagnosi e Terapia Infezioni Vie Urinarie

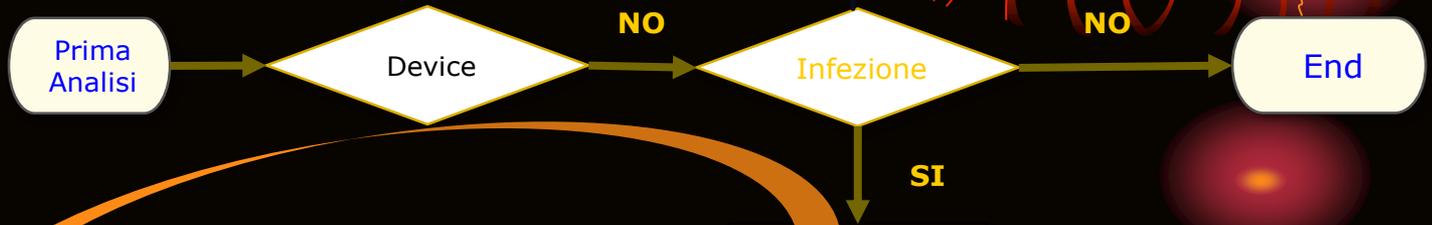


# Focus: Diagnosi IVU – Presenza Device



# Focus: Diagnosi IVU – Assenza Device e Alta/Media Complessità

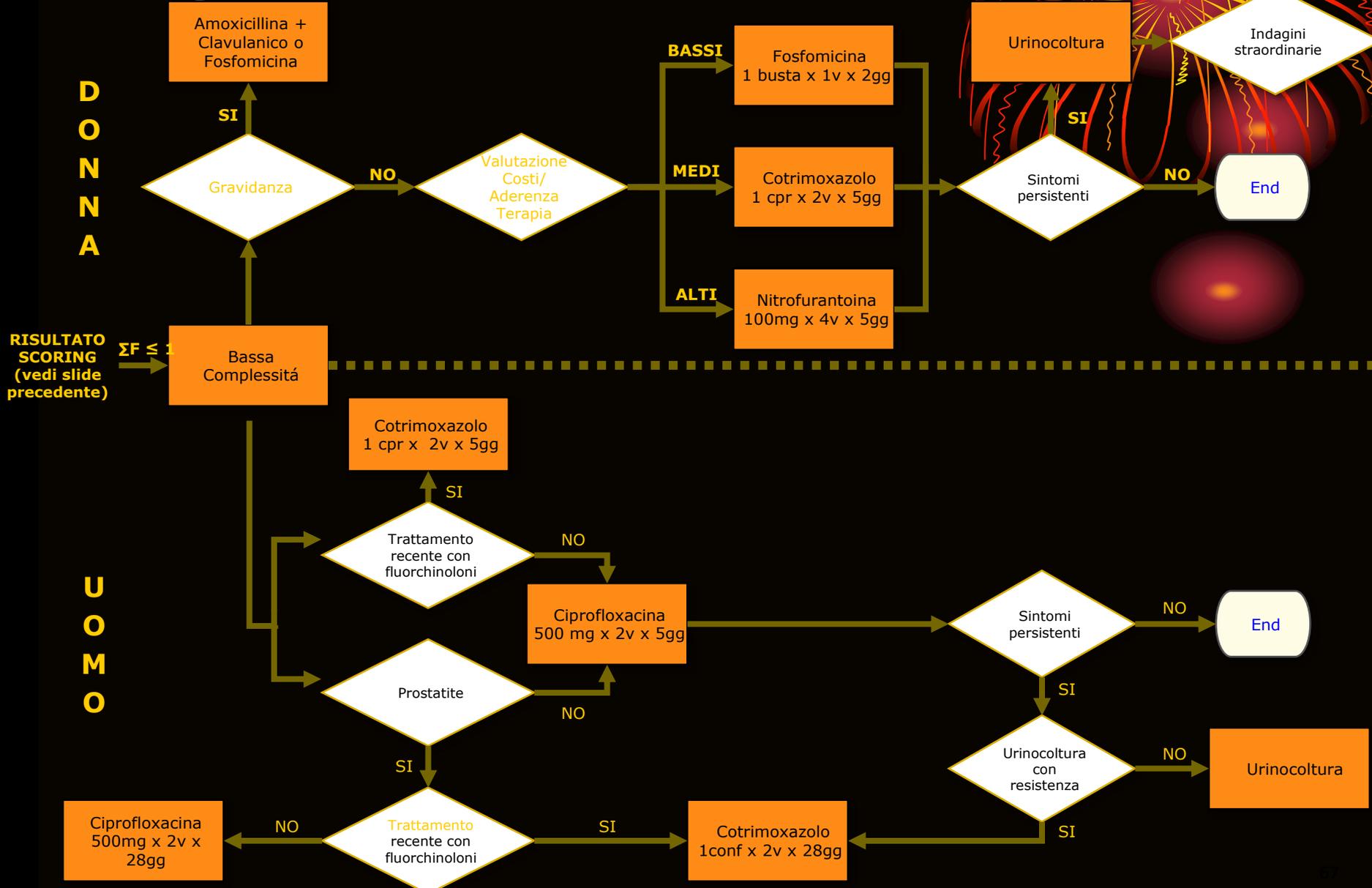
- Infezione in presenza di 2 o piú dei seguenti sintomi:
- Febbre > 38°
  - Nicturia
  - Tensione/Dolore
  - Pollachiuria
  - Tenesmo
  - Disuria



Parametro	Descrizione	Punti assegnati
<b>F1</b>	<b>Preesistente patologia delle vie urinarie</b>	<b>4</b>
<b>F2</b>	<b>Immunodepressione</b>	<b>3</b>
<b>F3</b>	<b>Diabete</b>	<b>2</b>
<b>F4</b>	<b>Etá &gt; 65 anni</b>	<b>1</b>



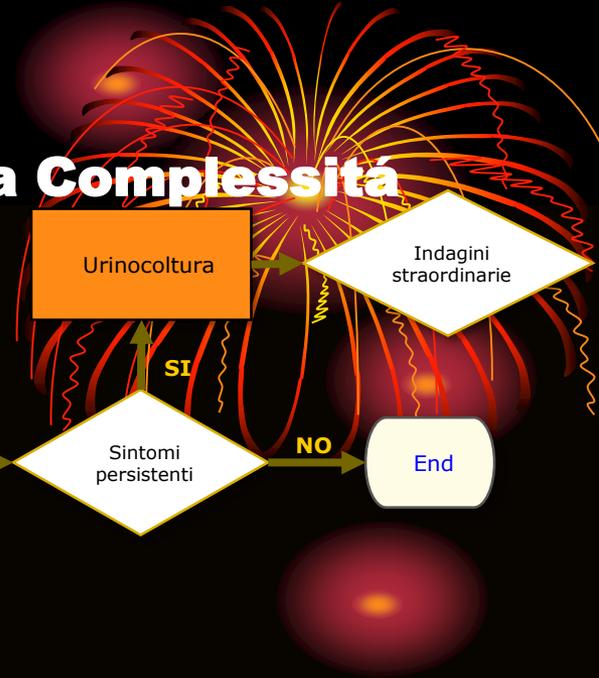
# Diagnosi IVU – Assenza Device e Bassa Complessità



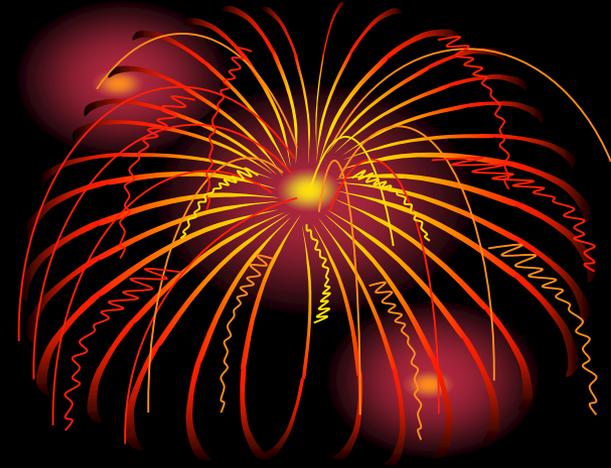
D  
O  
N  
N  
A

U  
O  
M  
O

RISULTATO SCORING (vedi slide precedente)

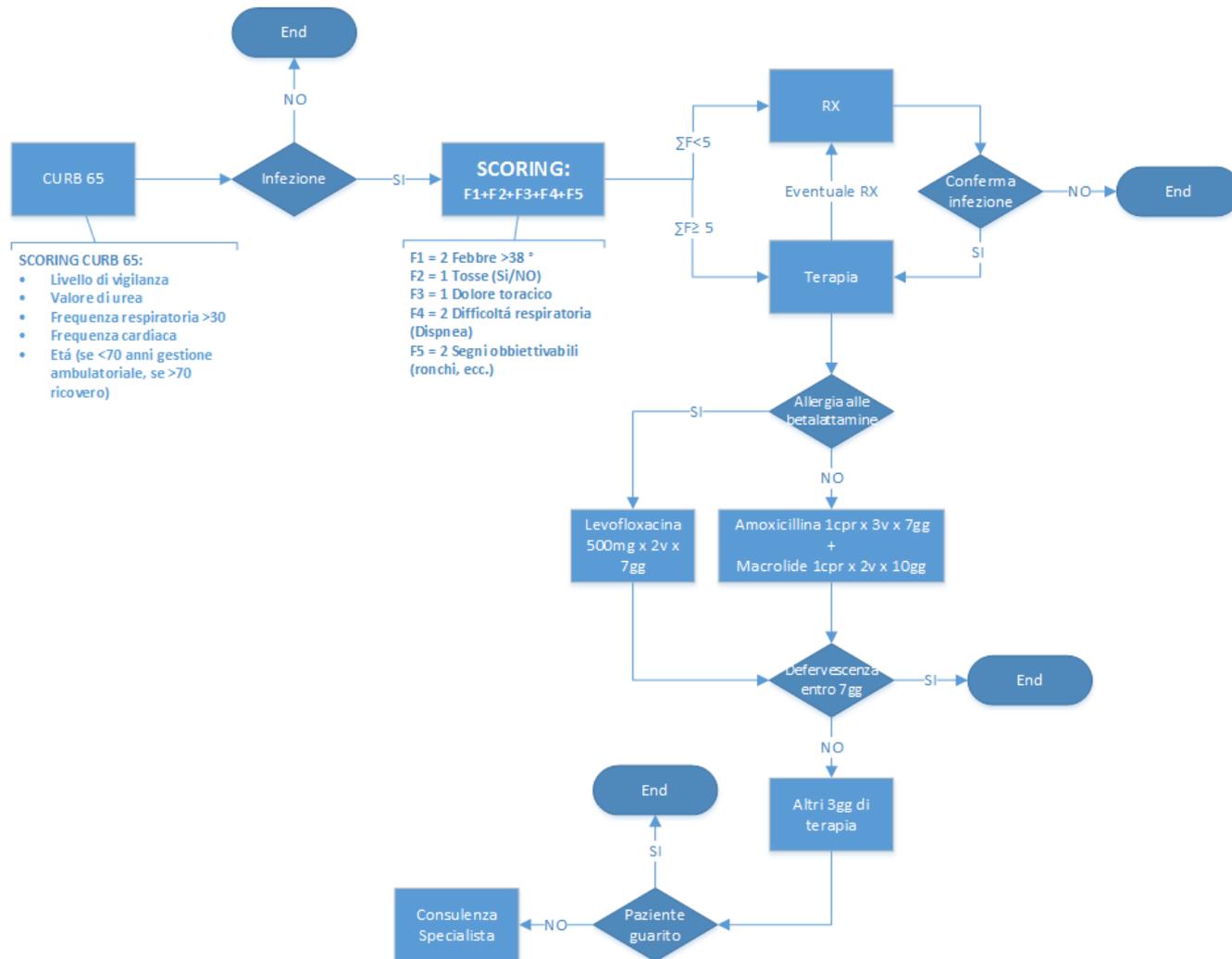


**Modello di  
Appropriatezza  
Terapeutica:  
Infezioni delle Basse  
Vie Aeree**



# Infezioni delle Basse Vie Aeree – L'Algoritmo

## Diagnosi e Terapia Infezioni Basse Vie Aeree



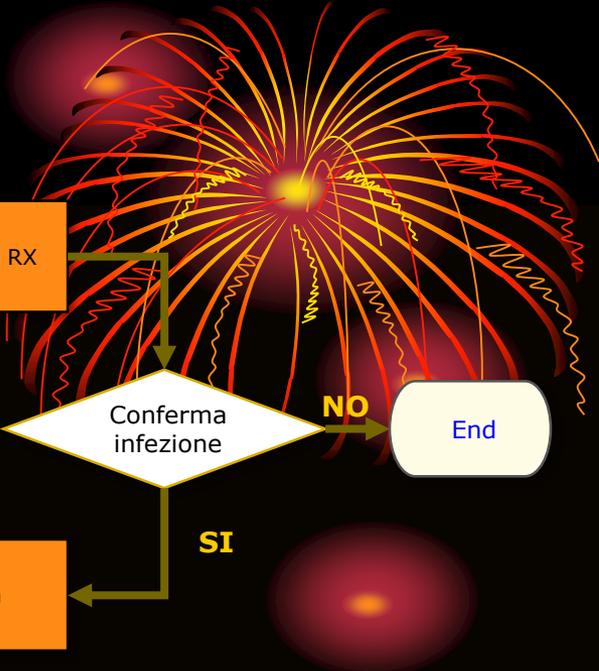


**SCORING CURB65:**

- Livello di vigilanza
- Valore di urea
- Frequenza respiratoria >30
- Frequenza cardiaca
- Etá (se <70 anni gestione ambulatoriale, se >70 ricovero)

Parametro	Descrizione	Punti assegnati
<b>F1</b>	<b>Febbre &gt; 38°</b>	<b>2</b>
<b>F2</b>	<b>Tosse</b>	<b>1</b>
<b>F3</b>	<b>Dolore toracico</b>	<b>2</b>
<b>F4</b>	<b>Difficoltá respiratoria</b>	<b>2</b>
<b>F5</b>	Se obiettivo (ronchi)	2

Consulenza specialista



# **Terapia Antibiotica di Precisione**

(L.A. Bonomo 2017)



**Inquadramento clinico**

**Epidemiologia**

**Sede dell' infezione : radiologia, medicina nucleare**

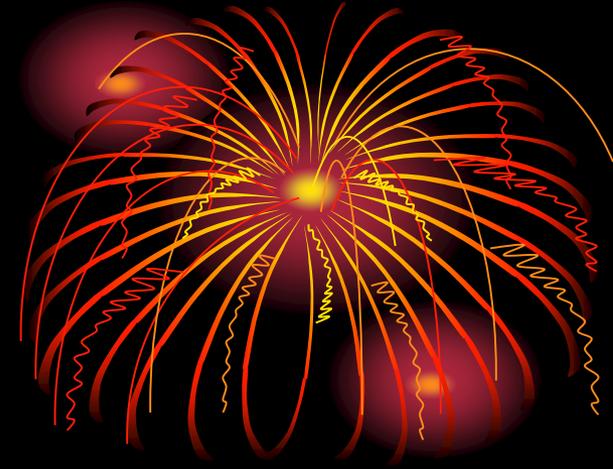
**Microbiologia : fast laboratorio**

**Marcatori solubili : PCT,  $\beta$ -glucano, Presepina ecc.**

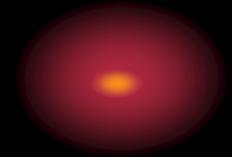
**TDM**

**Terapia adeguata, appropriata e tempestiva**

# Conclusioni



- ✓ **Sorveglianza epidemiologica sia a livello globale che locale**
- ✓ **Infection control**
- ✓ **Antimicrobial stewardship**
- ✓ **Nuovi farmaci**



CONVEGNO NAZIONALE  
"MALATTIE INFETTIVE RIEMERGENTI"  
Reggio Emilia 19-20 Ottobre 1984

# Infettivologo

**Il fulcro della moderna medicina**

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



Medicina viaggi e migrazioni

Infezioni correlate assistenza

Nuove epidemie

Infezioni comunitarie

Epatiti

Infezioni immunodepresso

MST

# Infettivologo

HIV / AIDS

Tubercolosi



Appropriatezza

Qualità

Efficacia

Efficienza