



**Presidente
Ercole Concia (Verona)**

**Roseo Hotel Leon d'Oro, Verona
14-16 Marzo 2018**

“Protocolli di terapia antinfettiva in Medicina Interna”

Progetto FADOI per il paziente complesso con infezione

Massimo Giusti



**Presidente
Ercole Concia (Verona)**

**Roseo Hotel Leon d'Oro, Verona
14-16 Marzo 2018**

Il sottoscritto Massimo Giusti

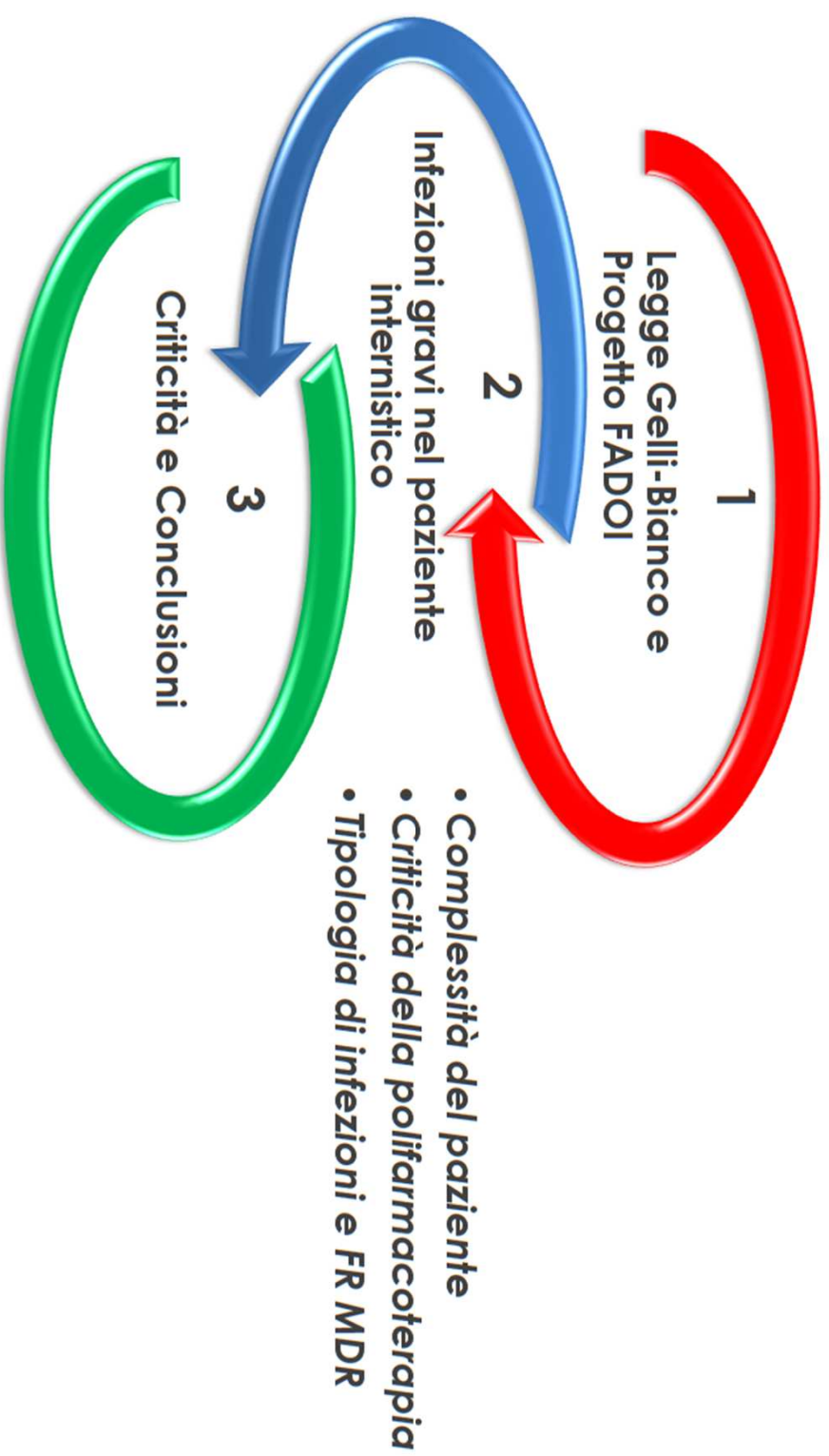
*Ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di interessi, pag 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo
Stato-Regione del 5 novembre 2009,*

dichiara

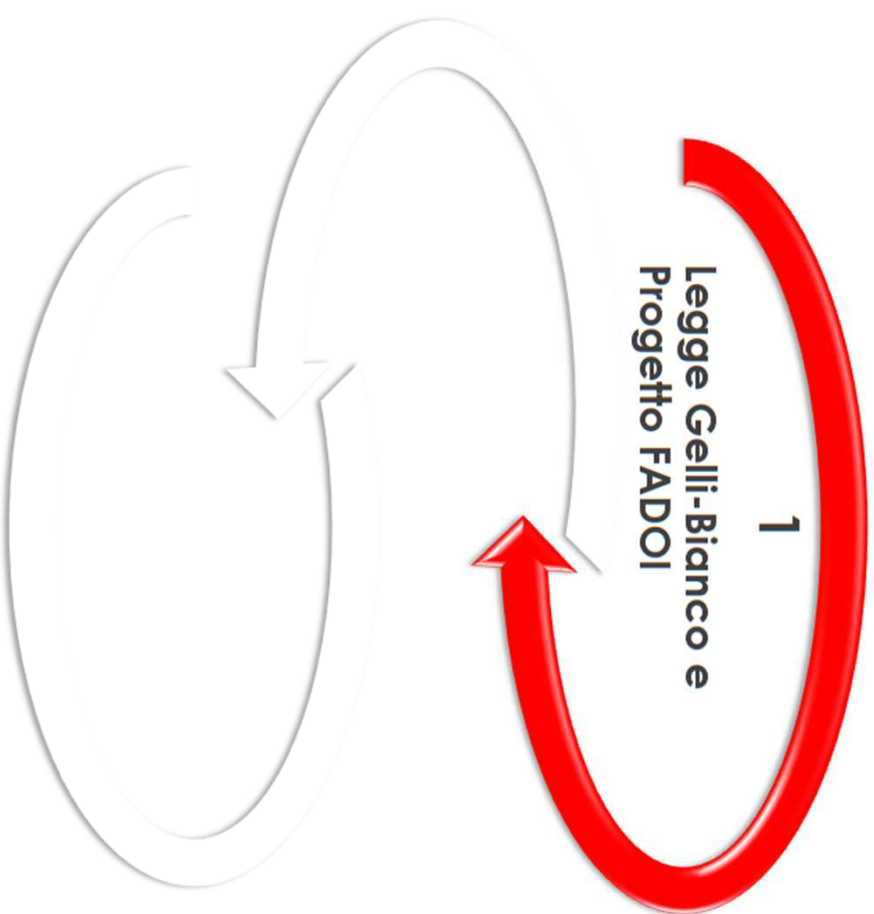
*che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti/indiretti di finanziamento con soggetti portatori di
interessi commerciali in campo sanitario:*

Adisor/consultant: Angelini, Astellas, Basilea, MSD, Sanofi, Zambon

Struttura della relazione



Struttura della relazione



Legge Gelli-Bianco - 1

**Legge 8 marzo 2017 n.24 Gazzetta Ufficiale n. 64 del 17 marzo 2017, ed entrata in vigore il 1 aprile 2017
(Legge Gelli – Bianco)**

“Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni Sanitarie”

articolo 590-sexies "Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario"

Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, **la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida** come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico - assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto".

La norma prevede ***l'esclusione della punibilità*** per omicidio colposo ovvero lesioni personali colpose qualora:

- a) l'evento si sia verificato a causa di ***imperizia***, (restano escluse negligenza e imprudenza), ed a prescindere da qualsiasi gradazione della colpa;
- b) siano state ***rispettate le raccomandazioni contenute nelle linee guida***
- c) le linee guida risultino ***adeguate al caso di specie*** in ragione delle peculiarità che lo stesso presenta.

Legge Gelli-Bianco - 2

A riguardo, l'art. 5 della l. 24/2017 ha stabilito che **le linee guida siano elaborate** da enti e istituzioni pubbliche e private nonché **dalle società scientifiche ... iscritte in un apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute**, che dovrà stabilire in particolare:

- a) i requisiti minimi di **rappresentatività sul territorio nazionale**;
- b) la **costituzione mediante atto pubblico** e le garanzie da prevedere nello statuto in riferimento al libero accesso dei professionisti aventi titolo e alla loro partecipazione alle decisioni, all'autonomia e all'indipendenza, all'assenza di scopo di lucro, alla pubblicazione nel sito istituzionale dei bilanci preventivi, dei consuntivi e degli incarichi retribuiti, alla dichiarazione e regolazione dei conflitti di interesse e all'individuazione di sistemi di verifica e controllo della qualità della produzione tecnico-scientifica;
- c) le procedure di iscrizione nell'elenco nonché le verifiche sul mantenimento dei requisiti e le modalità di sospensione o cancellazione dallo stesso. Le linee guida e gli aggiornamenti saranno quindi integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG), anch'esso disciplinato nei compiti e nelle funzioni con decreto del Ministro della Salute, e pubblicati dall'Istituto superiore di sanità nel proprio sito internet, **previa verifica della conformità della metodologia adottata** a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonché della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni.



Progetto FADOI – Raccomandazioni di terapia antibiotica

Gruppo di progetto FADOI

È un **gruppo multidisciplinare** composto da internisti, infettivologi, microbiologi e farmacologi organizzati in gruppi di lavoro nelle 6 aree previste.

Supporti aggiuntivi:

- medico-legale
- metodologico
- organizzativo e di coordinamento (Centro Studi Fadoi)
- logistico (Planning Congressi S.r.l.)

Obiettivo: formulare “indicazioni/raccomandazioni” di gestione delle infezioni gravi in Medicina:

1. *Diagnostiche microbiologiche con fase pre-analitica*
2. *Diagnostiche strumentali*
3. *Terapia empirica: dose, modalità di somministrazione, de-escalation*
4. *Terapia mirata: dose, modalità di somministrazione, durata*
5. *Follow-up diagnostico-terapeutico*

Ambito di applicazione

1. **Paziente adulto e complesso ricoverato in Medicina Interna** (definizione di paziente “complesso”)
2. **Infezioni gravi:**
 - Batteriemia/sepsi, endocarditi
 - Infezione di cute e tessuti molli
 - Polmoniti
 - IVU
 - Infezione da *Clostridium difficile*
 - Infezioni fungine: lieviti e aspergillosi polmonare “putativa”
3. **Da germi MDR**
4. **Difficoltà diagnostiche**
5. **Difficoltà terapeutiche**

Tipo di documento

1. *Evidence-based guidelines*
2. *Position paper*
3. **Consensus** - Raccomandazioni consensus-based delle società scientifiche FADOI; FIMUA; AMCLI, SITA, SIC. Prodotto sviluppato da un gruppo indipendente di esperti, solitamente multidisciplinare, convocato per esaminare la letteratura di ricerca allo scopo di far progredire la comprensione di un problema, una procedura o un metodo.
 - in assenza di evidenze è espressione dell'accordo tra la maggioranza dei partecipanti
 - con integrazione anche delle obiezioni della minoranza
 - decisione finale ACCETTABILE da tutti
 - ... anche senza soddisfare interamente le preferenze di ognuno

Metodologia

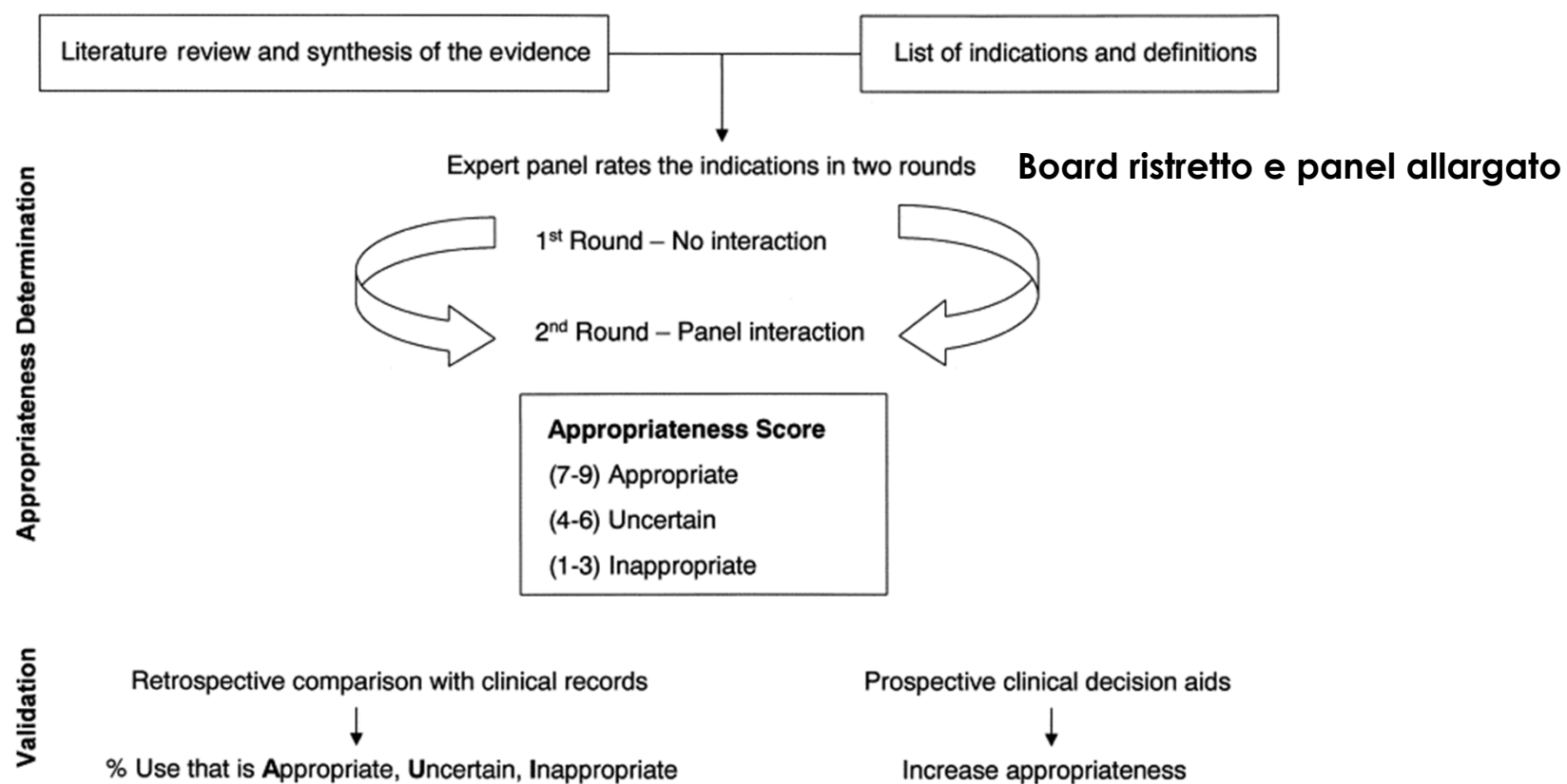
Metodo RAND

Prevede la valutazione, da parte di un panel di esperti multidisciplinare, della APPROPRIATEZZA di una serie di "procedure" diagnostiche e terapeutiche in base al quadro clinico del paziente, in situazioni in cui l'evidenza scientifica è sub-ottimale

Quanto se d'accordo con questa raccomandazione?
Oppure
Con che forza raccomandaresti questa procedura?

	Per nulla			indifferente			Completamente		
Raccomandazione	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Elemento 1	X								
Elemento 2					X				
Elemento 3									X
Elemento 4			X						

Fasi del metodo RAND



Esempio di raccomandazione

Area: batteriemie

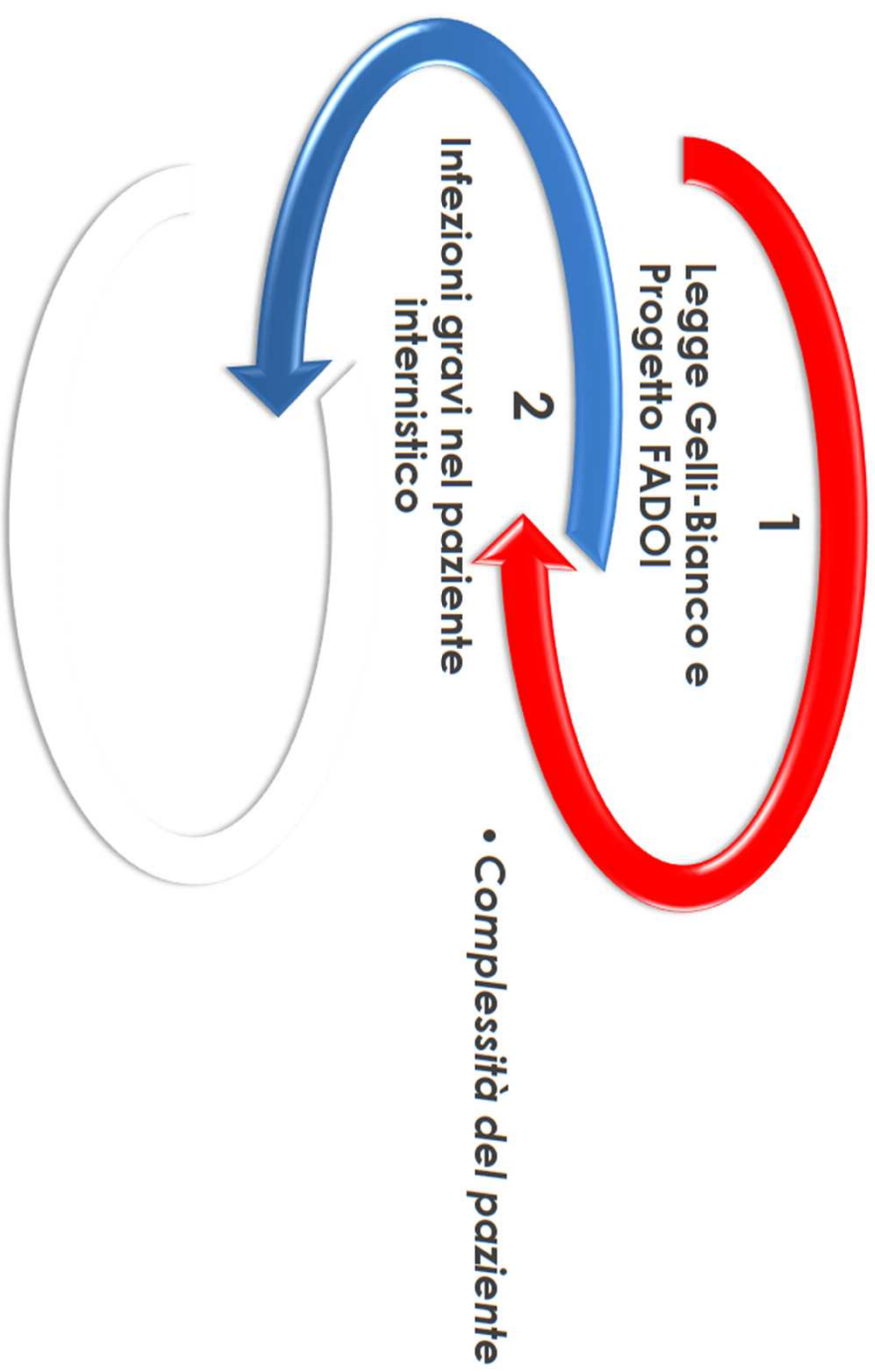
Sottocapitolo: diagnosi

Tipo di dichiarazione: raccomandazione basata sulle prove

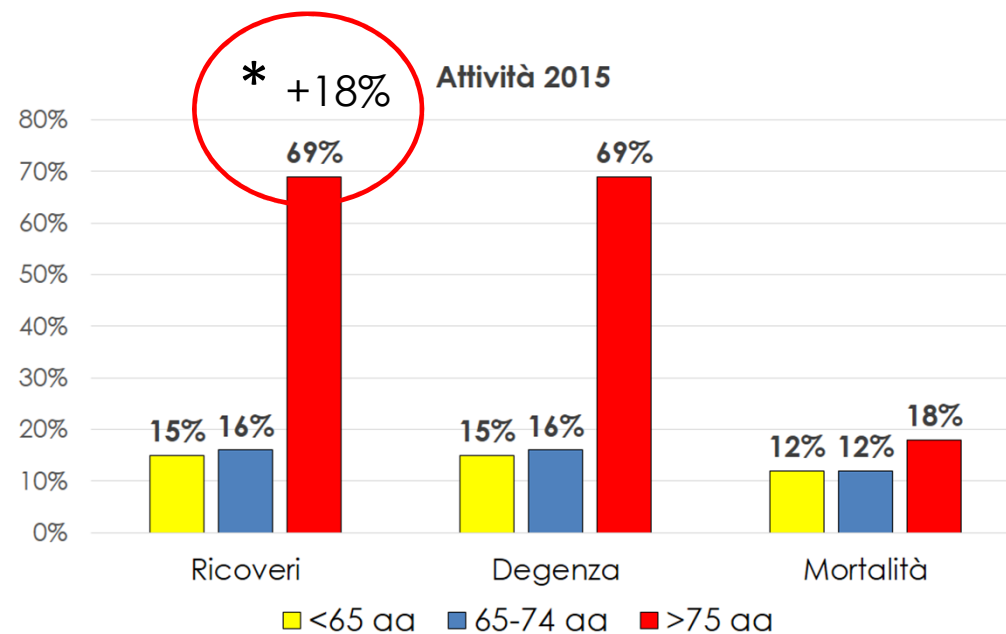
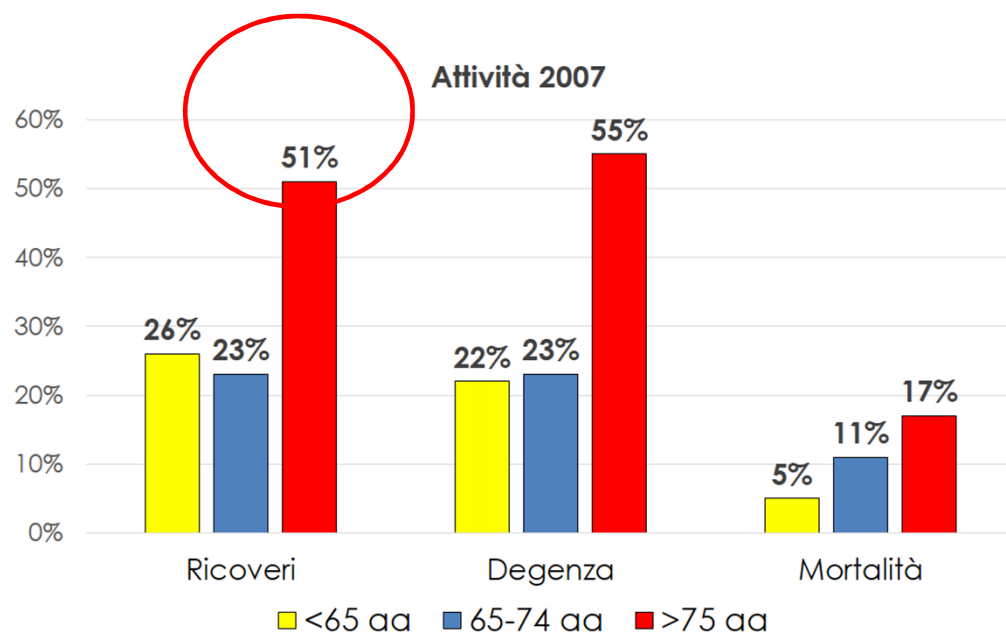
Dichiarazione: Nel paziente con segni e sintomi di infezione, è appropriato eseguire almeno due emocolture, ciascuna delle due sia per aerobi sia per anaerobi.

Riferimenti bibliografici: *J Clin Microbiol.* 2007 Nov;45(11):3546-8. Epub 2007 Sep 19. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? Lee A1, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881544>

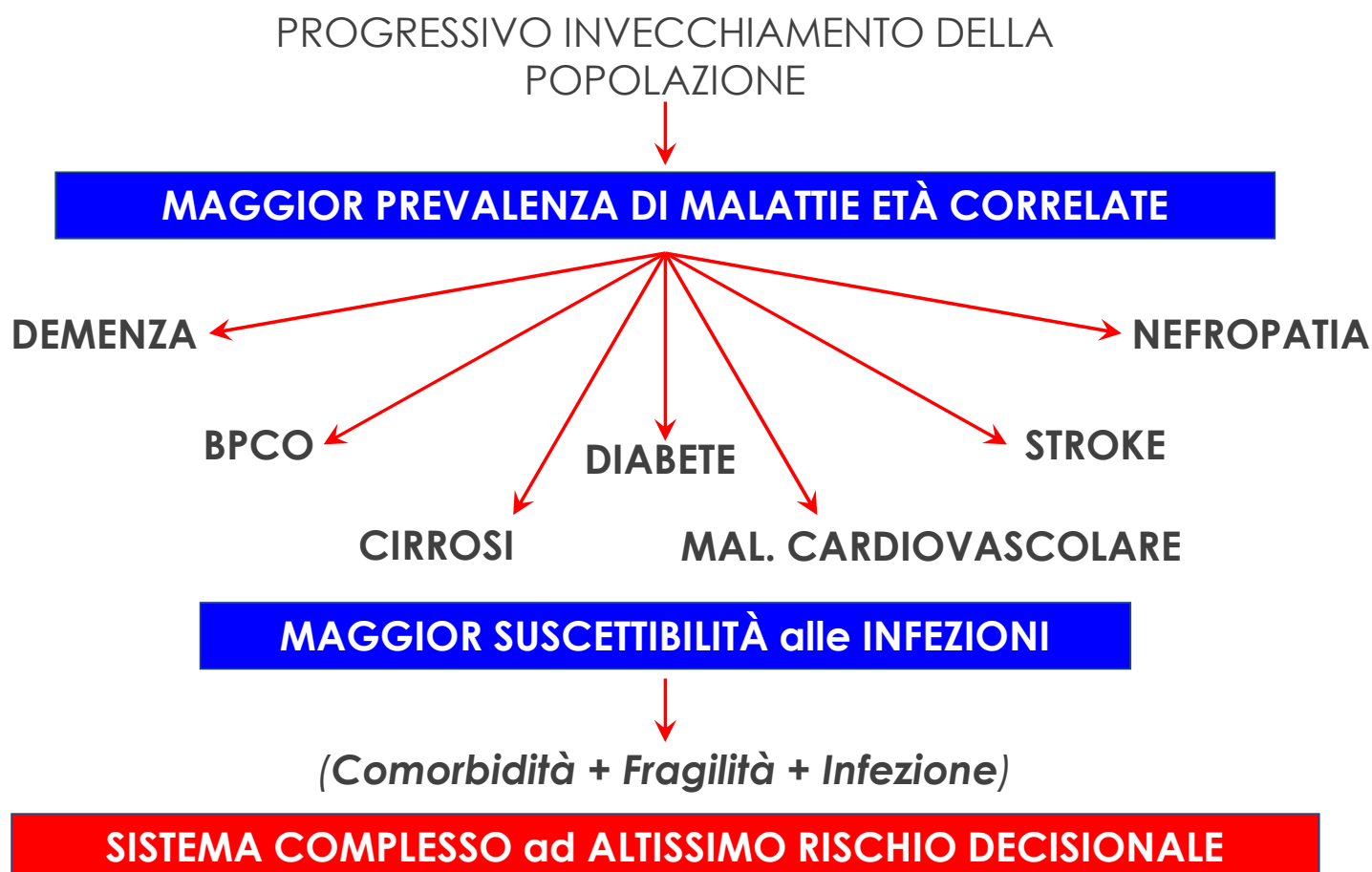
Struttura della relazione



Ricoveri, degenza, mortalità per fasce di età in Medicina Interna



Età, comorbidità e infezioni



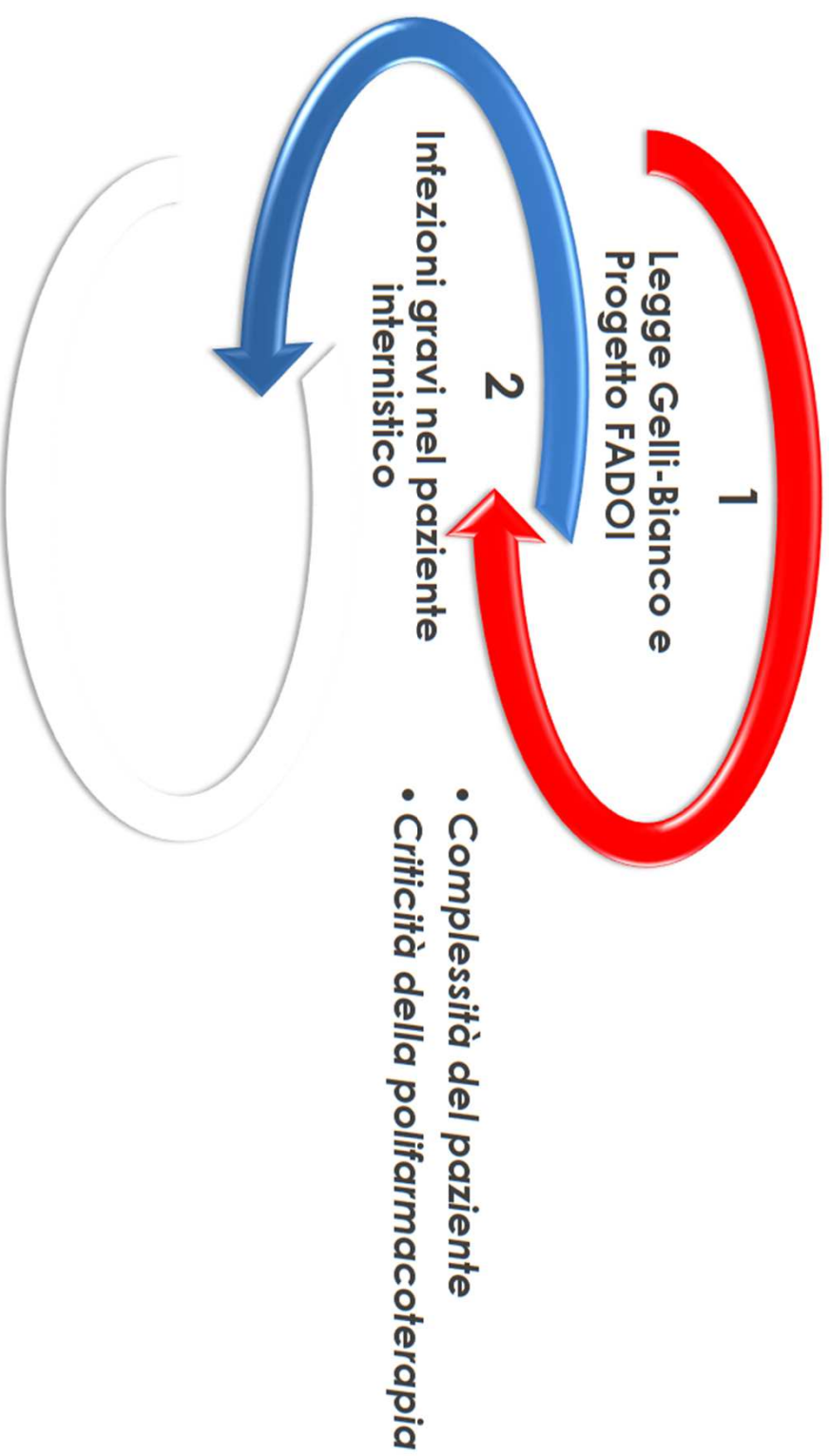
Comorbilità e multimorbilità in Medicina Interna

- ❑ Fenomeno sempre più **diffuso ed in progressivo aumento**
- ❑ **Valore prognostico** rispetto alla sopravvivenza e allo stato funzionale.
Correlato ad indicatori prognostici quali:
 - la durata della **degenza**
 - i **costi**
 - l'**outcome**
 - la **sopravvivenza**
- ❑ Fattore di **esclusione** dai grandi trial, ma assai comune nella pratica

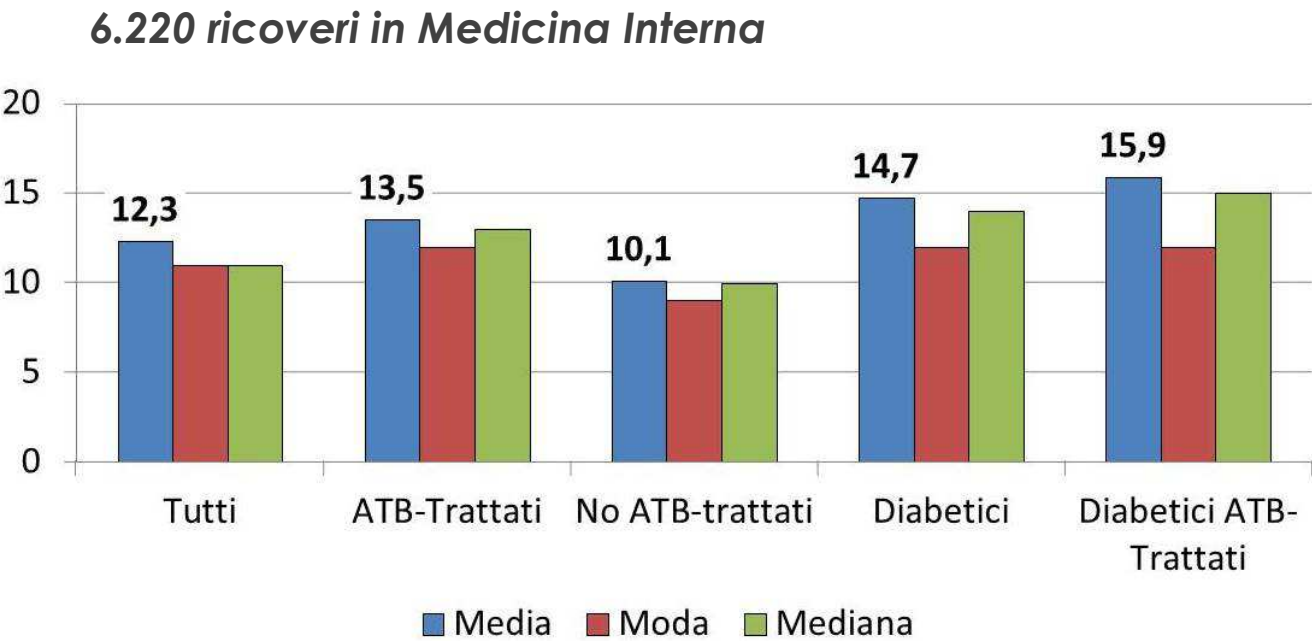
Criticità del paziente complesso, internistico, comorbido ed anziano

- ❑ **Linee guida:** specifiche per ciascuna patologia, spesso **inapplicabili** a pazienti anziani con multiple comorbidità.
- ❑ Col progresso crescono **aspettative** di pazienti e familiari:
 - o contenziosi e medicina difensiva
- ❑ **Difficoltà della diagnosi:**
 - o Atipicità della sintomatologia e dell'obiettività
 - o Limitata collaborazione alle indagini diagnostiche e rischi da indagini invasive
- ❑ **Attenzione terapeutica globale** e non solo sulla patologia acuta:
 - o Le conoscenze di farmacologia e tossicologia nell'anziano sono limitate
 - o ADR interpretate erroneamente come nuove malattie da trattare con ulteriori farmaci.

Struttura della relazione

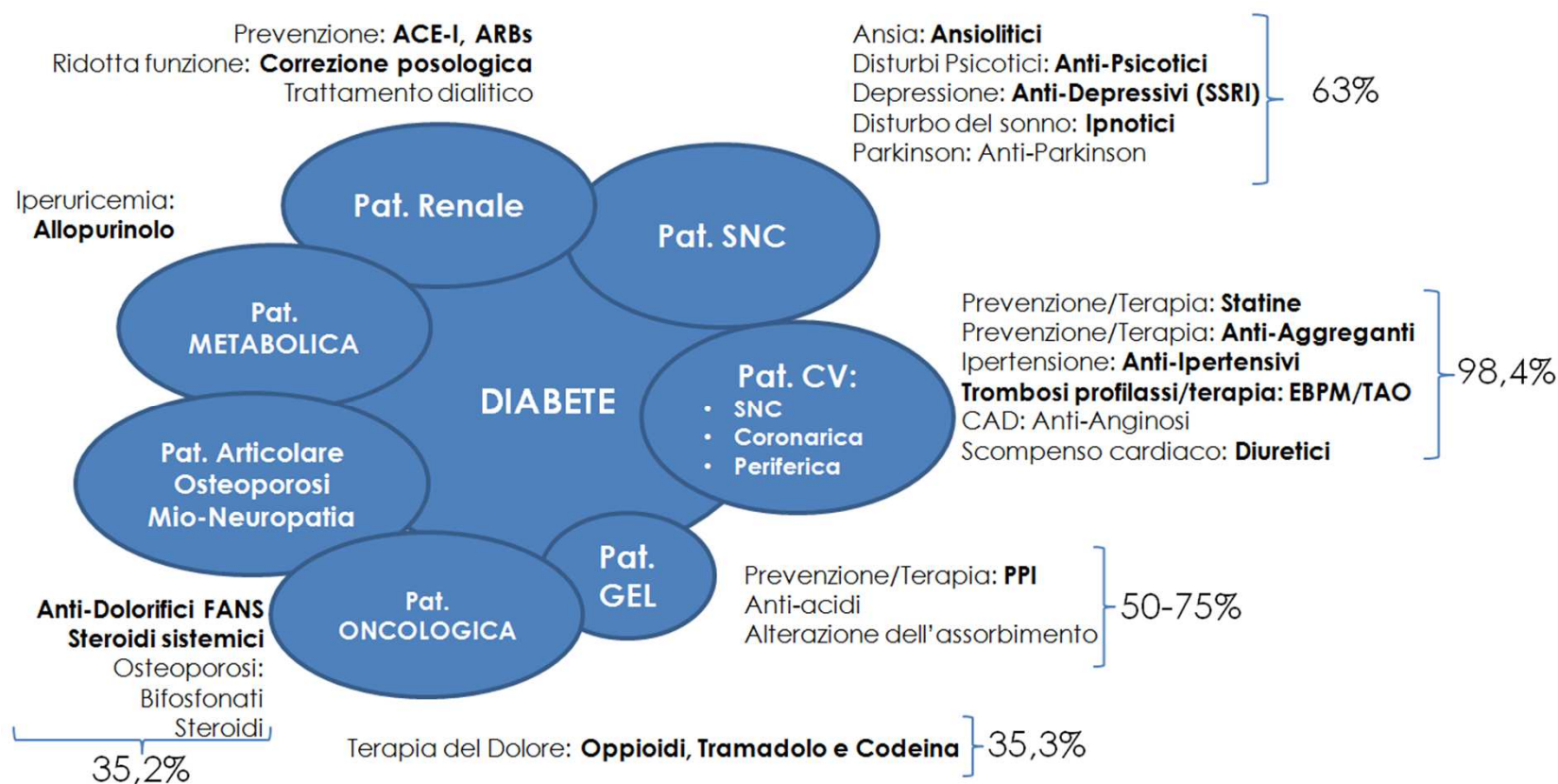


POLI-FARMACOTERAPIA: n° di principi attivi durante il ricovero in Medicina Interna



Rischio di interazioni farmacologiche nel paziente politrattato

Paziente Diabetico Anziano in Medicina Interna per Infezione



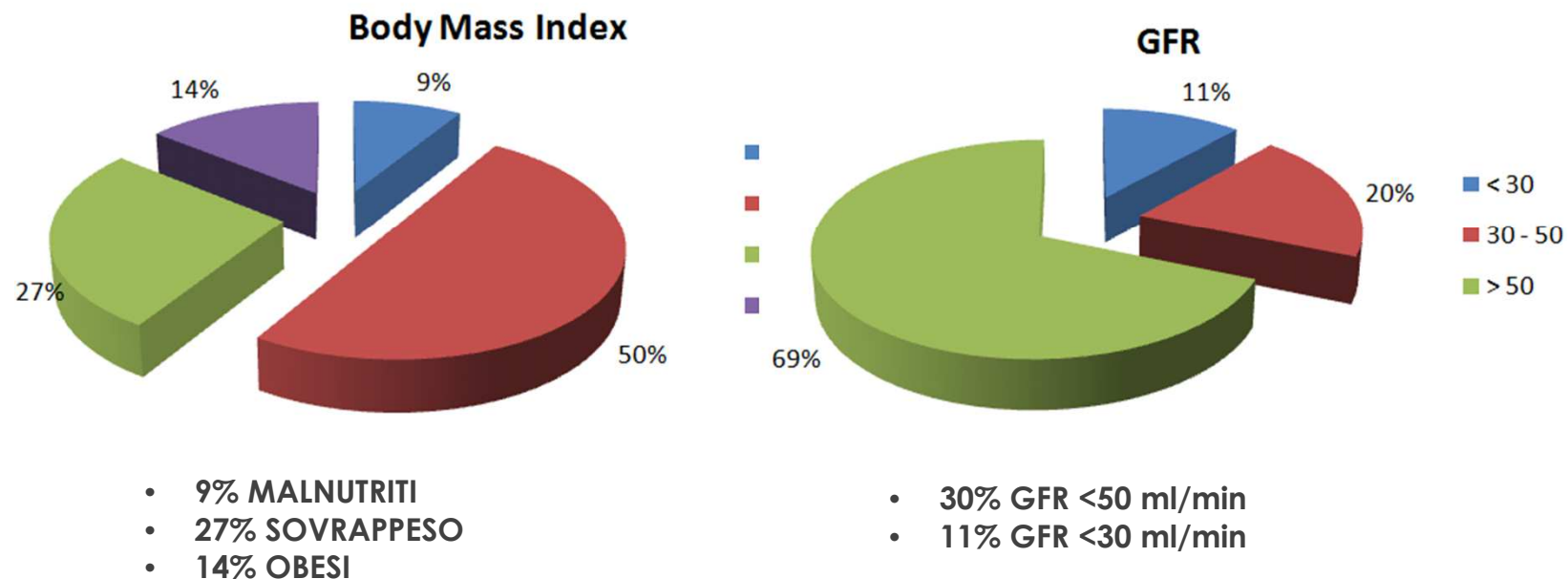
Dott. M. Giusti - Medicina Interna San Giovanni Bosco – Torino

6117 pazienti di cui 1845 Diabetici (31,1% trattati con ipo-orali, 68,9% trattati anche o con Insulina)

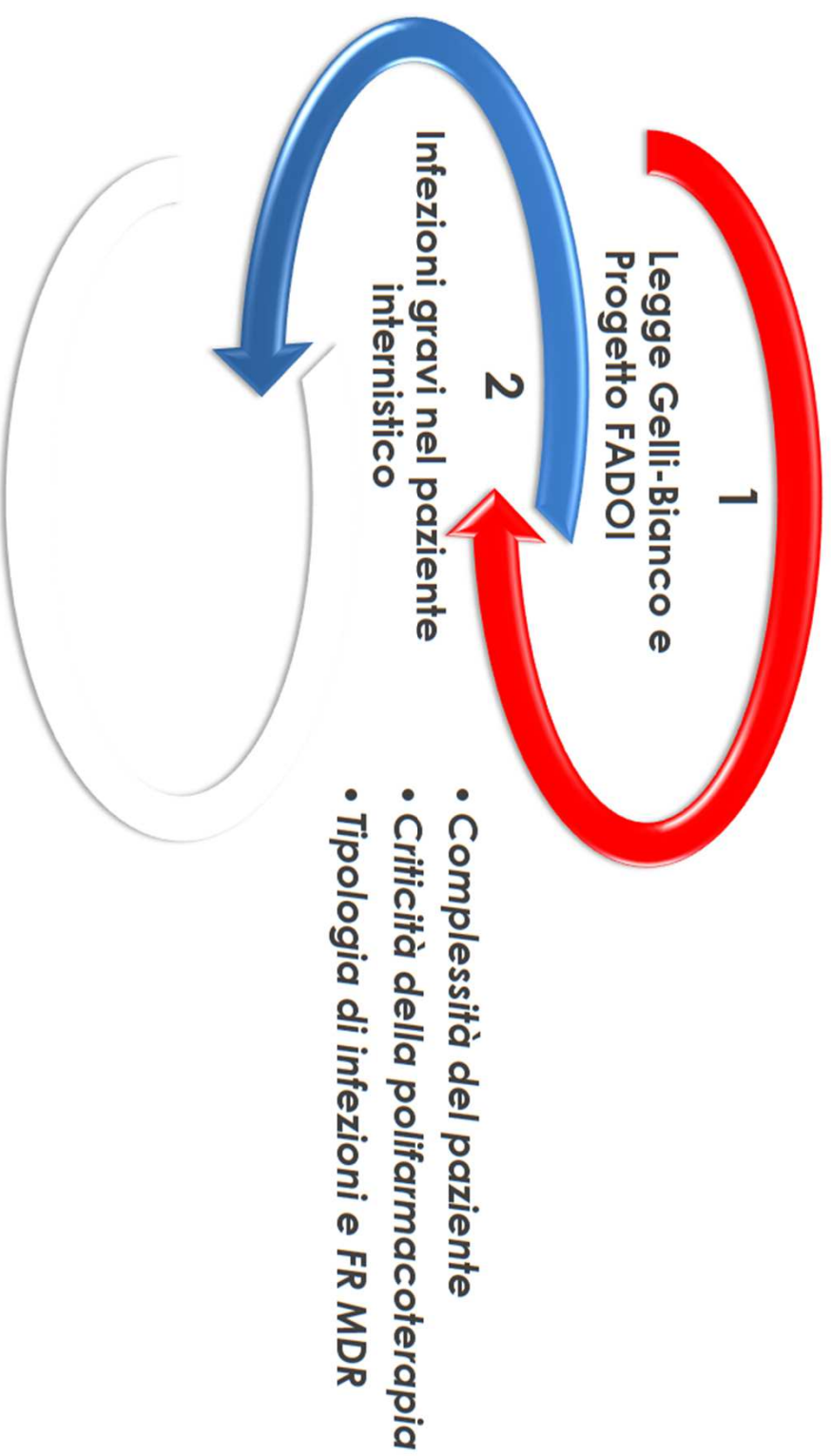
Media farmaci per paziente 14,1 (vs 12,1 media generale) - 69,8% trattati con ATB (vs 60% media generale)

Comorbidità e complessità paziente internistico

1052 ricoveri consecutivi in Medicina Interna

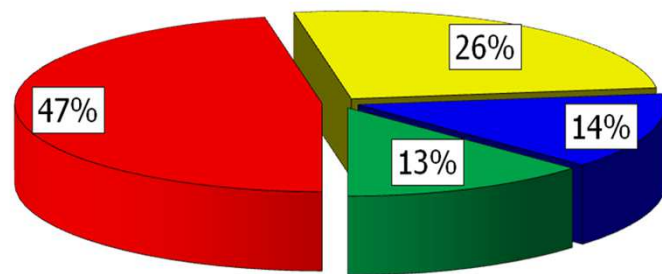


Struttura della relazione



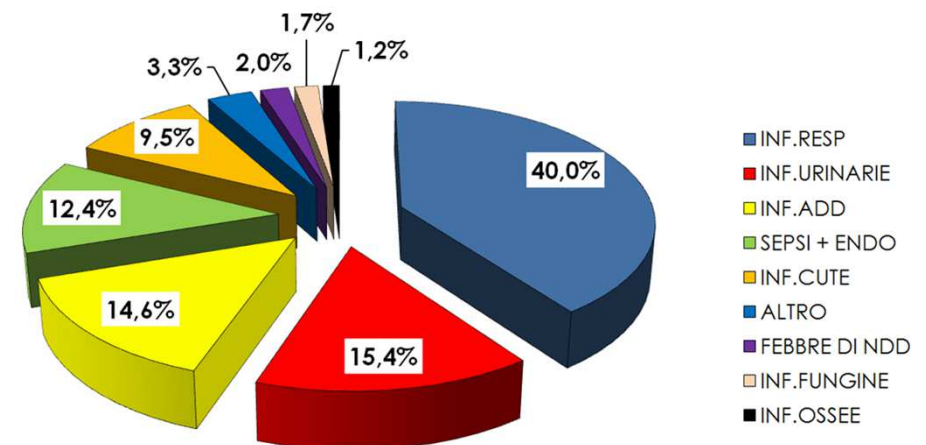
Infezioni nel paziente anziano e nel paziente ricoverato in Medicina

Infezioni nell'anziano



■ IVU ■ IBVR ■ Cute-TM ■ Altro

Indicazione a terapia ATB (1.076 pazienti)



■ INF.RESPIR
■ INF.URINARIE
■ INF.ADD
■ SEPSI + ENDO
■ INF.CUTE
■ ALTRO
■ FEBBRE DI NDD
■ INF.FUNGINE
■ INF.OSSEE

Report Prisma – Terapia antibiotica 2017

- Gavazzi G et al. Lancet Infect Dis 2002;2(11):659-666.
- High KP Lancet Infect Dis 2002;2(11):655.
- Konrat C. Antibiotiques 2008; 10: 16-24
- Italian Journal of Medicine 2007;(1)2 Suppl:III-IV

Infezioni della cute e dei tessuti molli in Medicina

- Le infezioni della cute e tessuti molli sono un gruppo molto eterogeneo di infezioni:
 - o Da forme lievi localizzate e forme gravi, estese e profonde a rischio di morte
 - o Le LG ABSSSI non rispecchiano le esigenze del paziente internistico

Limiti: definizione di gravità e di profondità

Esclusione:

- lesioni $<75 \text{ cm}^2$, $<30\%$ degli ascessi
- Infezioni del piede diabetico (*9% casistica di 12 mesi*)
- Fascite necrotizzante
- Ulcere da pressione (*24% casistica di 12 mesi*)
- Infezione del sito d'inserzione CVC

Polmoniti nel paziente anziano ricoverato in Medicina

- Non si è ridotta la frequenza
- Non si sono ridotte la mortalità né la letalità
- Si è modificata in parte l'eziologia (MDR)
- Profondamente cambiata l'epidemiologia
 - o Pazienti più anziani, con molti fattori di rischio (comorbidità, rischio ab ingestis, immunodepressione, recenti ospedalizzazioni e trattamenti antibiotici)

Obiettivi:

1. Corretta diagnosi (clinica e microbiologica)
2. Valutazione della gravità e del setting di cura (scores di gravità)
3. Trattamento ATB appropriato

Batteriemie - Sepsi - Endocarditi

The **SNOOPII study** on bloodstream infections: data from FADOI



31 internal medicine units from 14 different Italian regions was conducted from March to December 2012



TABLE 2. Main Isolates at Blood Cultures

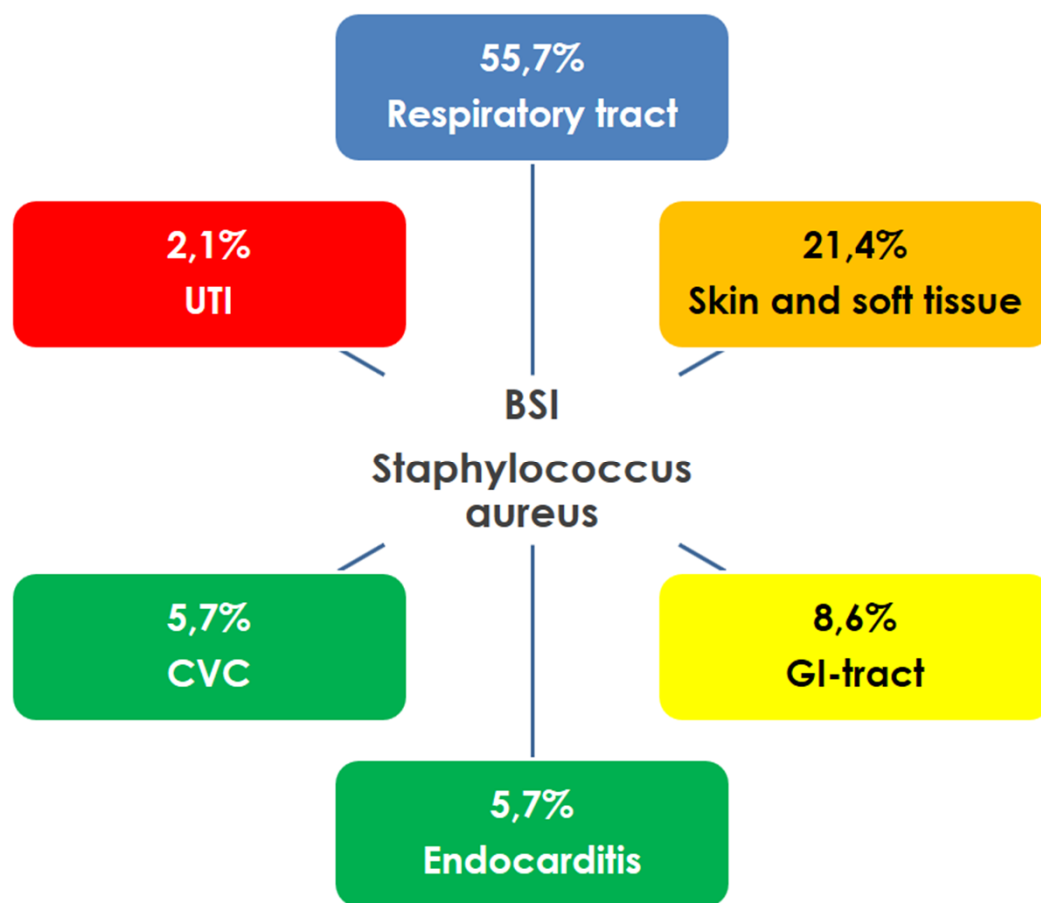
Isolate or Micro-organism	N (%)
<i>Escherichia coli</i>	184 (29.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	75 (12.0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	75 (12.0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	46 (7.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36 (5.8)
<i>Staphylococcus hominis</i>	29 (4.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	13 (2.1)
<i>Proteus mirabilis</i>	10 (1.6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (1.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (1.4)

533 bloodstream infections from different region of Italy

- 48,5% (259) BSI due to *Gram-POSITIVE* bacteria
- 47,4% (253) BSI due to *Gram-NEGATIVE* bacilli
- 0,02% (12) BSI due to *FUNGI*
- 0,016 (9) *MIXED* BSI

Mazzone A et al. Medicine (Baltimore). 2016;95:e2124.

BSI due to *Staphylococcus aureus*: source of infection



SNOOPII study 30-day mortality 10%

Source	<i>S.aureus</i> n. (%)	MRSA n. (%)	MSSA n. (%)
BSIs	465 (18.3)	183 (39)	282 (61)
LRTIs	451 (17.7)	184 (41)	267 (59)
SSTIs	768 (30.2)	273 (35.5)	495 (64.5)
other	857 (33.8)	270 (31.5)	587 (68.5)
TOT.	2541	910 (35.8)	1631 (64.2)

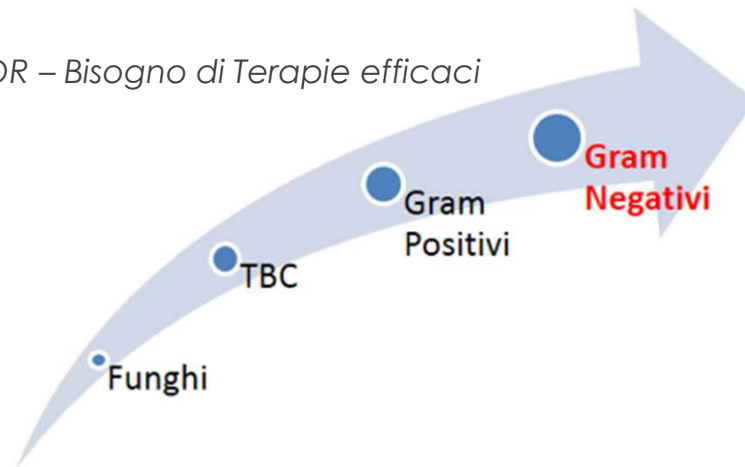
Italia 2012:

- SA 11,6% di tutti i 21.873 patogeni isolati.
- **MRSA/SA 35,8%**
- **Medicina Interna >50%**

Mazzone A et al. Medicine (Baltimore). 2016;95:e2124.

Il bisogno insoddisfatto di una terapia efficace

MDR – Bisogno di Terapie efficaci



1. I batteri Gram-negativi sono altamente adattivi, spesso dotati di meccanismi multipli di resistenza
2. La pressione antimicrobica favorisce l'amplificazione dei batteri Gram-negativi resistenti
3. L' antibiotico-resistenza aumenta in assenza di terapie efficaci
4. Le caratteristiche dei batteri Gram negativi associate all'assenza di nuovi farmaci, hanno creato una "tempesta perfetta".

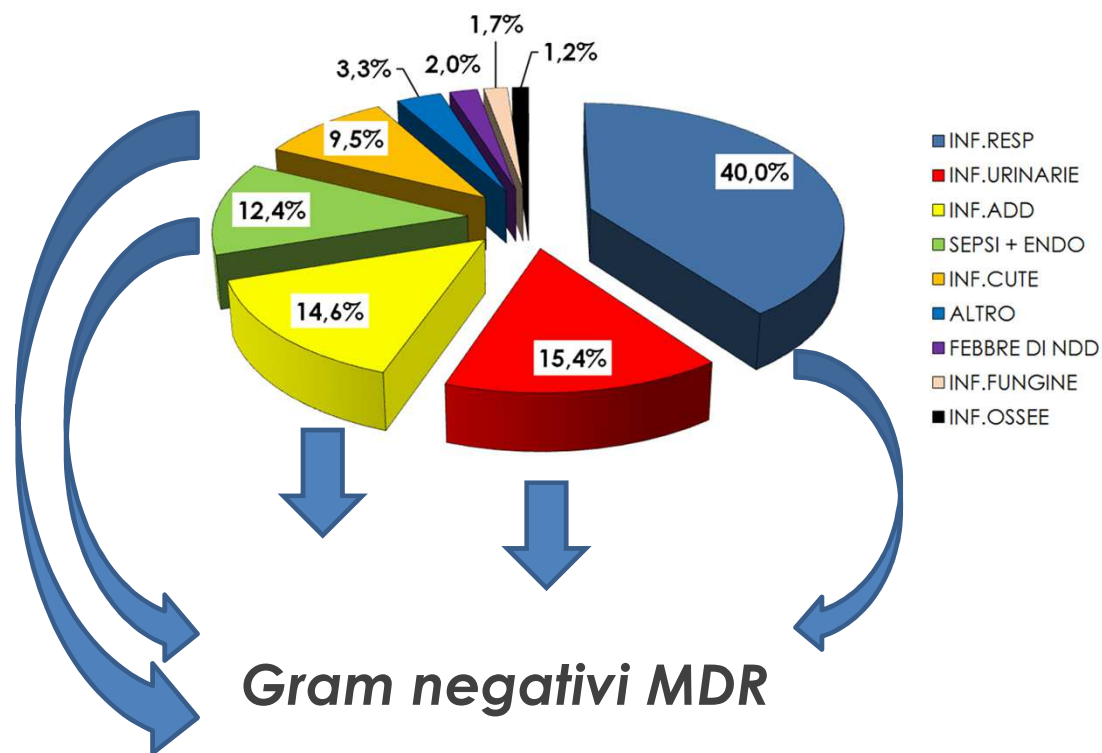
Hersh et al. Clin Infect Dis. 2012;54:1677-8.
Peleg and Hooper. N Engl J Med. 2010;362:1804-13.

**ESBL e KPC in
costante
aumento in
Medicina**

**Necessaria
appropriatezza
d'uso dei nuovi
ATB**

Infezioni in Medicina Interna: i Gram negativi MDR

Infezioni in Medicina Interna: 1.076 pazienti 2017



Gli studi clinici sono pochi e limitati
Spesso sono esclusi pazienti con:

- infezioni gravi e
- comorbidità multiple

Report Prisma ATB 2017 San Giovanni Bosco di Torino

Germi MDR: perché sono importanti?

**Clinicamente
indistinguibili**

- Test diagnostici rapidi

**Maggior rischio di
terapia inappropriata**

- Degenza, mortalità e costi maggiori

**Opzioni terapeutiche
limitate**

- Decalation

Epidemiologia variabile

- **Conoscenza epidemiologia locale**

Siegel et al, Management of multidrug-resistant organisms in healthcare setting, CDC, 2006

Fattori di rischio MDR

FR ESBL community	FR ESBL Hospital	FR CRE Hospital
Age > 70 aa	Local prevalence outbreak	Local prevalence outbreak
Diabetes mellitus	Prolonged hospitalization	Age > 70 aa
Charlson index >3	Invasive procedures (>MV)	Charlson index >3
Previous hospital admission	Previous colonization ESBL	Invasive procedures (CVC, endoscopy)
Transfer from another healthcare facility	Previous use of ATB**	Previous use of ATB**
Use of a urinary catheter		
Recurrent or obstructive UTIs		
Previous use of ATB*		
Recent travel from high-endemic area		

*Aminopenicillins, CEF, FQ **CEF, FQ , carbapenems
 CRE, carbapenemase resistant *Enterobacteriaceae*; CVC, central venous catheter;
 ESBL, extended spectrum β lactamase;
 MV, mechanical ventilation; UTIs, urinary tract infections

Fattori di rischio MDR

FR ESBL community	FR ESBL Hospital	FR CRE Hospital
Age > 70 aa §	Local prevalence outbreak §	Local prevalence outbreak §
Diabetes mellitus §	Prolonged hospitalization §	Age > 70 aa §
Charlson index >3 §	Invasive procedures (>MV)	Charlson index >3 §
Previous hospital admission §	Previous colonization ESBL §	Invasive procedures (CVC, endoscopy)
Transfer from another healthcare facility §	Previous use of ATB** §	Previous use of ATB** §
Use of a urinary catheter §		
Recurrent or obstructive UTIs §		
Previous use of ATB* §		
Recent travel from high-endemic area		

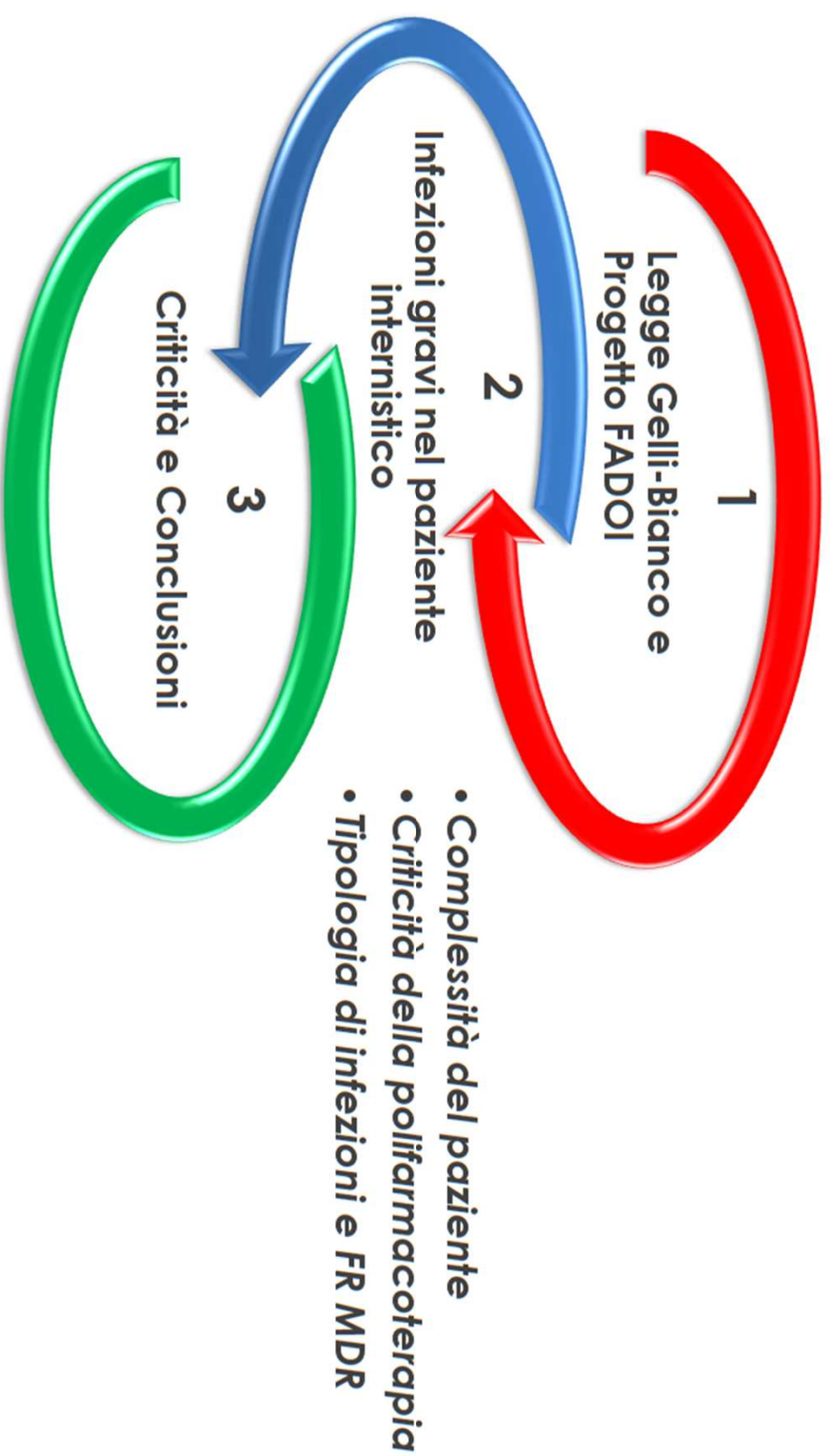
*Aminopenicillins, CEF, FQ **CEF, FQ, carbapenems

CRE, carbapenemase resistant *Enterobacteriaceae*; CVC, central venous catheter;

ESBL, extended spectrum β lactamase;

MV, mechanical ventilation; UTIs, urinary tract infections

Struttura della relazione



Criticità - 1

Epidemiologica

- **Assenza di strumenti validi** che ci aiutino a distinguere il paziente veramente a rischio MDR che meriti una terapia empirica più aggressiva (rischio di sovra o sottostima)
- Farsi guidare dalla **gravità clinica è sufficiente**? Del paziente o della patologia?

Terapeutica

- Dobbiamo **migliorare l'identificazione eziologica per essere più mirati nella terapia**. L'appropriatezza è fondamentale!
- **L'attenzione terapeutica** nel paziente internistico con infezione deve essere **globale**:
 - ✓ occorre sempre valutare le priorità di trattamento. Non è facile.
- Dobbiamo curare la **modalità di somministrazione e i dosaggi** (es. dose di carico)

Criticità - 2

Criticità delle raccomandazioni

Le raccomandazioni vogliono essere un **supporto e non un condizionamento**

Le raccomandazioni devono essere **pratiche ed applicabili in tutti i contesti** della Medicina Interna

Scelta dei termini corretti nel formulare la raccomandazione:

- o Necessario
- o Utile
- o Vantaggioso

Conclusioni e considerazioni

1. **Le infezioni nel paziente complesso della Medicina Interna** hanno ancora pochi dati epidemiologici e la terapia ha ancora poche evidenze, a fronte di:
 - o Incremento delle infezioni come cause di **ricovero in Medicina**
 - o Incremento del rischio di **infezioni correlate all'assistenza**



Nei pazienti internistici le **LG per patologia** sono spesso inapplicabili per cui l'internista deve **decidere senza il supporto di prove**

2. **Quando l'infezione è l'ineluttabile complicanza in uno stato di complessa comorbidità:**
 - o è appropriato non essere aggressivi o addirittura desistere?
 - o Sono possibili raccomandazioni per la desistenza terapeutica di un'infezione?

