

BUON USO DEGLI ANTIBIOTICI NELL'ERA DELLE RESISTENZE.
COME FAR SI CHE IL MIRACOLO CONTINUI
Tavagnacco. Sabato 15 giugno 2019

prescrizione antibiotica evitabile nelle
infezioni del tratto respiratorio superiore
(paziente adulto)

Enrico Barboni

caso clinico

- Una paziente di 31 anni si rivolge al suo medico per la comparsa acuta, 12 giorni prima, di secrezione nasale densa, cefalea frontale, febbre 39.3°C.
- La febbre regredisce in 2 giorni, ma dopo 12 giorni persiste fastidiosa congestione nasale e rinorrea posteriore purulenta.
- **Questo quadro è suggestivo per sinusite acuta batterica o per infezione virale persistente delle alte vie respiratorie?**
- **Come dovrebbe essere gestito il caso?**

Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention

rinosinusite acuta

- la storia naturale della sinusite acuta nell'adulto è favorevole: in circa l'85% dei casi vi è riduzione o risoluzione dei sintomi entro 7-15 giorni in assenza di terapia antibiotica;
- l'eziologia è virale fino al 90% dei casi di infezione acuta del tratto respiratorio superiore;
- solo il **0.5 - 2.0%** dei casi progredisce in una sinusite acuta batterica;
- tuttavia, una terapia **antibiotica è prescritta nell'84 - 91%** dei pazienti con sinusite acuta diagnosticata in Pronto Soccorso o dal Medico di Medicina Generale;
- prescrizioni antibiotiche per affezioni acute delle vie respiratorie: **44% di tutte le prescrizioni antibiotiche** (Fleming-Dutra JAMA 2016)

Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention

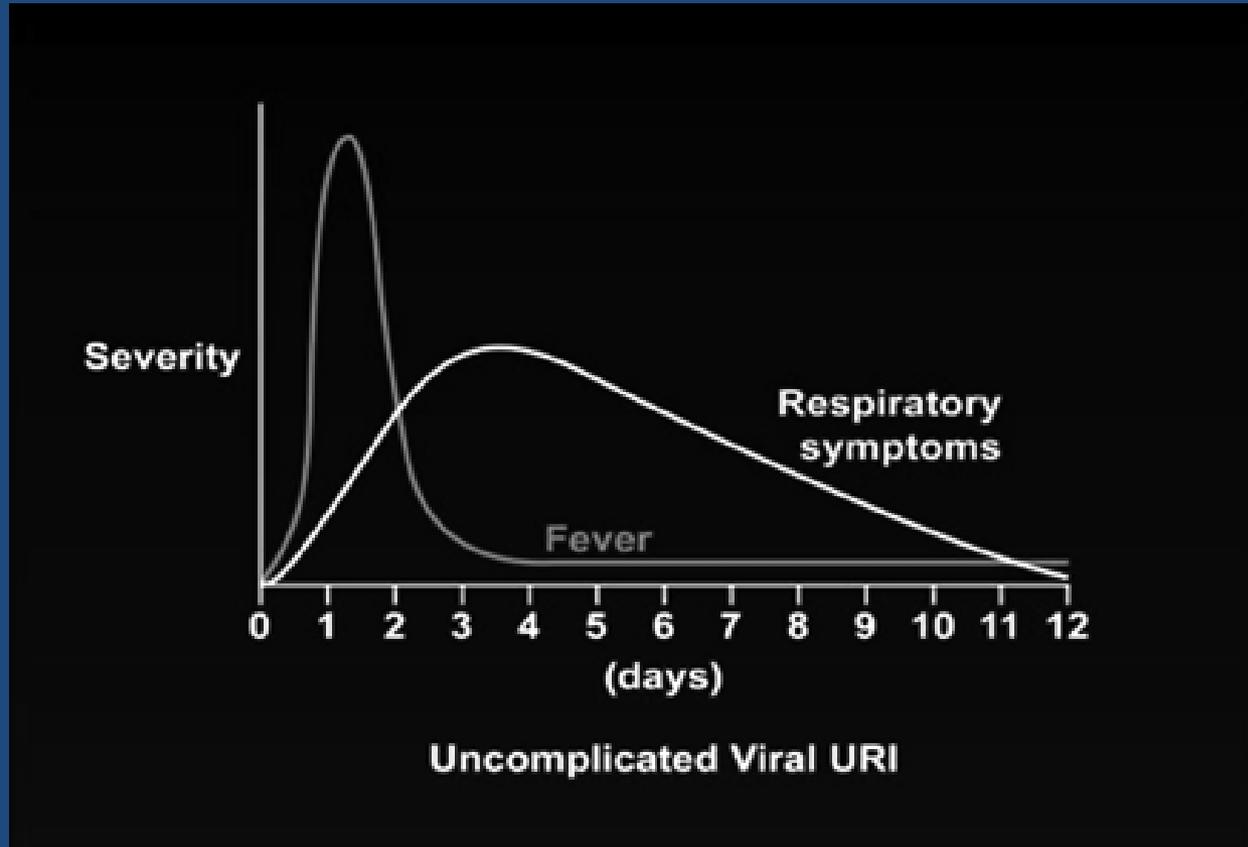
Bronchite acuta	Faringite	Rinosinusite acuta	Raffreddore comune
Tosse produttiva o	Dolore alla gola	Congestione	Rinorrea, starnuti

Infezione del tratto respiratorio superiore: gruppo di condizioni caratterizzate da **stato infiammatorio autolimitantesi** associato a tosse, **senza evidenza di polmonite, di broncopneumopatia cronica ostruttiva o di altra diversa condizione** che giustifichi i sintomi. Coinvolgono naso, seni paranasali, faringe, laringe, le grosse vie aeree.

Thomas. StatPearls [internet], 2018

--	--	--	--

natural history and time course of uncomplicated URI



Clinical Guidelines for the Management of Acute Sinusitis in Adults

Variable	AAO-HNS Clinical Practice Guideline for Adult Sinusitis ⁶	Canadian Clinical Practice Guideline for Acute and Chronic Rhinosinusitis ¹⁸	European Position Statement on Rhinosinusitis ¹⁹	IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis ²⁰
Signs and symptoms of acute sinusitis	Up to 4 wk of purulent nasal drainage accompanied by facial pain, pressure, or fullness; nasal obstruction; or both	Up to 4 wk of at least two major symptoms: nasal obstruction; facial pain, pressure, or fullness; purulent nasal discharge; or hyposmia or anosmia	Up to 12 wk of two or more symptoms, one of which is nasal discharge or nasal obstruction, with or without facial pain, pressure, or fullness or hyposmia or anosmia	Up to 4 wk of at least two major symptoms† or one major symptom† and at least two minor symptoms‡
Criteria for acute bacterial sinusitis	Condition persists for >10 days without improvement or worsening within 10 days after initial improvement	Condition persists for >7 days without improvement, worsening after 5–7 days (biphasic illness), or severe symptoms with purulence and fever for 3 or 4 days	Condition persists for >10 days, worsening after 5 days, or severe symptoms with three or more of the following: discolored nasal discharge, severe local pain, temperature >38°C, elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level, or increase in symptoms after an initial milder phase	Condition persists for >10 days without improvement, worsening after 5 or 6 days after initial improvement, or severe symptoms with purulence and fever for 3 or 4 consecutive days at beginning of illness
Initial therapy	Choice of watchful waiting or antibiotic therapy, regardless of severity of illness	Watchful waiting for mild illness; antibiotic therapy for severe illness or if coexisting conditions present	Watchful waiting for mild symptoms; antibiotic therapy for severe illness	Antibiotic therapy for all patients with presumed bacterial sinusitis
First-line antibiotic	Amoxicillin with or without clavulanate	Amoxicillin	Not specified	Amoxicillin with clavulanate
Antibiotic if patient allergic to penicillin	Doxycycline or quinolone (levofloxacin, moxifloxacin)	Macrolide or trimethoprim–sulfamethoxazole	Not specified	Doxycycline or quinolone
Topical glucocorticoids	Optional	Recommended	Recommended	Recommended
Oral glucocorticoids	Not recommended	Not discussed	Optional for severe illness	Not discussed
Nasal irrigation with saline	Optional	Optional	Limited effect	Recommended
Definition of initial failure of treatment (either watchful waiting or antibiotic therapy)	Symptoms do not decrease within 7 days after diagnosis or worsen at any time	Symptoms do not decrease within 72 hr after therapy	Symptoms do not decrease within 48 hr in a patient with severe illness or within 14 days in a patient with mild-to-moderate illness	Symptoms do not decrease despite 3–5 days of therapy or worsen after 48–72 hr of therapy

sinusite batterica vs. virale, clinica

- presentazione con sintomi *persistenti* >10 giorni, compatibili con rinosinusite acuta, **senza evidenza di miglioramento**
- presentazione con *sintomatologia grave*: febbre elevata ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) secrezione nasale purulenta o dolore faciale *perdurante* **per almeno 3–4 giorni** consecutivi
- presentazione con *peggioramento* dei sintomi caratterizzato da **nuova comparsa** di febbre, cefalea, o incremento della secrezione nasale che segue una infezione acuta virale delle alte vie respiratorie di durata 5-6 giorni e inizialmente migliorata (“**double-sickening**”)

L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2017

(pubblicazione marzo 2019)

- confrontando i consumi con quelli negli altri Paesi europei, ...in Italia, nonostante il trend in riduzione, è ancora superiore alla media europea
- gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene su prescrizione del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta
- **una parte rilevante di prescrizioni potrebbe essere evitata**, ciò è suffragato dall'ampia oscillazione stagionale dei consumi di antibiotici, **fortemente influenzata dall'andamento delle infezioni respiratorie (virali) nei mesi freddi.**



Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections

il perché di un comportamento

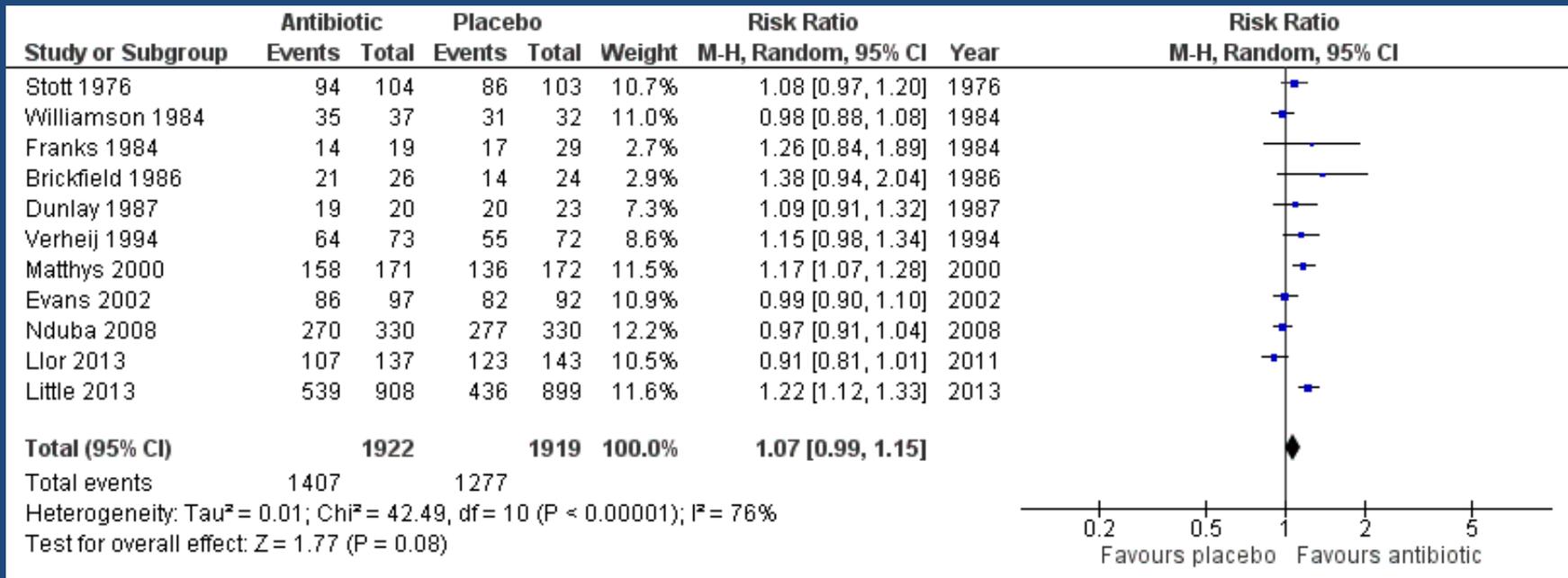
- **Background:** le visite per infezioni del tratto respiratorio esitano comunemente nella prescrizione di antibiotico nonostante la maggior parte di queste condizioni sia di natura virale
- **Metodi:** valutazione dei fattori associati alla prescrizione di antibiotico per le infezioni del tratto respiratorio
- **Obiettivo:** costruire una lista globale dei fattori rilevanti implicati nell'uso potenzialmente superfluo degli antibiotici, che dovrebbe indurre a una riflessione critica sulle proprie pratiche e fornire risorse basate sull'evidenza per specifici interventi e elaborazione di *policy*

Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections

- diagnosi di bronchite acuta;
- alcuni dati dall'esame clinico (febbre, essudato in faringe, presenza di secrezione purulenta...);
- specialità (pediatra o internista vs. MMG o di PS);
- percezione delle attese del paziente (non effettiva aspettativa del paziente)

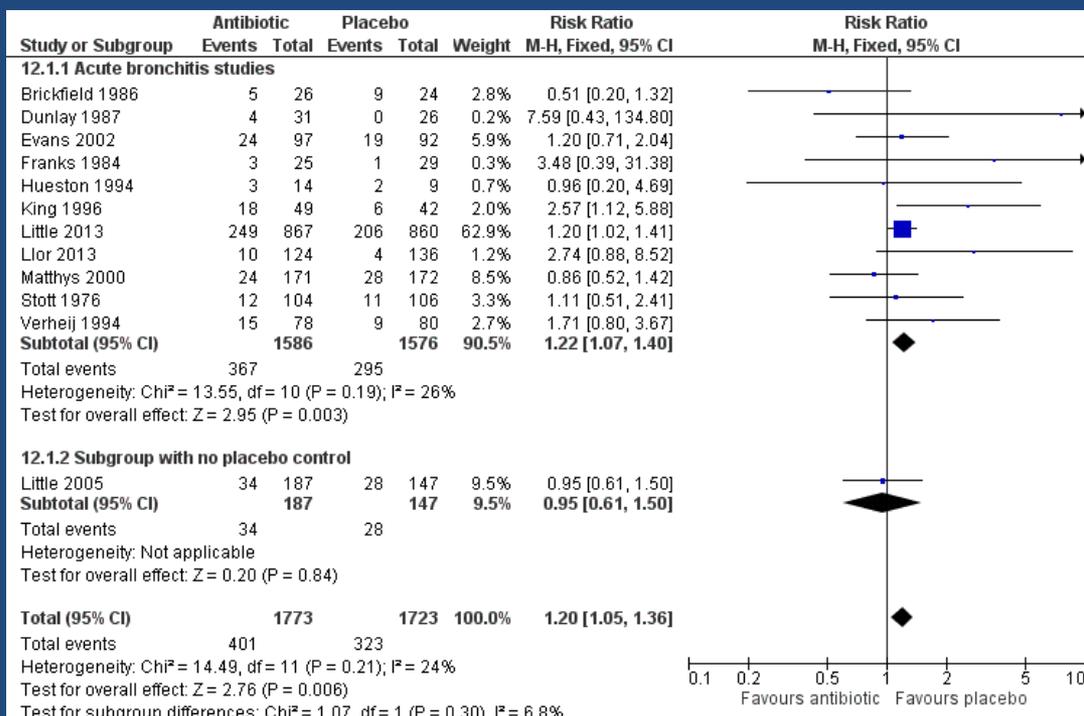
Antibiotics for acute bronchitis (Review)

Clinical improvement



Antibiotics for acute bronchitis (Review)

Adverse effects



There was a small but significant increase in adverse side effects in people treated with antibiotics. The most commonly reported side effects included nausea, vomiting, diarrhoea, headache, and rash.

Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention

Cough (acute): antimicrobial prescribing



NICE guideline

Pneumonia in adults: diagnosis and management



Clinical guideline

Published: 3 December 2014

IDSA GUIDELINES

IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults

infezione acuta del tratto respiratorio superiore e prescrizione antibiotica

- presentazione clinica
- vigile attesa (watchful waiting)
- prescrizione differita
- biomarkers (proteina C reattiva)

delayed prescribing practices and watchful waiting

- **Watchful waiting:** providing symptomatic relief with a clear plan for follow-up if infection symptoms worsen or do not improve
- **Delayed prescribing:** giving the patient or parent a postdated prescription and providing instructions to fill the prescription **after a predetermined period or by instructing the patient to call or return to collect** a prescription if symptoms worsen or do not improve

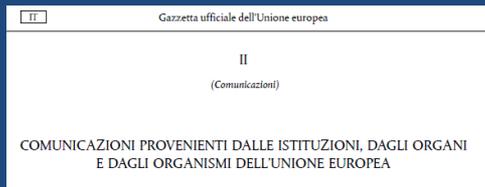
Delayed Antibiotic Prescribing Strategies—Time to Implement?

Amanda R. McCullough, PhD; Paul P. Glasziou, PhD

a compromise between an immediate prescription and a no prescription strategy



- (quando la polmonite non può essere esclusa) considera la prescrizione antibiotica differita se il valore della PCR è compreso fra 20 e 100 mg/L
- (in caso di sintomatologia respiratoria aspecifica come tosse a esordio acuto) considera l'impiego della prescrizione differita se i sintomi peggiorano...



- i prescrittori dovrebbero tenere conto delle **aspettative**, delle **domande** e delle **preferenze** del paziente: elemento fondamentale dell'assistenza orientata al paziente...
- ... considerare la **possibilità di differire** la prescrizione di antibiotici, predisponendo un'appropriata rete di sicurezza...

Spurling GKP, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R

- *Delayed* antibiotics achieved lower rates of antibiotic use compared to *immediate antibiotics*: 31%
- giving a prescription at the time of the consultation with instructions to fill the prescription if symptoms worsened: 38%
- requiring the patient to return for a prescription resulted in even lower antibiotic use: 27%



Sintomatologia acuta a carico delle alte vie respiratorie (2019)

Considera terapia antibiotica immediata nei pazienti con:

- comorbidità, come significativa patologia di cuore, rene, polmone, fegato; fibrosi cistica; in terapia immunosoppressiva; malattia neuromuscolare
- età superiore a 65 anni con 2 dei seguenti criteri, o di età superiore a 80 anni e 1 dei seguenti criteri:
 - ospedalizzazione nell'anno precedente
 - diabete
 - storia di scompenso cardiaco
 - terapia con corticosteroidi in atto

PCR background

- proteina della fase acuta secreta in risposta all'infiammazione;
- stimola la fagocitosi legandosi ai polisaccaridi batterici e attiva il complemento;
- il livello nel sangue inizia sale dopo 6 ore dallo stimolo iniziale e raggiunge il picco in 48 ore;
- decresce rapidamente: con l'eliminazione del trigger batterico il livello decade rapidamente con emivita di circa 19 ore;
- impiego proposto: guida per inizio e durata della terapia antibiotica

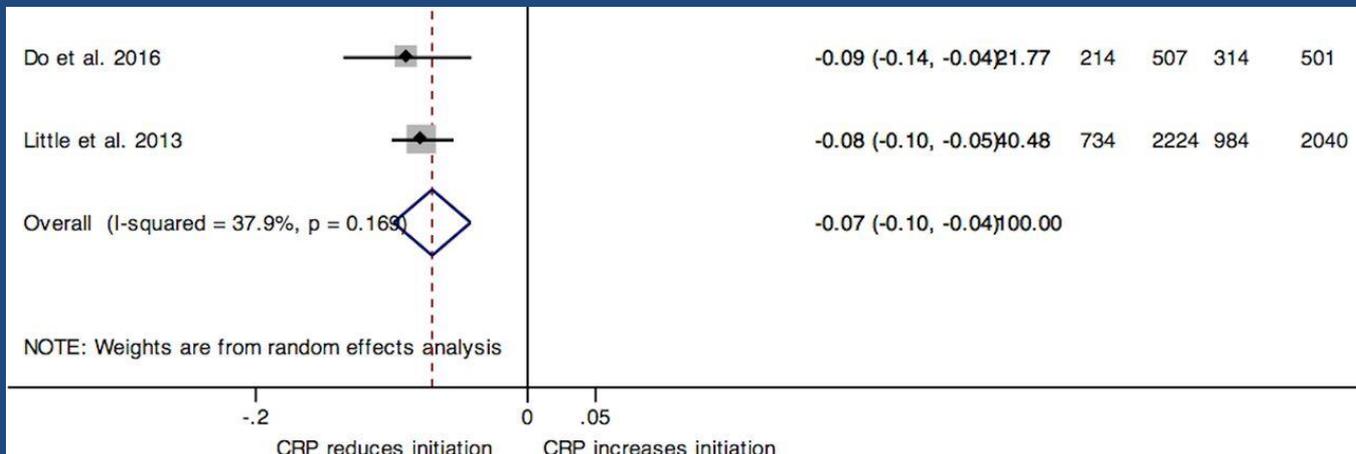
Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis

Dara Petel et al. BMJ Open 2018;8:e022133

RD for adult RCTs on antibiotic use initiation in RTI

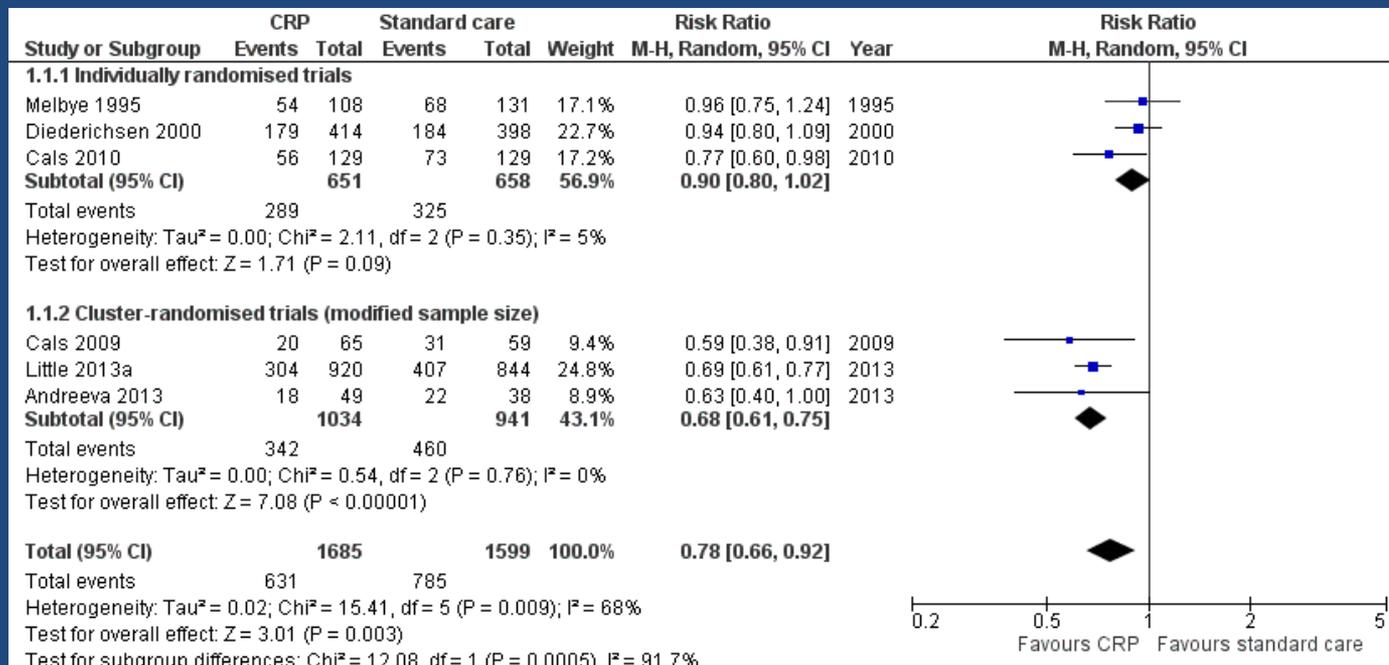
Author/Year	RD (95% CI)	Weight	% CRP event	N	Control event	N
-------------	-------------	--------	-------------	---	---------------	---

Conclusion. The use of CRP-based algorithms ...decrease antibiotic treatment initiation in adult outpatients.



Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care (Review)

Aabenhus R, Jensen JUS, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L



PCR vs approccio standard, riduzione della prescrizione dal 49 al 37%. NNT 6 (per evitare 1 prescrizione antibiotica)



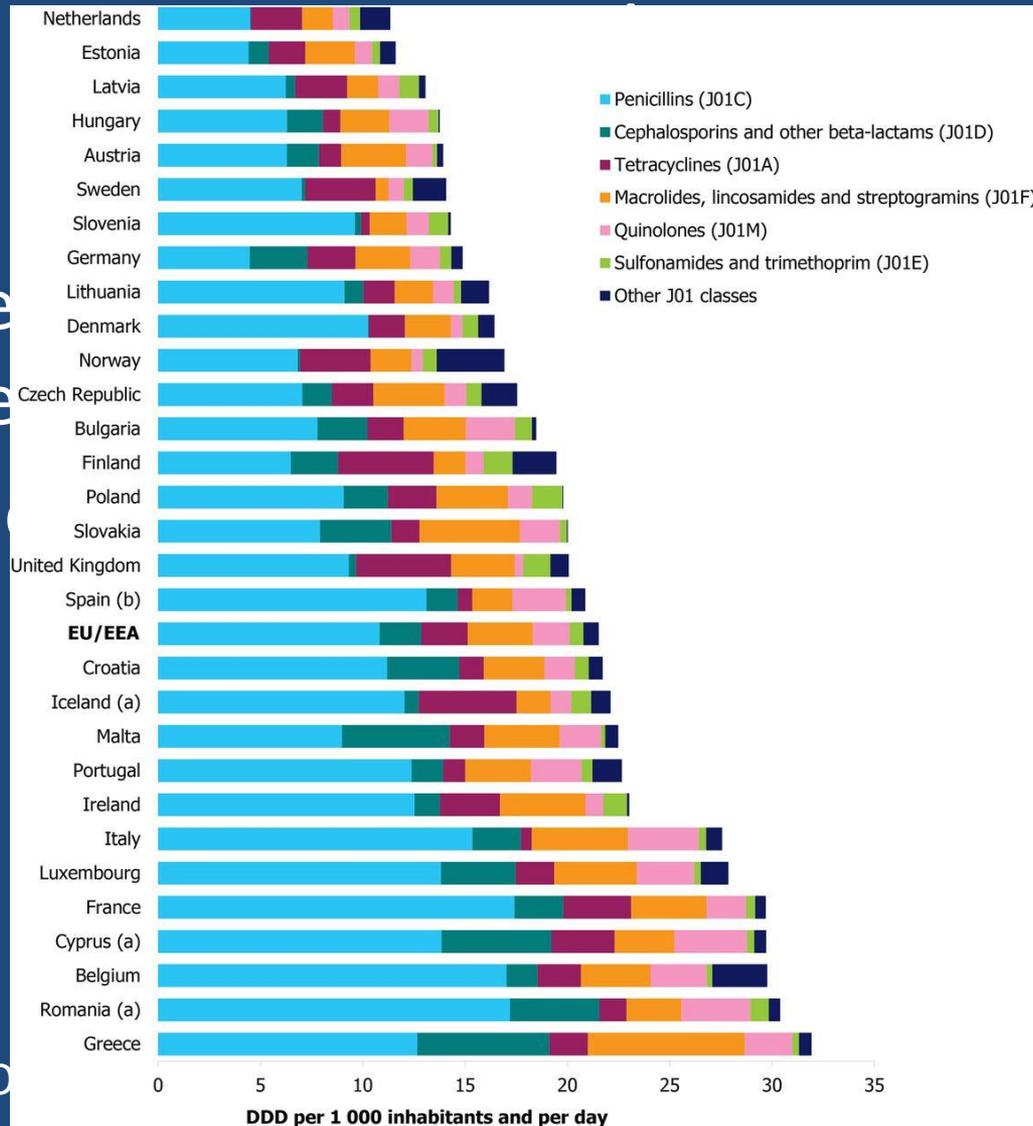
2019 Cough (acute): antimicrobial prescribing

This guideline sets out an antimicrobial prescribing strategy for acute cough associated with an **upper respiratory tract infection or acute bronchitis** in adults, young people and children. It aims **to limit antibiotic use** and reduce antibiotic resistance



Paesi in cui si usa CRP POCT in Medicina

- diffusamente in
- limitatamente



Germany,
Czech



2014 Pneumonia in adults: diagnosis and management

For people presenting with symptoms of lower respiratory tract infection in primary care, consider a point of care C-reactive protein test if **after clinical assessment a diagnosis of pneumonia has not been made** and it is not clear whether antibiotics should be prescribed

- C-RP <20 mg/l: no antibiotic;
- 20 mg/l < C-RP < 100 mg/l: consider a delayed antibiotic prescription 20
- C-RP >100 mg/l: antibiotic therapy

Adult Outpatients With Acute Cough Due to Suspected Pneumonia or Influenza

CHEST Guideline and Expert Panel Report

Hill, CHEST 2019; 155(1):155-167

- per i pazienti adulti ambulatoriali con tosse acuta da sospetta polmonite, consigliamo di determinare la PCR poichè il suo impiego ...
aumenta la capacità di confermare o escludere la polmonite
- in presenza di tosse acuta (durata <3 settimane) la polmonite è meno probabile quando la PCR è **<10 mg/L** o compresa fra **10-50 mg/L** in assenza di dispnea e febbre quotidiana

Alere Afinion CRP for C-reactive protein testing in primary care

- point-of-care testing of a 1.5 microlitre blood sample (finger-prick), with a reading time of 4 minutes;
- a solid phase immunochemical assay which uses a membrane coated with anti-human CRP antibodies, which react with the CRP in the sample;
- the **cost** of the analyser is £1,200 and CRP test cartridges are £3.50 (€ 3.92) per test excluding VAT.

conclusioni

- la maggior parte delle prescrizioni antibiotiche evitabili avviene per infezione acuta delle alte vie respiratorie
- **è possibile** ridurre le prescrizioni antibiotiche per le infezioni acute della alte vie respiratorie con approcci **basati sull'evidenza**:
- incremento della prescrizione differita e impiego della PCR point-of-care

grazie per l'attenzione...
e un caro saluto



TABLE 1. Selected Nonsurgical Antimicrobial Prophylaxis Regimens for Adults^{a,b}

Condition	Antimicrobial agent	Dose
Rheumatic fever ⁴	Primary prophylaxis	
	Appropriate treatment of group A streptococcal pharyngitis	
	Secondary prophylaxis ^c	
	Preferred	
	Penicillin G benzathine	1.2 million U IM every 4 wk (every 3 wk for patients at high risk ^d)
	Preferred oral agents	
	Penicillin V (preferred)	250 mg orally twice daily
	or Sulfadiazine	1 g orally daily
	or Sulfasoxazole	1 g orally daily
	Alternative oral agents	
	Erythromycin	250 mg orally twice daily
	or Clarithromycin ^e	

SYMPOSIUM ON ANTIMICROBIAL THERAPY

Antimicrobial Prophylaxis in Adults

MARK J. ENZLER, MD; ELIE BERBARI, MD; AND DOUGLAS R. OSMON, MD, MPH

Mayo Clin Proc. 2011;86(7):686-701

	Cephalexin	125-250 mg
	Nitrofurantoin	50-100 mg
	Ciprofloxacin	125 mg
	Norfloxacin	200 mg
	Intermittent self-treatment	Oral dose
	Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet twice daily for 3 d
	Ciprofloxacin	250 mg twice daily for 3 d
	Ofloxacin	200 mg twice daily for 3 d
Spontaneous bacterial peritonitis ¹⁶	Ascites and upper GI bleeding	
	Preferred (if taking a quinolone for long-term SBP prophylaxis)	
	Ceftriaxone	2 g IV initially, then 1 g daily for 7 d
	Alternative	
	Norfloxacin	400 mg orally twice daily for 7 d
	Primary or secondary prophylaxis, non-upper GI bleeding ¹	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tablet orally every day	
or Norfloxacin	400 mg orally every day	
or Ciprofloxacin	500 mg orally every day	

(continued on next page)