

Terapia ragionata e appropriatezza d'uso nelle infezioni comunitarie

Matteo Bassetti

Clinica Malattie Infettive

Università di Udine

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine



Disclosures

- Research grants
 - Astellas, Pfizer, MSD, Gilead
- Advisor/consultant
 - Angelini, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Basilea, Gilead, Menarini, MSD, Pfizer, Novartis, Shionogi, Vifor, The Medicines company, Tetrphase, Achaogen, Paratek
- Speaker/chairman
 - Angelini, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, MSD, Gilead, Vifor, Novartis, Bayer, Tetrphase

Cambiano i tempi.....

- «Nei Paesi ad alto sviluppo socio-economico, le malattie infettive non rappresentano più una priorità»

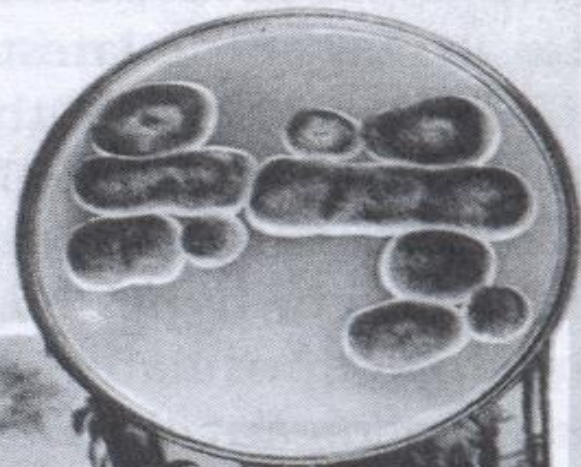
- OMS, 1978

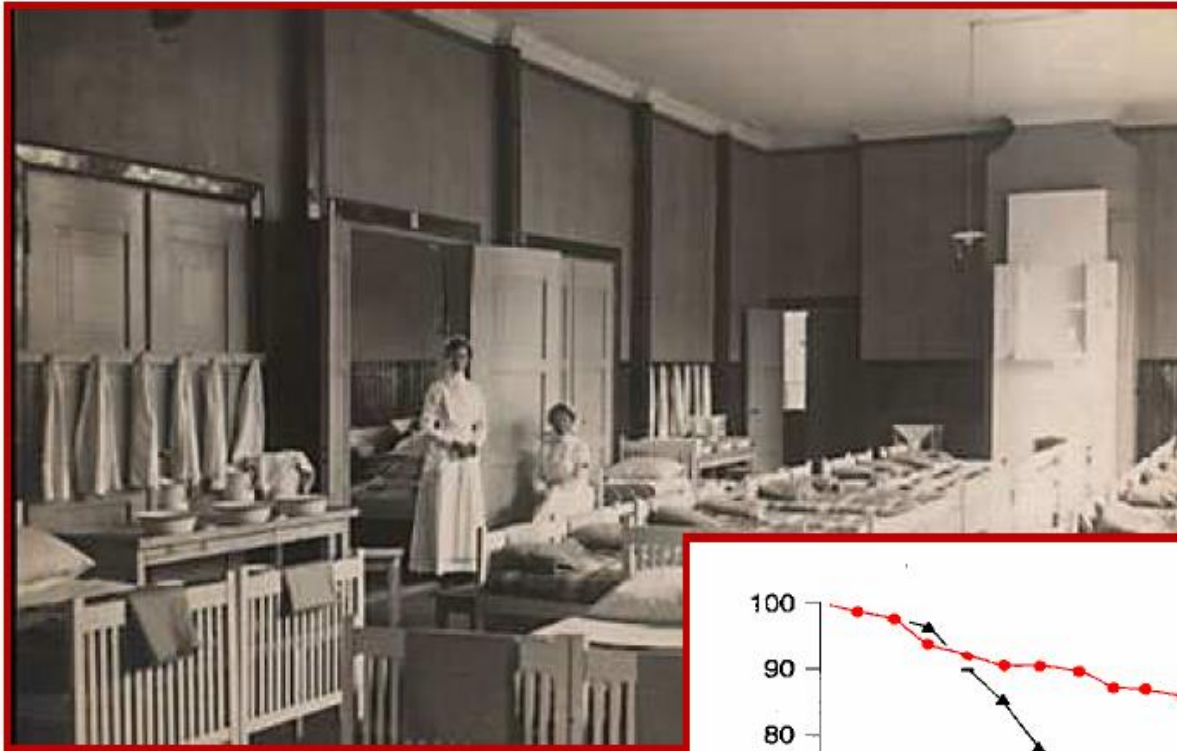
- «Senza un'azione immediata e coordinata di tutti , il mondo andrà verso un'era post-antibiotici, in cui le infezioni comuni e le ferite lievi fino ad ora curabili potranno tornare a diventare mortali»
- Dr. Keiji Fukuda, Vicedirettore per la Sicurezza Sanitaria OMS, 2014

«La carenza di antibiotici efficaci è da considerarsi una minaccia per la pubblica sicurezza»

Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus , Direttore Generale OMS, 2018

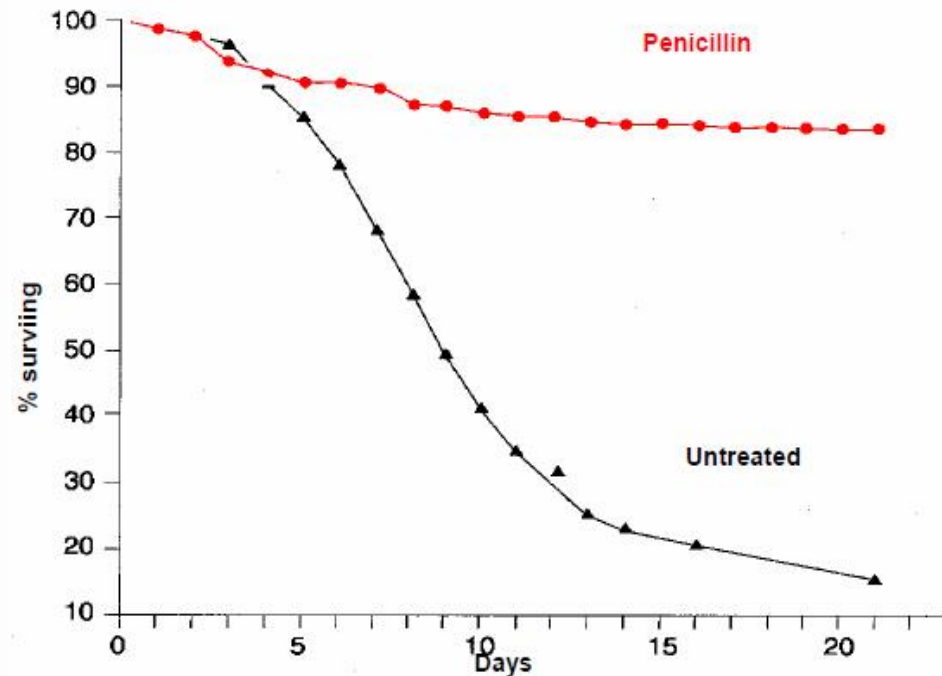
Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!





**Patients with
pneumonia
and bacteria
in blood**

**Penicillin
increased the
chance of survival
from 10% to 90%**

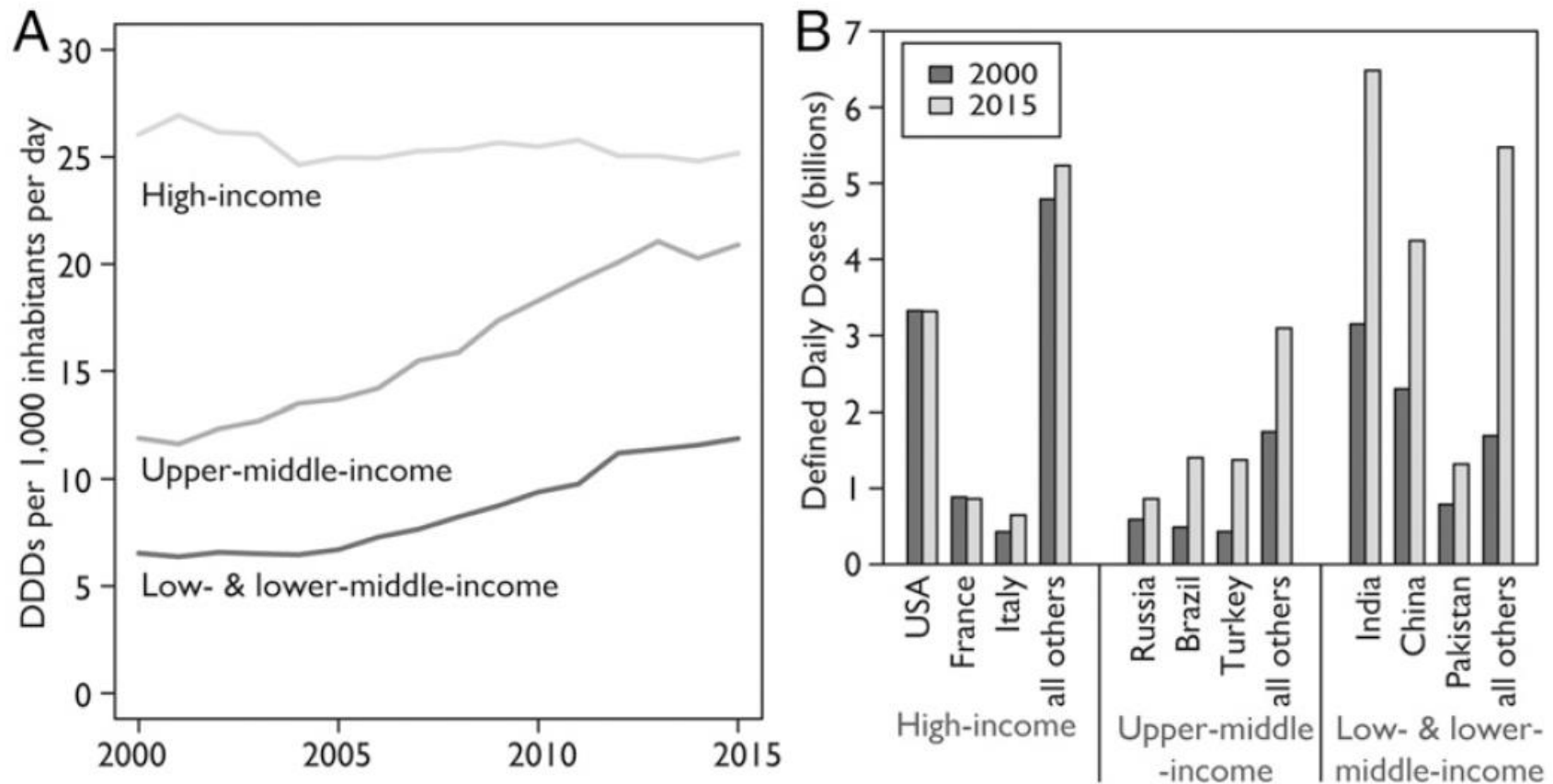


La cura miracolosa



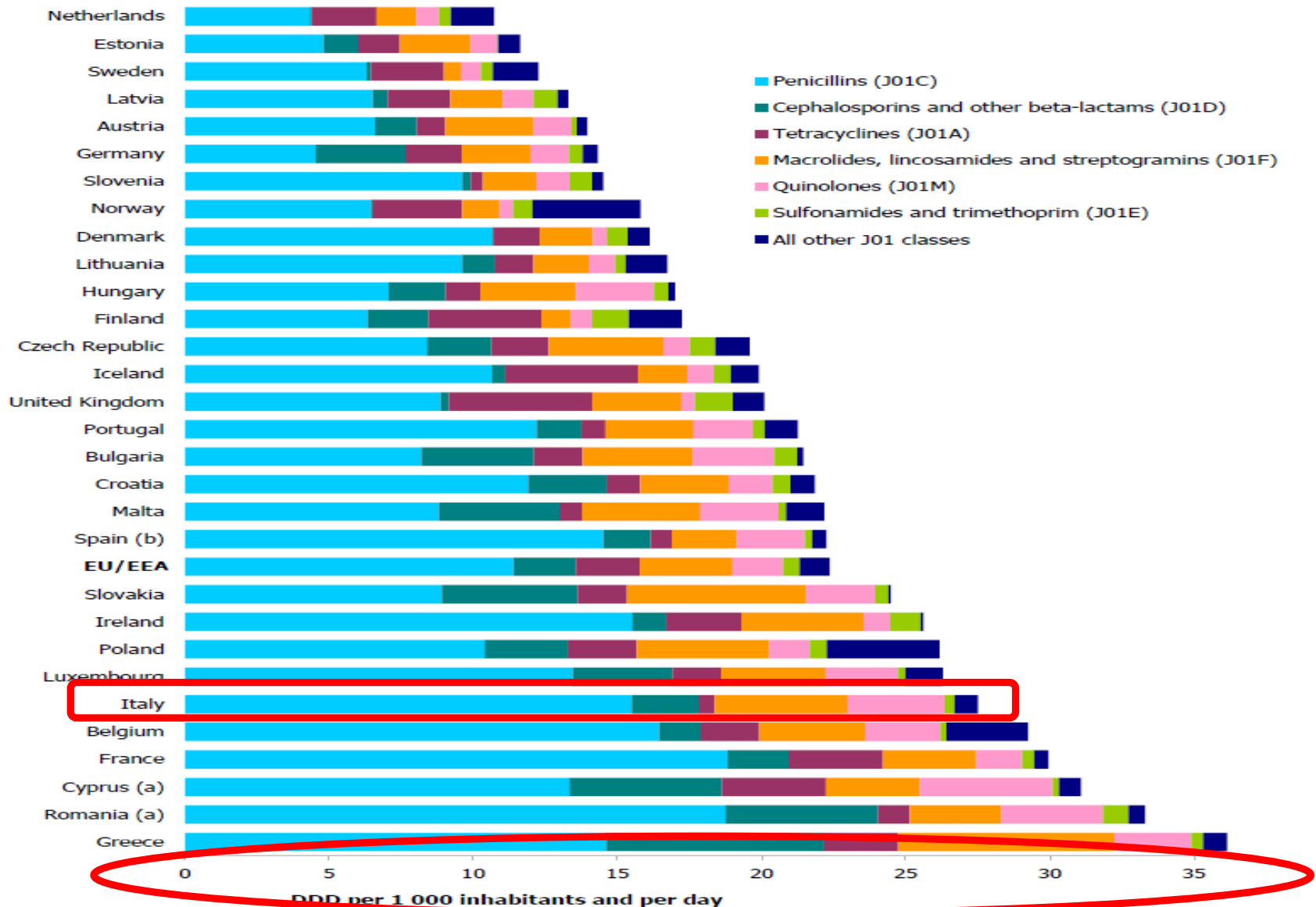
Gli antibiotici sono spesso considerati i «farmaci miracolosi», parenti stretti dell'aspirina, la soluzione di tutti i problemi, ma l'impressionante crescita della quantità di batteri resistenti dovrebbero far cambiare idea a medici e pazienti

Consumo globale di antibiotico : 2000–2015



Uso antibiotici nel territorio

Figure 1. Consumption of antibiotics for systemic use in the community by antibiotic group, EU/EEA countries, 2015 (expressed in DDD per 1 000 inhabitants and per day)



Uso antibiotici

Numero di dosi al giorno ogni mille abitanti,
in Europa:

27,8
Italia

10,6
Olanda

34,6
Grecia

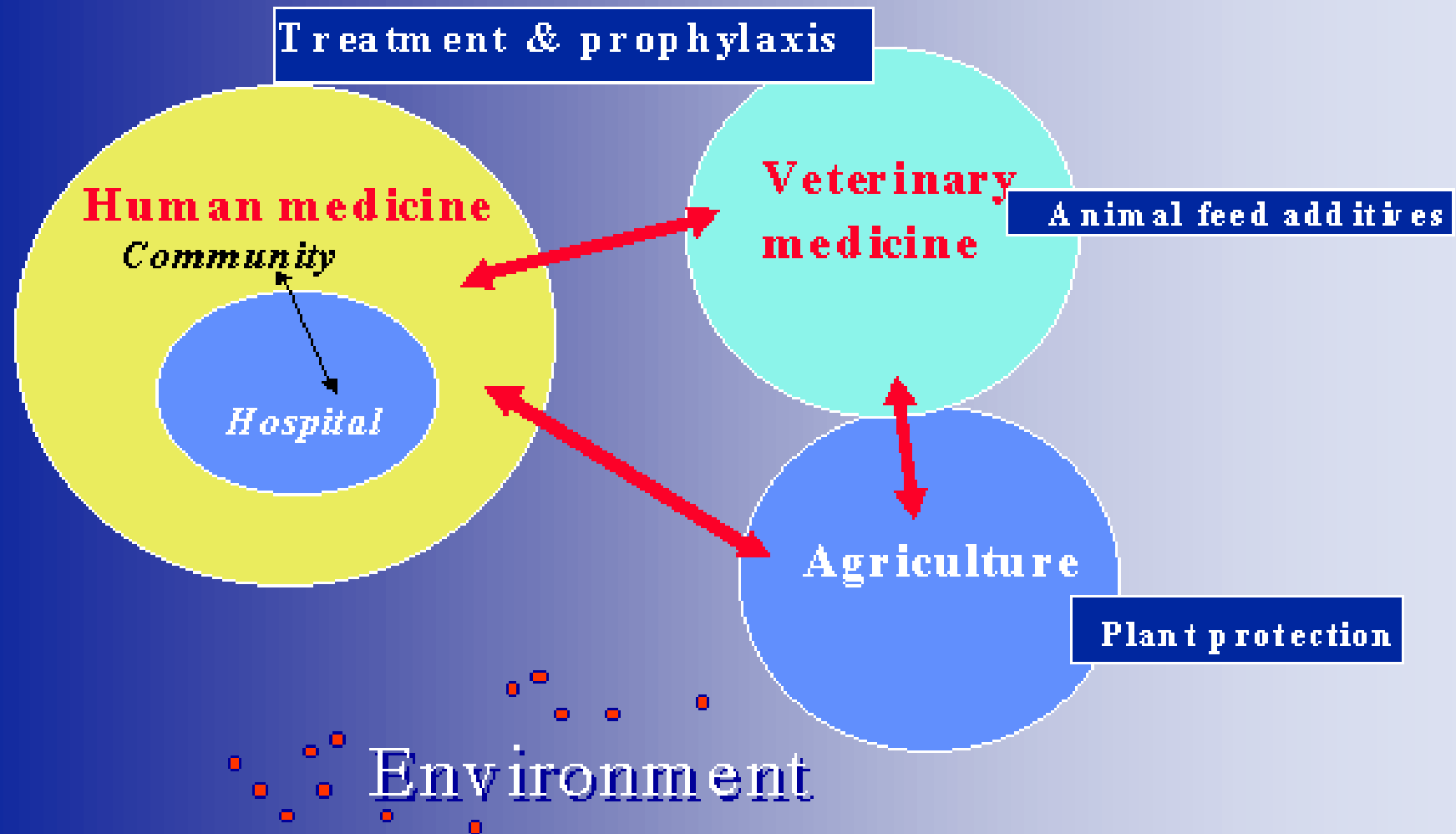
Fleming sapeva.....

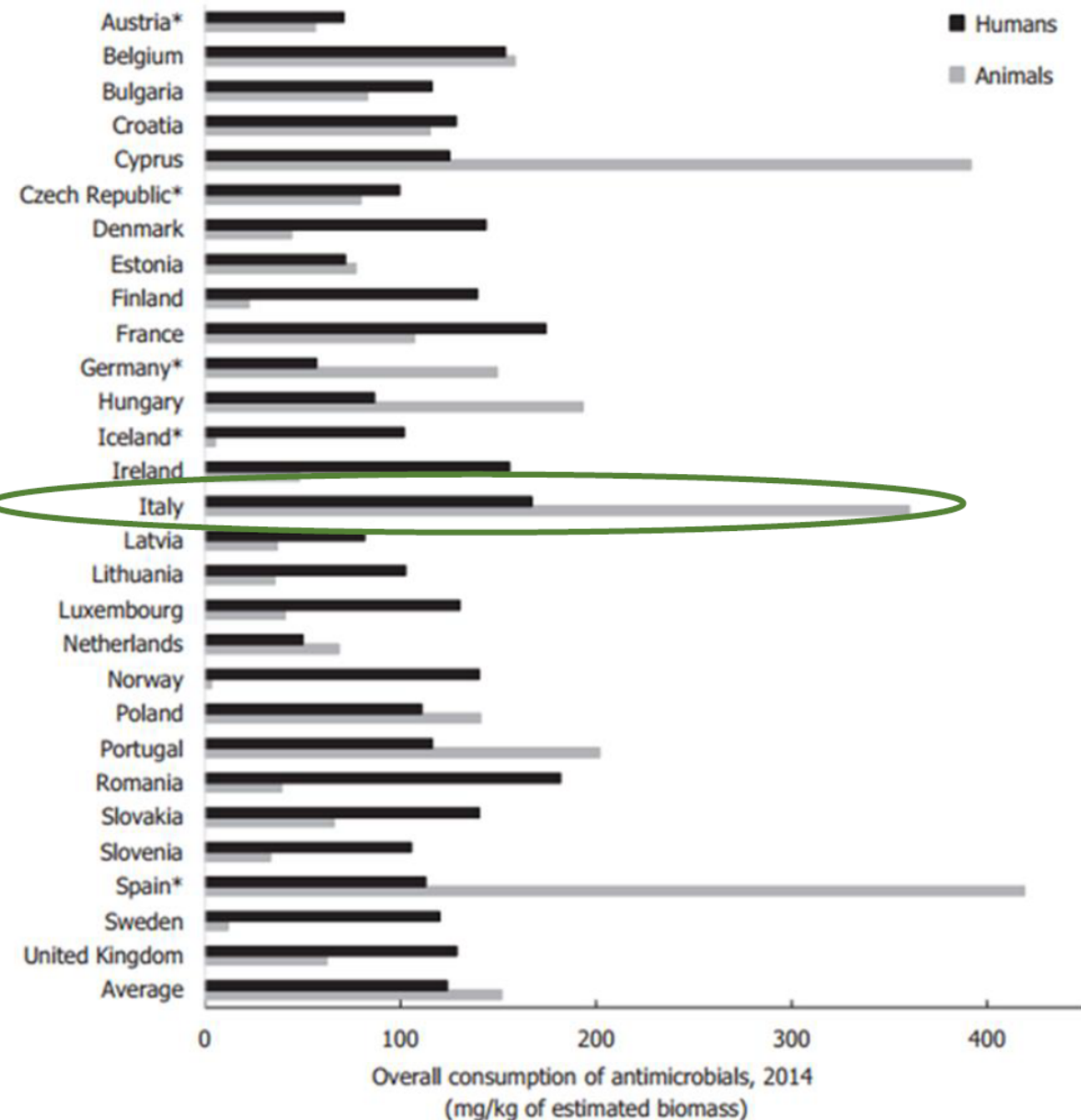
“It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body... and **by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant....**

.... The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily under-dose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant....”

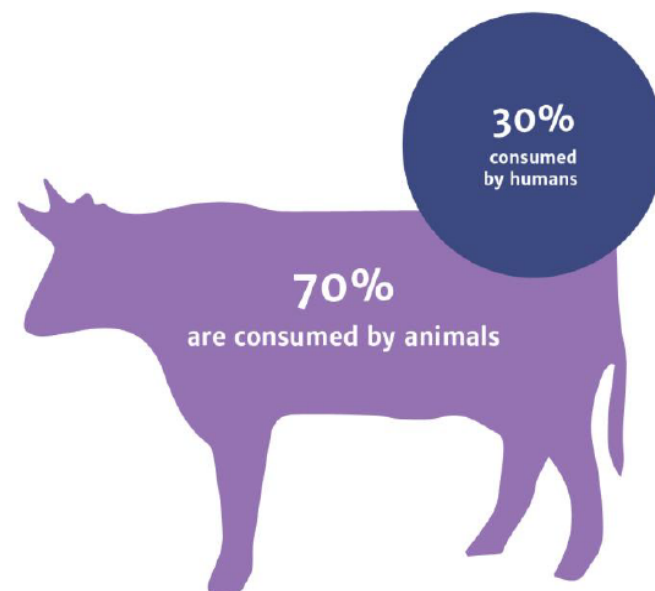
Sir Alexander Fleming, discorso per la consegna del Nobel per la Medicina, 11 dicembre 1945

ANTIBIOTIC ECOSYSTEMS





ANIMALS IN THE USA CONSUME MORE THAN TWICE AS MANY MEDICALLY IMPORTANT ANTIBIOTICS AS HUMANS



Source: Animal consumption figure of 8,893,103kg from FDA, 2012. Human consumption of 3,379,226kg in 2012 based on calculations by IMS Health. The figures are rounded from 72.5% used in animals and 27.5% used in humans.

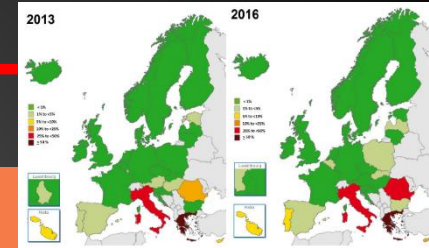
I superbatteri oggi

- Stafilococchi
 - MRSA, MRSE, [VISA (GISA), VRSA]
- Enterococchi (VRE)
- *S. pneumoniae* pen e macro- R
- Gram negativi – *E. coli* chinoloni-resistenti, KPC, OXA-48, NDM, *P.aeruginosa* PDR, Gram-negativi ESBL+, KPC, *Acinetobacter* spp. PDR, *S. malthophilia*

In Europa e in Italia c'è ancora molto da fare....

- In Italia il livello di antibiotico-resistenza si colloca fra i più elevati in Europa con una percentuale annuale di pazienti infetti fra il 7 e il 10%.
- L'Italia è il primo paese europeo per utilizzo di antibiotici in ambito umano e terzo per uso sugli animali negli allevamenti intensivi, secondo i dati dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).

Enterococcus Faecium

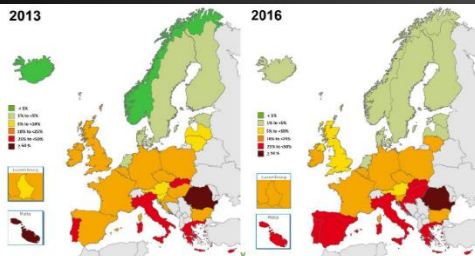


CDI

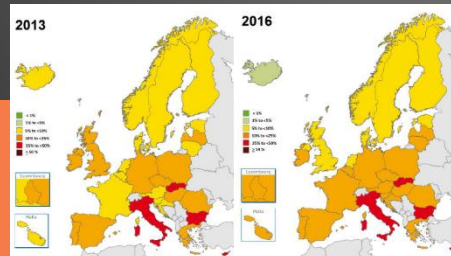


KPCR

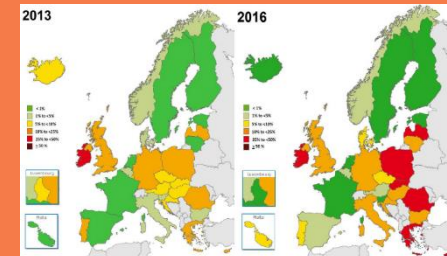
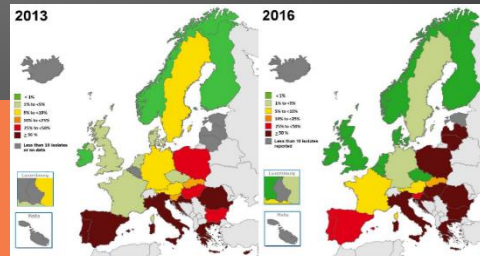
MRSA



E.Coli

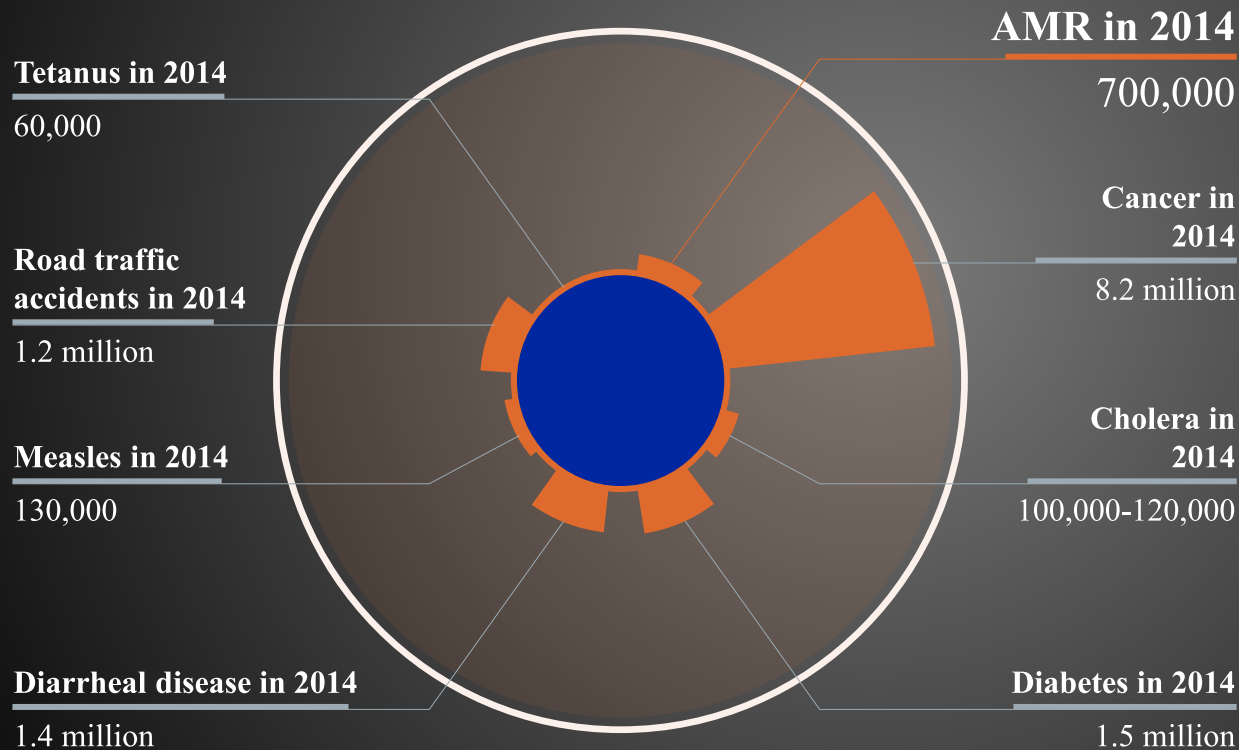


Acinetobacters



Human and Economic cost of Antimicrobial Resistance (AMR)

■ Deaths attributable to AMR every year compared to other causes of death

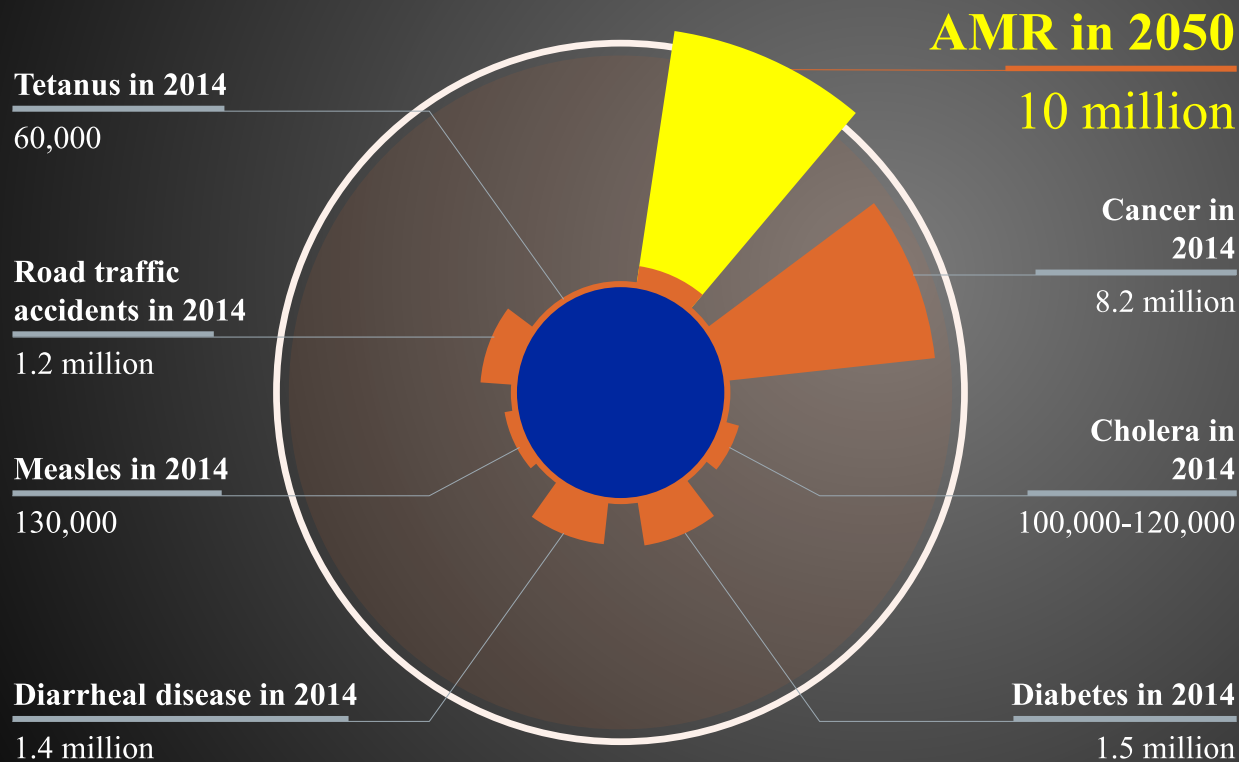


- Based on two multidisciplinary research teams from RAND Europe and KPMG

Adapted from Jim O'Neill *et al.*

Human and Economic cost of Antimicrobial Resistance (AMR)

▣ Deaths attributable to AMR every year compared to other causes of death



• **10 million people dying every year due to antimicrobial resistance in 2050**

Adapted from Jim O'Neill *et al.*

Selezione delle resistenze agli antibiotici

Uso di antibiotici

Uso prudente



Uso estensivo/uso sbagliato

Selezione di batteri resistenti

- Una volta stabilitasi non è facile tornare indietro
- C'è sempre bisogno di nuovi antibiotici

Annual fluctuations in drug resistance are linked to seasonal antibiotic use



Data source:

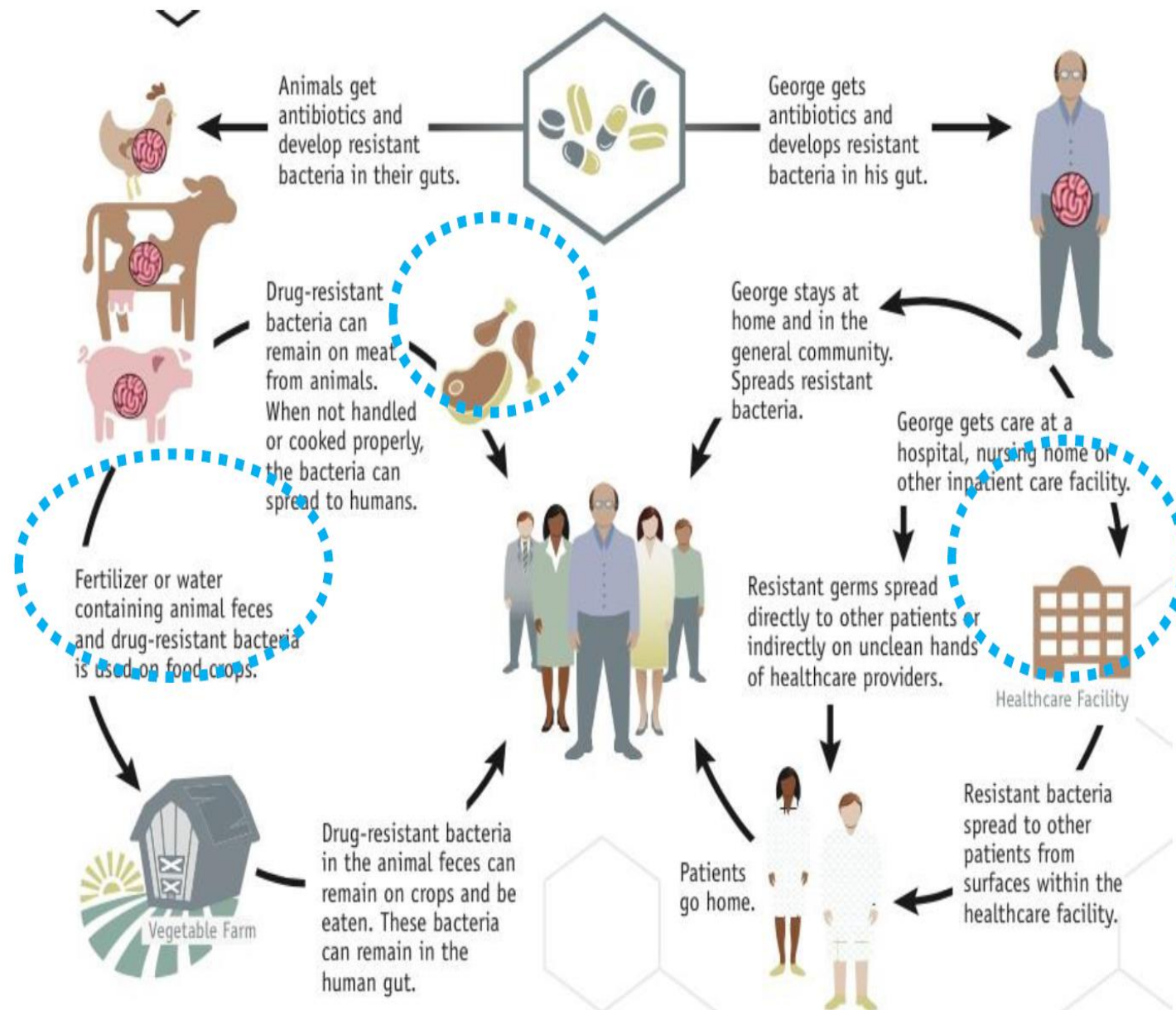
Seasonality and Temporal Correlation between Community Antibiotic Use and Resistance in the United States

Lova Sun; Eili Y. Klein; Ramanan Laxminarayan

Clinical Infectious Diseases 2012; doi: 10.1093/cid/cis509



Le modalità di diffusione dell'antibiotico resistenza nelle e tra le popolazioni umana e animale sono varie e da conoscere meglio nella loro articolazione.



Che cosa fare ?

Migliorare l'uso degli antibiotici

Giusto farmaco

Giusta dose

Giusto tempo

Giusta durata



Curare e prevenire
infezioni

Prevenire
l'insorgere delle
resistenze

Dire NO!!!!

Antibiotici – farmaci da maneggiare con cura

- L'uso improprio degli antibiotici favorisce l'insorgenza di antibiotico-resistenza⁴⁰⁻⁴²
- Tutti gli operatori possono svolgere un ruolo attivo per invertire la tendenza della resistenza agli antibiotici:
 - Prelevare campioni per esami colturali prima di iniziare la terapia antibiotica⁴³
 - Consultare l'esperto sulla terapia antibiotica⁴⁴⁻⁴⁶
 - Razionalizzare la terapia antibiotica sulla base dei risultati della coltura⁴⁷

40. Singh N, Yu VL. Rational empiric antibiotic prescription in the ICU. Chest. 2000 May;117(5):1496-9.

41. Lesch CA, Itokazu GS, Danziger LH, Weinstein RA. Multi-hospital analysis of antimicrobial usage and resistance trends. Diagn Microbiol Infect Dis. 2001 Nov;41(3):149-54.

42. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Sep;46(9):2920-5.

43, 47. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Jul;156(1):196-200.

44. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD003543

45. Carling P, Fung T, Killian A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Sep;24(9):699-706.

47. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. Clin Infect Dis. 1999 Jul;29(1):60-6; discussion 7-8.

Qual'è l'uso inappropriato degli antibiotici?

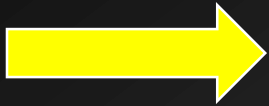
L'uso inappropriato degli antibiotici può includere una delle seguenti situazioni:

- Quando gli antibiotici sono prescritti senza una reale necessità;
- Quando gli antibiotici vengono somministrati in ritardo nei pazienti gravi;
- Quando gli antibiotici a largo spettro vengono utilizzati troppo spesso, o quando gli antibiotici a spettro ristretto vengono usati in maniera errata;
- Quando la dose di antibiotici è inferiore o superiore rispetto a quella appropriata per uno specifico paziente;
- Quando la durata del trattamento antibiotico è troppo breve o troppo lunga;
- Quando il trattamento antibiotico non è ottimizzato in funzione dei risultati microbiologici della coltura.

Fattori da considerare per la terapia antibiotica

- Selezione dei pazienti
- Tempestività
- Luogo di cura
- Via di somministrazione
- Scelta dell'antibiotico
- Monoterapia o terapia d'associazione
- Presenza di malattie concomitanti
- Dosaggio
- Numero di somministrazioni
- Durata
- Costo

Fattori da considerare per la terapia antibiotica



- Selezione dei pazienti
- Tempestività
- Luogo di cura
- Via di somministrazione
- Scelta dell'antibiotico
- Monoterapia o terapia d'associazione
- Presenza di malattie concomitanti
- Dosaggio
- Numero di somministrazioni
- Durata
- Costo

Terapia antibiotica ragionata

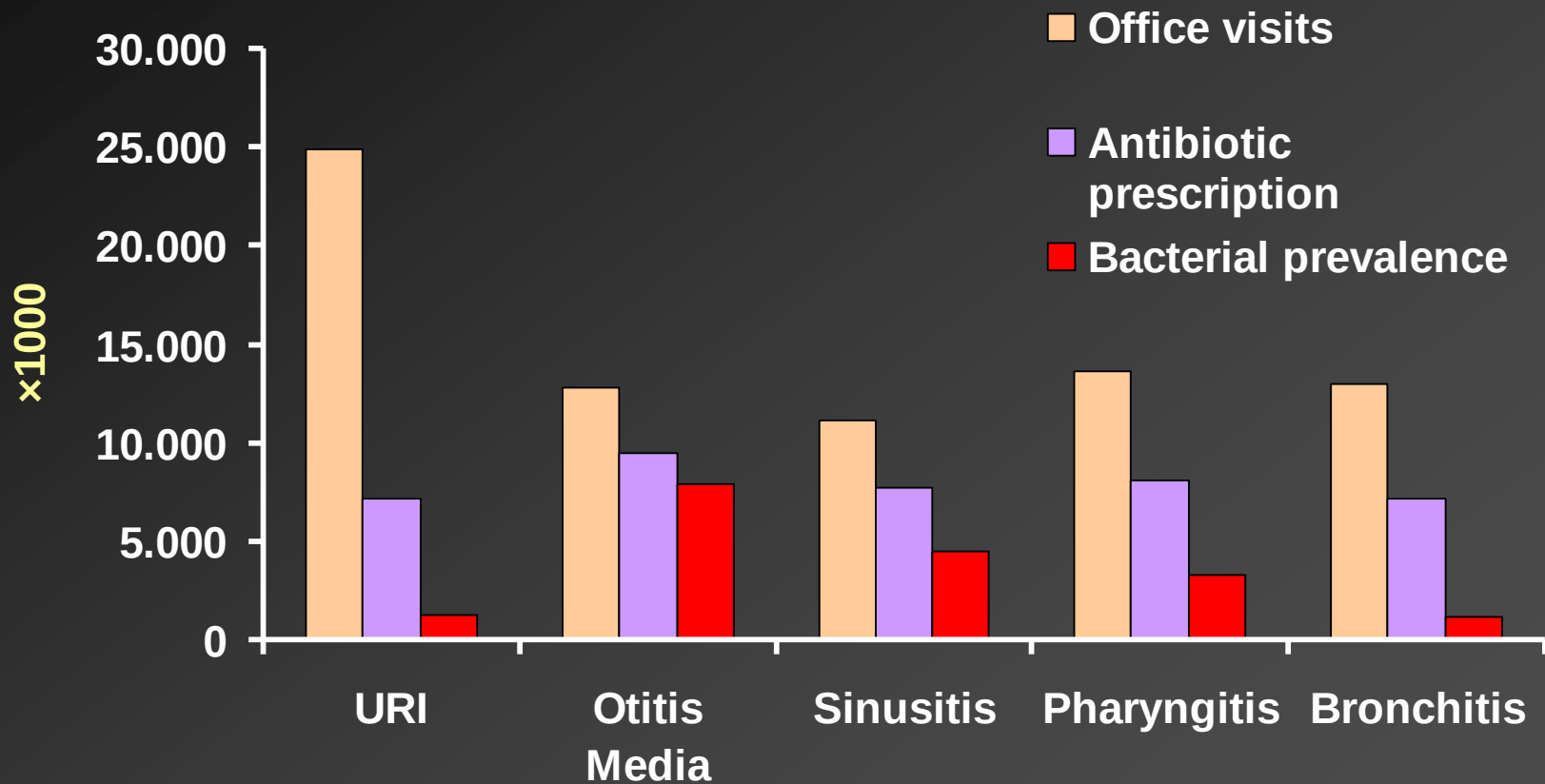
Scegliere l'antibiotico è:

*“**L'arte** di scegliere **ragionando** che vi sia un'infezione sostenuta da un determinato patogeno sul quale l'antibiotico scelto sia attivo”*

Questo presuppone:

- che il paziente abbia un'infezione batterica
- che l'antibiotico scelto sia attivo

Primary Care Office Visits and Antibiotic Prescriptions



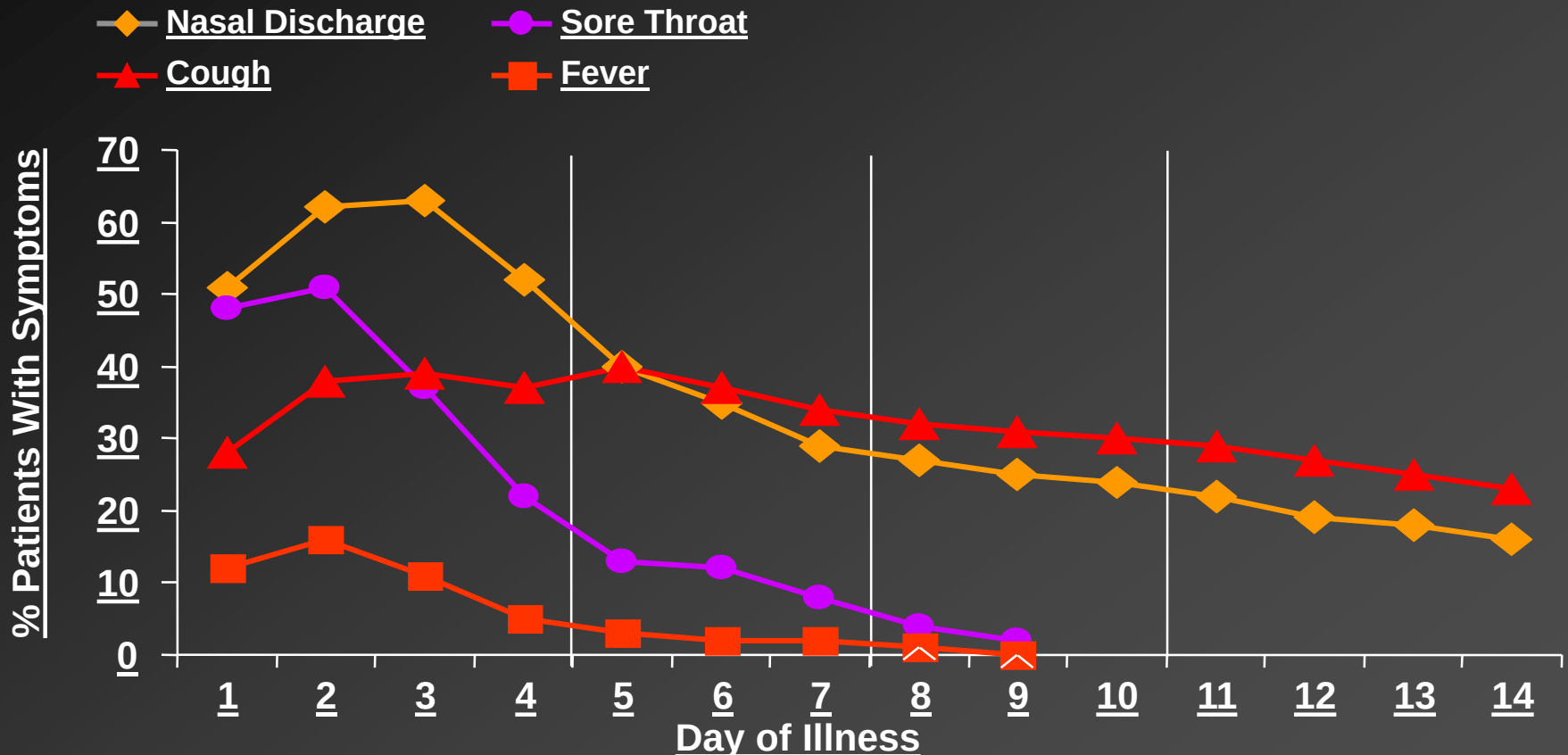
When Not to Prescribe Antibiotics

- Common cold
- Influenza
- Acute bronchitis

Examples of When To Prescribe Antibiotics

- Community Acquired Pneumonia
- Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis
- Persistent (>10 days) Sinusitis
- True Urinary Tract Infections

Duration of symptoms in Rhinovirus upper respiratory infections ('the common cold')



APBRS diagnosis may be made in a patient with a viral URTI that is not better after 10 days or worsens after 5–7 days and is accompanied by associated symptoms.

Adapted from Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(1 Suppl):1-45; Adapted from Gwaltney JM. *JAMA.* 1967;202:158-164.

When you don't give antibiotics

- Some will truly need antibiotics – maybe later
- You care about your patients.

Reassure

- CRP
- Cultures

Explain

- You don't need antibiotics today
- Antibiotics often cause side effects and resistance

Positive intervention

Follow up

- Come back for a check
- Patient measures own temperature
- Give form for another blood test – e.g. CRP
- Back-pocket prescription – with good instructions.

Nelson-Marlborough Calculated Risk of Pneumonia Score

CRP-2 (Calculated Risk of Pneumonia) score*

Scope: adults presenting with acute cough – includes those with respiratory comorbidity (e.g., COPD, asthma).

History		Vital signs		Chest signs	
absence of runny nose	+1	fever ($> 37.8^{\circ}\text{C}$)	+2	crackles	+3
diarrhoea	+1	fast pulse ($>100/\text{minute}$)	+2	reduced breath sounds	+3
		rapid breathing rate	+2		

Add up the points to give a total score.

Score	Action
0-1	No antibiotic treatment or investigation
2	Provide patient information. Advise clinical review if new or worsening symptoms
3-4	Request CRP to help determine likelihood of pneumonia. If CRP >30 treat with antibiotics
5+	Treat with antibiotics

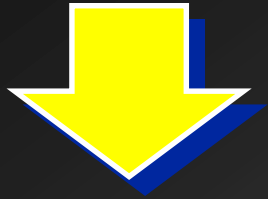
* Dixon/Everts 2014 Adapted from Br Med J 2013. 346:f24503

Evidence Behind the 4-Hour Rule for Initiation of Antibiotic Therapy in Community-Acquired Pneumonia

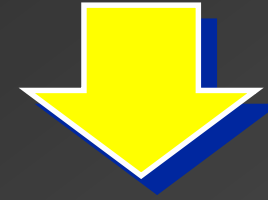
Evidence from observational studies fails to confirm decreased mortality with early administration of antibiotics in stable patients with community-acquired pneumonia. Although timely administration of antibiotics to patients with confirmed community-acquired pneumonia should be encouraged, an inflated sense of priority of the 4-hour time frame is not justified by the evidence.

TERAPIA RAGIONATA

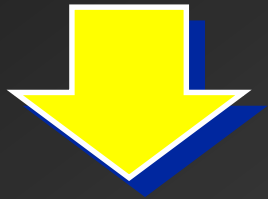
SITO
D'INFEZIONE



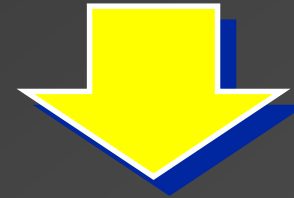
EPIDEMIOLOGIA



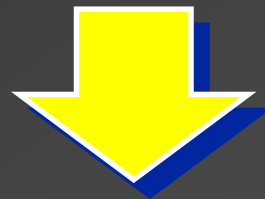
CARATTERISTICHE DEL SITO



SPETTRO D'AZIONE

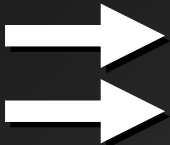


FARMACOCINETICA

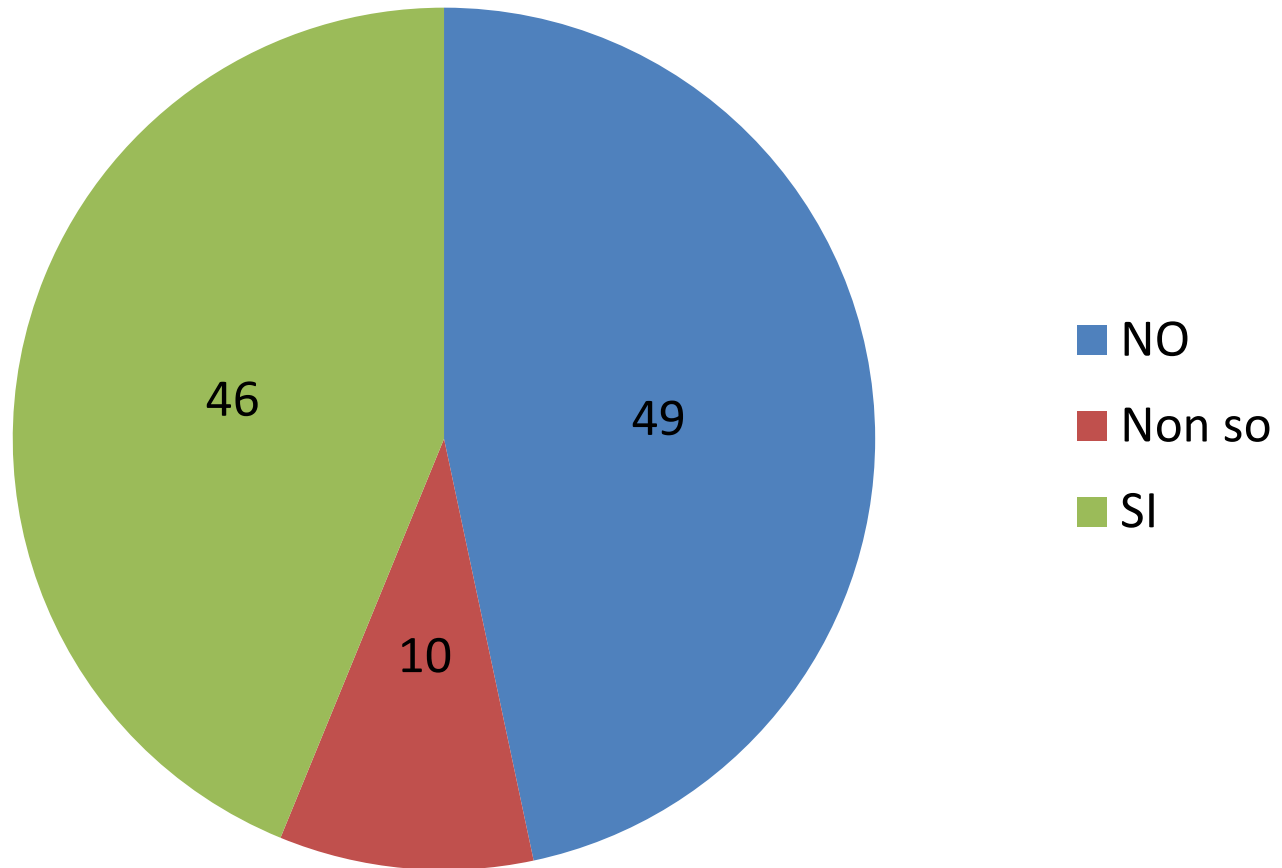


SCELTA DELL'ANTIBIOTICO

Fattori da considerare per la terapia antibiotica

- 
- Selezione dei pazienti
 - Luogo di cura
 - Via di somministrazione
 - Scelta dell'antibiotico
 - Monoterapia o terapia d'associazione
 - Presenza di malattie concomitanti
 - Dosaggio
 - Numero di somministrazioni
 - Durata
 - Costo

Ritieni che i farmaci iniettabili per via intramuscolare siano più potenti dei farmaci per via orale?



Via di somministrazione

Orale

Parenterale

I.M.

E.V.



Chi è il migliore?



Iniettivo

VS



orale



“You ready?”

Factors influencing absorption and bioavailability of medications

Oral route

- Food consumption
- Cation interaction
- Gastric pH
- Intrinsic absorptive capabilities of digestive tract
- First pass hepatic metabolism

IM route

- Injection site
- Diluent
- Solubility of drug
- Concentration of drug
- Total surface area for diffusion
- Blood flow to muscle injected

IV 100% bioavailable

Time to peak serum concentration by different modes of administration

- Oral
 - 30min – 6hrs
- IM
 - 30min – 3hrs*
- IV
 - End of infusion

* Natural penicillin time to peak serum concentration 4-24 hrs

Assorbimento dopo somministrazione orale

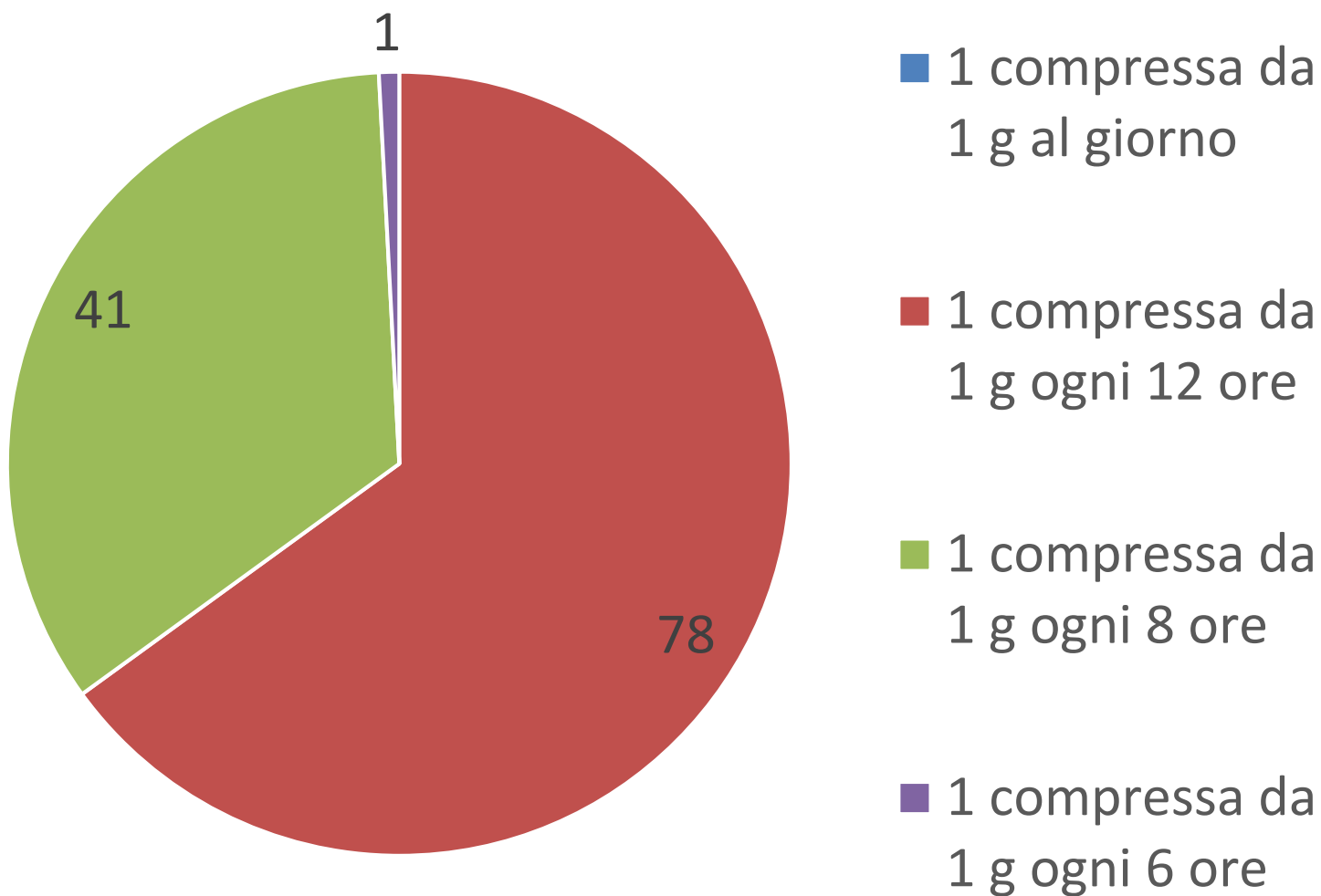
• Linezolid	100%
• Levofloxacin	100%
• Rifampicin	95%
• Tedizolid	91%
• Moxifloxacin	90%
• Amoxicillin	90%
• Amoxicillin/acido clavulanico	90%
• Metronidazolo	90%
• Doxyciclina	90%
• Cotrimossazolo	90%
• Ceftibuten	90%
• Clindamicina	90%
• Ciprofloxacina	80%
• Etambutolo	80%

Minimo 60-70%

• Claritromicina	55%
• Cefpodoxime	50%
• Isoniazide	50%
• Cefuroxime-axetil	45%
• Azitromicina	38%
• Ampicillina	35%
• Vancomicina	non assorbita

Che dosaggio utilizzi? *

Amoxicillina/acido clavulanico



“Use the best first”

Paul Eirlich

- Non vuol dire usare il più nuovo e il più potente
- Non sempre infatti ultimo = più potente
- **Use the best first = usare al meglio possibile l'antibiotico utilizzato per dosaggio e durata**

Pharmacodynamic parameters predictive of outcome

Parameter correlating with efficacy	C_{max} :MIC	AUC:MIC	T>MIC
Examples	Aminoglycosides Fluoroquinolones	Azithromycin Fluoroquinolones Ketolides	Carbapenems Cephalosporins Macrolides Penicillins
Organism kill	Concentration-dependent	Concentration-dependent	Time-dependent
Therapeutic goal	Maximise exposure	Maximise exposure	Optimise duration of exposure

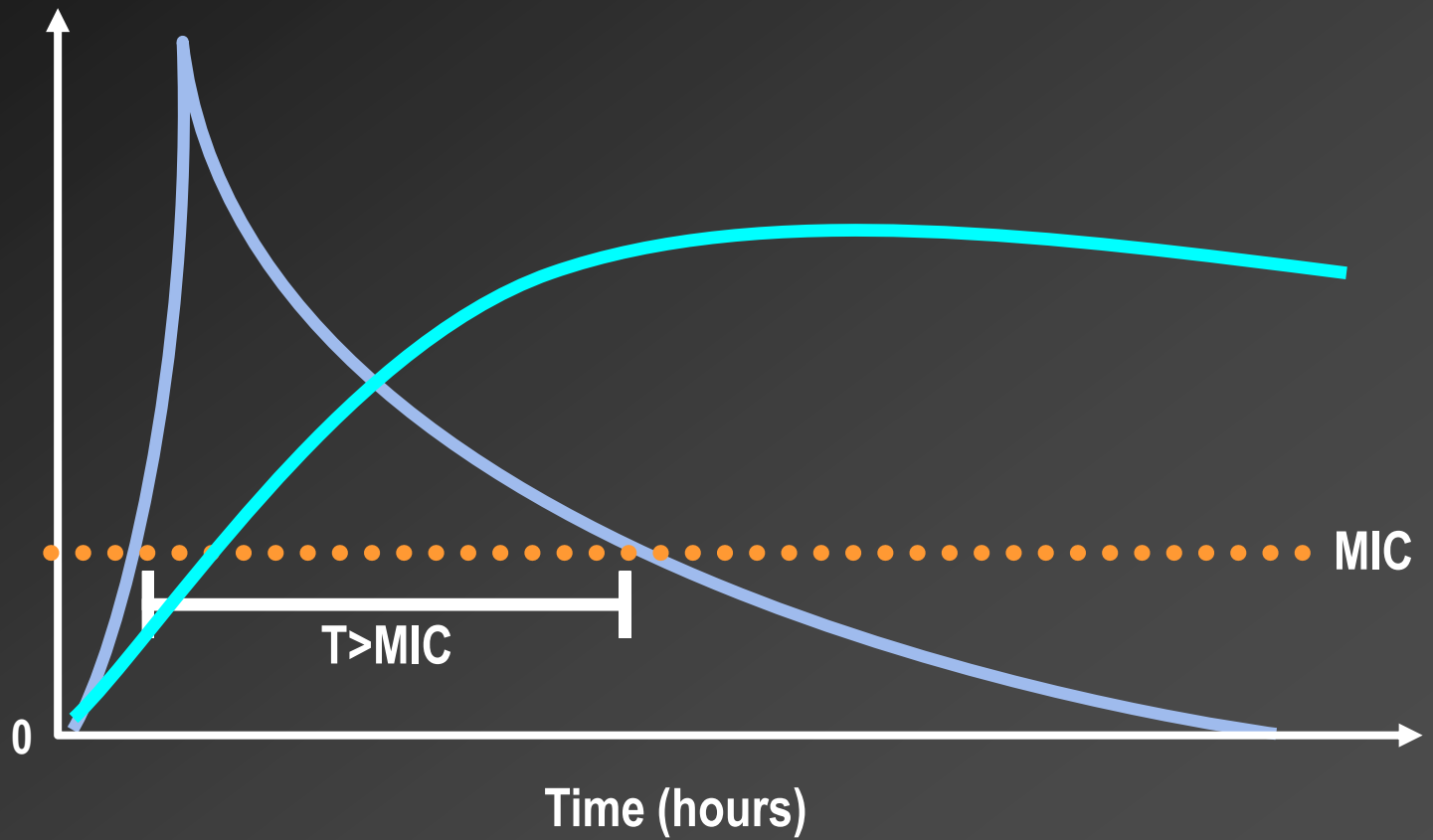
Drusano & Craig. J Chemother 1997;9:38–44

Drusano et al. Clin Microbiol Infect 1998;4 (Suppl. 2):S27–S41

Vesga et al. 37th ICAAC 1997

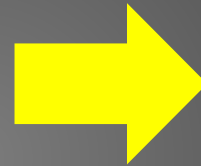
$T > MIC$

Concentration



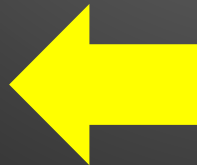
Teoria del tutto o del niente....

Amoxi/clav 1 g x 2
Ciprofloxacina 250 mg x 2
Claritromicina 250 mg
Levofloxacina 500 mg
Cefotaxime 1 g x 2



NO

SI



Amoxi/clav 1 g x 3 o 4
Ciprofloxacina 500/750 mg x 2
Claritromicina 500 mg/die
Levofloxacina 500 mg x 2
Cefotaxime 2 g x $\frac{3}{4}$

Fattori da considerare per la terapia antibiotica

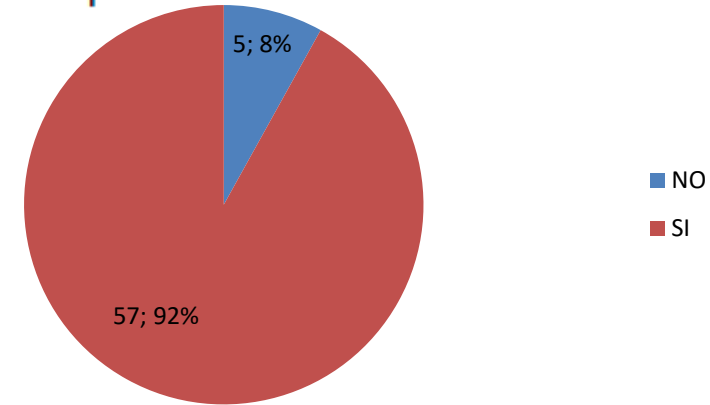
- Selezione dei pazienti
- Luogo di cura
- Via di somministrazione
- Scelta dell'antibiotico
- Monoterapia o terapia d'associazione
- Presenza di malattie concomitanti
- Dosaggio e numero di somministrazioni
- Numero di somministrazioni
- Durata
- Costo



In caso di sospetta faringotonsillite da SBEA esegui il test rapido in ambulatorio? *

☐ SI

☐ NO



In caso di faringotonsillite streptococcica quale antibiotico utilizzi in prima battuta? *

Short-answer text

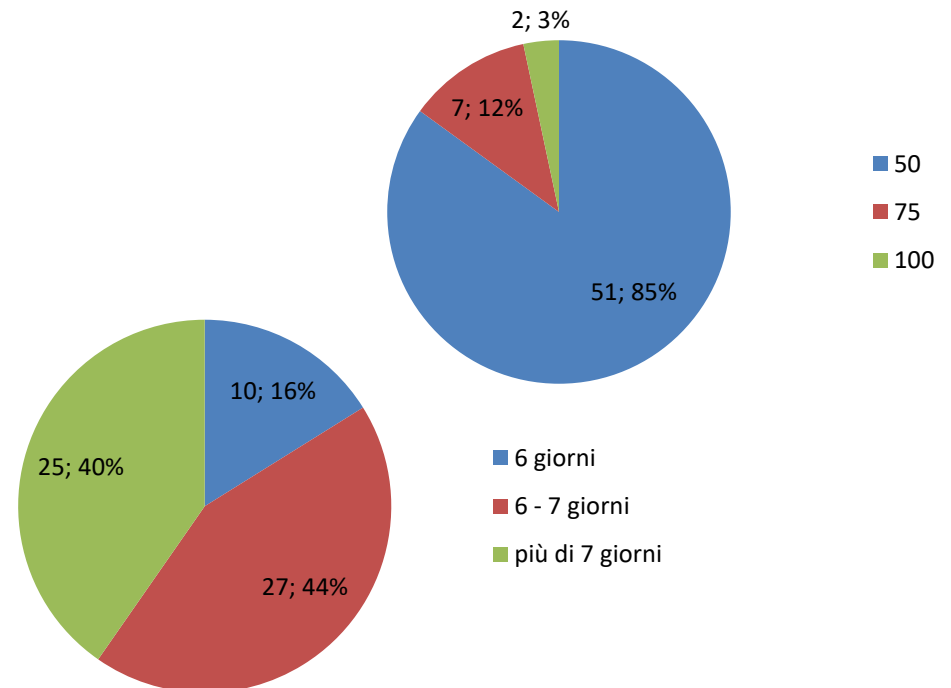
Con quale dosaggio? *

Short-answer text

Per quanti giorni? *

Short-answer text

Amoxicillina – 100%



Sources of overuse of antibiotics

- Overuse can result from
 - too liberal judgement in initiating empiric therapy
 - not stopping at the right time

Shorter Duration of Therapy

Potential Benefits

- ↓ Overall antibiotic use
- ↓ Resistance rates
- ↓ Super-infection
- ↓ Drug costs
- ↓ Adverse events

Potential Risks

- ↑ Treatment failures
- ↑ Relapse rates
- ↑ Re-infection rates
- ↑ Complications



Durata della terapia antibiotica

- La durata ottimale di una terapia antibiotica è quella **più breve** in grado di portare alla risoluzione completa del processo infettivo e **prevenire eventuali recidive**.
- Pur essendo disponibili in letteratura suggerimenti sulla durata delle terapie delle principali infezioni ad eziologia batterica, il momento di interrompere una terapia antibiotica resta una decisione individuale basata **principalmente su criteri clinici**

Short term ABX therapy for CAP?

- randomized study in pts. with non-severe CAP (PSI < 110)
- initial therapy with amoxicillin iv
 - on improvement after three days (afebrile, improvement in respiratory symptoms and general condition) randomization oral amoxicillin (n=63) vs. placebo for another 5d (n=56) (double-blind)
 - success rate (clinical resolution at 10d) 93 vs. 93% (similar with 28d evaluation, radiologic evaluation at days 10 and 28)
- For patients with mild and moderated CAP and clinical improvement on day 3, prolongation of therapy for further 5 days does not improve outcome

Durata della Terapia Antibiotica

- Otite media acuta: 5-10 giorni
- Sinusite acuta: 7-10 giorni
- Faringotonsille streptococcica 10 giorni
- Polmonite comunitaria 5-7 giorni

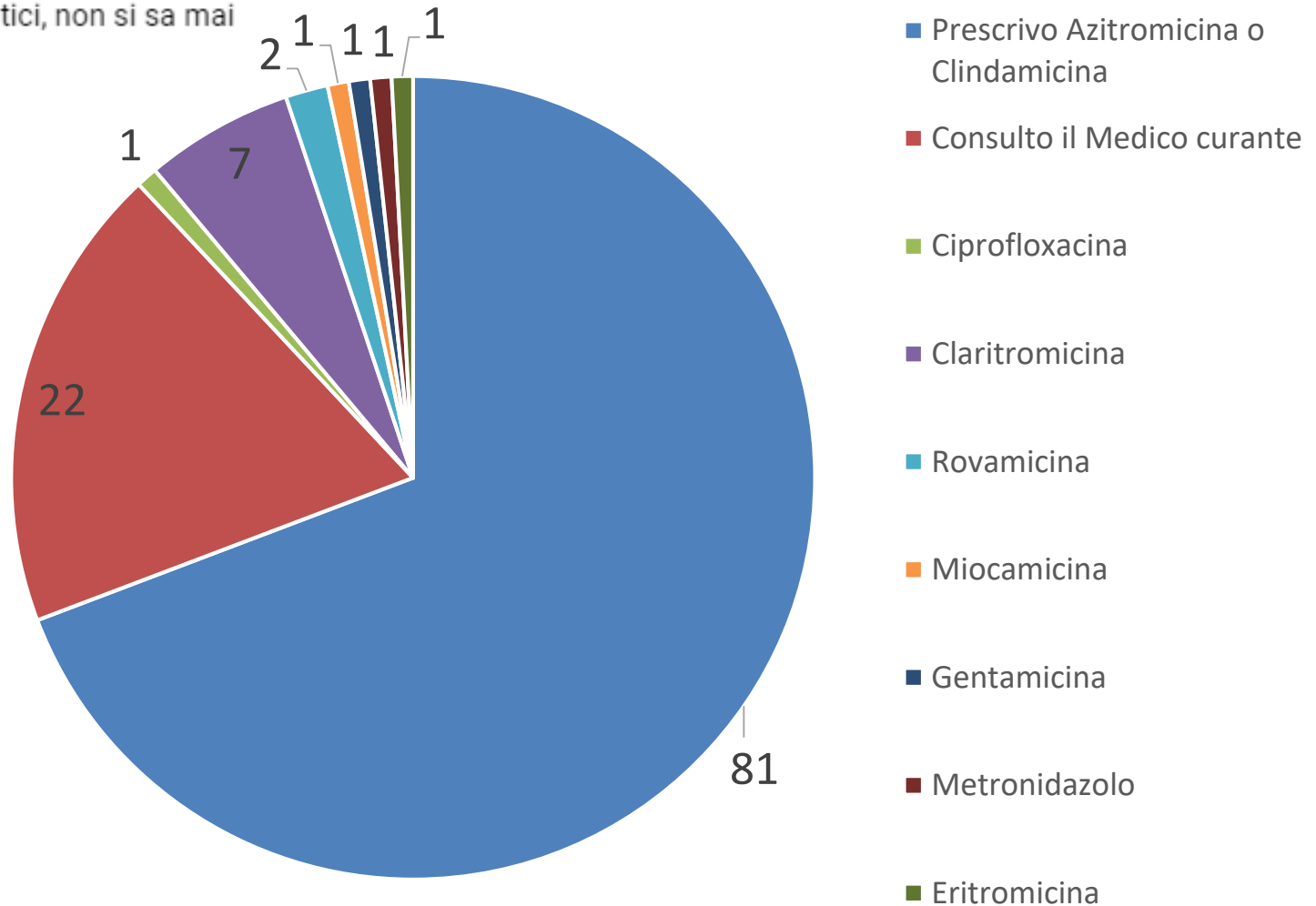
Come ti comporti in caso di allergia, presunta o dichiarata, alla penicillina? *

☐ Prescrivo Azitromicina o Clindamicina

☐ Consulto il Medico curante

☐ Non prescrivo antibiotici, non si sa mai

☐ Other...



National cultural dimensions as drivers of inappropriate ambulatory care consumption of antibiotics in Europe and their relevance to awareness campaigns

Borg MA JAC 2011

Table 1. Eurobarometer replies and national Hofstede cultural dimension scores by country

Country	Number of responses	Antibiotics taken for (%)				Knowledge of antibiotics (%)					Received information about antibiotics (%)	Hofstede scores					
		flu	sore throat	cold	all three reasons (CFSt)	do not kill viruses	not effective for colds and flu	needless use makes them ineffective	have side effects	all four		PDI	IND	MAS	UAI	LTO	IVR
Austria	1001	31	23	23	77	17	80	26	67	8	23	11	55	79	70	60	63
Belgium	1003	18	14	12	44	56	87	69	66	33	51	65	75	54	94	82	57
Bulgaria	1007	26	18	32	76	22	81	27	71	13	40	70	30	40	85	69	16
Czech Republic	1096	19	14	8	41	26	91	53	57	12	27	57	58	57	74	70	29
Germany	1522	23	8	11	42	31	84	33	74	15	32	35	67	66	65	83	40
Denmark	1008	10	10	3	23	52	96	65	72	37	47	18	74	16	23	35	70
Estonia	1000	13	7	15	35	32	78	48	78	18	21	40	60	30	60	82	16
Greece	1000	25	17	27	69	24	92	28	70	13	35	60	35	57	112	45	50
Spain	1023	32	25	24	81	23	88	32	70	12	51	57	51	42	86	48	44
Finland	1041	7	3	1	11	58	92	72	82	44	60	33	63	26	59	38	57
France	1005	8	14	7	29	58	87	64	69	33	67	68	71	43	86	63	48
Hungary	1017	22	31	23	76	27	75	29	50	9	19	46	80	88	82	58	31
Ireland	1014	15	15	5	35	45	89	55	69	25	31	28	70	68	35	24	65
Italy	1039	23	19	7	49	29	65	49	64	14	31	50	76	70	75	61	30
Lithuania	1027	19	10	19	48	20	82	29	74	11	26	42	60	19	65	82	16
Luxembourg	502	19	8	4	31	46	85	57	64	23	56	40	60	50	70	64	56
Latvia	1004	11	13	30	54	26	81	35	68	13	26	44	70	9	63	69	13
Malta	500	26	31	17	74	18	94	30	69	10	34	56	59	47	96	47	66
Netherlands	1004	4	4	4	12	52	93	66	55	27	15	38	80	14	53	67	68
Poland	1000	19	14	22	55	33	85	30	74	16	34	68	60	64	93	38	29
Portugal	1038	22	21	8	51	14	84	18	63	5	13	63	27	31	104	28	33
Romania	1008	20	10	40	70	14	57	28	50	4	33	90	30	42	90	52	20
Sweden	1014	6	8	3	17	73	97	68	68	39	38	31	71	5	29	53	78
Slovenia	1017	5	20	7	32	47	94	63	73	33	50	71	27	19	88	49	48

Perché informare la popolazione ?

- > 70% degli antibiotici utilizzati fuori dall'ospedale
- Per infezioni urinarie e respiratorie
- I medici credono di essere costretti a prescrivere e i farmacisti di essere costretti da darli perchè il paziente li vuole

Cosa voleva e cosa dovrebbe volere il paziente da una terapia antibiotica?

- Stare meglio velocemente
- Avere il miglior antibiotico possibile
- Non avere effetti indesiderati
- Non doverla riprendere per lo stesso problema
- Che non mi faccia venire un batterio resistente

Chi ha vinto e vincerà la battaglia tra batteri e uomini...?

Variable	Microbes	Humans	Factor
No. on earth	5×10^{31}	6×10^9	$\sim 10^{22}$
Mass, metric tons	5×10^{16}	3×10^8	$\sim 10^8$
Generation time	30 min	30 years	$\sim 5 \times 10^5$
Time on earth, years	3.5×10^9	4×10^6	$\sim 10^3$

Sono di più, occupano più spazio, si riproducono più velocemente e conoscono meglio l'ambiente in cui vivono e viviamo