

Indirizzo della
Commissione Terapeutica Regionale
per una maggior appropriatezza d'uso
dei chemioterapici antibatterici.



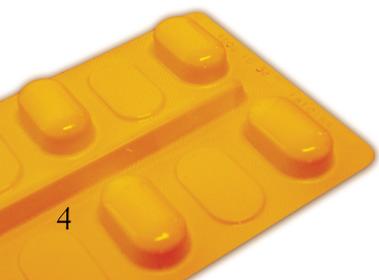
In collaborazione con:
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
Sezione Toscana



INDICE

- Introduzione	5
- Criteri generali per un uso appropriato dei chemioterapici antibatterici	7
- Azioni da intraprendere e loro modalità di attuazione:	11
AZIONE n. 1: Monitoraggio e controllo delle resistenze batteriche in ambito regionale. Realtà e prospettive.	11
AZIONE n. 2: Monitoraggio dei dati di consumo di chemioterapici antibatterici nella regione toscana (ospedale e comunità).	12
AZIONE n. 3: Favorire l'appropriatezza d'uso dei chemioterapici antibatterici: stesura diffusione e condivisione di linee guida regionali (interventi educativi con ecm regionale).	14
AZIONE n. 4: Favorire l'appropriatezza d'uso dei chemioterapici antibatterici: iniziali indirizzi per limitare lo sviluppo della resistenza antimicrobica.	15
- Allegato 1	18





INTRODUZIONE

I chemioterapici antibatterici costituiscono una delle classi di farmaci più prescritte sia in ambito domiciliare che ospedaliero: il loro impiego è comunque oggi minato da un sempre più grave e diffuso aumento di microrganismi resistenti che ne compromettono l'efficacia spesso entro pochi anni dalla loro immissione nell'uso clinico ⁽¹⁾.

La crescita di patogeni multiresistenti è a sua volta condizionata dalla pressione selettiva di terapie con antibiotici a largo spettro e diventa particolarmente significativa negli ospedali e nelle strutture di residenza e cura per anziani: in questi ambienti, la vicinanza fra un paziente e l'altro, la scarsa igiene delle mani degli operatori sanitari e l'ampio utilizzo di antibiotici per la terapia o la profilassi antinfettiva sono solo alcuni dei fattori che aumentano l'incidenza ed il rischio di infezioni causate da microrganismi multiresistenti ^(2,3).

L'uso di antibiotici risulta inoltre spesso inappropriato o per l'assenza di infezione (abuso) o per un impiego a dosi inadeguate, tempi o vie di somministrazione scorretti (misuso) ⁽⁴⁾: anche una recente indagine sul tasso di prevalenza delle infezioni ospedaliere in Toscana (CORIST, 1° report, luglio 2005) ha messo in evidenza come nella metà dei pazienti che ricevevano antibioticoterapia non erano rilevabili segni e sintomi di infezione.

La situazione comunitaria è simile alla ospedaliera, anche se i patogeni responsabili di infezioni contratte in comunità hanno generalmente profili di chemiosensibilità più favorevoli. Inoltre, anche in questo ambito si osserva ormai da alcuni anni un significativo incremento delle resistenze batteriche.

In tale contesto si fa sentire negativamente, in molti ospedali, anche la carenza operativa, se non addirittura la mancanza, del Comitato per il controllo delle Infezioni Ospedaliere (Circolare Ministeriale 52 del 1985 e successivo DPR 109/1988).





CRITERI GENERALI PER UN USO APPROPRIATO DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBATTERICI

Negli ultimi anni nell'ambito della chemioterapia antimicrobica si stanno rivedendo in maniera critica le regole sia della scelta dei farmaci antibatterici che della loro posologia ottimale con l'obiettivo sia di potenziare l'efficacia del trattamento antinfettivo che di ridurre il rischio della selezione di microrganismi patogeni polichemioresistenti. Il criterio più importante per una scelta razionale di un chemioterapico antibatterico rimane ancora la definizione delle sue caratteristiche farmacodinamiche, cioè dello spettro della attività antimicrobica, del tipo di batterioidia e della potenza antibatterica. Per la loro valutazione possiamo basarci sulla determinazione sia della concentrazione minima inibente (MIC) che sulla presenza o meno di un effetto post-antibiotico (PAE) ^(5,6).

In mancanza o in attesa di dati microbiologici specifici, la prescrizione antibiotica empirica dovrebbe essere basata sulla conoscenza dell'ecosistema microbico e dei profili di chemiosensibilità degli isolati nella singola realtà, sia a livello di struttura ospedaliera e quindi anche di reparto, che in comunità.

Dal punto di vista farmacologico, uno degli obiettivi principali è inoltre rappresentato dal raggiungimento nella sede di infezione di concentrazioni di antibiotico superiori alle MIC per la specie patogena in causa: questo rappresenta il secondo fattore di valutazione, da considerare nella scelta, cioè il parametro farmacocinetico, che studia il destino dell'antibiotico nel nostro organismo, valutandone l'assorbimento, la distribuzione tissutale, l'eventuale biotrasformazione e la eliminazione e che è fondamentale al fine di ottenere l'eradicazione del patogeno. Indipendentemente dalla via di somministrazione prescelta, è ormai dimostrato che le concentrazioni di antibiotico a livello della sede di infezione influenzano l'intensità e la durata dell'effetto ed insieme al principale parametro farmacodinamico, costituito dalla MIC, contribuiscono alla definizione della potenziale efficacia clinica, ottenuta valutando il rapporto tra i livelli di farmaco ottenibili alle posologie consigliate ed il valore delle MIC nei confronti delle specie patogene sensibili⁽⁷⁾.

Al fine di ottimizzare l'impiego terapeutico delle principali classi di antibiotici, scegliendo anche la posologia più corretta, è necessario approfondire dal punto di vista farmacologico un ulteriore parametro farmacodinamico, rappresentato dalla dipendenza dell'effetto antimicrobico (attività battericida o batteriostatica) rispettivamente dal



tempo di contatto con il batterio in causa, oppure dalla concentrazione raggiunta (nel sangue e nella sede di infezione) dalla molecola stessa ^(5, 6, 8).

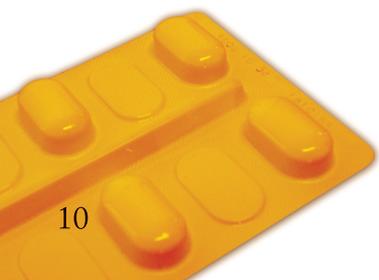
Nella pratica clinica, possiamo ottimizzare il regime posologico degli antibiotici (dose, via di somministrazione ed intervallo fra le dosi), correlando opportunamente le conoscenze di farmacocinetica e farmacodinamica relative a ciascuna classe di antibiotici (concentrazione o tempo-dipendenti) ed esistono ormai numerose dimostrazioni in letteratura che questi indici, in maniera diversa per le varie classi di antibiotici e spesso anche per le molecole della stessa classe, correlano con l'efficacia clinica del trattamento antimicrobico, con l'eradicazione batteriologica, e talora con l'emergenza o la prevenzione della resistenza ⁽⁹⁻¹⁴⁾.

Bibliografia

1. Neu HC. Infection problems for the 1990's--do we have an answer? *Scand J Infect Dis* 1993; 91(Suppl.): 7-13.
2. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, et al. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004; 48: 2431-2436
3. Patterson JE, Hardin TC, Kelley CA, et al. Association of antibiotic utilization measures and control of multiple-drug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000; 21:455-458.
4. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoœur H, Vauzelle – Kervroedan F, Bouvenot G, Eschwege E ; Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin – resistant *Streptococcus pneumoniae*, *JAMA* 1998 279 (5): 365-70.
5. Craig WA Gudmundsson S. Postantibiotic effect. In: Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Third Edition. Williams & Wilkins, 1991, 403-431.
6. McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM: Persistent effect of antibiotics on staphylococcus aureus after exposure for limited periods of time. *J Infect Dis* 1977; 135: 217-223.
7. Wise R. Tissue penetration of the fourth generation parenteral cephalosporins. *J Chemother* 1996; 8(Suppl. 2), 63-72.
8. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-10.

9. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 28:143-160.
10. Sabada B, Azanza JR, Campanero MA, Garcia-Quetglas E., Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Nov;10(11):990-8.
11. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Ag Chemother* 1993;37: 1073-1081.
12. Preston SL, Drusano GI, Berman AL et al. Pharmacodynamics of levofloxacin. A new paradigm for early clinical trials. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 125-129.
13. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia., *J Infect Dis*. 2004 May 1;189(9):1590-7. Epub 2004 Apr 16.
14. MacGowan AP, Bowker K.E., Pharmacodynamics of antimicrobial agents and rationale for their dosing, *J Chemother* 1997 9 (Suppl 1): 64-73.





AZIONI DA INTRAPRENDERE E LORO MODALITÀ DI ATTUAZIONE

AZIONE N. 1: MONITORAGGIO E CONTROLLO DELLE RESISTENZE BATTERICHE IN AMBITO REGIONALE. REALTÀ E PROSPETTIVE.

Al di là della pura e semplice attività diagnostica, uno degli aspetti qualificanti della microbiologia clinica è l'apporto che essa può dare al monitoraggio e contenimento delle resistenze ai farmaci antimicrobici. Questo compito può essere svolto solo in stretta collaborazione con l'infettivologo, il farmacologo clinico e il farmacista ospedaliero in sintonia con gli altri colleghi clinici più direttamente interessati al problema (es. internisti, intensivisti, ematologi, oncologi, chirurghi ecc.), ed in collaborazione con il Comitato per il controllo delle Infezioni Ospedaliere (CIO).

Nell'intento di monitorizzare la situazione a livello della regione Toscana, dovrebbe essere istituita una rete informatica, con copertura di tutto il territorio regionale di raccolta dei dati microbiologici in vitro sulle resistenze batteriche quale strumento a disposizione di una commissione istituita ad hoc.

Come logica premessa, tutti i servizi di microbiologia clinica ospedaliera dovrebbero essere dotati degli strumenti informatici e risorse umane necessarie a realizzare sia una seria epidemiologia che un adeguato monitoraggio delle infezioni.

Dovrebbero successivamente seguire, ad opera della commissione suddetta, interventi mirati di prevenzione e contenimento delle infezioni e delle resistenze.

Per tale finalità, appare necessario preliminarmente procedere ad una indagine conoscitiva circa la realtà attuale della MICROBIOLOGIA CLINICA REGIONALE, attraverso un censimento delle risorse presenti che potrà essere svolto mediante la compilazione di uno specifico questionario (vedi allegato).

Il progetto dovrebbe prevedere quindi una fase di analisi e studio degli elementi conoscitivi che emergeranno dal censimento proposto, parallelamente alla progettazione ed attuazione di una rete di sorveglianza informatizzata, che consenta una approfondita conoscenza della realtà microbiologica nelle diverse realtà della Regione. L'acquisizione di tali elementi conoscitivi e la progressiva implementazione del sistema regionale informatizzato potranno rappresentare le basi razionali ed operative per lo sviluppo, in una fase successiva, di un progetto complessivo di riordino ed ottimizzazione della rete regionale delle strutture microbiologiche.



AZIONE 2: MONITORAGGIO DEI DATI DI CONSUMO DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBATTERICI.

L'emergenza dei ceppi batterici resistenti è un fenomeno sempre più attuale: è da un lato l'inevitabile conseguenza della pressione selettiva legata all'uso degli antibiotici ed è dall'altro imputabile all'abuso o all'impiego irrazionale degli stessi sia in terapia che in profilassi perioperatoria.

In Toscana nel 2005 il 10.3% circa della spesa farmaceutica complessiva era composta da antibiotici, e in media sono state prescritte 161,8 confezioni ogni 100 abitanti. Dai dati di monitoraggio regionale è possibile ricavare informazioni anche sugli utilizzatori di antibiotici. Per esempio in Toscana nel 2005 il 41% della popolazione generale (38% degli uomini e 44% delle donne) ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici. I livelli di uso più elevati si verificano nei bambini fino a 5 anni di età (circa il 72% ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici) e nei cittadini ultrasessantacinquenni (con il 47% di utilizzatori). Nel 2005, a fronte di oltre 70 principi attivi utilizzati in complesso in Toscana, su 6 (claritromicina, amoxicillina + acido clavulanico, ceftriaxone, azitromicina, ciprofloxacina, levofloxacina,) si concentra il 62,4% della spesa per antibiotici. Nonostante le indicazioni all'uso della via iniettiva di somministrazione siano estremamente limitate, le forme iniettive sono ampiamente utilizzate in Italia e rappresentano il 14% della spesa degli antibiotici. È intuibile come un efficace "politica dell'antibiotico" non possa prescindere dalla conoscenza dettagliata dell'uso che se ne fa nella pratica clinica. Un contributo di rilievo al miglior uso degli antibiotici può derivare dalla condivisione con i medici prescrittori dei risultati di indagini conoscitive sull'uso di antibiotici e dall'adozione di interventi mirati a ridurre il livello di prescrizioni improprie. A partire dalle informazioni ottenute tramite il monitoraggio devono essere stimulate analisi dell'appropriatezza dei comportamenti prescrittivi, basate sia sulla descrizione di variabilità di comportamenti, sia sul confronto con i comportamenti attesi dall'applicazione delle prove scientifiche disponibili.

I sistemi di monitoraggio, insieme alla analisi dei dati di prescrizione, contribuiscono innanzitutto a creare un contesto nel quale è favorita la realizzazione di attività specifiche di formazione. È ormai risaputo che il solo invito al rispetto di linee guida, se non integrato da altre attività, produce risultati limitati.

È inoltre da ipotizzare la possibilità di estendere agli antibiotici altre modalità di

studio dell'appropriatezza previste per altre categorie di farmaci. Si tratta di apportare delle variazioni al software della cartella clinica in modo da poter aiutare il medico al rispetto di protocolli prescrittivi durante al normale attività clinica. Lo stesso software deve essere dotato di strumenti che permettono di registrare le motivazioni che lo portano alla eventuale non adesione al protocollo. Si possono così studiare le attitudini prescrittive secondo linee guida prestabilite e condivise e gli eventuali “scarti” motivati da esse.



AZIONE 3: FAVORIRE L'APPROPRIATEZZA D'USO DEI CHEMIOTERAPICI ANTIBATTERICI
ATTRAVERSO LA STESURA DI LINEE GUIDA REGIONALI.

La necessità di fare riferimento a delle linee guida per applicare le migliori procedure diagnostiche, terapeutiche o organizzative è ormai uno dei pilastri della moderna medicina basata sull'evidenza (Gyssens IC, *The Journal of Medicine*, 63 (8): 291-99, 2005): nel campo infettivologico sono ormai numerose le Società scientifiche o le Istituzioni coinvolte nella stesura e nell'aggiornamento di numerose linee guida nelle varie patologie.

I principali obiettivi di qualsiasi linea guida sono di migliorare la qualità dell'assistenza, fornire il miglior supporto alla decisione clinica, uniformare i trattamenti e favorire il rapporto costo-efficacia. Le linee guida servono inoltre come importante mezzo educativo ed aspirano al controllo della resistenza batterica, che comunque deve essere sempre integrata dai dati epidemiologici locali (Peetermans WE, Ramaekers D, *Neth J Med* 60: 343-48, 2002).

Il grado di accettazione delle linee guida varia da un paese all'altro; i medici italiani le percepiscono come una imposizione dall'esterno ed un mezzo di contenimento dei costi, piuttosto che come strumento utile per un supporto decisionale (Formoso G, Liberati A, Magrini N. *Arch Intern Med*, 2001). Al contrario, più del 75% dei medici olandesi le apprezzano e le seguono. Queste diversità di accettazione si ripercuotono sulle abitudini prescrittive: l'uso degli antibiotici in Olanda è infatti il più basso d'Europa e Linee Guida locali di antibiotico-terapia sono presenti nel 95% degli ospedali (Gossens H, *Lancet* 365: 579-87, 2005).

Con queste premesse e con lo scopo principale di migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici sia in ambiente ospedaliero che extra-ospedaliero nella regione Toscana, sarebbe a nostro avviso importante nominare delle sottocommissioni per la stesura di Linee Guida almeno nelle patologie infettive più frequenti quali:

- 1) INFEZIONI DELLE VIE RESPIRATORIE;
- 2) INFEZIONI DELLE VIE URINARIE
- 3) SEPSI ED ENDOCARDITI
- 4) CUTE E TESSUTI MOLLI

AZIONE 4: FAVORIRE L'APPROPRIATEZZA D'USO DEGLI ANTIBIOTICI: INIZIALI INDIRIZZI PER LIMITARE LO SVILUPPO DELLA RESISTENZA ANTIMICROBICA.

Il tasso di prevalenza delle infezioni ospedaliere in Europa può essere stimato fra il 5 e il 10% ed in Toscana lo studio di prevalenza del CORIST (1° Report, Luglio 2005) ha rilevato un tasso pari al 4,5%, anche se per alcuni Ospedali con picchi del 13%. Nello stesso studio il 51.7% dei pazienti riceveva almeno 1 antibiotico a scopo di profilassi o terapia e in oltre la metà dei pazienti in cui la prescrizione era motivata a fine terapeutico non erano rilevabili indicazioni relative alla presenza di infezione. Questa osservazione suggerisce l'esistenza di inappropriately nell'uso dei farmaci antimicrobici.

Per questo sarà fondamentale nel campo delle Infezioni Ospedaliere:

- 1) il confronto fra infettivologo e microbiologo per la scelta e la periodica revisione degli antibiotici da testare negli antibiogrammi;
- 2) la periodica revisione, tramite audit clinici, dei casi più complessi;
- 3) il parere da parte dell'infettivologo, e la eventuale consulenza del microbiologo, nei confronti della antibioticoterapia di frontiera (casi multiresistenti, ripetuti cluster epidemici in determinati reparti etc), in un confronto professionale sull'osservanza di protocolli terapeutici approvati;
- 4) l'utilizzazione di alcuni antibiotici su specifica indicazione degli specialisti in terapia antiinfettiva;
- 5) Organizzazione di progetti formativi con ECM, nell'ambito dei programmi di aggiornamento previsti nelle varie aziende ed aree vaste, inerenti la terapia anti-infettiva.

Emerge quindi la necessità di migliorare l'appropriatezza dell'uso degli antibiotici, specialmente per gli ultimi registrati particolarmente costosi, non nel senso del loro non utilizzo ma del loro uso "mirato" o "ponderato".

Queste modalità, oltre a migliorare l'appropriatezza, potranno anche determinare una diminuzione dei costi e contribuire in modo significativo al controllo della diffusione delle chemioresistenze negli ospedali toscani. È ben noto infatti come l'uso di certi antibiotici sia correlato con la disseminazione di certi fenotipi di resistenza, e come un uso mirato/ponderato dei medesimi possa evitare o rallentare in modo significativo l'evoluzione verso la resistenza. Questo aspetto è particolarmente importante nel caso dei patogeni nosocomiali Gram-negativi (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, enterobatteri), per i quali si osservano sempre più frequentemente fenotipi complessi di multiresistenza



e anche di “panresistenza” (resistenza a tutti i farmaci attualmente disponibili per uso clinico) mentre le prospettive di nuovi farmaci anti-Gram-negativi multiresistenti sono assolutamente limitate.

Su questa premessa viene indicata la necessità di un’azione di appropriatezza d’uso di immediata applicazione sui seguenti farmaci:

- Linezolid
- Quinupristin/dalfopristin
- Anfotericine B lipidiche (liposomiale e complesso lipidico)
- Caspofungin
- Voriconazolo
- Daptomicina
- Tigeciclina
- Gli antibiotici di nuova commercializzazione (attraverso una valutazione periodica)

Tali farmaci vengono concessi

- a) su isolamento batterico che non preveda altre opzioni terapeutiche
- b) somministrati in base a protocolli terapeutici precostituiti (es. onco-ematologia, terapie intensive etc) approvati dalle Commissioni terapeutiche
- c) in alternativa solo a seguito di consulenza di esperti in terapia antiinfettiva.

Per questi antibiotici si propone un monitoraggio con la rilevazione degli esiti dei trattamenti, da affidare alle farmacie ospedaliere, con raccolta e analisi dei dati tramite un sito web.

Questa modalità operativa, se applicata negli ospedali toscani, potrà contribuire significativamente all’aumento dell’appropriatezza nell’utilizzo dei farmaci antinfettivi.

Nella scelta ragionata di questi antinfettivi si dovrà tenere conto della epidemiologia locale delle resistenze, con rivalutazioni periodiche. Questo aspetto vale anche per decisioni su tutti gli antibiotici ed è di conseguenza importante la collaborazione dei microbiologi. Le U.O. di Microbiologia dovranno essere quindi messe in condizione di fornire i report epidemiologici periodici necessari.

A questo riguardo è importante sottolineare come la sorveglianza epidemiologica delle resistenze debba essere effettuata in modo regolare per monitorare l’evoluzione del fenomeno e fornire tempestivamente informazioni su situazioni di emergenza (ad



es. outbreak causati da ceppi multiresistenti). È altresì auspicabile che si verifichi un coordinamento tra le strutture di Microbiologia dei vari Ospedali con l'obiettivo di uniformare i dati di sorveglianza delle chemioresistenze in termini di criteri di raccolta, elaborazione e presentazione, in modo da avere a disposizione un quadro omogeneo del fenomeno a livello regionale, così come programmato nell'azione 1.



ALLEGATO 1

PROPOSTA DI QUESTIONARIO

Questionario sull'attività riferita ai test di sensibilità in vitro dei laboratori di microbiologia o sezioni di microbiologia dei laboratori "generali"

Azienda ospedaliera/universitaria/ASL di appartenenza;

Tipologia di laboratorio _____
(Specificare se SOD semplice, SOD complessa o settore all'interno del laboratorio centrale)

Responsabile (o referente) _____

Recapito (telefono, E-mail, indirizzo del responsabile o referente) _____

N° tecnici addetti all'attività di microbiologia (tutta) _____

N° dirigenti addetti all'attività di microbiologia (tutta) _____

N° esami di microbiologia eseguiti all'anno (rif. anno 2005) _____

N° di test di sensibilità eseguiti all'anno (rif. anno 2005) _____

Metodo impiegato _____

Mic manuali, diffusione, automatizzato (specificare il tipo di strumento) (specificare e se si usano più metodi)

È presente un sistema informatizzato per rilievi epidemiologici? Se si specificare quale

È presente un sistema informatizzato per la segnalazione di microrganismi sentinella?
Se si specificare quale

È presente un sistema informatizzato per la segnalazione di sospetta infezione ospedaliera? Se si specificare quale





www.salute.toscana.it