

# Antibiotico resistenza: un problema globale (?)

**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

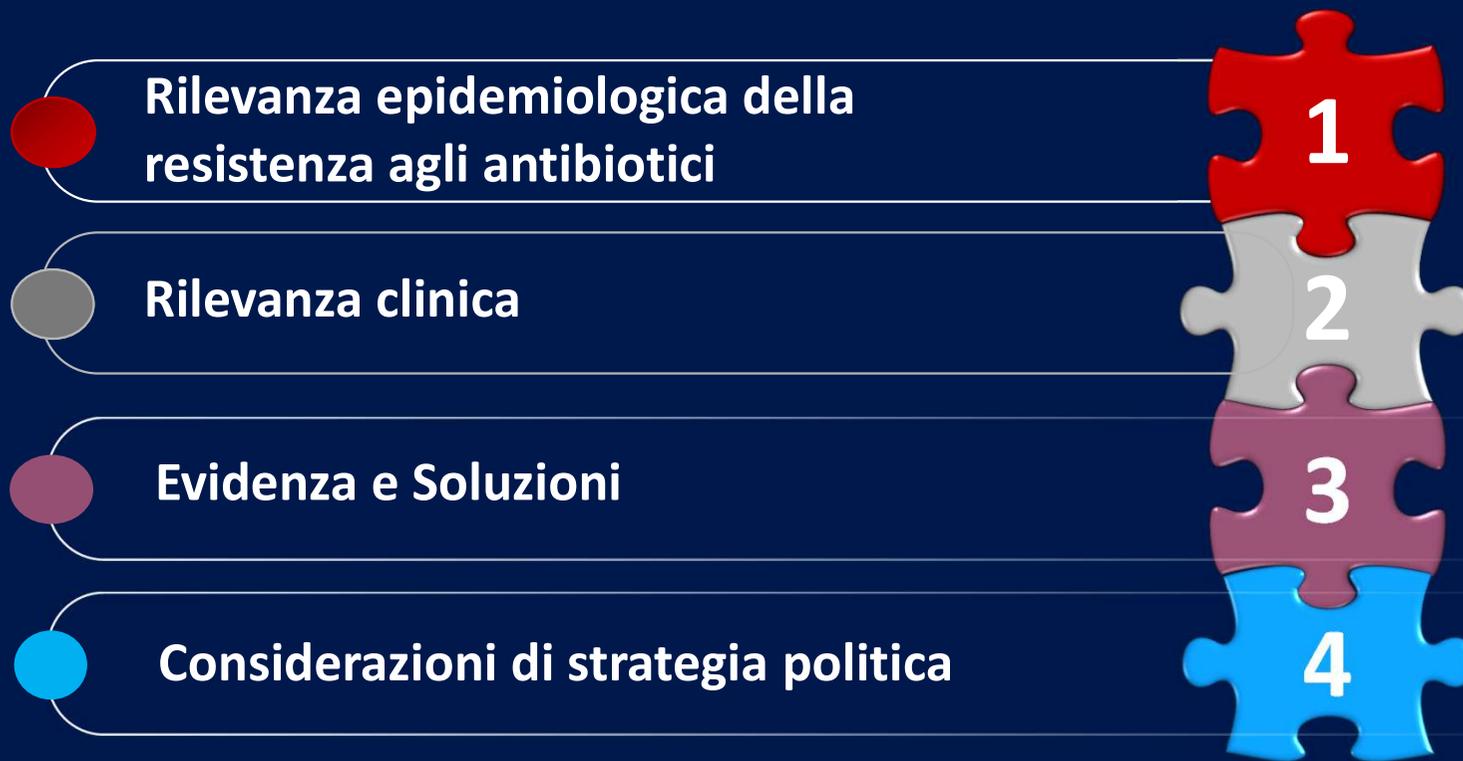


## Dichiarazione di interessi

### 2018-2023

- Comunita' Europea
- Innovative Medicine Initiative
- Joint Programming Initiatives on Antimicrobial Resistance
- AIFA
- OMS
- ESCMID
- German Center for Infectious Diseases Research
- GARDP

## Road map



Attenzione:

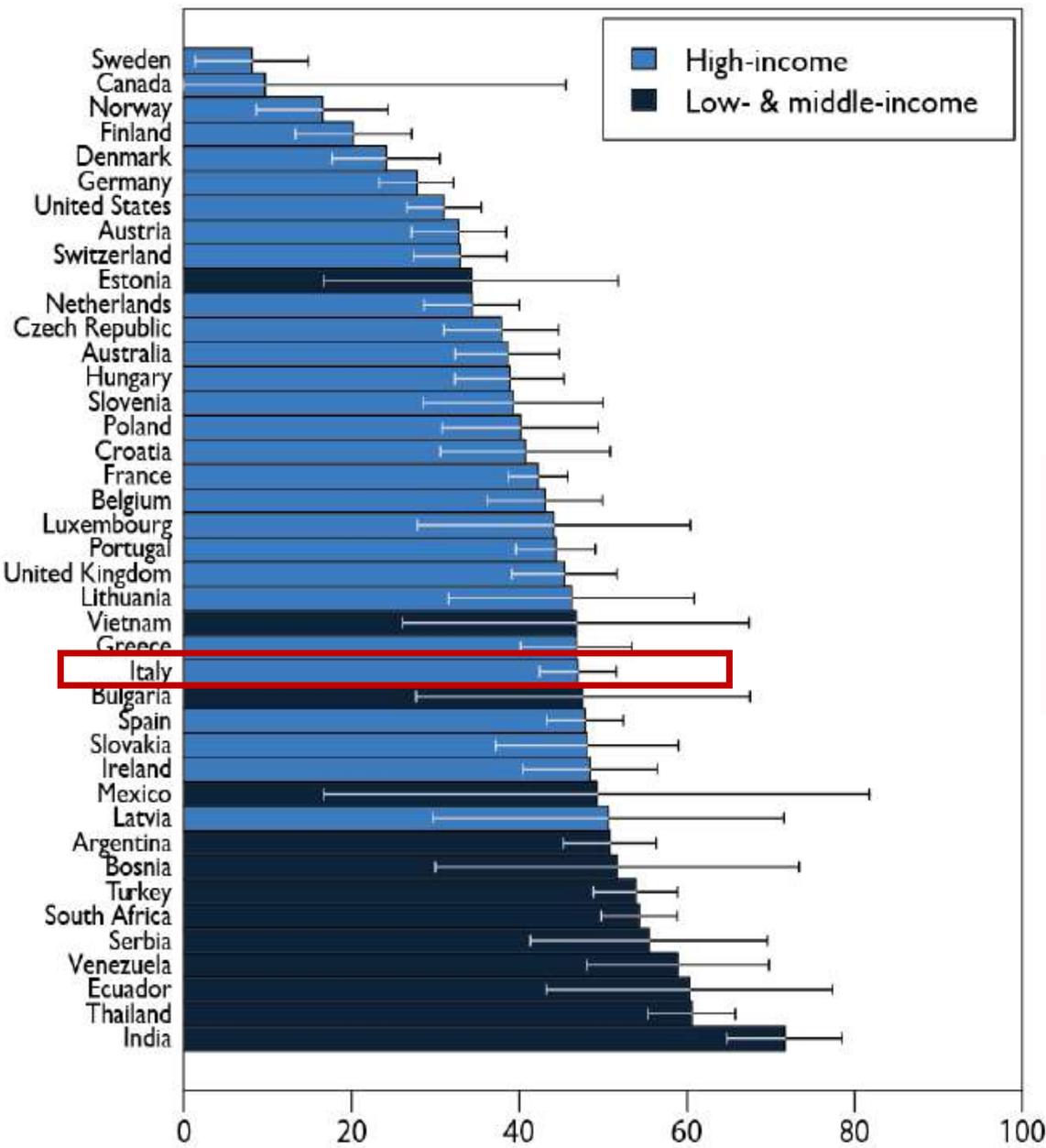
**codice a barra** sulla  
diapositive link diretto  
al materiale mostrato



Sono abbastanza sicura che tutti i presenti di oggi concordano che la resistenza agli antimicrobici è un problema «**globale**»

Probabilmente però dipende dal significato di «**problema**»

Siamo sicuri che per un nostro collega di Oslo o di Stoccolma la resistenza agli antimicrobici è un problema?



# The State of the World's Antibiotics 2021

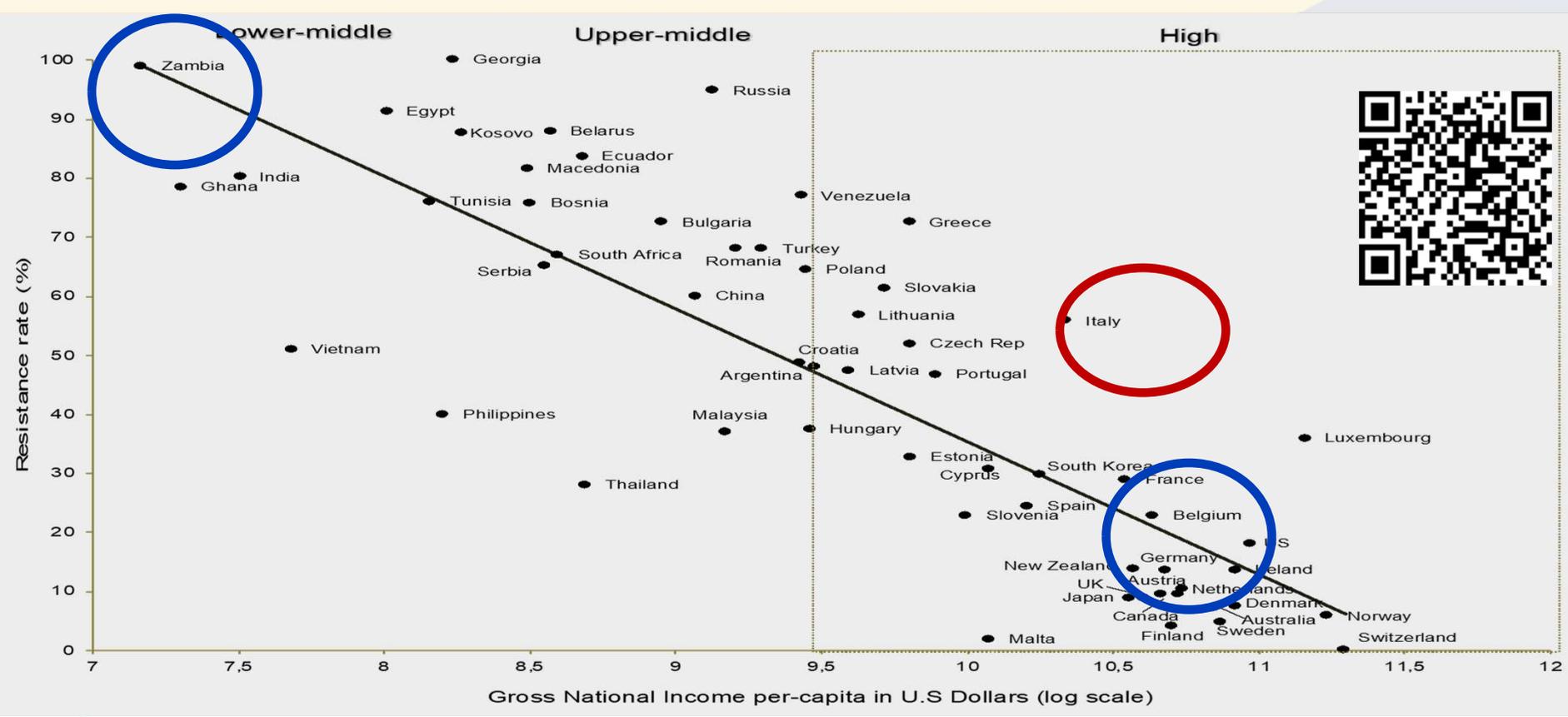
A Global Analysis of Antimicrobial Resistance and Its Drivers

**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.

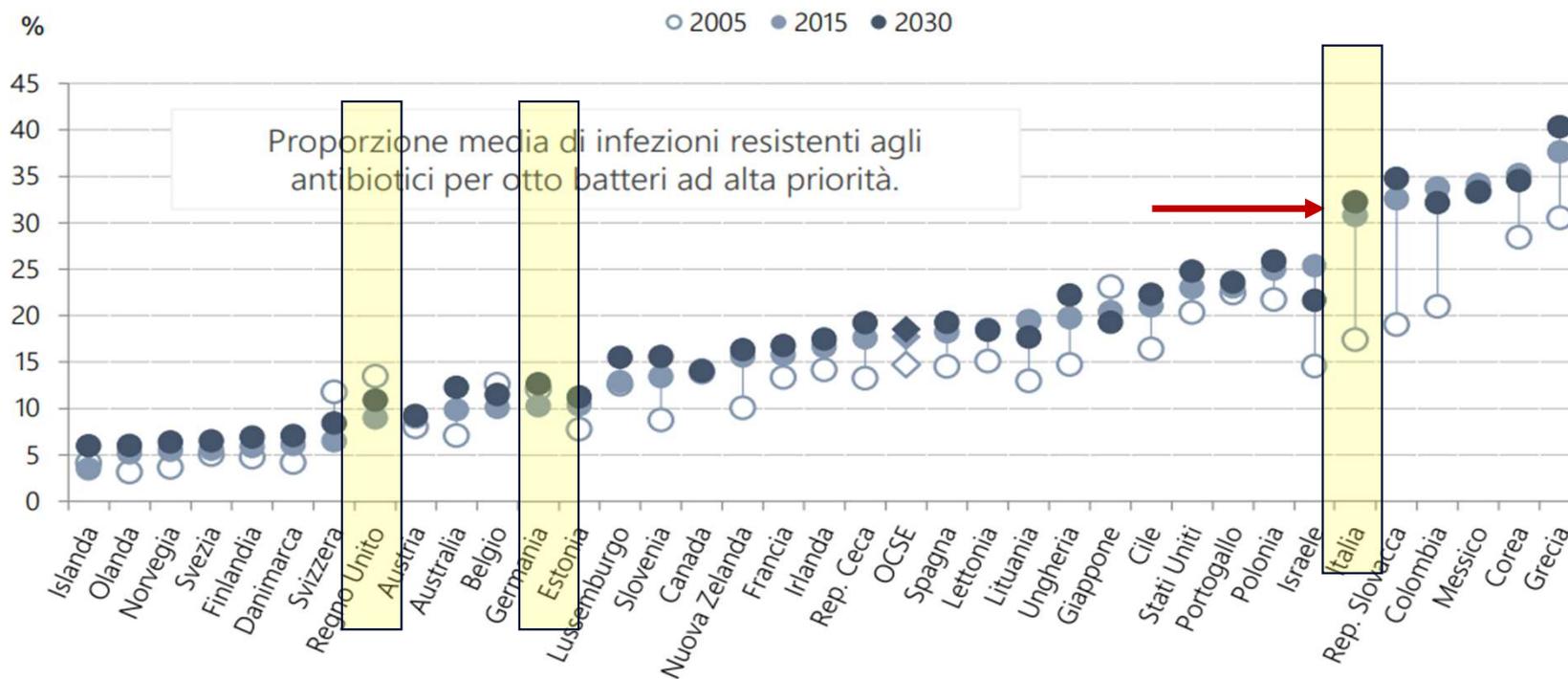
Klein, BMJ Global Health



# Reddito nazionale lordo e resistenza agli antibiotici negli isolati invasivi: prevalenza dei batteri resistenti agli antibiotici della lista OMS



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.



# I batteri piu' pericolosi a livello globale sono i batteri Gram negativi resistenti 7 criteri: mortalita', efficacia dei trattamenti disponibili, incidenza e trend, possibilita' di prevenzione, nuovi farmaci in sviluppo



Panel: WHO priority list for research and development of new antibiotics for antibiotic-resistant bacteria

Multidrug-resistant and extensively-resistant *Mycobacterium tuberculosis*<sup>15</sup>

Other priority bacteria

Priority 1: critical

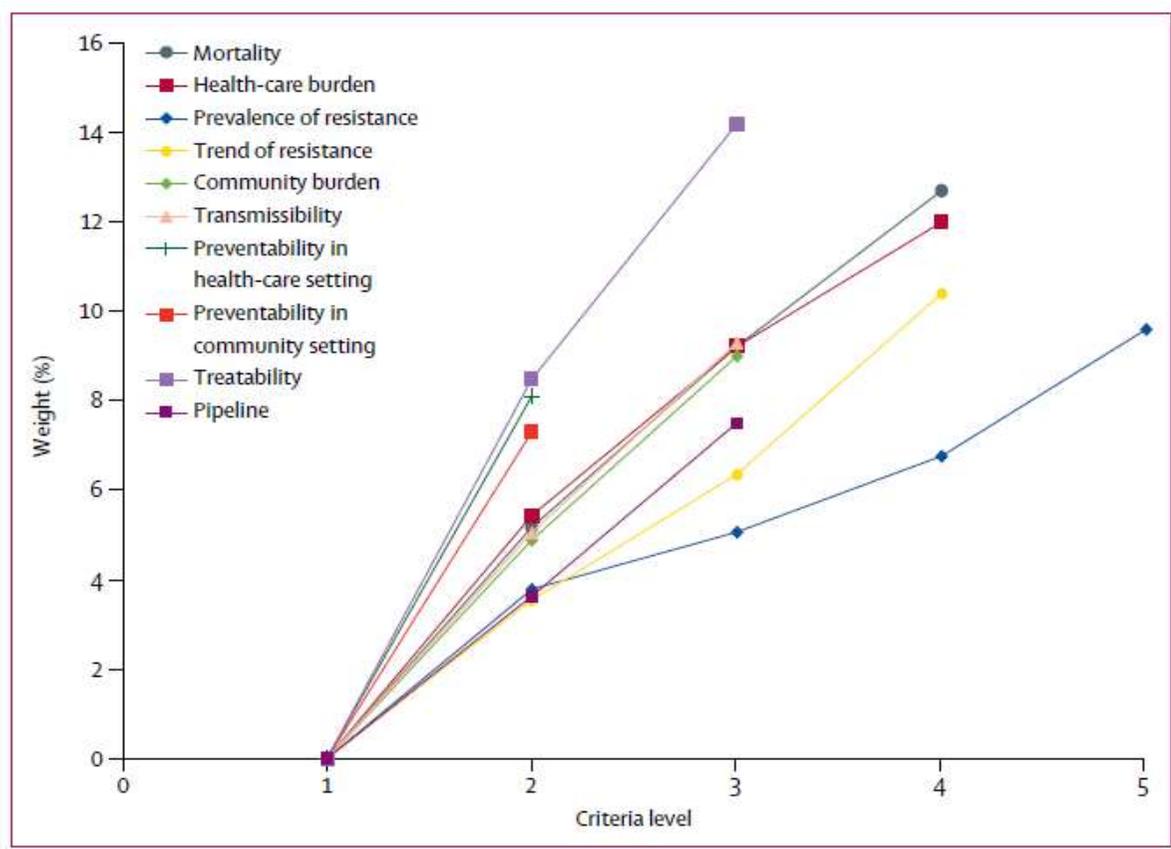
- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem resistant
- Enterobacteriaceae, carbapenem resistant, third-generation cephalosporin resistant

Priority 2: high

- *Enterococcus faecium*, vancomycin resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin resistant, vancomycin resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin resistant
- *Campylobacter* spp, fluoroquinolone resistant
- *Salmonella* spp fluoroquinolone resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, third-generation cephalosporin resistant, fluoroquinolone resistant

Priority 3: medium

- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin resistant
- *Shigella* spp, fluoroquinolone resistant



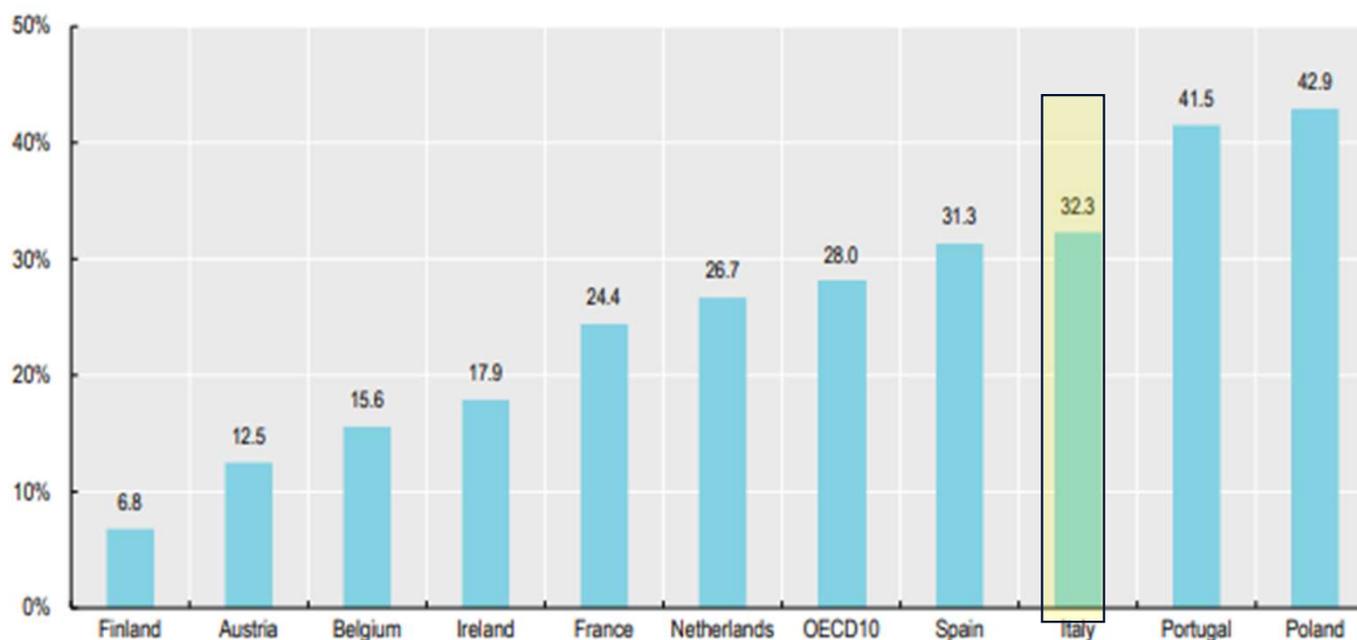
Antimicrobial resistance  
in long-term care facilities  
2022

Nkiruka Eze,  
Michele Cecchini,  
Tiago Cravo Oliveira  
Hashiguchi



Figure 3.4. ECDC Composite Index of AMR in bacteria from health care associated infections among long-term care facilities residents in participating OECD countries, 2016-17

The Composite Index is the percentage of isolates resistant to first-level antimicrobial resistance markers in HAIs



# I numeri della resistenza agli antibiotici nel mondo

**14,000 Patients Die** of *C.difficile* infection annually in the **USA**.<sup>(1)</sup> The use of antibiotics was a major contributing factor in up to 85% of cases.<sup>(2)</sup>



**23,000 Patients Die Each Year** as a result of **antibiotic-resistant infections** in the **USA**.<sup>(1)</sup>

**2,000,000 Infections** per year contain bacteria that are resistant to one or more antibiotics in the **USA**.<sup>(1)</sup>

**11,000 Estimated Deaths** caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (**MRSA**) each year in the **USA**.<sup>(5)</sup>



**25,000 Patients Die Each Year** as a result of antibiotic-resistant infections in **Europe**.<sup>(3)</sup>

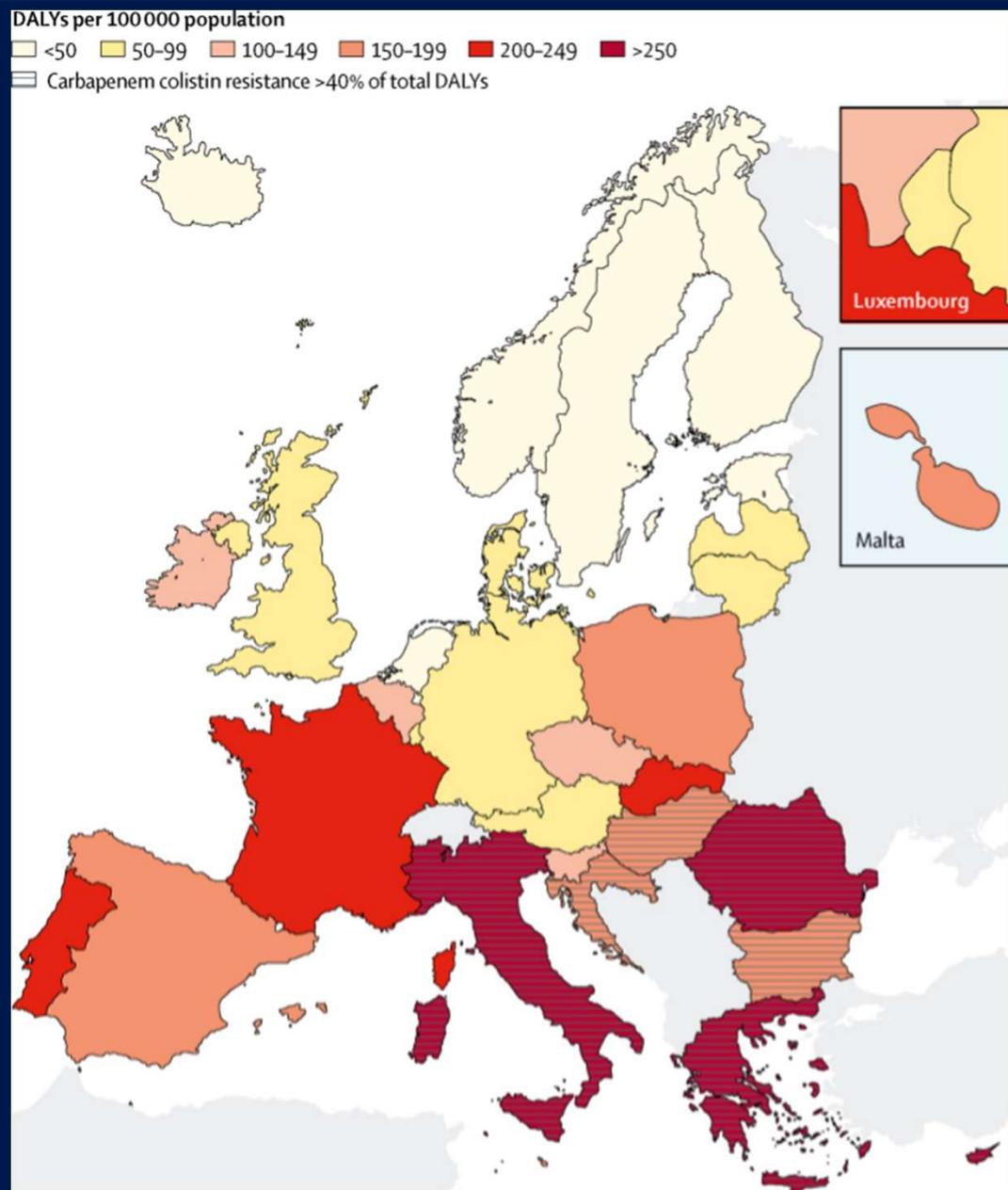


**400,000 Infections** per year with the 6 most frequent multi-drug resistant (MDR) bacteria, in 4 types of infection, in **Europe**.<sup>(8)</sup>

**480,000 People Infected** by drug-resistant TB strains in 2013 **Worldwide**.<sup>(6)</sup>

**1 Child Dies Every 9 Minutes** from an infection caused by antibiotic-resistant bacteria in **India**.<sup>(7)</sup>





Nel 2019 (dati 2005) per la prima volta gli ECDC calcola il DALY per le infezioni causate da batteri multiresistenti

DALY: misura dell'impatto complessivo della malattia che tiene conto della disabilità e della morte prematura.



# Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Antimicrobial Resistance Collaborators\*

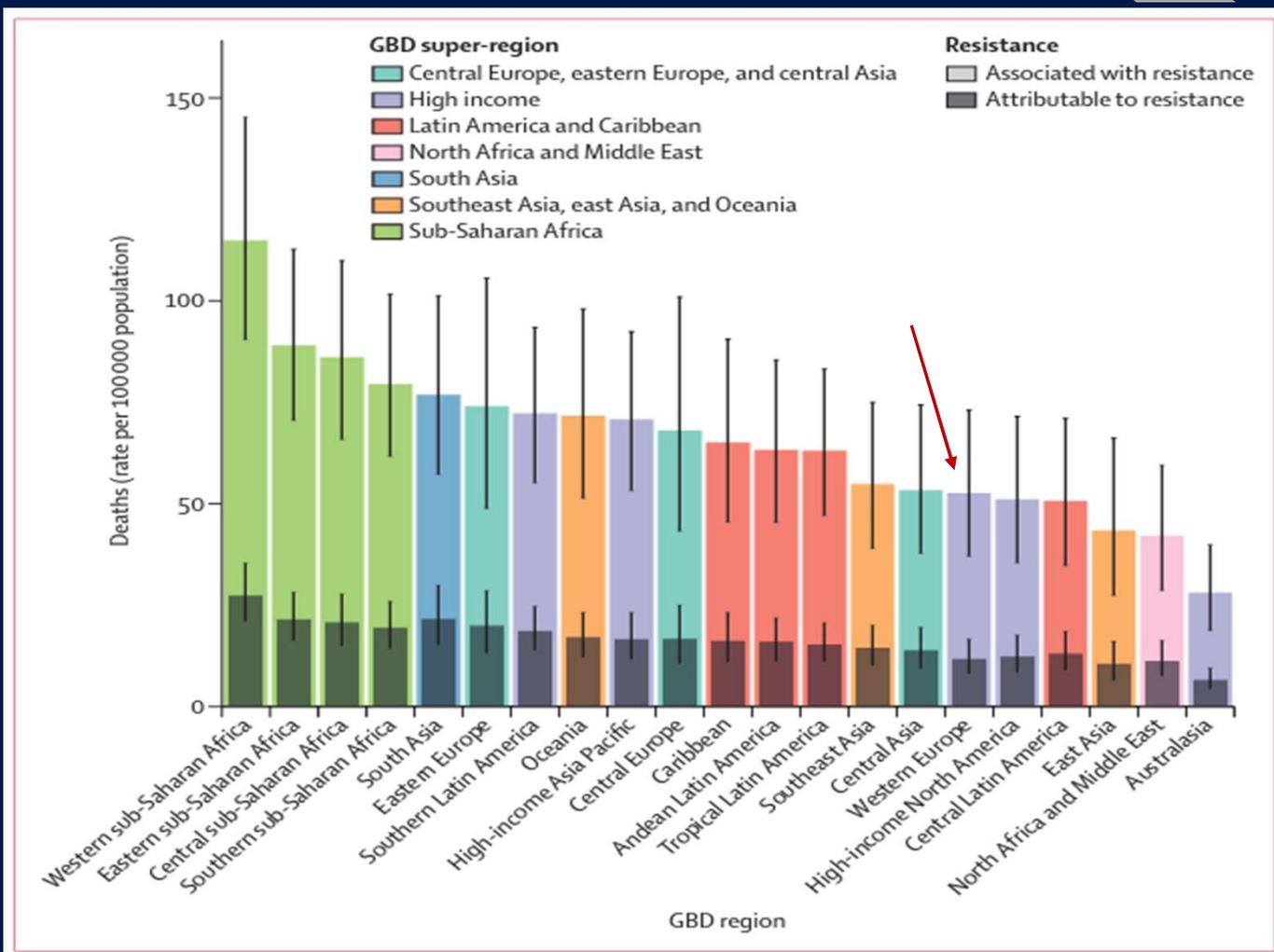


UNIVERSITÀ  
di VERONA

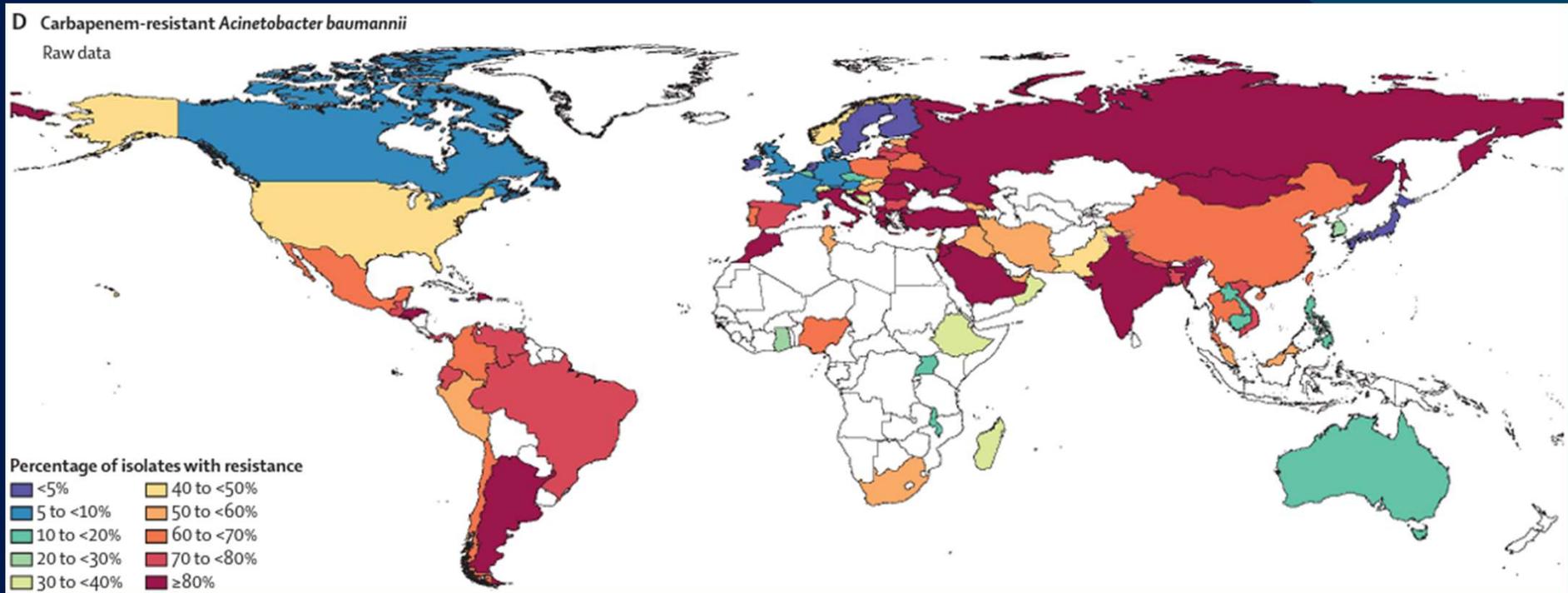
- 4,95 milioni decessi associati alla resistenza batterica
- 1,27 milioni decessi attribuibili alla resistenza batterica
- La mortalità più elevata in Africa subsahariana occidentale, con 27,3 decessi ogni 100.000 e più bassa in Australasia, con 6,6 5 decessi ogni 100.000
- Sei principali patogeni per decessi associati alla resistenza: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosa sono stati responsabili di 929.000 decessi
- MRSA ha causato più di 100.000 decessi

2022

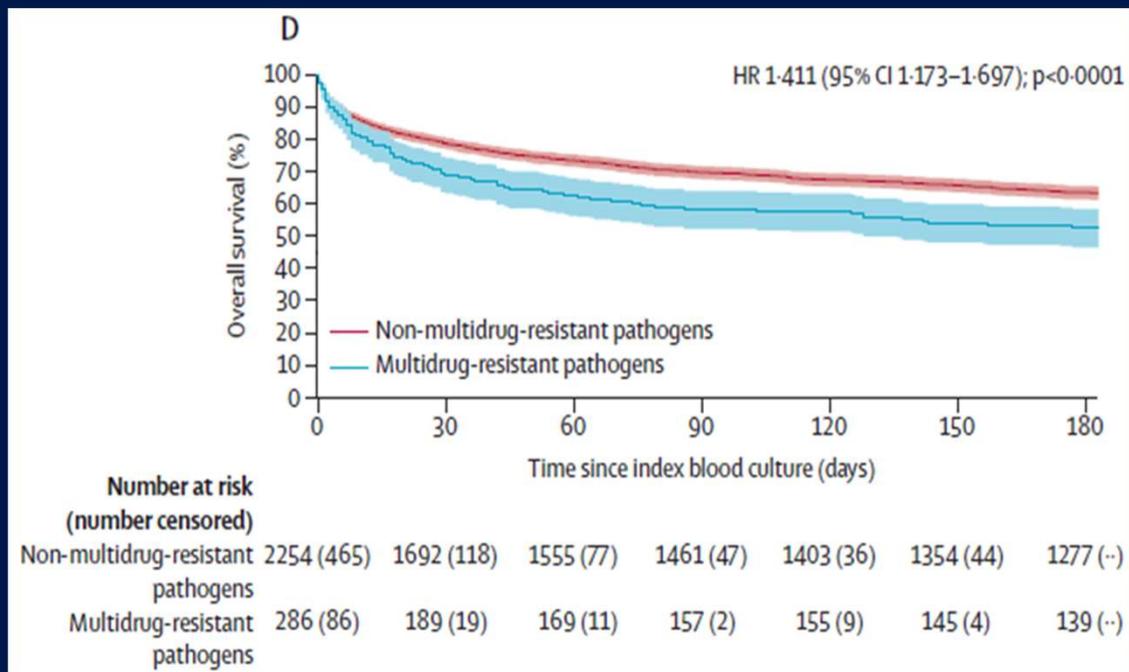




# Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi



## L'impatto delle infezioni resistenti è comunque sottostimato perché persiste anche dopo l'infezione acuta



2540 pazienti

Mortalità ospedaliera: 36.7%

Mortalità a 6 mesi: 53.9%

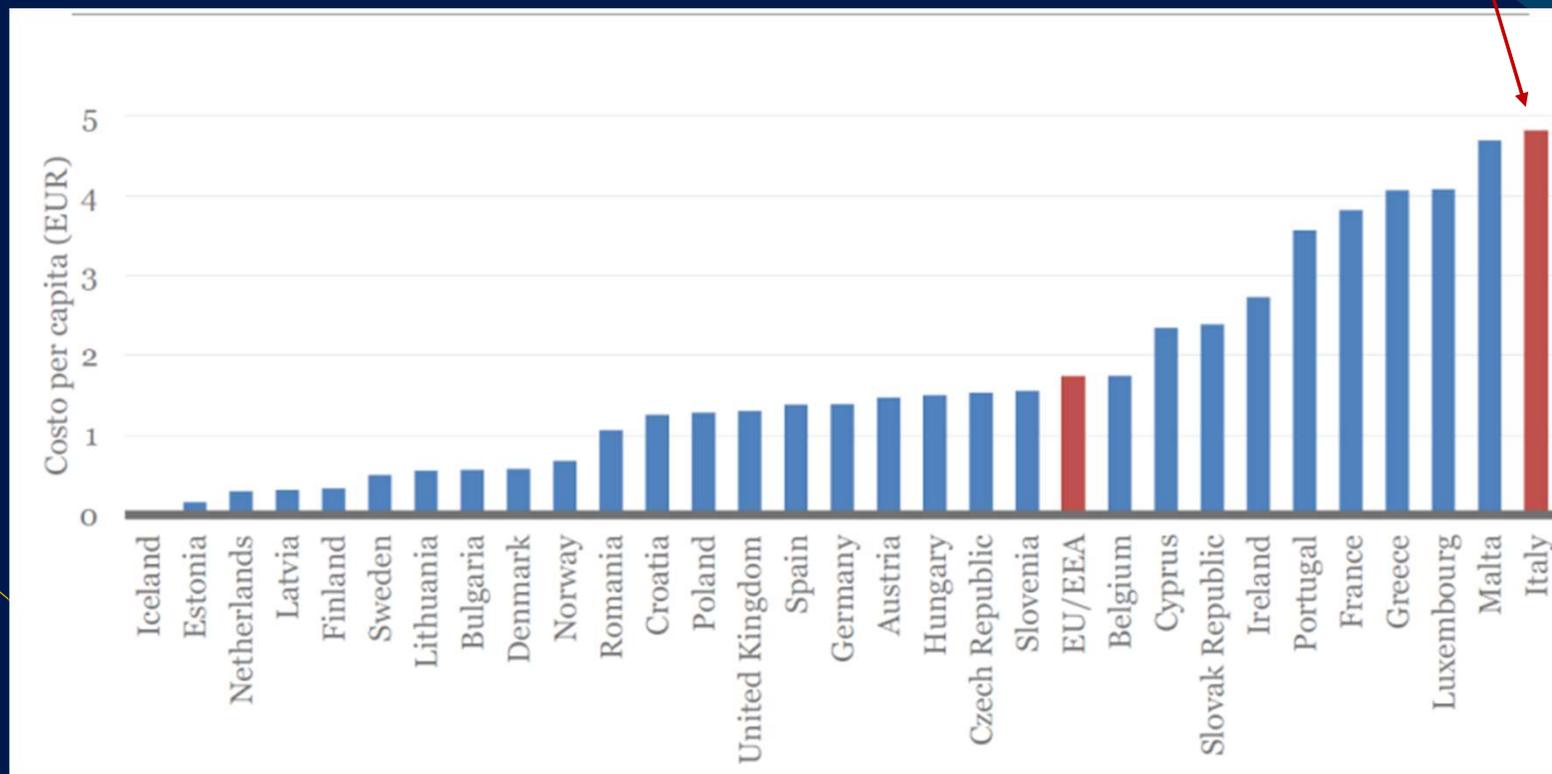
## Sepsi da batteri resistenti agli antibiotici

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

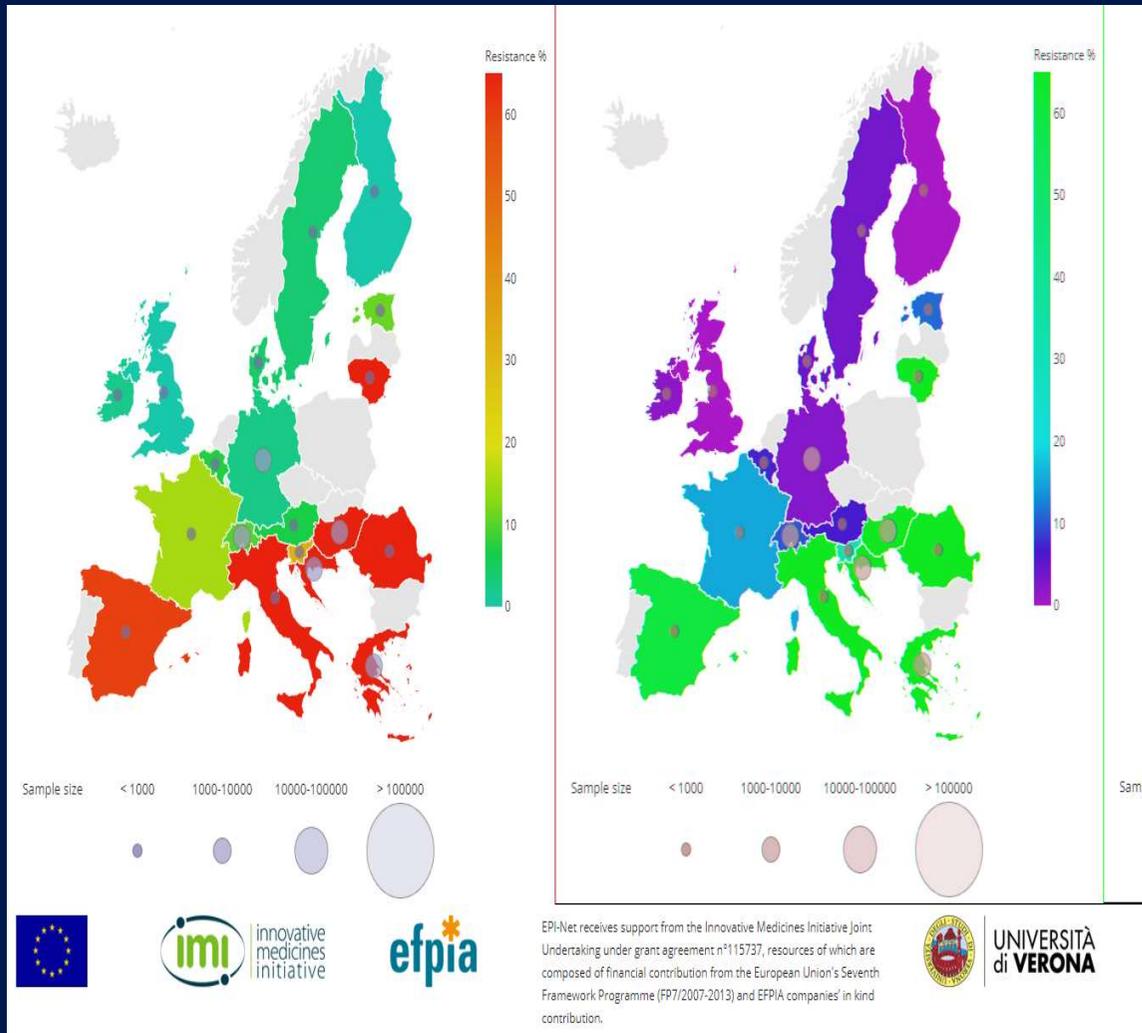
- Associazione indipendente da età e comorbidità



## Costo economico della resistenza agli antibiotici OECD (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) 2018



# 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.

# Dati italiani 2015



201,584 infezioni severe

10,762 decessi

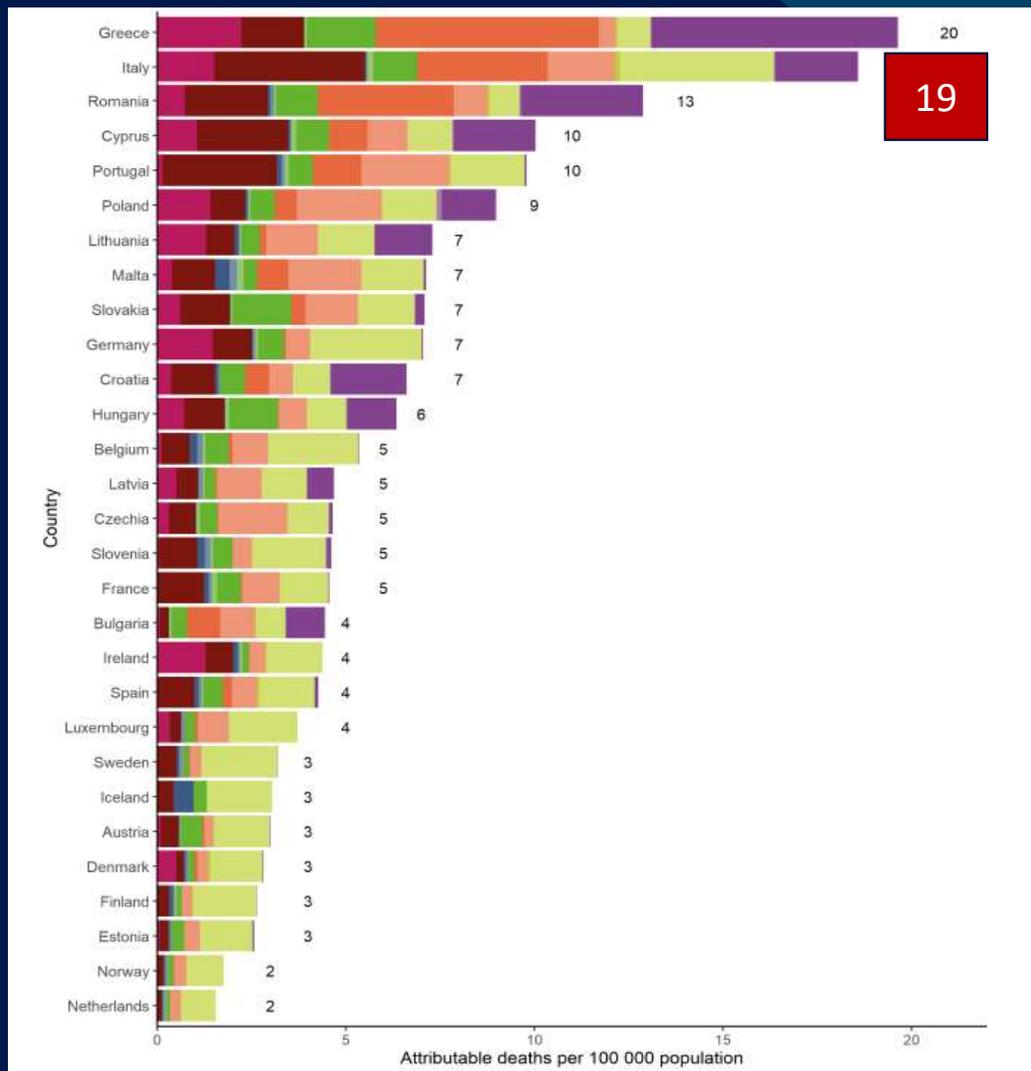
Nessun investimento in Sanità  
Pubblica

Nessun investimento in prevenzione  
delle infezioni ospedaliere

Nessun investimento in stewardship  
degli antibiotici

Cassini Lancet Infect Dis 2018

# Dati italiani 2020



ECDC 2022

L'antibiotico resistenza non e' un problema globale ma rappresenta un limite drammatico della Sanita' Italiana

La antibiotico resistenza come pandemia  
«**silenziosa**»

Silenziosa: **Senza parlare; Senza fare rumore; Senza lamentarsi (sopportare) ...**

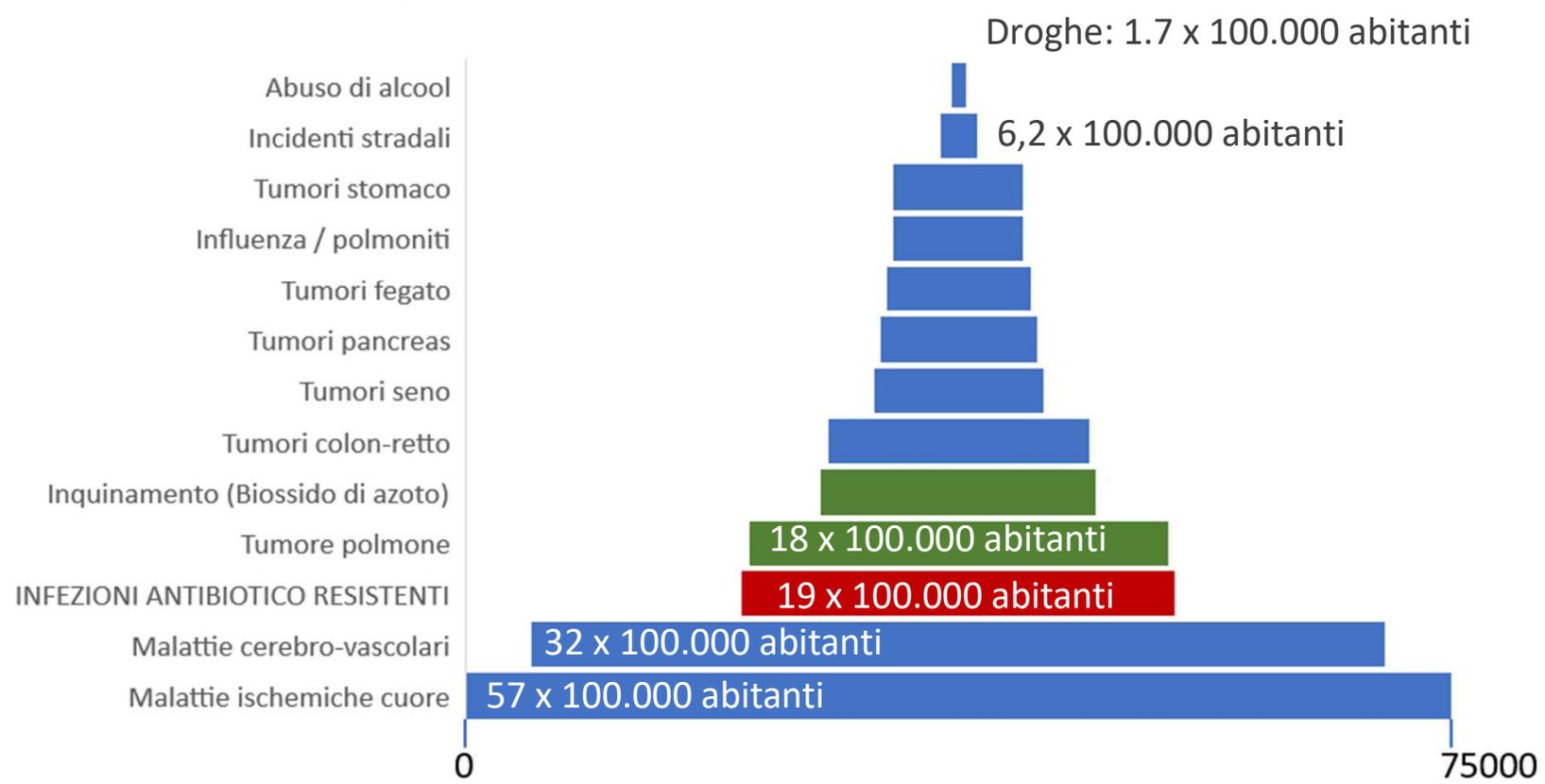
Ma siamo sicuri che **11000 morti non hanno voce? Quanti singoli medici da anni alzano la voce per cercare supporto e fornire soluzioni?**

**Chi ha interesse nel mantenere l'Italia in questa situazione drammatica? Perché sembra che non sia colpa di nessuno? Perché se muoiono 43 persone per il crollo del ponte Morandi siamo tutti giustamente inorriditi e pretendiamo verità e a nessuno importa di sapere perché 11000 persone sono morte in Italia nel 2015 per decessi prevenibili almeno per il 60% (6600 persone)?**





## Decessi annuali in Italia attribuibili a malattie /eventi prevenibili in maniera sostanziale



Dati Openai.com (Ministero Sanità 2020)

Numero decessi per anno

Klebsiella resistente ai  
carbapenemi: 2005



Klebsiella resistente ai  
carbapenemi: 2010



Klebsiella resistente ai  
carbapenemi: 2011



Klebsiella resistente ai  
carbapenemi: 2021



Confronto della prevalenza delle infezioni con Francia e Germania: le linee dei due Paesi non si vedono in quanto i numeri sono «troppo» bassi rispetto all'Italia...

**Cosa è stato fatto in Italia tra il 2010 e 2021? O cosa hanno fatto gli altri Paesi Europei tra il 2010 ed il 2021 che in Italia non è stato fatto?**



## **Fattori di rischio per lo sviluppo di resistenza (in arancione quelli che possono essere modificati dal singolo medico)**

- 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

# Prescrivere antibiotici e' senz'altro complesso

Urinary source (N 606)	N	Respiratory source (N 602)	N	Abdominal source (N 599)	N	CNS source (N 503)	N	SST source (N 554)	N	Unknown source (N 488)	N
Carbapenem + Polymyxin	50	Carbapenem + Polymyxin	75	Carbapenem + Polymyxin	43	Carbapenem + Polymyxin	96	Carbapenem + Polymyxin	96	Carbapenem + Polymyxin	75
Aminoglycoside	40	Polymyxin	56	Carbapenem + Tigecycline + Polymyxin	37	Carbapenem	54	Carbapenem	54	Polymyxin	37
Aminoglycoside + Polymyxin	36	Ceft/Avibactam + Polymyxin	29	Tigecycline + Polymyxin	35	Polymyxin	48	Polymyxin	48	Carbapenem	32
Carbapenem + Aminoglycoside	34	Ceft/Avibactam	25	Tigecycline	26	Ceft/Avibactam	22	Ceft/Avibactam	22	Ceft/Avibactam	27
Polymyxin	30	Carbapenem + Tigecycline + Polymyxin	23	Polymyxin	24	Carbapenem + Tigecycline + Polymyxin	16	Carbapenem + Tigecycline + Polymyxin	16	Carbapenem + Aminoglycoside	20
Ceft/Avibactam + Aminoglycoside	25	Tigecycline	19	Ceft/Avibactam	23	Carbapenem + Aminoglycoside	14	Carbapenem + Aminoglycoside	14	Carbapenem + Aminoglycoside + Polymyxin	20
Carbapenem + Aminoglycoside + Polymyxin	21	Aminoglycoside + Polymyxin	18	Carbapenem Aminoglycoside + Tigecycline + Polymyxin	22	Ceft/Avibactam + Polymyxin	14	Ceft/Avibactam + Polymyxin	14	Aminoglycoside	17
Ceft/Avibactam	17	Carbapenem	18	Ceft/Avibactam + Tigecycline	18	Aminoglycoside + Polymyxin	13	Aminoglycoside + Polymyxin	13	Ceft/Avibactam + Aminoglycoside	17
Polymyxin + Fosfomicin	14	Carbapenem + Aminoglycoside + Polymyxin	16	Carbapenem + Aminoglycoside	15	Aminoglycoside	10	Aminoglycoside	10	Aminoglycoside + Polymyxin	16
Aminoglycoside + Polymyxin + Fosfomicin	12	Carbapenem + Aminoglycoside	12	Aminoglycoside + Tigecycline + Polymyxin	14	Carbapenem + Ceft/Avibactam	10	Carbapenem + Ceft/Avibactam	10	Carbapenem + Aminoglycoside + Tigecycline + Polymyxin	14
N° of schemes with <4 drugs	67	N° of schemes with <4 drugs	67	N° of schemes with <4 drugs	71	N° of schemes with <4 drugs	66	N° of schemes with <4 drugs	77	N° of schemes with <4 drugs	64
N° of schemes with ≥4 drugs	96	N° of schemes with ≥4 drugs	111	N° of schemes with ≥4 drugs	98	N° of schemes with ≥4 drugs	38	N° of schemes with ≥4 drugs	26	N° of schemes with ≥4 drugs	45

**1012 medici che trattano infezioni causate da batteri resistenti in 95 Paesi Sepsi da Enterobacterales resistente ai carbapenemi > 100 schemi terapeutici**



As denominator, only the number of respondents declaring the availability of the antibiotic compounds were considered. N= number of respondents.

Legend: ■ Monotherapy ■ Dual therapy ■ Triple therapy; ■ Quadruple therapy; ■ more than 4 compounds.

# Ma e' possibile fare interventi sulla terapia antibiotica a livello globale?

- **Accesso ai farmaci vecchi e nuovi** (...dopo due anni dall'approvazione dell'EMA, il meropenem vaborbactam era disponibile solo in 2 paesi dell'UE)
- **Disponibilità dei farmaci**
- **Accesso e disponibilità della diagnostica**
- **Attuazione di interventi di prevenzione efficace**
- **Cultura delle Malattie Infettive a livello medico** (ieri, da lettera di dimissione "...10 giorni di terapia con meropenem per una sepsi da Enterococcus faecalis..")

Immensa eterogeneità  
tra paesi e all'interno  
della stessa Regione



# Evidenza

## Stewardship degli antibiotici

La terapia empirica aderente alle linee guida è stata associata a una riduzione del rischio di mortalità del 35% (RR 0.65, 95% CI 0.54–0.80,  $p < 0.0001$ )

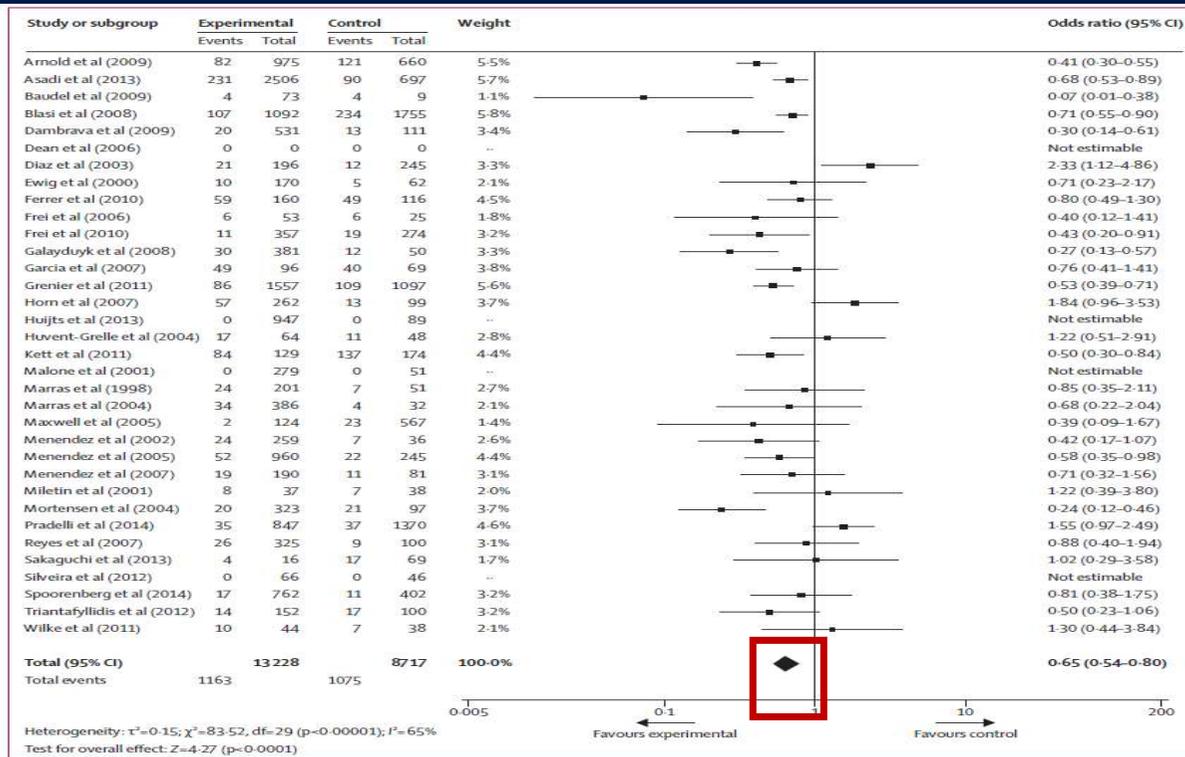


Figure 2: Effect on mortality of prescribing empirical antimicrobial therapy according to guidelines

32 studi  
9 obiettivi  
145 studi



## Evidenza scientifica: Cosa succede quando si implementa un programma di stewardship degli antibiotici?

L'implementazione degli interventi è associate a **riduzione dell'incidenza delle infezioni da batteri Gram negative MDR del 51%** (IR 0.49, 95% CI 0.35–0.68;  $p < 0.0001$ )

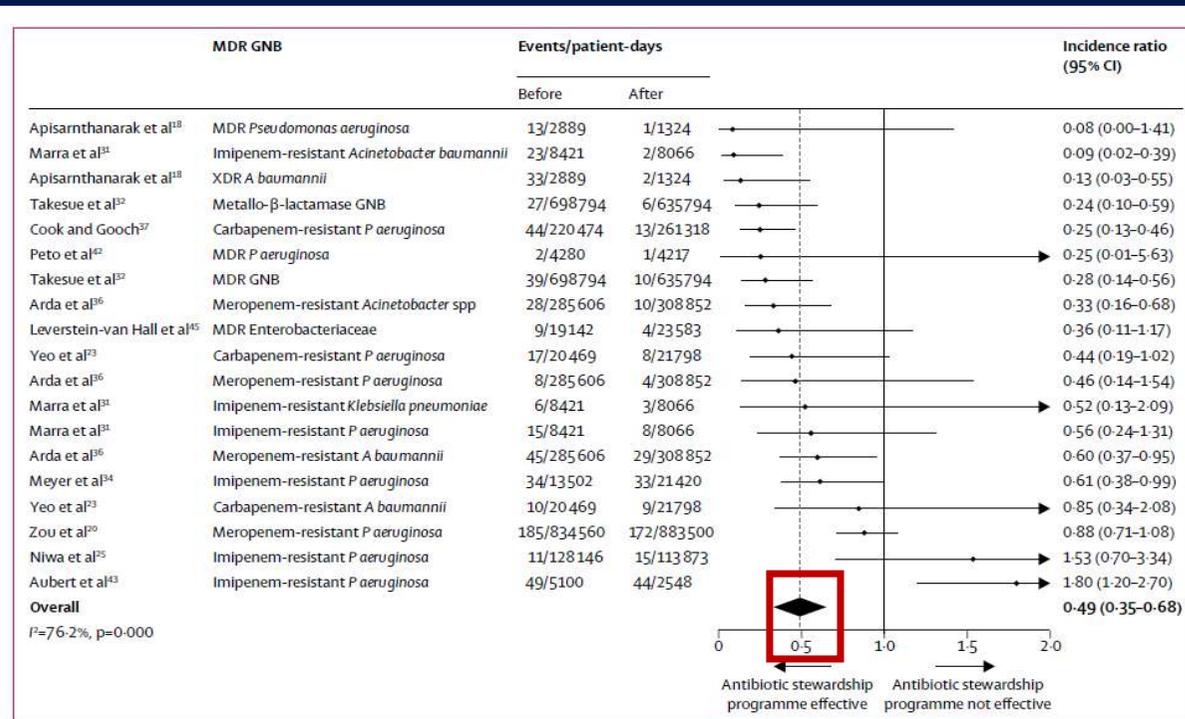


Figure 2: Forest plot of the incidence ratios for studies of the effect of antibiotic stewardship on the incidence of MDR GNB. GNB=Gram-negative bacteria. MDR=multidrug-resistant. XDR=extensively drug-resistant.

- La riduzione è confermata nel sottogruppo delle infezioni resistenti ai carbapenemi (**43%**;  $p=0.0018$ )





UNIVERSITÀ  
di VERONA

- ANTIBIOTICI + EDUCAZIONE = SALUTE

<https://www.save.veneto.it>



Tutte le nostre  
raccomandazioni  
terapeutiche sono  
scaricabili



**Stewardship  
Antibiotica VERONA**

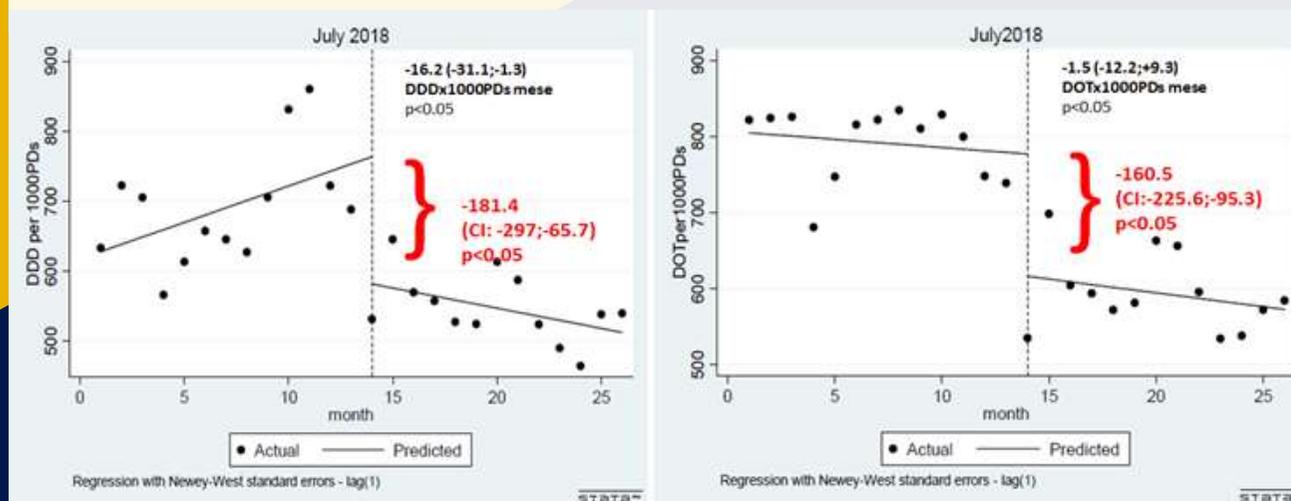
## Ridurre gli antibiotici in area endemiche si puo'! Intervento SAVE

- Lavoro di equipe con i Medici dei reparti di Medicina, la Microbiologia, la Farmacia e l'Igiene da giugno 2018
- 2 MEDICI PER REPARTO CERTIFICATI PER LA PRESCRIZIONE DEGLI ANTIBIOTICI E LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI



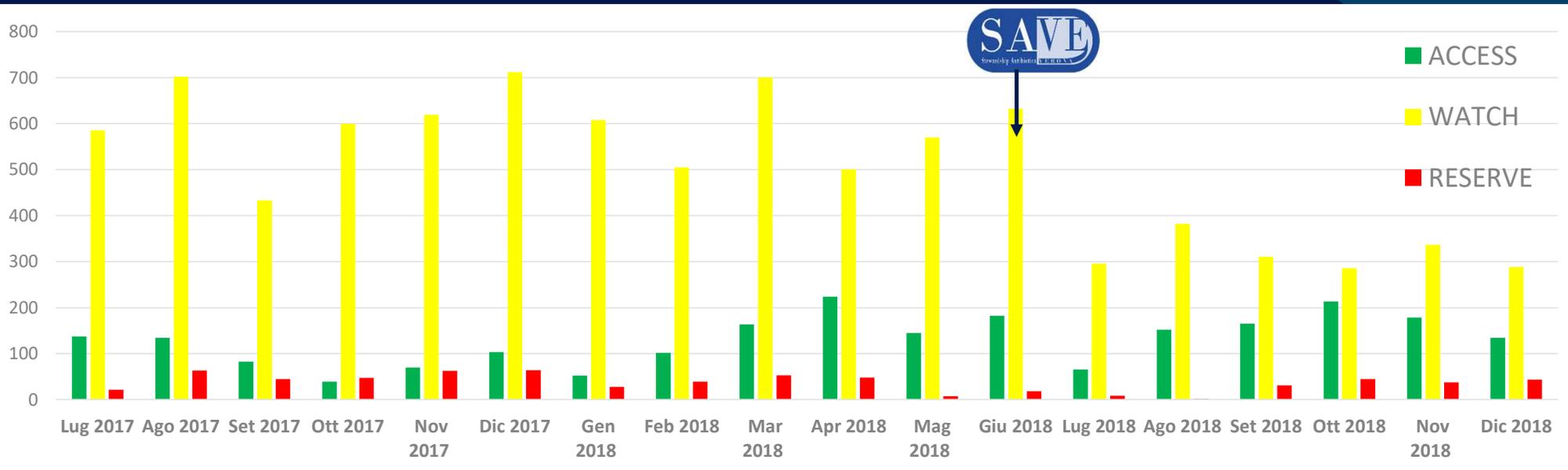
Effetto di riduzione persistente nel periodo COVID

Riduzione significativa della prescrizione degli antibiotici e delle resistenti batteriche (DOTs/1000 giorni paziente e DDDs/1000 giorni paziente)



- **Ultimo report Regione uso di antibiotici AOUI ha già raggiunto obiettivo PNCAR di riduzione degli antibiotici del 2025**

## Ridurre gli antibiotici RESERVE e aumentare gli ACCESS in aree endemiche si puo'!



DOT/1000gg	before						after						media before	media after	p ≤ 0,05
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6			
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

**Abbiamo bisogno di  
raccomandazioni terapeutiche  
basate sull'evidenza: ma come  
si sviluppano?**

Ci sono due approcci

Esempio reale da linee guida  
2022

**“Ceftarolina, dalbavancina, daptomicina, delafloxacina, linezolid, oritavancina e tedizolid sono alternative possibili ai glicopeptidi per il trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli”**

**Quale è il rischio di questo modo di formulare le raccomandazioni?**

Terapie delle infezioni delle vie urinarie (IVU) non complicate causate da Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

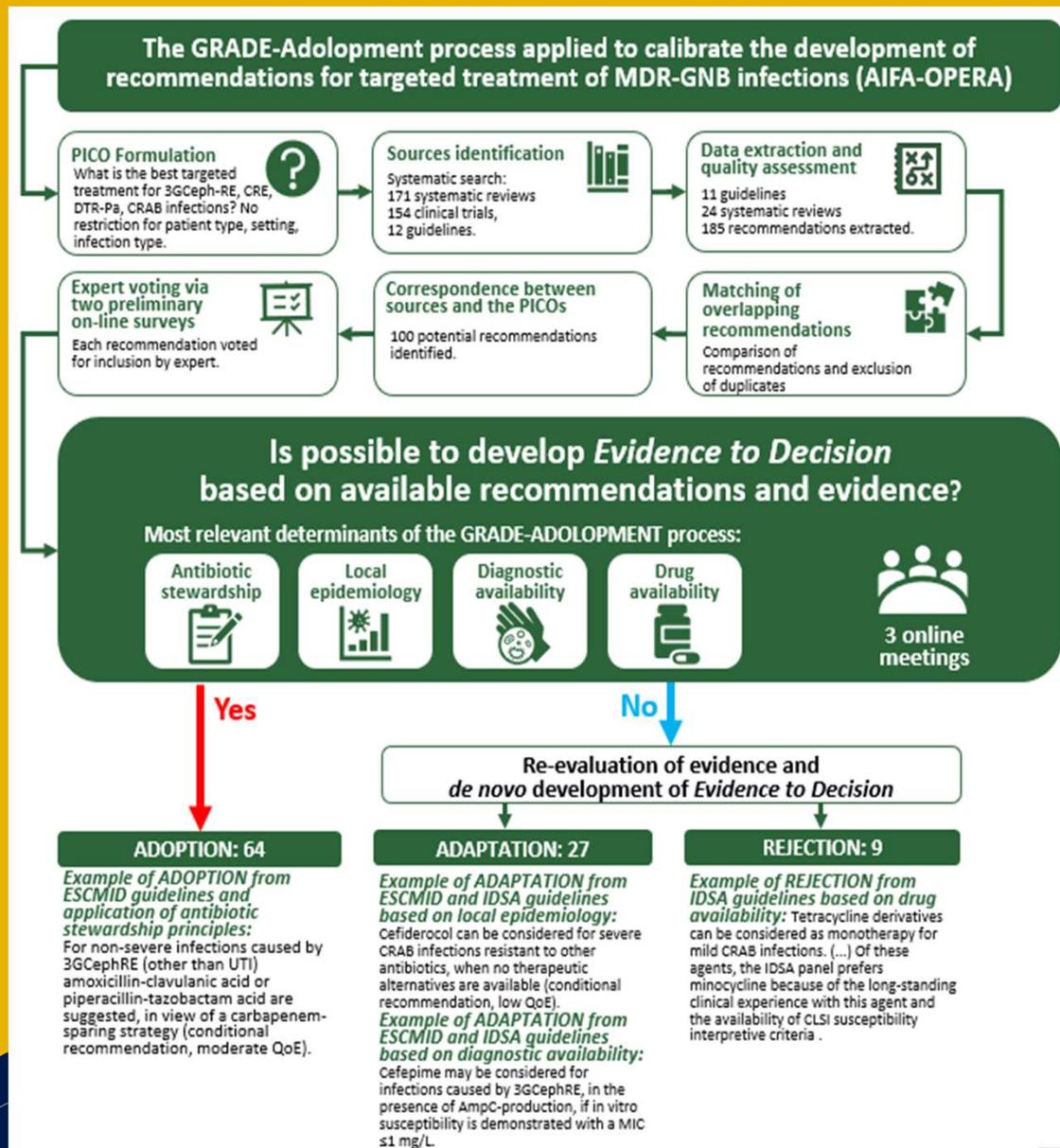
ENTEROBACTEREALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE		
INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE	Dosaggio	Note
Prima scelta	<u>Nitrofurantoina*</u> Rilascio Modificato 100 mg PO q12h Rilascio Immediato 50-100 mg PO q6h per 5 giorni	Solo per infezioni da <i>Escherichia coli</i>
	<u>Fosfomicina trometamolo*</u> 3 g PO in dose singola	
Seconda scelta <i>(1° scelta per le IVU sostenute da batteri diversi da E. coli)</i>	Cotrimossazolo 160mg/800 mg PO q12h per 5 giorni	
	<u>Amikacina</u> 15 mg/kg/dose IM/EV in dose singola	
	<u>Gentamicina</u> 5 mg/kg/dose IM/EV in dose singola	
	Levofloxacina 750 mg PO q24h per 5 giorni	
	Ciprofloxacina 500 mg PO q12h per 5 giorni 400 mg EV q8h-q12h	

AIFA pubblica le Raccomandazioni sulla terapia mirata delle infezioni resistenti



Raccomandazioni con approccio stewardship sia per infezioni ospedaliere che comunitarie





## Metodologia GRADE-Adolopment Gruppo di lavoro a support della CTS AIFA: AIFA OPERA

Le linee guida internazionali sono state calibrate per epidemiologia, disponibilità di farmaci e diagnostica rapida, e seguendo i principi di stewardship degli antibiotici

Tacconelli, Lancet Infect Dis Sept 2023



# Quale e' il rischio di lavorare senza raccomandazioni?

## Aggirare le evidenze con i dati „real world“ retrospettivi...

- Il termine dati «REAL WORLD» è stato introdotto per definire l'acquisizione di dati osservativi retrospettivi in contrapposizione ai dati raccolti in un contesto sperimentale come un RCT. Derivano da cartelle cliniche elettroniche, dati di compagnie assicurative o registri di malattie.
- Target: malattie rare, diagnosi complesse

### Quali di questi motivi si applicano alle infezioni causate da MDR-GN?

- Solo in Italia Nel 2015 si sono verificate oltre 180.000 infezioni da batterio MDR-GN
- Diagnosi complessa?

## Bisogna ammettere che:

- Il problema della resistenza agli antibiotici e' un problema **drammatico Italiano e se lo si identifica sempre come globale si corre il rischio di creare una cultura medica di "accettazione"**
- Negli ultimi anni sono **mancate raccomandazioni** nazionali terapeutiche di terapia e profilassi
- **Non sono stati fatti investimenti** a livello regionale e nazionale per garantire la soluzione dell'antimicrobico resistenza nè in termini di corsi dedicati per Medicina nè in termini di infrastrutture ospedaliere che garantiscano una corretta stewardship



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

Abbiamo le competenze in Italia? **SI**

Abbiamo identificati gli interventi primari? **SI**

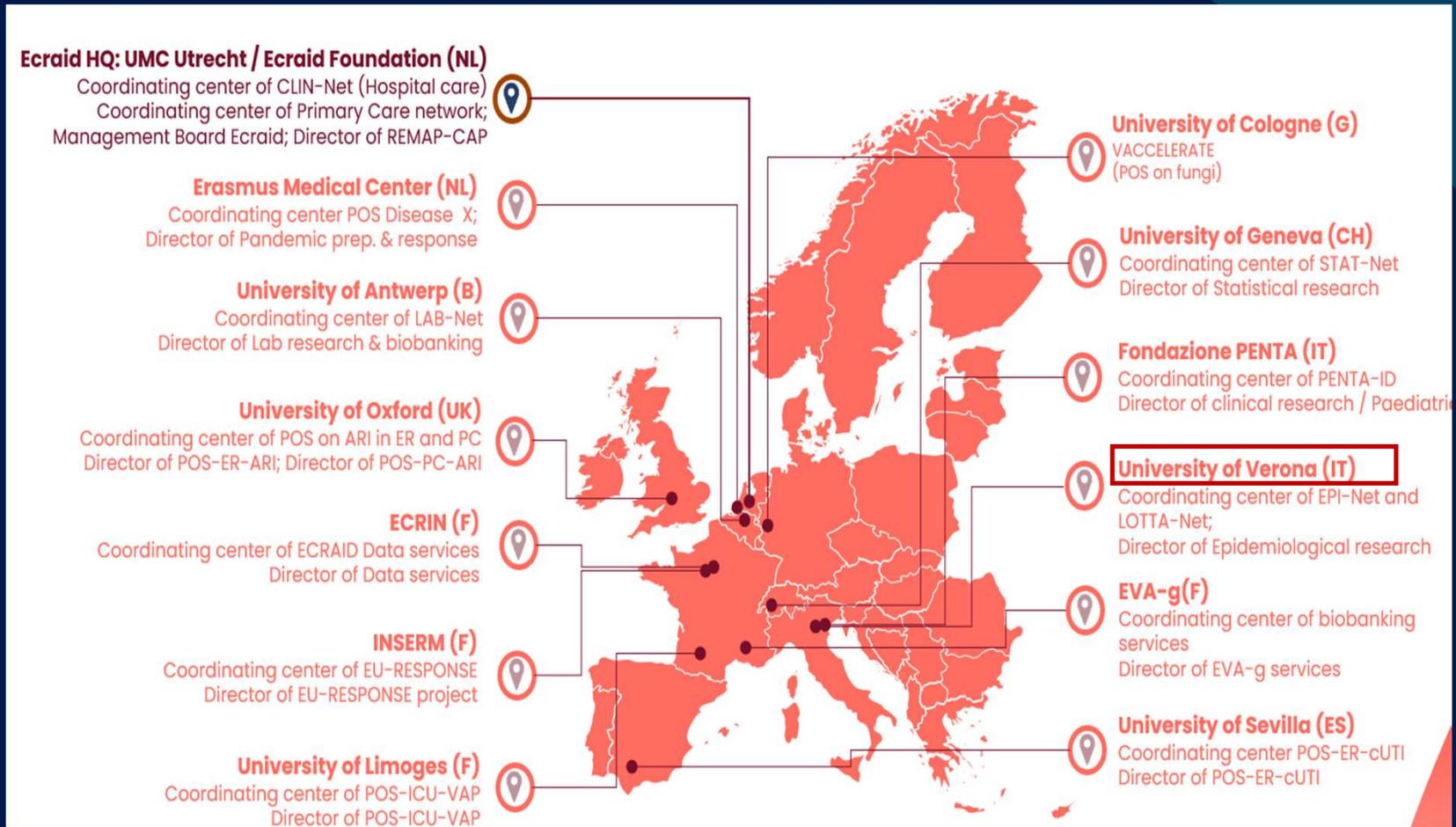
- Sviluppo di raccomandazioni terapeutiche e di profilassi (sensibili e resistenti) per **Territorio, RSA** e ospedale inclusi nuovi farmaci **indipendenti**
- Inclusione obbligatoria di **corso antibiotici al sesto anno e durante la specializzazione**
- Istituzione di **gruppo multidisciplinare di stewardship**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

## Rete ECRAID: > 1500 ospedali in Europa





La **prescrizione corretta dell'antibiotico** è un **diritto** del paziente ed un **dovere** dell'operatore sanitario



@EveTacconelli  
Evelina.Tacconelli@univr.it

Numerose posizioni disponibili per ricerca

Specializzandi per stage sulla stewardship degli antibiotici (da 4 a 12 mesi)

Buon lavoro!