

I programmi di *stewardship* degli antimicrobici:
tra teoria e realtà



IL PRONTUARIO OSPEDALIERO DEGLI
ANTIMICROBICI:

E' NECESSARIA UNA RIVISITAZIONE CULTURALE ?

Giovanna Scroccaro

Direttore Dipartimento farmacia AO Verona – ASL 21

PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

ANTIMICROBICI GENERALI PER USO SISTEMICO

Spesa lorda classe A-SSN (milioni di €)	1.324
% sul totale	10,4
Δ % 2007/2006	-7,6
DDD/1000 ab die classe A-SSN	24,5
% sul totale:	2,8
Δ % 2007/2006	2,3
Dati regionali di classe A-SSN	
Range spesa lorda pro capite (€):	11,9 – 33,7
Range DDD/1000 ab die:	13,6 – 35,5



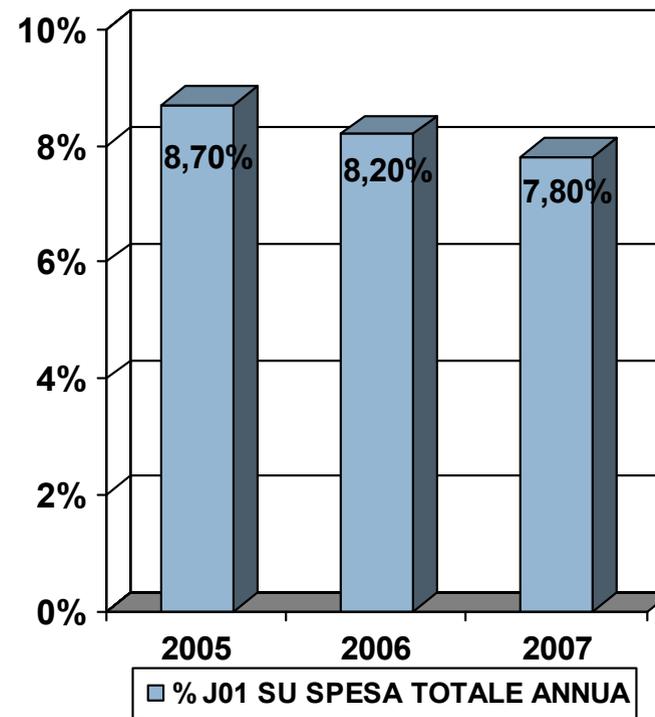
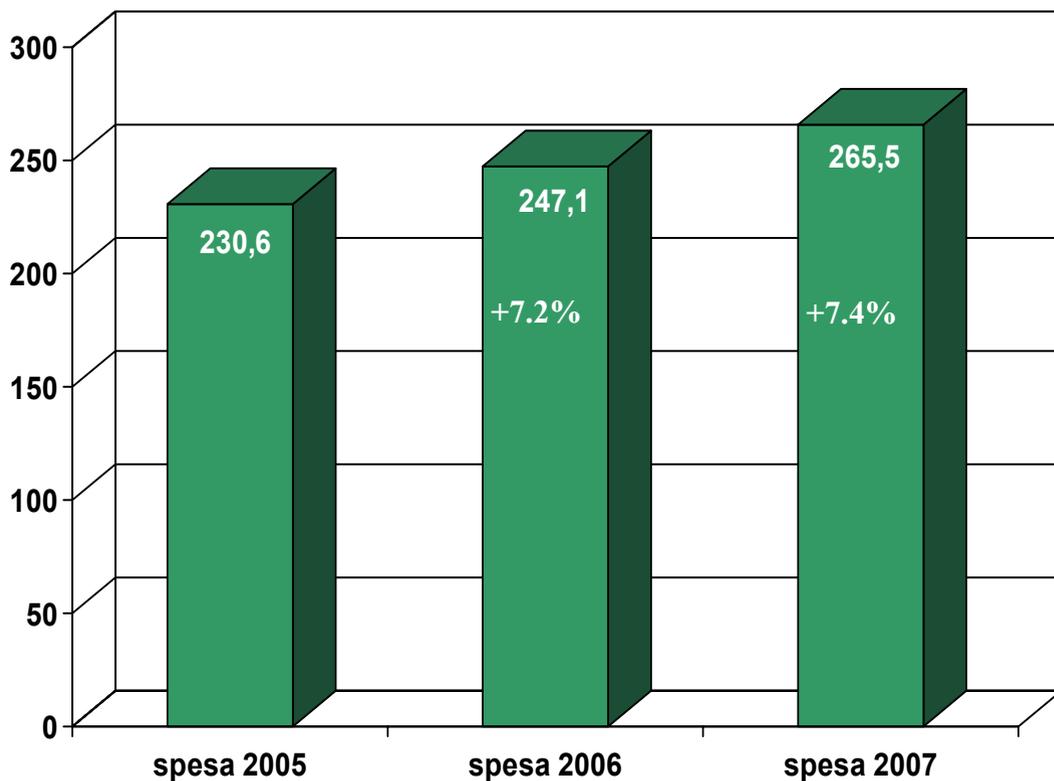
I liv. ATC	Sottogruppi	Spesa pro-capite	DDD/1000 ab die	Δ % 2007 - 2006			Δ % Costo medio DDD	
				spesa	DDD	prezzi mix		
Totale nazionale		215,0	880,5	-5,5	3,4	-6,9	-1,8	-8,5
J - Antimicrobici per uso sistemico		22,4	24,5	-7,0	3,0	-8,3	-1,5	-9,7
→	Macrolidi e lincosamidi	4,9	4,7	-3,7	1,6	-4,3	-1,0	-5,3
→	Chinoloni	4,4	3,4	-2,3	2,8	-6,9	2,1	-5,0
→	Ass di penicilline e penicilline res β lattamasi	3,1	7,3	-14,4	12,8	-22,7	-1,9	-24,1
	Cefalosporine orali	2,5	2,1	-7,5	-5,6	-2,8	0,8	-2,1
	Cefalosporine im/ev III-IV gen	2,1	0,4	-0,6	4,4	-3,9	-0,8	-4,7
	Antimicotici sistemici	1,7	0,8	-19,1	-3,9	-16,7	1,1	-15,8
	Altri antivirali	0,9	0,2	-9,9	-2,4	-4,0	-3,8	-7,7
	Altri antibatterici	0,9	0,3	-6,3	-0,3	-6,0	0,0	-6,0
	Penicilline ad ampio spettro e penicilline sensibili alle be	0,7	4,3	-7,7	-2,0	-4,0	-1,8	-5,8
	Immunoglobuline	0,4	<0,05	7,3	-3,4	0,0	11,1	11,1
	Glicopeptidi	0,2	<0,05	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1
	Aminoglicosidi	0,1	<0,05	-10,0	-6,7	-2,9	-0,7	-3,6
	Nucleosidi e nucleotidi in della transcriptasi inversa	0,1	<0,05	-26,1	-24,2	-2,6	0,0	-2,6
	Cefalosporine im/ev II gen	0,1	0,1	-18,7	-13,5	-4,0	-2,2	-6,1
	Sulfonamidi e trimetoprim	0,1	0,4	-6,9	-6,4	-0,1	-0,4	-0,5
	Tetracicline	0,1	0,3	-9,2	-4,8	-4,0	-0,7	-4,6
	Carbapanemi	<0,05	<0,05	0,2	7,2	-6,5	0,0	-6,5
	Cefalosporine im/ev I gen	<0,05	<0,05	-12,4	-9,3	-4,0	0,7	-3,4
	Altri	0,1	0,2	-2,7	4,1	-2,6	4,1	7,5

Spesa ospedaliera classe J01 (in milioni di euro) nel periodo 2005-2007



Progetto SIFO-IMS:
osservatorio consumi
ospedalieri

ims

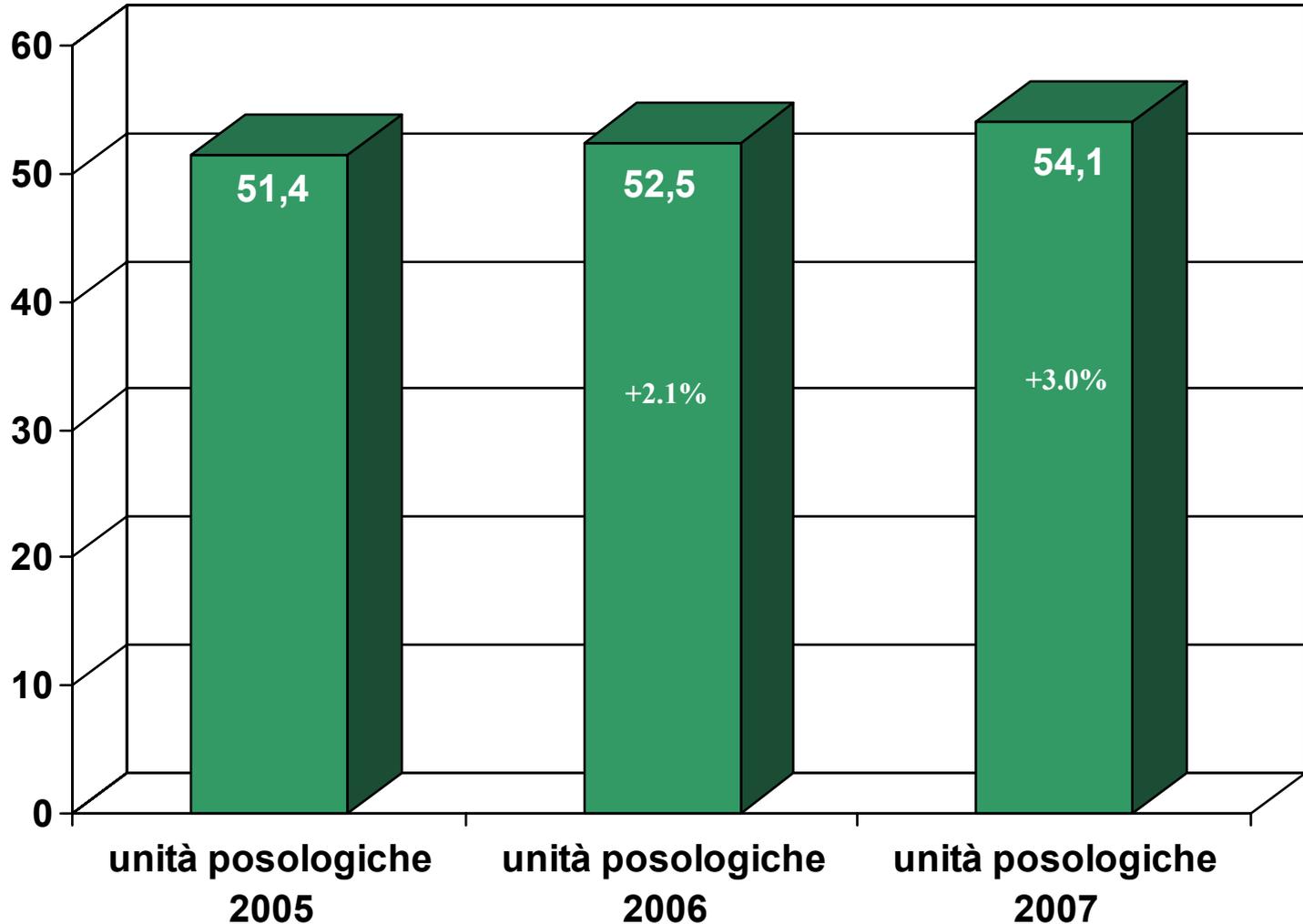


Trend di consumo complessivo (in milioni di unità) nel periodo 2005-2007, classe J01

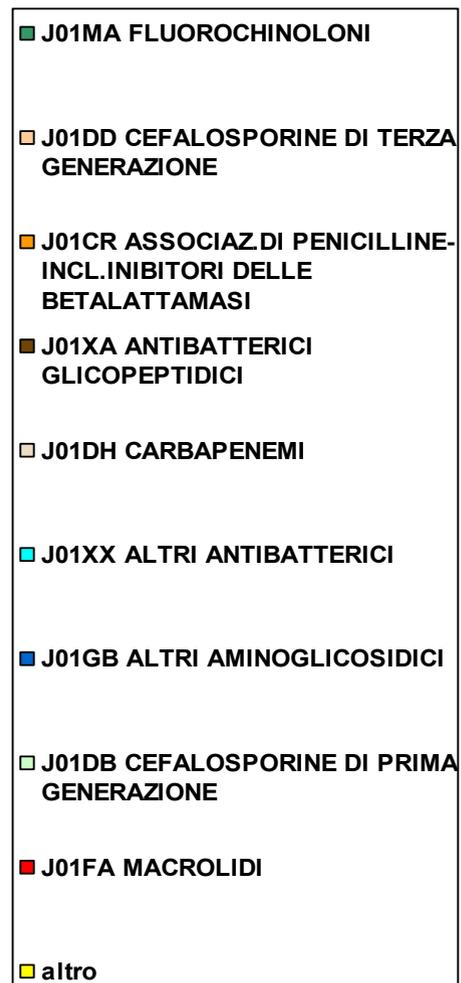
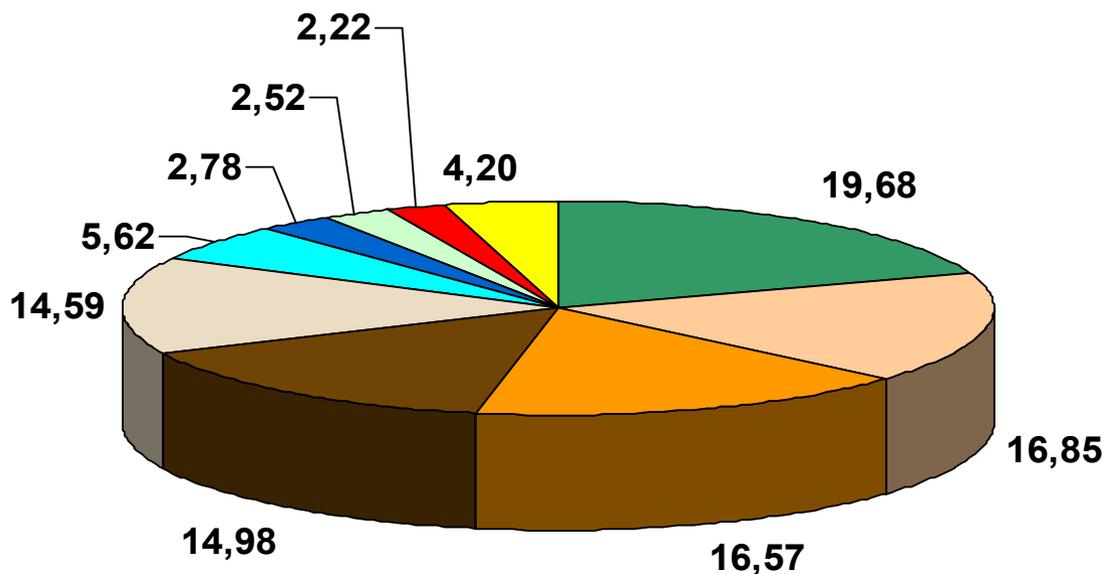


Progetto SIFO-IMS:
osservatorio consumi
ospedalieri

ims®



Percentuale di spesa per IV livello ATC sul totale della classe J01, anno 2007

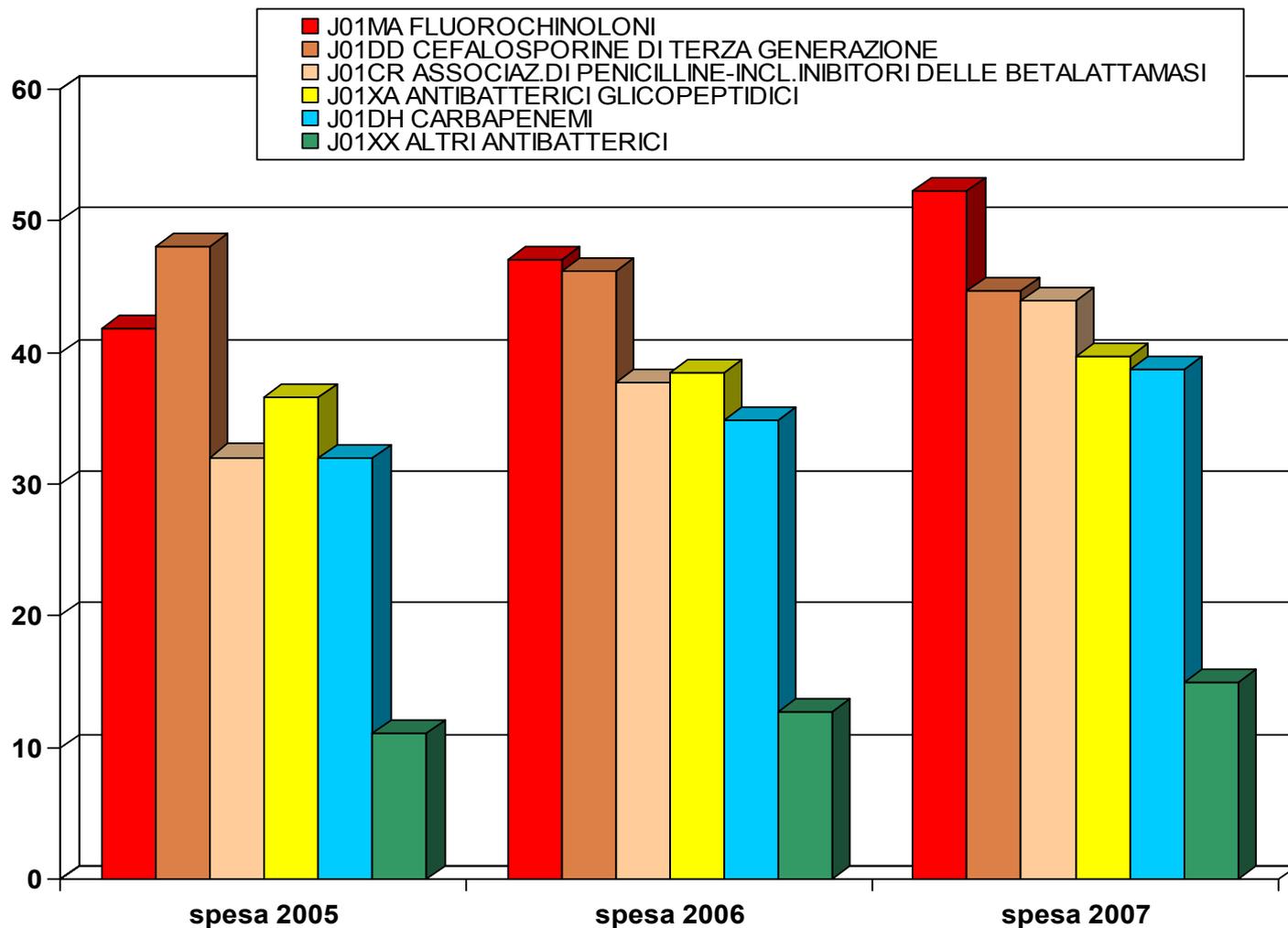


Progetto SIFO-IMS:
osservatorio consumi
ospedalieri

ims®

Spesa (in milioni di euro) nel periodo 2005-2007

IV livello ATC, classe J01, 80% della spesa



Spesa 2005-2007

Classe J01 principi attivi



Progetto SIFO-IMS:
osservatorio consumi
ospedalieri

ims®

Principio attivo	spesa 2005	spesa 2006	spesa 2007	Differenza % 05-06	differenza % 05-06	incidenza % su spesa 07
TEICOPLANINA	31.963.740	33.823.181	34.817.875	5,8%	2,9%	13,1%
PIPERACILLINA SODICA TAZOBACTAM SODICO	19.077.912	24.545.584	30.903.747	28,7%	25,9%	11,6%
LEVOFLOXACINA	22.787.320	26.295.540	30.754.767	15,4%	17,0%	11,6%
MEROPENEM TRIIDRATO	18.829.849	20.592.759	24.397.354	9,4%	18,5%	9,2%
CEFTRIAXONE DISODICO	18.677.108	19.868.807	21.039.798	6,4%	5,9%	7,9%
CIPROFLOXACINA LATTATO	15.252.603	16.665.429	17.061.301	9,3%	2,4%	6,4%
CEFTAZIDIMA PENTAIDRATO	18.406.762	17.171.063	16.229.806	-6,7%	-5,5%	6,1%
LINEZOLID	10.844.797	12.510.819	14.320.040	15,4%	14,5%	5,4%
IMIPENEM CILASTATINA	12.811.346	13.000.917	12.280.819	1,5%	-5,5%	4,6%
CEFAZOLINA SODICA	4.725.455	6.078.045	6.667.384	28,6%	9,7%	2,5%
AMOXICILLINA SODICA POTASSIO CLAVULANATO	6.585.330	6.365.568	5.817.721	-3,3%	-8,6%	2,2%
CEFOTAXIMA SODICA	7.286.437	6.147.023	4.943.482	-15,6%	-19,6%	1,9%
VANCOMICINA CLORIDRATO	4.651.785	4.693.559	4.942.852	0,9%	5,3%	1,9%
AMPICILLINA SULBACTAM	3.512.377	3.764.762	4.073.908	7,2%	8,2%	1,5%
TOBRAMICINA	3.379.821	3.753.531	3.735.350	11,1%	-0,5%	1,4%
CLARITROMICINA	3.778.879	3.498.987	3.601.889	-7,4%	2,9%	1,4%
CIPROFLOXACINA CLORIDRATO MONOIDRATO	3.105.467	3.151.843	3.260.749	1,5%	3,5%	1,2%

Consumi 2005-2007

Classe J01 principi attivi



Progetto SIFO-IMS:
osservatorio consumi
ospedalieri

ims®

Principio Attivo	unità posologiche 2005	unità posologiche 2006	unità posologiche 2007	differenza % 05-06	differenza % 05-06	incidenza % su unità pos 07
AMOXICILLINA TRIIDRATA POTASSIO CLAVULANATO	5.915.692	6.345.321	6.773.413	7,3%	6,7%	12,5%
CIPROFLOXACINA CLORIDRATO MONOIDRATO	4.537.478	4.591.654	4.704.811	1,2%	2,5%	8,7%
CEFTRIAXONE DISODICO	3.708.894	3.845.077	3.994.492	3,7%	3,9%	7,4%
PIPERACILLINA SODICA TAZOBACTAM SODICO	2.416.464	2.872.127	3.392.141	18,9%	18,1%	6,3%
LEVOFLOXACINA	2.585.589	2.835.213	3.150.207	9,7%	11,1%	5,8%
AMPICILLINA SULBACTAM	2.361.546	2.521.088	2.710.466	6,8%	7,5%	5,0%
CEFAZOLINA SODICA	2.345.248	2.354.986	2.464.304	0,4%	4,6%	4,6%
CLARITROMICINA	2.273.492	2.099.692	2.140.327	-7,6%	1,9%	4,0%
CEFTAZIDIMA PENTAIDRATO	2.109.213	2.026.421	1.940.536	-3,9%	-4,2%	3,6%
TEICOPLANINA	1.605.492	1.698.889	1.748.851	5,8%	2,9%	3,2%
CEFOTAXIMA SODICA	2.243.254	1.939.014	1.590.974	-13,6%	-17,9%	2,9%
AMOXICILLINA SODICA POTASSIO CLAVULANATO	1.812.742	1.722.145	1.573.522	-5,0%	-8,6%	2,9%
MEROPENEM TRIIDRATO	1.149.249	1.273.735	1.518.234	10,8%	19,2%	2,8%
METRONIDAZOLO	1.134.354	1.264.499	1.398.638	11,5%	10,6%	2,6%
GENTAMICINA SOLFATO	1.092.517	1.179.865	1.389.754	8,0%	17,8%	2,6%
AMOXICILLINA TRIIDRATO	1.427.222	1.346.062	1.299.132	-5,7%	-3,5%	2,4%
TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOLO	1.281.978	1.298.334	1.270.086	1,3%	-2,2%	2,3%
MIPENEM CILASTATINA	1.278.194	1.297.453	1.225.989	1,5%	-5,5%	2,3%

Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices

Prepared for:

Agency for Healthcare Research and Quality

U.S. Department of Health and Human Services

Analisi critica di tutte le procedure sanitarie che possono aumentare la sicurezza del paziente

- La selezione delle procedure è stata effettuata sulla base di:
 - ▣ analisi preliminare dei dati di letteratura
 - ▣ consultazione di esperti
- Sono state selezionate **79 procedure** su cui effettuare la revisione. Le procedure riguardavano principalmente pazienti ospedalizzati, ma in alcuni casi anche pazienti in RSA e pazienti ambulatoriali.
- Per ogni procedura
 - ▣ revisione e sintesi dei dati di letteratura
 - ▣ indicazione della forza delle evidenze
 - ▣ definizione della priorità in termini di ricerca

Modalità di calcolo del punteggio assegnato

□ **Potenziale impatto:**

- calcolato in base alla prevalenza e gravità della problematica correlata alla sicurezza del paziente (alto con popolazione target di ~300.000 pazienti ospedalizzati/anno, medio, basso ~3.000 pazienti ospedalizzati/anno, informazioni insufficienti)

□ **Forza delle evidenze cliniche a supporto della procedura:**

- valutazione del peso delle prove di efficacia (alto, medio, basso)
- dimensione dell'effetto terapeutico (robusto con $RRR > 15\%$, modesto, irrilevante con $RRR < 5\%$, non chiaro nel caso di effetto contraddittorio)
- necessità di vigilanza per ridurre i potenziali effetti collaterali correlati alla procedura (alta, media, bassa)

□ **Implementazione:**

- valutazione del costo di implementazione (alto se $> \$1$ ML, medio $\$100.000 - 1$ ML, basso < 100.000 \$)
- problemi logistici, ostacoli politici (in considerazione dei limitati dati su cui poter definire il punteggio è stato indicato solo come alto o basso)

Table 57.1. Patient Safety Practices with the Greatest Strength of Evidence Regarding their Impact and Effectiveness

Chapter	Patient Safety Target	Patient Safety Practice	Implementation Cost/Complex
31	Venous thromboembolism (VTE)	Appropriate VTE prophylaxis	Low
25	Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery	Use of perioperative beta-blockers	Low
16.1	Central venous catheter-related bloodstream infections	Use of maximum sterile barriers during catheter insertion	Low

Surgical site infections

Appropriate use of antibiotic prophylaxis

Low

16	Missed, incomplete or not fully comprehended informed consent	Asking that patients recall and restate what they have been told during informed consent	Low
17.2	Ventilator-associated pneumonia	Continuous aspiration of subglottic secretions (CASS)	Medium
27	Pressure ulcers	Use of pressure relieving bedding materials	Medium
21	Morbidity due to central venous catheter insertion	Use of real-time ultrasound guidance during central line insertion	High
9	Adverse events related to chronic anticoagulation with warfarin	Patient self management using home monitoring devices	High
22	Morbidity and mortality in postoperative patients	Preoperative nutritional strategies	Medium

Central venous catheter-related bloodstream infections

Antibiotic-impregnated catheters

Low

Table 57.3 Patient Safety Practices with Medium Strength of Evidence Regarding their Impact and Effectiveness

Chapter	Patient Safety Target	Patient Safety Practice	Implementation Cost/Complex
6	Medication errors and adverse drug events (ADEs) primarily related to ordering process	Computerized physician order entry (CPOE) and clinical decision support (CDSS)	High
42.4	Failures to communicate significant abnormal results (eg, pap smears)	Protocols for notification of test results to patients	Low
47	Adverse events due to transportation of critically ill patients between health care facilities	Specialized teams for interhospital transport	Medium
7	Medication errors and adverse drug events (ADEs) related to ordering and monitoring	Clinical pharmacist consultation services	Medium
13	Serious nosocomial infections (eg, vancomycin-resistant enterococcus, <i>C. difficile</i>)	Barrier precautions (via gowns & gloves; dedicated equipment; dedicated personnel)	Medium
20.4	Surgical site infections	Perioperative glucose control	Medium
34	Stress-related gastrointestinal bleeding	H ₂ antagonists	Low
36	Pneumococcal pneumonia	Methods to increase pneumococcal vaccination rate	Low
37.2	Inadequate pain relief	Acute pain service	Medium
9	Adverse events related to	Anticoagulation services and clinics for	Medium

Evidence Report/Technology Assessment
Number 43

Hospital-acquired infections due to antibiotic-resistant organisms	Limitations placed on antibiotic use	Low
--	--------------------------------------	-----

15.2	Hospital-acquired urinary tract infection	Use of suprapubic catheters	High
32	Contrast-induced renal failure	Hydration protocols with acetylcysteine	Low
35	Clinically significant misread radiographs and CT scans by non-radiologists	Education interventions and continuous quality improvement strategies	Low
48	Missed or incomplete or not fully comprehended informed consent	Provision of written informed consent information	Low
49	Failure to honor patient preferences for end-of-life care	Computer-generated reminders to discuss advanced directives	Medium (Varies)
9	Adverse events related to anticoagulation	Protocols for high-risk drugs: nomograms for heparin	Low

Infezione del sito chirurgico



Raccomandazione: **Appropriata profilassi antibiotica**

□ **Parere espresso dalla revisione**

- Impatto potenziale della procedura: medio
- Forza degli studi a supporto di tale uso: alta
- Entità dell'effetto della procedura sulla riduzione delle infezioni al sito chirurgico: robusta
- Necessità di vigilanza dei potenziali effetti collaterali: media
- Costi di implementazione: bassi
- Difficoltà di implementazione: bassa

Infezioni ospedaliere causate da batteri resistenti



Raccomandazione: **Limitazioni d'uso degli antibiotici**

□ **Parere espresso dalla revisione**

- Rappresenta per i revisori una delle procedure su cui maggiormente investire in termini di ricerca
- Impatto potenziale della procedura: alto
- Forza degli studi a supporto di tale uso: medio
- Entità dell'effetto della procedura sulla riduzione del rischio di resistenze: modesta
- Necessità di vigilanza dei potenziali effetti collaterali: media
- Costi di implementazione: bassi
- Difficoltà di implementazione: bassa

Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship

- Implementazione del programma
 - ▣ Necessità di un team multidisciplinare
 - ▣ Raccomandazioni
 - ▣ Monitoraggio

Table 1. Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service grading system for ranking recommendations in clinical guidelines.

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation for use
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

- **Team multidisciplinare**
 - ▣ Composizione: infettivologo, farmacista clinico che si occupa di infezioni ospedaliere, microbiologo, informatico, epidemiologo, referente per il controllo delle infezioni ospedaliere
 - ▣ Collaborazione tra Team, Comitato Infezioni Ospedaliere, Commissione Terapeutica , Amministrazione Ospedaliera e Direttori di U.O. per lo sviluppo del programma (dare autorevolezza del programma, fornire supporto amministrativo e di infrastrutture)

Raccomandazioni

i

□ Azioni strategiche di *stewardship*

- 1) **Audit prospettico** sull'uso degli antimicrobici con interazione diretta con il prescrittore e *feedback* effettuato dall'infettivologo o dal farmacista clinico può ridurre uso inappropriato degli antibiotici (livello A I).
- 2) **Restrizioni nel prontuario e autorizzazioni preventive** per specifici antibiotici: producono un'immediata e significativa riduzione nell'uso e nella spesa per antimicrobici (livello A II). E' però necessario monitorare tutti gli antibiotici, anche quelli non sottoposti a restrizione (livello B III)

Raccomandazioni

i

□ Strategie supplementari di *stewardship*

- 3) **Formazione:** è un elemento essenziale di ogni programma e può fornire le basi informative per aumentare il livello di accettazione delle strategie di *stewardship* (livello A III). La formazione da sola, senza intervento attivo, ha solo un effetto marginale sulla modifica della prescrizione di antimicrobici (livello B II).
- 4) **Linee Guida e percorsi clinici:** lo sviluppo a livello multidisciplinare di linee guida pratiche basate sulle evidenze, che tengano conto della microbiologia locale e dei *pattern* di resistenza, possono migliorare l'appropriatezza di uso degli antibiotici (livello A I)
- 5) **Rotazione degli antibiotici e switch degli schemi:** ci sono dati insufficienti per raccomandare l'uso routinario della rotazione degli antibiotici come misura preventiva o di riduzione delle resistenze antibiotiche per un prolungato periodo di tempo (livello C III)

Raccomandazioni

i

- Strategie supplementari di *stewardship*
- 6) **Moduli ad hoc per l'approvvigionamento degli antibiotici:** possono essere una componente utile dello *stewardship* e possono facilitare l'applicazione delle linee guida (livello B II)
- 7) **Terapia di associazione:** ci sono dati insufficienti per raccomandare l'uso routinario della terapia di associazione per prevenire lo sviluppo di resistenze (livello A II)
- 8) **L'adattamento della terapia iniziale** sulla base dei risultati microbiologici e l'eliminazione delle terapie di combinazione in eccesso possono maggiormente focalizzare la terapia sul patogeno causa dell'infezione e ridurre l'esposizione agli antibiotici con risparmio di spesa (livello A II)

Raccomandazioni

i

- **Strategie supplementari di *stewardship***
- 9) L'ottimizzazione della dose** sulla base delle caratteristiche individuali dei pazienti, dei patogeni, del sito di infezione, delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del farmaco rappresenta una parte importante dell'*antimicrobial stewardship* (livello A II)
- 10) Passaggio da terapia parenterale ad orale:** una pianificazione sistematica della conversione della terapia antibiotica con ottima biodisponibilità da parenterale ad orale, quando le condizioni del paziente lo consentano, può ridurre la durata di ospedalizzazione e i costi sanitari (livello A I)

Raccomandazioni

i

□ L'informatizzazione

11) **Informatizzazione dei documenti clinici** (livello A III), **sistemi di prescrizione informatizzata** (livello B II), **supporti informatizzati per le scelte del clinico** (livello B II) possono migliorare la scelta dell'antibiotico mediante l'inserimento dei dati microbiologici e di sensibilità, della funzionalità epatica e renale del paziente, dati di interazioni farmaco-farmaco, allergie e costi

□ Il laboratorio di microbiologia clinica

12) **Il laboratorio di microbiologia clinica** gioca un ruolo chiave sia per l'ottimizzazione della terapia individualizzata al singolo paziente che per la sorveglianza dello sviluppo di resistenze con produzione di report periodici (livello A III)

- **Monitoraggio del processo e misure di outcome**
 - ▣ E' necessario definire misure di processo e di outcome per valutare l'impatto dell'*antimicrobial stewardship* sull'uso degli antibiotici e sui *pattern* di resistenza (livello B III)

- **Commenti**
 - ▣ Molte delle raccomandazioni riportate nella linea guida hanno livello di evidenza III a causa del limitato numero di studi clinici relativi alle strategie per lo sviluppo di programmi di *antimicrobial stewardship*.

Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems

Conan MacDougall* and Ron E. Polk

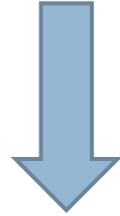
Strategie e procedure	Vantaggi	Svantaggi
Creazione di linee guida sull'uso degli antibiotici/ Corsi di formazione a gruppi o individuali dei clinici	Può modificare modelli di comportamento; evita la perdita di autonomia prescrittiva	La formazione passiva è probabilmente inefficace
Prontuario: Restrizioni nell'utilizzo di antibiotici target	Maggior controllo sull'uso di antibiotici; opportunità di apprendimento individuale	Perdita di autonomia prescrittiva percepita dal clinico; frequente necessità di consulenza infettivologica
Revisione e feedback: Analisi giornaliera dell'appropriatezza d'uso degli antibiotici target/ Contatto con il prescrittore per fornire raccomandazioni sulle terapie alternative	Evita la perdita di autonomia dei prescrittori; crea opportunità di formazione individuale	Osservanza volontaria (non obbligatoria) delle raccomandazioni
Informatizzazione per implementare le suddette strategie	Fornisce dati sul singolo paziente; Agevola altre strategie	Investimento di tempo e di risorse significativi per implementare sistemi informatici sofisticati
Rotazione antibiotici secondo schemi definiti in ambito ospedaliero o di unità operativa (es. Terapia intensiva)	Potrebbe ridurre lo sviluppo di resistenze variando la pressione selettiva	Difficoltà di assicurare l'aderenza al protocollo di rotazione; dubbi sull'efficacia

Strategie e procedure	Vantaggi	Svantaggi
Creazione di linee guida sull'uso degli antibiotici/ Corsi di formazione a gruppi o individuali dei clinici	Può modificare modelli di comportamento; evita la perdita di autonomia prescrittiva	La formazione passiva è probabilmente inefficace
Prontuario: Restrizioni nell'utilizzo di antibiotici target	Maggior controllo sull'uso di antibiotici; opportunità di apprendimento individuale	Perdita di autonomia prescrittiva percepita dal clinico; frequente necessità di consulenza infettivologica
Revisione e feedback: Analisi giornaliera dell'appropriatezza d'uso degli antibiotici target/ Contatto con il prescrittore per fornire raccomandazioni sulle terapie alternative	Evita la perdita di autonomia dei prescrittori; crea opportunità di formazione individuale	Osservanza volontaria (non obbligatoria) delle raccomandazioni
Informatizzazione per implementare le suddette strategie	Fornisce dati sul singolo paziente; Agevola altre strategie	Investimento di tempo e di risorse significativi per implementare sistemi informatici sofisticati
Rotazione antibiotici secondo schemi definiti in ambito ospedaliero o di unità operativa (es. Terapia intensiva)	Potrebbe ridurre lo sviluppo di resistenze variando la pressione selettiva	Difficoltà di assicurare l'aderenza al protocollo di rotazione; dubbi sull'efficacia

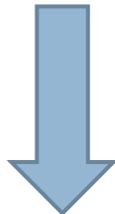
Attivazione in Italia di un programma di Stewardship : è ancora utile il PTO ?

- ✓ Prontuario : selezione ed equivalenze terapeutiche
- ✓ Autorizzazioni preventive per alcuni antibiotici (RM)
- ✓ Divulgazione di corrette informazioni sui nuovi antibiotici
- Formalizzazione di un team dedicato(sottogruppo CIO?)
- Analisi dei consumi, delle resistenze e discussione con i clinici
- Adozione, ma soprattutto audit delle Linee guida (es. profilassi)
- Implementazione della prescrizione informatizzata + remind/alert

Attivazione in Italia di un programma di Stewardship : come ?



Passando da iniziative frammentate e occasionali



ad una attività strutturata di routine

