



Procalcitonina (PCT)

Focus sulla gestione della terapia antibiotica

Guida pratica all'implementazione di un programma di gestione della terapia antibiotica in ospedale

Contenuto

Parte 1: Perché la gestione della terapia antibiotica in ospedale è importante?

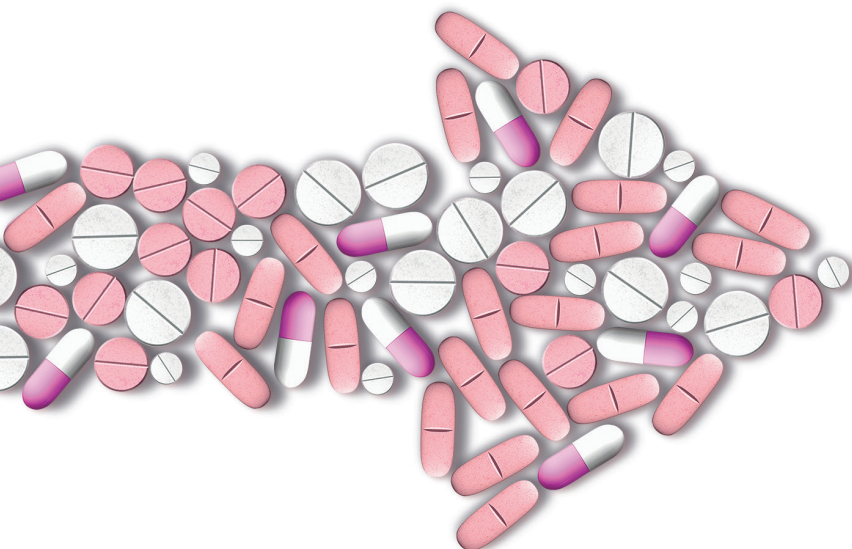
▶ pagina 07

Parte 2: Come implementare un programma di gestione della terapia antibiotica in ospedale

▶ pagina 15

Parte 3: Impatto del biomarcatore procalcitonina come parte integrante dei programmi di gestione della terapia antibiotica

▶ pagina 29



Obiettivo di questo opuscolo

Evidenze provenienti da tutto il mondo indicano un calo globale dell'efficacia degli antibiotici. L'uso non appropriato di antibiotici ha portato ad un drastico aumento della resistenza a tutti gli antibiotici di prima linea e di ultima istanza. La resistenza antimicrobica (AMR) è considerata dall'OMS come una minaccia alla salute globale, in quanto compromette la nostra capacità di combattere le malattie potenzialmente letali.

La gestione della terapia antibiotica (ABS) è una strategia chiave volta a preservare l'efficacia degli antibiotici, promuovendone e monitorandone l'uso responsabile. Se implementata in modo efficace, può aiutare a ridurre e a ottimizzare la prescrizione di antibiotici in diversi setting clinico-assistenziali.

Questo opuscolo è una guida pratica all'implementazione di un programma ABS in ospedale, che illustra i passaggi chiave necessari per un'implementazione di successo. La maggior parte delle informazioni sull'implementazione dell'ABS è stata tratta dalle raccomandazioni e dalle linee guida IDSA¹, CDC², OMS³, BSAC⁴e CDDEP.⁵ Viene discusso il ruolo della diagnostica in vitro nell'ambito di un programma ABS; in particolare, viene evidenziato il ruolo del biomarcatore procalcitonina (PCT), poiché l'OMS riconosce l'importanza della PCT nelle strutture di assistenza terziaria e superiore «come guida per la prescrizione o l'interruzione della terapia antibiotica nei casi di sepsi e di infezione delle basse vie respiratorie».⁶

Vorremmo ringraziare il Dr. Broyles, il Prof. Kwa e il Prof. Giamarellos-Bourboulis per aver fornito esempi di implementazioni pratiche della procalcitonina in un programma di gestione della terapia antibiotica.

Introduzione

Gestione della terapia antibiotica - gestione della qualità della terapia antibiotica

Gli antibiotici sono un'arma a doppio taglio. Sin dalla loro introduzione nella medicina, gli antibiotici hanno probabilmente salvato milioni di vite. Tuttavia, gli antibiotici possono causare tossicità, interazioni potenzialmente dannose tra farmaci e danneggiare gravemente il microbioma (Figura 1). Negli ultimi decenni abbiamo imparato che, se la terapia antibiotica è utilizzata quando non è necessaria, o per un periodo troppo lungo o viene prescritta troppo facilmente, non solo favoriamo la resistenza a quest'ultima, ma contribuiamo ad aumentare la mortalità.

Ciò crea un dilemma clinico: se ricorriamo agli antibiotici o se agiamo sull'agente patogeno di base, mettiamo a rischio i pazienti, in particolare in caso di sepsi. D'altro canto, i dati indicano che una rapida somministrazione aspecifica di antibiotici ad

ampio spettro aumenta la mortalità.⁸ L'approccio ideale è una terapia precoce e mirata. Ciò, tuttavia, non è possibile in molti pazienti, in quanto il patogeno di base, in particolare durante i primi due giorni di infezione, non è rilevabile.

La soluzione a questo problema si chiama «gestione della terapia antibiotica», in inglese «Antibiotic Stewardship» (ABS). L'ABS può essere intesa come strumento di gestione per migliorare la qualità della prescrizione e somministrazione di antibiotici ed implica una valutazione regolare e strutturata della terapia antibiotica. L'ABS include due livelli: un livello ospedaliero generale, ovvero l'implementazione di un programma ABS, e un livello incentrato sul singolo paziente, vale a dire: il farmaco giusto, il momento giusto, la dose corretta e la giusta durata.

Il lato oscuro della terapia antibiotica

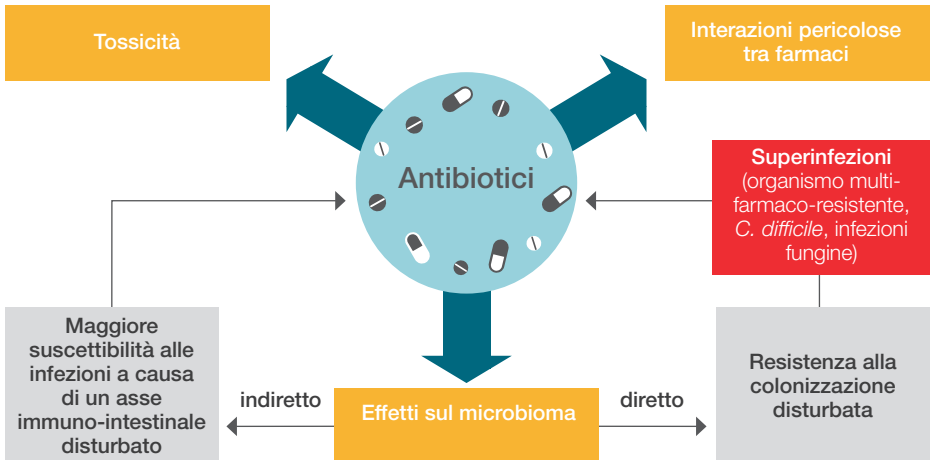


Figura 1. Il lato oscuro della terapia antibiotica (tratto da: Pletz M, Der Klinikarzt 2019)⁷

Questo opuscolo affronta entrambi gli aspetti dell'ABS e riporta le principali evidenze relative all'ABS, inclusi gli studi più recenti. Fornisce consigli pratici su come creare un team ABS e un programma ABS e su come implementare i principi ABS nella routine clinica quotidiana. Tra questi, una strategia utile è sicuramente quella di sfruttare l'ausilio che possono fornire i biomarcatori nelle decisioni inerenti il trattamento antibiotico.

La procalcitonina (PCT) non è l'unico biomarcatore utilizzato per aiutare a prendere decisioni sul trattamento antibiotico, ma è attualmente il biomarcatore studiato in modo più approfondito. Può aiutare a prendere la decisione di avviare o interrompere la terapia antibiotica, in particolare nel reparto d'urgenza, in pazienti con infezioni lievi delle vie respiratorie. Ci sono anche molti studi che dimostrano che la PCT può contribuire a ridurre i tempi di terapia antibiotica.

Poiché nessun biomarcatore è perfetto, la PCT non deve sostituire il giudizio clinico, ma può ag-

giungersi ad esso. Le limitazioni della PCT devono essere prese in considerazione e non devono essere utilizzate per ridurre i tempi di trattamento antibiotico al di sotto della durata minima, secondo le linee guida specifiche per le singole infezioni.

Tuttavia, nel giusto contesto, il decremento dei tempi di trattamento antibiotico guidato dalla PCT può persino ridurre la mortalità, come dimostrato in un importante studio controllato, randomizzato a cluster.⁹

Questo opuscolo può essere una guida per stabilire un programma ABS efficace. Diversi scienziati leader nel campo, che hanno contribuito a questo opuscolo, possono garantirne la qualità. Spero che questo opuscolo venga distribuito su vasta scala per rafforzare l'uso responsabile di antibiotici, riassumibile nella frase: «quanto basta, quando necessario».

Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz



Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz

Professore di Malattie Infettive e direttore finanziario dell'Institute for Infectious Diseases and Infection Control dell'Ospedale universitario di Jena (Germania).

Il Professore Pletz è a capo di un gruppo di ricerca clinica incentrato su nuove strategie diagnostiche e terapeutiche contro i patogeni batterici multi-farmaco-resistenti (MDR). Ha pubblicato più di 300 articoli peer-reviewed sui temi infezioni respiratorie, sepsi, resistenza antimicrobica e gestione della terapia antibiotica e fa parte del comitato editoriale di CHEST (Clinical Infectious Diseases and Infection). Ha ricevuto numerosi riconoscimenti per i suoi contributi scientifici.

È vicepresidente della Paul Ehrlich Society for Chemotherapy, vicedirettore della CAPNETZ tedesca e consulente scientifico per l'Istituto tedesco Robert Koch e l'OMS. Opera nel comitato direttivo del programma nazionale di ricerca «Resistenza antimicrobica» (NRP 72), finanziato dal Fondo Nazionale Svizzero.



Perché la gestione della terapia antibiotica in ospedale è importante?

- 1.1 L'uso eccessivo di antibiotici favorisce lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza
- 1.2 Esiti nei pazienti con antibiotico-resistenza
- 1.3 La gestione della terapia antibiotica è una strategia chiave utilizzata per superare l'antibiotico-resistenza
- 1.4 Messaggi chiave

1.1 L'uso eccessivo di antibiotici favorisce lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza

Si stima che un terzo di tutti gli antibiotici prescritti nei Paesi ad alto reddito sia probabilmente non necessario. Per i restanti due terzi vi sono opportunità per ottimizzare la selezione del farmaco, la dose e i tempi di terapia, al fine di ridurre l'uso totale di antibiotici (Figura 2).

L'uso di antibiotici è in aumento a livello globale a causa di tassi di prescrizione persistentemente elevati nei Paesi ad alto reddito, unitamente a un continuo aumento dei tassi nei Paesi a reddito medio e basso (Figura 3).

L'uso eccessivo e non appropriato di antibiotici, sia nell'uomo che negli animali, accelera il processo naturale di resistenza antimicrobica, selezionando ceppi resistenti. Una prevenzione e un controllo inadeguati delle infezioni negli

ospedali e nelle cliniche favoriscono la diffusione di batteri resistenti. Ciò ha portato a una **maggiore resistenza agli antibiotici salvavita in tutto il mondo**, riducendo notevolmente le opzioni di trattamento. Alcuni ceppi batterici sono diventati resistenti a molti antibiotici di prima e di seconda linea. Questi ceppi multifarmaco-resistenti (MDR) possono essere trattati solo con antibiotici di ultima introduzione, ammesso che possano essere trattati (Figura 4).

Poiché i nuovi antibiotici mostrano solo un'efficacia limitata contro i ceppi resistenti e data la mancanza di nuovi antibiotici da immettere sul mercato,¹¹ è fondamentale controllare i tassi di resistenza agli antibiotici attuali, in modo da poter combattere efficacemente le infezioni future.

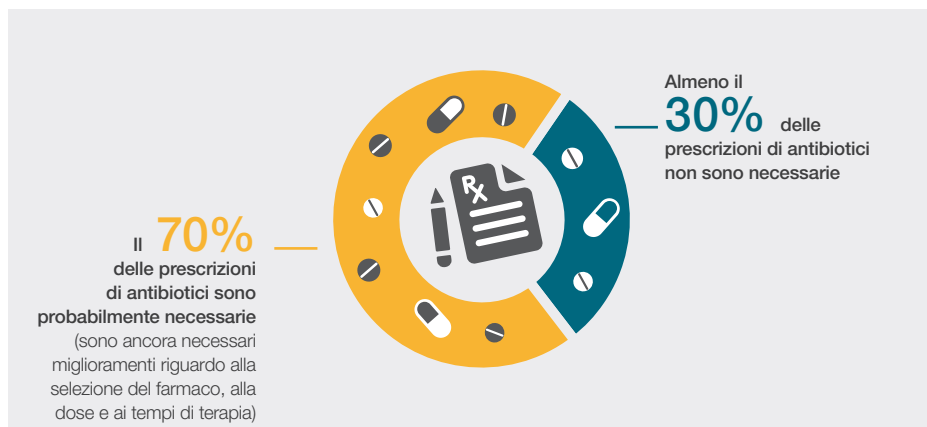


Figura 2. Prescrizioni antibiotiche negli studi medici e nei reparti d'urgenza statunitensi (tratto da: CDC. Uso di antibiotici negli Stati Uniti; aggiornamento 2018, 2019)¹⁰

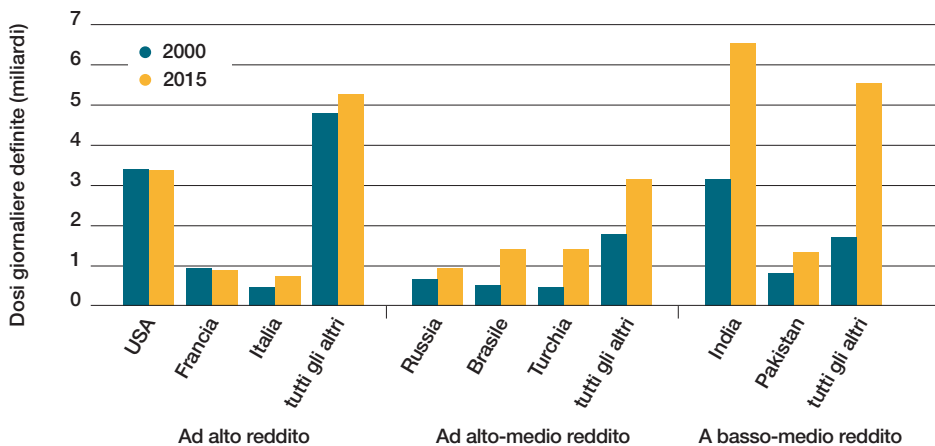


Figura 3. Prescrizione di antibiotici in miliardi di dosi giornaliere definite per Paese nel 2000 e 2015 (tratto da: Klein EY et al., PNAS 2018) 12

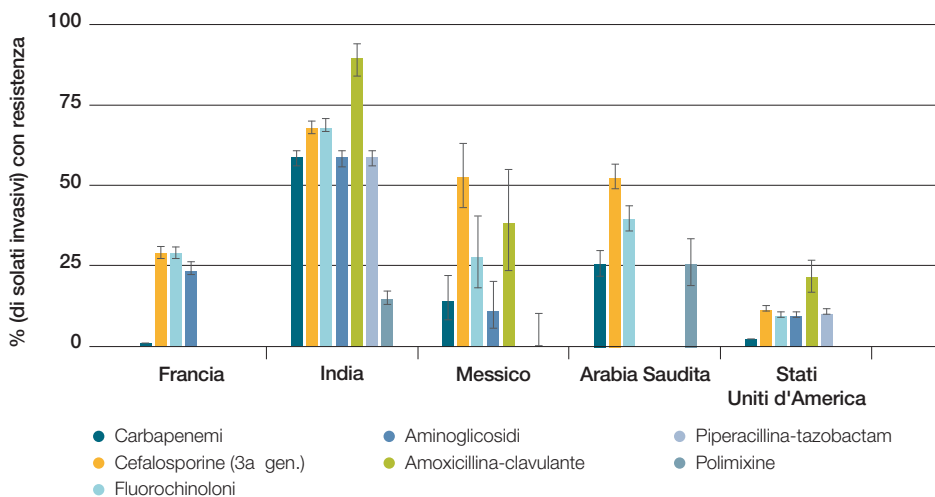


Figura 4. Antibiotico-resistenza della *Klebsiella pneumoniae* nei Paesi selezionati (tratto da: CDDEP Resistance Map: Antibiotic resistance, Oct 2020)¹³

1.2 Esiti nei pazienti con antibiotico-resistenza

Un numero crescente di infezioni, come la polmonite, la tubercolosi, la gonorrea e la salmonellosi, stanno diventando sempre più difficili da trattare, poiché gli antibiotici usati per curarle sono diventati meno efficaci a causa della resistenza. Ciò significa che, dovendo i medici prescrivere un maggior numero di antibiotici di seconda e terza linea per il trattamento di infezioni comuni, c'è il rischio che si sviluppi una resistenza agli antibiotici di riserva. Una terapia

inadeguata comporta un aumento della mortalità e della morbilità e aumenta gli eventi avversi come l'infezione da *Clostridioides difficile* (Figura 5).

L'antibiotico-resistenza riguarda in modo sproporzionato alcuni gruppi a rischio. L'incidenza delle infezioni dovute a batteri resistenti agli antibiotici era maggiore nei neonati (età <1 anno) e nelle persone di età pari o superiore a 65 anni.¹⁵



	Unione europea Popolazione 450 milioni	Stati Uniti* Popolazione 300 milioni	
	I batteri antibiotico-resistenti causano...**	I batteri e i funghi antibiotico-resistenti causano...**	Infezioni da <i>Clostridioides difficile</i> ***
	>670.000 infezioni	2.868.700 infezioni	223.300 casi
	>33.000 decessi	35.900 decessi	12.800 decessi
	>74.000 perdite in DALY	5,75 miliardi di dollari in costi diretti	

Figura 5. Numero annuale di infezioni da microrganismi antibiotico-resistenti e relativi decessi, DALY (Daily Adjusted life-years) e costi sociali, in UE e USA (tratto da: CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019, e Cassini et al., Lancet Infectious Disease 2019)^{14,15}

* L'onere nazionale riflette le stime di infezione e decesso decuplicate

** Stima annuale minima

*** Casi di *Clostridioides difficile* di pazienti ricoverati nel 2017

1.3 La gestione della terapia antibiotica è una strategia chiave utilizzata per superare l'antibiotico-resistenza

L'ABS è uno dei pilastri che contribuisce alla lotta contro l'antibiotico-resistenza, inclusa la MDR, che si è dimostrato altamente efficace. In una recente meta-analisi comprendente oltre 9 milioni di pazienti, i programmi ABS hanno ridotto in modo significativo l'incidenza di infezioni e colonizzazioni da batteri gram-negativi MDR

e di infezioni da *Clostridium difficile* nei pazienti ricoverati.¹⁶

Tuttavia, è importante che l'ABS faccia parte di una strategia più ampia per ridurre l'antibiotico-resistenza (Figura 6).



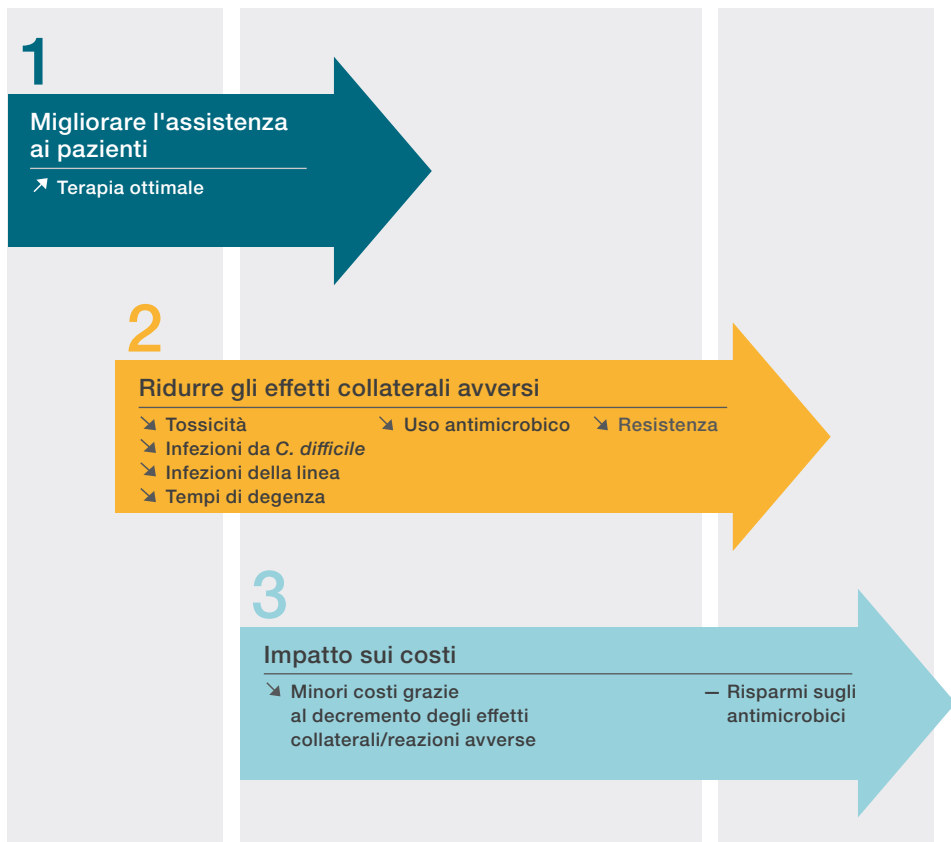
Figura 6. Strategie necessarie nelle politiche nazionali sugli antibiotici (tratto da: CDDEP 2015 State of the world's antibiotics 2015)⁵

1.4 Messaggi chiave

L'antibiotico-resistenza è una delle principali minacce sanitarie a livello globale, in quanto un numero crescente di infezioni sta diventando più difficile e costoso da trattare. Ciò comporta un aumento della mortalità, della morbidità e del numero di eventi avversi, soprattutto in popolazioni vulnerabili come i neonati e gli anziani.

La gestione della terapia antibiotica è uno strumento efficace per combattere la resistenza antimicrobica (AMR), al fine di garantire «il giusto antibiotico per il paziente giusto, al momento più indicato, con la dose corretta, la via di somministrazione idonea, e causare il minor danno possibile al paziente e ai pazienti futuri». ⁴

Un ABS efficace contribuisce a...



Breve periodo (giorni)

Periodo intermedio (settimane/mesi)

Lungo periodo (anni)

Figura 7. Impatto della gestione della terapia antibiotica (tratto da: Dik et al., Expert review of Anti-infective Therapy 2016)¹⁷



Come implementare un programma di gestione della terapia antibiotica in ospedale

- 2.1 Elementi fondamentali del programma di gestione della terapia antibiotica
- 2.2 Toolkit della gestione della terapia antibiotica
 - 2.2.1 Elementi del toolkit della gestione della terapia antibiotica
 - 2.2.2 Team ABS multidisciplinare
 - 2.2.3 Sviluppo di linee guida locali
 - 2.2.4 Formazione
 - 2.2.5 Autorizzazione preventiva e restrizione o audit e feedback prospettici
- 2.3 Indicatori di miglioramento
- 2.4 Messaggi chiave

2.1 Elementi fondamentali dei programmi di gestione della terapia antibiotica

Non esiste un unico modello di programma della gestione della terapia antibiotica (ABS) che conduca a un'ottimizzazione della prescrizione antibiotica. Il complesso processo decisionale medico riguardo all'uso di antibiotici e le differenze in termini di dimensione della struttura ospedaliera e di assistenza offerta fanno sì che i programmi differiscano. Tuttavia, è sempre possibile implementare programmi

efficaci in diversi tipi di ospedali, a condizione che vi sia un impegno costante nei confronti del programma. Un forte supporto, una solida leadership e un approccio multidisciplinare sono fondamentali per il successo. Il Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) ha elencato sette elementi fondamentali che costituiscono il quadro di riferimento per un programma ABS di successo (Figura 8).



Impegno da parte dei dirigenti medici

Dedicare le necessarie risorse umane, finanziarie e informatiche.



Responsabilità

Nominare un leader o dei co-leader, come un medico e un farmacista, responsabili della gestione del programma e degli esiti.



Competenza farmaceutica

Nominare un farmacista, idealmente come co-leader del programma della gestione della terapia antibiotica, per aiutare a guidare gli sforzi di implementazione al fine di migliorare l'uso di antibiotici.



Azione

Implementare interventi, come audit e feedback prospettici o autorizzazione preventiva al fine di ottimizzare l'uso di antibiotici.



Monitoraggio

Monitorare la prescrizione di antibiotici, l'impatto degli interventi e altri esiti importanti, come le infezioni da *C. difficile* e modelli di resistenza.



Reporting

Riferire regolarmente informazioni sull'uso di antibiotici e sulla resistenza ai prescrittori, farmacisti, dirigenti medici e agli infermieri.



Formazione

Informare i prescrittori, i farmacisti, gli infermieri e i pazienti sulle reazioni avverse da antibiotici, sull'antibiotico-resistenza e sulla prescrizione ottimale.

Figura 8. Elementi fondamentali di un programma di gestione della terapia antibiotica in ospedale (tratto da: CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 2019)²

2.2 Toolkit della gestione della terapia antibiotica

2.2.1 Elementi del toolkit della gestione della terapia antibiotica

Nell'ambito di un programma ABS, esistono diversi interventi che potrebbero migliorare la presa decisionale in merito all'uso di antibiotici (Figura 9). All'avvio di un programma ABS, si raccomanda di implementare inizialmente

gli interventi ABS di base. Una volta avviato con successo il programma ABS, si possono aggiungere altre strategie, a seconda dei casi.

Interventi fondamentali	Ulteriori interventi
Team ABS multidisciplinare ▶ pagina 19	De-escalation della terapia in base ai risultati della coltura
Sviluppo delle linee guida ▶ pagina 20	Ottimizzazione della posologia
Restrizione del prontuario con autorizzazione preventiva all'uso di anti-infettivi nominati ▶ pagina 22	Passaggio dalla somministrazione endovenosa (EV) alla somministrazione per via orale (p.o.)
E/O	Formazione ▶ pagina 21
Audit e feedback prospettici ▶ pagina 22	Moduli per ordinare antibiotici
	Ciclo di antibiotici
	Combinazione di terapia antimicrobica
	IT per fornire supporto decisionale e sorveglianza avanzata
	Antibiogrammi a livello di paziente e di struttura ospedaliera

Figura 9. Quadro di implementazione di un programma di gestione della terapia antibiotica (tratto da: BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018)⁴

2.2.2 Team ABS multidisciplinare

È fondamentale che il programma ABS sia implementato in tutto l'ospedale ed è necessario che vi sia un team centrale responsabile della gestione e degli esiti del programma. Poiché in ogni ospedale non è presente la disponibilità di tutti i ruoli, la composizione del team ABS dipenderà dalle risorse disponibili nel singolo ospedale. Idealmente, è importante che il team comprenda almeno un specialista in malattie infettive, un microbiologo ospedaliero e un farmacista ospedaliero (Figura 10).

I membri del team devono avere ruoli e responsabilità chiaramente definiti e ricevere una formazione e risorse adeguate per poter svolgere i loro compiti. **Il team multidisciplinare è responsabile dello sviluppo delle linee guida locali, dell'implementazione degli interventi di base e della formazione di tutto il personale ospedaliero.**

Giornalmente, il team ABS provvederà a:⁴

- **Consultare** la cartella medica dei singoli pazienti su richiesta dei medici
- **Revisionare le prescrizioni** di terapia antimicrobica
- **Dare consigli sull'ottimizzazione** della terapia antimicrobica
- **Promuovere il passaggio** dalla somministrazione endovenosa (EV) alla somministrazione per via orale (p.o.)
- **Informare** attraverso sessioni formali di insegnamento o formazione ad hoc durante i turni in reparto

Team centrale	Membri facoltativi
<ul style="list-style-type: none">• Specialista in malattie infettive• Microbiologo clinico• Farmacista clinico	<ul style="list-style-type: none">• Infermiere• Epidemiologo• Specialista in controllo delle infezioni• Risorse IT

Figura 10. Membri di un team ABS (tratto da: BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018)⁴

2.2.3 Sviluppo di linee guida locali

Con lo sviluppo di linee guida locali inerenti il trattamento, il programma ABS coinvolge gli stakeholder (prescrittori), incoraggiandoli a creare consenso sull'uso di antibiotici.

Le linee guida locali forniscono indicazioni sull'applicazione e sulla durata minima di terapia antibiotica e devono:

- ▶ **Fornire raccomandazioni chiare sull'uso ottimale di** antibiotici, che siano specifiche per l'ospedale e basate sulle linee guida nazionali
- ▶ **Rispecchiare le preferenze dell'ospedale a livello di trattamento** in base alla suscettibilità locale, alle opzioni del prontuario terapeutico e alla popolazione di pazienti
- ▶ **Ottimizzare la selezione di antibiotici e i tempi di terapia in presenza di indicazioni comuni** CAP, UTI, IAI, infezioni della cute e dei tessuti molli e profilassi chirurgica
- ▶ **Includere approcci diagnostici (se possibile)**, ad es. quando inviare campioni diagnostici e quali test eseguire, incluse indicazioni per test diagnostici rapidi e test non microbiologici (ad es. imaging, procalcitonina)

Figura 11. Linee guida locali (tratto da: CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019)²

2.2.4 Formazione

Nell'ambito di un programma ABS di successo, è importante educare il pubblico generale, i pazienti e il personale sanitario sull'antibiotico-resistenza, sulle eventuali reazioni avverse degli

antibiotici e sulla prescrizione ottimale. Inoltre, tutto il personale sanitario deve essere formato per dimostrare competenza nei seguenti ambiti:

- ▶ **Prevenzione e controllo delle infezioni**
- ▶ **Resistenza antimicrobica e antimicrobici**
- ▶ **Prescrizione di antimicrobici e gestione della terapia antibiotica**
- ▶ **Monitoraggio e apprendimento: sviluppo professionale continuo nella prescrizione e gestione della terapia antibiotica**

Figura 12. Formazione sul programma ABS per il personale sanitario (tratto da: Public Health England, Antimicrobial prescribing and stewardship competencies, Online October 2013)¹⁸

2.2.5 Autorizzazione preventiva e restrizione o audit e feedback prospettici

Le due strategie ABS più efficaci sono l'autorizzazione preventiva per gli antibiotici soggetti a restrizione e l'audit e feedback prospettici (Figure 13 e 14). Alle strutture di assistenza sanitaria si raccomanda di scegliere tra l'implementazione di una delle due strategie o l'implementazione di una combinazione di entrambe, a seconda del setting ospedaliero.

Il vantaggio principale dell'audit e feedback prospettici è che i medici non perdono l'autonomia di prescrizione a causa della natura volontaria della strategia; tuttavia, può essere molto impegnativo e costoso. La Figura 15 mostra un esempio di algoritmo di audit e feedback prospettici.

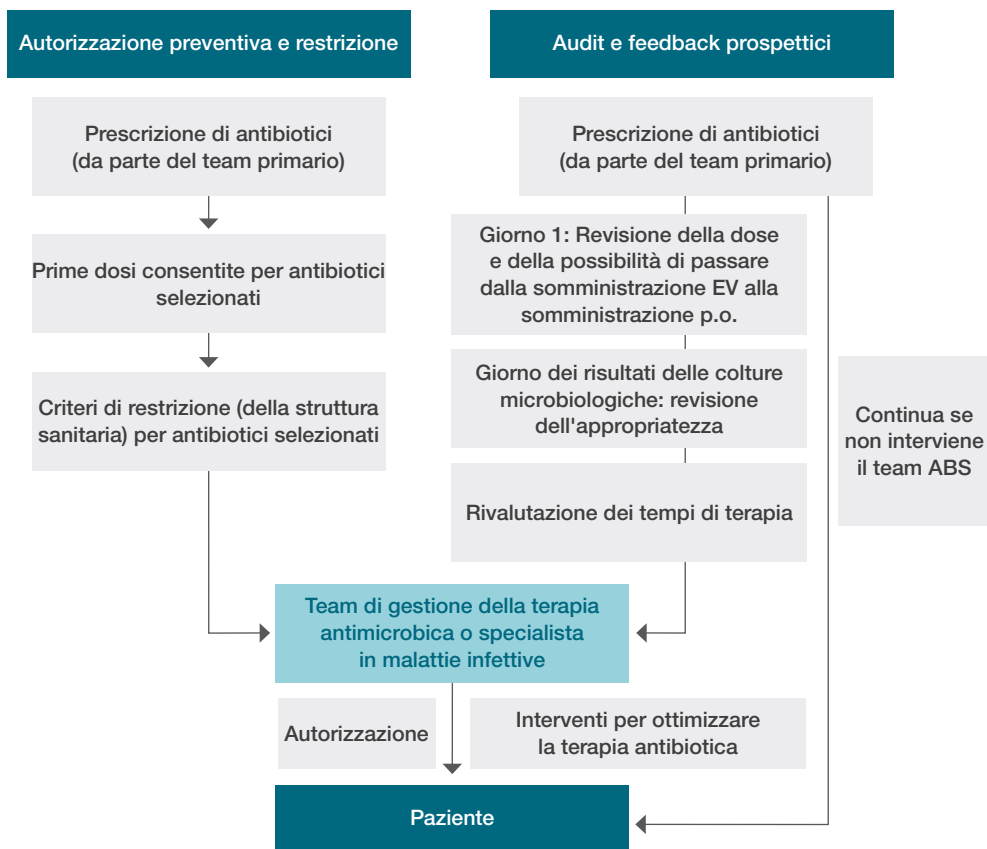


Figura 13. Le due strategie di gestione della terapia antibiotica: autorizzazione preventiva e restrizione vs audit e feedback prospettici (tratto da: Chung GW et al., Virulence 2013)¹⁹

Elenco degli interventi considerati come parte integrante della gestione della terapia antimicrobica

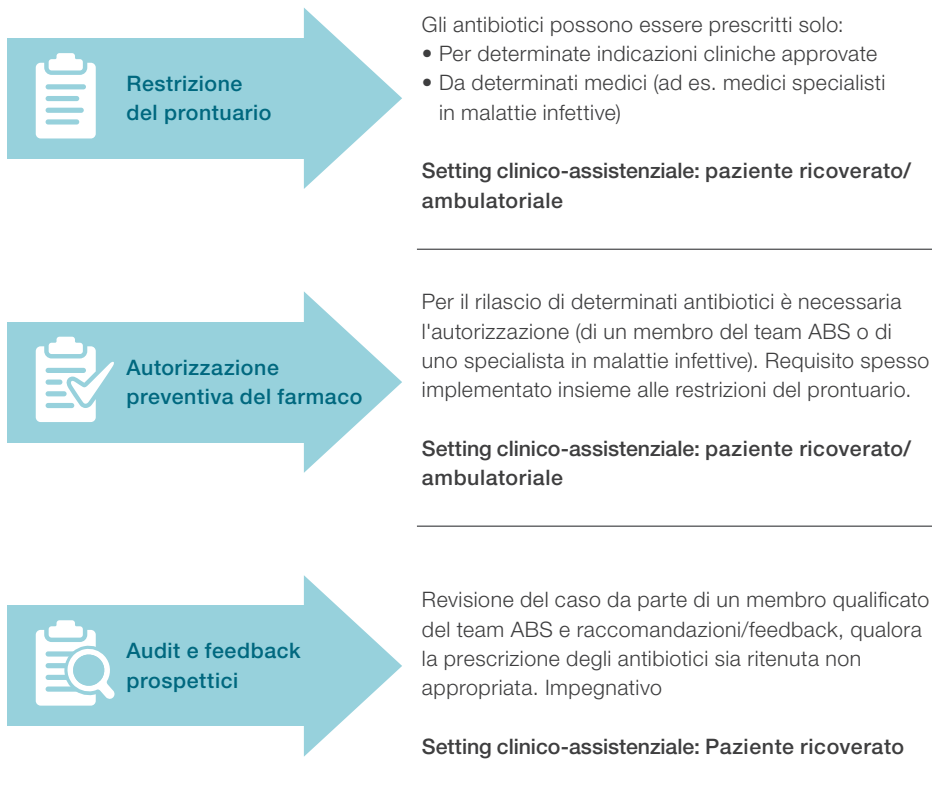


Figura 14. Descrizione degli interventi considerati parte della gestione della terapia antimicrobica (tratto da: Chung GW et al., Virulence 2013)¹⁹

Feedback concomitante all'intervento e all'audit

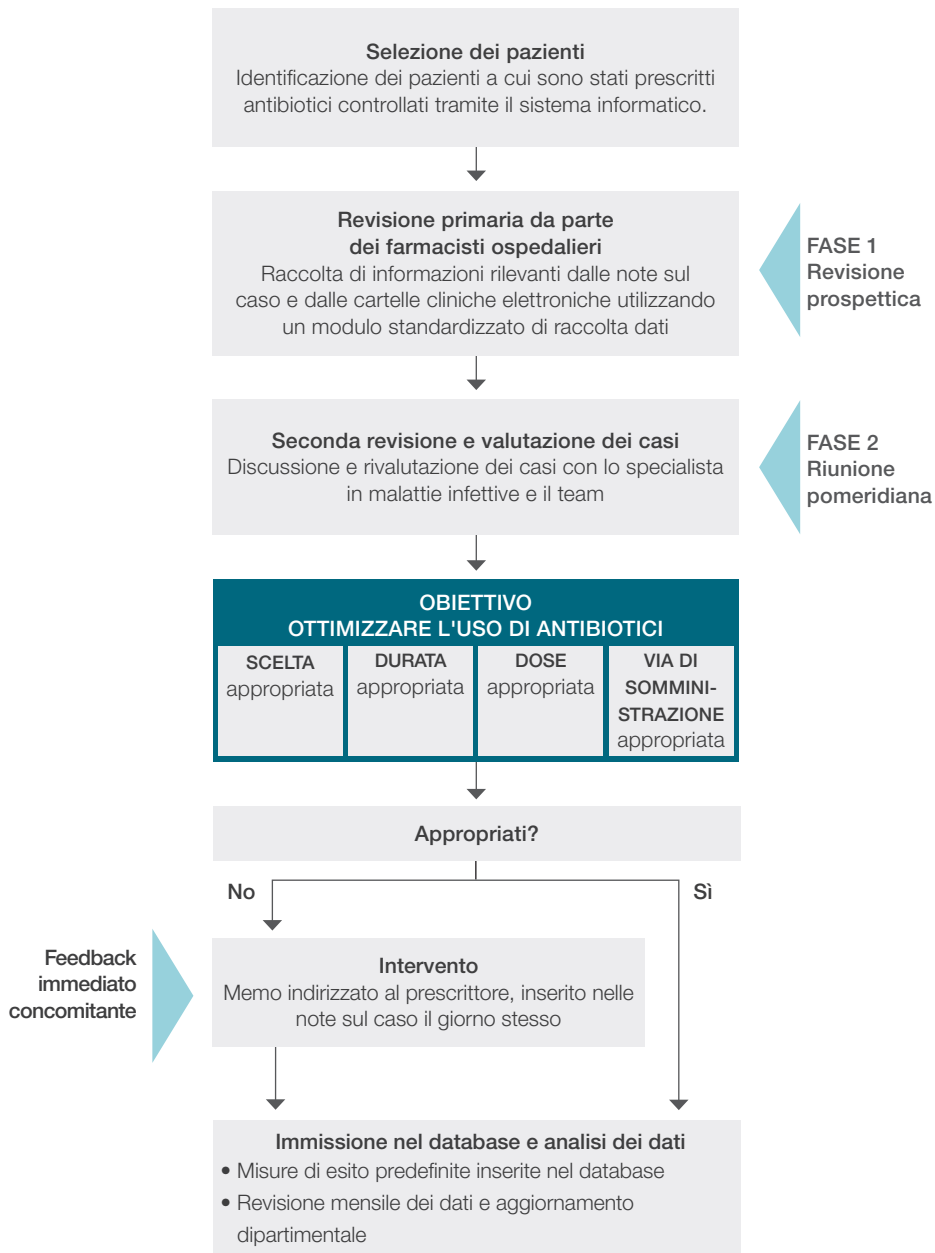


Figura 15. Un esempio di un algoritmo di audit e feedback prospettici (tratto da: Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019)²⁰

2.3 Indicatori di miglioramento

È importante valutare l'impatto dell'intervento di gestione della terapia antibiotica sulla pratica clinica e sugli esiti. Il team ABS deve stabilire obiettivi e traguardi chiaramente definiti per le aree di miglioramento prescelte e stabilire un

chiaro piano d'azione per il raggiungimento di tali obiettivi. Solo misurando gli indicatori di miglioramento, il team ABS saprà se le misure implementate sono state efficaci.

- ▶ **Misure sull'uso di antibiotici:** monitorare e confrontare l'uso degli antibiotici attraverso output standardizzati, ad es. giorni di terapia (DOT), rapporto delle somministrazioni di antimicrobici standardizzate (SAAR) o dose media giornaliera (DDD)
- ▶ **Misure di esito** come infezioni da *C. difficile*, antibiotico-resistenza e impatto finanziario
- ▶ **Misure di processo** come il monitoraggio del tipo e dell'accettazione degli interventi raccomandati, il monitoraggio dell'ottemperanza alle linee guida specifiche della struttura o il rapporto somministrazione endovenosa (EV)/per via orale (p.o.) (EV/p.o.)

Figura 16. Monitoraggio delle misure chiave di miglioramento (tratto da: CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019)²

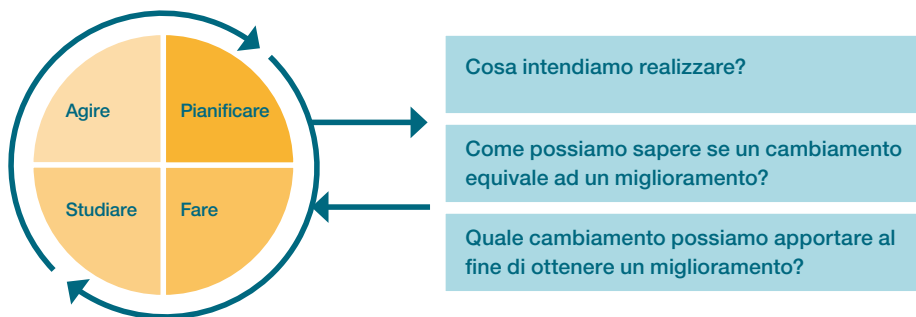


Figura 17. Utilizzo del modello «Pianificare, Fare, Studiare, Agire» per un'implementazione efficace (tratto da: <https://improvement.nhs.uk/documents/2142/plan-do-study-act.pdf>)²¹

2.4 Messaggi chiave

Un programma ABS può essere implementato con successo in qualsiasi ospedale, a condizione che vi sia un team multidisciplinare specifico disponibile, appoggiato dai dirigenti medici, con risorse umane, finanziarie e IT dedicate.

I compiti principali del team multidisciplinare comprendono: lo sviluppo di linee guida locali, l'implementazione di un metodo di prescrizione antimicrobica, ad esempio autorizzazione preventiva di agenti antimicrobici soggetti a restrizione e/o audit e feedback prospettici e formazione di tutto il personale ospedaliero.

L'impatto degli interventi ABS sulla pratica clinica deve dimostrare benefici per i pazienti (Figura 18).

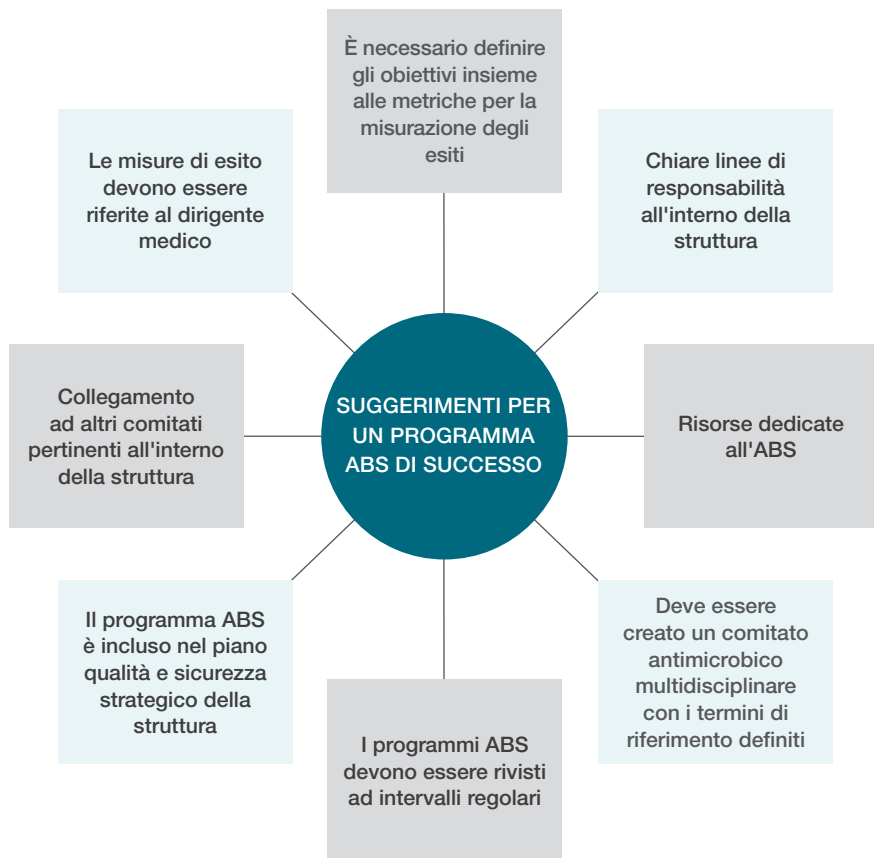


Figura 18. Suggerimenti per un programma ABS di successo (tratto da: BSAC. Antibiotic stewardship from principles to practice – eBook 2018)⁴

PCT



Impatto del biomarcatore procalcitonina come parte integrante dei programmi di gestione della terapia antibiotica

- 3.1 La diagnostica è parte integrante di un programma ABS
- 3.2 Algoritmo di consenso all'uso della B·R·A·H·M·S PCT
- 3.3 Esempio di implementazione riuscita della PCT all'interno di un programma ABS negli Stati Uniti
- 3.4 Esempio di implementazione riuscita della PCT all'interno di un programma ABS a Singapore
- 3.5 Esempio di implementazione riuscita della PCT all'interno di un programma ABS in Grecia
- 3.6 Ulteriori evidenze in indicazioni selezionate
- 3.7 Messaggi chiave

3.1 La diagnostica è parte integrante di un programma ABS

La diagnostica è parte integrante ed essenziale di un programma ABS. Grazie alle emocolture e alla diagnostica molecolare è possibile stabilire l'eventuale presenza di patogeni e tipologia;

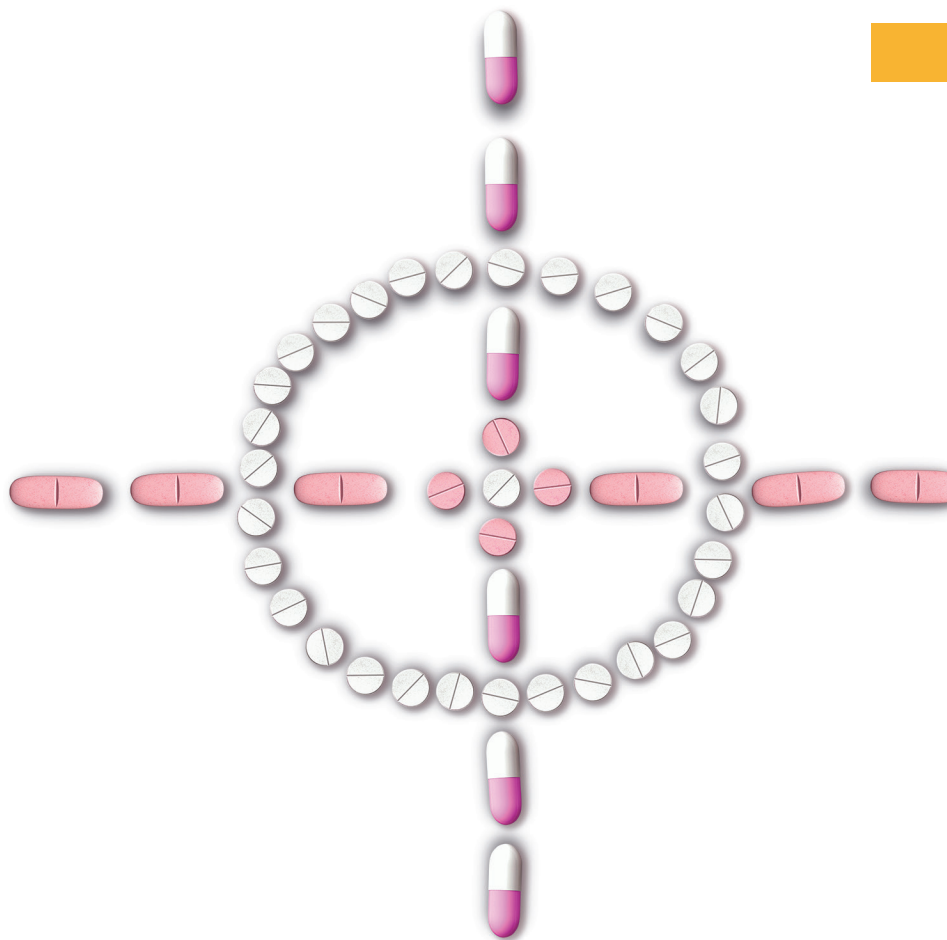
informazioni che possono guidare alla prescrizione appropriata della terapia antibiotica. Inoltre, i biomarcatori ematici possono fornire informazioni su come l'ospite risponde all'infezione.

«Diagnostica essenziale: diagnostica che soddisfa le esigenze sanitarie prioritarie della popolazione e viene selezionata con la dovuta considerazione della prevalenza della malattia e della rilevanza per la salute pubblica, dell'evidenza dell'efficacia e dell'accuratezza e dell'analisi comparativa dei costi-efficacia».²²

La procalcitonina (PCT) è un biomarcatore a reazione rapida che indica la risposta dell'ospite in modo specifico a un'infezione batterica. La PCT fornisce informazioni sulla probabilità di un'infezione batterica clinicamente rilevante e sul rischio di progressione verso la sepsi e lo shock settico e aiuta nelle decisioni sulla terapia antibiotica. L'OMS, nel suo elenco di modelli di diagnostica in vitro essenziale (EDL3), ha riconosciuto il ruolo importante della PCT nelle strutture di assistenza terziaria e superiore «come guida per la prescrizione o interruzione della terapia

antibiotica nei casi di sepsi e di infezione delle basse vie respiratorie».⁶ **La PCT è l'unico biomarcatore nell'EDL riconosciuto come ausilio nelle decisioni relative alla terapia antibiotica.**

Studi interventistici controllati randomizzati hanno dimostrato che l'integrazione della PCT nel processo decisionale clinico è vantaggiosa per i pazienti con infezioni delle vie respiratorie e sepsi, in quanto riduce significativamente l'esposizione agli antibiotici, gli eventi avversi correlati all'infezione e la mortalità.^{23,24,25}



La procalcitonina è ora menzionata nell'elenco dei modelli di diagnostica essenziale in vitro dell'OMS come ausilio per le decisioni appropriate sulla terapia antibiotica o sulla sua interruzione.⁶

3.2 Algoritmo di consenso all'uso della B·R·A·H·M·S PCT

La procalcitonina può essere utilizzata con sicurezza per l'inizio della terapia antibiotica e per il monitoraggio dell'efficacia del trattamento antibiotico, insieme alle informazioni fornite dall'anamnesi, dall'esame fisico e dalla valutazione microbiologica. Sulla base delle evidenze cliniche e dell'esperienza pratica, è stato sviluppato un algoritmo che utilizza la Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S PCT™ per ridurre in modo sicuro ed efficace l'uso di antibiotici in pazienti con malattia lieve (Figura 19a), moderata (Figura 19b) e grave (Figura 19c).²⁶

È necessario prestare cautela nei pazienti con immunodeficienza (compreso HIV), fibrosi cistica, pancreatite, trauma, gravidanza e trasfusione ad alto volume. La gestione della terapia antibiotica assistita dalla B·R·A·H·M·S PCT non deve essere utilizzata per pazienti con infezioni croniche (ad es. ascesso, osteomielite, endocardite). Per le infezioni di batteremia e candidemia da *S. aureus*, i tempi di terapia antibiotica non devono essere ridotti al di sotto della durata minima, secondo le linee guida specifiche per le rispettive infezioni. Per il corretto uso previsto e per l'interpretazione dei risultati in indicazioni specifiche, è necessario consultare le istruzioni del test diagnostico in vitro.



Pazienti con malattia lieve fuori dall'UTI

* Definito impostando punteggi specifici, ad es. qSOFA, MEDS, NEWS

Valutazione clinica iniziale (incl. microbiologia)	Infezione batterica incerta		Infezione batterica altamente sospetta	
	<0,25	≥0,25	<0,25	≥0,25
Risultato PCT [µg/L]	<0,25	≥0,25	<0,25	≥0,25
Probabilità di infezione batterica basata sul livello di PCT?	Bassa probabilità	Alta probabilità	Bassa probabilità	Alta probabilità
Interpretazione complessiva	Infezione batterica improbabile	Infezione batterica probabile	Infezione batterica possibile	Infezione batterica altamente sospetta
Gestione degli antibiotici	Sospendere ABx, considerare altri test diagnostici per stabilire la diagnosi	Utilizzare ABx in base al giudizio clinico	Utilizzare terapia empirica con ABx in base al giudizio clinico, considerare altri test diagnostici	Utilizzare ABx in base al giudizio clinico
Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti	Considerare un 2° test PCT entro 6-24 ore prima della dimissione	Utilizzare PCT ogni 24-48 ore per il monitoraggio e l'interruzione di ABx se PCT <0,25 µg/L o diminuisce dell'80%	Considerare un 2° test PCT entro 24 ore per interrompere ABx se PCT è ancora <0,25 µg/L	Utilizzare PCT ogni 24-48 ore per il monitoraggio e l'interruzione di ABx se PCT <0,25 µg/L o diminuisce dell'80%

Figura 19a. Algoritmo B·R·A·H·M·S PCT per l'avvio e l'interruzione della terapia antibiotica in pazienti con malattia lieve fuori dell'UTI (tratto da: Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

Pazienti con malattia moderata fuori dall'UTI

* Definito impostando punteggi specifici, ad es. qSOFA, MEDS, NEWS

Valutazione clinica iniziale (incl. microbiologia)

Infezione batterica incerta

Infezione batterica altamente sospetta

Risultato PCT [$\mu\text{g/L}$]

<0,25

$\geq 0,25$

<0,25

$\geq 0,25$

Probabilità di infezione batterica basata sul livello di PCT?

Bassa probabilità

Alta probabilità

Bassa probabilità

Alta probabilità

Interpretazione complessiva

Infezione batterica improbabile

Infezione batterica probabile

Infezione batterica possibile

Infezione batterica altamente sospetta

Gestione degli antibiotici

Utilizzare terapia empirica con ABx in base al giudizio clinico, considerare altri test diagnostici

Utilizzare ABx in base al giudizio clinico

Utilizzare terapia empirica con ABx in base al giudizio clinico, considerare altri test diagnostici

Utilizzare ABx in base al giudizio clinico

Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti

Utilizzare il test PCT ripetuto entro 6-24 ore per interrompere precocemente ABx se PCT è ancora <0,25 $\mu\text{g/L}$

Utilizzare PCT ogni 24-48 ore per il monitoraggio e l'interruzione di ABx se PCT <0,25 $\mu\text{g/L}$ o diminuisce dell'80%

Considerare un 2° test PCT entro 24 ore per interrompere ABx se PCT è ancora <0,25 $\mu\text{g/L}$

Utilizzare PCT ogni 24-48 ore per il monitoraggio e l'interruzione di ABx se PCT <0,25 $\mu\text{g/L}$ o diminuisce dell'80%

Figura 19b. Algoritmo B·R·A·H·M·S PCT per l'avvio e l'interruzione della terapia antibiotica in pazienti con malattia moderata fuori dell'UTI (tratto da: Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

ABx Antibiotici

Paziente con malattia grave in UTI*

* Definito impostando punteggi specifici, ad es. qSOFA, MEDS, NEWS

Valutazione clinica iniziale (incl. microbiologia)	Infezione batterica incerta		Infezione batterica altamente sospetta	
	<0,5	≥0,5	<0,5	≥0,5
Risultato PCT [µg/L]	<0,5	≥0,5	<0,5	≥0,5
Probabilità di infezione batterica basata sul livello di PCT?	Bassa probabilità	Alta probabilità	Bassa probabilità	Alta probabilità
Interpretazione complessiva	Infezione batterica improbabile	Infezione batterica probabile	Infezione batterica possibile	Infezione batterica altamente sospetta
Gestione degli antibiotici	Utilizzare terapia empirica con ABx in base al giudizio clinico, considerare altri test diagnostici	Utilizzare ABx in base al giudizio clinico	Utilizzare terapia empirica con ABx in base al giudizio clinico, considerare altri test diagnostici	Utilizzare ABx in base al giudizio clinico
Raccomandazioni per il follow-up dei pazienti	Utilizzare PCT entro 24-48 h per il monitoraggio e l'interruzione di ABx se PCT è ancora <0,5 µg/L	Utilizzare PCT ogni 24-48 ore per il monitoraggio e l'interruzione di ABx se PCT <0,5 µg/L o diminuisce dell'80%	Considerare 2° test PCT entro 24 ore per interrompere ABx se PCT è ancora <0,5 µg/L	Utilizzare PCT ogni 24-48 ore per il monitoraggio e l'interruzione di ABx se PCT <0,5 µg/L o diminuisce dell'80%

Figura 19c. Algoritmo B·R·A·H·M·S PCT per l'avvio e l'interruzione della terapia antibiotica in pazienti con malattia grave in ITU (tratto da: Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

3.3 Esempio di implementazione riuscita della PCT all'interno di un programma ABS negli Stati Uniti

Presso il Five Rivers Medical Center, un ospedale civile di Arkansas, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo, monocentrico, con approccio pre-post, per valutare l'impatto dell'aggiunta della PCT alle pratiche ABS esistenti.²⁷ Quattro anni di dati sono stati raccolti prima e dopo l'implementazione della PCT e confrontati tra

i pazienti in terapia intensiva e i pazienti critici di tutte le età. Dopo l'implementazione, nei pazienti con sospetta infezione batterica è stata ottenuta una PCT basale al momento del ricovero e la misurazione seriale della PCT è stata ripetuta quotidianamente per valutare l'efficacia della terapia.

«L'obiettivo è quello di fornire processi di pensiero avanzati per la gestione dei pazienti e di utilizzare la tecnologia affinché i medici dispongano di migliori opzioni per quanto riguarda la valutazione dello stato clinico dei pazienti, il supporto decisionale e il miglioramento degli esiti attraverso una migliore assistenza clinica».



Mike Broyles, PharmD

Direttore della Farmacia presso il Five River Medical Center di Pochontas, Arkansas (USA)

Dr. Broyles ha più di 30 anni di esperienza come direttore della Farmacia e del Laboratorio ospedaliero, fornendo ai pazienti concetti attuali sull'uso clinico di farmaci, con particolare attenzione alla gestione della terapia antibiotica.

È stato consulente di oltre 25 delle 40 maggiori reti sanitarie integrate negli Stati Uniti. Ha fatto parte di comitati consultivi e consulta regolarmente il settore, servendo ospedali di dimensioni comprese tra 35 e 1200 letti. Più di recente, è stato membro del consensus panel globale sulla terapia antibiotica guidata dalla PCT in ospedale e ha presentato alla FDA la più recente richiesta di approvazione all'uso della PCT in pazienti con sepsi e LRTI.

L'aggiunta della PCT alle pratiche di gestione della terapia antimicrobica esistenti presso il Five Rivers Medical Center ha contribuito a riduzioni significative della media dei giorni di terapia antibiotica, delle riammissioni per tutte le cause, degli eventi avversi da antimicrobici, della mortalità in ospedale per tutte le cause e delle infezioni da *C. difficile* (Figura 20).

Inoltre, l'implementazione del protocollo PCT ha ridotto significativamente i costi per paziente con sepsi e infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) (Figura 21).

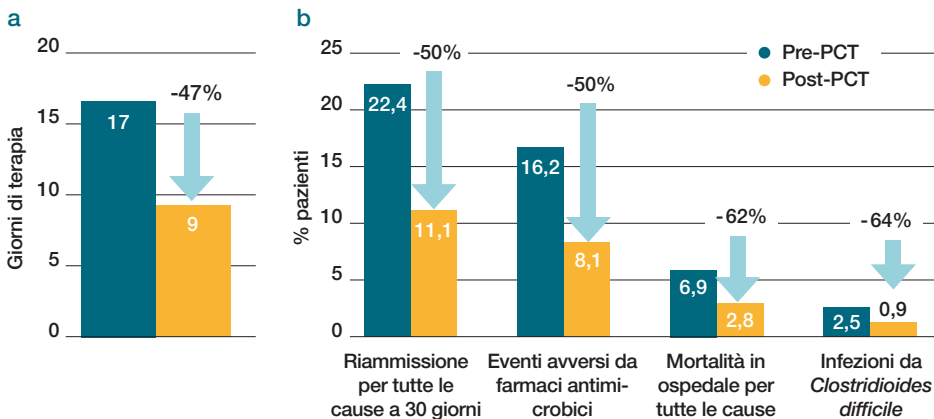


Figura 20. (a) Numero mediano di giorni di terapia quattro anni prima dell'implementazione della PCT (pre-PCT, 985 pazienti) e quattro anni dopo l'implementazione della PCT (post-PCT, 1167 pazienti). (b) Percentuale di pazienti che soffrono di complicanze pre-PCT e post-PCT (tratto da: Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017)²⁷

	Pre-PCT	Post-PCT	Differenza post-pre
Costo per paziente con sepsi	52,055 \$	26,433 \$	-25,611 \$
Costo per paziente con LRTI	15,738 \$	12,109 \$	-3,629 \$

Figura 21. Costi ospedalieri per paziente nei quattro anni precedenti l'implementazione della PCT (pre-PCT) e quattro anni dopo l'implementazione della PCT (post-PCT) (tratto da: Voermans AM et al., OMICS 2019)²⁸ Un valore negativo della differenza indica un risparmio di costi nella fase successiva al picco.

Per ottenere il massimo dall'algorithmo assistito da PCT, è necessario considerare quanto segue al fine di integrare la PCT nel flusso di lavoro ospedaliero:

- ▶ È necessario che vi siano protocolli chiari per avviare, rivalutare e interrompere la terapia antibiotica, approvati dal personale medico e dalla farmacia
- ▶ Il protocollo PCT deve essere inserito tra gli strumenti principali per valutare la necessità di ricovero dei pazienti e, in quest'ultimi, coloro che necessitano di antibiotici
- ▶ Per le infezioni sospette, è importante che la PCT sia una casella pre-selezionata nei pannelli dei test di laboratorio per il paziente ricoverato ed elencata come voce prioritaria
- ▶ L'ABS guidata dalla PCT inizia con il pannello dei test di laboratorio per il reparto d'urgenza (dove entra la maggior parte dei ricoveri) e continua con tutti i dati dei test di laboratorio che vengono richiesti durante i giorni di ricovero e raccolti nella cartella clinica elettronica
- ▶ La farmacia rivaluta tutti gli usi degli antibiotici o le potenziali diagnosi per un uso appropriato degli antibiotici
- ▶ Il protocollo PCT può essere richiesto e seguito direttamente dal farmacista, se omesso o non controllato dal medico o per una diagnosi meno comune che non era completata nel pannello

Figura 22. Considerazioni prima dell'integrazione della PCT in un programma ABS (tratto da: Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017)²⁷

3.4 Esempio di implementazione riuscita della PCT all'interno di un programma ABS a Singapore

È dal 2006 che Singapore General Hospital ha un programma ABS multidisciplinare. Il successo di questo programma è dovuto principalmente al supporto ricevuto dall'amministrazione senior dell'ospedale, dal governo e dai team clinici dei reparti partecipanti. L'implementazione di successo del programma ABS si è basata sul coinvolgimento degli stakeholder, dall'alto verso il basso e dal basso verso l'alto. Fornire feedback prospettico

tempestivo e coinvolgere regolarmente e frequentemente i reparti clinici in ulteriori miglioramenti sono state due attività molto importanti per l'adozione del programma. La PCT è stata introdotta nel 2008 come parte del programma ABS. Viene utilizzato come ausilio, unitamente al giudizio clinico, come marcatore oggettivo per le decisioni sull'interruzione sicura della terapia antibiotica.



Andrea Kwa, Farmacia

Scienziato clinico farmaceutico presso Singapore General Hospital e Professore associato presso la Duke-National University of Singapore, Programma: Malattie infettive Emergenti, Singapore.

Il Dr. Kwa è specialista in medicina della terapia intensiva e in malattie infettive. Ha una grande passione per la ricerca sulla resistenza antimicrobica (in vitro e in vivo) e per la ricerca sulla gestione della terapia antibiotica nei servizi clinico-assistenziali. Ad oggi, ha scritto oltre 90 pubblicazioni peer-reviewed e ha realizzato oltre 150 presentazioni.

In qualità di recensore appassionato, ha contribuito a molte riviste scientifiche, tra cui Clinical Infectious Disease e Clinical Microbiology & Infections.

«Il successo di qualsiasi programma ABS consiste nel fatto che deve avere un impatto positivo continuo sull'assistenza ai pazienti in termini di sicurezza».

L'impatto dell'implementazione della PCT nel programma ABS è stato significativo. Come mostrato nella Figura 23 di seguito, quando i medici hanno accettato le raccomandazioni del programma ABS guidate dalla PCT e dal giudizio clinico, ciò ha portato a un significativo decremento dell'esposizione agli antibiotici e a una minore

durata della degenza, senza influire negativamente sugli esiti dei pazienti misurati in base alla mortalità a 14 giorni per tutte le cause e alla riammissione in ospedale a 14 giorni a causa di infezione.²⁰ L'algoritmo utilizzato per il feedback in concomitanza con l'audit del Singapore General Hospital è illustrato nella Figura 15.

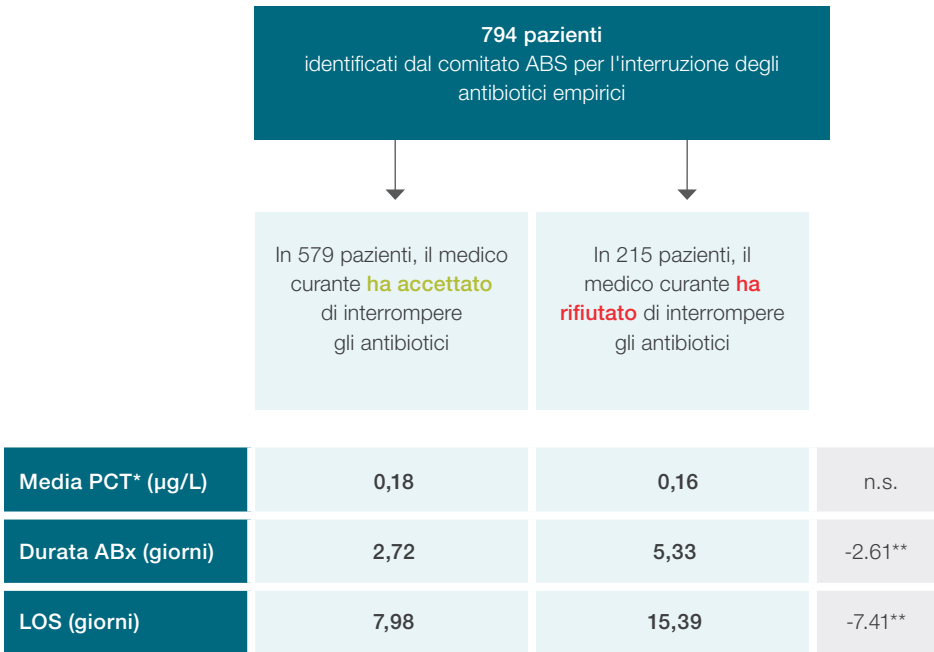


Figura 23. Analisi degli esiti per pazienti per i quali il comitato ABS ha raccomandato l'interruzione degli antibiotici empirici entro 24 ore dalla prescrizione sulla base di un protocollo ABS, inclusa la PCT (tratto da: Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019)²⁰

* La PCT era disponibile per >70% dei pazienti

** $p < 0,01$ intervento accettato vs intervento rifiutato

ABS Gestione della terapia antibiotica **ABx** Antibiotici **LOS** Durata della degenza **NS** Non significativo

3.4 Esempio di implementazione riuscita della PCT all'interno di un programma ABS in Grecia

L'uso a lungo termine di antibiotici può aumentare il rischio di infezioni causate da *Clostridioides difficile* (CDI) e da organismi multifarmacoresistenti (MDRO) in pazienti gravemente malati, il che può portare a scarsi risultati clinici.

Lo studio PROGRESS²⁵ trial pragmatico, multicentrico, real-world, condotto in Grecia, ha dimostrato che l'uso della PCT come ausilio per la decisione di interrompere precocemente la terapia antibio-

tica nei pazienti affetti da sepsi riduce i tempi di trattamento antibiotico, rispetto allo standard di cura. L'incidenza di eventi avversi associati all'infezione, come infezioni da CDI, MDRO o decessi associati, è stata ridotta nel gruppo PCT, mentre la sopravvivenza a 28 giorni è stata significativamente migliorata. Ciò indica che il processo decisionale guidato dalla PCT in caso di sepsi è sicuro e offre benefici a lungo termine con un impatto potenzialmente sostanziale sulla salute pubblica.

I benefici del processo decisionale guidato dalla PCT «può avere un impatto sostanziale sulla salute pubblica, in particolare nei Paesi con elevato consumo di antimicrobici». ²⁵



Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

Professore di Medicina interna presso la National and Kapodistrian University of Athens, Medical School; supervisore della sezione Immunologia delle malattie infettive presso l'Ospedale universitario ATTIKON

Gli interessi di ricerca del Prof. Giamarellos-Bourboulis comprendono la patogenesi della sepsi, con particolare enfasi sull'immunolisi, sull'immunità innata e sulle attività in vitro, nonché la farmacocinetica degli antimicrobici e le loro interazioni con le specie farmaco-multi-resistenti

È professore ospite presso il Center for Sepsis Control and Care dell'Ospedale universitario Jena in Germania e presidente della European Shock Society e chairman della European Sepsis Alliance. Ha pubblicato 400 articoli peer-reviewed con oltre 17.000 citazioni.

L'uso dell'algoritmo PCT nel protocollo di studio (Figura 24) ha portato a un decremento di circa il 50% della durata mediana di terapia antibiotica, indipendentemente dalla causa dell'infezione (Figura 25).

Ciò ha portato a un decremento degli eventi avversi associati all'infezione (15,3% vs 7,2%, $p:0,045$) e della mortalità in ospedale e della mortalità a 28 giorni (28,2% vs 15,2%, $p:0,02$), entrambi di quasi il 50%. Per il braccio guidato dalla PCT, il rapporto di probabilità per gli eventi

avversi associati all'infezione si è dimostrato indipendente dalla colonizzazione fecale, ma non nel braccio trattato lo standard di cura. Questo indicava che, sebbene vi sia stata una colonizzazione iniziale, dopo l'esposizione agli antimicrobici nel braccio guidato dalla PCT, l'interruzione precoce non ha dato adito allo sviluppo di un'infezione clinica. L'aumento dell'incidenza di infezioni da MDRO e *Clostridioides difficile* nel braccio trattato con lo standard di cura potrebbe essere spiegato dall'effetto dell'esposizione antibiotica a lungo termine sul microbiota intestinale.

Design dello studio

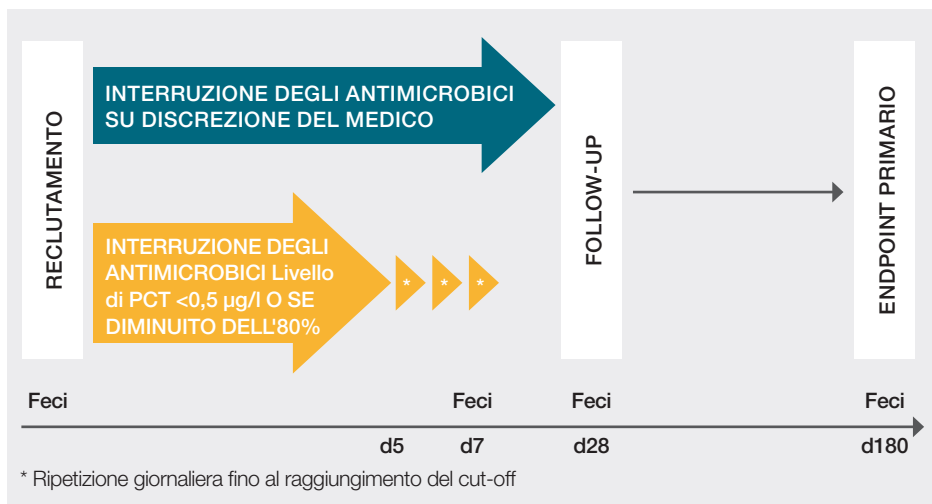


Figura 24. Design dello studio del trial PROGRESS (tratto da: Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵

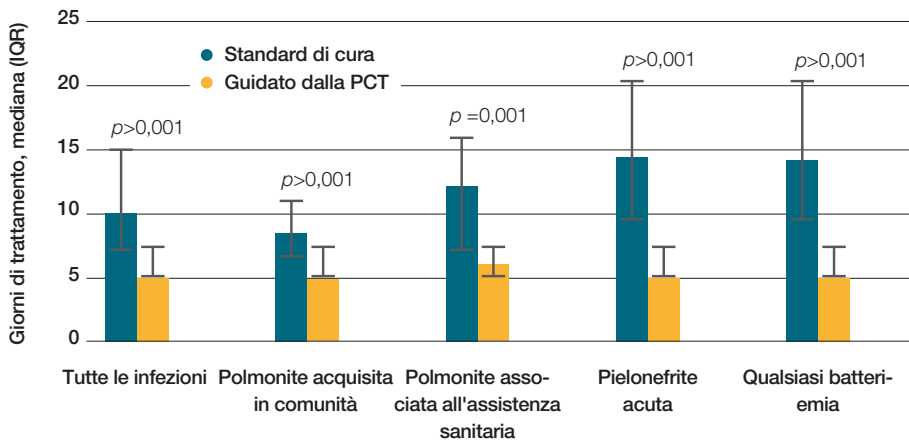


Figura 25. Durata mediana di terapia antibiotica in 266 pazienti (tratto da: Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵

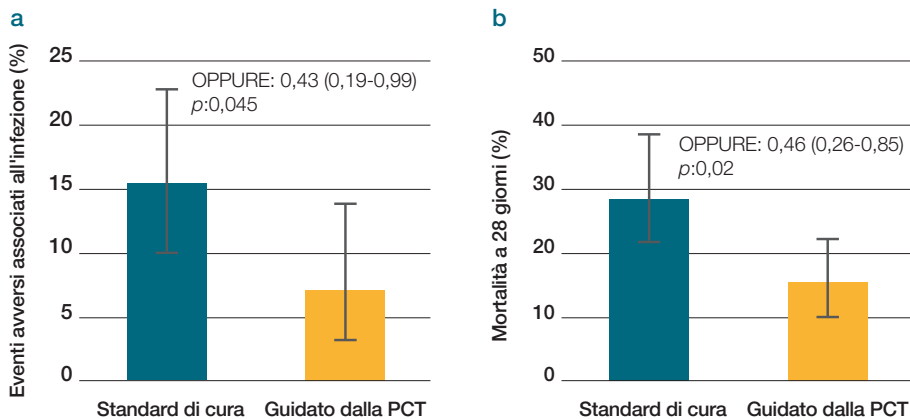


Figura 26. (a) endpoint primario dello studio, eventi avversi associati all'infezione a 6 mesi (endpoint composto costituito da incidenza di nuova CDI, incidenza di nuova infezione da MDRO e decesso associato all'infezione da CDI o MDRO al basale) e (b) endpoint secondario, mortalità a 28 giorni (tratto da: Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵

IQR Intervallo interquartile OR Rapporto di probabilità CDI Infezione da Clostridioides difficile MDRO Organismo multi-farmaco-resistente

3.6 Ulteriori evidenze in indicazioni selezionate



Infezione alla basse vie respiratorie (LRTI)

Schuetz P et al., Lancet Infect Dis 2018²⁹

- ▶ È stato dimostrato che il processo decisionale guidato dalla PCT riduce significativamente l'esposizione agli antibiotici nei pazienti con LRTI, grazie al decremento delle prescrizioni di antibiotici nei pazienti a basso rischio, alla più breve durata di terapia e alla precoce interruzione degli antibiotici in pazienti ad alto rischio
- ▶ Il trattamento antibiotico guidato dalla PCT ha comportato un decremento significativo degli effetti collaterali degli antibiotici e della mortalità



Terapia Intensiva Post-Chirurgica

Hohn A et al., Infection 2015³⁰

- ▶ Il programma ABS guidato dalla PCT ha comportato un decremento del 21,2% della densità di utilizzo di antibiotici (dosi giornaliere/1000 giorni-paziente) senza aumento della mortalità
- ▶ Ha portato ad un significativo decremento del consumo di amminoglicosidi, cefalosporine e chinoloni

Neonati

Stocker M et al. and the NeoPInS Study Group, Lancet 2017 ³¹



La valutazione dei rischi standardizzata con la PCT si è dimostrata superiore allo standard di cura:

- ▶ Decremento dei tempi di terapia antibiotica e della degenza in ospedale
- ▶ Ha comportato un basso tasso di reinfezioni e nessuna mortalità legata allo studio

Unità Terapia Intensiva

de Jong E et al., The Lancet Infectious Diseases 2016 ⁹



- ▶ La terapia antibiotica guidata dalla PCT ha ridotto significativamente i tempi di trattamento di 2 giorni e il consumo di antibiotici del 19%, rispetto allo standard di cura in un ambiente che aveva già regimi terapeutici antibiotici relativamente brevi.
- ▶ La terapia antibiotica guidata dalla PCT tra i pazienti gravemente malati è stata associata ad un significativo decremento della mortalità a 28 giorni e a 1 anno, rispetto allo standard di cura

3.7 Messaggi chiave

La diagnostica è parte integrante di un programma ABS. Oltre alle emocolture e alla diagnostica molecolare, il biomarcatore PCT con risposta dell'ospite può aiutare nella gestione clinica dei pazienti.

La PCT può essere utilizzata in sicurezza per monitorare l'efficacia del trattamento antibiotico, insieme alle informazioni fornite dall'anamnesi medica, dall'esame fisico e dalla valutazione microbiologica.

Evidenze derivanti da studi e meta-analisi multicentrici hanno dimostrato che l'algoritmo PCT è sicuro ed efficace nel ridurre le prescrizioni di antibiotici e gli eventi avversi in adulti, bambini e neonati, in più setting a livello globale.

Bibliografia

1. Barlam TF et al., *Clinical Infectious Diseases* 2016; 62(10): e51-e77 IDSA Guideline. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
2. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponibile su <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>. Data di accesso: 08/11/2021
3. WHO Competency Framework for Health Workers' Education and Training on Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/HIS/HWF/AMR/2018.1). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at <https://www.who.int/publications/item/who-competency-framework-for-health-workers%E2%80%99-education-and-training-on-antimicrobial-resistance>. Data di accesso: 08/11/2021
4. BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018. Disponibile su <https://bsac.org.uk/antimicrobial-stewardship-from-principles-to-practice-e-book/>. Data di accesso: 08/11/2021
5. CDDEP. 2015 The State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C. Disponibile su https://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/. Data di accesso: 08/11/2021
6. World Health Organization (2021). The selection and use of essential in vitro diagnostics: report of the third meeting of the WHO Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics, 2020 (including the third WHO model list of essential in vitro diagnostics). Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO Technical Report Series, No. 1031). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339064/>. Data di accesso: 08/11/2021
7. Pletz M, *Der Klinikarzt* 2019; 48(11): 454-455. <https://doi.org/10.1055/a-1020-1071>
8. Schuts EC et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)
9. de Jong E et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (7): 819-827. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
10. CDC. Antibiotic Use in the United States, 2018 Update: Progress and Opportunities. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponibile su <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report-2018-508.pdf>. Data di accesso: 08/11/2021
11. 2019 antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponibile <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330420>. Data di accesso: 08/11/2021
12. Klein EY et al., *PNAS* 2018; 115:15:E3463-E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
13. CDDEP. Resistance Map: Antibiotic resistance. Disponibile su <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Data di accesso: 08/11/2021
14. CDC. Antibiotic Threats in the United States, 2019 Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>
15. Cassini A et al., *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
16. Baur D et al., *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 990-1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0)

17. Dik JWH et al. Expert Review of anti-infective therapy 2016, 14(6): 569-575. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1178064>
18. Public Health England, Antimicrobial prescribing and stewardship competencies, Online October 2013. Disponibile su <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-prescribing-and-stewardship-competencies>. Data di accesso: 08/11/2021
19. Chung GW et al., Virulence 2013; 4(2): 151-157. <https://doi.org/10.4161/viru.21626>
20. Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019; 53: 606-611. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.01.008>
21. Plan, Do, Study, Act (PDSA) cycles and the model for improvement. Disponibile su <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/03/qsir-plan-do-study-act.pdf>. Data di accesso: 08/11/2021
22. Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/MVP/EMP/2019.05). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponibile su <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVP-EMP-2019.05>. Data di accesso: 08/11/2021
23. Hey J et al., Clin Chem Med Lab 2018; 56(8); 1200-1209. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0126>
24. Wirz Y et al., Critical Care 2018; 22: 191. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>
25. Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1201OC>
26. Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019; 57(9): 1308-1318. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>
27. Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017; 4(4): ofx213. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx213>
28. Voermans AM et al., OMICS A journal of integrative Biology (2019); 23(10): 508-515. <https://doi.org/10.1089/omi.2019.0113>
29. Schuetz P et al., Lancet Infect Dis 2018; 18 (1): 95-107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
30. Hohn A et al., Infection 2015; 43(4): 405-412. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0718-x>
31. Stocker M et al. and the NeoPlnS Study Group, Lancet 2017; 390: 871-881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31444-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-7)

Si desidera saperne di più?

Ulteriori informazioni su ABS

BSAC <https://bsac.org.uk/education/>

CDC <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/evidence.html>

IDSA https://academy.idsociety.org/course-catalog-table?f%255B0%255D=field_course_format%3A19&f%5B0%5D=field_course_format%3A19

WHO <https://www.who.int/activities/raising-awareness-and-educating-on-antimicrobial-resistance>

Ulteriori informazioni sui programmi ABS in ospedale

CDC <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/programs.html>

Ulteriori informazioni sulla resistenza locale

CDDEP <https://resistancemap.cddep.org/>

Ulteriori informazioni sulle linee guida per la prescrizione di antimicrobici

NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/health-protection/communicable-diseases/antimicrobial-stewardship>

Ulteriori informazioni sulla prevenzione e il controllo delle infezioni

ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/training/training-courses-infection>

Ulteriori informazioni sull'uso della procalcitonina in ABS

thermoscientific.com/procalcitonin



Fare affidamento su risultati PCT di qualità

Processo decisionale clinico
sicuro con Thermo Scientific
B·R·A·H·M·S PCT

Diagnosi clinica

Thermo Fisher Scientific
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstr. 25
16761 Hennigsdorf, Germania

+49 (0)3302 883 0
+49 (0)3302 883 100 fax
info.pct@thermofisher.com
www.thermoscientific.com/brahms

Per maggiori informazioni, visitare il sito thermoscientific.com/procalcitonin
o inviare un'e-mail all'indirizzo info.pct@thermofisher.com



Non tutti i prodotti sono contrassegnati CE o hanno l'autorizzazione 510(k) per la vendita negli U.S.A. La disponibilità dei prodotti in ciascun Paese dipende dallo stato delle autorizzazioni all'immissione in commercio in conformità alle normative locali. © 2023 Thermo Fisher Scientific Inc.

Tutti i diritti riservati. B·R·A·H·M·S PCT e tutti gli altri marchi di fabbrica appartengono a Thermo Fisher Scientific e alle rispettive consociate, salvo diversamente specificato.

Brevetti: www.brahms.de/patents. **BMKT000930.1**