

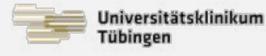
SAVE the DATE  
26-29 NOVEMBRE 2024  
AREZZO FIERE E CONGRESSI



## Antimicrobico resistenza: siamo ancora in tempo?

**Evelina Tacconelli**  
Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Integrata  
Verona

ID-CARE (Infectious Diseases Center for trAnslational  
Research), **Università di Verona**  
DZIF Research Clinical Unit - Translational Unit on  
Healthcare-associated and Antibiotic-resistant  
Bacterial Infections, **Università di Tübingen**  
Germania





**2019-2024**

- Horizon 2020
- Horizon Europe
- Innovative Medicine Initiative (IMI)
- Joint Programming Initiatives on Antimicrobial Resistance (JPIAMR)
- Italian Agency of Medicine (AIFA)
- WHO
- ESCMID
- German Center Infect Dis Research (DZIF)
- Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP)
- KOM-HADEA

**Dichiarazione di Interesse (DOI)**

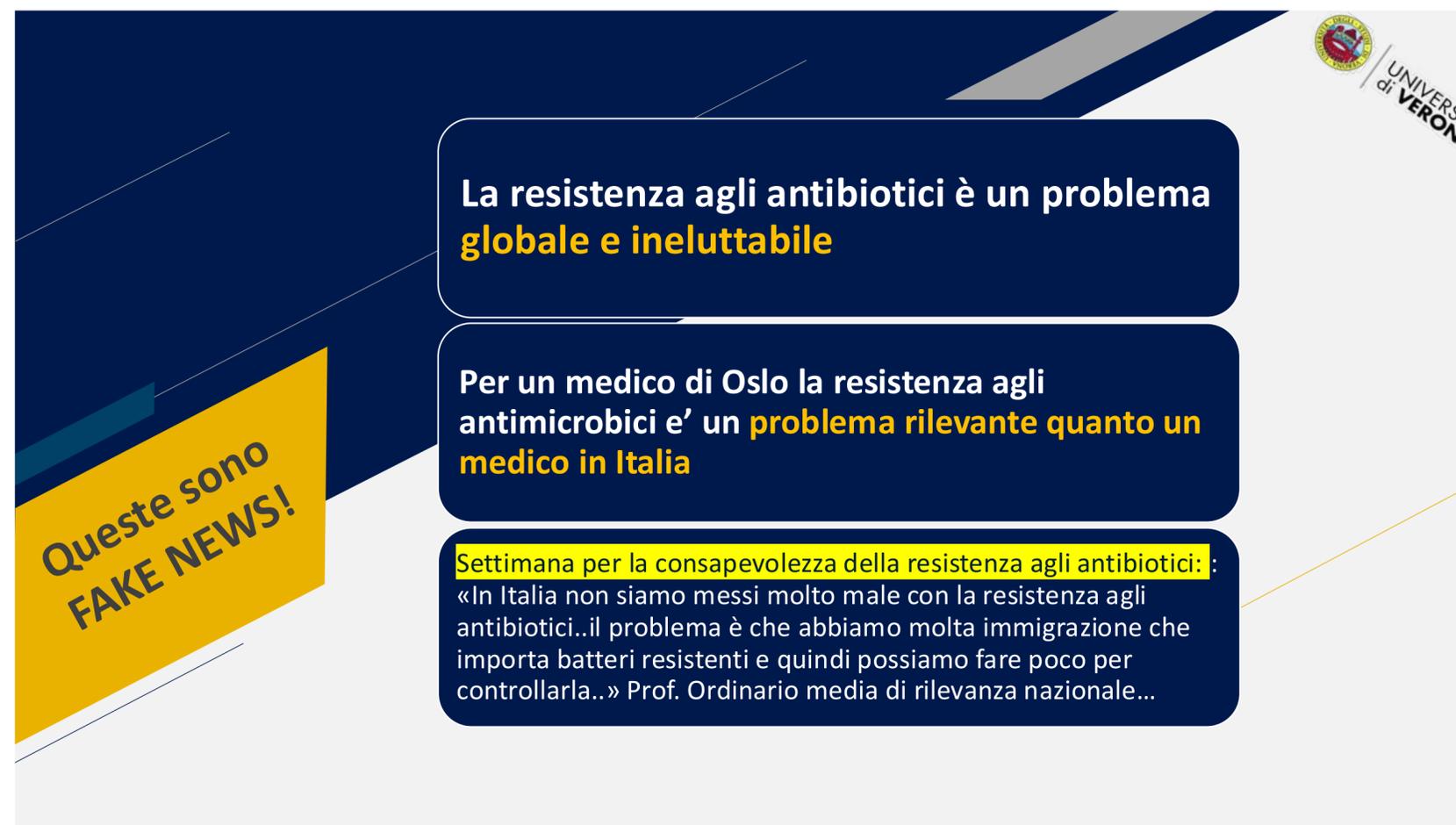
### Road map

- 1 Cosa funziona: le evidenze scientifiche
- 2 Cosa non funziona in Italia
- 3 Esempi di strategie efficienti
- 4 Considerazioni strategiche



Attenzione:  
codice a barra sulla  
diapositive link diretto  
al materiale mostrato





**Queste sono  
FAKE NEWS!**

La resistenza agli antibiotici è un problema **globale e ineluttabile**

Per un medico di Oslo la resistenza agli antimicrobici e' un **problema rilevante quanto un medico in Italia**

**Settimana per la consapevolezza della resistenza agli antibiotici:**  
«In Italia non siamo messi molto male con la resistenza agli antibiotici..il problema è che abbiamo molta immigrazione che importa batteri resistenti e quindi possiamo fare poco per controllarla..» Prof. Ordinario media di rilevanza nazionale...

 UNIVERSITÀ di VERONA

Da circa 10 anni nelle mie presentazioni sulle tematiche di RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI ci sono circa **30-40 diapositive** che sono praticamente **INCISE NELLA PIETRA..**

### PERCHE'?

Negli ultimi anni l'Italia ha fatto pochi progressi nel contrastare la resistenza agli antibiotici...

**WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024**



World Health Organization



UNIVERSITÀ di VERONA

**Critical group**

-   
*Acinetobacter baumannii*  
carbapenem-resistant
-   
Enterobacteriales  
third-generation  
cephalosporin-resistant
-   
Enterobacteriales  
carbapenem-resistant

**High group**

-   
*Salmonella* Typhi  
fluoroquinolone-resistant
-   
*Shigella* spp.  
fluoroquinolone-resistant
-   
*Enterococcus faecium*  
vancomycin-resistant
-   
*Pseudomonas aeruginosa*  
carbapenem-resistant
-   
Non-typhoidal *Salmonella*  
fluoroquinolone-resistant
-   
*Neisseria gonorrhoeae*  
third-generation cephalosporin,  
and/or fluoroquinolone-resistant
-   
*Staphylococcus aureus*  
methicillin-resistant

**Medium group**

-   
Group A Streptococci  
macrolide-resistant
-   
*Streptococcus pneumoniae*  
macrolide-resistant
-   
*Haemophilus influenzae*  
ampicillin-resistant
-   
Group B Streptococci  
penicillin-resistant

**Mycobacterium tuberculosis, rifampicin-resistant\***

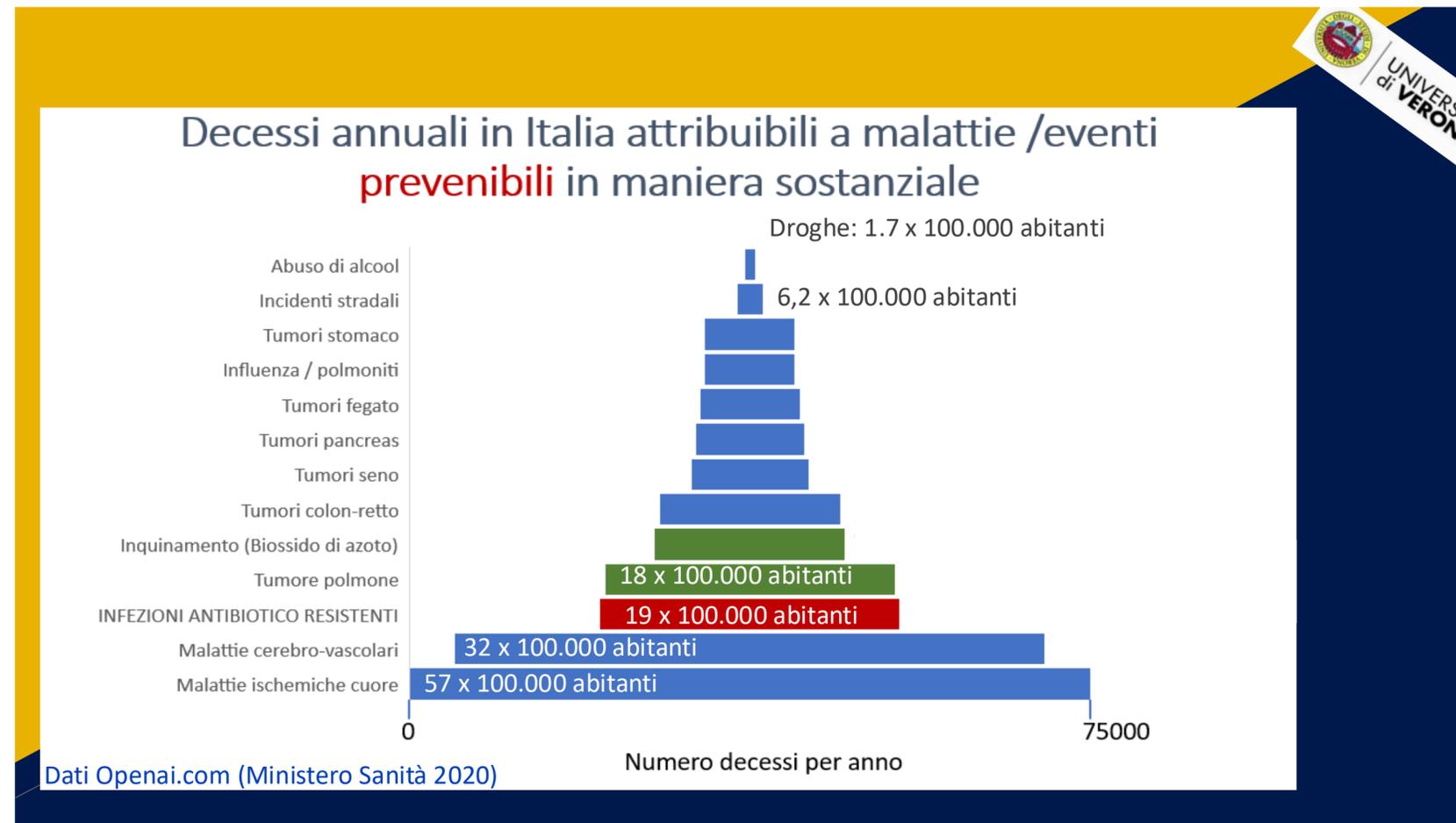
\*RR-TB was included after an independent analysis with parallel criteria and subsequent application of an adapted MCDA matrix.



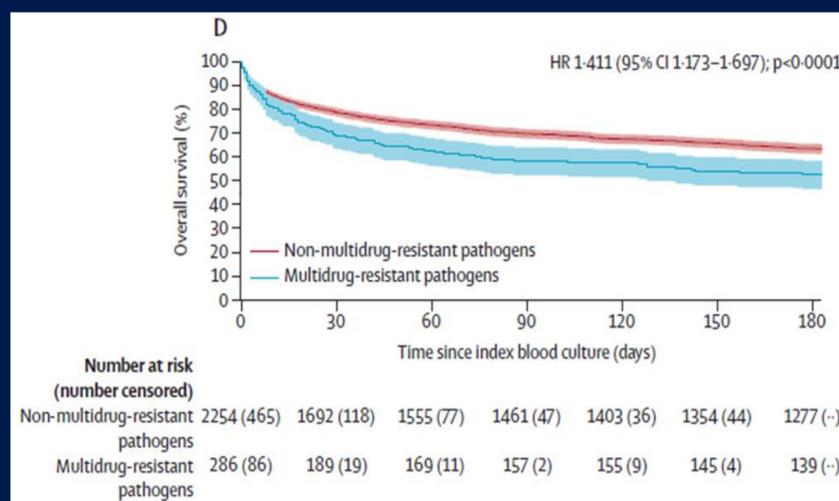
Tacconelli 2017 Lancet Infect Dis



17 maggio 2024



**L'impatto delle infezioni resistenti è molto sottostimato nelle sepsi perchè non si analizzano i dati dopo la dimissione del paziente**



2540 pazienti  
 Mortalità ospedaliera: 36.7%

**Mortalità a 6 mesi:  
 53.9%**

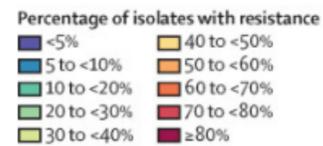
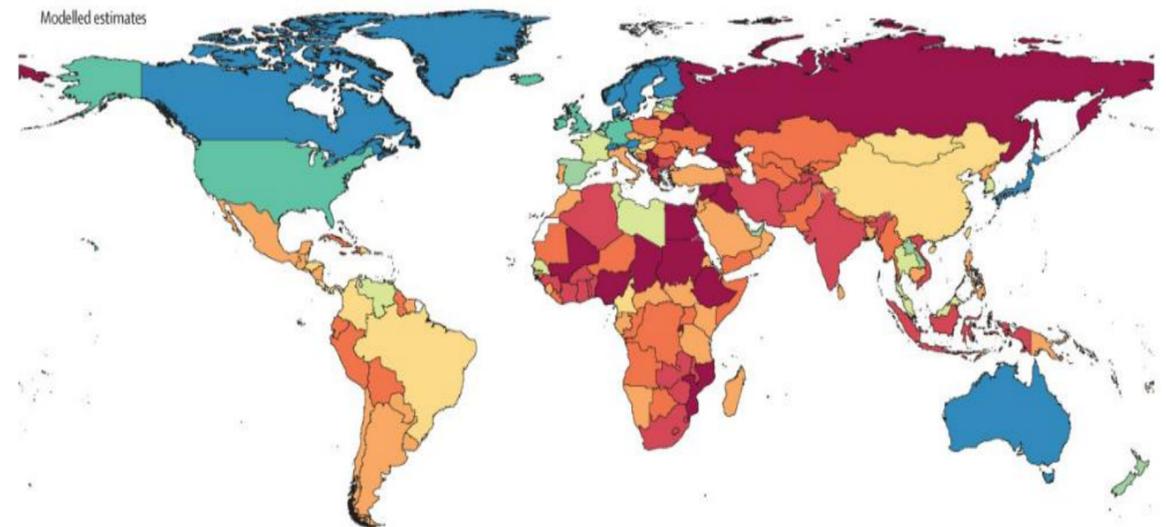
**Morti per sepsi in Italia 60000 – anno**  
**Sepsi da batteri resistenti agli antibiotici**

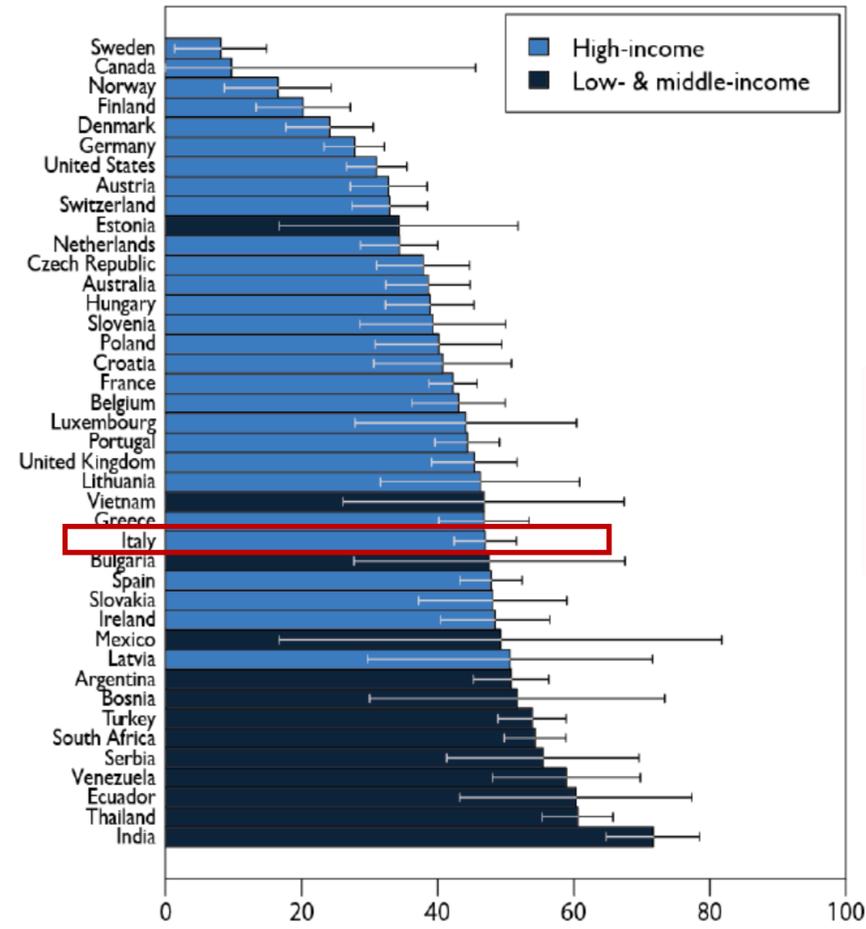
▪ **Nuovo ricovero in ospedale a 6 mesi dalla sepsi: 75% (67% – 83%)**



Tacconelli Lancet Infect Dis 2022

Klebsiella pneumoniae resistente alle cefalosporine  
 Global Burden Study 2019 **LID 2023**







### The State of the World's Antibiotics 2021

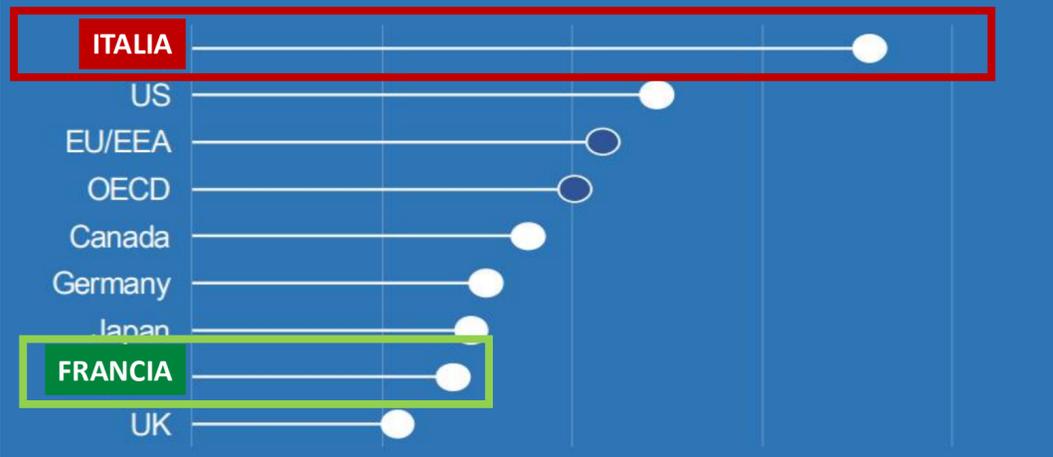
A Global Analysis of Antimicrobial Resistance and Its Drivers

**Indice di resistenza agli antibiotici (DRI: drug-resistant index):** Ogni barra rappresenta il DRI per Paese per cinque o più agenti patogeni per almeno un anno compreso tra il 2012 e il 2015. Vengono mostrati i dati dell'anno più recente.

Klein, BMJ Global Health

## La pandemia AMR è in atto

1 su 5 infezioni nei Paesi OCSE è resistente alla terapia antibiotica.

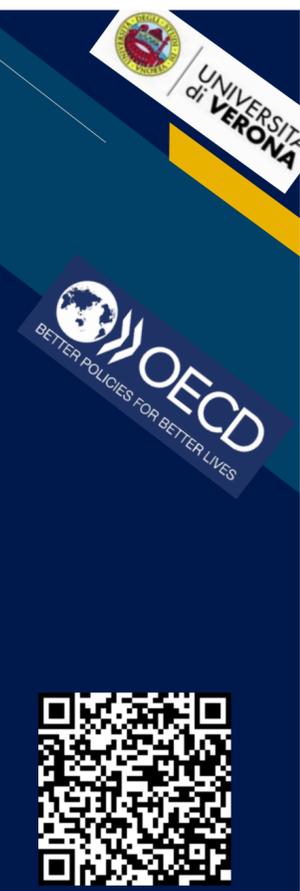
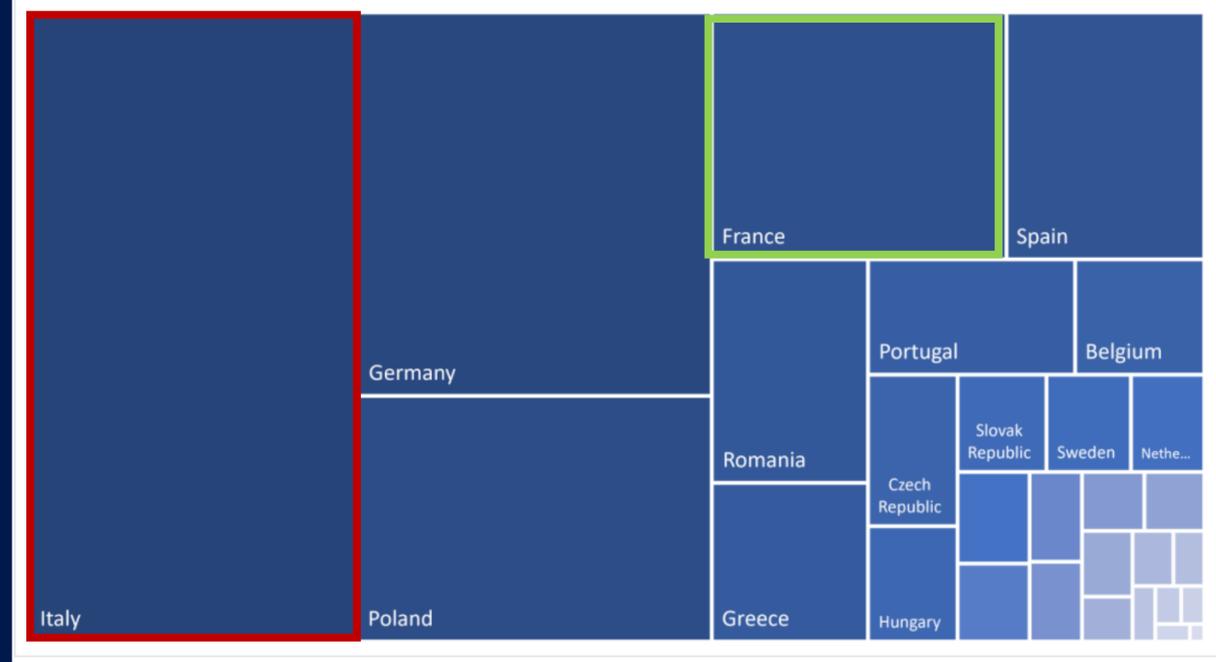


Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE)  
 37 democrazie con economie di mercato collaborano per sviluppare standard politici al fine di promuovere una crescita economica sostenibile

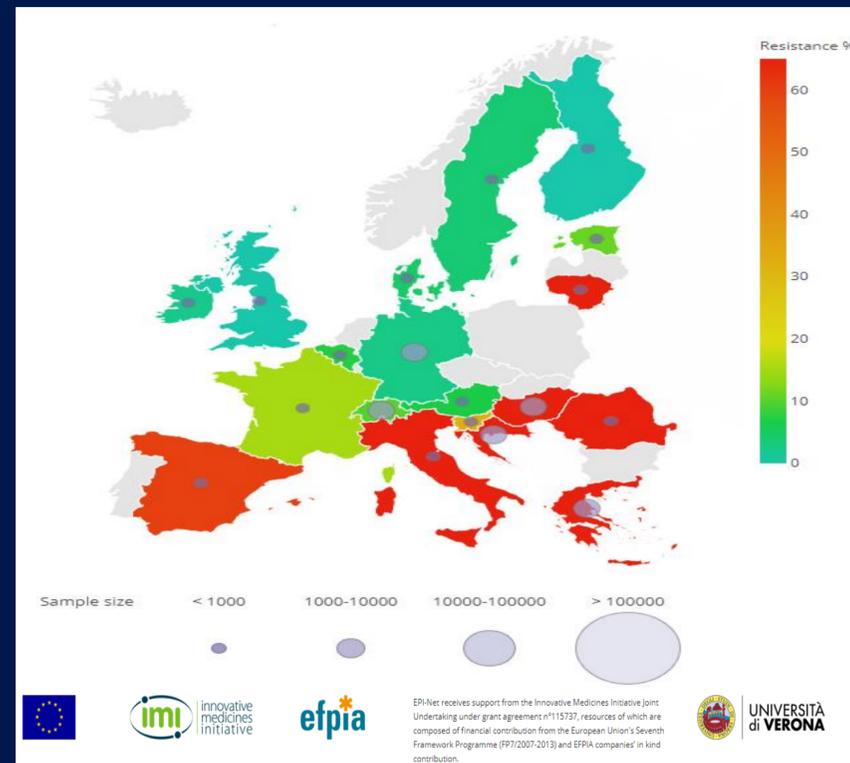


Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE)

I pazienti in Europa sono ricoverati per un totale di 9.5 milioni di giorni extra in ospedale a causa delle infezioni



Carbapenemi-resistente Acinetobacter spp  
 %R 2022 [www.epi.net-eu](http://www.epi.net-eu)

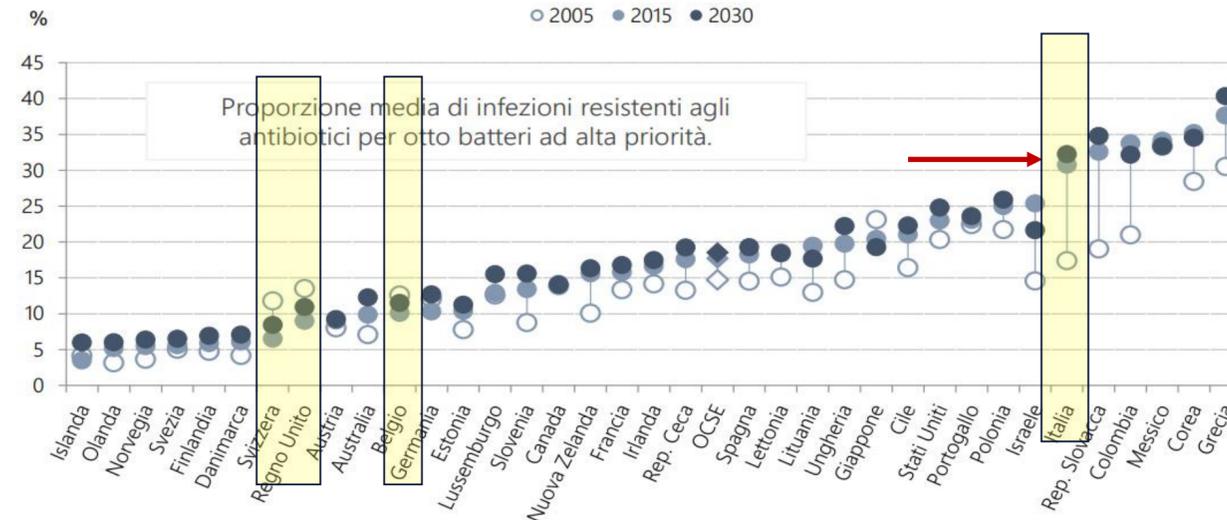


**Il rischio di acquisire una infezione resistente agli antibiotici è diversa tra i Paesi Europei. Di conseguenza i cittadini Italiani non hanno riconosciuto il loro diritto alla stessa qualità delle cure dei Paesi del Nord-Europa.**



### Nel 2050 aumento del 70% delle infezioni resistenti agli antibiotici

In Italia, la proporzione di infezioni resistenti agli antibiotici è cresciuta da 17% nel 2005 a 30% nel 2015 e potrà raggiungere il 32% nel 2030, se il consumo di antibiotici, la crescita demografica e la crescita economica dovessero continuare a seguire gli stessi trend. La proporzione di antibiotico resistenza in Italia è sostanzialmente superiore rispetto al 17% di resistenza media nei paesi OCSE nel 2015.



**Fattori di rischio per lo sviluppo di resistenza**  
(in arancione quelli che possono essere modificati dal singolo medico e in bianco quelli che necessitano di attivazione di politiche strategiche)

1. **Uso eccessivo di antibiotici negli esseri umani**
2. **Uso eccessivo di antibiotici negli animali ed ambiente**
3. **Incompleta aderenza al lavaggio delle mani**
4. **Incompleta aderenza ai protocolli di gestione e posizionamento dei cateteri venosi e urinari**
5. **Ridotta copertura vaccinale**
6. **Ridotta disponibilità di test diagnostici efficaci**
7. **Profilassi chirurgica inappropriata per molecola e durata**
8. **Mancanza di formazione (corso di laurea e specializzazione)**
9. **Impatto delle case farmaceutiche (poca trasparenza eventi organizzati, conflitti di interesse nello sviluppo di LG mai considerati)**
10. **Mancanza di team dedicati multidisciplinari con competenza di prevenzione delle infezioni e prescrizione antibiotici**



## Evidenza Stewardship degli antibiotici

La terapia empirica aderente alle linee guida è stata associata a una riduzione del rischio di mortalità del 35%

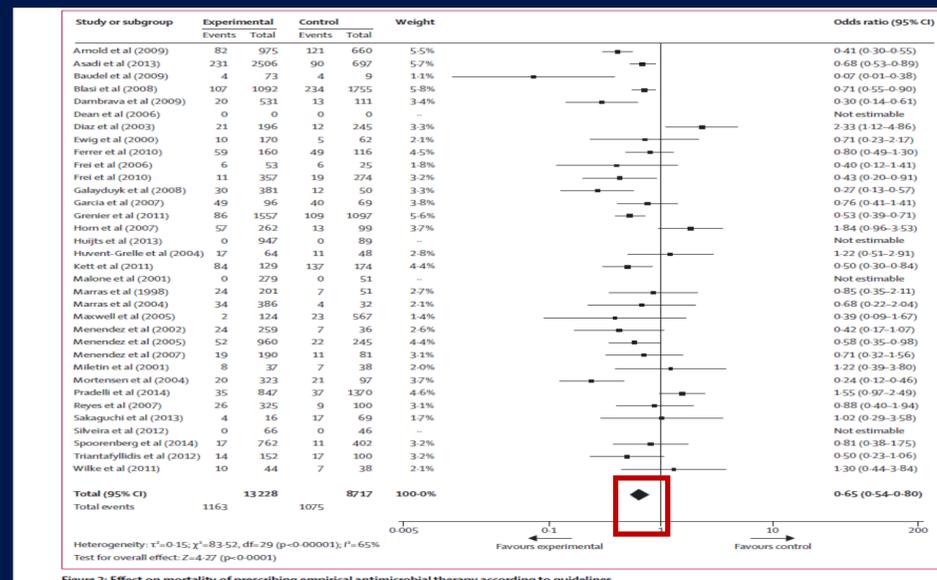


Figure 2: Effect on mortality of prescribing empirical antimicrobial therapy according to guidelines

32 studi  
9 obiettivi  
145 analisi



Schuts Lancet Infect Dis 2016

**La corretta prescrizione riduce non solo la mortalità ma anche la resistenza agli antibiotici**

32 studi – 9.056.241 giorni paziente

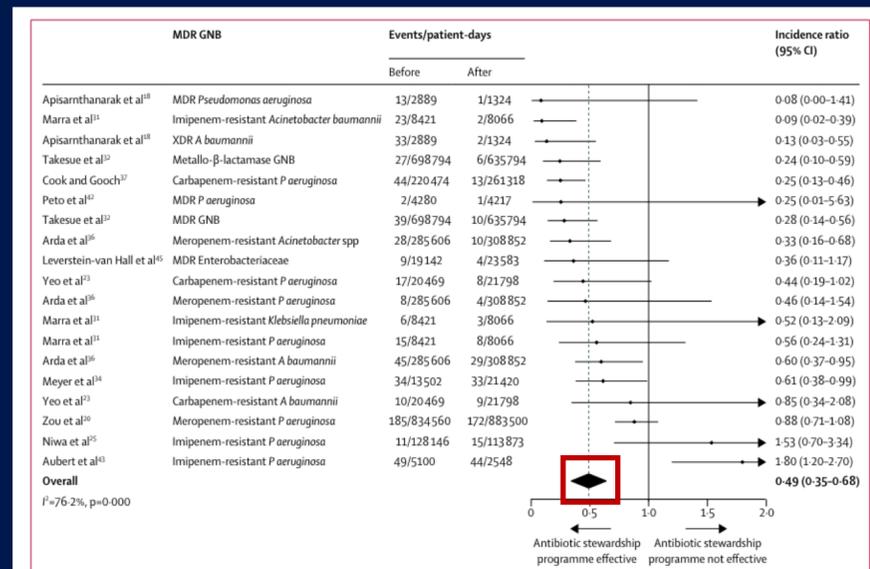


Figure 2: Forest plot of the incidence ratios for studies of the effect of antibiotic stewardship on the incidence of MDR GNB  
GNB=Gram-negative bacteria. MDR=multidrug-resistant. XDR=extensively drug-resistant.

**I programmi di miglioramento della gestione degli antibiotici hanno ridotto l'incidenza di infezioni e colonizzazioni:**

- Batteri Gram-negativi MDR del 51%
- Batteri Gram-negativi produttori di ESBL del 48%
- MRSA del 37%
- Infezioni da C. difficile del 32%

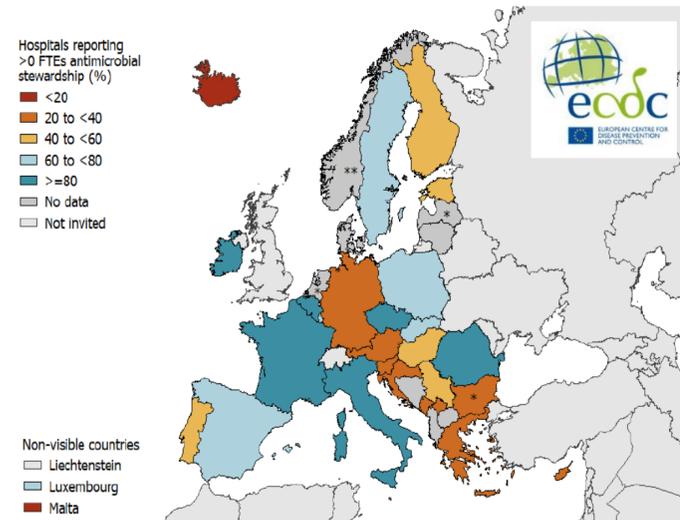


Baur & Tacconelli  
Lancet Infect Dis 2017

**L'implementazione efficace di misure di controllo delle infezioni e programmi di stewardship antibiotica negli ospedali rappresenta la strategia più potente e attuabile per ridurre l'AMR fino all'80%. L'evidenza scientifica è chiara: la stewardship antibiotica è fondamentale nella lotta contro le infezioni resistenti**



**Figure 120.** Percentage of hospitals reporting dedicated time (> zero FTE) for antimicrobial stewardship, ECDC PPS 2022–2023



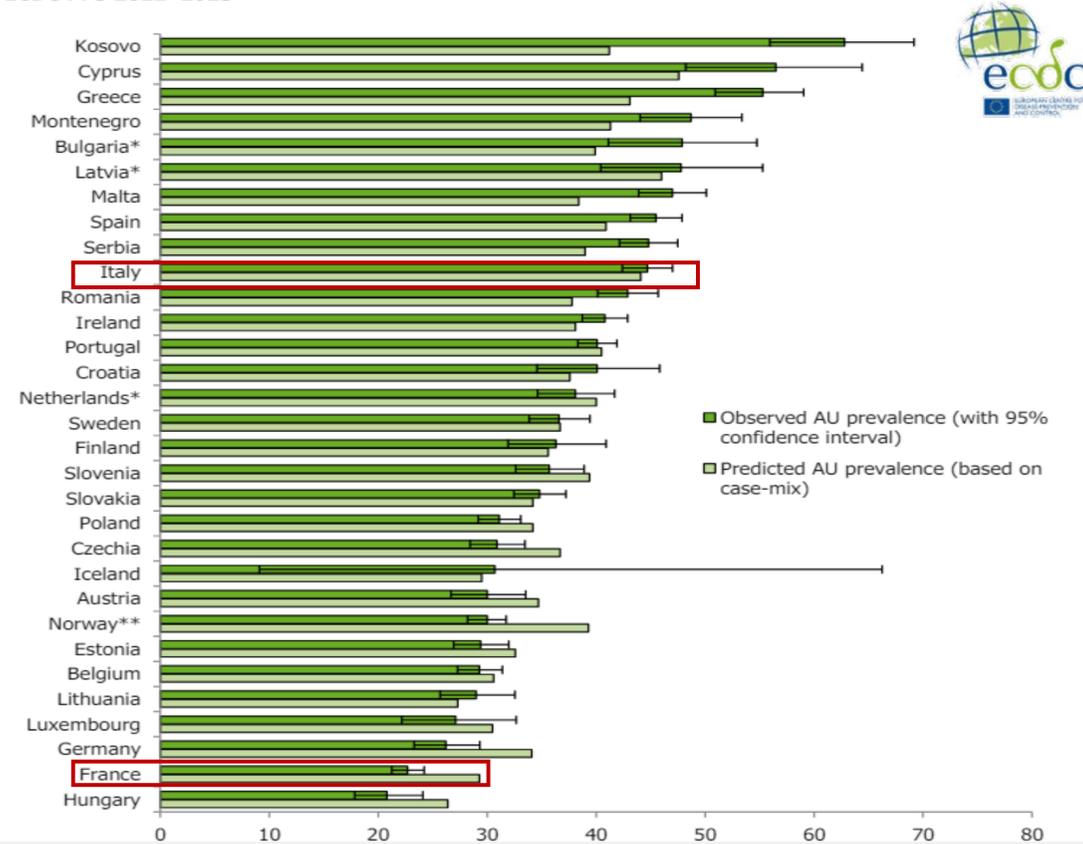
### Antimicrobial stewardship indicators

#### Staffing levels of antimicrobial stewardship consultants

Data on FTEs for antimicrobial stewardship consultants were reported by 1 037 hospitals from 24 EU/EEA countries. Latvia, Lithuania, the Netherlands and Norway did not report data.

The median antimicrobial stewardship consultant FTE per 250 beds in hospitals in the EU/EEA was 0.18 [IQR 0–0.61], twice as high as the median of 0.08 reported in the ECDC PPS 2016–2017 and ranging from 0% in 13 countries to 0.94 in Ireland. The hospital mean was 0.48 antimicrobial stewardship consultant FTE per 250 beds, and this ranged from 0 in Iceland to 0.96 in Czechia (Table 39). The proportion of hospitals reporting some dedicated time for antimicrobial stewardship was 60.8%, varying from less than 20% in Iceland (0%) and Malta (14.3%) to 90% or more in France (91.1%) **Italy (96.6%)** and Romania (91.3%) (Figure 120)

**Figure 54.** Observed prevalence of antimicrobial use with 95% confidence intervals and predicted prevalence of antimicrobial use based on patient case-mix and hospital characteristics, by country, ECDC PPS 2022–2023



**Prima deduzione  
conseguenziale:**  
Forse bisogna migliorare il lavoro  
dei team di stewardship  
ospedalieri..



In Italia, un pacchetto di azioni che comprenda programmi di stewardship, migliore igiene nelle strutture sanitarie, campagne informative e uso dei test diagnostici rapidi potrebbe evitare **8 800** morti e far risparmiare **527 milioni di dollari ogni anno**

	Vite salvate ogni anno	Costo per anno (milioni)	Ritorno per ogni dollaro investito
Una migliore igiene delle mani è riconosciuta come il più importante fattore per diminuire le infezioni ospedaliere	7120	-\$232	\$2.6
I programmi di stewardship promuovono l'informazione sugli antibiotici e la razionalizzazione della prescrizione fra il personale sanitario	6660	-\$124	\$1.6
Una migliore igiene nelle strutture sanitarie include la decontaminazione, disinfezione, pulizia e sterilizzazione degli ambienti ospedalieri e delle apparecchiature	6700	\$46	\$0.7
La Prescrizione 'ritardata' (post-datata) evita il consumo di antibiotici non necessari sul territorio	1900	\$4	\$0.8
Le campagne sui mass media aumentano la consapevolezza dei pericoli associati all'utilizzo errato degli antibiotici	1120	\$1.5	\$0.9
I test diagnostici rapidi determinano, nel giro di ore, se sia necessario iniziare un trattamento e quale antibiotico utilizzare	2980	\$124	\$0.1



## Prevenzione e stewardship degli antibiotici per combattere MRSA

Screening ospedalizzazione

Pulizie ambientali ospedale

Lavaggio mani

Linee guida per 4 antibiotici

	Without intervention	With intervention	Marginal difference in MRSA prevalence density associated with successive interventions			MRSA cases prevented per year (95% CI)
			Absolute reduction (95% CI)	p value	Relative reduction† (95% CI)	
<b>Hospitals</b>						
Hand hygiene campaign (January, 2007)	1-890	1-500	0-390 (-0-527 to 1-307)	0-448	21% (-27 to 69)	246 (-316 to 822)
Universal screening (August, 2008)	1-417	1-129	0-288 (-0-725 to 1-53)	0-495	20% (-51 to 92)	180 (-444 to 796)
Hospital antibiotic stewardship (May, 2009)	1-091	0-499	0-592 (0-001 to 1-180)	0-049	54% (1 to 100)	355 (1 to 714)
Combined	1-890	0-947	0-943 (0-267 to 1-619)	0-006	50% (14 to 86)	592 (168 to 1017)
<b>Community</b>						

L'uso di antibiotici target è diminuito del 47% negli ospedali e del 27% nella comunità

La prevalenza di MRSA è diminuita del 50% in ospedale e del 47% nella comunità

### SCOZIA

- 5.3000.000 abitanti
- 105 ospedali pubblici
- 5000 MMG (inclusi specializzandi)

### LAZIO

- 5.700.000 abitanti
- 4244 MMG
- 104 ospedali pubblici e privati

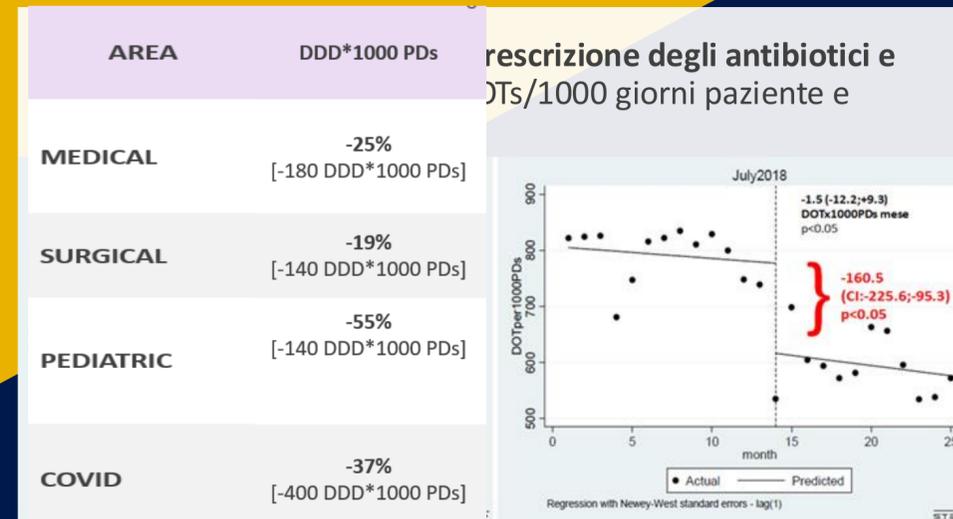
Lawes Lancet Infect Dis 2015

### Intervento SAVE



- Lavoro di equipe con i reparti di Medicina, la Microbiologia, la Farmacia e l'Igiene da giugno 2018
- Intervento educativo stewardship e infection control
- 2 MEDICI PER REPARTO CERTIFICATI PER LA PRESCRIZIONE DEGLI ANTIBIOTICI E LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI
- **FORTE COINVOLGIMENTO DELLA DS E DM**

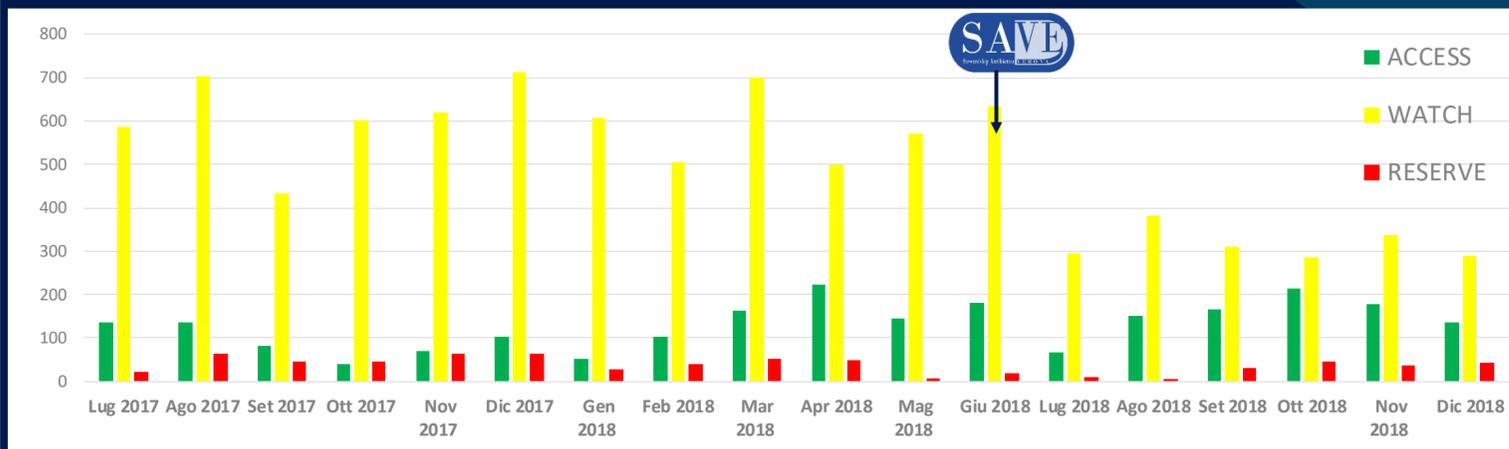
Effetto di riduzione persistente nel periodo COVID



- Riduzione significativa nel consumo complessivo di antibiotici sia in termini di DOT/1000 PD che di DDD/1000 PD e delle resistenze
- **Già raggiunto obiettivo PNCAR di riduzione degli antibiotici del 2025**

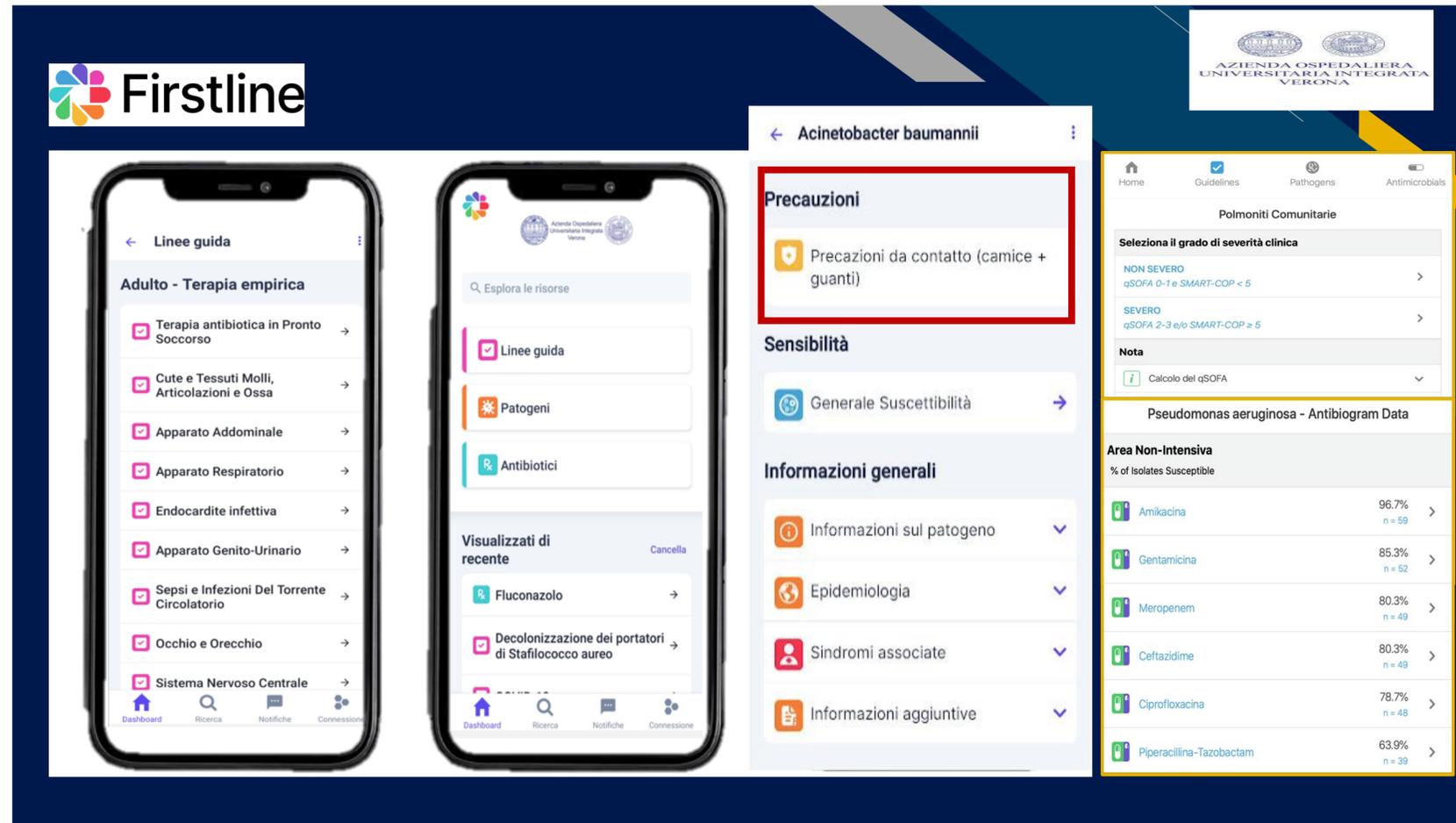
Carrara & Tacconelli, Int J Antim Agents 2022

**Attenzione: bisogna migliorare la qualità e non solo ridurre la quantità (alto rischio per il paziente!!)**



DOT/1000gg	before						after						media before	media after	p ≤ 0,05
ACCESS	135,8	134,6	72,2	43,8	81,8	82,6	65,5	166,4	161,9	213,5	171,6	133,1	92	152	0,0376
WATCH	585,1	701,9	433,1	599,8	620,4	712,8	295,7	381,9	310,8	285,6	340,5	288,7	609	317	0,0001
RESERVE	26,0	65,1	55,6	54,2	65,2	89,2	8,4	1,6	34,4	44,7	40,5	44,8	59	29	0,0252

Tacconelli & Carrara Int J Antim Ag 2022



**Firstline**

**Linee guida**

Adulto - Terapia empirica

- Terapia antibiotica in Pronto Soccorso
- Cute e Tessuti Molli, Articolazioni e Ossa
- Apparato Addominale
- Apparato Respiratorio
- Endocardite infettiva
- Apparato Genito-Urinario
- Sepsi e Infezioni Del Torrente Circolatorio
- Occhio e Orecchio
- Sistema Nervoso Centrale

**Acinetobacter baumannii**

**Precauzioni**

Precauzioni da contatto (camice + guanti)

**Sensibilità**

Generale Suscettibilità

**Informazioni generali**

- Informazioni sul patogeno
- Epidemiologia
- Sindromi associate
- Informazioni aggiuntive

**Polmoniti Comunitarie**

Seleziona il grado di severità clinica

- NON SEVERO  
qSOFA 0-1 e SMART-COP < 5
- SEVERO  
qSOFA 2-3 e/o SMART-COP ≥ 5

Nota

Calcolo del qSOFA

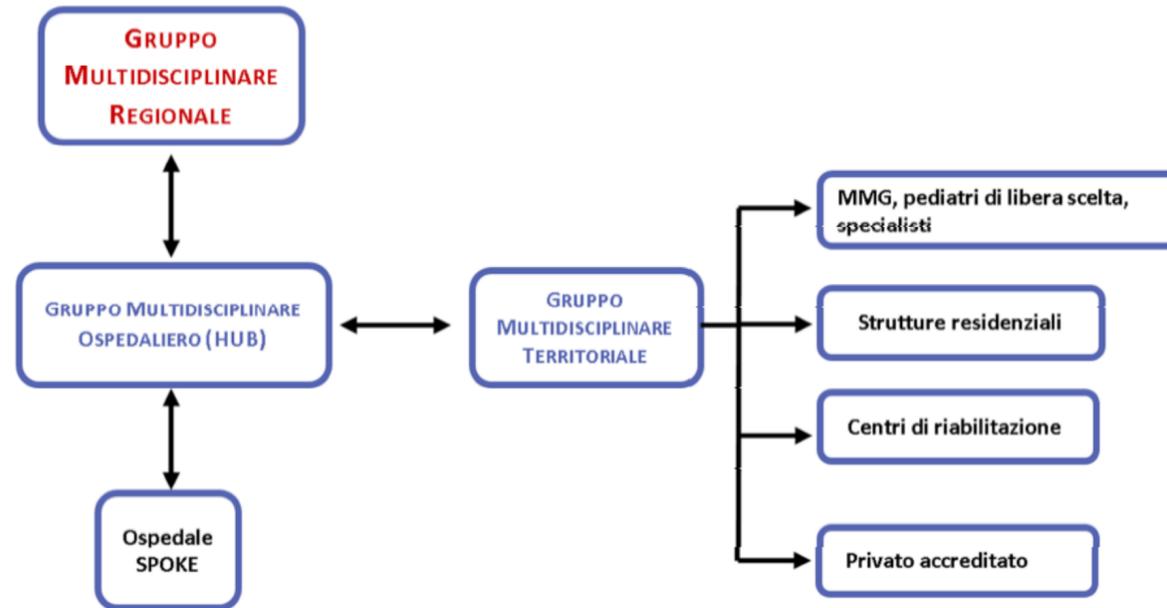
**Pseudomonas aeruginosa - Antibiogram Data**

Area Non-intensiva

% of Isolates Susceptible

Antibiotico	% Suscettibile	n
Amikacina	96.7%	59
Gentamicina	85.3%	52
Meropenem	80.3%	49
Ceftazidime	80.3%	49
Ciprofloxacina	78.7%	48
Piperacillina-Tazobactam	63.9%	39

Figura 1. Organigramma dell' articolazione regionale del processo di AMS



### Il processo

### Obiettivi

REGIONE DEL VENETO

#### Le Raccomandazioni

- Sintetiche e di facile consultazione
- Indicazioni **diagnostiche e terapeutiche**
- Adattate al **contesto territoriale ed ospedaliero**
- Per pazienti **adulti e pediatrici**
- **Basate sull'evidenza e** pensate per un contesto ad elevata prevalenza di germi MDR
  - Ulteriori **calibrazioni** possibili in base all'epidemiologia locale

Team terapia antibiotica nell'adulto

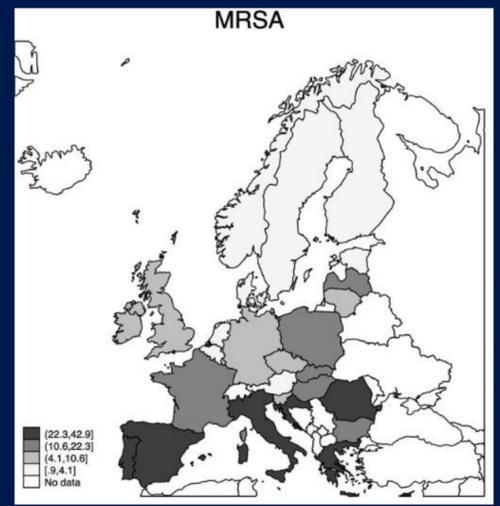
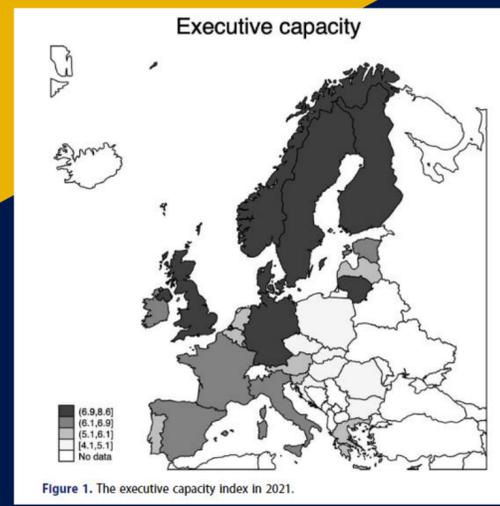
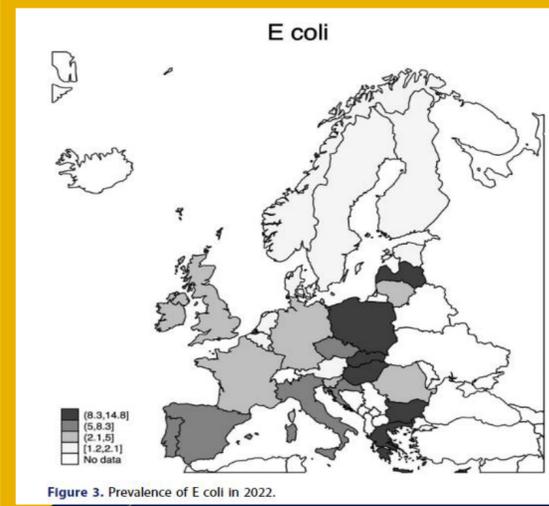
Team terapia antibiotica nel bambino

Ospedale, Medicina Generale, RSA

Politica e amministrazione nella UE: come gli accordi istituzionali modellano la lotta contro la resistenza antimicrobica



Gli accordi politico-amministrativi **incidono sulla prevalenza della resistenza antimicrobica negli Stati europei**. Questa associazione e' confermata quando si controllano diverse variabili confondenti come il consumo di antibiotici e il controllo della corruzione



Pierre, J Europ Public Policy 2023

Il problema della resistenza agli antibiotici è un problema **drammatico Italiano**

Esistono evidenze scientifiche che permettono di revertare la resistenza agli antimicrobici? **SI**

Ci sono le competenze in Italia? **SI**

Sono stati identificati gli interventi primari? **SI**

- Sviluppo di raccomandazioni terapeutiche e di profilassi (sensibili e resistenti) per **Territorio, RSA** e ospedale inclusi nuovi farmaci **indipendenti**
- Inclusione obbligatoria di **corso antibiotici al sesto anno e durante la specializzazione**
- Istituzione di **gruppo multidisciplinare di stewardship** in ogni ospedale e Territorio e indicatori appropriati
- **Sorveglianza ICA obbligatoria**

Stima dei tempi? **18-24 mesi**



Il valore della ricerca e' essenziale e bisogna fare network con l'Europa



**Ecraid HQ: UMC Utrecht / Ecraid Foundation (NL)**  
Coordinating center of CLIN-Net (Hospital care)  
Coordinating center of Primary Care network;  
Management Board Ecraid; Director of REMAP-CAP

**Erasmus Medical Center (NL)**  
Coordinating center POS Disease X;  
Director of Pandemic prep. & response

**University of Antwerp (B)**  
Coordinating center of LAB-Net  
Director of Lab research & biobanking

**University of Oxford (UK)**  
Coordinating center of POS on ARI in ER and PC  
Director of POS-ER-ARI; Director of POS-PC-ARI

**ECRIN (F)**  
Coordinating center of ECRAID Data services  
Director of Data services

**INSERM (F)**  
Coordinating center of EU-RESPONSE  
Director of EU-RESPONSE project

**University of Limoges (F)**  
Coordinating center of POS-ICU-VAP  
Director of POS-ICU-VAP

**University of Cologne (G)**  
VACCELERATE  
(POS on fungi)

**University of Geneva (CH)**  
Coordinating center of STAT-Net  
Director of Statistical research

**Fondazione PENTA (IT)**  
Coordinating center of PENTA-ID  
Director of clinical research / Paediatric

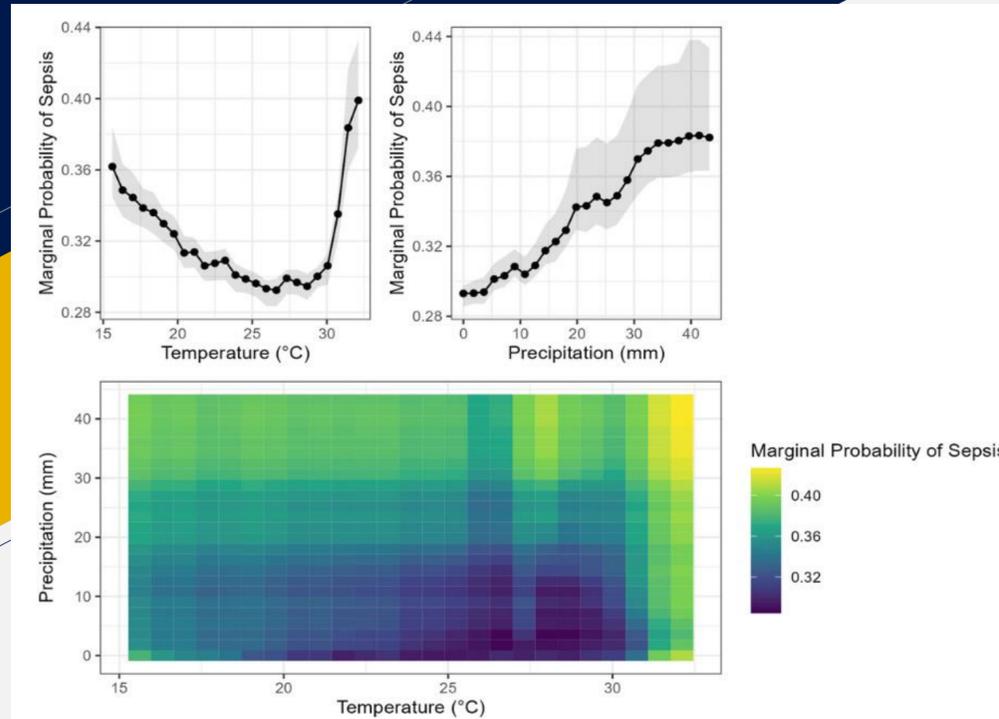
**University of Verona (IT)**  
Coordinating center of EPI-Net and  
LOTTA-Net;  
Director of Epidemiological research

**EVA-g(F)**  
Coordinating center of biobanking  
services  
Director of EVA-g services

**University of Sevilla (ES)**  
Coordinating center POS-ER-cUTI  
Director of POS-ER-cUTI

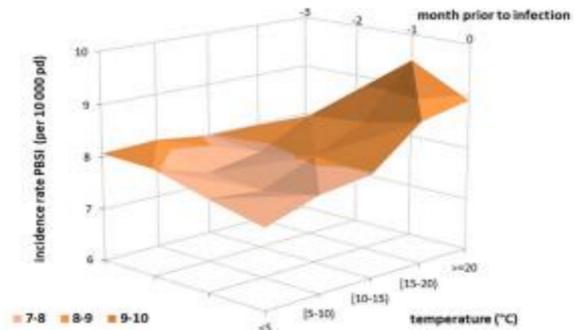


### Effetto del clima.. sulle sepsi in Pakistan...



Mamun, J global health 2024

...e in Germania..



Incidence rate primary bloodstream infection (PBSI) (per 10,000 patient days)					
month prior to infection	temperature				
	<5°C	[5-<10°C]	[10-<15°C]	[15-<20°C]	>=20°C
0	7.5	7.8	8.0	8.7	8.9
-1	7.8	7.7	8.1	8.5	9.5
-2	8.0	7.7	7.9	8.4	8.3
-3	8.1	8.1	8.0	8.0	7.8

**Fig 3.** Incidence rate of all primary bloodstream infections PBSI per 10,000 patient days depending on temperature in the month of infection and one, two and three-month (lag) prior to the infection. Incidence rate is highest (9.5 PBSI per 10,000 patient days) in a month, if the temperature in the month prior was greater than 20°C.

- 1,196 ICUs in 779 ospedali
- Incidenza delle sepsi, **17% più alta nei mesi con temperature >20°C** rispetto ai mesi con temperature <5°C.
- Effetto era più evidente per i **gram-negativi (38% in più)**

Schwab, PlosOne 2020



UNIVERSITÀ di VERONA

Numerose posizioni disponibili

Specializzandi per stage on stewardship nel progetto SAVE (da 4 a 12 mesi)



 @EveTacconelli  
Evelina.Tacconelli@univr.it  
<https://www.id-care.net/>



Buon lavoro!