

La stewardship antibiotica nel paziente pediatrico: un'opportunità per il farmacista clinico



10° CONGRESSO NAZIONALE

ESITI CLINICI:

UN IMPEGNO ED UNA RESPONSABILITÀ CONDIVISI

24-26
NOVEMBRE
2022

CENTRO CONGRESSI
FONTANA DI TREVÌ
ROMA

 **Sifact**
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
CLINICA E TERAPIA

Peculiarità microbiologiche nel paziente pediatrico - leggere correttamente l'antibiogramma

Paola Bernaschi

Unit of Diagnostic Microbiology and Immunology,
Bambino Gesù Children's Hospital,
IRCCS - Rome (Italy)



L'antibiogramma fornisce informazioni che hanno un grande impatto clinico ed epidemiologico.

E' una risorsa essenziale per:

- **guidare** la terapia antimicrobica empirica
- **indicare**, per agenti patogeni specifici, la terapia più appropriata
- **supportare** l'antimicrobial stewardship



La terapia empirica

rappresenta la quota più rilevante delle terapie antibiotiche, soprattutto nelle fasi iniziali degli stati settici gravi; viene impostata in assenza di identificazione microbica. Comporta **un'elevata incidenza di prescrizione inappropriata** (indicazione, dosaggio, modalità e durata di somministrazione) causando danni per il paziente con un'inutile esposizione a **rischi collaterali e selezione di patogeni resistenti** con importanti ricadute sulla morbilità e mortalità sulla popolazione e sui costi sanitari.



L'antibiogramma e la terapia empirica

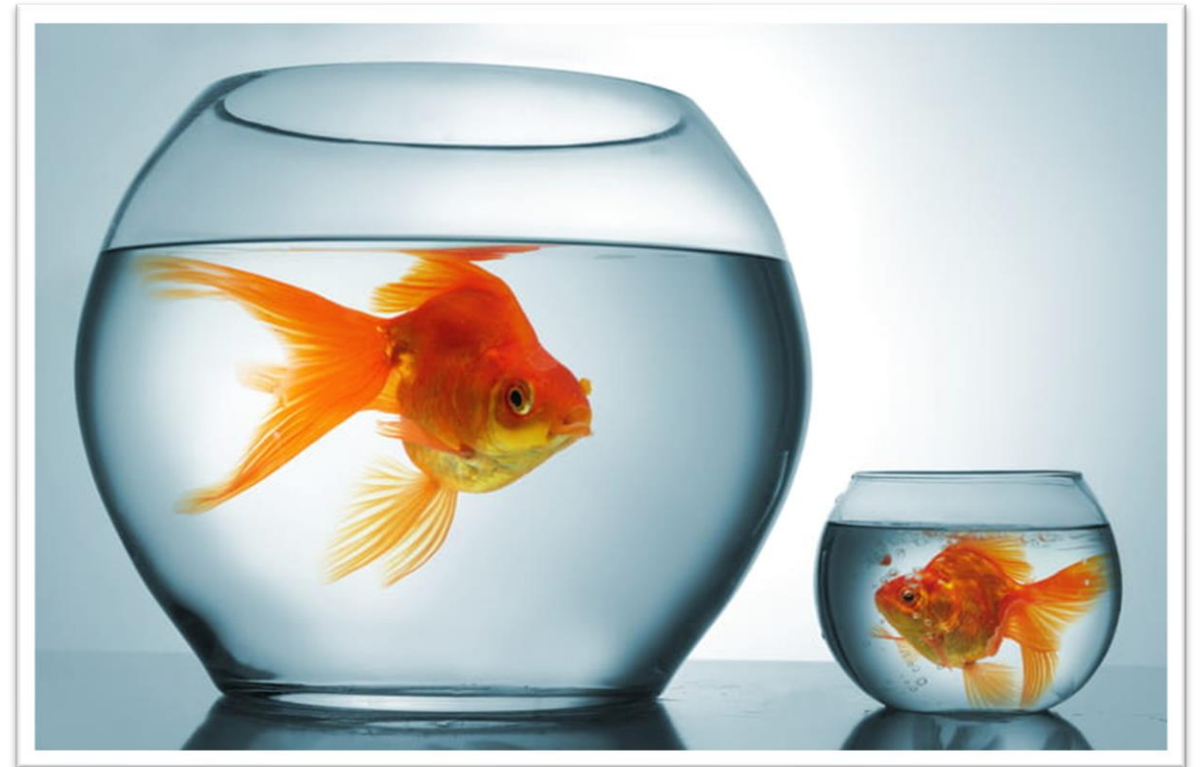
L'antibiogramma permette di:

- **confermare** la sensibilità per l'antibiotico usato
- **sostituire** l'antibiotico se il germe non risulta sufficientemente sensibile ad esso
- **de-escalare** ovvero passare da una terapia antibiotica empirica a largo spettro ad una a spettro più ristretto, o la riduzione del numero degli antibiotici, o entrambe, con minor rischio di indurre resistenze, minor costo etc.



La terapia antibiotica appropriata

- . ridotta mortalità
- . minore durata di ricovero in ICU
- . ridotta durata dell'ospedalizzazione
- . minori costi
- . ridotta induzione di resistenza





Antimicrobial stewardship

migliorare le capacità di diagnosi

migliorare la capacità di cura

migliorare l'appropriatezza della terapia antibiotica

limitare la diffusione di resistenze

limitare gli eventi avversi legati a farmaci inutili

ottimizzare i costi



La selezione degli agenti antimicrobici

da testare nei saggi di sensibilità dovrebbe essere decisa dal laboratorio di microbiologia clinica dopo aver consultato i dipartimenti maggiormente coinvolti nella gestione clinica delle malattie infettive.

Le variabili più importanti da considerare nella scelta dovrebbero essere:

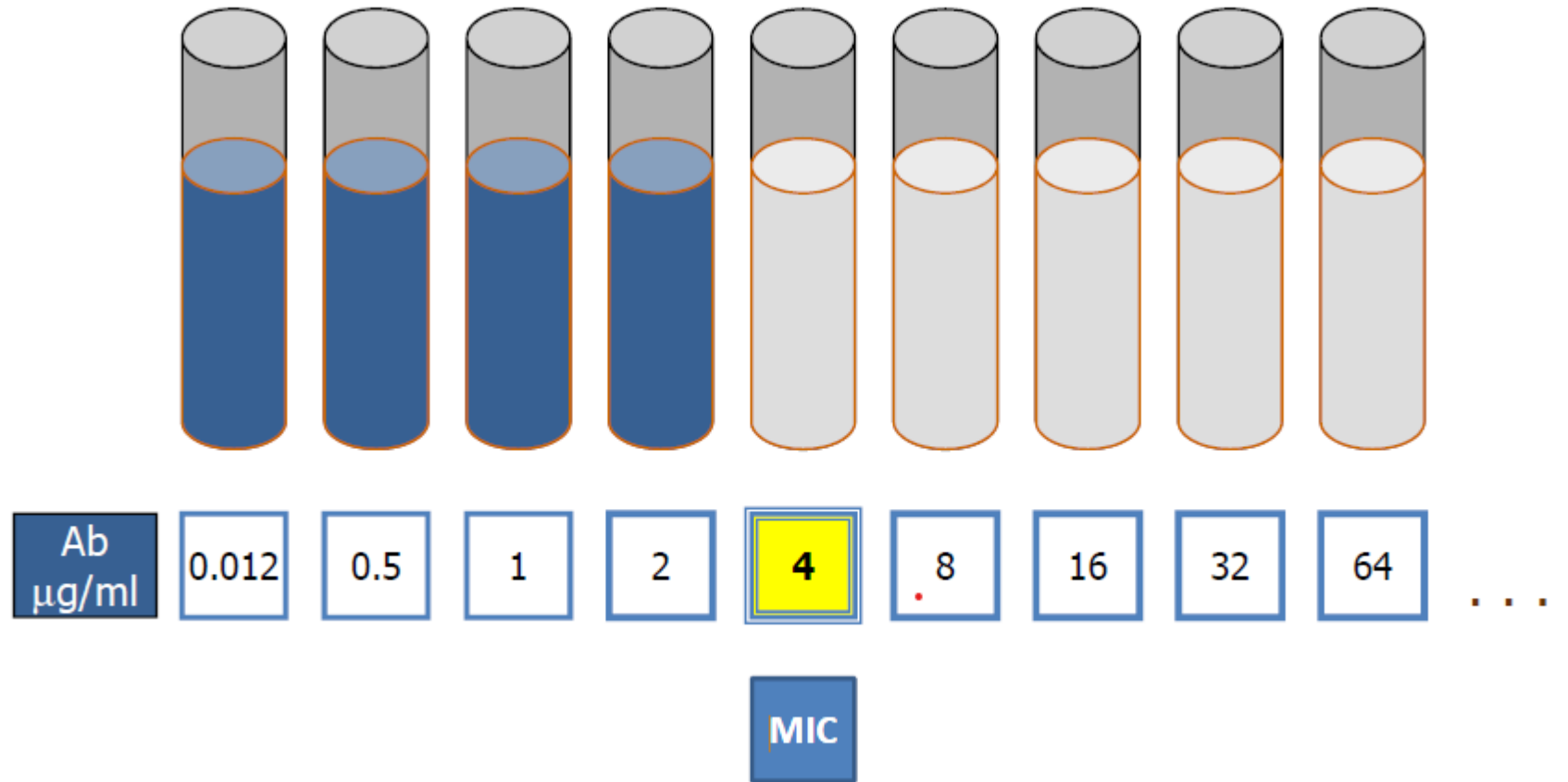


Alcuni antibiotici possono essere studiati solo in circostanze specifiche previa segnalazione.

Nel referto può essere utile includere commenti o osservazioni con l'obiettivo di aiutare i medici a scegliere.



La Minima Concentrazione Inibente (MIC)



MIC reale o calcolata?

La **MIC reale** è ottenibile solo utilizzando la metodica di riferimento della microdiluizione in brodo eseguita manualmente mediante piastre dedicate e considerata ad oggi il **gold standard**.

La **MIC calcolata** è invece ottenibile mediante i sistemi automatizzati; diversi tipi di antibiotici vengono testati in gallerie preimpostate e non modificabili nelle quali le MIC vengono calcolate mediante curve di crescita e algoritmi.

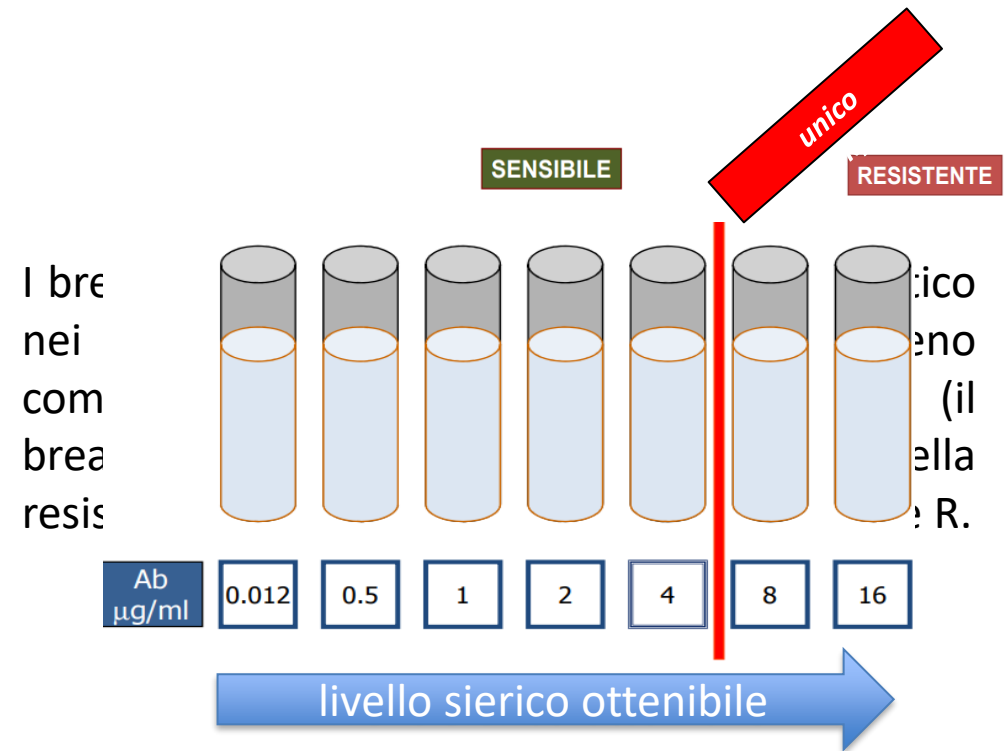
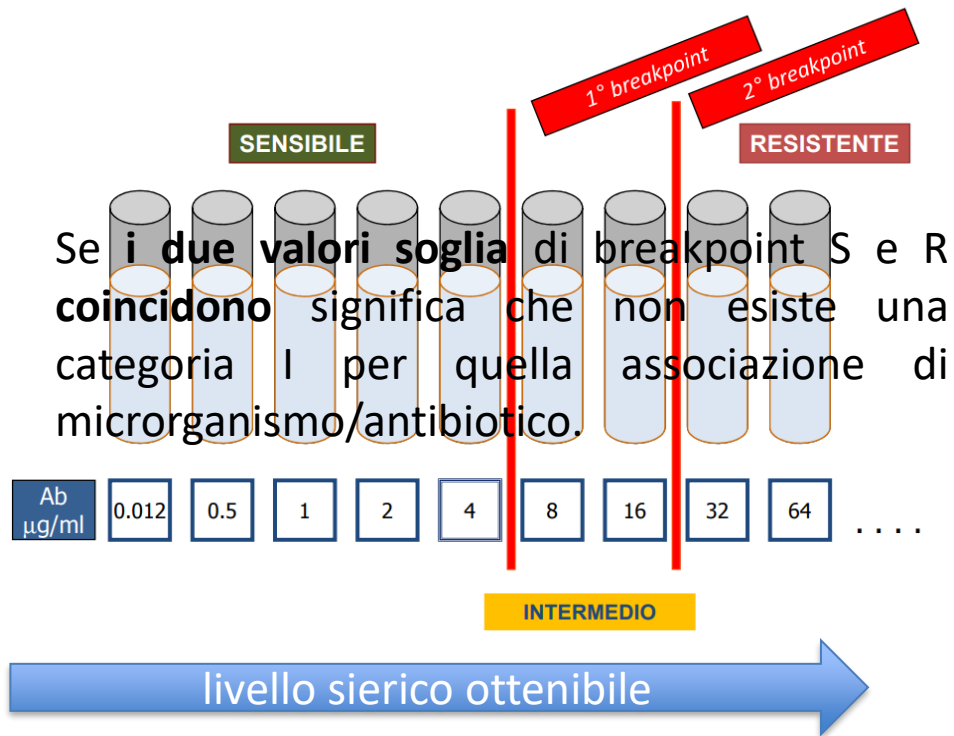
La correlazione fra i test di sensibilità ottenuti in vitro e la reale efficacia clinica delle molecole nel singolo caso non è ovviamente assoluta e dipende da un insieme complesso di fattori, fra i quali:

- la sede dell'infezione e la possibilità del farmaco di raggiungerla in concentrazioni adeguate
- il dosaggio e la corretta modalità e tempistica di somministrazione dell'antibiotico anche in relazione alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche



I breakpoint clinici

La categoria di sensibilità di un isolato viene identificata rapportando la MIC ottenuta con valori soglia predefiniti: i **breakpoint clinici**, che sono stabiliti da linee guida internazionali e vengono identificati in base a parametri microbiologici, farmacologici e clinici. Quindi il breakpoint antibiotico definisce la diluizione alla quale i batteri iniziano a mostrare resistenza.



Comitato scientifico per la definizione di linee guida per interpretare la resistenza antimicrobica

È stata costituito nel 1997 ed è organizzato congiuntamente da ESCMID, ECDC e altri laboratori europei

Organization

Consultations

EUCAST News

New definitions of S, I and R

Clinical breakpoints and dosing

Rapid AST in blood cultures

Expert rules and expected phenotypes

Resistance mechanisms

Guidance documents

SOP

MIC and zone distributions and ECOFFs

AST of bacteria

AST of mycobacteria

AST of fungi



The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

September 26, 2022

EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC and European national breakpoint committees. EUCAST was formed in 1997. It has been chaired by Ian Phillips (1997 - 2001), Gunnar Kahlmeter (2001 - 2012), Rafael Canton (2012 - 2016) and Christian Giske (2016 -). Its scientific secretary is Derek Brown (1997 - 2016) and John Turnidge (2016 -). Its webmaster is Gunnar Kahlmeter (2001 -). From 2016, Rafael Canton is the Clinical Data Co-ordinator and from 2012, Gunnar Kahlmeter is the Technical Data Co-ordinator and Head of the EUCAST Development Laboratory.

QUICK NAVIGATION

EUCAST News



29.10.2022

VIPcheck poor and irregular performance warning

27.10.2022

Breakpoints and methods for C. diphtheriae and C. ulcerans available

26.09.2022

New consultations available

16.09.2022

Cefiderocol testing, continued

EUCAST definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values

Clinical resistance and clinical breakpoints

Clinically Susceptible (S)

- a micro-organism is defined as susceptible by a level of antimicrobial activity associated with a high likelihood of therapeutic success
- a micro-organism is categorized as susceptible (S) by applying the appropriate breakpoint in a defined phenotypic test system
- this breakpoint may be altered with legitimate changes in circumstances

Clinically Intermediate (I)

- a micro-organism is defined as intermediate by a level of antimicrobial agent activity associated with uncertain therapeutic effect. It implies that an infection due to the isolate may be appropriately treated in body sites where the drugs are physically concentrated or when a high dosage of drug can be used; it also indicates a buffer zone that should prevent small, uncontrolled, technical factors from causing major discrepancies in interpretations.
- a micro-organism is categorized as intermediate (I) by applying the appropriate breakpoints in a defined phenotypic test system
- these breakpoints may be altered with legitimate changes in circumstances

Clinically Resistant (R)

- a micro-organism is defined as resistant by a level of antimicrobial activity associated with a high likelihood of therapeutic failure.
- a micro-organism is categorized as resistant (R) by applying the appropriate breakpoint in a defined phenotypic test system
- this breakpoint may be altered with legitimate changes in circumstances

Clinical breakpoints are presented as S_≤x mg/L; I>x, ≤y mg/L; R>y mg/L

Le classi di sensibilità (S, I, R)

Quindi, a seguito di somministrazione di una **dose terapeutica 'usuale'**:

Il breakpoint e il range di diluizioni differiscono a seconda del farmaco e delle specie batteriche

il ceppo che non viene inibito/ucciso dalle concentrazioni sistemiche raggiunte in vivo dall'antibiotico (sieriche e tessutali). *Elevata probabilità di fallimento terapeutico* che elencano i rispettivi breakpoint sono soggette a essere periodicamente aggiornate da parte di EUCAST in base ai più recenti dati scientifici (dati farmacologici e clinici).



Se il risultato è: MIC: allora l'antibiotico è: quindi:

Sensibile	\leq (qualsiasi numero)	efficace alla concentrazione più bassa testata	dovrebbe essere una scelta efficace
Sensibile	(qualsiasi numero)	efficace, ma non alla concentrazione più bassa testata	fare riferimento al range MIC per determinare in quale punto si trova il tipo di batterio e confrontarlo con le altre scelte
Intermedio	(qualsiasi numero)	può essere efficace a dosi elevate o se si concentra nel sito di infezione	fare riferimento al range MIC per determinare in quale punto si trova il tipo di batterio e confrontarlo con le altre scelte
Resistente	(qualsiasi numero)	improbabile che raggiunga livelli sierici efficaci	scegliere un antibiotico che all'analisi risulti sensibile
Resistente	\geq (qualsiasi numero)	improbabile che raggiunga livelli sierici efficaci	scegliere un antibiotico che all'analisi risulti sensibile



Il cut-off epidemiologico

Microbiological resistance and epidemiological cut-off values (ECOFF)

Wild type (WT)

- a micro-organism is defined as wild type (WT) for a species by the absence of acquired and mutational resistance mechanisms to the drug in question
- a micro-organism is categorized as wild type (WT) for a species by applying the appropriate cut-off value in a defined phenotypic test system.
- this cut-off value will not be altered by changing circumstances
- wild type micro-organisms may or may not respond clinically to antimicrobial treatment

Microbiological resistance - Non-Wild Type (NWT)

- a micro-organism is defined as non-wild type (NWT) for a species by the presence of an acquired or mutational resistance mechanism to the drug in question.
- a micro-organism is categorized as non-wild type (NWT) for a species by applying the appropriate cut-off value in a defined phenotypic test system.
- this cut-off value will not be altered by changing circumstances
- non-wild type micro-organisms may or may not respond clinically to antimicrobial treatment.

The wild type is presented as WT \leq mg/L and non-wild type as NWT $>$ mg/L

Due decenni fa, EUCAST ha introdotto il concetto di valore di ECOFF per descrivere la MIC al di sopra della quale gli isolati batterici mostrano meccanismi di resistenza acquisiti che sono fenotipicamente rilevabili.

Gli organismi wild-type, definiti come privi di meccanismi di resistenza, possono essere considerati sensibili o resistenti.

L'*Enterococcus faecalis*, privo di meccanismi di resistenza acquisiti alla gentamicina, è considerato resistente nonostante appartenga al tipo selvatico.

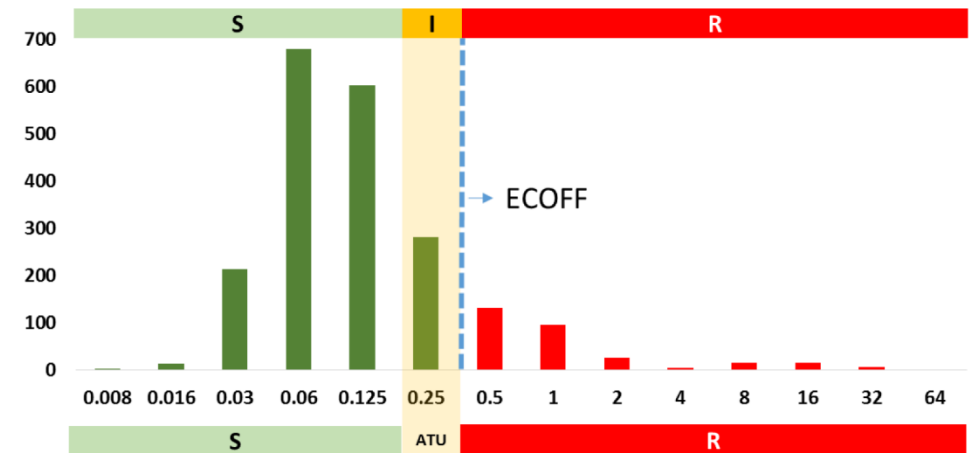


Il cut-off epidemiologico

Per identificare le distribuzioni **wild-type** dei valori MIC si applicano alcune condizioni di base:

- deve essere stata utilizzata una metodologia standardizzata e accettata a livello internazionale
- una distribuzione wild-type di una specie si comporta uniformemente nei confronti di un agente antimicrobico, indipendentemente dall'origine (geografia, malattia, uomo o animale) dei singoli isolati
- la «modalità» wild-type non cambia nel tempo

Non è possibile impostare i breakpoints per una specie senza aver definito l'ECOFF, la farmacocinetica, la farmacodinamica, gli outcomes clinici/microbiologici.



Recentemente EUCAST ha introdotto il concetto di “**breakpoints in brackets**” per mettere in guardia contro l’uso di specifici agenti senza l’utilizzo contemporaneo di farmaci aggiuntivi (monoterapia).



Guidance document

EUCAST breakpoints in brackets

1 December, 2021

Recently EUCAST introduced the concept of “breakpoints in brackets” to warn against the use of specific agents without the use of additional therapeutic measures. For these agents, clinical evidence as monotherapy is usually lacking but they may still be used for a specific indication or in combination with another active agent or measure. Breakpoints in brackets are in essence ECOFFs that distinguish between isolates with and without acquired resistance. Because they sometimes serve more than a single species they may represent a “best fit” ECOFF. When in doubt as to the validity of the bracketed breakpoint, go to www.mic.eucast.org to find the precise ECOFF for a specific species.

For these agents, the tradition is to use them in combination with other effective measures, often another active agent, to compensate for the inherent inadequacy of the agent.

On occasion, the agents may be used alone when they are significantly concentrated at the site of infection. For instance, treatment of urinary tract infections with “complicated” bacteria difficult to treat with other agents because of resistance development.

Also on occasion, a country will consider their long tradition and vast experience with an agent permits them to use the agent without additional measure because traditions for use are adapted to avoid the inadequacies of the agent. In such cases the National AST committee (NAC) will inform laboratories of relevant practices.

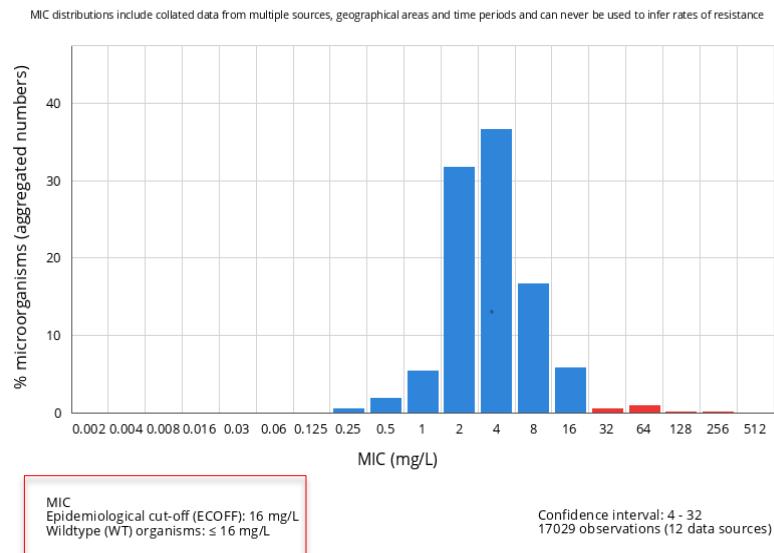
However, the EUCAST process for evaluating properties and activity of the agents does not permit formal single-agent breakpoints to encourage use of the agent without additional therapeutic measures. This document describes the general concept of placing breakpoints in brackets but does not go into detail for each of the agents – for details, see links below.

1. Aminoglycosides ([see guidance document](#))
 - a. *Enterobacterales*
 - i. Amikacin, gentamicin and tobramycin for systemic infections
 - b. *Pseudomonas* spp.
 - i. Amikacin and tobramycin for systemic infections
 - c. *Acinetobacter* spp.
 - i. Amikacin, gentamicin and tobramycin for systemic infections
 - d. *Staphylococcus* spp.
 - i. Amikacin, gentamicin and tobramycin for systemic infections
2. Colistin ([see guidance document](#))
 - a. *Enterobacterales*
 - b. *Pseudomonas* spp
 - c. *Acinetobacter* spp
3. Clindamycin
 - a. *Bacteroides* spp
Many *Bacteroides* species when without resistance mechanisms have clindamycin MIC-values of 1, 2 and 4 and some species even higher MICs. All other species with breakpoints for clindamycin have wild type MIC values and breakpoints on or below 0.5 mg/L (for example staphylococci, streptococci, *S. pneumoniae*).
Most infections with *Bacteroides* involve aerobic and anaerobic bacteria and therapeutic traditions mostly call for combination therapy.

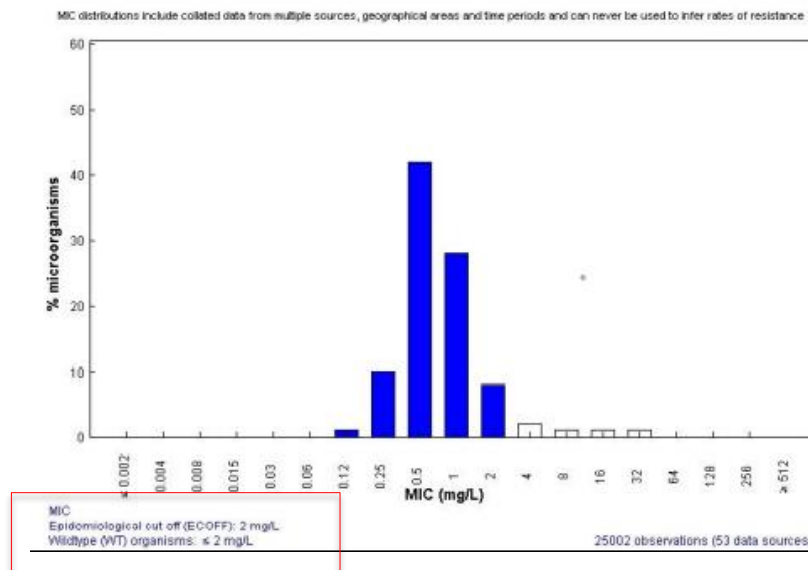
I “**breakpoints in brackets**” sono in sostanza degli ECOFF che distinguono tra isolati con e senza resistenza acquisita.



Amikacin / Pseudomonas aeruginosa
International MIC distribution - Reference database 2022-11-23
Based on aggregated distributions



Tobramycin / Pseudomonas aeruginosa
International MIC Distribution - Reference Database 2020-03-18



Gli **aminoglicosidi** sono spesso utilizzati per infezioni gravi, tra cui la sepsi.

A seguito di un riesame dettagliato della farmacocinetica e della farmacodinamica, EUCAST ha intrapreso un'ampia **revisione dei breakpoints degli aminoglicosidi**, concentrandosi sulla loro efficacia soprattutto quando utilizzati in monoterapia (anche se questi farmaci sono per lo più usati in combinazione con altre classi antimicrobiche).

Con la revisione è risultato evidente che **i vecchi regimi di dosaggio**, rispetto alle specie wild type, **non raggiungevano livelli efficaci**. Si è ritenuto necessario **un più alto dosaggio** per ottenere la copertura della maggior parte degli isolati wild-type.

I nuovi breakpoints sono validi quando l'antibiotico è prescritto in associazione con agenti antimicrobici di altre classi nel trattamento di infezioni sistemiche. Essi non sono veri breakpoints ma valori ECOFF, che tutelano dai ceppi che hanno acquisito resistenza. Dosi inferiori a quelle elencate con i breakpoints EUCAST potrebbero infatti non fornire un'esposizione adeguata delle specie wild-type soprattutto nelle infezioni sistemiche gravi.

Gli ECOFFs dell'amikacina e della tobramycina sono 16 mg/L and 2 mg/L, rispettivamente, ma la differenza è largamente compensata da dosaggi da tre a quattro volte più alti per l'amikacina (20 – 30 mg/kg/die vs. 6 – 7,5 mg/kg/die)



Negli ultimi anni, i breakpoints della **colistina** sono stati oggetto di discussione. Le limitazioni di questo farmaco sono:

- in meno del 50% dei pazienti con funzionalità renale normale raggiunge una adeguata concentrazione del farmaco e questa è associata ad alto rischio di nefrotossicità
- nei pazienti che raggiungono un'adeguata concentrazione del farmaco, questa, nella polmonite, risulta ancora insufficiente per raggiungere la «stasi» batterica
- studi randomizzati e osservazionali dimostrano un aumento della mortalità per polimixine rispetto a farmaci alternativi (quando sono utilizzati in monoterapia)

I breakpoints della Colistina basati sull'ECOFF dopo le modifiche apportate in EUCAST

Tab	Current listing Breakpoint Tables v11.0		Proposed listing Breakpoint Tables 12.0	
	S ≤	R >	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i>	2	2	(2)	(2)
<i>Pseudomonas</i> spp.*	2	2	(4)	(4)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	2	(2)	(2)

* Note: increase of breakpoint from 2 to 4 mg/L is already approved

L'uso di “breakpoints in brackets” possono essere utilizzati per distinguere tra batteri con e senza acquisizione di meccanismi di resistenza per uno specifico farmaco che non deve essere usato in monoterapia, a meno che non sia usato in infezioni nel cui sito è possibile ottenere un'elevata concentrazione.



Pseudomonas spp.

Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 12.0, valid from 2022-01-01

Miscellaneous agents	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Chloramphenicol	-	-			-	-	
Colistin ¹	(4) ²	(4) ²			Note ^A	Note ^A	
Daptomycin	-	-			-	-	
Fosfomicin iv ³	-	-			-	-	
Fosfomicin oral ³	-	-			-	-	
Fusidic acid	-	-			-	-	

1. Colistin MIC determination should be performed with broth microdilution. Quality control must be performed with both a susceptible QC strain (*E. coli* ATCC 25922 or *P. aeruginosa* ATCC 27853) and the colistin resistant *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* positive).

2. For information on how to use breakpoints in brackets, see <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/>.

3. Agar dilution is the reference method for fosfomicin. MICs must be determined in the presence of glucose-6-phosphate (25 mg/L in the medium). Follow the manufacturers' instructions for commercial systems. Infections caused by wild-type isolates (ECOFF: MIC 128 mg/L; corresponding zone diameter 12 mm using the disk potency and reading instructions for *E. coli*) have been treated with fosfomicin in combination with other agents.

A. Use an MIC method (broth microdilution only).



Le regole basilari

La prescrizione mirata degli antibiotici si basa sulla lettura corretta dell'antibiogramma.

Per l'uso clinico diretto, l'interpretazione terapeutica (S, I o R) costituisce la base per il successo del trattamento. Ma il valore di MIC da solo non è sufficiente per una valutazione clinica.



Scelta dell'antibiotico

nel selezionare un antibiotico è necessario tenere presente molteplici fattori

breakpoint

restrizioni nell'uso (induzione di farmacoresistenza, linee guida sugli antibiotici)

farmacocinetica

sicurezza e controindicazioni, possibili effetti indesiderati, tossicità

sito di infezione

facilita' di uso, frequenza e via di somministrazione

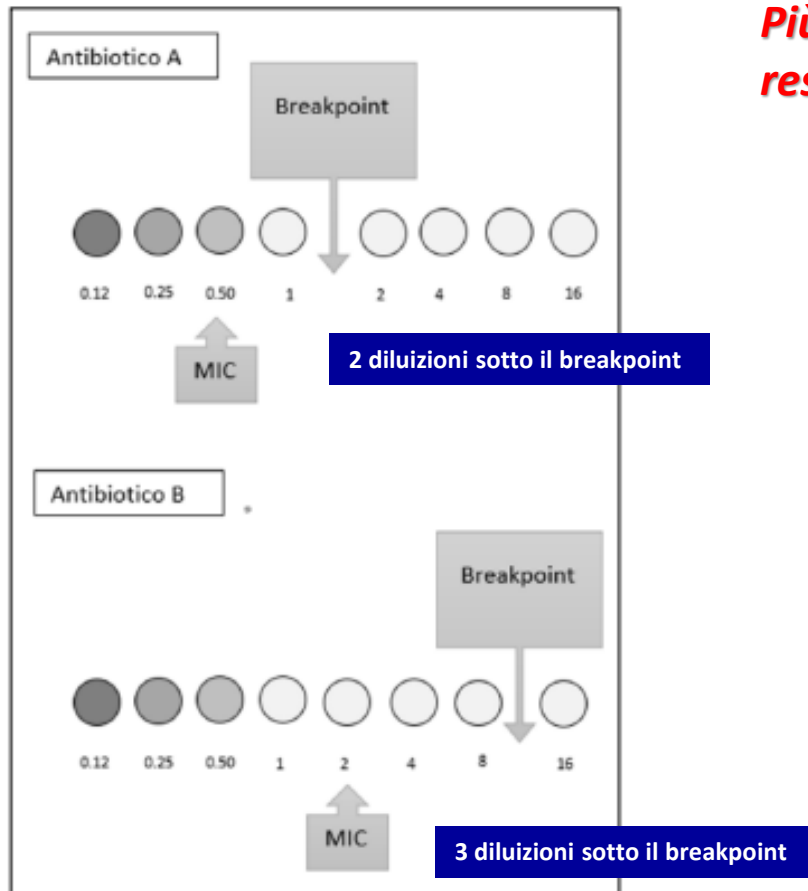
spettro di azione

patologia di base, stato immunitario, disturbi d'organo

meccanismo d'azione

età del paziente





Più è distante la MIC dal breakpoint e minore è la probabilità di insorgenza di resistenza: non si devono paragonare le MIC di due antibiotici diversi.

l'antibiotico A ha una MIC di 0,5 mg/L e il breakpoint è 2 mg/L

l'antibiotico B ha una MIC di 2 mg/L ma un breakpoint di 16 mg/L

l'antibiotico B ha una MIC più favorevole rispetto all'antibiotico A



La classe di sensibilità Intermedia è una “buffer zone” (zona cuscinetto) che dovrebbe evitare/ridurre rilevanti errori interpretativi (falsa sensibilità) a seguito di errori di natura tecnica, soprattutto nel caso di molecole con un ristretto margine di farmacotossicità. Indica un effetto terapeutico incerto a seguito di somministrazione di una dose terapeutica «usuale».

I ceppi con MIC sotto l'ECOFF hanno bassissima probabilità di sviluppare la resistenza in corso di trattamento con quel dato antibiotico.

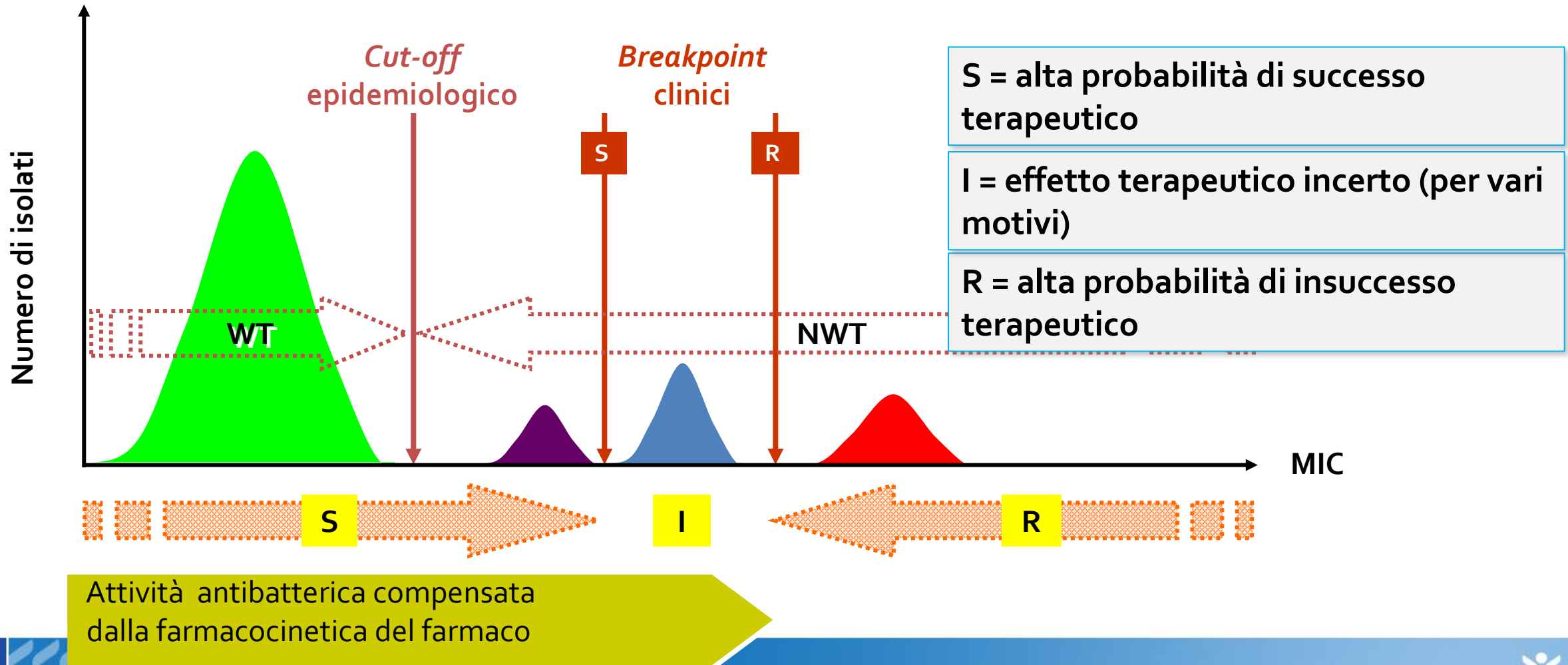
I ceppi con MIC nel range di sensibilità ma vicine al limite di sensibilità (breakpoint) possono avere nel corredo genetico la presenza di una mutazione. In tali casi si dovrebbe evitare la monoterapia specie con dosaggio non elevato.

Questo tipo di dosaggio dovrebbe essere appannaggio solo di ceppi con MIC veramente basse, cioè al di sotto del cut-off epidemiologico (ECOFF), soglia sotto la quale le mutazioni sono molto improbabili o impossibili.

In alcuni casi (es. dosaggio dei fluorochinoloni), è importante che venga valutata la MIC precisa (metodo E-test o della micro-diluizione in brodo)

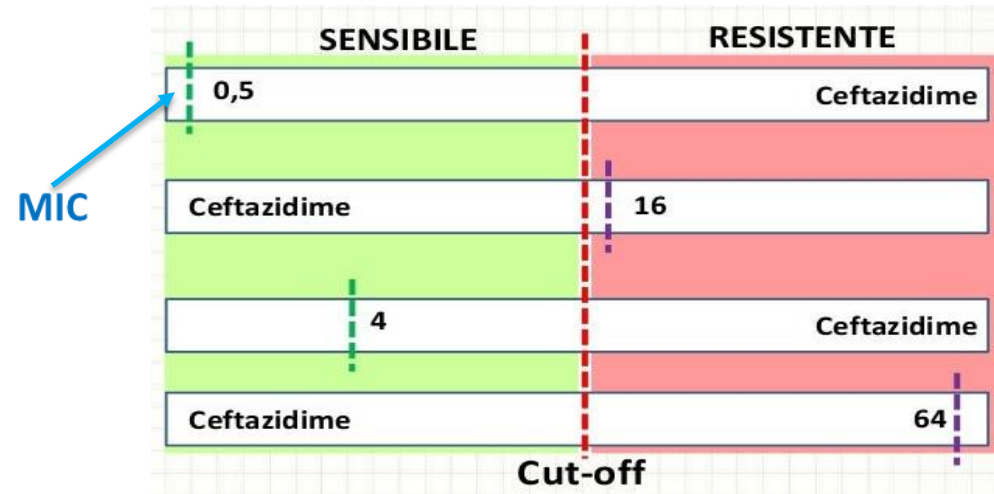


Valori di cut-off epidemiologico (ECOFF) e breakpoint clinici



Cosa dovrebbe riportare un antibiogramma ideale

- Un **sistema di riferimento orizzontale** (valori del cut-off) che permetta al clinico di raffrontare la MIC ottenuta di un determinato antibiotico per il microrganismo isolato



- La **modalità di esecuzione** dell'antibiogramma (MIC quantitativa reale?)
- L'associazione dei risultati fenotipici o genotipici di **marcatori di resistenza antimicrobica** (ad es. *mecA/C*, *blaCTX-M*, tipo di carbapenemasi). I marcatori di resistenza antimicrobica prevedono la sensibilità per un farmaco prima della disponibilità del risultato dell'antibiogramma (es. gene *mecA* in *S. aureus* come previsione della sensibilità all'oxacillina); pertanto, in associazione con i **dati cumulativi dell'antibiogramma**, possono fornire ulteriori informazioni per la gestione ottimale e immediata di un paziente
- L' **uso di note** che accompagnino il clinico nell'interpretazione del dato riportato (es. ECOFF, note EUCAST)

Quali antibiotici dovrebbe riportare un antibiogramma ideale

La **segnalazione selettiva di antibiotici** può aiutare i clinici a scegliere i farmaci più appropriati per i loro pazienti all'interno di un programma di stewardship, con la finalità di ridurre il consumo di antimicrobici, in particolare quelli ad ampio spettro, minimizzando la **diffusione della resistenza antimicrobica**.

L'antibiogramma dovrebbe pertanto includere i farmaci più appropriati e meno costosi, a condizione che l'organismo sia sensibile. Quelli ad ampio spettro e a rischio di sovra-prescrizione dovrebbero essere riportati solo se mancano opzioni alternative. Le segnalazioni selettive implicano che gli antibiotici potenzialmente efficaci siano stati valutati per il potenziale rischio di indurre resistenza antimicrobica.

Nella scelta degli antibiotici sarebbe opportuno considerare anche **i tassi di resistenza locali**.

Journal of Infection and Public Health (2015) 8, 234–241



<http://www.elsevier.com>

Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing

Jaffar A. Al-Tawfiq^{a,b,*}, Hisham Momattin^c,
Fatemah Al-Habboubi^d, Stephanie J. Dancer^e



L'antibiogramma cumulativo

È un profilo periodico delle suscettibilità antimicrobiche di diversi organismi isolati da pazienti all'interno di un'istituzione. Può essere sviluppato per tracciare modelli di resistenza in aree geografiche più ampie utilizzando dati di sensibilità provenienti da più istituzioni.

È comunemente utilizzato per monitorare la suscettibilità antimicrobica al fine di guidare **la selezione empirica della terapia antimicrobica**.

JAC Antimicrob Resist
doi:10.1093/jacamr/dlab060

**JAC-
Antimicrobial
Resistance**

The antibiogram: key considerations for its development and utilization

William R. Truong^{1,2†}, Levita Hidayat^{3‡}, Michael A. Bolaris^{4,5}, Lee Nguyen⁶ and Jason Yamaki^{2,7*}



Bambino Gesù Children's Hospital (IRCCS) is located in the heart of Rome, Italy



**La nostra realtà:
il paziente pediatrico**

 **OSPEDALE PEDIATRICO
Bambino Gesù**

THE HOSPITAL IN PILLS

The largest University Hospital and Paediatric Research Centre in Europe



With its **607 BEDS** (40 of which in the intensive care unit and 22 in the neonatal sub-intensive care unit), **4 PREMISES** (Gianicolo and San Paolo Fuori le Mura in Rome; Palidoro and Santa Marinella on the coast of Lazio) and its activity covering **ALL PAEDIATRIC SPECIALTIES**, today the hospital is **THE LARGEST UNIVERSITY HOSPITAL AND PAEDIATRIC RESEARCH CENTRE IN EUROPE**, acting as a point of reference for the health of children and teenagers coming from all over Italy and from abroad.

The Hospital is home to the Italian team of **ORPHANET**, the world's largest database for rare diseases.



HEALTHCARE AND SCIENTIFIC ACTIVITY REPORT, 2020

607 BEDS



26.179 ORDINARY ADMISSIONS



522 REHABILITATION ADMISSIONS



AVERAGE HOSPITAL STAY
32,14 REHABILITATION
7,08 ACUTE CONDITIONS



37.680 DAY HOSPITAL

3.815 DAY SURGERY



62.010 PATIENTS ACCESSING THE EMERGENCY DEPARTMENT

2.988 OUTPATIENT SURGERIES



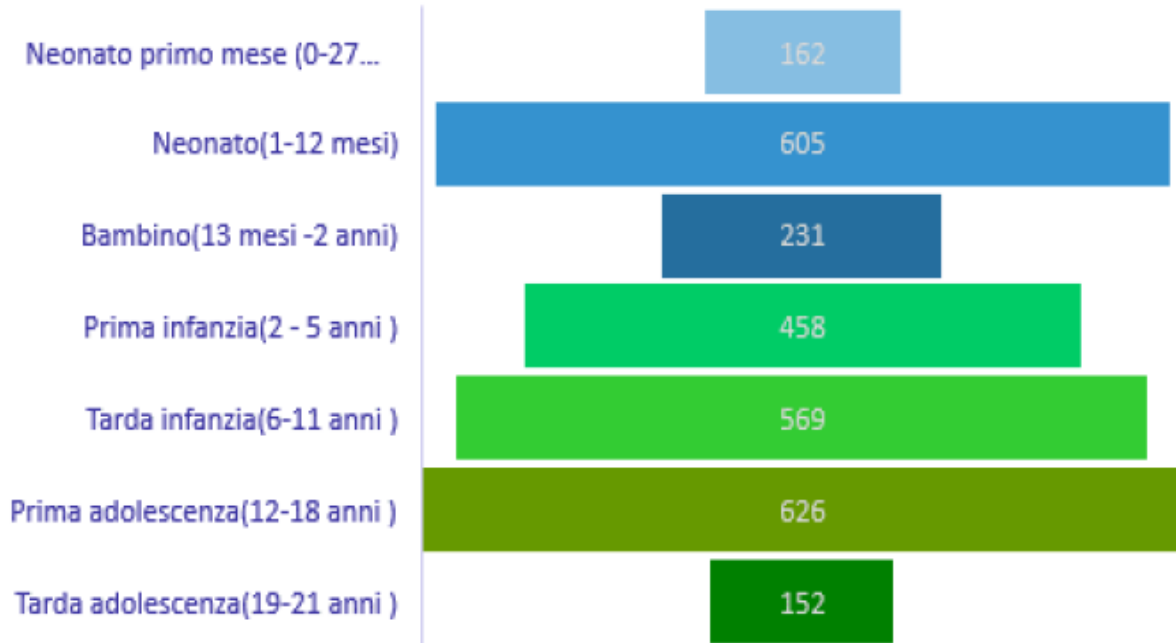
1.978.910 OUTPATIENT SERVICES



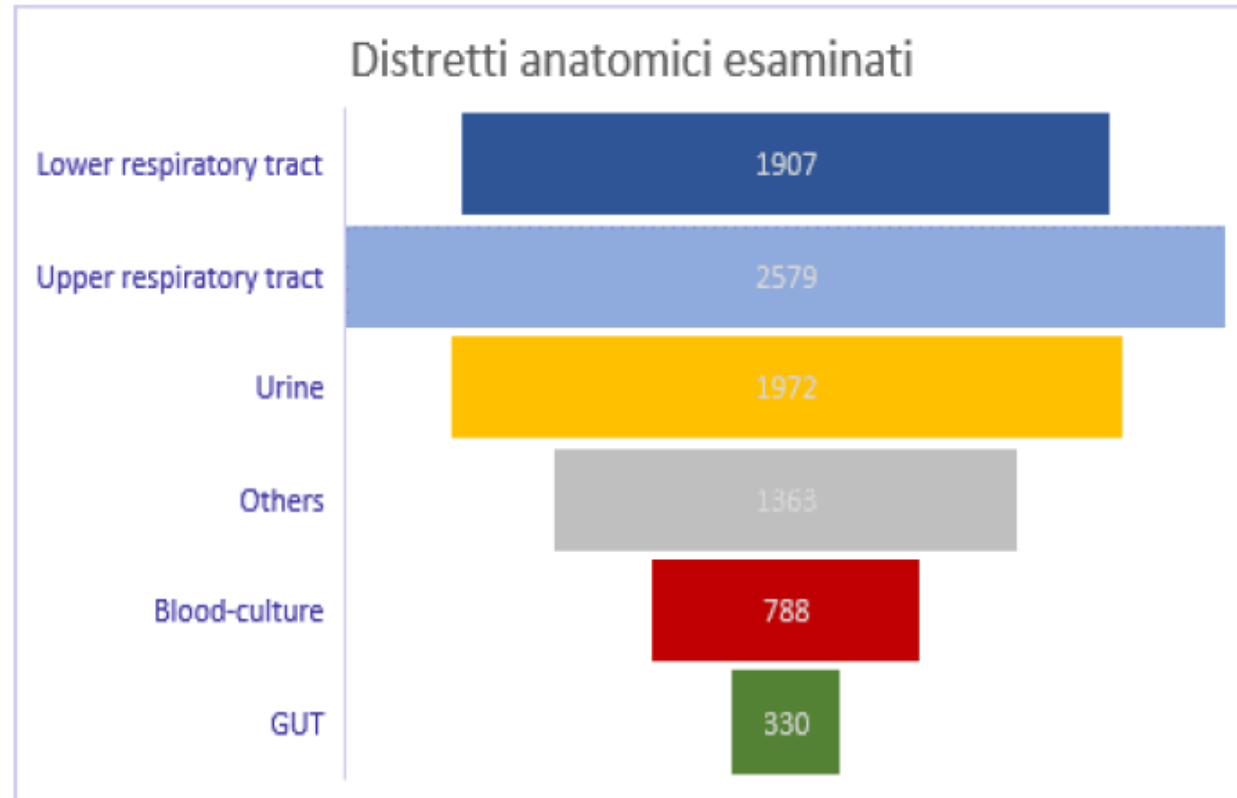
30.196 SURGICAL AND INTERVENTIONAL PROCEDURES



Unità pediatriche 2021



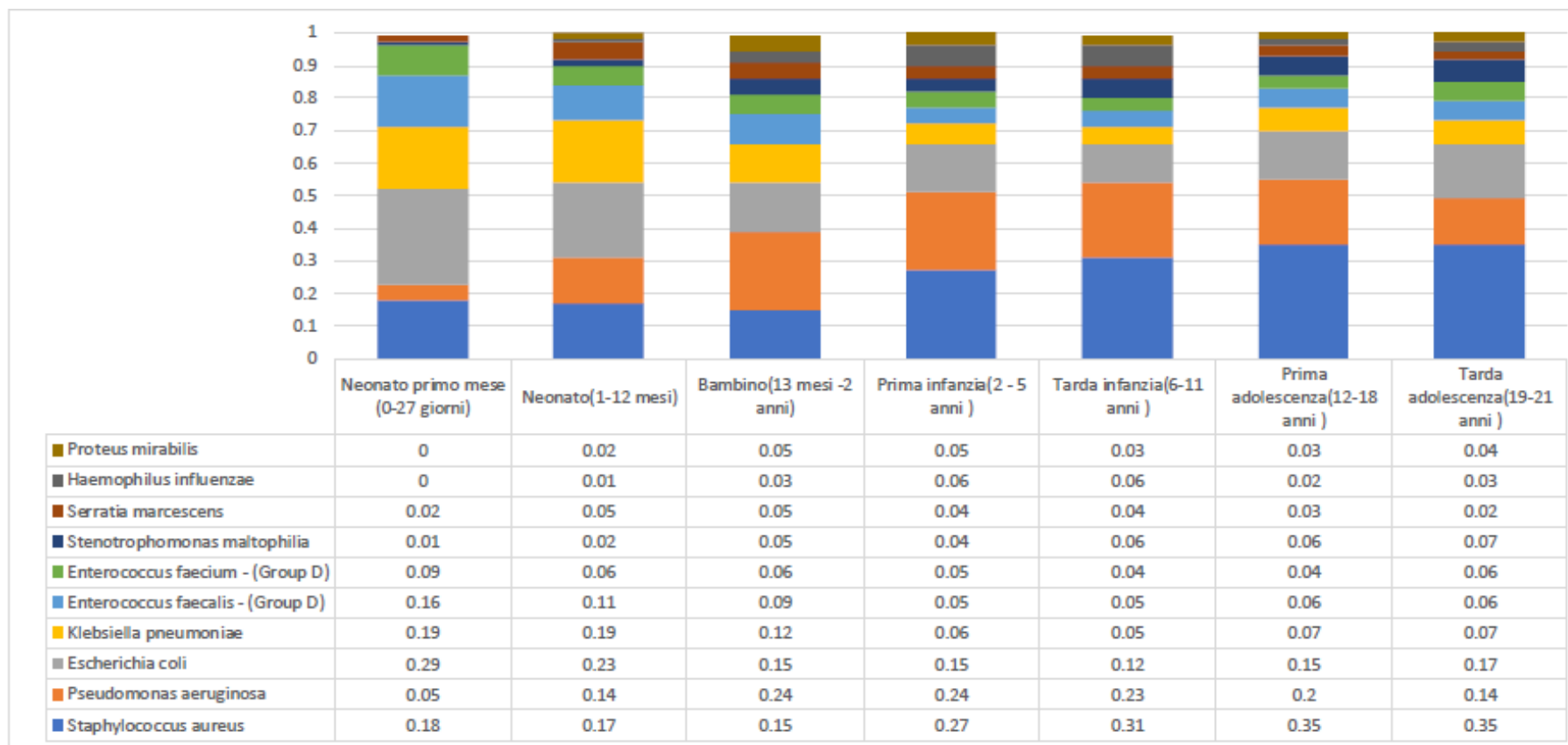
Distribuzione della richiesta di test fenotipici di antibiotico resistenza suddivisi per categorie pediatriche



Distribuzione della richiesta di test fenotipici di antibiotico resistenza suddivisi per distretto anatomico



Percentuale dei principali isolati (specie) nelle categorie pediatriche - anno 2021

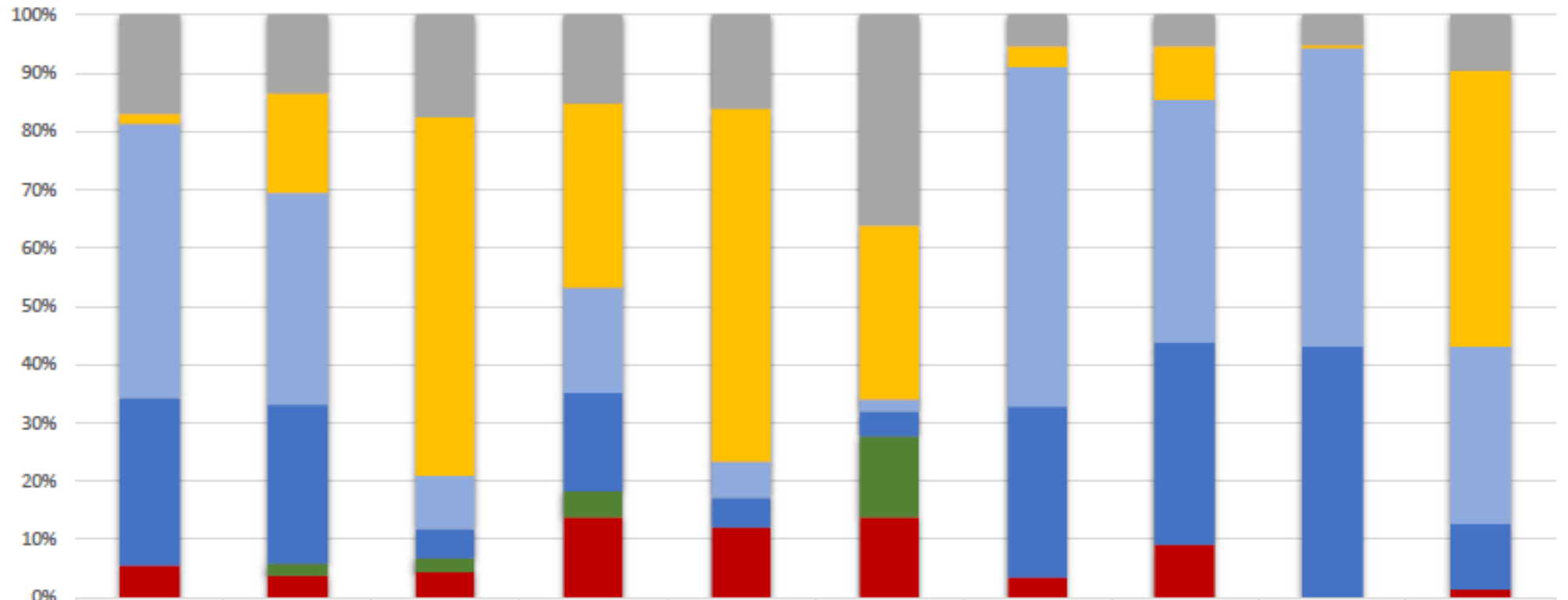


Questo istogramma riporta le percentuali di distribuzione delle 10 specie microbiche maggiormente prevalenti nel nostro contesto ospedaliero suddivise per fasce di età

La rappresentazione percentuale permette di valutare l'impatto del patogeno in una fascia di età indipendentemente dalla numerosità per cui risulta maggiormente adatta a descrivere la distribuzione in fasce di età che presentano meno positività



Distribuzione principali microrganismi nei distretti anatomici – anno 2021



	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Enterococcus faecalis - (Group D)	Enterococcus faecium - (Group D)	Stenotrophomonas maltophilia	Serratia marcescens	Haemophilus influenzae	Proteus mirabilis
Others	288	168	190	97	73	121	16	13	11	18
Urine	30	211	665	204	279	99	10	22	1	90
Upper respiratory tract	800	455	97	116	29	7	173	102	110	58
Lower respiratory tract	492	339	57	108	23	14	87	84	93	21
GUT		26	23	28		47				
Blood-culture	94	47	49	90	55	46	10	22		3

Total n. of blood cultures in 2020/2021 and positivity rate

	2020		2021	
Positive	2211	8.17%	2007	7.12%
Negative	24843	91.83%	26171	92.88%
Total	27054	100%	28178	100%



Isolated microorganisms	2020	2021
Enterococcus spp.	64	53
S.aureus	84	63
K.pneumoniae	60	58
A.baumannii	10	8
P.aeruginosa	34	27
E.coli	36	32
Candida spp.	46	37
E.cloacae complex	39	23
S.marcescens	10	11
S.maltophilia	8	0
CoNS	479	547
S.agalactiae	4	1
S.pneumoniae	2	2

The mostly isolated Gram-negative organisms were *K. pneumoniae* and *E. coli*

Gram-positive organisms were isolated more frequently than Gram-negative ones

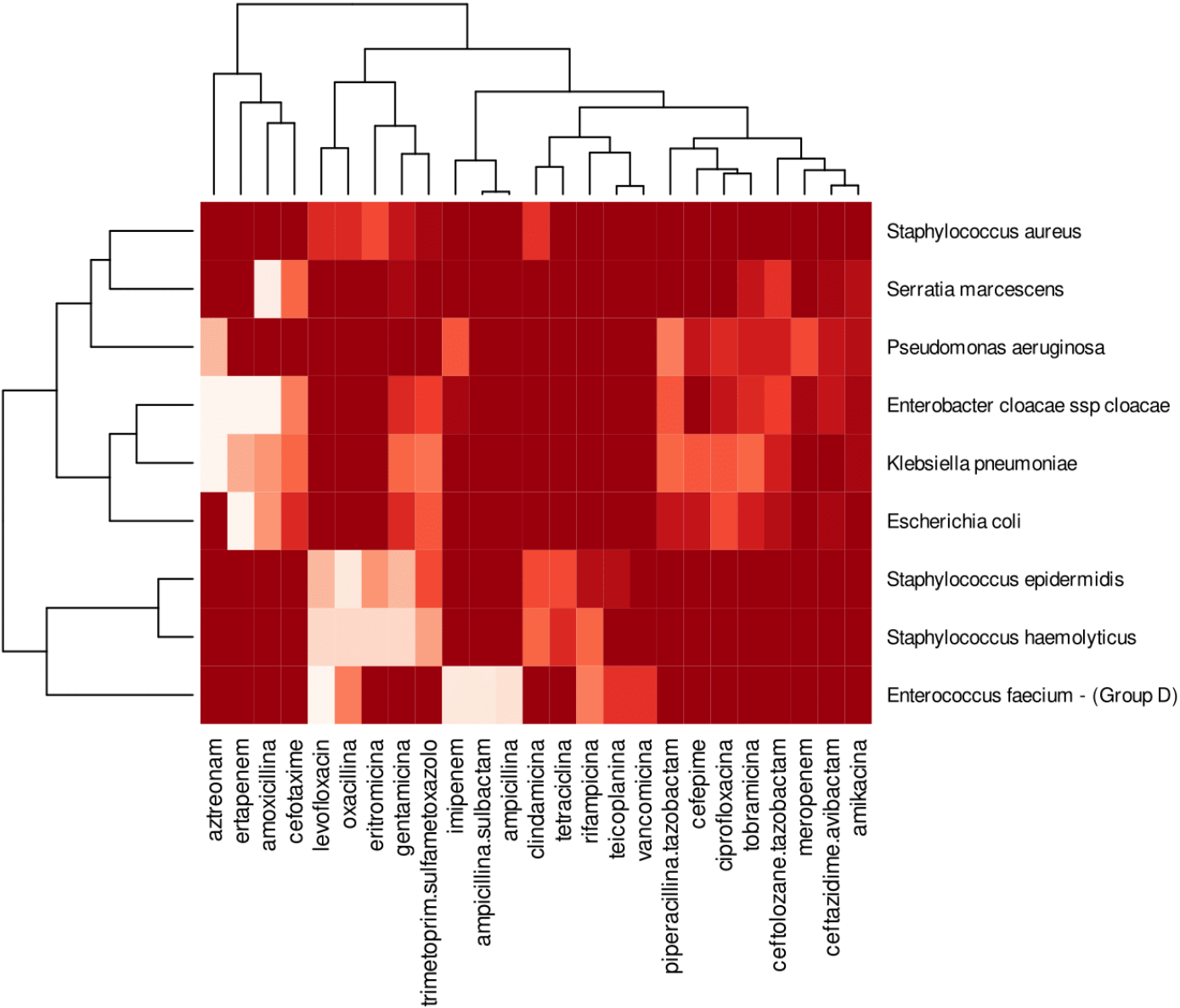
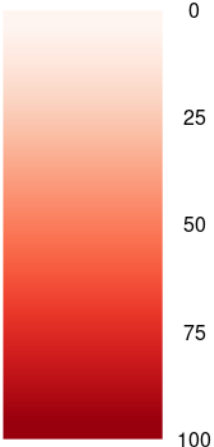


The highest percentage is represented by Coagulase Negative Staphylococci (CoNS), followed by *S. aureus*

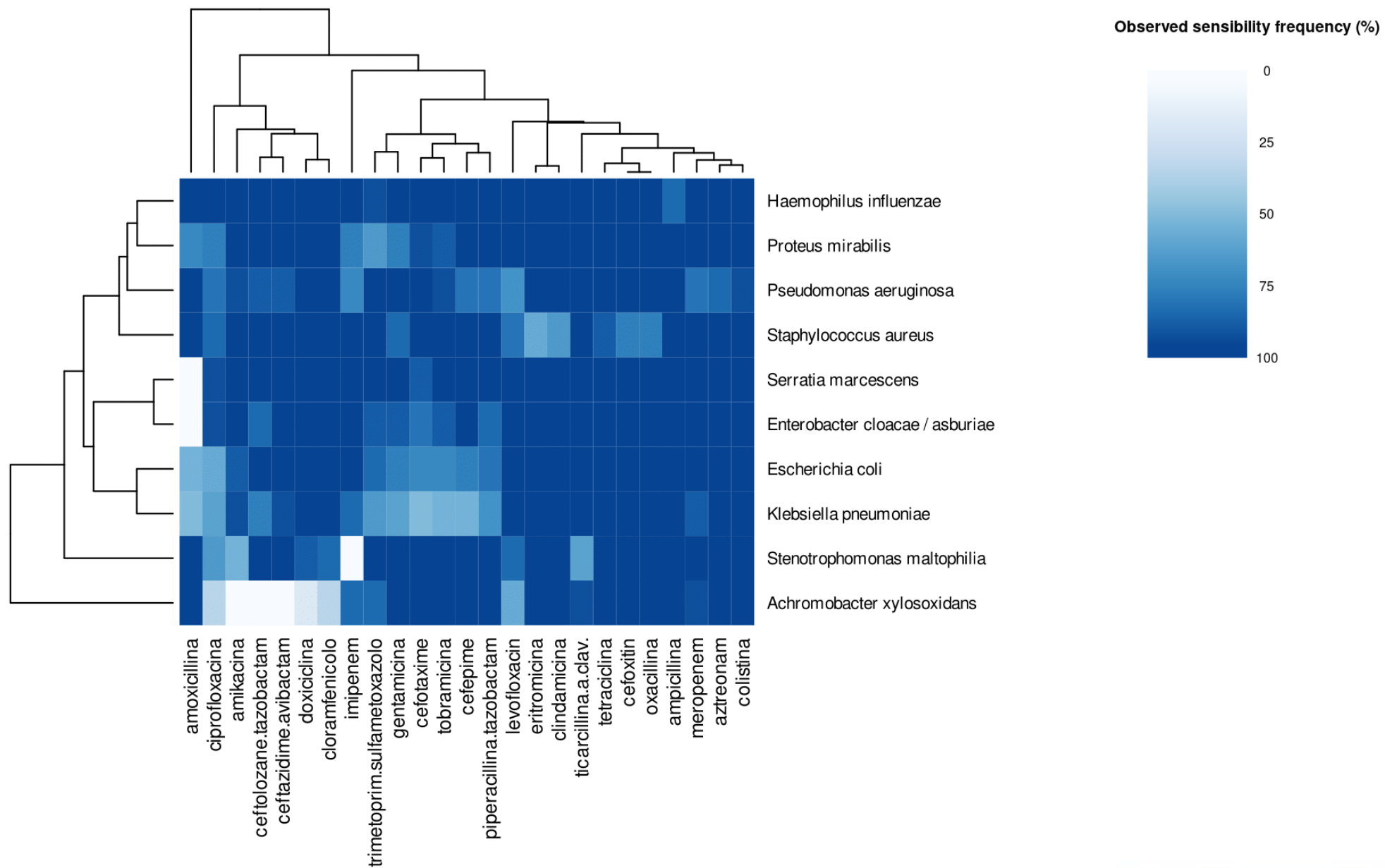


Profilo di resistenza di patogeni prevalenti nel distretto circolatorio

Observed sensibility frequency (%)



Profilo di resistenza di patogeni prevalenti nel distretto respiratorio superiore



Antibiogramma cumulativo

Tabella 14. Antibiogramma cumulativo: tabelle di sensibilità agli antibiotici anno 2020

GRAM POSITIVI		Percentuale di microrganismi sensibili (criteri EUCAST v. 11.1)															
Microorganismi più frequenti nei principali tipi di infezione batterica in ospedale		Acido fusidico	Ampicillina	Clindamicina	Daptomicina	Eritromicina	Fosfomicina	Gentamicina	Levofloxacina	Linezolid	Oxacillina	Penicillina	Rifampicina	Teicoplanina	Tetraciclina	Tigeciclina	Vancomicina
1	Staphylococcus aureus (n.290)	98	nd	70	99	66	nd	89	69	99	65	14	96	97	93	100	100
2	Staphylococcus epidermidis (n. 279)	65	nd	54	95	28	nd	32	44	100	15	nd	86	86	79	100	100
3	Staphylococcus haemolyticus (n.87)	80	nd	60	100	10	nd	16	23	100	14	nd	61	84	86	100	100
4	Staphylococcus hominis (n. 102)	48	nd	63	100	18	nd	47	66	100	32	nd	94	99	59	100	100
5	Enterococcus faecalis (n. 190)	IR	99	IR	nd	IR	nd	IR	91	100	nd	nd	nd	99	nd	100	98
6	Enterococcus faecium (n.159)	IR	12	nd	nd	IR	nd	IR	12	100	nd	nd	nd	64	nd	88	61

GRAM NEGATIVI		Percentuale di microrganismi sensibili (criteri EUCAST v. 11.1)														
Microorganismi più frequenti nei principali tipi di infezione batterica in ospedale		Amikacina	Amoxicillina/clavulanato	Cefepime	Cefotaxime	Ceftazidime	Ciprofloxacina	Colistina	Cotrimoxazolo	Ertapenem	Fosfomicina	Gentamicina	Imipenem	Meropenem	Piperacillina/tazobactam	Tigeciclina
1	Escherichia coli (n. 532)	97	52	88	81	82	77	100	60	99	nd	86	100	99	89	98
2	Pseudomonas aeruginosa (n.290)	87	IR	78	IR	80	77	100	IR	IR	nd	86	60	79	74	IR
3	Klebsiella pneumoniae (n. 234)	96	47	69	63	53	67	100	63	93	nd	60	91	95	71	94
4	Proteus mirabilis (n. 87)	99	77	96	89	97	75	IR	46	98	nd	86	40	100	99	IR
5	Serratia marcescens (n. 74)	96	IR	98	91	97	87	IR	98	99	nd	97	100	99	97	100

In **verde** gli antibiotici con una percentuale di S \geq 90%, in **rosso** con una percentuale di S \leq 70%, in bianco gli antibiotici con una percentuale $>$ di 70 e $<$ di 90, nd = non testato o dato non valido per ragioni statistiche; IR=intrinsecamente resistente



Stop



Antibiotic Misuse



Importanza di conoscere subito il meccanismo di resistenza

Drug	Spectrum ^a								
	ESBLs	CRE ^b				<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>B. cepacia</i> complex
		Class A (serine)	Class B (metallo)	Class C	Class D (serine)				
Ceftolozane-tazobactam	✓	✗	✗	✓	✓ ^c	✓	✓/✗	✓/✗	✓/✗
Ceftazidime-avibactam	✓	✓	✗	✓	✓/✗	✓	✗	✗	ND
Meropenem-vaborbactam	✓	✓	✗	✓	✓ ^c	✗	✗	✗	ND
Delafloxacin	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓	✗	✓	✓
Plazomicin	✓	✓	✓	✓	✓	✓/✗	✓	ND	ND
Murepavidin	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Cefiderocol	✓	✓	✓	ND	✓	✓	✓	✓	ND
Eravacycline	✓	✓	✓	✓	✓	ND	✓	ND	ND
Imipenem-relebactam	✓	✓	✗	✓	✗	✓/✗	✗	✗	ND

^a ✓, drug is active for most isolates; ✗, drug is inactive for most isolates; ✓/✗, variable activity; ND, not determined.

^b Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.

^c No activity for oxacillinases that have carbapenemase activity.

ESBL: CTX-M; CRE: carbapenemase resistant *Enterobacteriaceae*; Class A: KPC, IMI; Class B: NDM-1, VIM, IMP; Class D: Oxa-48



Molecular AST- *Klebsiella pneumoniae*

Target	
CTX-M	DET/NOT DET
KPC	DETECTED
IMP	NOT DET
VIM	NOT DET
NOT REL	NOT DET
OXA-48	NOT DET

FDC

Carbapenems

Cefto/taze

J Antimicrob Chemother 2019; **74**: 2464–2466
doi:10.1093/jac/dkz156
Advance Access publication 23 April 2019

Variante singolo AA: D179Y

KPC-31 expressed in a ceftazidime/avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with relevant detection issues

Alberto Antonelli ¹, Tommaso Giani^{1,2},
Vincenzo Di Pilato¹, Eleonora Riccobono¹,
Gabriele Perriello³, Antonella Mencacci^{4,5} and
Gian Maria Rossolini ^{1,2*}

Cefto/taze

~~CZA, MRV, IMR~~

DETECTED

OXA-48

DETECTED

Target	
CTX-M	DETECTED
KPC	NOT DET
IMP	NOT DET
VIM	NOT DET
NDM	NOT DET
OXA-48	NOT DET



Attività degli antibiotici contro gli organismi resistenti ai carbapenemi

Agent	KPC-producer	NDM-producer	OXA-48-like-producer	Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam	Green	Green	Green	Yellow	Red	Green
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ceftazidime-avibactam ¹	Green	Red	Green ¹	Yellow	Red	Red
Ceftolozane-tazobactam ¹	Red	Red	Red	Yellow	Red	Yellow
Eravacycline ^{1,2}	Green	Green	Green	Red	Green	Green
Fosfomicin (intravenous)	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red
Imipenem-relebactam ³	Green	Red	Yellow ³	Green	Red	Red
Meropenem-vaborbactam ¹	Green	Red	Red	Red	Red	Red
Plazomicin ^{1,4}	Green	Yellow	Green	Yellow	Red	Red
Polymyxin B ^{1,5} or Colistin ^{1,5}	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Tigecycline ^{1,2}	Green	Green	Green	Red	Green	Green

Verde, suscettibilità prevista >80%; giallo, suscettibilità prevista dal 30% all'80%; rosso, resistenza intrinseca o suscettibilità prevista <30%

¹ agente approvato dalla US Food and Drug Administration; ² derivato sintetico della tetraciclina; ³ imipenem-cilastatina-relebactam; ⁴ aminoglicoside sintetico; ⁵ classe polimixina



Esempio dell'utilità dell'antibiogramma molecolare

Klebsiella pneumoniae

CTX	Non rilevato
KPC	Rilevato
VIM	Non rilevato
IMP	Non rilevato
NDM	Non rilevato
OXA-48	Non rilevato

L'antibiogramma molecolare evidenzia la presenza di un determinante per **carbapenemasi di tipo KPC** in assenza di altri determinanti per carbapenemasi e di determinanti per ESBL di tipo CTX-M.

Antibiogramma molecolare preliminare (1 h)

ANTIBIOTICO	MIC mg/l
Amoxicillina/A. Clav.	R
Piperacillina/tazobactam	R
Ceftriaxone	R
Ceftazidime	R
Cefepime	R
Ertapenem	R
Imipenem	R
Meropenem	R
Fosfomicina	?
Amikacina	?
Gentamicina	?
Ciprofloxacina	?
Tigeciclina	?
Colistina	?
CZA/AVI	S
MEM/VAB	S
IMI/REL	S
FDC	S

Antibiogramma definitivo (+ 48h)

ANTIBIOTICO	MIC mg/l
Amoxicillina/A. Clav.	>64 R
Piperacillina/tazobactam	>128 R
Ceftriaxone	>4 R
Ceftazidime	>128 R
Cefepime	>32 R
Ertapenem	>1 R
Imipenem	>16 R
Meropenem	>64 R
Fosfomicina	>128 R
Amikacina	>16 R
Gentamicina	1 S
Ciprofloxacina	>4 R
Tigeciclina	0,5 S
Colistina	>8 R
CZA/AVI	4 S

- probabile R a tutti i vecchi β -lattamici, compresi i carbapenemi;
- probabile S ai nuovi BLIC come CAZ/AVI, MER/VBR, IMI/RLB e a CFDC
- No info su sensibilità ad altri farmaci



Esempio dell'utilità dell'antibiogramma molecolare

Klebsiella pneumoniae

CTX-M	Rilevato
KPC	Non rilevato
VIM	Non rilevato
IMP	Non rilevato
NDM	Non rilevato
OXA-48	Non rilevato

Antibiogramma molecolare preliminare (1 h)

Antibiotico	MIC mg/l
Amoxicillina/A. Clav.	?
Piperacillina/Tazobactam	?
Ceftriaxone	R
Ceftazidime	R
Cefepime	R
Imipenem	S
Meropenem	S
CZA/AVI	S
C/T	S
IMI/REL	S
MEM/VAB	S
FDC	S

Antibiogramma definitivo (+ 48h)

Antibiotico	MIC mg/l
Amikacina	≤4 S
Amoxicillina/A. Clav.	32 R
Ceftazidime	>64 R
Cefotaxime	>64 R
Ciprofloxacina	1 R
Colistina	≤ 0,5 S
Ertapenem	≤ 0,5 S
Gentamicina	≤ 1 S
Meropenem	≤ 0,25 S
Piperacillina/tazobactam	> 128 R
Trimetoprim/avibactam	> 8/152 R
Ceftazidime/avibactam	≤1 S
Ceftolozano/tazobactam	1 S
Cefepime	> 16 R

- probabile resistenza a cefalosporine di terza e quarta generazione;
- probabile sensibilità ai carbapenemi;
- probabile sensibilità ai BLIC basati sui nuovi inibitori, come ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam;
- possibile sensibilità a BLIC basati sui vecchi inibitori come piperacillina/tazobactam e ceftolozano/tazobactam



Dialogo continuo fra Microbiologo e Clinico: uno strumento fondamentale nella scelta ragionata dell'antibioticoterapia più appropriata

Il drammatico incremento delle infezioni causate da batteri MDR rende il ruolo del Microbiologo clinico centrale sia in termini di tempestività diagnostica che di consulenza nella scelta della migliore terapia

Da queste mutate esigenze nasce quindi la necessità di un dialogo sempre più stretto fra Microbiologo e Clinico, sia nella scelta ragionata dell'antibioticoterapia più appropriata che negli interventi di *infection control*

È in quest'ottica che l'antibiogramma potrà costituire sempre di più un formidabile strumento di comunicazione per l'orientamento nell'interpretazione degli esiti



RINGRAZIAMENTI al Laboratorio di Microbiologia

Prof. Carlo Federico Perno

**Marilena Agosta
Sami Al Bitar Nehme
Marta Argentieri
Valentino Costabile
Nour Essa
Barbara Lucignano
Livia Mancinelli
Giordana Mattana
Manuela Onori
Laura Pansani
Martina Rossitto
Anna Maria Sisto
Vanessa Tuccio Guarna Assanti**

**Anna Angelaccio
Vittoria Cetra
Francesca Di Leva
Teresa D'urbano
Giulia Ferri
Gianluca Foglietta
Carmen Parlavecchio
Silvia tredici
Ilaria Zullino**