



UN CASO AD «ARTICOLATA» GESTIONE PLURISPECIALISTICA



Regione Toscana
Ospedale San Jacopo di
Pistoia
S.O.C. Medicina II
Direttore Dott. Gabriele Nenci

*Gli Incontri dell'Accademia Medica Pistoiese «Filippo Pacini»
Martedì 19 novembre 2019*

**Team aziendale USL Toscana
Centro sulla Stewardship
Antibiotica**

**Schemi di terapia antibiotica
empirica**

**Terapia
antibiotica
empirica
iniziale
per gli adulti**

Opuscolo informativo



A cura del
TEAM AZIENDALE USL TOSCANA CENTRO
SULLA STEWARDSHIP ANTIBIOTICA

in base al documento del Dipartimento
delle Specialistiche mediche
e in accordo con le linee di indirizzo
del documento regionale sulla sepsi

Versione settembre 2019

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

	I SCELTA	II SCELTA
BATTERIURIA ASINTOMATICA	La crescita di batteri su urine in individui asintomatici è comune, e corrisponde a una colonizzazione da organismi commensali. Non trattare, a meno che il/la paziente: (1) sia in gravidanza, (2) debba essere sottoposto a procedura urologica	
CISTITE ACUTA NON COMPLICATA	FOSFOMICINA TROMETAMOLO 3 g per os alla sera per 1-2 giorni o NITROFURANTOINA 50-100 mg ogni 6h per os per 3-5 giorni	COTRIMOSSAZOLO (160/800 mg) 1 cp ogni 12 per os per 3 giorni o AMOXICILLINA/CLAVULANATO 1 g ogni 8h per os per 3-5 giorni
CISTITE ACUTA COMPLICATA	AMOXICILLINA/CLAVULANATO 1,2-2,2 g ogni 8h ev o PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4,5 g ogni 8h ev (se fattori di rischio per MDR) o AMIKACINA 15 mg/kg ev in monosomministrazione giornaliera (se fattori di rischio per MDR)	COTRIMOSSAZOLO (160/800 mg) 1 cp ogni 8-12h per os o FOSFOMICINA trometamolo 3 g per os alla sera per 3 giorni
PIELONEFRITE ACUTA	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4,5 g ogni 8h + AMIKACINA 15 mg/kg ev in monosomministrazione giornaliera (se fattori di rischio per MDR) + (se presente isolamento precedente di enterococco) VANCOMICINA 1 g ev ogni 12h o Linezolid 600 mg ogni 12h	MEROPENEM 1 g ev ogni 8h (se fattori di rischio per MDR) + (se presente isolamento precedente di enterococco) VANCOMICINA 1 g ev ogni 12h o Linezolid 600 mg ogni 12h
SEPSI/SHOCK SETTICO	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4,5 g ogni 6h ev + AMIKACINA 15 mg/kg ev in monosomministrazione + (se presente isolamento precedente di enterococco) VANCOMICINA 1 g ev ogni 12h o Linezolid 600 mg ogni 12h	MEROPENEM 1 o 2 g ev ogni 8h (shock settico o fattori di rischio per MDR) + AMIKACINA 15 mg/kg ev in monosomministrazione giornaliera + (se presente isolamento precedente di enterococco) VANCOMICINA 1 g ev ogni 12h o Linezolid 600 mg ogni 12h

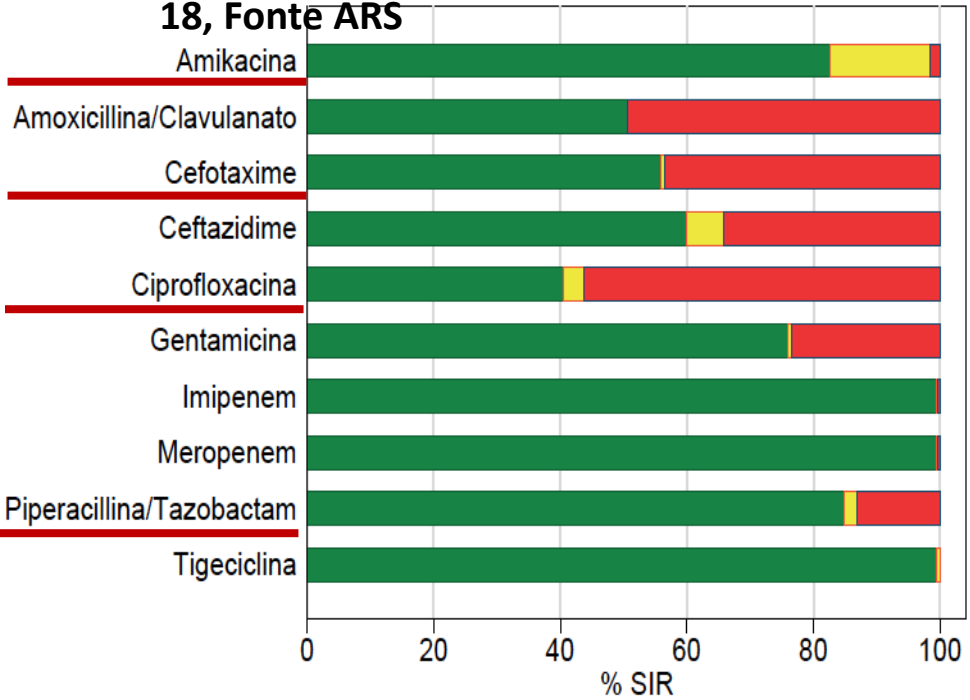
Terapia sepsi urinaria

Razionale

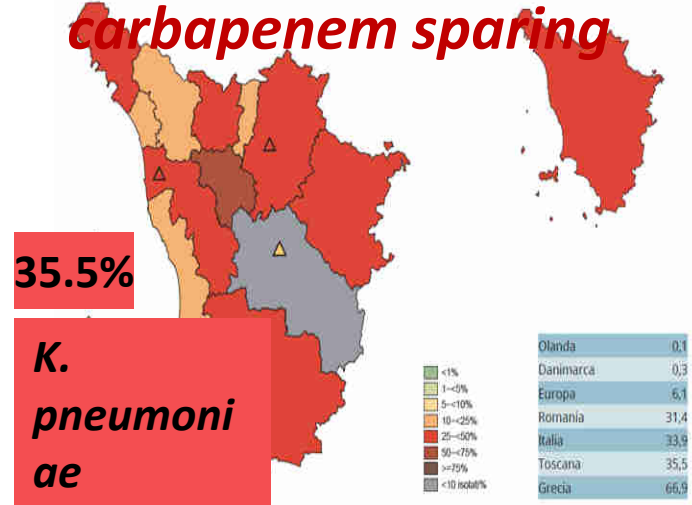
SEPSI/SHOCK settico	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4,5 g ogni 6h ev + AMIKACINA 15 mg/kg ev in monosomministrazione + (se presente isolamento precedente di enterococco) VANCOMICINA 1 g ev ogni 12h o Linezolid 600 mg ogni 12h	MEROPENEM 1 o 2 g ev ogni 8h (<i>shock settico o fattori di rischio per MDR</i>) + AMIKACINA 15 mg/kg ev in monosomministrazione giornaliera + (se presente isolamento precedente di enterococco) VANCOMICINA 1 g ev ogni 12h o Linezolid 600 mg ogni 12h
----------------------------	--	---

Escherichia coli, batteriemie, Toscana, 2017-

18, Fonte ARS



ATB I scelta: regime carbapenem sparing



35.5%
K. pneumoniae
resistente
a

carbapene

Cefalosporine spettro esteso e fluorochinoloni: non raccomandati

- Alto tasso R
- Alto impatto ecologico
- *Clostridium difficile*

Carbapenemico riservato a:

- Paz con shock settico
- Paz con fattori rischio

MDR

POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ (CAP) E POLMONITE NOSOCOMIALE (HAP)

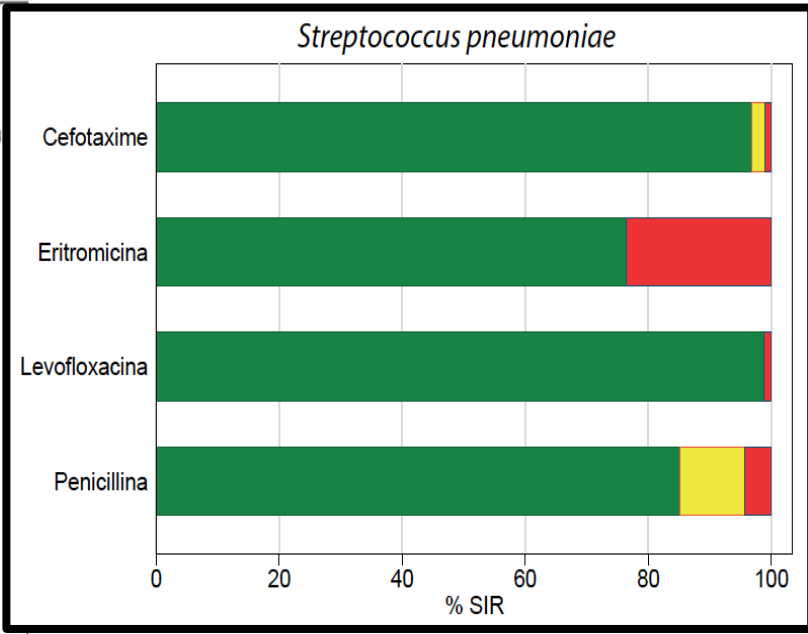
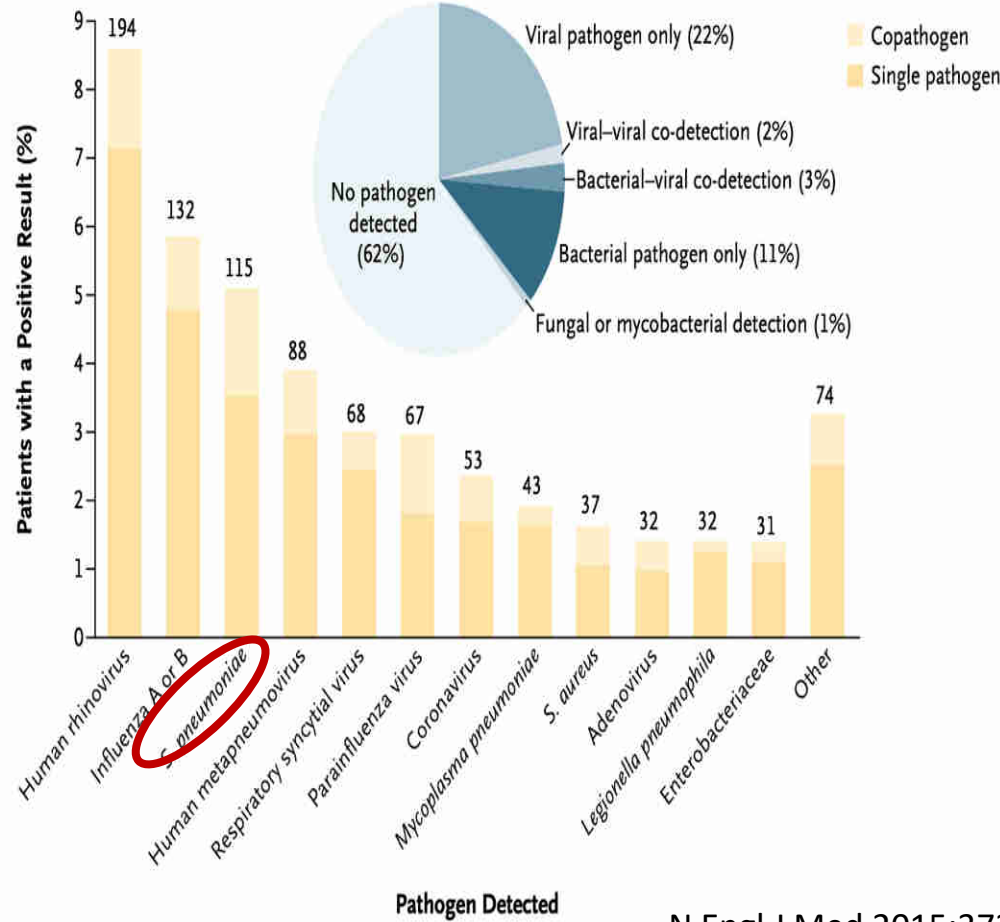
INFEZIONE	ATB I SCELTA	ATB II SCELTA
CAP		
lieve CURB-65 = 0-1	AMOXICILLINA 1g per os ogni 8h + AZITROMICINA 500mg per os ogni 24h	DOXICICLINA 100mg per os ogni 12h o LEVOFLOXACINA 750mg per os ogni 24h *
moderata CURB-65 = 2	AMOXICILLINA/CLAVULANATO 2.2g ev ogni 8h + AZITROMICINA 500mg per os ogni 24h	CEFTRIAXONE 2g ev ogni 24h + AZITROMICINA 500mg ev/ os o LEVOFLOXACINA 750mg ev/ os ogni 24h
grave CURB-65= 3-5 NO FATTORI RISCHIO P. aeruginosa	AMOXICILLINA/CLAVULANATO 2.2g ev ogni 8h o CEFTRIAXONE 2g ev ogni 24h + AZITROMICINA 500mg ev/per os ogni 24h	LEVOFLOXACINA* 750 mg ev ogni 24h + CEFTRIAXONE 2g ev ogni 24h
grave CURB-65= 3-5 FATTORI RISCHIO P. aeruginosa	APIPERACILLINA/AZOBACTAM 4.5 g ev ogni 6h + LEVOFLOXACINA* 500mg ev ogni 12h	MEROPENEM 1g ev ogni 8h + AZITROMICINA 500 mg ev ogni 24h + AMIKACINA 15mg/kg ev ogni 24h
grave post-influenzale o tossicodipendenza	CEFTRIAXONE 2g ev ogni 24h + LINEZOLID 600mg ev ogni 12h o Vancomicina 1g ev ogni 12h	MEROPENEM 1g ev ogni 8h + LINEZOLID 600mg ev ogni 12h o Vancomicina 1g ev ogni 12h

Terapia sepsi polmonare comunitaria

Razionale

grave CURB-65= 3-5 NO FATTORI RISCHIO P. aeruginosa	AMOXICILLINA/CLAVULANATO 2.2g ev ogni 8h + CEFTRIAXONE 2g ev ogni 24h + AZITROMICINA 500mg ev/per os ogni 24h	LEVOFLOXACINA* 750 mg ev ogni 24h + CEFTRIAXONE 2g ev ogni 24h
grave CURB-65= 3-5 FATTORI RISCHIO P. aeruginosa	APIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5 g ev ogni 6h + LEVOFLOXACINA* 500mg ev ogni 12h	MEROPENEM 1g ev ogni 8h + AZITROMICINA 500 mg ev ogni 24h + AMIKACINA 15mg/kg ev ogni 24h
grave post-influenzale o tossicodipendenza	CEFTRIAXONE 2g ev ogni 24h + LINEZOLID 600mg ev ogni 12h o Vancomicina 1g ev ogni 12h	MEROPENEM 1g ev ogni 8h + LINEZOLID 600mg ev ogni 12h o Vancomicina 1g ev ogni 12h

A Specific Pathogens Detected

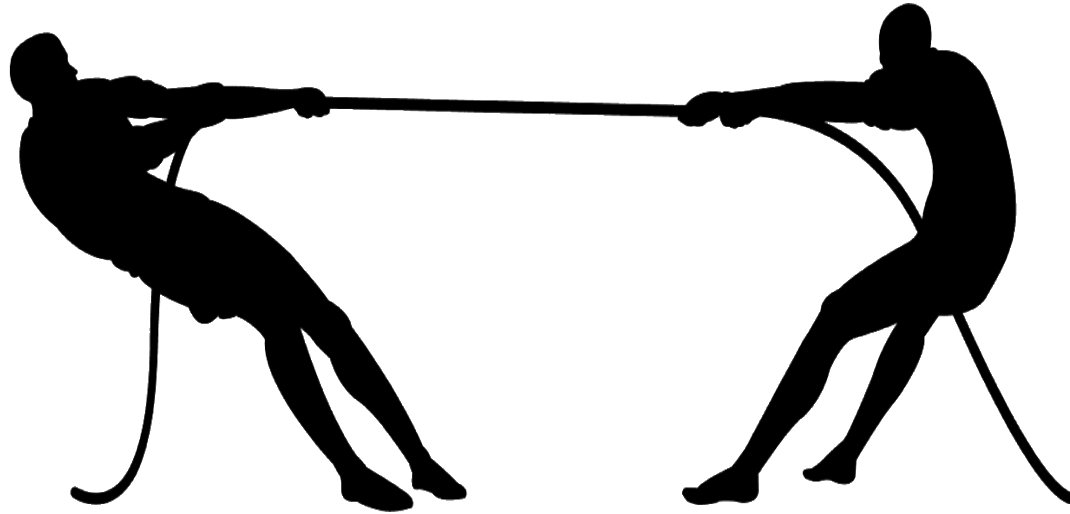


Levofloxacin: ATB di II scelta (I scelta in paz con FR Pseudomonas)

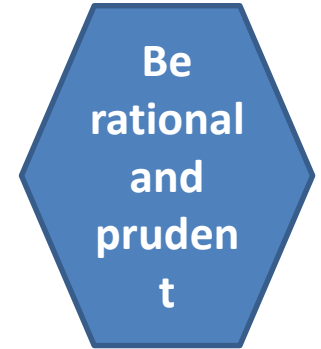
- Alto impatto ecologico
- *Clostridium difficile*
- Eventi avversi

"The antibiotic treatment dilemma"

Effective sepsis treatment



Antimicrobial stewardship



There is a **tension** between ensuring **early and broad empiric antibiotic coverage** and the **antimicrobial stewardship goal of minimizing unnecessary broad spectrum treatment**.

Antibiotic de-escalation

 essential aspect of high-quality sepsis management
(SSC 2016)

Antimicrobial de-escalation is a **clinical approach** to empirical antibiotic treatment of serious infections that attempts to **balance the need for appropriate initial therapy with the need to limit unnecessary antimicrobial exposure in order to curtail the emergence of resistance**

Kollef MH. Intensive Care Med (2014) 40:92–95

Paziente con sepsi da Staphylococcus aureus

Terapia empirica in corso: vancomicina

Terapia mirata

Quale antibiotico scegliere?

1 Staphylococcus aureus

Emocoltura

ANTIBIOTICI	Ceppo1	MIC	MIC breakpoints (mg/l)	
			S ≤	R >
Clindamicina	S	≤0.12	0.25	0.5
Daptomicina	S	0.25	1	1
Eritromicina	S	0.5	1	2
Acido fusidico	S	≤0.5	1	1
Gentamicina	S	≤0.5	1	1
Levofloxacina	S	0.5	1	1
Linezolid	S	2	4	4
Oxacillina	S	≤0.25	2	2
Rifampicina	S	≤0.03	0.06	0.5
Teicoplanina	S	≤0.5	4	4
Tetraciclina	S	≤1	1	2
Tigeciclina	S	≤0.12	0.5	0.5
Trimethoprim/Sulfam.	S	≤10	2	4
Vancomicina	S	≤0.5	2	2

Cefazolina (inferenza)

~~a) Vancomicina~~












~~b) Quello con la MIC più bassa (rifampicina)~~

~~c) Quello con la MIC più lontana dal rispettivo breakpoint di sensibilità (oxacillina e teicoplanina)~~

d) Quello raccomandato dalle LG per il trattamento

Sepsi urinaria da Escherichia coli

Emocoltura

<i>ANTIBIOTICI</i>	Ceppo1	MIC
 Amikacina	S	4
 Amoxicillina/A.CLAV.	R	16
Nitrofurantoina	S	<=16
 Cefepime	R	>=64
 Ceftazidima	R	16
 Ciprofloxacina	R	>=4
Colistina	S	<=0,5
 Ertapenem	S	<=0,5
Fosfomicina	S	<=16
 Gentamicina	S	<=1
 Imipenem	S	<=0,25
 Meropenem	S	<=0,25
 Piperacillina/tazobactam	S	8
Trimethoprim/Sulfam.	S	<=20
 Cefotaxima	R	>=64

EUCAST Expert Rules v 3.2

MICs Breakpoints (mg/L)	
S≤	R>
8	16
8	8
64	64
1	4
1	4
0.25	0.5
2	2
0.5	0.5
32	32
2	4
2	4
2	8
8	16
2	4
1	2

EUCAST EXPERT RULE

Ceppi di **E. coli** e
Klebsiella spp.

resistenti a:

- Cefalosporine di III gen. (ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime)
- Cefepime

e sensibili a








-
Piperacillin / tazobactam
e/o

-
Amoxicillina/clavulanato

Sepsi urinaria da Escherichia coli

Quale terapia?

Emocoltura

ANTIBIOTICI	Ceppo1	MIC
Amikacina	S	4
 Amoxicillina/A.CLAV.	R	16
Nitrofurantoina	S	<=16
Cefepime	R	>=64
 Ceftazidima	R	16
Ciprofloxacina	R	>=4
Colistina	S	<=0,5
 Ertapenem	S	<=0,5
ESBL	+	Pos
Fosfomicina	S	<=16
Gentamicina	S	<=1
 Imipenem	S	<=0,25
 Meropenem	S	<=0,25
 Piperacillina/tazobactam	S	8
Trimethoprim/Sulfam.	S	<=20
 Cefotaxima	R	>=64

MICs Breakpoints (mg/L)

S≤	R>
8	16
8	8
64	64
1	4
1	4
0.25	0.5
2	2
0.5	0.5
32	32
2	4
2	4
2	8
8	16
2	4
1	2

EUCAST EXPERT RULE

ESBL producers
sometimes test as
susceptible to β L/ β LI.

The use of these
 β L/ β LI in infections by
ESBL producers has
historically been a
matter of **controversy**.

**A number of studies
have shown that they
may be safe provided
appropriate dosing is
used.**








One publication
indicates that

carbapenem therapy

Sepsi urinaria da Escherichia coli

Quale terapia?

Emocoltura

ANTIBIOTICI	Ceppo1	MIC
Amikacina	S	4
 Amoxicillina/A.CLAV.	R	16
Nitrofurantoina	S	<=16
Cefepime	R	>=64
 Ceftazidima	R	16
Ciprofloxacina	R	>=4
Colistina	S	<=0,5
 Ertapenem	S	<=0,5
ESBL	+	Pos
Fosfomicina	S	<=16
Gentamicina	S	<=1
 Imipenem	S	<=0,25
 Meropenem	S	<=0,25
 Piperacillina/tazobactam	S	8
Trimethoprim/Sulfam.	S	<=20
 Cefotaxima	R	>=64

MICs Breakpoints (mg/L)	
S≤	R>
8	16
8	8
64	64
1	4
1	4
0.25	0.5
2	2
0.5	0.5
32	32
2	4
2	4
2	8
8	16
2	4
1	2

**Opzione 1 (paz critico):
Carbapenemico**

**Opzione 2 (paz stabilizzato, no shock settico), regime carbapenem-sparing:
Piperacillina/tazobactam 4.5g ogni 6h
infusione continua o prolungata**

Terapia antibiotica ragionata della sepsi: *take-home messages*

- Sepsi e shock settico sono **emergenze mediche** e necessitano di trattamento antibiotico tempestivo (entro 1h)
- La terapia antibiotica dovrebbe essere sempre preceduta da prelievo di **appropriate colture**
- Lo spettro della terapia antibiotica empirica deve essere ampio, per garantire copertura anche su patogeni MDR
- Alla terapia empirica deve seguire una **de-escalation (riduzione spettro)** sulla base degli esami colturali (antibiogramma) e/o della evoluzione clinica
- L'antibiogramma è in grado di predire l'efficacia clinica degli antibiotici sul patogeno isolato, ma necessita di corretta interpretazione
- Il valore della MIC non deve essere utilizzato routinariamente per orientare la selezione della terapia (salvo eccezioni)

Studio SEPSI in Medicina Interna



- **Tutti i pazienti consecutivamente ricoverati in reparto in un periodo di almeno 3 settimane (esclusi quelli trasferiti dalla Terapia Intensiva e Sub-intensiva)**
- **Sono arruolati i pazienti con segni clinici, laboratoristici e/o strumentali di infezione, entro 48 h.**

È necessario:

- **Il consenso informato scritto (firmato anche dal medico);**
- **Verrà valutato anche il punteggio SOFA prima dell'infezione. Per ogni dato non noto il punteggio viene considerato 0; 1 punto nell'item**

Obiettivi dello studio (1)



a) *Primario*

Valutare se i pazienti affetti da sepsi secondo i nuovi criteri hanno un *outcome* intraospedaliero (morte o trasferimento in terapia intensiva) peggiore rispetto ai pazienti con infezione ma senza i criteri di sepsi. L'ipotesi è che i pazienti con sepsi abbiano un *end-point* combinato del 16% mentre i pazienti con infezione senza i criteri di sepsi uno del 6%.

Obiettivi dello studio (2)



a) Secondari

1. Valutare la percentuale dei pazienti ricoverati con sepsi rispetto a tutti i pazienti ricoverati.
2. Valutare la mortalità intraospedaliera e il trasferimento in TI dei pazienti con infezione e SIRS (vecchia definizione di sepsi) e fare il confronto con i pazienti con infezione senza SIRS.
3. Caratteristiche cliniche (età, sesso, co-morbidità, sede d'infezione, valore di qSOFA, esami colturali e loro esito, durata della degenza) nei pazienti con sepsi e nei pazienti con infezione senza sepsi.
4. Classi di antibiotici usati come terapia empirica iniziale nel reparto di medicina interna nei pazienti

Criteri di inclusione e di esclusione



1) Criteri di inclusione

Tutti i pazienti di età ≥ 18 anni consecutivamente ricoverati nei reparti di medicina interna toscani aderenti allo studio che siano risultati affetti da infezione e che abbiano fornito il consenso informato alla partecipazione allo studio, fino ad arrivare al numero totale di almeno 466 pazienti.

E' previsto un periodo di arruolamento medio per centro di circa 15 giorni.

2) Criteri di esclusione

Età <18 anni. Sono esclusi dallo studio i pazienti trasferiti in medicina interna dai reparti di terapia

Esiti dello Studio



Lo studio prevede la valutazione di tutti i pazienti ricoverati nei centri di Medicina Interna aderenti.

Verranno arruolati tutti i pazienti con diagnosi di infezione; questi pazienti saranno suddivisi in 2 gruppi in base al valore di SOFA score: gruppo 1 pazienti con sepsi (SOFA score ≥ 2); gruppo 2 pazienti senza sepsi (SOFA score < 2).