

QUICK REPORT DI
HEALTH TECHNOLOGY
ASSESSMENT
SU CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM
(ZERBAXA)

AUTHORS' AFFILIATIONS

Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui, Andrea Poscia, Brunella Posteraro

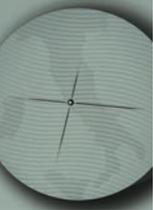
Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation
Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Marco Barbieri

Centre for Health Economics, Università di York, York, UK

Anna Maria Ferriero, Marta Marino, Sonja Milovanovic

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



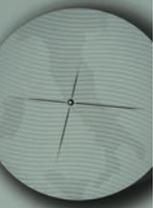
QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

	ELEMENTI CHIAVE	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	ANALISI EPIDEMIOLOGICA DELLE INFEZIONI BATTERICHE COMPLICATE A CARICO DI TESSUTI E ORGANI ADDOMINALI, RENI E TRATTO URINARIO IN ITALIA	
	<i>Marta Marino</i>	3
2	CAPITOLO 2	
	DESCRIZIONE DI ZERBAXA E DEI PRINCIPALI COMPETITORS	
	<i>Andrea Poscia, Sonja Milovanovic</i>	14
3	CAPITOLO 3	
	ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET CONSEGUENTE L'INTRODUZIONE DI ZERBAXA NEL SERVIZIO SANITARIO ITALIANO	
	<i>Marco Barbieri</i>	24
4	CAPITOLO 4	
	ANALISI DELL' ATTUALE APPROCCIO ORGANIZZATIVO DI GESTIONE DELLE INFEZIONI BATTERICHE IN ITALIA	
	<i>Anna Maria Ferriero</i>	30



QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

Elementi chiave per il processo decisionale

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti

- Negli ultimi anni l'approccio al trattamento delle malattie infettive è stato rivoluzionato, soprattutto grazie allo sviluppo e all'utilizzo di nuovi agenti antibiotici, tuttavia la comparsa di resistenze da parte di molte specie batteriche, implicate in infezioni pericolose, rappresenta una minaccia crescente per la salute pubblica.
- Secondo il Report l'Organizzazione Mondiale della Salute (OMS) lo sviluppo di tali resistenze in ogni Regione del mondo è sempre più in crescita. Si evidenziano disomogeneità sulla resistenza a seconda del microrganismo considerato, dell'antibiotico usato e della regione geografica valutata. Il fenomeno risulta particolarmente evidente nelle infezioni nosocomiali e diversi studi evidenziano come le resistenze alle diverse classi di antibiotici comportino un significativo incremento della durata di degenza e un conseguente aumento dei costi di ospedalizzazione.
- L'Italia è uno dei Paesi europei con la maggiore diffusione di microrganismi antibiotico-resistenti: su un totale di 1.068 infezioni rilevate dall'ECDC nel periodo Maggio 2011-Novembre 2012 il 21,6% sono costituite da polmoniti, il 2,4% da altre infezioni delle basse vie respiratorie, il 16,2% da infezioni del sito chirurgico, 20,8% delle vie urinarie (UTIs), 15,8% del sangue, l'1% correlate alla cateterizzazione venosa, 2,6% infezioni del sistema cardiovascolare, 6,6% del sistema gastro-intestinale, 3,2% della cute e tessuti molli, 1,6% delle ossa e articolazioni, 0,1% del sistema nervoso centrale, 3,3% di occhi-orecchie-naso e bocca, 0,6% dell'apparato riproduttivo e 4,2% di infezioni sistemiche. Recentemente anche il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018 ha sottolineato la necessità di intervenire prioritariamente per contrastare il fenomeno della resistenza.
- Tra gli organismi più temuti rientrano i patogeni ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Enterobacter*).
- Ceftolozano/tazobactam è un nuovo antibiotico ad ampio spettro, a somministrazione endovenosa composto da ceftolozano, cefalosporina di avanzata generazione e tazobactam inibitore irreversibile delle beta lattamasi a spettro esteso; possiede una potente azione contro *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente (MDR) ed XDR (extensively drug-resistant) e contro patogeni Gram negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Rappresenta pertanto un'importante opzione terapeutica per il trattamento empirico di gravi infezioni da Gram-negativi. L'aggiunta di tazobactam consente di ridurre la Concentrazione Minima Inibitoria (MIC) richiesta per la maggior parte dei Gram-negativi e di garantire l'attività del ceftolozano contro le *Enterobacteriaceae* resistenti alla ceftazidima e quelle produttrici di β -lattamasi ad ampio spettro; non presenta resistenza crociata rispetto alle altre classi di antibiotici, in particolare con i meccanismi che generano la resistenza ai carbapenemici. Al momento ceftolozano/tazobactam ha indicazione in Europa per il trattamento delle infezioni intra-addominali complicate (in associazione con metronidazolo)

e delle infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite acuta.

- In una analisi realizzata per valutare l'impatto economico associato all'introduzione di ceftolozano/tazobactam nel trattamento delle infezioni intra-addominali complicate (cIAIs) e delle infezioni complicate del tratto urinario (cUTIs), secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e dei Servizi Sanitari Regionali sono stati confrontati, su un orizzonte temporale di tre anni, uno scenario senza ceftolozano/tazobactam, nel quale si assume che i pazienti continuino ad essere trattati con le terapie antibiotiche attualmente utilizzate (Fluorchinolonici, Penicilline, Carbapenemici e Cefalosporine)

e uno scenario con ceftolozano/tazobactam, nel quale si assume che una percentuale crescente di pazienti venga trattata con ceftolozano/tazobactam in sostituzione delle altre terapie. I valori sono stati ricavati da dati IMS e da un panel di esperti.

- L'analisi ha mostrato che ceftolozano/tazobactam potrebbe rappresentare un'alternativa valida e sostenibile anche sotto il profilo economico, in quanto, considerando il mercato totale degli agenti Gram negativi (proiezione dati IMS), comporterebbe un impatto economico limitato all'interno del contesto sanitario italiano con un incremento di circa + 1,36 % nel totale dei tre anni considerati.



Analisi epidemiologica delle infezioni batteriche complicate a carico di tessuti e organi addominali, reni e tratto urinario in Italia

Marta Marino

La resistenza agli antibiotici rappresenta al giorno d'oggi una minaccia per la salute pubblica. Come emerge infatti dal rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Salute, siamo di fronte ad un vasto e rapido sviluppo di tali resistenze in ogni Regione del mondo. Nonostante non si abbiano stime attendibili del burden epidemiologico, è stato calcolato che gli effetti della resistenza antibiotica causino circa 50.000 vittime ogni anno solo in Europa e negli Stati Uniti, oltre a centinaia di migliaia di morti in altre aree del mondo [1].

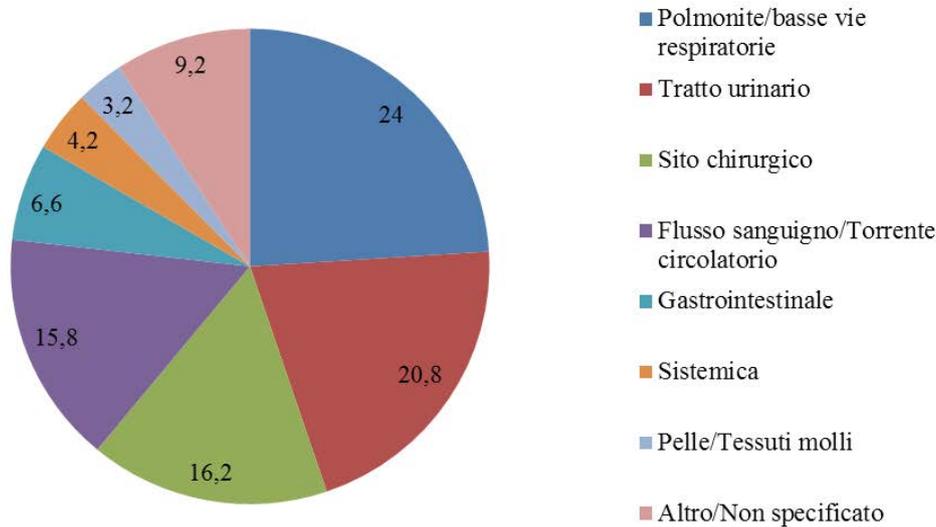
I risultati presentati nel report dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pubblicato nel 2015, sulla sorveglianza delle antibiotico resistenze in Europa, redatto dall'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), mostrano i dati raccolti da 29 Stati europei dal 2011 al 2014. Dal report si evidenziano ampie disomogeneità sulla resistenza antibiotica, che dipendono dal microrganismo batterico considerato, dall'antibiotico usato e dalla regione geografica valutata. In generale, percentuali inferiori di resistenza si registrano nel nord Europa, mentre più elevate nel sud ed est, in relazione al differente uso di antibiotici, al controllo delle infezioni ed alle pratiche di utilizzo sanitario. Nel nostro Paese, in particolare, le antibiotico-resistenze sono molto presenti e in percentuali preoccupanti, se paragonate alla media europea [2].

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza è particolarmente evidente nelle infezioni nosocomiali o ospedaliere (healthcare-associated infections o HAIs), la complicanza più frequente e grave dell'assistenza sanitaria. Si definiscono in questo modo le infezioni insorte durante il ricovero in ospedale, o, in alcuni

casi, dopo le dimissioni del paziente stesso, che al momento dell'ingresso non erano manifeste clinicamente, né erano in incubazione. Sono principalmente l'effetto dell'introduzione di tecnologie sanitarie nuove e del largo uso di antibiotici a scopo profilattico o terapeutico, che alimenta l'emergenza di ceppi batterici resistenti [3]. Per quanto riguarda l'epidemiologia delle infezioni nosocomiali, possiamo fare riferimento ai più recenti dati raccolti dall'ECDC nel periodo Maggio 2011-Novembre 2012, ottenuti da 30 Paesi europei (Stati Membri EU, Norvegia, Islanda e Croazia). La prevalenza di pazienti con almeno un episodio di HAI negli ospedali per acuti nel campione europeo è stata pari al 6,0% (range 2.3%-10.8%). Su un totale di 15.000 HAIs rilevate, si sono registrate frequenze maggiori per le infezioni del tratto respiratorio (Polmonite 19,4% e basse vie respiratorie 4,1%), del sito chirurgico (19,6%), del tratto urinario (19,0%), del sangue (10,7%) e le infezioni gastro-intestinali (7,7%), con la presenza del *Clostridium difficile* nel 48% di queste ultime e nel 3,6% di tutte le HAIs. Per quanto riguarda i dati relativi al nostro Paese, sono stati raccolti i dati di 14.784 pazienti in 1023 ospedali e registrata una prevalenza di HAIs pari al 6,3% (range: 5,4-7,4) [4]. Su un totale di 1.068 HAIs rilevate in Italia, il 21,6% sono costituite da polmoniti, il 2,4% da altre infezioni delle basse vie respiratorie, il 16,2% sono infezioni del sito chirurgico, 20,8% delle vie urinarie (UTIs), 15,8% del sangue, l'1% correlate alla cateterizzazione venosa, 2,6% infezioni del sistema cardiovascolare, 6,6% del sistema gastro-intestinale, 3,2% della cute e tessuti molli, 1,6% delle ossa e articolazioni, 0,1% del sistema nervoso centrale, 3,3% di occhi-orecchie-naso e bocca, 0,6% dell'apparato

GRAFICO 1

PREVALENZA DELLE INFEZIONI NOSOCOMIALI O OSPEDALIERE (HAIS) PER SEDE. ANNI 2011-2012



Fonte dei dati: ECDC SurveillanceReport. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012

riproduttivo e 4,2% di infezioni sistemiche [4].

Ulteriori dati relative al nostro Paese possono essere ottenuti dai numerosi studi condotti, dai primi anni Ottanta, per valutare la frequenza di infezioni ospedaliere. Non esiste, ad oggi, un sistema di sorveglianza nazionale, ma i dati dagli studi di prevalenza (in alcuni casi multicentrici) sono sovrapponibili al dato dell'ECDC, con una stima del 3-10% di HAIs tra i pazienti ricoverati [5-9] e una maggior frequenza relativa, nella maggior parte dei casi, di infezioni del tratto urinario, con percentuali che superano in alcuni casi il 50%, o in alternativa di infezioni polmonari (polmoniti) [10-13].

Tra i microrganismi responsabili di HAIs, annoveriamo principalmente batteri. Nel Report dell'ECDC, i microrganismi maggiormente rappresentati, su 841 isolati in Italia, sono stati: *Klebsiella spp.* (13,4%), *Escherichia coli* (12,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,7%), *Candida spp.* (9,4%), *stafilococchi coagulasi negativi* (9,3%), *Staphylococcus aureus* (8,3%), *Enterococcus spp.* (7,1%), *Acinetobacter spp.* (5,7%), *Proteus spp.* (3,9%), *Clostridium difficile* (3,8%), *Enterobacter spp.* (3,8%) [4].

Per i batteri gram-negativi, la situazione è particolarmente preoccupante con percentuali di resistenza elevate ed in molti casi in aumento in molte parti d'Europa. I microrganismi patogeni Gram - negativi più frequentemente associati

alle infezioni e alle complicanze nosocomiali sono dunque l'*Escherichia coli*, la *Klebsiella pneumoniae* e lo *Pseudomonas aeruginosa*, ed i dati raccolti a livello europeo e nazionale per tali microrganismi ci forniscono un quadro sintetico da un punto di vista epidemiologico sull'antibiotico resistenza, utile in particolar modo a definire appropriate strategie di intervento. Si evidenzia come, secondo i dati del Report ECDC, l'andamento delle resistenze in Italia sia in aumento per la maggior parte dei microrganismi e resti invece invariato o addirittura diminuisca solo in alcuni casi (Figura 1) [14].

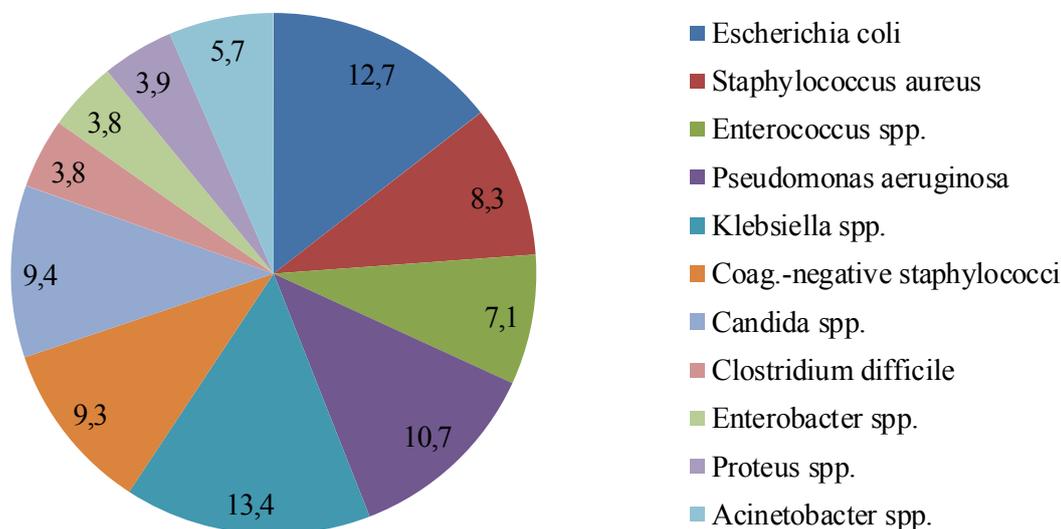
Negli ultimi anni, l'Infectious Diseases Society of America ha definito con l'acronimo ESKAPE, alcuni batteri resistenti agli antibiotici (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp.*) in grado appunto di "sfuggire" all'azione biocida di antibiotici, rappresentando quindi nuovi paradigmi nella patogenesi, la trasmissione e la resistenza [15].

LE INFEZIONI DEL TRATTO URINARIO (URINARY TRACT INFECTIONS O UTIs)

Se focalizziamo l'attenzione sulla diffusione e gravità dal punto di vista clinico, tra le infezioni

GRAFICO 2

MICROORGANISMI PIÙ COMUNEMENTE ISOLATI IN HAIS IN ITALIA. ANNI 2011-2012



Fonte dei dati: ECDC SurveillanceReport. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012

nosocomiali causate da batteri Gram negativi resistenti alla terapia antibiotica assumono una particolare importanza le infezioni del tratto urinario (Urinary Tract Infections o UTIs) e le infezioni intra-addominali (Intrabdominal Infections o IAIs), le quali, possono essere definite “complicate”, oltre che in riferimento alla definizione condivisa in letteratura scientifica, anche per la presenza di resistenza alla terapia antibiotica. [16,17].

Le infezioni del tratto urinario sono tra le più comuni infezioni che si verificano sia a livello comunitario che in setting assistenziali [18] Il tratto urinario, infatti, rappresenta una fonte comune di infezioni potenzialmente pericolose per la vita e una causa importante di sepsi in pazienti ricoverati in reparti ospedalieri, dipartimenti di emergenza e unità di terapia intensiva. L'urosepsi, in particolar modo, è associata a una mortalità del 20-40% in pazienti critici.

In riferimento alle UTIs si definiscono non complicate le infezioni delle basse vie che colpiscono un apparato urinario morfologicamente e funzionalmente indenne, senza specifiche comorbidità; si definiscono invece complicate le infezioni che abbiano alla base delle condizioni che aumentino il rischio di fallimento della terapia e che occorrono ad esempio in soggetti che presentano danni anatomici o funzionali, in bambini, in donne

in gravidanza, in soggetti immunodepressi o diabetici, nonché infezioni trattate in regime nosocomiale e infezioni delle basse vie urinarie nel giovane maschio. Le infezioni complicate presentano solitamente maggiori difficoltà nella gestione ed è aumentato il rischio di diffusione ematogena o di evoluzione pielonefritica [16,17].

Se in termini di prevalenza nel nostro Paese, è possibile riferirci ai dati precedentemente citati in riferimento alle infezioni nosocomiali, che vedono quindi le infezioni delle vie urinarie presentarsi in una percentuale pari al 20,8% delle HAI [4], ulteriori dati presenti in letteratura mostrano dati di prevalenza di HAUTI, tra le infezioni nosocomiali, pari al 12,9%, 19,6% e 24% rispettivamente negli Stati Uniti, in Europa e nei paesi in via di sviluppo. La resistenza a quasi tutti gli antibiotici nelle HAUTI è superiore al 20% e vi è una significativa variazione geografica [19].

Da una revisione estensiva di letteratura scientifica, non si evidenziano dati di incidenza e prevalenza cumulativa delle forme complicate nel nostro Paese. Più in generale, quindi, alcuni studi identificati mostrano risultati a livello internazionale e, nello specifico, uno studio multicentrico pubblicato da Tandoğdu e colleghi nel 2015 [20] raccoglie dati dal 2003 al 2013 in 70 Paesi, con dati di prevalenza pari al 5,8% di UTI associate all'assistenza (Health-

FIGURA 1

 ANTIBIOTICO RESISTENZA NEL PERIODO 2003-2014 IN ITALIA:
 PERCENTUALE ANNUALE DI ISOLATI NON SUSCETTIBILI E RESISTENTI AD ANTIMICROBICI

Microorganism by antimicrobial group	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<i>Streptococcus pneumoniae</i>												
Penicillin R	5	5	5	11	4	3	3	5	6	6	9	4
Penicillin RI	13	14	9	7	15	10	6	9	7	12	15	15
Macrolides RI	37	29	31	33	31	26	21	29	27	34	25	29
<i>Staphylococcus aureus</i>												
Oxacillin/meticillin R	39	40	37	38	34	34	37	37	38	35	36	34
<i>Escherichia coli</i>												
Aminopenicillins R	52	53	55	56	58	62	63	64	67	68	66	65
Aminoglycosides R	10	9	11	8	14	14	13	15	18	21	18	19
Fluoroquinolones R	25	28	28	27	32	38	36	39	41	42	42	44
Third-generation cephalosporins R	6	5	8	7	11	16	17	21	20	26	26	29
Carbapenems R	-	-	-	-	11	11	11	11	11	11	11	11
<i>Enterococcus faecalis</i>												
Aminopenicillins RI	4	4	4	4	4	13	20	13	11	4	4	10
HL gentamicin R	39	36	38	38	39	47	49	50	50	51	46	55
Vancomycin R	2	2	3	3	2	2	3	2	3	1	1	11
<i>Enterococcus faecium</i>												
Aminopenicillins RI	80	78	77	86	73	64	60	70	83	87	82	83
HL gentamicin R	44	39	36	48	53	49	52	59	54	62	59	57
Vancomycin R	24	21	19	18	11	6	4	4	4	6	4	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>												
Aminoglycosides R	-	-	8	26	25	28	19	29	35	42	45	49
Fluoroquinolones R	-	-	11	23	27	28	20	39	46	50	54	56
Third-generation cephalosporins R	-	-	20	33	35	39	37	47	46	48	55	56
Carbapenems R	-	-	-	1	1	2	1	15	27	29	34	33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>												
Piperacillin + tazobactam R	-	-	-	23	20	20	24	21	22	30	31	31
Ceftazidime R	-	-	-	20	25	24	16	18	16	26	24	25
Carbapenems R	-	-	-	21	27	33	31	22	21	25	26	25
Aminoglycosides R	-	-	-	32	29	30	29	23	18	30	27	24
Fluoroquinolones R	-	-	-	36	35	36	42	31	26	31	29	28
<i>Acinetobacter spp</i>												
Fluoroquinolones R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	86	83	92
Aminoglycosides R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	83	83	89
Carbapenems R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82	80	90

care Associated Urinary Tract Infections o HAUTI) e 1,5% di urosepsi. I microrganismi più frequentemente identificati nell'urosepsi sono stati *E. coli* (43%), *Enterococcus spp.* (11%), *P. aeruginosa* (10%) e *Klebsiella spp.* (10%). I tassi di resistenza ai comuni antibiotici variavano dall'8% al 62%, mostrando multi-resistenze nel 45% delle *Enterobacteriaceae* e nel 21% di *P. aeruginosa* erano multi-resistente, con tassi più elevati nelle urosepsi rispetto alle altre HAUTI. Il medesimo studio è stato descritto più recentemente da anche da Wagenlehner e colleghi [21].

In ogni caso, a motivo della variabilità in questo ambito, le Linee Guida per le Infezioni Urologiche [22] ritengono in ogni caso opportuno considerare l'ambiente microbico ed il pattern di resistenza locali, così come i fattori di rischio legati al singolo paziente.

Il trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario, che possono colpire il

tratto urinario inferiore o quello superiore (pielonefrite), sta diventando sempre più difficile a causa della diffusa resistenza antimicrobica; infatti, la maggior parte degli uropatogeni coinvolti nelle infezioni complicate del tratto urinario legate alla pratica assistenziale, comprese le infezioni catetere-correlate, hanno una resistenza antimicrobica multipla [23].

In tutto il mondo, gli antibiotici usati più frequentemente per il trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario sono i fluorochinoloni (26,7%), seguiti da cefalosporine (23,3%), aminoglicosidi (14,1%) e penicilline (13,8%), nonostante i tassi di resistenza globale per questi antibiotici oscillino tra il 35 e il 50%. In questo modo, il trattamento di queste infezioni non sempre risulta appropriato o adeguato, il che può portare a scarsi outcome clinici e determinare un onere notevole per i sistemi sanitari [24].

Recentemente il comitato Linee Guida

della Società Italiana di Urologia ha pubblicato le proprie raccomandazioni in tema di diagnosi, trattamento e profilassi delle infezioni delle vie urinarie. Per quanto riguarda il trattamento empirico delle infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite acuta, la SIU raccomanda (Tabella 1) di utilizzare un antibiotico con uno spettro antibatterico in grado di includere gli agenti patogeni più rilevanti, scegliendo generalmente tra un fluorochinolone con escrezione prevalentemente renale, un'aminopenicillina associata a un inibitore delle betalattamasi, una cefalosporina di II o di III generazione o, nel caso di terapia parenterale, da un aminoglicoside.

In caso di fallimento della terapia iniziale, o in caso di infezione clinicamente grave, si deve optare per uno spettro antibiotico più ampio, ovvero attivo anche contro *Pseudomonas* - con a esempio un fluorochinolone (se non fosse stato utilizzato per la terapia iniziale) - una acyl-aminopenicillina (quale la piperacillina) associata a un inibitore delle betalattamasi, una cefalosporina di III generazione o un carbapenemico, con o senza associazione a un aminoglicoside.

Nel caso di pazienti ospedalizzati con infezioni delle vie urinarie complicate, le linee guida della IDSA raccomandano un trattamento parenterale con una delle seguenti alternative:

- cefalosporina di terza generazione (come il ceftriaxone)
- cefepime
- fluorochinolone
- ticarcillina/clavulanato
- piperacillin/tazobactam
- carbapenem

La durata della terapia deve essere solitamente di 7-14 giorni, prolungabile a 21 giorni in caso di necessità.

LE INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI (INTRABDOMINAL INFECTIONS O IAIs)

Discorso pressoché analogo riguarda le infezioni intra-addominali complicate (cIAIs), le quali sono infezioni invasive dei tessuti che portano alla formazione di ascessi o peritonite generalizzata e la cui gestione richiede un intervento operativo o percutaneo per ottenere il controllo chirurgico della fonte. Tuttavia, i pazienti con infezioni intra-addominali complicate hanno un alto rischio di sepsi e di

mortalità; in questo caso, la terapia antibiotica empirica con agenti appropriati rappresenta una componente importante del trattamento. Infatti, un'iniziale terapia empirica non efficace contro i patogeni infettanti aumenta i costi, il fallimento della terapia e il rischio di morte. Anche in questo caso, tuttavia, il trattamento è gravato da elevata antibiotico-resistenza, soprattutto nel caso di batteri Gram negativi [24]. Tra questi, ad esempio, particolare preoccupazione destano gli Enterobatteri produttori di β -lattamasi ad ampio spettro (ESBL) [24,25] e quelli produttori di carbapenemasi [25,26].

In riferimento alle IAIs, è necessario dire che esse rappresentano una vasta gamma di condizioni patologiche che vanno dalla semplice appendicite alla peritonite generalizzata. Le IAIs sono più frequentemente suddivise in due categorie: semplici e complicate. Le prime sono limitate ad un singolo organo, mentre le infezioni complicate (cIAI) sono diagnosticate quando l'infezione iniziale si è diffusa nel peritoneo [27,28].

Nei decenni passati, è stata osservata, in particolare per le infezioni intra-addominali, un aumento della prevalenza di patogeni resistenti agli antibiotici, tra cui *Staphylococcus aureus* *meticillino-resistente*, *Enterococcus vancomicina-resistente*, *Pseudomonas aeruginosa* *resistente ai carbapenemi*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL), *Acinetobacter* spp multiresistenti e *Candida* [29].

Di difficile individuazione il dato di prevalenza nel nostro Paese, mentre dati europei tratti da uno studio multicentrico [30] mostrano percentuali pari all'83,3% per IAIs acquisite in comunità, contro il 16,7% di IAIs correlate all'assistenza sanitaria, con il 37% dei soggetti affetti da peritonite generalizzata ed il 63% da una forma localizzata o ascessuale. Nel 64,2% dei soggetti è stato possibile effettuare un campione di materiale intraperitoneale, la cui analisi ha evidenziato i microrganismi riportati nella Figura 2. Si sono evidenziati ceppi resistenti di *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, nelle percentuali, rispettivamente, del 5% e 2,7%.

Nelle IAIs acquisite in comunità, *Escherichia coli* ESBL isolati hanno rappresentato l'8,1% (21/259) di tutti *Escherichia coli* isolati, mentre *Klebsiella pneumoniae* ESBL isolati hanno rappresentato il 19,3% (6/31) del totale isolati. Nel gruppo di pazienti con IAIs correlate all'assistenza, invece, le percentuali sono state

rispettivamente il 25,4% (14/55) ed il 54,2% (13/24). Il 14,5% degli aerobi gram-positivi è rappresentato da Enterococchi, con una percentuale di resistenza pari a circa l'8% (8/101) ed una quasi esclusiva identificazione in HAIs. Ulteriori microrganismi sono mostrati

in Figura 3.

Ulteriori dati relativi all'Europa sono stati pubblicati da Hawser e colleghi [31], i quali, dal 2002 al 2008, rilevarono un aumento significativo di microrganismi *Escherichia coli* ESBL-positivi isolati nelle infezioni intra-

TABELLA 1

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPIRICA PER IVU COMPLICATE	
Antibiotici raccomandati per la terapia antibiotica iniziale	Fluorochinolonici Aminopenicilline con inibitore di betalattamasi Cefalosporine di III generazione Aminoglicosidi
Antibiotici raccomandati per la terapia antibiotica iniziale, in caso di fallimento o per casi gravi	Fluorochinolonici (se non usati come terapia iniziale) Ureidopenicilline (piperacillina) con inibitore di betalattamasi Cefalosporine di III generazione Carbapenemici Terapia di combinazione: Aminoglicosidi + inibitori delle betalattamasi
Antibiotici non raccomandati per l'uso empirico	Aminopenicilline (amoxicillina, ampicillina) Trimetoprim-sulphamethossazolo (solo se è nota la sensibilità del patogeno) Fosfomicina

Fonte: RACCOMANDEAZIONI SIU - UTI 2015

FIGURA 2

BATTERI AEROBI NEI FLUIDI PERITONEALI	
Total	697 (100%)
Aerobic Gram negative bacteria	492 (70,6%)
<i>Escherichia coli</i>	314 (45%)
(<i>Escherichia coli</i> resistant to third generation cephalosporins)	35 (5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	55 (7,9%)
(<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistant to third generation cephalosporins)	19 (2,7%)
<i>Enterobacter</i>	28 (4%)
<i>Proteus</i>	14 (2%)
<i>Pseudomonas</i>	32 (4,6%)
Others	49 (7%)
Aerobic Gram positive bacteria	205 (29,7%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	70 (10%)
<i>Enterococcus faecium</i>	31 (4,4%)
<i>Staphylococcus Aureus</i>	22 (3,1%)
<i>Streptococcus spp.</i>	48 (6,9%)
Others	34 (4,9%)

addominali, che passarono dal 4,3% del 2002 al 11,8% nel 2008 ($p < 0.001$), a differenza dei valori di isolati di *Klebsiella pneumoniae* ESBL-positivi (16,4% al 17,9% [$P > 0.05$]). Per entrambi i microrganismi, la percentuale di isolati è stata più elevata nelle infezioni nosocomiali rispetto alle infezioni acquisite in comunità (14,0% contro 6,5% per *E. coli* ($p < 0,001$); 20,9% contro 5,3% per *K. pneumoniae* ($P < 0,01$) (Figura 4 e 5T). I valori dell'Italia mostrano, in riferimento al 2008, prevalenze pari a 10,9% di *Escherichia coli* ESBL-positivi e 56,0% di *Klebsiella pneumoniae* ESBL-positivi sul totale (per rispettivo microrganismo) in HAIs, che si contrappongono a valori pari a, rispettivamente, 24,0% e 0,0% nelle infezioni acquisite in comunità.

Per quanto riguarda la gestione delle infezioni intra-addominali complicate si sono succedute negli ultimi anni varie linee guida da parte di varie società scientifiche [32-35]. Le più recenti sono quelle a cura della Infectious

Diseases Society of America (IDSA) [36], sebbene poco dopo la loro uscita diversi autori, in particolare europei ed italiani, ne abbiano evidenziato diversi limiti, in particolare legati alla difficoltà di tener in sufficiente considerazione gli ultimi antibiotici disponibili, le differenti ecologie e farmaco resistenze presenti a livello internazionale [37]. Le principali opzioni terapeutiche secondo le linee guida americane (IDSA 2010) sono riportate in Tabella 2, mentre le indicazioni per la terapia antibiotica in caso di germi resistenti secondo un gruppo di esperti europei [37] è riportata in Tabella 3.

In conclusione, quindi, è evidente l'impatto in termini di frequenza delle infezioni batteriche a carico di tessuti e organi addominali, reni e tratto urinario in Italia, a maggior ragione se si considerano le infezioni complicate da una resistenza agli antibiotici, maggiormente riscontrabile nelle infezioni nosocomiali o ospedaliere, per le quali è maggiore la difficoltà nella gestione terapeutica.

FIGURA 3

BATTERI AEROBI NELLE IAIS ASSOCIATE ALL'ASSISTENZA SANITARIA E ACQUISITE IN COMUNITÀ

Community-acquired IAIs	Isolates n°	Healthcare associated IAIs	Isolates n°	P
Aerobic bacteria	498 (100%)	Aerobic bacteria	199 (100%)	
<i>Escherichia coli</i>	259 (52,2%)	<i>Escherichia coli</i>	55 (27,6%)	0,0002
(<i>Escherichia coli</i> resistant to third generation cephalosporins)	21 (4,2%)	(<i>Escherichia coli</i> resistant to third generation cephalosporins)	14 (7%)	NS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31 (6,2%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 (12%)	0,0275
(<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistant to third generation cephalosporins)	6 (1,2%)	(<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistant to third generation cephalosporins)	13 (6,5%)	0,0005
<i>Pseudomonas</i>	22 (4,4%)	<i>Pseudomonas</i>	10 (5%)	NS
<i>Enterococcus faecalis</i>	37 (7,4%)	<i>Enterococcus faecalis</i>	33 (16,6%)	0,002
<i>Enterococcus faecium</i>	17 (3,4%)	<i>Enterococcus faecium</i>	14 (7%)	NS

FIGURA 4

PERCENTUALE DI *E. COLI* E *K. PNEUMONIAE* ESBL-POSITIVI IN IAIS ASSOCIATE ALL'ASSISTENZA SANITARIA E ACQUISITE IN COMUNITÀ, NEL PERIODO 2002-2008 IN EUROPA

Yr of isolation	<i>E. coli</i>						<i>K. pneumoniae</i>					
	HA only			CA only			HA only			CA only		
	% ESBL pos	95% CI	No. of isolates	% ESBL pos	95% CI	No. of isolates	% ESBL pos	95% CI	No. of isolates	% ESBL pos	95% CI	No. of isolates
2002	4.80	2.2-9.7	146	4.00	1.9-7.8	200	28.60	15.1-47.2	28	3.70	0-19.8	27
2003	13.70	11.1-16.8	555	5.70	3.9-8.3	456	19.00	13.0-27.0	121	4.40	1.0-12.7	68
2004	11.80	9.7-14.3	754	7.00	5.1-9.5	530	13.00	8.3-19.8	138	8.40	3.9-16.7	83
2005	8.30	6.4-10.7	637	4.40	3.1-6.3	680	14.90	9.8-22.0	134	10.10	5.2-18.3	89
2006	7.60	5.8-9.9	660	5.50	4.1-7.4	776	23.80	17.8-30.9	160	11.00	6.4-18.1	118
2007	12.30	9.9-15.1	604	7.40	5.7-9.7	686	16.10	10.9-23.0	143	8.90	4.7-15.7	113
2008	14.00	11.9-16.5	863	6.50	4.7-8.8	574	20.90	16.1-26.7	225	5.30	1.7-13.2	76

* pos, positive; 95% CI, 95% confidence interval.

FIGURA 5

PERCENTUALE DI E. COLI E K. PNEUMONIAE IN IAIS ASSOCIATE ALL'ASSISTENZA SANITARIA E ACQUISITE IN COMUNITÀ, IDENTIFICATI COME ESBL-POSITIVI NEL 2008 IN EUROPA, PER PAESE

Country	Infection source	<i>E. coli</i>			<i>K. pneumoniae</i>		
		No. of isolates	% ESBL pos	95% CI	No. of isolates	% ESBL pos	95% CI
Estonia	HA	0			0		
	CA	20	5.0	0-25.4	1	0.0	0-83.3
France	HA	73	9.6	4.4-18.8	13	7.7	0-35.4
	CA	122	6.6	3.2-12.6	11	0.0	0-30.0
Germany	HA	103	18.5	12.1-27.1	40	17.5	8.4-32.3
	CA	46	6.5	1.6-18.2	11	18.2	4.0-48.9
Greece	HA	20	30.0	14.3-52.1	21	28.6	13.6-50.2
	CA	7	14.3	0.5-53.4	1	0.0	0-83.3
Italy	HA	138	10.9	6.6-17.3	25	56.0	37.1-73.4
	CA	25	24.0	11.2-43.8	2	0.0	0-71.0
Latvia	HA	22	27.3	12.9-48.4	10	50.0	23.7-76.3
	CA	27	0.0	0-14.8	2	0.0	0-71.0
Lithuania	HA	14	0.0	0-25.2	2	50.0	9.5-91.0
	CA	37	0.0	0-11.2	4	0.0	0-54.6
Portugal	HA	77	20.8	13.1-31.2	28	3.6	0-19.2
	CA	31	9.7	2.6-25.7	2	0.0	0-71.0
Spain	HA	332	9.3	6.6-13.0	60	13.3	6.7-24.4
	CA	227	5.7	3.3-9.6	37	5.4	0.6-18.6
Switzerland	HA	4	0.0	0-54.6	4	0.0	0-54.6
	CA	0			0		
Turkey	HA	51	25.5	15.4-39.0	15	20.0	6.3-46.0
	CA	3	0.0	0-61.8	0		
United Kingdom	HA	29	27.6	14.5-44.3	7	14.3	0.5-53.4
	CA	29	6.9	0.1-23.0	5	0.0	0-48.9

a pos, positive; 95% CI, 95% confidence interval.

TABELLA 2

PRINCIPALI OPZIONI TERAPEUTICHE SECONDO LE LINEE GUIDA AMERICANE (IDSA 2010)

TERAPIA EMPIRICA DELLE INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI COMUNITARIE COMPLICATE EXTRA-BILIARI

Lievi-Moderate		Severe	
Monoterapia	Terapia combinata (con Metronidazolo)	Monoterapia	Terapia combinata (con Metronidazolo)
Cefoxitina Ertapenem Moxifloxacina Tigeciclina Ticarcillina-ac.clavulanico	Cefazolina Cefuroxime Ceftriaxone Cefotaxime Ciprofloxacina Levofloxacina	Imipenem-cilastatina Meropenem Doripenem Piperacillina-tazobactam	Cefepime Ceftazidime Ciprofloxacina Levofloxacina

TERAPIA EMPIRICA DELLE INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI COMPLICATE BILIARI

Colecistite Acuta Comunitaria		Colangite Acuta Post Anastomosi Bilio-Digestiva (ognuna in associazione con Metronidazolo)	Infezione delle Vie Biliari Nosocomiale di ogni gravità (ognuna in associazione con Metronidazolo+Vancomicina)
Lievi-Moderate	Severe (ognuna in associazione con Metronidazolo)		
Cefazolina Cefuroxime Ceftriaxone	Imipenem-cilastatina Meropenem Doripenem Piperacillina-tazobactam Cefepime Ciprofloxacina Levofloxacina		

TABELLA 3

INDICAZIONI PER LA TERAPIA ANTIBIOTICA IN CASO DI GERMI RESISTENTI [ECKMANN C, ET AL 2011]

Agent	Antibiotic	Level of evidence	Strength of recommendation
MRSA	Tigecycline#	2	A
	Linezolid+	3	A
	Daptomycin+	4	C
	Vancomycin+	4	B
	Cotrimoxazole+	4	C
VRE	Tigecycline#	2	A
	Linezolid+	3	A
ESBL-producing (E. coli, Klebsiella spp.)	Imipenem	3	A
	Meropenem	3	A
	Doripenem	3	A
	Ertapenem#	3	A
	Tigecycline#	2	A
	Acylaminopenicillin/BLI	3	A
Fosfomicin \diamond	4	B	
Pseudomonas spp.	Imipenem	4	A
	Meropenem	4	A
	Doripenem	4	A
	Acylaminopenicillin/BLI	4	A
	Cefepim	4	A
	Aminoglycoside \diamond	4	B
	Ciprofloxacin*	4	A
	Levofloxacin*	4	A
Acinetobacter spp.	Colistin	2	A
	Tigecycline#	4	A
Carbapenemase- producing species (i.e. KPC)	Tigecycline#	4	A
	Colistin	4	B

Bibliografia

- [1] Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill, 2014.
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2014
- [3] Epicentro. Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica. Infezioni correlate all'assistenza. Disponibile sul sito: http://www.epicentro.iss.it/problemi/infezioni_correlate/infezioni.asp. Data ultima consultazione: 1 giugno 2016.
- [4] ECDC Surveillance Report. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012.
- [5] Charrier L, Argentero PA, Farina EC, Serra R, Mana F, Zotti CM. Surveillance of healthcare-associated infections in Piemonte, Italy: results from a second regional prevalence study. BMC Public Health. 2014 Jun 5;14:558. doi: 10.1186/1471-2458-14-558.
- [6] Montella E, Triassi M, Bellopede R, Reis W, Palladino R, Di Silverio P. Prevalence surveys as part of a strategic plan to prevent healthcare associated infections. The experience of the University Hospital "Federico II" of Naples, Italy. Ann Ig. 2014 May-Jun;26(3):279-85. doi: 10.7416/ai.2014.1986.
- [7] Sinatra I, Carubia L, Marchese V, Aprea L, D'Alessandro N, Mammina C, Torregrossa MV. Prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use at the University Hospital "Paolo Giaccone", Palermo, Italy. J Prev Med Hyg. 2013 Dec;54(4):200-4.
- [8] Montella E, Reis W, Palladino R, Bellopede R, Cristofanini A, Nardone A, Tucci DG, Triassi M. Prevalence survey of healthcare-associated infections in the University Hospital Federico II of Naples, Italy. Ann Ig. 2013 Jan-Feb;25(1):73-81. doi: 10.7416/ai.2013.190783.
- [9] Lanini S, Jarvis WR, Nicastrì E, Privitera G, Gesu G,

- Marchetti F, Giuliani L, Piselli P, Puro V, Nisii C, Ippolito G; INF-NOS Study Group (Gruppo Italiano per lo Studio delle Infezioni Noscomiali). Healthcare-associated infection in Italy: annual point-prevalence surveys, 2002-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Jul;30(7):659-65. doi: 10.1086/597596. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Oct;30(10):1029.
- [10] Messineo A, Marsella LT. Biological hazards and healthcare-associated infections in Italian healthcare facilities: some considerations on inspections and accountability. *Ann Ig.* 2015 Nov-Dec;27(6):799-807. doi: 10.7416/ai.2015.2073.
- [11] Zotti CM, Messori Ioli G, Charrier L, Arditi G, Argentero PA, Biglino A, Farina EC, Moiraghi Ruggenini A, Reale R, Romagnoli S, Serra R, Soranzo ML, Valpreda M, Hospital Coordinator Group. Hospital-acquired infections in Italy: a region wide prevalence study. *J Hosp Infect.* 2004 Feb;56(2):142-9.
- [12] Nicastrì E, Petrosillo N, Martini L, Larosa M, Gesu GP, Ippolito G; INF-NOS Study Group. Prevalence of nosocomial infections in 15 Italian hospitals: first point prevalence study for the INF-NOS project. *Infection.* 2003 Dec;31 Suppl 2:10-5.
- [13] Di Pietrantonj C, Ferrara L, Lomolino G. Multicenter study of the prevalence of nosocomial infections in Italian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Jan;25(1):85-7.
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report: Antimicrobial resistance and health-care associated infections, 2014.
- [15] Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Mar;11(3):297-308. doi: 10.1586/eri.13.12. Review.
- [16] Zamparini E, Viale P. [Bacterial and fungal urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis and clinical management]. *G Ital Nefrol.* 2012 Sep-Oct;29 Suppl 56:S3-7. Italian.
- [17] Wang A, Nizran P, Malone MA, Riley T. Urinary tract infections. *Prim Care.* 2013 Sep;40(3):687-706. doi: 10.1016/j.pop.2013.06.005. Epub 2013 Jul 12. Review.
- [18] Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Nov;65 Suppl 3:iii25-33.
- [19] Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Feb;29(1):73-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.
- [20] Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, Çek M, Grabe M, Kulchavenya E, Köves B, Menon V, Naber K, Perepanova T, Tenke P, Wullt B, Johansen TE, Wagenlehner F. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. *World J Urol.* 2015 Dec 11.
- [21] Wagenlehner F, Tandogdu Z, Bartoletti R, Cai T, Çek M, Kulchavenya E, Köves B, Naber K, Perepanova T, Tenke P, Wullt B, Bogenhard F, Johansen TE. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens.* 2016 Jan 19;5(1). pii: E10. doi: 10.3390/pathogens5010010.
- [22] M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen, T. Cai, M. Çek, B. Köves, K.G. Naber, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt. © European Guidelines on Urological Infections. ©European Association of Urology 2015
- [23] Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015 May 16;385(9981):1949-56.
- [24] Solomkin J, Hershberger E, Miller B et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis.* 2015 May 15;60(10):1462-71.
- [25] European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. 8 April 2016. Disponibile online al link: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-april-2016.pdf> (Ultimo accesso: 25.05.2016)
- [26] Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018
- [27] Shirah GR, O'Neill PJ. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am.* 2014;94(6):1319-33. doi:10.1016/j.suc.2014.08.005. 1
- [28] Lee YR, McMahan D, McCall C, Perry GK. Complicated Intra-Abdominal Infections: The Old Antimicrobials and the New Players. *Drugs.* 2015 Dec;75(18):2097-117. doi: 10.1007/s40265-015-0506-7.
- [29] Sartelli M, Viale P, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, Moore FA, Velmahos G, Coimbra R, Ivatury R, Peitzman A, Koike K, Leppaniemi A, Biffi W, Burlew CC, Balogh ZJ, Boffard K, Bendinelli C, Gupta S, Kluger Y, Agresta F, Di Saverio S, Wani I, Escalona A, Ordonez C, Fraga GP, Junior GA, Bala M, Cui Y, Marwah S, Sakakushev B, Kong V, Naidoo N, Ahmed A, Abbas A, Guercioni G, Vettoretto N, Díaz-Nieto R, Gerych I, Tranà C, Faro MP, Yuan KC, Kok KY, Mefire AC, Lee JG, Hong SK, Ghnnam W, Siribumrungwong B, Sato N, Murata K, Irahara T, Coccolini F, Segovia Lohse HA, Verni A, Shoko T. 2013 WSES guidelines for management of intra-

- abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2013 Jan 8;8(1):3. doi: 10.1186/1749-7922-8-3.
- [30] Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, Viale P, Lazzareschi DV, de Werra C, Marrelli D, Colizza S, Scibé R, Alis H, Torer N, Navarro S, Catani M, Kauhanen S, Augustin G, Sakakushev B, Massalou D, Pletinckx P, Kenig J, Di Saverio S, Guercioni G, Rausei S, Laine S, Major P, Skrovina M, Angst E, Pittet O, Gerych I, Tepp J, Weiss G, Vasquez G, Vladov N, Tranà C, Vettoretto N, Delibegovic S, Dziki A, Giraud G, Pereira J, Poiasina E, Tzerbinis H, Hutan M, Vereczkei A, Krasniqi A, Seretis C, Diaz-Nieto R, Mesina C, Rems M, Campanile FC, Agresta F, Coletta P, Uotila-Niemenen M, Dente M, Bouliaris K, Lasithiotakis K, Khokha V, Zivanović D, Smirnov D, Marinis A, Negoj I, Ney L, Bini R, Leon M, Aloia S, Huchon C, Moldovanu R, de Melo RB, Giakoustidis D, Ioannidis O, Cucchi M, Pintar T, Jovine E. Complicated intra-abdominal infections in Europe: preliminary data from the first three months of the CIAO Study. *World J Emerg Surg.* 2012 May 21;7(1):15. doi: 10.1186/1749-7922-7-15.
- [31] Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Cantón R, Baquero F. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jul;54(7):3043-6. doi: 10.1128/AAC.00265-10.
- [32] Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg Infect* 2002, 3: 161-173
- [33] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ et al. Guidelines for the Selection of Anti-infective Agents for Complicated Intra-abdominal Infections. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 997-1005
- [34] Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. *Emergencias* 2005, 17, 221-227
- [35] Laterre PF, Colardyn F, Delmee M et al. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg* 2006, 106:2-21
- [36] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010, 15,50(2):133-6
- [37] Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of "complicated" intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines - a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res* (2011) 16: 115-126



Descrizione di Zerbaxa e dei principali competitors

Andrea Poscia, Sonja Milovanovic

Lo sviluppo di resistenze antimicrobiche da parte di molte specie batteriche implicate in infezioni pericolose per la vita rappresenta una minaccia crescente per la salute pubblica [1].

Tra gli organismi Gram-negativi più temuti per la loro capacità di sfuggire agli effetti della maggior parte o di tutti antimicrobici attualmente disponibili rientrano i patogeni ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Enterobacter*) [2].

Questi organismi sono responsabili di numerose infezioni, tra cui la meningite batterica, la polmonite, le infezioni intra-addominali complicate o quelle dei cateteri venosi o del tratto urinario (UTI) [2] [3].

In particolare, le infezioni dovute alle Enterobacteriaceae produttori di β -lattamasi ad ampio spettro (ad esempio, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) e a *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente rappresentano oggi una delle principali sfide per i medici a causa della drastica riduzione delle opzioni terapeutiche disponibili per combatterli [4,5].

Ceftolozano/tazobactam è un nuovo antibiotico di associazione a base di ceftolozano, una nuova cefalosporina, e tazobactam, un inibitore delle β -lattamasi che rappresenta un'importante opzione terapeutica per il trattamento empirico di gravi infezioni da Gram-negativi.

Il Ceftolozano è una cefalosporina ad ampio spettro, a somministrazione endovenosa e con una potente azione contro *Pseudomonas* in grado di coprire molte forme resistenti ad altri β -lattamici, fluorochinolonici, aminoglicosidi e, più in generale, altre forme multiresistenti [6]. Tra le sue caratteristiche c'è una maggiore affinità verso le penicillin-binding proteins (PBPs) rispetto a ceftazidima ed imipenem e la possibilità di utilizzo in

monoterapia. Il tazobactam, è un inibitore irreversibile delle β -lattamasi, che garantisce il mantenimento dell'azione β -lattamica contro una pleora di patogeni produttori di β -lattamasi [8,9]. L'aggiunta di tazobactam al ceftolozano implica una serie di vantaggi: riduce la Concentrazione Minima Inibitoria (MIC) richiesta per la maggior parte dei patogeni Gram-negativi; garantisce l'attività del ceftolozano contro le *Enterobacteriaceae* resistenti alla ceftazidima e quelle produttrici di β -lattamasi ad ampio spettro (comprese alcune di quelle dovute ad iperproduzione di AmpC); non presenta resistenza crociata rispetto alle altre classi di antibiotici, in particolare con i meccanismi che generano la resistenza ai carbapenemici (perdita di porine; iperespressione pompe di efflusso) [4]. In particolare, quando testata contro le *Enterobacteriaceae* resistenti alla ceftazidima, l'associazione ceftolozano/tazobactam ha mostrato un effetto due volte superiore a cefepime e otto volte superiore alla piperacillina-tazobactam [10-14]. Per contro, l'aggiunta di tazobactam ha un minimo impatto sull'attività del ceftolozano sui cocci gram-positivi, così come rimane inalterata la resistenza di patogeni come *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi e metallo beta-lattamasi [6,15].

Un recente studio che ha raccolto per oltre due anni isolati di *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa* da pazienti di 32 ospedali americani, ha dimostrato un'alta potenza ed un ampio spettro di attività di ceftolozano/tazobactam contro questi ceppi, anche contro molti di quelli multi e extensively drug resistant [16]. Questi risultati, in linea con gli studi di farmacocinetica, sicurezza e in vitro già pubblicati [17-20], ne hanno supportato l'ulteriore sviluppo clinico.

Ceftolozano/tazobactam, approvato il 19 dicembre 2014 dalla Food and Drug

Administration (FDA), è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni intra-addominali complicate (in associazione con metronidazolo), delle infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite acuta, e della polmonite nosocomiale [5].

Ceftolozano/tazobactam è somministrabile solo per via endovenosa con un dosaggio dipendente dalla funzionalità renale del paziente: il dosaggio raccomandato per pazienti con clearance della creatinina >50 mL/min è di 1.5 grammi (1 g ceftolozano /0,5 g tazobactam) ogni 8 ore per un periodo di 4-14 giorni nel caso di infezioni intra-addominali complicate e 7 giorni nel caso di infezione complicata del tratto urinario o pielonefrite acuta. Nel caso di pazienti con compromissione renale moderata o severa, il dosaggio deve essere aggiustato in base ai livelli di clearance della creatinina e, nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale, relazionato alla concomitante terapia emodialitica.

L'approvazione di questa nuova molecola ha fatto seguito alla pubblicazione di un trial di fase II e quattro studi di fase III che ne hanno investigato l'efficacia e la sicurezza in diversi contesti: un trial di fase II e uno studio di fase III per le infezioni intra-addominali complicate [21,22], uno studio di fase III [23] ed un'analisi post-hoc [24] per le infezioni del tratto urinario.

Le caratteristiche principali e i risultati principali sono riportati in Tabella 1.

Il trial randomizzato di fase II pubblicato da Lucasti [21] ha valutato in 112 pazienti ospedalizzati per infezione intra-addominale complicata l'efficacia e la sicurezza del trattamento con 1.5 g di ceftolozano/tazobactam ogni 8 ore (82 pazienti, di cui il 90.2% trattati anche con 500 mg di metronidazolo ogni 8 ore) rispetto a quello con 1 g ogni 8 ore di meropenem (39 pazienti).

L'efficacia clinica, valutata a 7-14 giorni (TOC) e a 21-28 giorni (LFU) dall'ultima dose di antibiotico, è stata definita come la risoluzione completa o un significativo miglioramento di tutti i segni e sintomi dell'infezione così da non richiedere ulteriori antibiotici o procedure. Per contro, il fallimento terapeutico era considerato nel caso di uno dei seguenti eventi:

- decesso a causa dell'infezione;
- persistenza documentata di infezione;

- infezione post-operatoria del sito chirurgico;
- necessità di ulteriori antibiotici per la gestione dell'infezione.

Il successo terapeutico è stato valutato nei seguenti gruppi di analisi:

- popolazione MITT (modified intent-to-treat), cioè la popolazione con tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno una dose di trattamento;
- popolazione mMITT (microbiological MITT), pazienti inclusi nella popolazione MITT con evidenza di un'infezione intra-addominale e con un patogeno intra-addominale al baseline (a prescindere dalla suscettibilità al trattamento);
- popolazione CE (clinically evaluable), costituita dai pazienti che hanno ricevuto il farmaco secondo il protocollo di studio;
- popolazione ME (microbiologically evaluable), pazienti inclusi nella popolazione CE che avevano un patogeno intra-addominale al baseline che era suscettibile del farmaco ricevuto

Per quanto riguarda gli endpoint primari (efficacia nelle popolazioni mMITT e ME), il trial ha dimostrato rispettivamente nei pazienti in trattamento con ceftolozano/tazobactam e meropenem un'efficacia dell'83.6% [CI 95% =71.9%-91.8%] e del 96.0% [CI 95%=79.6%-99.9%] nella popolazione mMITT e dell'88.7% [CI 95% =77.0%-95.7%] e del 95.8% [CI 95%=78.9%-99.9%] nella popolazione ME (Tabella 2).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari (risposta microbiologica e profilo di sicurezza), il trial ha dimostrato tassi di successo pari al 90.6% e al 95.8%, rispettivamente nei pazienti in trattamento con ceftolozano/tazobactam e meropenem (Tabella 2).

Dal punto di vista della sicurezza, i tassi complessivi di eventi avversi occorsi nella popolazione MITT sono stati simili tra i due gruppi: 50% nel gruppo trattato con ceftolozano/tazobactam e 48.8% in quello trattato con meropenem. Gli effetti avversi più comunemente riscontrati, in genere di intensità lieve-moderata, sono stati febbre (14.7% e 10.3%, rispettivamente) e nausea (6.1% e 10.3%, rispettivamente). Tutti gli altri eventi sono stati riportati in

ogni gruppo con una frequenza inferiore al 10%. Complessivamente, gli eventi avversi considerati associati all'esposizione al trattamento sono stati inferiori nel gruppo trattato con ceftolozano/tazobactam (8.5%) che in quello trattato con meropenem (33.3%). L'alterazione più frequentemente riscontrata dal punto di vista laboratoristico è rappresentata dall'incremento degli enzimi di funzionalità epatica, con un maggior numero di pazienti trattati con meropenem che hanno un rilevante aumento della GGT (34.2% contro 7.0%), dell'aspartato transaminasi (18.9% contro 10.6%), e dell'alanina aminotransferasi (21.1% contro 7.0%).

In conclusione questo trial di fase II ha dimostrato un'efficacia compresa tra l'83.6% ed il 90.6% (a seconda della popolazione presa in considerazione) della somministrazione di

ceftolozano/tazobactam in associazione con metronidazolo per il trattamento dei pazienti con infezione intra-addominale complicata, in linea con altre terapie antimicrobiche utilizzate per questa indicazione [25-27].

Inoltre, il dosaggio intravenoso di 1.5 g ogni 8 ore è risultato ben tollerato dai pazienti, presentando un'incidenza di eventi avversi simile a quella osservata nei pazienti trattati con meropenem e in assenza di importanti ed inaspettati eventi negativi in termini di sicurezza.

L'efficacia e la sicurezza del trattamento con lo stesso dosaggio di ceftolozano/tazobactam (1.5 g ogni 8 ore in associazione con 500 mg di metronidazolo) nella stessa popolazione target (pazienti ospedalizzati per infezione intra-addominale complicata) è stata confermata in un successivo trial

TABELLA 1

CARATTERISTICHE E RISULTATI PRINCIPALI DEGLI STUDI SU ZERBAXA

TIPO DI STUDIO	POPOLAZIONE E SETTING	DOSAGGIO	COMPETITOR	TASSI DI SUCCESSO (%) [CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM VS COMPETITOR]
Trial fase II [21]	IIAc n = 122	1.5g ogni 8 h per 4-7 giorni (più Metronidazolo: 500 mg ogni 8h secondo giudizio clinico)	Meropenem 1g ogni 8 h	MITT 83.6% vs 96.0% ME 88.7% vs 95.8%
Trial fase III [22]	IIAc n= 487 (MITT=389 ME=275)	1.5g ogni 8 h per 4-10 giorni (fino a 14 giorni) (più Metronidazolo: 500 mg ogni 8h secondo giudizio clinico)	Meropenem 1g ogni 8 h	MITT 83.0% vs. 87.3% ME 94.2% vs. 94.7%
Trial fase III [23]	ITUc n =1083	1.5g ogni 8 h per 7 giorni	Levofloxacina 750mg al giorno	MITT 76.9% vs 68.4% ME 83.3% vs 75.4%
Trial fase III Post-hoc analysis [24]	ITUc n=743 Patogeni resistenti (n=212) e sensibili (531) alla Levofloxacina al baseline	1.5g ogni 8 h per 7 giorni	Levofloxacina 750mg al giorno	MITT mMITT 60.0% vs 39.3% ME 64.0% e 43.4% Guarigione Composita (clinica e microbiologica)

MITT= modified intent-to-treat

ME = microbiologically evaluable

mMITT= microbiological MITT

IIAc = infezioni intra-addominali complicate

ITUc = infezioni del tratto urinario complicate

TABELLA 2

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM RISPETTO A MEROPENEM NELLE POPOLAZIONI MMITT, ME E CE [21]						
Outcome	POPOLAZIONE MMITT		POPOLAZIONE ME		POPOLAZIONE CE	
	Ceftolozano-tazobactama (n = 61)	Meropenem (n = 25)	Ceftolozano-tazobactama (n = 53)	Meropenem (n = 24)	Ceftolozano-tazobactama (n = 70)	Meropenem (n = 35)
Risoluzione completa (n [%])	51 (83.6%)	24 (96.0%)	47 (88.7%)	23 (95.8%)	64 (91.4%)	33 (94.3%)
Differenza nella Risoluzione % ^b (n [%])	-12.4% [CI 95%: -34.9-11.1]		-7.1% [CI 95%: -30.7 - 16.9]		-2.9% [CI 95%: -23.5 - 18.0]	
Fallimento terapeutico (n [%])	6 (9.8%)	1 (4.0%)	6 (11.3%)	1 (4.2%)	6 (8.6%)	2 (5.7%)
Indeterminato (n [%])	4 (6.6%)	0 (0.0%)	NA ^c	NA	NA	NA

^aCeftolozano-tazobactam è stato somministrato in combinazione con metronidazolo, a discrezione del medico prescrittore. ^bDifferenza tra i due trattamenti. ^cNon applicabile

randomizzato di fase III [22]. Anche in questo caso il competitor era rappresentato dal trattamento con meropenem 1 g ogni 8 ore.

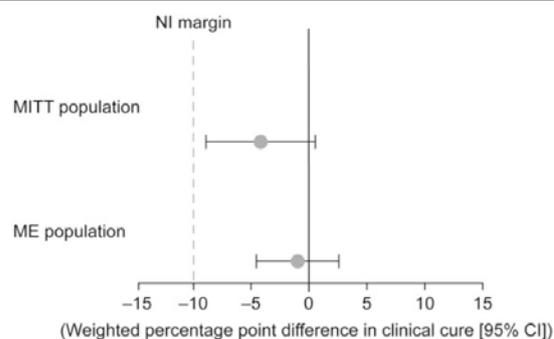
Lo studio ASPECT-cIAI (Assessment of the Safety Profile and Efficacy of Ceftolozano/Tazobactam in Complicated Intra-abdominal Infections) è costituito da due trial multicentrici controllati in doppio cieco che hanno coinvolto 993 pazienti randomizzati a ceftolozano/tazobactam più metronidazolo (n=487) o meropenem (n=506). 806 pazienti (81.2%) sono risultati elegibili per la popolazione MITT.

Per quanto riguarda l'endpoint primario (non inferiorità nei tassi di guarigione) lo studio ha dimostrato la non inferiorità del trattamento con ceftolozano/tazobactam rispetto a quello con meropenem nella popolazione MITT (83.0% vs 87.3%) e nella popolazione ME (94.2% vs 94.7%) (Grafico 1).

I tassi di guarigione sono risultati simili anche considerando la popolazione ITT (83.6% vs 86.2%), mentre per quanto riguarda la popolazione CE il trial ha dimostrato tassi di successo pari al 94.1% e al 94.0%, rispettivamente nei pazienti in trattamento con ceftolozano/tazobactam e meropenem. Il tasso di risposta clinica specifico per patogeno è stato simile tra i due gruppi, mentre per quanto riguarda le Enterobacteriaceae produttrici di β -lattamasi ad ampio spettro questo è stato maggiore nel gruppo trattato

GRAFICO 1

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM RISPETTO A MEROPENEM NELLA POPOLAZIONE MITT ED ME (ASPECT-cIAI) [22]



con ceftolozano/tazobactam (95.8%) rispetto al meropenem (88.5%).

Dal punto di vista della sicurezza, l'incidenza di eventi avversi è stata simile tra i due gruppi: 44.0% nel gruppo trattato con ceftolozano/tazobactam e 42.7% in quello trattato con meropenem. Gli effetti avversi più comunemente riscontrati, in genere di lieve-moderata gravità, sono stati nausea, diarrea e febbre (Tabella 3), ma tutti complessivamente con una frequenza inferiore all'8%. Si è registrato un solo evento avverso considerato associato all'esposizione al trattamento per ogni gruppo (infezione da *Clostridium difficile*).

In conclusione questo grande studio

TABELLA 3

EVENTI AVVERSI DI MAGGIORE RISCONTRO (OSSERVATI IN ≥2% DEI PAZIENTI) [21]		
EVENTO AVVERSO No. (%)	CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM + METRONIDAZOLE (N =482)	MEROPENEM (N=497)
Qualsiasi evento avverso	212 (44.0%)	212 (42.7%)
Nausea	38 (7.9%)	29 (5.8%)
Diarrea	30 (6.2%)	25 (5.0%)
Piressia	25 (5.2%)	20 (4.0%)
Insomnia	17 (3.5%)	11 (2.2%)
Vomito	16 (3.3%)	20 (4.0%)
Ipotassemia	14 (2.9%)	8 (1.6%)
Mal di testa	12 (2.5%)	9 (1.8%)
Anemia post-operatoria	10 (2.1%)	8 (1.6%)
Ipertensione	9 (1.9%)	10 (2.0%)

di fase III ha dimostrato la non inferiorità di ceftolozano/tazobactam in associazione con metronidazolo rispetto al meropenem per il trattamento dei pazienti con infezione intra-addominale complicata. Ceftolozano/tazobactam in associazione con metronidazolo ha mostrato, infatti, un'efficacia compresa tra l'83.0% ed il 94.1% (a seconda della popolazione presa in considerazione) contro i comuni patogeni responsabili di infezione intra-addominale complicata (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, e *Klebsiella oxytoca*) così come nei confronti di *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* e *Streptococcus salivarius*. Di particolare importanza l'elevata efficacia clinica contro alcuni germi produttori di β -lattamasi ad ampio spettro frequentemente responsabili di multi resistenza e frequentemente riscontrati nei pazienti inclusi nello studio (enzimi CTX-M-14 e CTX-M-15), contro i quali ceftolozano/tazobactam ha mostrato un'efficacia del 100% contro il 72.7% del meropenem.

Anche questo trial ha confermato la tollerabilità del dosaggio intravenoso di 1.5 g ogni 8 ore per 4-14 giorni, che presenta un'incidenza di eventi avversi simile a quella osservata nei pazienti trattati con le altre cefalosporine [26-29].

Due studi hanno investigato l'efficacia e la sicurezza di ceftolozano/tazobactam rispetto a levofloxacina per il trattamento dei pazienti con infezione complicata delle vie urinarie, inclusa la pielonefrite.

Lo studio ASPECT-cUTI [23] (Assessment

of the Safety Profile and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam in Complicated Urinary Tract Infections) è costituito da due trial multicentrici controllati di fase III che hanno coinvolto 1083 pazienti randomizzati a 1.5 g ogni 8 ore di ceftolozano/tazobactam (n=543) o 750 mg una volta al giorno di levofloxacina (n=540), entrambi per 7 giorni. La scelta, il dosaggio e la durata del competitor è stata scelta per assicurare un regime terapeutico che rifletta le difficoltà connesse alla resistenza ai fluorochinoloni.

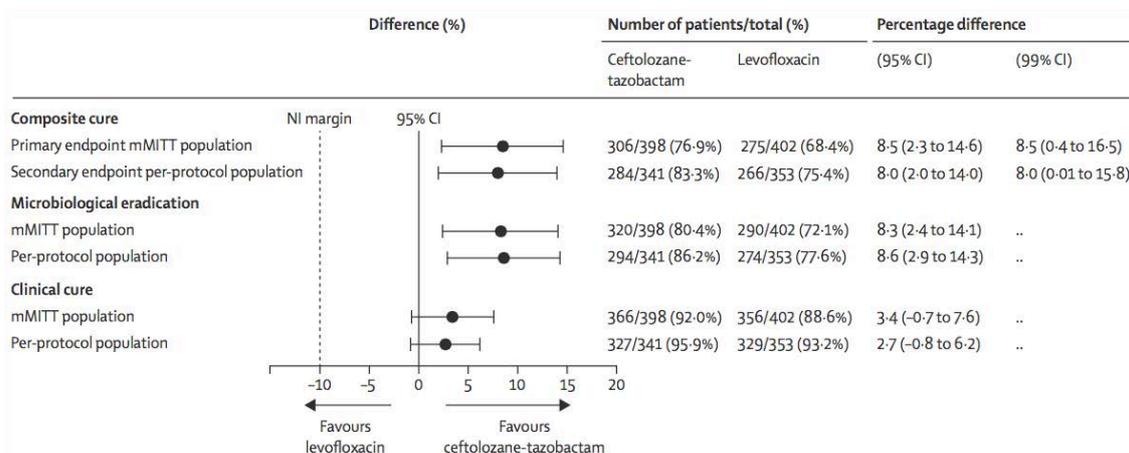
1068 pazienti sono risultati eleggibili per la popolazione MITT, 800 per la popolazione mMITT (pazienti inclusi nella popolazione MITT con 1 o 2 uropatogeni isolati dalle urine in concentrazione di almeno 105 UFC), 726 per la popolazione CE e 693 per la popolazione Per Protocol.

L'efficacia clinica, valutata a 5-9 giorni (TOC) e a 21-42 giorni (LFU) dall'ultima dose di antibiotico, è stata definita come la risoluzione completa o un significativo miglioramento di tutti i segni e sintomi dell'infezione o il ritorno alle condizioni cliniche pre-infezione senza la necessità di ulteriori antibiotici. Per contro, il fallimento terapeutico era considerato nel caso di uno dei seguenti eventi:

- Presenza di uno o più segni o sintomi di infezioni delle vie urinarie inferiori complicate o pielonefrite con necessità di ulteriori antibiotici;
- Presenza di eventi avversi con necessità di cambio terapia per la gestione dell'infezione.

GRAFICO 2

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM RISPETTO A LEVOFLOXACINA (ASPECT-CUTI) [23]



Per quanto riguarda l'endpoint primario (non inferiorità nei tassi di guarigione compositi, definito come il raggiungimento della guarigione clinica e dell'eradicazione microbiologica di tutti gli uropatogeni presenti al baseline) lo studio ha dimostrato la non inferiorità del trattamento con ceftolozano/tazobactam rispetto a quello con levofloxacina nella popolazione mMITT (76.9% e 68.4%). Nello specifico ceftolozano/tazobactam è risultato superiore a levofloxacina in entrambe le popolazioni non solo per l'endpoint primario, ma anche per l'endpoint secondario (83.3% e 75.4%), così come considerando l'eradicazione microbiologica (80.4% vs 72.1% nella popolazione MITT e 86.2% vs 77.6% nella popolazione Per Protocol) (Grafico 2).

Ceftolozano/tazobactam ha mostrato nella popolazione Per Protocol un profilo di superiorità rispetto a levofloxacina per l'eradicazione microbiologica delle *Enterobacteriaceae spp* e un più alto tasso di eradicazione per patogeno nei pazienti infetti da *P aeruginosa*.

Dal punto di vista della sicurezza, l'incidenza di eventi avversi è stata simile tra i due gruppi: 34.7% nel gruppo trattato con ceftolozano/tazobactam e 34.4% in quello trattato con levofloxacina. Gli effetti avversi più comunemente riscontrati, in genere di lieve-moderata gravità, sono stati cefalea (5.8% vs 4.9%) e sintomi gastrointestinali (Tabella 4), ma tutti complessivamente con una frequenza inferiore all'6%. Si sono registrati due soli eventi avversi dovuti ad infezione da *Clostridium difficile* nel gruppo

trattato con ceftolozano/tazobactam.

In conclusione questo grande studio di fase III ha dimostrato la non inferiorità di ceftolozano/tazobactam rispetto a levofloxacina ad alte dosi per la guarigione composita (clinica e microbiologica) dei pazienti con infezione complicata delle vie urinarie nelle popolazioni MITT e Per Protocol. In particolare, ceftolozano/tazobactam è risultato superiore nella guarigione composita e nella guarigione microbiologica, di particolare rilevanza considerando l'elevata efficacia microbiologica contro alcuni germi uropatogeni di difficile gestione clinica legata principalmente alla loro multi resistenza.

Il trial ha confermato la tollerabilità del dosaggio intravenoso di 1.5 g ogni 8 ore per 7 giorni, che presenta un'incidenza di eventi avversi simile a quella osservata nei pazienti trattati con levofloxacina e in linea le altre cefalosporine [30,31].

Recentemente uno studio post hoc condotto da Huntington et al. [24] ha ripreso i dati raccolti per il trial ASPECT-cUTI al fine di valutare l'efficacia di ceftolozano/tazobactam vs levofloxacina in un sottogruppo di pazienti con infezione complicata delle vie urinarie causata da patogeni resistenti alla levofloxacina.

Degli 800 pazienti originariamente inclusi nella popolazione mMITT del trial, 212 (100 nel braccio con ceftolozano/tazobactam e 112 in quello con levofloxacina) con almeno un uropatogeno resistente a levofloxacina sono stati inclusi in questo lavoro.

Lo studio ha dimostrato un'efficacia

TABELLA 4

 EVENTI AVVERSI DI MAGGIORE RISCONTRO (OSSERVATI IN $\geq 1\%$ DEI PAZIENTI) [23]

	CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM N=533	LEVOFLOXACINA N=535*
Mal di testa	31 (5.8%)	26 (4.9%)
Stipsi	21 (3.9%)	17 (3.2%)
Ipertensione	16 (3.0%)	7 (1.3%)
Nausea	15 (2.8%)	9 (1.7%)
Diarrea	10 (1.9%)	23 (4.3%)
Infezione del tratto urinario	9 (1.7%)	9 (1.7%)
Aumento dell'alanina aminotransferasi	9 (1.7%)	5 (0.9%)
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	9 (1.7%)	5 (0.9%)
Piressia	8 (1.5%)	4 (0.7%)
Insonnia	7 (1.3%)	14 (2.6%)
Dolore addominale superiore	7 (1.3%)	6 (1.1%)
Vomito	6 (1.1%)	6 (1.1%)
Vertigini	6 (1.1%)	1 (0.2%)
Mialgia	6 (1.1%)	4 (0.7%)
Artralgia	1 (0.2%)	6 (1.1%)

nella guarigione composita (microbiologica e clinica) del 60.0% con ceftolozano/tazobactam rispetto al 39.3% con levofloxacina nella popolazione mMITT (64.0% e 43.4% nella popolazione ME). Questa differenza risultava maggiore considerando i pazienti con infezione da patogeni produttori di β -lattamasi ad ampio spettro resistenti a levofloxacina (rispettivamente 58.3% e 34.9% nella popolazione MITT e 65.1% e 41.7% nella popolazione ME).

Dal punto di vista microbiologico ceftolozano/tazobactam ha mostrato un profilo migliore nell'eradicazione di *E. coli* e/o *K. pneumoniae* levofloxacina resistenti (72.9% vs 44.1%). Infine, anche se su di un numero limitato di pazienti (3 trattati con ceftolozano/tazobactam e 8 con levofloxacina), un successo maggiore si è ottenuto nei pazienti trattati con ceftolozano/tazobactam nell'eradicazione di *P. aeruginosa* (100% vs 37.5%).

In sintesi, il 26,5% dei pazienti con infezione complicata delle vie urinarie inclusi in un grande studio multicentrico randomizzato internazionale presentava al baseline patogeni resistenti alla levofloxacina. Questo evidenzia la ridotta utilità clinica dei fluorochinoloni come agenti empirici contro i batteri Gram-negativi, spesso resistenti

anche alle elevate concentrazioni urinarie di levofloxacina raggiunte nel trial di Wagenlehner et al., e al tempo stesso la potenzialità di ceftolozano/tazobactam, sia per la guarigione clinica che per l'eradicazione microbiologica di patogeni resistenti nelle infezioni complicate delle vie urinarie.

Più in generale, una recente analisi integrata dei due trial ASPECT (cIAI e cUTI) ha evidenziato che 150 pazienti (11%) inclusi nella popolazione ME erano colonizzati da *Enterobacteriaceae* che presentavano un profilo di resistenza dovuto alla produzione di β -lattamasi ad ampio spettro. In questa sottopopolazione i tassi di guarigione clinica erano del 97% nel braccio dei trattati con ceftolozano/tazobactam e dell'85% nel braccio dei competitor (rispettivamente meropenem e levofloxacina). Anche per quanto riguarda l'eradicazione microbiologica un maggiore successo è stato ottenuto con ceftolozano/tazobactam (80%) rispetto ai competitor (61%) [32].

Oltre a questi studi già pubblicati, ceftolozano/tazobactam è attualmente in fase di studio nell'ambito di alcune sperimentazioni cliniche per definirne ulteriormente la sicurezza, l'efficacia ed il ruolo anche nel trattamento delle infezioni cutanee e

delle polmoniti nosocomiali associate alla ventilazione (VAP):

- Trial di fase I per determinare la farmacocinetica nei pazienti pediatrici [U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02266706?term=ceftolozane%2Ftazobactam&rank=3>. Accessed January 14, 2015]
- Trial di fase III (ASPECT-NP) per il confronto di ceftolozano/tazobactam a 3 g IV con meropenem 1 g IV per il trattamento delle VAP [U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02070757?term=ceftolozane%2Ftazobactam&rank=1>. Accessed January 13, 2015.]
- Trial di fase III per valutare sicurezza ed efficacia di ceftolozano/tazobactam 3 g IV rispetto a piperacillina/tazobactam 4.5 g IV per il trattamento delle VAP. [ClinicalTrials.gov. Study of intravenous ceftolozano/tazobactam vs piperacillin/tazobactam in ventilator associated

pneumonia. 2013. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01853982?term=ceftolozane&rank=2>. Accessed May 17, 2013].

Dalle evidenze finora disponibili, derivanti dai trial e dalle revisioni di letteratura, si può concludere che ceftolozano/tazobactam è un antibiotico efficace e ben tollerato che mostra risultati promettenti nel trattamento delle infezioni da Gram-negativi multiresistenti, sia in alternativa ad altri agenti di seconda linea, come le polimixine o gli aminoglicosidi, gravati però da una maggiore tossicità [9], sia come alternativa terapeutica, in particolare per le infezioni causate da germi produttori di β -lattamasi ad ampio spettro e da *Pseudomonas aeruginosa* [8]. Recenti importanti evidenze posizionano ceftolozano/tazobactam come valida alternativa ai carbapenemi nelle infezioni causate da germi produttori di ESBL [33], nell'ottica della carbapenem sparing strategy.

Al momento ceftolozano/tazobactam ha indicazione in Europa per il trattamento delle infezioni intra-addominali complicate (in associazione con metronidazolo) e delle infezioni complicate del tratto urinario, inclusa la pielonefrite acuta.

Bibliografia

- [1] Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D: Ready for a World Without Antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* BioMed Central Ltd; 2012; 1 (1): 11
- [2] Rice LB: Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* United States; 2010; 31 Suppl 1 : S7-10
- [3] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America (vol 50, pg 133, 2010). *Clin Infect Dis* 2010; 50 (12): 1695
- [4] Hong MC, Hsu DI, Bounthavong M: Ceftolozane/tazobactam: A novel antipseudomonal cephalosporin and β -lactamase-inhibitor combination. *Infect. Drug Resist.* 2013; 6 : 215-23
- [5] Bassetti M, Righi E: Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *Future Microbiol.* 2015; 10 (2): 151-60
- [6] Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, et al.: Ceftolozane/tazobactam: A novel cephalosporin/lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2014; 74 (1): 31-51
- [7] Moyá B, Zamorano L, Juan C, Ge Y, Oliver A: Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (9): 3933-7
- [8] Sucher AJ, Chahine EB, Cogan P, Fete M: Ceftolozane/Tazobactam: A New Cephalosporin and β -Lactamase Inhibitor Combination. *Ann. Pharmacother.* 2015; 49 (9): 1046-56
- [9] Liscio JL, Mahoney M V., Hirsch EB: Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: Two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* Elsevier B.V.; 2015; 46 (3): 266-71
- [10] Juan C, Zamorano L, Pérez JL, Ge Y, Oliver A: Activity

- of a new antipseudomonal cephalosporin, CXA-101 (FR264205), against carbapenem-resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54 (2): 846-51
- [11] Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y: Chequerboard titration of cephalosporin CXA-101 (FR264205) and tazobactam versus β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65 (9): 1972-4
- [12] Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y, Warner M: Activity of cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* and Burkholderia cepacia group strains and isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009; 34 (5): 402-6
- [13] Takeda S, Nakai T, Wakai Y, Ikeda F, Hatano K: In vitro and in vivo activities of a new cephalosporin, FR264205, against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (3): 826-30
- [14] Titelman E, Karlsson IM, Ge Y, Giske CG: In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* Elsevier Inc.; 2011; 70 (1): 137-41
- [15] Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN: Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55 (5): 2390-4
- [16] Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN: Antimicrobial Activity of Ceftolozane-Tazobactam Tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with Various Resistance Patterns Isolated in U . S . Hospitals (2011-2012). 2013; 57 (12): 6305-10
- [17] Craig WA, Andes DR: In vivo activities of ceftolozano, a new cephalosporin, with and without tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae, including strains with extended-spectrum beta-lactamases, in the thighs of neutropenic mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* United States; 2013; 57 (4): 1577-82
- [18] Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, Rodvold KA, Umeh O: Intrapulmonary penetration of ceftolozano/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. *J. Antimicrob. Chemother.* England; 2012; 67 (10): 2463-9
- [19] Vanscoy B, Mendes RE, Castanheira M, McCauley J, et al.: Relationship between ceftolozano-tazobactam exposure and drug resistance amplification in a hollow-fiber infection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* United States; 2013; 57 (9): 4134-8
- [20] VanScoy B, Mendes RE, Nicasio AM, Castanheira M, et al.: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tazobactam in combination with ceftolozano in an in vitro infection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* United States; 2013; 57 (6): 2809-14
- [21] Lucasti C, Hershberger E, Miller B, Yankelev S, et al.: Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozano-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58 (9): 5350-7
- [22] Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, et al.: Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAD). *Clin. Infect. Dis.* 2015; 60 (10): 1462-71
- [23] Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO: Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: A randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet Elsevier Ltd;* 2015; 385 (9981): 1949-56
- [24] Huntington JA, Sakoulas G, Umeh O, Cloutier DJ, et al.: Efficacy of ceftolozano/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; : dkw053
- [25] Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, Jiang J, Kaniga K, Friedland I: Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: A phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. *Clin. Ther.* 2008; 30 (5): 868-83
- [26] Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, Lipka J, Sable C: Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: Results of a randomized, double-blind, phase II trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68 (5): 1183-92
- [27] Qvist N, Warren B, Leister-Tebbe H, Zito ET, et al.: Efficacy of Tigecycline versus Ceftriaxone Plus Metronidazole for the Treatment of Complicated Intra-Abdominal Infections: Results from a Randomized, Controlled Trial. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2012; 13 (2): 102-9
- [28] Low DE, File TM, Eckburg PB, Talbot GH, et al.: FOCUS 2: A randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (SUPPL.3): 33-44
- [29] File TM, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, et al.: FOCUS

- 1: A randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66 (SUPPL.3): 19-32
- [30] Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, et al.: Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin.Infect.Dis.* 2010; 51 (1537-6591 (Electronic)): 641-50
- [31] Itani KMF, Wilson SE, Awad SS, Jensen EH, Finn TS, Abramson M a: Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (25): 2640-51
- [32] Popejoy MW, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, et al.: Ceftolozane/Tazobactam for the Treatment of cUTI and cIAI Caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. *ECCMID 2015. Poster 2014*; : 1
- [33] Viale P, Giannella M, Bartoletti M: Considerations About Antimicrobial Stewardship in Settings with Epidemic Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing or Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Infect. Dis. Ther.* [Internet] Springer Healthcare; 2015; 4 (1): 65-83



Analisi di impatto sul budget conseguente l'introduzione di Zerbaxa nel Servizio Sanitario Italiano

Marco Barbieri

INTRODUZIONE

Tra le infezioni nosocomiali causate da batteri Gram negativi resistenti alla terapia antibiotica, particolare importanza in termini di gravità clinica e diffusione epidemiologica assumono **le infezioni del tratto urinario complicate (cUTI) e le infezioni intra-addominali complicate (cIAI).**

Le infezioni urinarie rappresentano il 20,8% delle infezioni nosocomiali, con circa 35,6% di forme complicate (cUTI), sostenute nel 77,6% dei casi da batteri gram-negativi [1].

Recenti studi su cUTI acquisite in ambito nosocomiale, hanno confermato che tali patologie sono frequentemente sostenute da batteri multidrug resistant (MDR). In particolare *Escherichia coli* produttore di ESBL è stato identificato come agente eziologico fino al 12,3% dei casi e *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai fluorochinoloni ed alla piperacillina/tazobactam nel 33,5% e 17,1% dei casi rispettivamente [2,3].

Le infezioni intraddominali (IAI) risultano essere il 5,6% delle infezioni nosocomiali, e quasi tutte si presentano in forma complicata (cIAI) [4]. Analogamente alle cUTI, sono causate prevalentemente da batteri Gram negativi quali *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* -inclusi ceppi ESBL-produttori-), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp.* [5-7].

Evidente è l'aumento dei ceppi con fenotipo di resistenza, come *Escherichia coli* ESBL positivo che è passato dal 9,2% al 21,2% [7,8] e dei patogeni MDR (fino al 79%) [9].

COSTI DELLA PATOLOGIA

Diversi studi evidenziano come le resistenze alle diverse classi di antibiotici, compresi i

carbapenemi, generate da patogeni Gram negativi, comportino un significativo incremento della durata di degenza e un conseguente aumento dei costi di ospedalizzazione [10].

In uno studio retrospettivo condotto in Spagna, il costo medio totale per i pazienti con *P. aeruginosa* MDR è stato di € 15.265, più di 3 volte rispetto a quello per i pazienti con ceppi sensibili alla terapia antibiotica (€ 4.933). La presenza di patogeni di *P. aeruginosa* MDR ha predetto in maniera indipendente un aumento dei costi totali di ospedalizzazione, con un incremento maggiore del 70% rispetto ai ceppi non resistenti [11].

Uno studio condotto in Italia sull'impatto economico delle infezioni intraddominali [12], sviluppato sulla base dei dati SDO e delle tariffe DRG nazionali, riporta un costo annuo attribuibile alle cIAI pari a € 1,5 miliardi, con un costo medio/paziente pari a € 5.719. Considerando anche i costi indiretti, i costi totali ammonterebbero a € 3 miliardi/anno.

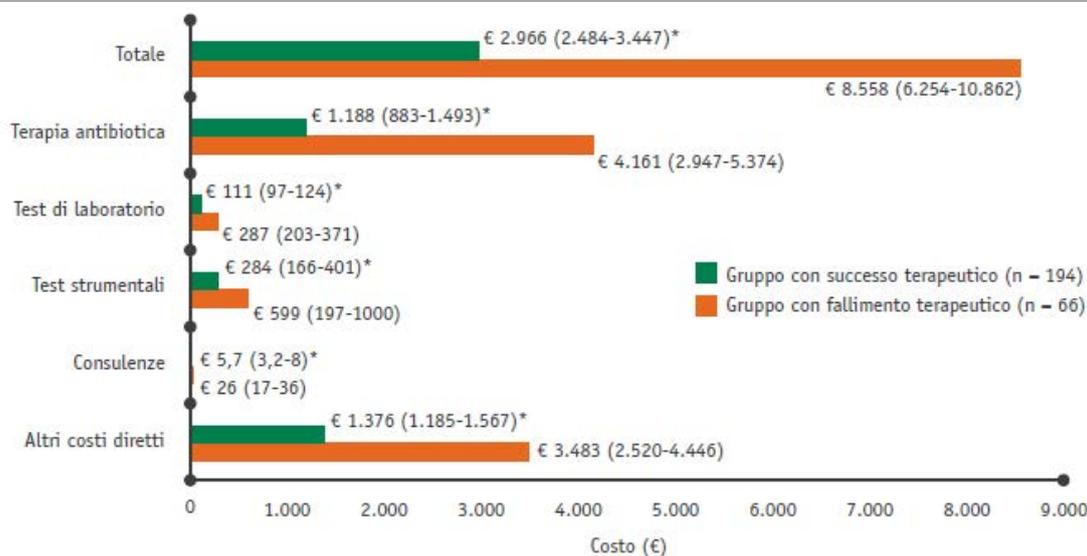
Un secondo studio, volto a valutare i costi di gestione delle infezioni intraddominali complicate per il SSN in Italia [13], ha evidenziato come il fallimento della terapia antibiotica iniziale sia predittore dell'aumento dei costi totali ospedalieri (vedi Fig 1), comportando:

- incremento dei giorni di terapia antibiotica (+8,2 gg)
- incremento della durata di degenza ospedaliera (+11 giorni)
- incremento dei costi di ospedalizzazione di +€ 5.592 (circa 3 volte quelli relativi al successo clinico)

Analisi di impatto sul budget dell'introduzione di ceftolozano/tazobactam per il trattamento delle infezioni intra-addominali complicate (cIAIs) e d'infezioni complicate del tratto urinario (cUTIs).

FIGURA 1

COSTI TOTALI DI OSPEDALIZZAZIONE PER PAZIENTE,
IN BASE AL SUCCESSO O AL FALLIMENTO TERAPEUTICO *P<0,05 VS FALLIMENTO TERAPEUTICO



Tratto da Dalfino et al [13]

OBIETTIVO DELL'ANALISI

La presente analisi si pone l'obiettivo di valutare l'impatto economico associato all'introduzione di ceftolozano/tazobactam nel trattamento delle infezioni intra-addominali complicate (cIAIs) e delle infezioni complicate del tratto urinario (cUTIs), secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e dei Servizi Sanitari Regionali.

METODI E DATI

In particolare, nell'ambito di quest'analisi, vengono confrontati due possibili scenari in un orizzonte temporale di tre anni:

- uno scenario A ("SENZA" ceftolozano/tazobactam), nel quale si assume che i pazienti continuino ad essere trattati con le terapie antibiotiche attualmente utilizzate
- uno scenario B ("CON" ceftolozano/tazobactam), nel quale si assume che una percentuale crescente di pazienti venga trattata con ceftolozano/tazobactam, in sostituzione delle altre terapie disponibili

Comparando i costi associati a ciascuno dei due scenari, si è quindi stimato l'impatto dell'introduzione di ceftolozano/tazobactam sia a livello nazionale che regionale.

STIMA DEI PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO

Secondo la stima effettuata dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), in Italia si verificano 59.093 casi/anno d'infezioni alle vie urinarie (UTIs) [1], con un 35,6% d'infezioni complicate (cUTIs), dovute nel 77,6% dei casi a batteri Gram negativi. Si è perciò stimato che un totale di **16.325 casi/anno di cUTI** dovute a Gram negativi a livello nazionale [2, 15].

Allo stesso modo, considerando una stima di infezioni intra-addominali complicate (cIAIs) pari a 15.910 episodi/anno [4], con un 69,2% che dipendono da batteri Gram negativi [6] si può calcolare un numero totale di **11.009 casi/anno di cIAI** da Gram negativi in Italia.

Tali coorti sono state considerate come popolazioni di partenza per cUTIs e cIAIs all'anno 0.

Si è poi assunto tasso di **crescita media annua del 16,8%** per i seguenti 3 anni, calcolato sulla crescita media annua dei casi di resistenza dei principali batteri Gram negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*), principali agenti eziologici responsabili di queste infezioni [16].

Nella Tabella 1 si riporta la popolazione di partenza (anno 0) e la popolazione per ogni anno successivo (anno 1, 2 e 3), dei pazienti con cIAIs e dei pazienti con cUTIs.

TABELLA 1

STIMA DEI PAZIENTI TRATTABILI CON CIAIS E CUTIS IN ITALIA (ASSUMENDO UNA CRESCITA DEL 16,8 PER ANNO)

	ANNO 0	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3
cIAIs	11.009	12.859	15.019	17.543
cUTIs	16.325	19.067	22.271	26.012

TABELLA 2

QUOTE DI MERCATO PER CLASSE TERAPEUTICA ALL'ANNO 0 (ITALIA)

QUOTA DI MERCATO PER INDICAZIONE IN		
CLASSI TERAPEUTICHE	cIAI	cUTI
Fluorchinolonici	10,00%	36,67%
Penicilline	31,67%	23,33%
Carbapenemici	28,33%	16,67%
Cefalosporine	30,00%	23,33%
Totale	100%	100%

TABELLA 3

NUMERO DI PAZIENTI TRATTATI PER CIAI E CUTI NELLO SCENARIO "SENZA" CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM

Pazienti	Anno 0			Anno 1			Anno 2			Anno 3			totale Anni		
	cIAI	cUTI	TOT												
Fluorchinolonici	1.101	5.986	7.087	1.291	7.019	8.310	1.514	8.230	9.744	1.775	9.650	11.425	5.681	30.885	36.566
Penicilline	3.487	3.809	7.296	4.113	4.492	8.605	4.851	5.299	10.150	5.722	6.250	11.972	18.173	19.850	38.023
Carbapenemici	3.119	2.721	5.840	3.640	3.176	6.816	4.247	3.706	7.953	4.956	4.324	9.280	15.962	13.927	29.889
Cefalosporine	3.303	3.809	7.112	3.816	4.380	8.196	4.408	5.036	9.444	5.090	5.788	10.878	16.617	19.013	35.630
Totale	11.010	16.325	27.335	12.860	19.067	31.927	15.020	22.271	37.291	17.543	26.012	43.555	56.433	83.675	140.108

Nello scenario "SENZA" si è assunto che tutti i casi di cIAI e cUTI fossero trattati con le terapie attualmente disponibili sul mercato (dati IMS mercato Gram negativi, MAT gennaio 2016) e i diversi prodotti sono stati suddivisi in quattro classi terapeutiche:

1. Fluorchinolonici
2. Penicilline
3. Carbapenemici
4. Cefalosporine

E' stata poi calcolata la stima delle quote di mercato delle citate classi di farmaci all'anno 0, per le specifiche indicazioni cUTI e cIAI (Tabella 2), ed è stato costruito un modello pazienti dinamico, in modo da proiettare le suddette quote di mercato nel triennio di riferimento. I valori sono stati ricavati sulla base dei dati IMS e della opinione di un panel di esperti.

Dato il numero di pazienti attesi nelle indicazioni in cIAI e cUTI, il numero di pazienti trattati per ciascuna classe terapeutica all'anno 0 e per i seguenti anni sarebbe, secondo lo scenario "SENZA" ceftolozano/tazobactam, quello riportato nella Tabella 3.

Nello scenario "CON" ceftolozano/tazobactam, che ipotizza l'introduzione di ceftolozano/tazobactam in sostituzione di altre opzioni terapeutiche, si è assunto che la quota di mercato aumentasse in modo graduale dall'anno 1 all'anno 3. Per stimare le quote di mercato delle altre classi terapeutiche è stato calcolato il "tasso di sostituzione" di ceftolozano/tazobactam rispetto alle altre terapie (Tabella 4), anche sulla base di expert opinion.

Dalla Tabella 4 si evince che assumendo 100 casi di cIAI trattati con ceftolozano/

TABELLA 4

TASSO DI SOSTITUZIONE TRA CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM E ALTRE CLASSI TERAPEUTICHE		
PERCENTUALE DI PAZIENTI		
CLASSI TERAPEUTICHE	cIAI	cUTI
Fluorchinoloni	12%	23%
Penicilline	28%	30%
Carbapenemici	48%	33%
Cefalosporine	12%	13%
Totale	100%	100%

TABELLA 5

NUMERO DI PAZIENTI ATTESI E QUOTA DI MERCATO NELLO SCENARIO "CON" CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM															
Pazienti	Anno 0			Anno 1			Anno 2			Anno 3			totale Anni		
	Indicazione	cIAI	cUTI	TOT	cIAI	cUTI									
Ceftolozano/tazobactam	0	0	0	98	209	307	489	1.048	1.537	2.133	4.570	6.703	2.720	5.827	8.547
Altre classi	11.010	16.325	27.335	12.760	18.858	31.618	14.530	21.222	35.752	15.410	21.442	36.852	53.710	77.847	131.557
TOTALE PAZIENTI	11.010	16.325	27.335	12.858	19.067	31.925	15.019	22.270	37.289	17.543	26.012	43.555	56.430	83.674	140.104
Quota mercato ceftolozano/tazobactam	0,00%	0,00%	0,00%	0,76%	1,10%	0,96%	3,26%	4,71%	4,12%	12,16%	17,57%	15,39%	4,82%	6,96%	6,10%

TABELLA 6

COSTO TERAPIA PER CIASCUNA ALTERNATIVA DI TRATTAMENTO		
cIAIs	Posologia	Costo terapia
Fluorchinoloni	Ciprofloxacina: 400mg TID – 1fl 400mg 200ml	€ 137,00
Penicilline	Pip/tazo: 4g/0,5g ogni 8h – 1fl 4g/0,5g	€ 251,20
Carbapenemici	Meropenem: 1g ogni 8h – 10fl 1g	€ 375,10
Cefalosporine	Ceftazidime: 1g ogni 8h – 1fl 1g	€ 170,30
ceftolozano/tazobactam	1g ceftolozano/0,5g tazobactam ogni 8 ore	€ 2.109,60
cUTIs	Posologia	Costo terapia
Fluorchinoloni	Levofloxacina: 500mg once daily – 1fl 100ml 5mg/ml	€ 347,13
Penicilline	Pip/tazo: 4g/0,5g ogni 8h – 1fl 4g/0,5g	€ 175,84
Carbapenemici	Meropenem: 1g ogni 8h – 10fl 1g	€ 262,57
Cefalosporine	Ceftazidime: 1g ogni 8h – 1fl 1g	€ 119,21
ceftolozano/tazobactam	1g ceftolozano/0,5g tazobactam ogni 8 ore	€ 1.476,72

tazobactam nell'anno 1, approssimativamente 12 sarebbero "presi" da fluorchinoloni (ossia sarebbero stati trattati con fluoroquinoloni in assenza di ceftolozano/tazobactam), 28 da penicilline, 48 da carbapenemici e 12 da cefalosporine.

In base a tali percentuali sono stati stimati i pazienti attesi e la quota di mercato di ceftolozano/tazobactam per lo scenario "CON" ceftolozano/tazobactam (Tabella 5).

FONTE DEI DATI DI COSTO

Data la mancanza di confronti diretti fra tutte le terapie considerate, si è assunto che non vi fossero differenze in termini d'impatto sui costi di degenza ospedaliera, pertanto per stimare l'impatto economico dell'introduzione di ceftolozano/tazobactam si è considerato che l'unica differenza tra le varie alternative fosse nel costo della terapia stessa.

TABELLA 7

CONFRONTO SCENARI "SENZA" E "CON" CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM NEGLI ANNI 1, 2, 3 E PER IL TOTALE ANNI

CONFRONTO SCENARI VALORI IN €	Anno 1			Anno 2			Anno 3		
	Scenario "SENZA"	Scenario "CON"	Differenza	Scenario "SENZA"	Scenario "CON"	Differenza	Scenario "SENZA"	Scenario "CON"	Differenza
cIAIs	3.225.004	3.403.490	178.486	3.769.649	4.660.259	890.609	4.406.317	8.291.123	3.884.806
cUTIs	4.582.474	4.841.546	259.072	5.362.023	6.661.100	1.299.077	6.274.230	11.939.099	5.664.868
TOTALE	7.807.478	8.245.036	437.558	9.131.672	11.321.359	2.189.686	10.680.548	20.230.222	9.549.674

CONFRONTO SCENARI VALORI IN €	TOTALE ANNI		
	Scenario "SENZA"	Scenario "CON"	Differenza
cIAIs	11.400.971	16.354.872	4.953.901
cUTIs	16.218.727	23.441.744	7.223.017
TOTALE	27.619.698	39.796.617	12.176.918

TABELLA 8

IMPATTO % DI CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM SUL TOTALE MERCATO GRAM NEGATIVI

IMPATTO SU MERCATO GRAM NEGATIVI VALORI IN €	Anno 1	Anno 2	Anno 3	TOTALE ANNI
Impatto TOT ceftolozano/tazobactam in cIAI e cUTI	437.558	2.189.686	9.549.674	12.176.918
tot MERCATO GRAM NEGATIVI	287.805.161	298.061.490	309.193.776	895.060.427
Incremento %	0,15%	0,73%	3,09%	1,36%

I costi delle terapie indicati in Tabella 6 sono calcolati a partire dai prezzi di acquisizione dei farmaci, comprensivi di tutti gli sconti obbligatori al Servizio Sanitario Nazionale e delle manovre governative.

La durata media di ciascuna terapia è stata stimata sulla base dei Riassunti delle Caratteristiche di Prodotto ed è pari a 10 giorni di trattamento nel caso di cIAI e a 7 giorni nel caso di cUTI.

RISULTATI

Sulla base del numero di pazienti trattati negli anni 1, 2 e 3 e considerando il costo

di ciascuna terapia, l'impatto di ceftolozano/tazobactam sul budget per il Servizio Sanitario Nazionale è stato calcolato confrontando i due diversi scenari "SENZA" e "CON" ceftolozano/tazobactam (Tabella 7).

Alla luce dei risultati emersi dall'analisi, è possibile affermare come ceftolozano/tazobactam rappresenti un'alternativa terapeutica valida e sostenibile anche sotto il profilo economico, in quanto, considerando il mercato totale (tutte le indicazioni) degli agenti Gram negativi (proiezione dati IMS), comporterebbe un impatto limitato all'interno del contesto sanitario italiano, con un incremento di circa + 1,36 % nel totale dei tre anni (Tabella 8).

Bibliografia

- [1] ECDC Surveillance Report. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012.
- [2] Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(1): 1-14.
- [3] Hidron A et al, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:996-1011
- [4] Malacarne P et al. Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: Findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 4
- [5] Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Moore E, Malangoni M, et al. Complicated intra-abdominal infections in a worldwide context: an observational prospective study (CIAOW Study). *World J Emerg Surg* 2013; 8(1): 1

- [6] Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg* 2012; 7(1): 36.
- [7] Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs* 2012; 72(6): e17-e32.
- [8] Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, et al. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013; 6(11): 1335-1346
- [9] Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, McElearney ST, Evans HL, et al. Choosing antibiotics for intra-abdominal infections: what do we mean by "high risk"? *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10(1): 29-39.
- [10] De Angelis GD, D'Inzeo T, Fiori B, Spanu T, Sganga G (2014) Burden of Antibiotic Resistant Gram Negative Bacterial Infections: Evidence and Limits. *J Med Microb Diagn* 3:132. doi: 10.4172/2161-0703.1000132
- [11] Morales et al. *BMC Health Serv Res.* 2012; 12:122
- [12] Eandi Hospital Management of Complicated Intra-abdominal infections: Pharmacoeconomic Evaluation. Volume 21, Issue Supplement-1 (01 June 2009), pp. 44-55
- [13] Dalfino et al. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study. *World Journal of Emergency Surgery* 2014, 9:39
- [14] Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and United States hospitals (2012). *The Journal of infection.* 2014;69(3):266-77.
- [15] Buonaiuto et al.; Clinical and epidemiological features and prognosis of complicated pyelonephritis: a prospective observational single hospital-based study; *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:639
- [16] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2013



Analisi dell'attuale approccio organizzativo di gestione delle infezioni batteriche complicate in Italia

Anna Maria Ferriero

L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E I SISTEMI DI SORVEGLIANZA IN EUROPA E IN ITALIA

Il secolo scorso ha visto completamente rivoluzionato l'approccio al trattamento delle malattie infettive, grazie allo sviluppo e all'utilizzo di agenti antibiotici. Tuttavia, l'altra faccia della medaglia è rappresentata dalla comparsa di resistenze multiple agli antibiotici, che è più veloce dello sviluppo di nuove molecole. Quello dell'antibiotico-resistenza, dunque, è un fenomeno complesso legato principalmente all'utilizzo, talvolta inappropriato, di antibiotici, che aumenta la pressione selettiva favorendo l'emergere, la moltiplicazione e la diffusione dei ceppi resistenti. Questo fenomeno ha raggiunto negli ultimi anni dimensioni preoccupanti [1], tanto che oggi la resistenza antibiotica di un'ampia gamma di patogeni, come la stessa World Health Organization (WHO) ha sottolineato, rappresenta una minaccia crescente per la Sanità Pubblica e desta grande preoccupazione in diversi Paesi e in molteplici settori [2,3].

A livello mondiale, pertanto, è stata più volte ribadita la necessità di dover monitorare costantemente il fenomeno e la sua diffusione, attraverso l'istituzione di sistemi di sorveglianza ad hoc, basati sulla raccolta dei dati di laboratorio a livello locale o nazionale [1].

In Europa, con l'obiettivo di rendere omogenei, interpretabili e confrontabili tra di loro i dati raccolti dai diversi sistemi di sorveglianza sull'antibiotico resistenza, nel 1998 l'Unione Europea ha deciso di finanziare la rete di sorveglianza europea EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), coordinata dal Dutch National Institute for Public Health and the Environment. Da gennaio 2010, poi, questo sistema ha acquisito

una valenza istituzionale, diventando una rete europea dei sistemi di sorveglianza nazionali della resistenza antimicrobica (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network -EARS-Net-), coordinata e finanziata dall'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC). La rete prevede la raccolta di dati epidemiologici e di laboratorio dai singoli sistemi di sorveglianza nazionale, tra cui quello italiano, relativamente ai seguenti patogeni: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* [1,4,5].

Nell'ambito delle attività dell'EARS-Net, il documento pubblicato più di recente fa il punto della situazione in merito agli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi, che sono tra i patogeni che destano maggiore preoccupazione, data la loro resistenza a farmaci di ultima linea [6,7]. I dati pubblicati dall'ECDC hanno mostrato che nei diversi Paesi EU/EEA esiste un ampio range, compreso tra 0% e 62,3%, relativamente alla resistenza di *K. pneumoniae* ai carbapenemi rilevata in isolati di infezioni invasive (Figura 1). La media pesata per popolazione mostra un significativo trend in aumento, dal 6% del 2011 al 7,3% del 2014 e gli Stati Membri in cui è stato osservato questo andamento per il periodo 2011-2014 sono sette: Bulgaria, Croazia, Francia, Germania, Italia, Portogallo e Spagna [6].

In Italia, inoltre, come si nota dal cartogramma (Figura 1), la resistenza di *K. pneumoniae* ai carbapenemi desta notevoli preoccupazioni, rientrando nella fascia di resistenza compresa nel range 25% e <50% [6].

Relativamente, invece, ad *E. coli*, i dati di EARS-Net mostrano una diversa situazione epidemiologica, con una percentuale media pesata per popolazione di resistenza

FIGURA 1

PERCENTUALE DI ISOLATI INVASIVI DI *K. PNEUMONIAE* RESISTENTE AI CARBAPENEMI IN EU/EEA NEL 2014

Note: EARS-Net data are based on invasive isolates from blood and cerebrospinal fluid only. Bacteria isolated from other sites of infection or colonisation are not included.

ai carbapenemi molto più bassa (0,1%) e percentuali nazionali in un range compreso tra 0% e 1,2% (Figura 2) [6].

In Europa, inoltre, la situazione epidemiologica relativamente ai ceppi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi è peggiorata dal 2013; 13 Paesi su 38, infatti, hanno riportato una diffusione inter-regionale di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi o una situazione endemica, come in Italia. La Figura 3 illustra la situazione aggiornata a maggio 2015 [6].

Un altro dato allarmante, presentato nel documento dell'EARS-Net, è quello relativo alla prevalenza di Enterobatteri, isolati da infezioni correlate alla pratica assistenziale (ICPA) negli ospedali europei per acuti, non sensibili ai carbapenemi. Dei 28 Paesi analizzati, 18 hanno segnalato isolati di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi, con la più alta percentuale di resistenza riscontrata in Grecia (39,9%). Anche in questo caso, come si può osservare in Figura 4, l'Italia si trova tra i Paesi con il più alto tasso di antibiotico-resistenza [6].

Come messo in evidenza da questo recente

report dell'ECDC, quindi, l'Italia è uno dei Paesi europei con la maggiore diffusione di microrganismi antibiotico-resistenti [7]. Anche il nostro Paese, tuttavia, ha avviato già da tempo dei sistemi di sorveglianza per monitorare e provare ad arginare il fenomeno. In Italia, infatti, sulla scorta dell'iniziativa europea, nel 1999 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha avviato un progetto pilota di sorveglianza dell'antibiotico resistenza, denominato AR-ISS. Il progetto, nel 2001, è diventato un vero e proprio sistema di sorveglianza che coinvolge numerosi laboratori su tutto il territorio nazionale e risponde alle esigenze informative di EARS-Net [1,4].

Oltre al sistema AR-ISS, nel 2006 l'ISS ha istituito anche il progetto Micronet, con il finanziamento del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del ministero della Salute (CCM). Micronet si pone come obiettivo quello di garantire una sorveglianza epidemiologica delle infezioni e delle malattie da agenti microbici, attraverso la rilevazione e la trasmissione automatica dei risultati di accertamento eziologico infettivo e di resistenza agli antibiotici dei patogeni individuati [8].

In aggiunta ai progetti finora descritti, nel

FIGURA 2

PERCENTUALE DI ISOLATI INVASIVI DI E. COLI RESISTENTE AI CARBAPENEMI IN EU/EEA NEL 2014



Note: EARS-Net data are based on invasive isolates from blood and cerebrospinal fluid only. Bacteria isolated from other sites of infection or colonisation are not included.

FIGURA 3

PRESENZA DI ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI CARBAPENEMASI (K. PNEUMONIAE ED E. COLI) NEI PAESI EUROPEI. MAGGIO 2015

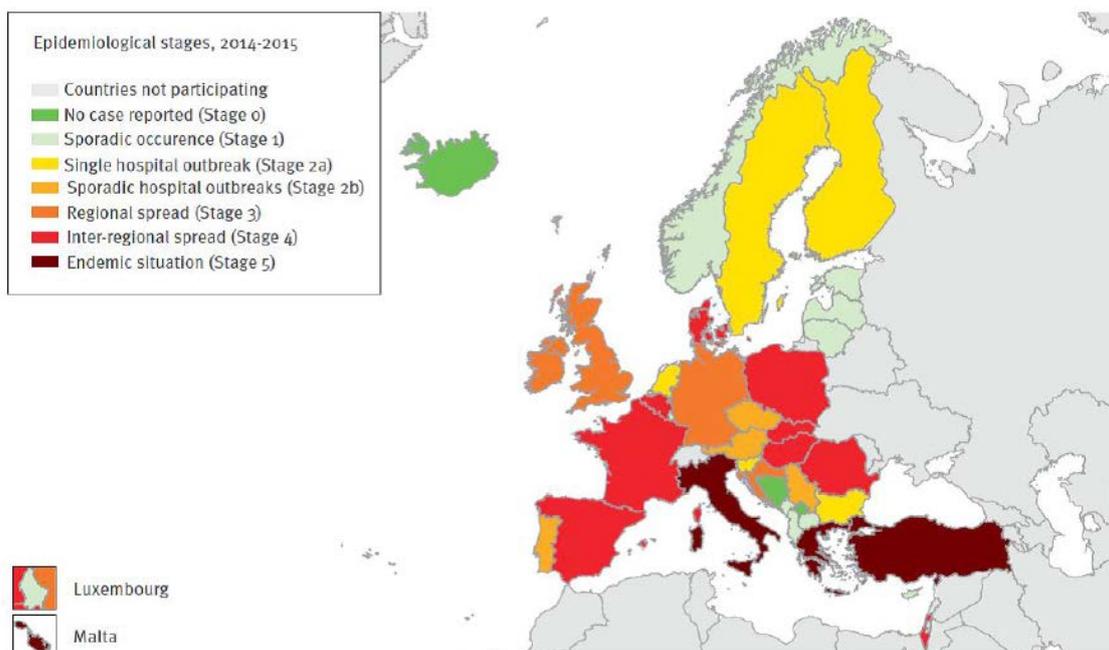
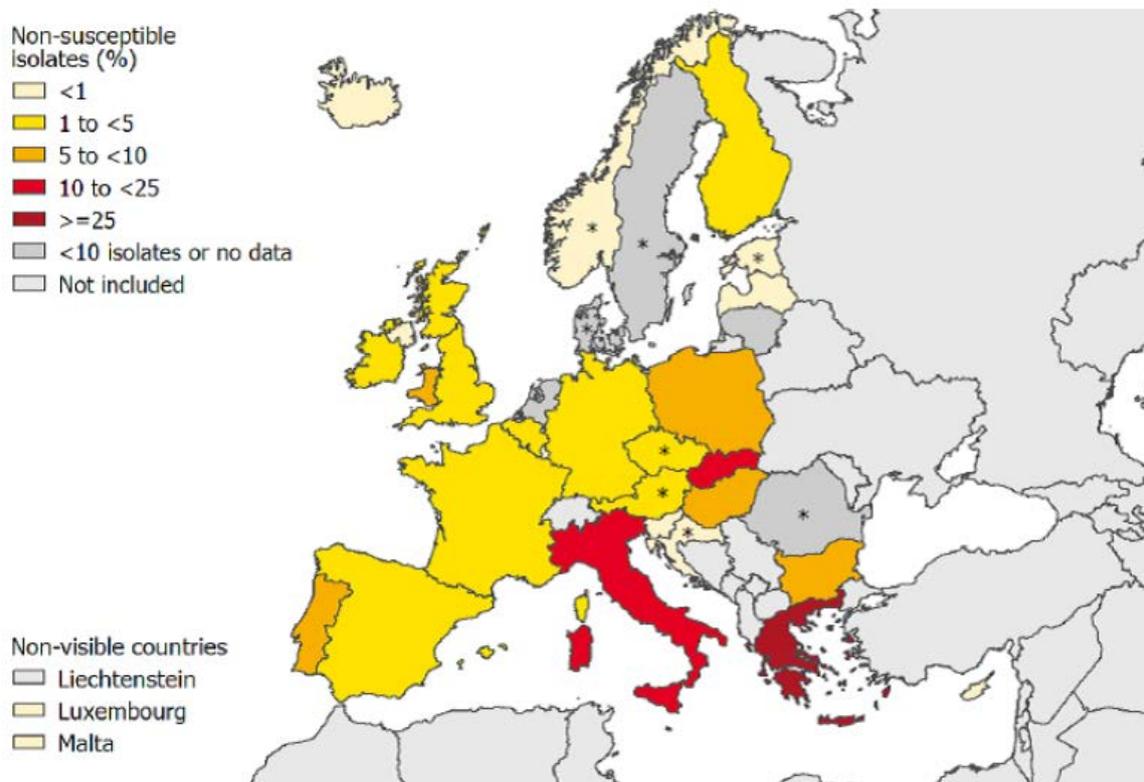


FIGURA 4

 PERCENTUALI DI ISOLATI DI ENTEROBATTERI DA INFEZIONI CORRELATE
 ALLA PRATICA ASSISTENZIALE NON SENSIBILI AI CARBAPENEMI, EU/EEA, 2011-2012


2013 il Ministero della Salute ha avviato una sorveglianza nazionale per gli Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) [7].

Anche il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018, inoltre, ha sottolineato la necessità di intervenire prioritariamente per contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e delle ICPA. A tal proposito, infatti, il PNP ricorda che il rischio di contrarre una ICPA, di cui abbiamo visto l'elevato tasso di antibiotico-resistenza, è significativo sia negli ospedali per acuti che nelle strutture residenziali e la prevalenza di questo tipo di infezioni nel nostro Paese è pari al 6,3% con punte del 15% in Terapia Intensiva. Questo dato di prevalenza è in linea con la media europea, sebbene in Italia molte di queste infezioni siano sostenute da organismi multi-resistenti, ciò a causa sia dell'elevata prevalenza dell'uso di antibiotici che della incompleta applicazione di misure efficaci a interrompere la trasmissione di microrganismi [7].

Anche per le ICPA è necessario mettere in atto, nell'ambito delle attività delle strutture assistenziali, un efficace sistema di sorveglianza

sanitaria, come definito già nel 1988 dalla circolare n. 8 del Ministero della Salute. A tal proposito, è necessario ricordare che nell'ambito delle attività delle strutture sanitarie, possono essere implementate diverse tipologie di sorveglianza per monitorare le ICPA (Tabella 1) [9].

Appare evidente, pertanto, come la sorveglianza delle ICPA e dell'antibiotico-resistenza sia un elemento fondamentale per mantenere alto il livello di attenzione sul problema e, sebbene come abbia ricordato il presidente dell'ISS Walter Ricciardi, da un punto di vista conoscitivo, nel campo dell'antibiotico-resistenza l'Italia non è seconda a nessuno, dal punto di vista pratico il problema esiste ed è legato alla pratica clinica e al comportamento dei cittadini [10].

Sarebbe auspicabile, dunque, una maggiore sensibilizzazione dei professionisti sanitari così come di tutti i cittadini, con l'obiettivo di ridurre l'uso inappropriato di antibiotici.

In particolar modo il PNP 2014-2018 sottolinea l'importanza di:

- migliorare la qualità della sorveglianza delle infezioni invasive da CPE;

TABELLA 1

TIPOLOGIE DEI SISTEMI DI SORVEGLIANZA DELLE INFEZIONI CORRELATE ALLA PRATICA ASSISTENZIALE	
MODELLO	OBIETTIVI E METODI
Sorveglianza basata sul laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Identificazione precoce di un aumento degli isolamenti dei patogeni e sorveglianza dell'andamento dell'isolamento dei microrganismi antibiotico-resistenti. • Registrazione dei dati relativi ai pazienti ricoverati (anagrafici, sintomatologia, terapia antibiotica, etc.) per indirizzare le indagini di laboratorio. • Predisposizione di specifici report a cadenza fissa e di "sistemi di allarme" che evidenzino un particolare incremento di patogeni oltre i dati attesi.
Sorveglianza attraverso studi di prevalenza ripetuti	<ul style="list-style-type: none"> • Descrizione della prevalenza e della distribuzione delle infezioni ospedaliere, di specifici fattori di rischio, dell'uso di antibiotici. • Studio dei pazienti ricoverati nello stesso reparto nello stesso giorno (prevalenza puntuale), con un gruppo omogeneo di rilevatori, sulla base della documentazione clinica e dei colloqui con operatori e pazienti.
Sorveglianza continuativa di reparti ad alto rischio	<ul style="list-style-type: none"> • Definizione dell'insorgenza delle infezioni ospedaliere in reparti particolarmente a rischio quali terapia intensiva, unità per ustionati, oncologia, neurochirurgia. • Indagini effettuate da personale di reparto, tramite la registrazione dei dati anagrafici del paziente delle procedure e terapie praticate, dei fattori di rischio, delle infezioni ospedaliere presentate.
Sorveglianza orientata per problemi	<ul style="list-style-type: none"> • Identificazione di specifici fattori di rischio di una particolare infezione, per modificarne la frequenza. • Sorveglianza di una specifica procedura, tramite le informazioni sulla stessa.

Tratta da: [9]

- monitorare il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero e territoriale;
- promuovere la consapevolezza da parte della comunità nell'uso degli antibiotici;
- definire un programma di sorveglianza e controllo delle infezioni correlate all'assistenza [7].

Per ognuno di questi obiettivi, inoltre, andrebbero definiti degli indicatori ad hoc che permettano di monitorare il fenomeno nel tempo.

In conclusione, il fenomeno della multidrug

resistance rappresenta oggi un problema di rilevanza primaria in Sanità Pubblica, per cui tanto è stato fatto a livello nazionale e internazionale ma per cui tanto c'è ancora da fare, soprattutto per sensibilizzare professionisti sanitari e non. A tal fine, l'implementazione di interventi formativi e informativi a livello regionale potrebbe contribuire ad aumentare la consapevolezza del fenomeno e promuovere un utilizzo più appropriato e più responsabile degli antibiotici [7].

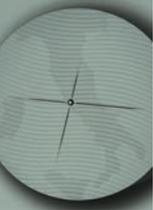
Bibliografia

[1] Epicentro. Il portale dell'epidemiologia per la Sanità Pubblica a cura del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto Superiore di Sanità. Resistenze agli antibiotici - Informazioni generali. Disponibile online al link: http://www.epicentro.iss.it/focus/resistenza_antibiotici/resistenza.asp (Ultimo accesso: 31.05.2016)

[2] Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance. World Health Organization 2014. Disponibile online al link: <http://apps.who.int/iris/>

- bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
(Ultimo accesso: 31.05.2016)
- [3] HM Government. UK 5 Year Antimicrobial Resistance (AMR) Strategy 2013–2018. Annual progress report and implementation plan, 2014. Disponibile online al link: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385733/UK_AMR_annual_report.pdf (Ultimo accesso: 25.05.2016)
- [4] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Le reti di sorveglianza sull'antibiotico-resistenza in Italia e in Europa. Disponibile online al link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/scheda_iss_antibioticoresistenza_111108.pdf (Ultimo accesso: 27.05.2016)
- [5] European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Disponibile online al link: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx> (Ultimo accesso: 27.05.2016)
- [6] European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid Risk Assessment Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. 8 April 2016. Disponibile online al link: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-april-2016.pdf> (Ultimo accesso: 25.05.2016)
- [7] Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018
- [8] Epicentro. Il portale dell'epidemiologia per la Sanità. Pubblica a cura del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto Superiore di Sanità. Micronet: è operativo il sistema di raccolta dati. Disponibile online al link: <http://www.epicentro.iss.it/stumenti/micronet.asp> (Ultimo accesso: 27.05.2016)
- [9] Fabrizio Mastrilli. Il governo tecnico dell'ospedale. Manuale di sopravvivenza per la direzione ospedaliera, II Edizione aggiornata 2010-2011. Edizioni Panorama della Sanità.
- [10] Quotidiano della Sanità. Antibiotico-resistenza: intervista al presidente dell'ISS Ricciardi. Disponibile online al link: http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=40238&fr=n (Ultimo accesso: 01.06.2016)





QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 3

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH