

**Hotel Aqualux**  
Bardolino (VR)  
27-28 Settembre 2024

# Atti del convegno

editors **Giovanni Casiraghi & Marco Pradella**

Armonizzazione e semantica del laboratorio nelle Sepsis ICA *Marco Pradella*

Il documento sulle Sepsis di Regione Lombardia *Maristella Moscheni*

Il sistema di sorveglianza di Regione Puglia *Viviana Vitale*

La prevenzione del rischio infettivo a garanzia della qualità dell'assistenza:

"Sistema di Monitoraggio delle azioni regionali di controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (SIMON)" *Paola M. Placanica*

Risvolti organizzativi correlati alle Sepsis ICA *Luca Fabbri - Annibale Raglio*

Infezioni delle vie urinarie *Fabio Manoni*

La risposta di una microbiologia alle calamità naturali *Vittorio Sambri*

Equità verticale, ICT e Sistemi Sanitari. Alcune applicazioni in Sanità *Fabrizio Clemente*

"La sfida ICA Sepsis: collaborazione tra medicina di laboratorio e clinica"

*Graziella Bonetti, Andrea Patroni*

Sepsis, ICA e Infezioni Ossee *Tudor Draghici*

"Progetto Pedianet" *Elisa Barbieri*

Stewardship e TDM antimicrobici, due facce della stessa medaglia? *Ines Bianco, Antonio Conti*

Sepsis, ICA e l'implementazione di una ceppoteca *Assunta Sartor*

Tubercolosi: ieri, oggi e domani *Assunta Sartor*

La diagnosi microbiologica di Sepsis e ICA integrata "One Health" *Alberto Colombo*

ICA di Genere *Paola Sabatini*

La Sepsis e le ICA: il punto di vista del Patologo Clinico *Paolo Doretto*

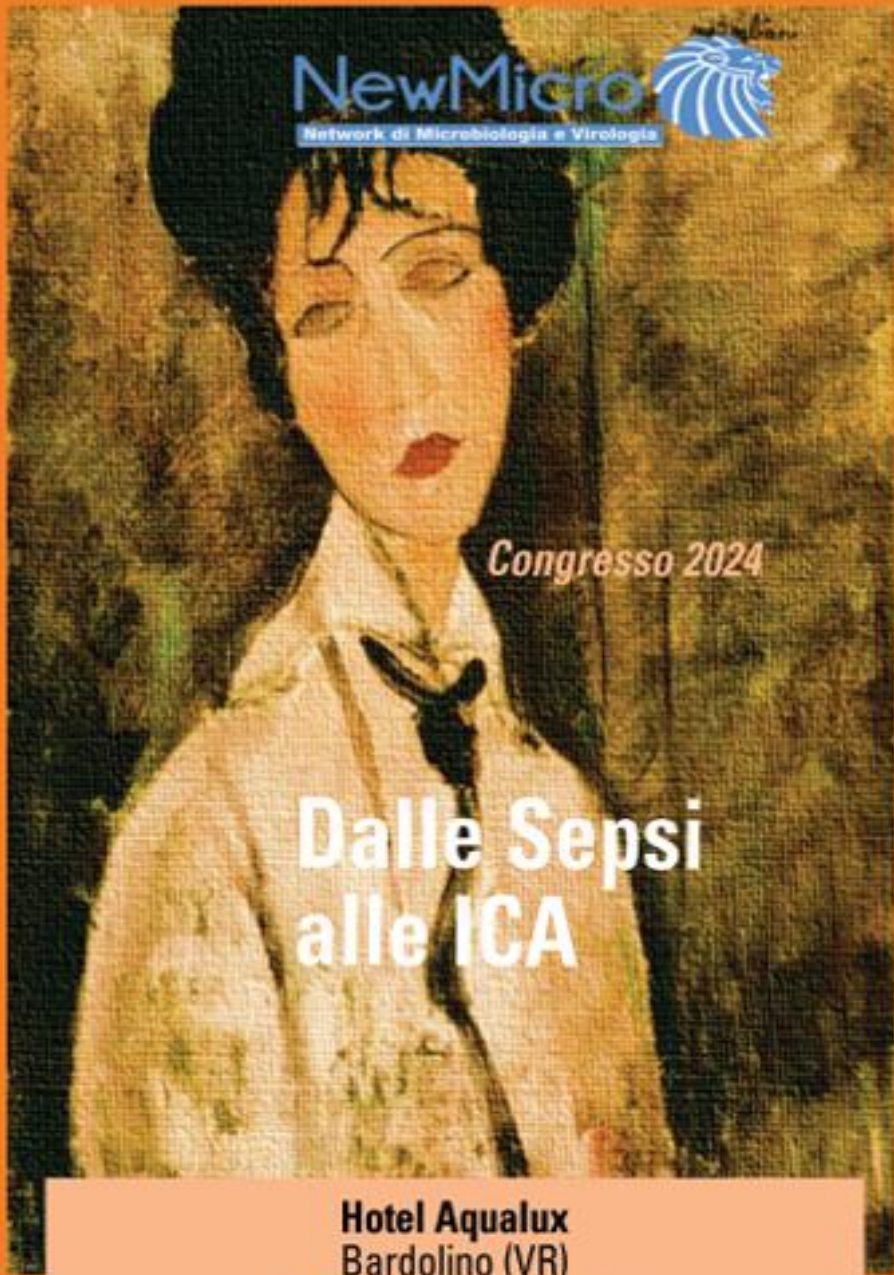
Data Bases Relazionali e SQL Le query dedicate Premal *Alessandro Orro*

"Discussione sulla sentenza della Corte di Cassazione III Civile n. 6386 del 3.3.2023" *Giovanni Casiraghi*

Reti collaborative microbiologiche: i POCT e gli obblighi

legali (malattie sottoposte a denunce) *Giovanni Casiraghi*

Poster Marco Toni NewMicro2024 - ECMU e IVU *Graziella Bonetti*



**Hotel Aqualux**  
Bardolino (VR)  
27-28 Settembre 2024

# Stewardship e TDM antimicrobici, due facce della stessa medaglia?

**Ines Bianco, Antonio Conti** ▼

- Responsabile Microbiologia GOL - Gruppo Ospedaliero Leonardo
- ▼ Direttore Laboratorio Analisi IRCCS Ospedale SacroCuore Don Calabria Negrar di Valpolicella - Verona



# Antimicrobial stewardship

**Quale ruolo  
per noi  
Microbiologi**



# Manuale antibiotici **AWaRe** (**Access**, **Watch**, **Reserve**)

Edizione italiana del  
"The WHO AWaRe Antibiotic Book"  
2023



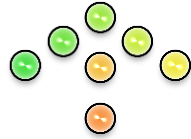
Gli antibiotici **Access** hanno uno spettro di attività ristretto, basso costo, un buon profilo di sicurezza e un potenziale di resistenza generalmente basso. Sono raccomandati come opzioni di trattamento empirico di prima o seconda scelta per le infezioni comuni **Amoxicillina – Amoxi/clavulanico-Nitrofurantoina**

Gli antibiotici **Watch** sono antibiotici ad ampio spettro, generalmente più costosi e sono raccomandati solo come opzioni di prima scelta per i pazienti con manifestazioni cliniche più gravi o per infezioni in cui è più probabile che i patogeni siano resistenti agli antibiotici Access **Ceftriaxone – Teicoplanina-Azitromicina**

Gli antibiotici **Reserve** sono antibiotici di ultima scelta usati per trattare le infezioni multifarmaco-resistenti **Colistina Linezolid Ceftazidima-avibactam**



# Antimicrobial stewardship



**DEFINIZIONE** Insieme di interventi coordinati per migliorare e monitorare l'uso appropriato degli antimicrobici (compresi gli antibiotici), attraverso l'ottimizzazione di dose, durata via di somministrazione della terapia



**OBIETTIVI** Miglioramento dell'appropriatezza terapeutica e riduzione dei suoi effetti indesiderati (tossicità, selezione di resistenza); contenimento dei costi mantenendo la qualità dell'assistenza.



**RISULTATI** L'associazione tra *stewardship* e programma di controllo delle infezioni correlate all'assistenza si è dimostrata efficace nel ridurre il fenomeno dell'antibioticoR

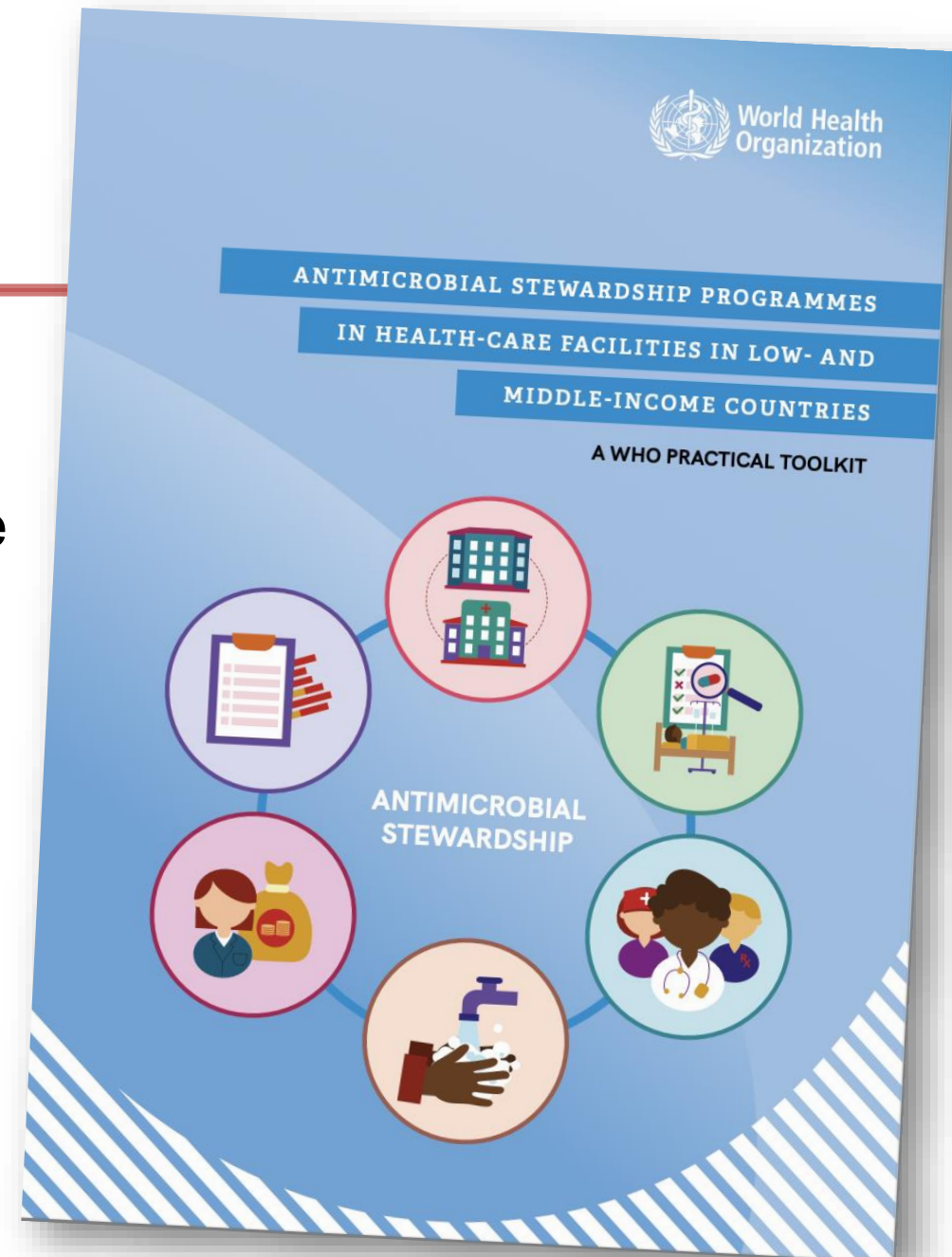
*L'emergenza, la selezione e la diffusione di batteri resistenti agli antibiotici rappresentano un problema rilevante per la sicurezza dei pazienti che mina le certezze sulle possibilità di cura.*



*Anche gli antibiotici definiti **Reserve** -AWaRe classification- impiegati per combattere infezioni gravi, sono interessati dal fenomeno della resistenza, che riconosce nell'uso inappropriato di antibiotici uno dei principali fattori che la determinano.*

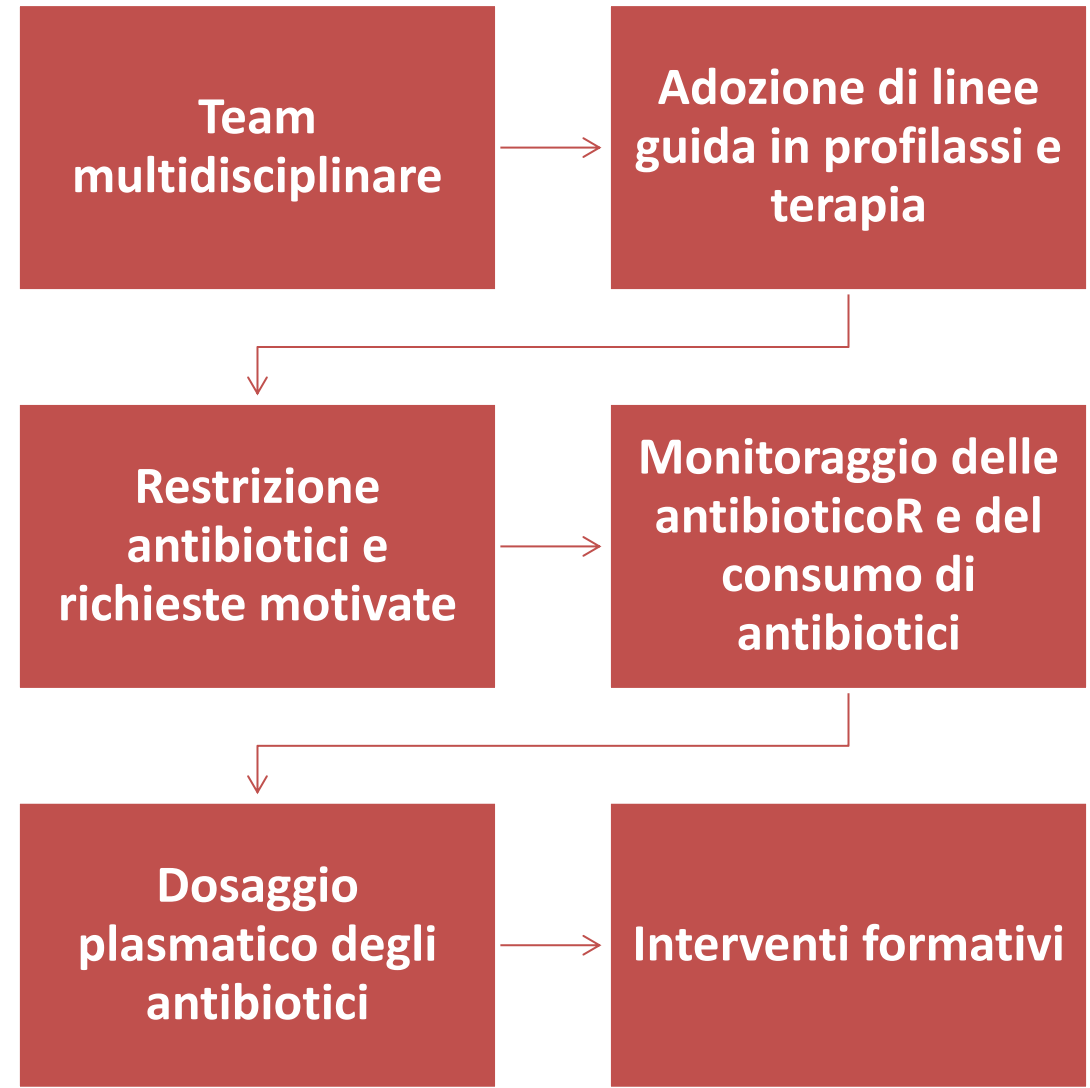
# WHO-La stewardship antimicrobica come strategia di gestione responsabile

- ❑ **Antimicrobial stewardship (AMS)**: A coherent set of actions which promote the responsible use of antimicrobials. This definition can be applied to actions **at the individual level as well as the national and global level**, and across human health, animal health and the environment.
- ❑ **Today, AMS is** one of three “pillars” of an integrated approach to health systems strengthening. The other two are infection prevention and control (IPC) and medicine and patient safety.



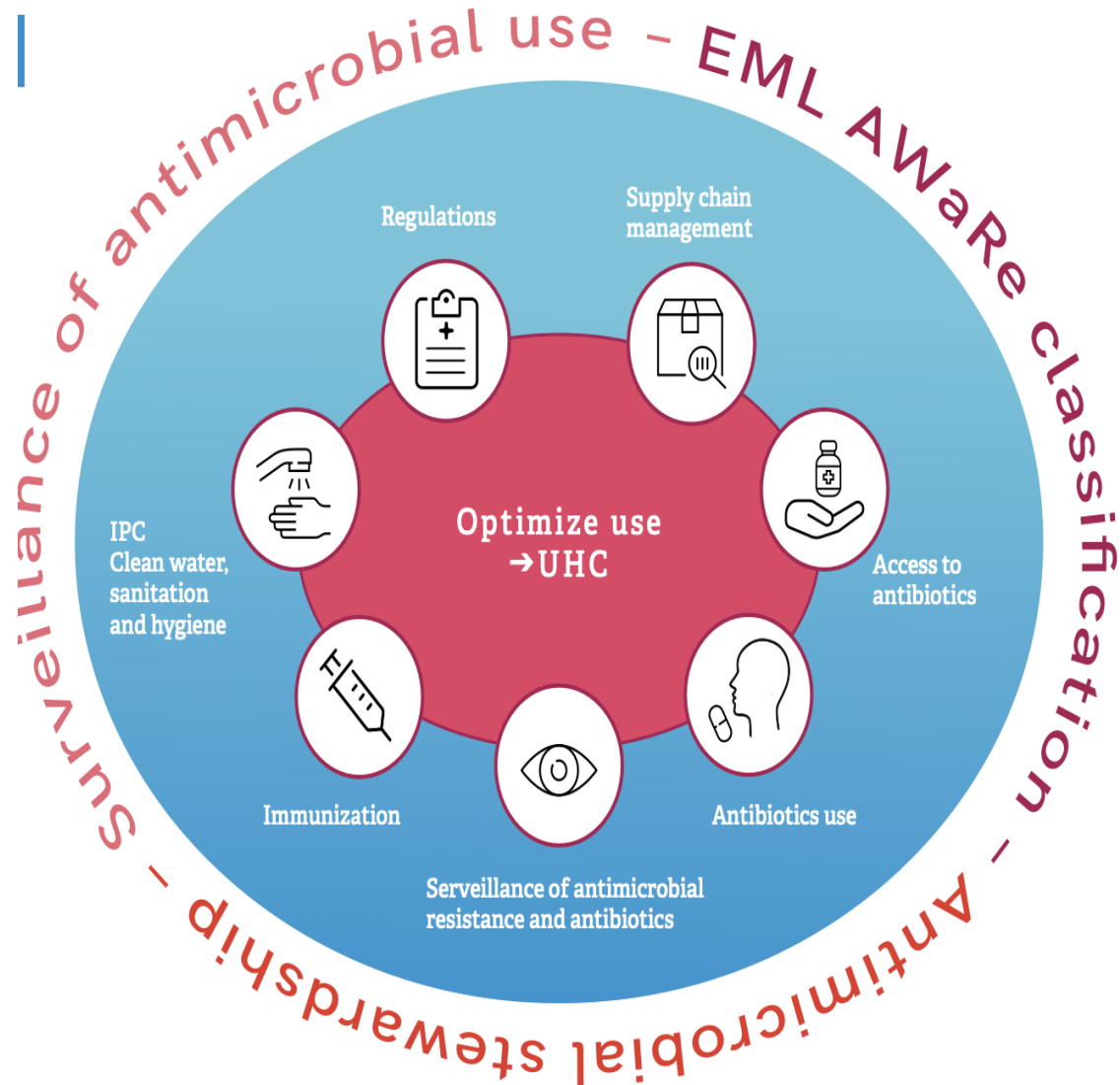


# Mettere in pratica la *stewardship*



# Integrated approach to optimizing use of antimicrobials towards universal health coverage

## MICROBIOLOGY



**Expertise in microbiology** for diagnosis and antibiotic susceptibility testing, and to feed back the results to the prescribers as well as to develop and regularly update the health-care facility's aggregate antibiogram.

**Microbiology laboratories** play a key role in informing the appropriate use of (ACCESS)antibiotics, ensuring first- and second-line antibiotics are used whenever possible

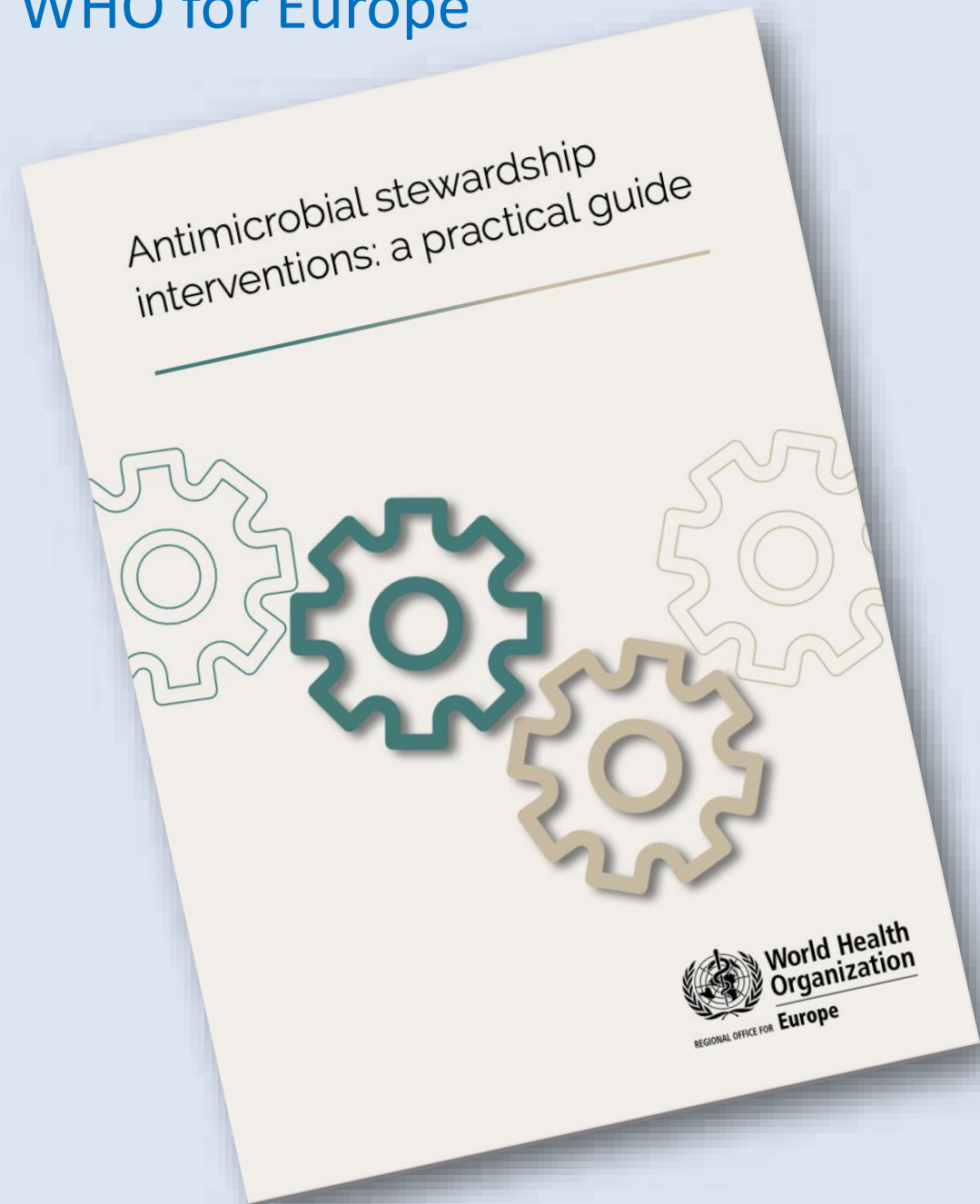






## Cumulative antibiograms

- ❑ **Cumulative antibiograms, or cumulative antimicrobial susceptibility test data, describe the proportion of isolates of a given microorganism that remains sensitive to recommended antibiotic(s) based on *in vitro* susceptibility testing.**
- ❑ **Local cumulative antibiograms are most useful in guiding empiric antimicrobial choices for common infections at the point of care and can inform the development of local guidelines.**
  - ❑ **In some settings, local front-line prescribers are educated to use cumulative antibiograms to inform empiric antimicrobial decision-making.**



# ECDC - EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health

## I Microbiologi clinici

**Dispongono delle competenze necessarie per esercitare un controllo efficace delle infezioni, della prevenzione della resistenza antimicrobica, dei patogeni difficili da trattare e delle infezioni complicate**

Forniscono orientamenti sulle strategie ottimali per la diagnostica delle infezioni, il campionamento e l'interpretazione dei risultati

**Garantiscono che i test di sensibilità siano conformi alle linee guida terapeutiche e alle norme europee (EUCAST) e nazionali**

Assicurano diagnosi rapide e comunicazione dei risultati critici

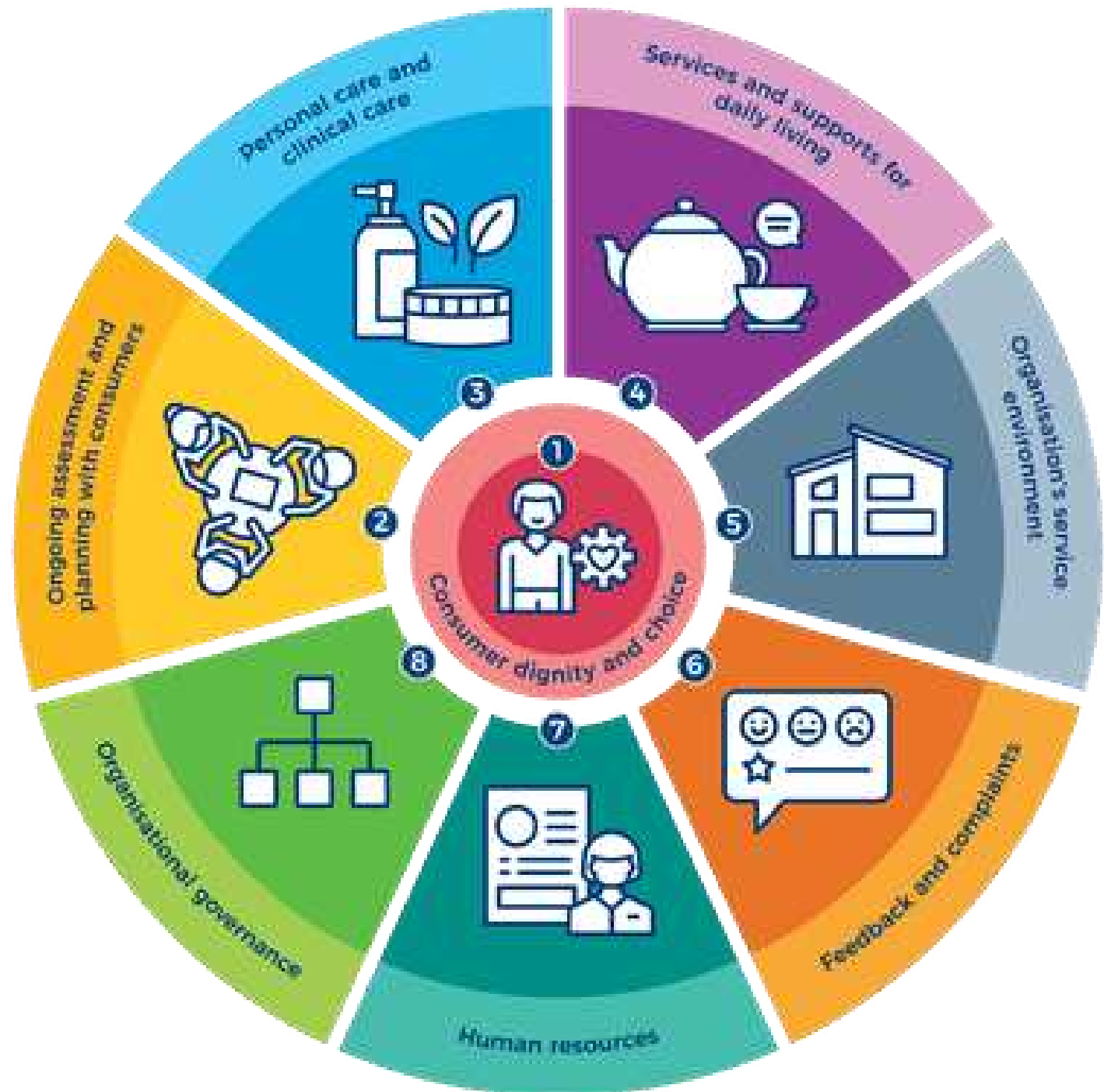
**Elaborano rapporti specifici per struttura sulla sensibilità cumulativa**

Sono membri a pieno titolo dell'équipe di stewardship antimicrobica

**Assumono responsabilità a livello di coordinamento, pianificazione, revisione post-prescrizione e feedback**

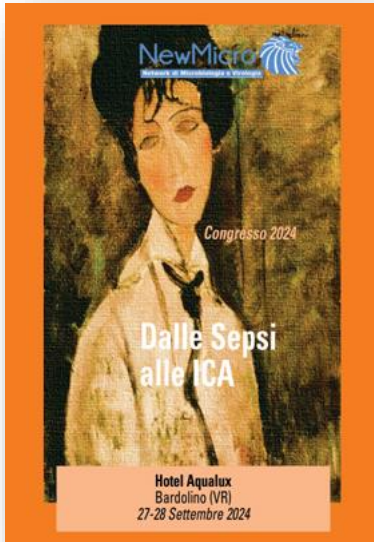
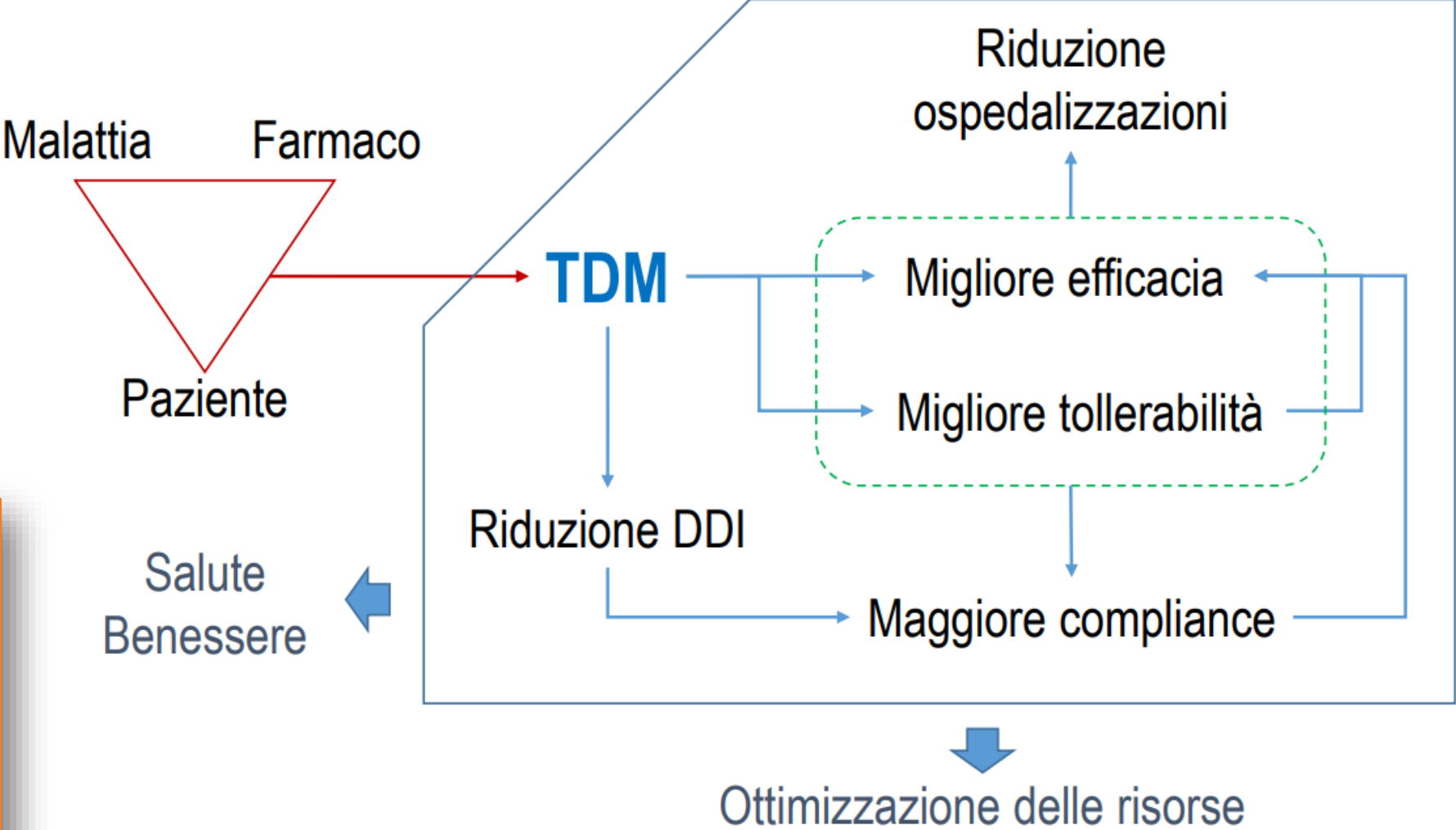


# Therapeutic Drug Monitoring

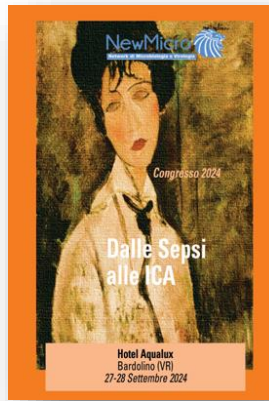
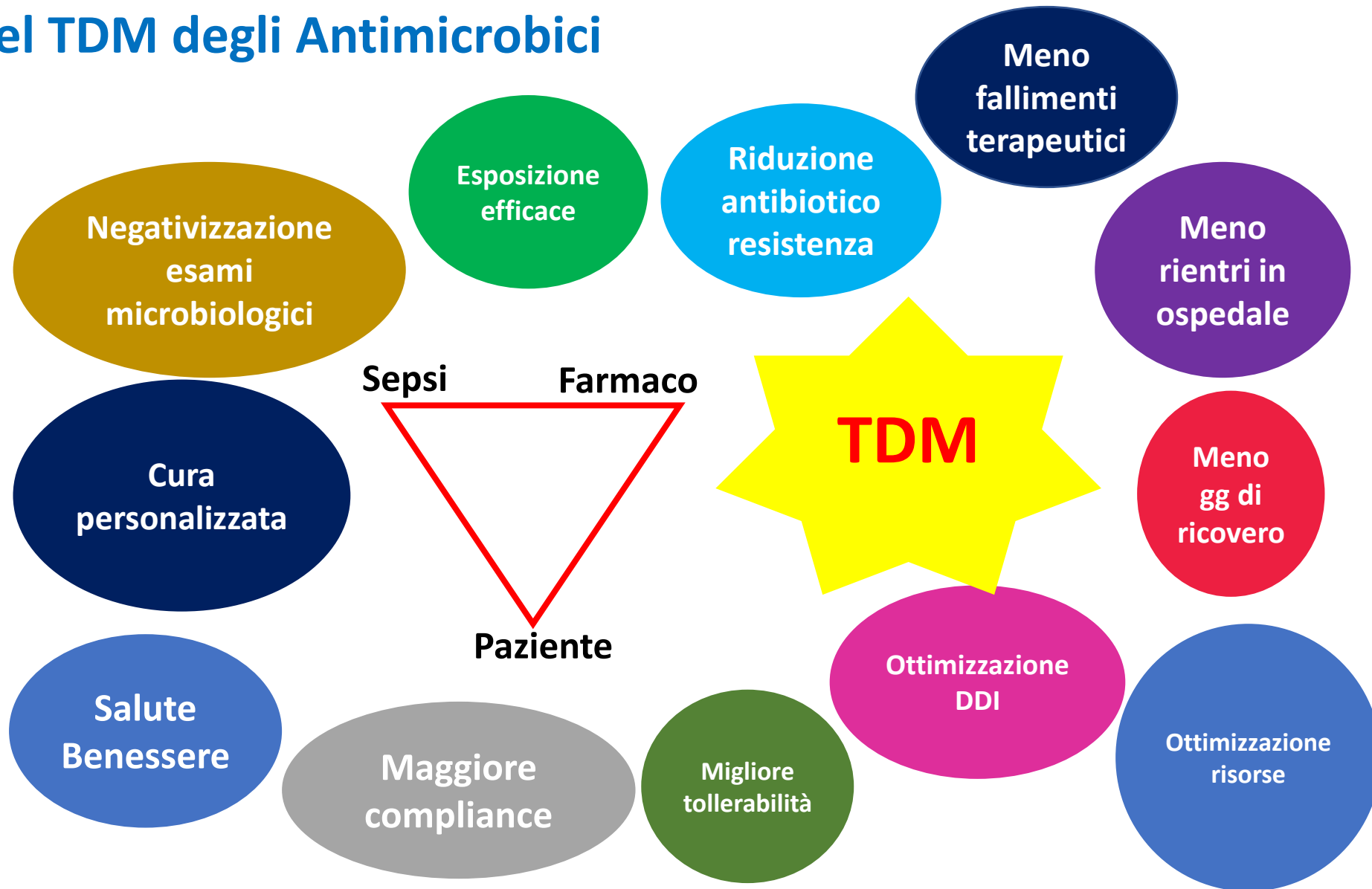




# Utilità del TDM degli Antimicrobici



# Utilità del TDM degli Antimicrobici



# Quando fare il TDM? Il punto di vista del Farmacologo clinico

- ✓ In assenza di una risposta terapeutica a dosi standard di farmaco
- ✓ In presenza di effetti collaterali a dosi standard di farmaco
- ✓ Nella valutazione dell'efficacia di un farmaco con intervallo terapeutico ristretto
- ✓ Per la valutazione di range terapeutici efficaci di nuovi farmaci
- ✓ Quando si sospetti un'interazione farmacologica
- ✓ Per verificare l'aderenza a breve termine del paziente alla terapia
- ✓ Per caratterizzare l'esposizione alla terapia nei pazienti complessi

RASSEGNA

## IL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEL FARMACO Therapeutic Drug Monitoring

Dario Cattaneo<sup>1,2</sup>, Cristina Gervasoni<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>U.O. Farmacologia Clinica, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

<sup>2</sup>Servizio di Gestione Ambulatoriale Politerapie (GAP), ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

<sup>3</sup>IIIa Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

*Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione*  
2020; 12 (2): 5-14





## Conclusion

**..TDM-guided dosing is the only safe and effective way to ensure that all critically ill patients achieve therapeutic antimicrobial exposures.**

### CONFERENCE REPORT AND EXPERT PANEL

## Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper<sup>#</sup>



Mohd H. Abdul-Aziz<sup>1</sup>, Jan-Willem C. Alffenaar<sup>2,3,4</sup>, Matteo Bassetti<sup>5</sup>, Hendrik Bracht<sup>6</sup>, George Dimopoulos<sup>7</sup>, Deborah Marriott<sup>8</sup>, Michael N. Neely<sup>9,10</sup>, Jose-Artur Paiva<sup>11,12</sup>, Federico Pea<sup>13</sup>, Fredrik Sjoval<sup>14</sup>, Jean F. Timsit<sup>15,16</sup>, Andrew A. Udy<sup>17,18</sup>, Sebastian G. Wicha<sup>19</sup>, Markus Zeitlinger<sup>20</sup>, Jan J. De Waele<sup>21</sup>, Jason A. Roberts<sup>1,22,23,24\*</sup> on behalf of the Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) and Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC)

### Take-home message:

The Panel Members recommend routine TDM to be performed for aminoglycosides, beta-lactam antibiotics, linezolid, teicoplanin, vancomycin and voriconazole in critically ill patients.





**Diagnosi e management delle infezioni causate da batteri multiresistenti: linee guida della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA), Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica (GISA), Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), Società Italiana di Microbiologia (SIM)**



**Linea guida  
pubblicata nel  
Sistema Nazionale  
Linee Guida  
Roma, 6 novembre  
2023**

..In particolare, i membri della Sezione Infezioni della Società Europea di Medicina Intensiva (**ESICM**), dei gruppi di Studio dei Pazienti Critici e della Farmacocinetica/Farmacodinamica della Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive (**ESCMID**), del gruppo di Malattie Infettive dell'Associazione Internazionale di Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci e di Tossicologia Clinica (**IATDMCT**) e del gruppo di lavoro sulle Infezioni in Terapia Intensiva e Sepsis della Società Internazionale di Terapia Antibiotica (**ISAC**) **raccomandano il dosaggio antibiotico guidato da TDM per amminoglicosidi, beta-lattamici, linezolid, teicoplanina e vancomicina.**

Medicina di precisione ?  
Medicina personalizzata?  
Dose-prediction software ?

Intensivista ?  
Infettivologo?  
Crisis Unit ?

**Barriers to current approaches to TDM**

**Appropriate sampling point:  
bolus,extended,continuous**

Lo *steady state* è un prerequisito affinché il TDM offra informazioni significative? I primi 1-2 giorni di terapia sono critici. I protocolli TDM raccomandano il campionamento a livello di *steady state*, mediamente dopo 4 dosi o 24-48 ore dopo l'inizio della terapia

Population-level estimates used to make dose adjustment

Expertise required to interpret results

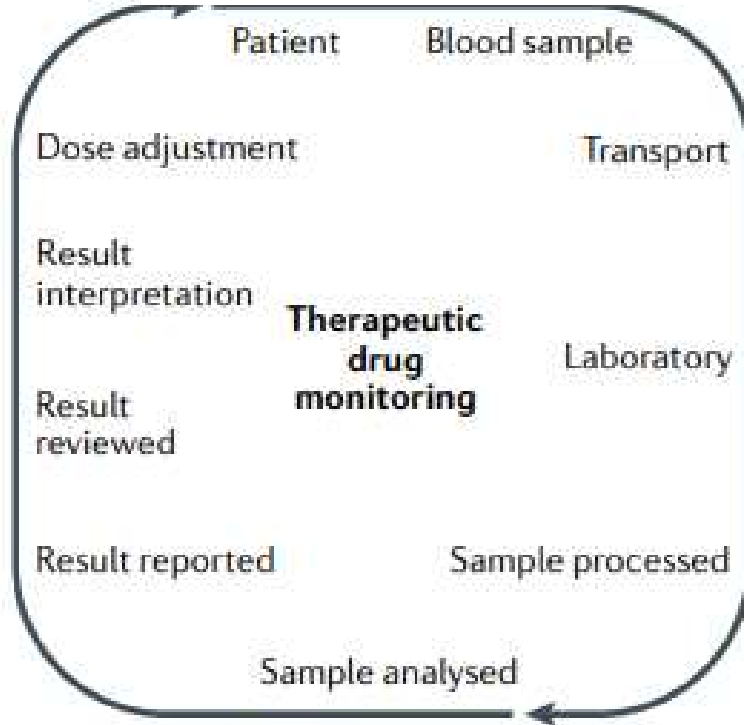
Turnaround time or reviewing results

Requirement for valid assay

Stability and storage of drug

Complexity of the Laboratory

Equipment and stuff costs



Nature Reviews Microbiology 19, pages 747–758 ( June2021)

Intensive Care Med (2023) 49:857–859





# Vantaggi e limiti del TDM tramite UHPLC-MS/MS

- Strumentazione aperta su cui sviluppare metodiche a seconda delle necessità
- Maggiore specificità e linearità
- Possibilità di lavorare con matrici diverse (Dried Blood Spot, Microsampling, Liquidi biologici diversi)
- Tempi di analisi cromatografiche contenuti (pochi minuti mediamente)
- Minor consumo di solventi

- Automazione assente o molto costosa
- Manipolazione del campione
- Impossibilità di fare analisi in urgenza (es. Vancomicina)
- Calibratori certificati costosi (pannelli di antibiotici e non acquistabili singolarmente)
- Pochi controlli di qualità esterni
- Strumentazione più costosa in termini di acquisto, installazione, manutenzione
- Necessità di personale dedicato con elevate skills



## Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring

All patients receiving voriconazole for longer than 5 days may be considered for therapeutic drug monitoring.

### General pharmacokinetics (notoriously complex for voriconazole)

Absorption (bioavailability): above 90%

Protein binding: 60-80%

Half-life: 6 hours (varies between 3-46 hours)

Metabolism: hepatic metabolism via CYP2C9, CYP2C19 (major metabolic enzyme), CYP3A4.

Excretion: Inactive metabolites excreted in urine (80%) and faeces (20%).

Sample collection should occur 5-7 days after drug initiation or a dose change.

### Intermittent dosing:

Between 5-7 days after drug initiation or a dose change take a trough sample, up to 60 mins before the next scheduled dose, provided the previous dose was given on time.

Voriconazole has nonlinear kinetics, so drug concentrations after a dose change are not easily predicted.

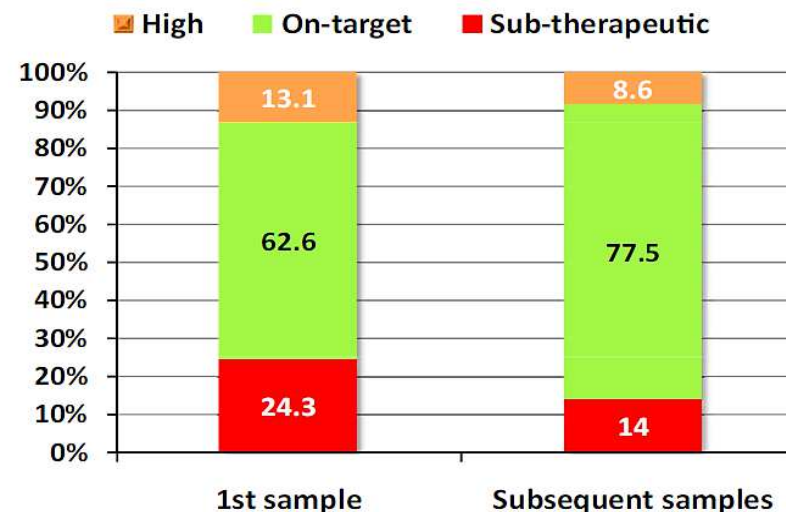
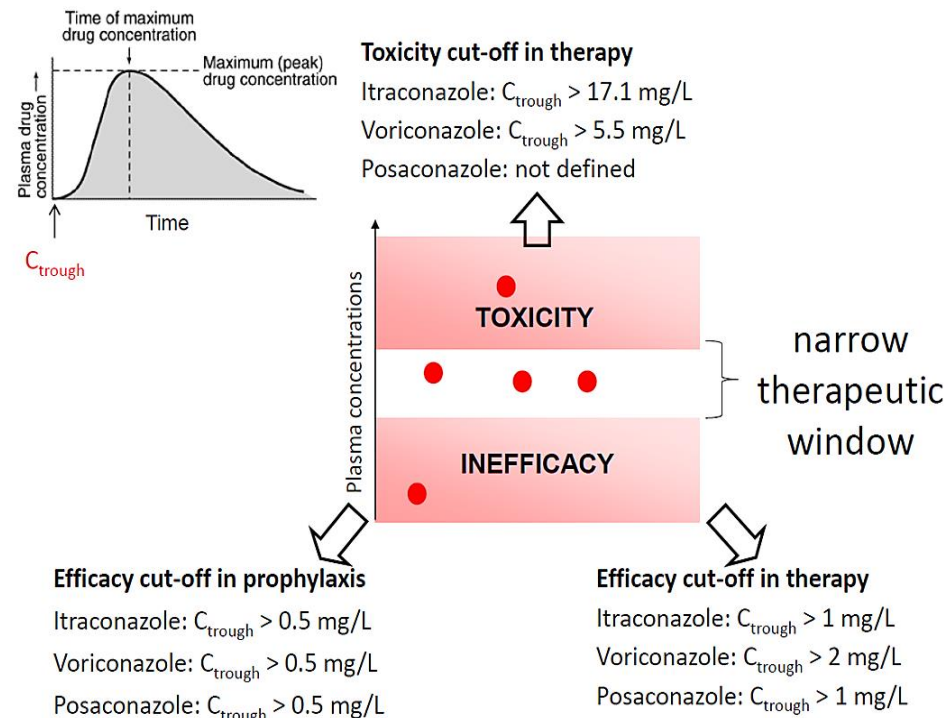


FIGURE 1. Proportion of first and subsequent samples with sub-therapeutic, on-target, and high voriconazole levels. This Figure is reproduced in color in the online version of *Medical Mycology*.

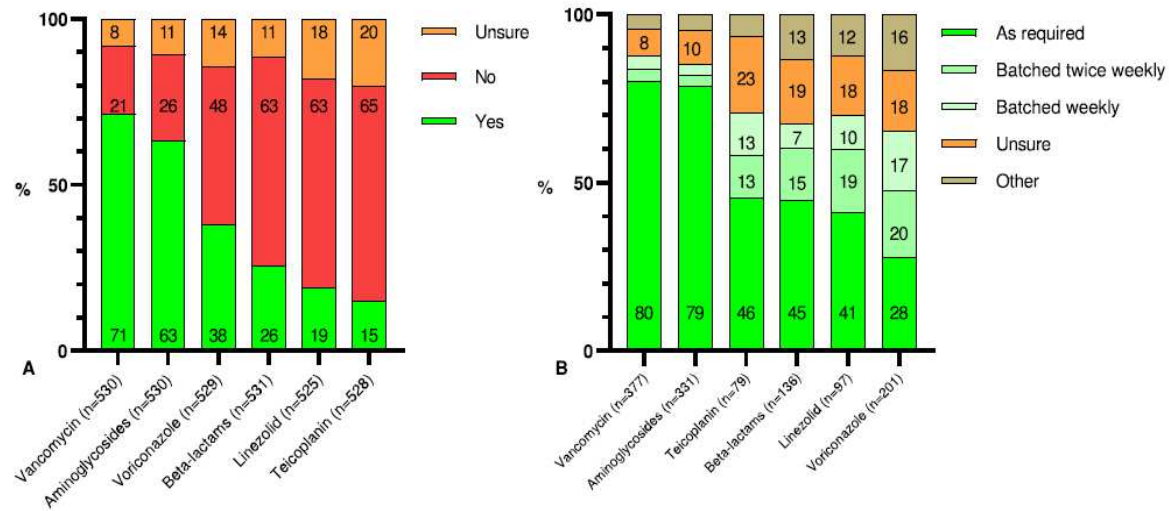
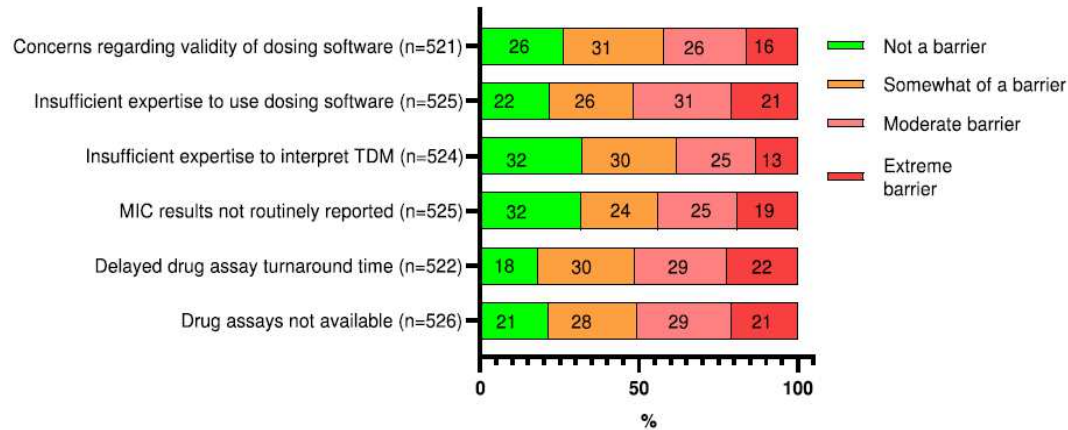


Figure 1. TDM drug assay (A) access and (B) results availability<sup>a</sup>. TDM, therapeutic drug monitoring; n, number; %, percentage. <sup>a</sup>eTable 5 presents responses according to region and economy.



L'indagine ha coinvolto 538 clinici di 409 ospedali in 45 paesi, con il 71% di medici e il 29% di farmacisti.

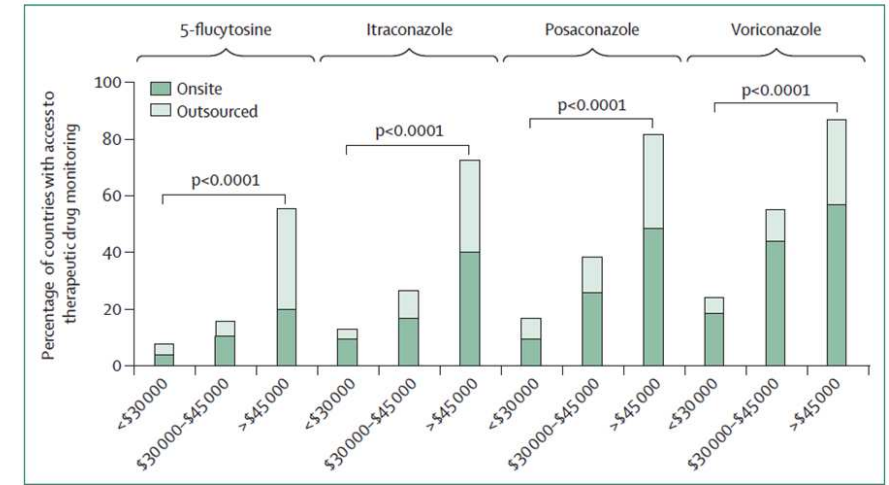


Figure 2: Histogram of the access to therapeutic drug monitoring in analysed European institutions. Currency is US\$.  $\chi^2$  test used to obtain p value.

Lancet Microbe 2023; 4: e47–56

## The current state of laboratory mycology and access to antifungal treatment in Europe: a European Confederation of Medical Mycology survey



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijantimicag](http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag)



Short Communication

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients – An international perspective on access, utilisation, and barriers







## Narrative review

## Precision dosing software to optimize antimicrobial dosing: a systematic search and follow-up survey of available programs

Nynke G.L. Jager<sup>1,†</sup>, Ming G. Chai<sup>2,3,\*</sup>, Reiner M. van Hest<sup>4</sup>, Jeffrey Lipman<sup>2,5,6</sup>, Jason A. Roberts<sup>2,3,5,7</sup>, Menino O. Cotta<sup>2</sup>

**Table 1**  
Summary of identified precision dosing software programs and types of dosing support provided

Precision dosing software program	Available via website	Currently supported by software developer (as of 2021)	<i>A priori</i> dosing	<i>A posteriori</i> dosing using measured drug concentrations
APK	<a href="http://www.rxkinetics.com/apk.html">http://www.rxkinetics.com/apk.html</a>	Yes	Yes	Yes
ALADDIN	<a href="https://www.asainc.net.au/aladdin">https://www.asainc.net.au/aladdin</a>	No	No	Yes
Antibiotic Kinetics	<a href="http://www.rxkinetics.com/abpk.html">http://www.rxkinetics.com/abpk.html</a>	Yes	Yes	Yes
BestDose	<a href="http://www.lapik.org/bestdose.php">http://www.lapik.org/bestdose.php</a>	Yes	Yes	Yes
CADDy	<a href="https://www.thecaddy.de/caddy/caddy/">https://www.thecaddy.de/caddy/caddy/</a>	Yes	Yes	No
DoseMe	<a href="https://doseme-rx.com/">https://doseme-rx.com/</a>	Yes	Yes	Yes
DosOpt	<a href="https://biitcs.ut.ee/DosOpt/">https://biitcs.ut.ee/DosOpt/</a>	Yes	Yes	Yes
ID-ODS	<a href="http://www.optimum-dosing-strategies.org/">http://www.optimum-dosing-strategies.org/</a>	Yes	Yes	Yes
InsightRX	<a href="https://insight-rx.com/">https://insight-rx.com/</a>	Yes	Yes	Yes
JPKD	<a href="http://pkpd.kmu.edu.tw/jpkd/">http://pkpd.kmu.edu.tw/jpkd/</a>	No	No	Yes
MwPharm++	<a href="http://www.mediware.cz/en/mwpharm">http://www.mediware.cz/en/mwpharm</a>	Yes	Yes	Yes
NextDose	<a href="http://www.nextdose.org">www.nextdose.org</a>	Yes	Yes	Yes
PK-PD Compass	<a href="http://www.pkpdcompass.com">www.pkpdcompass.com</a>	Yes	Unknown	Unknown
PrecisePk	<a href="https://precisepk.com/">https://precisepk.com/</a>	Yes	Yes	Yes
TDM for R	<a href="http://pkpd.kmu.edu.tw/tdm/">http://pkpd.kmu.edu.tw/tdm/</a>	Yes	No	Yes
TDMx	<a href="http://www.tdmx.eu/">http://www.tdmx.eu/</a>	Yes	Yes	Yes
Tucuxi	<a href="http://www.tucuxi.ch/">http://www.tucuxi.ch/</a>	Yes	Yes	Yes
Virtual Twin	<a href="https://www.certara.com/blog/using-virtual-twin-technology-to-predict-drug-exposure-in-individual-patients-2/">https://www.certara.com/blog/using-virtual-twin-technology-to-predict-drug-exposure-in-individual-patients-2/</a>	Yes	Unknown	Unknown

Underlying methodology and PK models.

APK, Adult and Pediatric Kinetics; ALADDIN, Aminoglycoside Levels and Daily Dose Indicator; CADDy, Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis; ID-ODS, Individually Designed Optimum Dosing Strategies; PD, pharmacodynamic; PK, pharmacokinetic; TDM, therapeutic drug monitoring.

**Dose-prediction software, sistemi informatici in grado di raccogliere i dati farmacocinetici, farmacodinamici e clinici di ogni paziente traducendoli in un aggiustamento posologico razionale**

..a priori dosing using patient covariate information and/or microbiological data to generate empiric doses **that are predicted to achieve the target exposure in the individual patient**; most programs use **linear regression principles or Bayesian statistics as the method** to estimate drug exposure from which dosing recommendations can be generated

- **Patogeno**
- **MIC**
- **Fenotipo/genotipo di R**
- **Break point clinico**
- **Farmaco**
- **Modalità di somministrazione**

- **Valore TDM**
- **PK/PD**
- **BMI index**
- **VFG**

..per promuovere un'adozione più ampia della terapia ottimizzata, gli approcci futuri devono concentrarsi su una maggiore integrazione e connettività con altri aspetti, come la diagnostica, le cartelle cliniche elettroniche e i sistemi di sorveglianza.

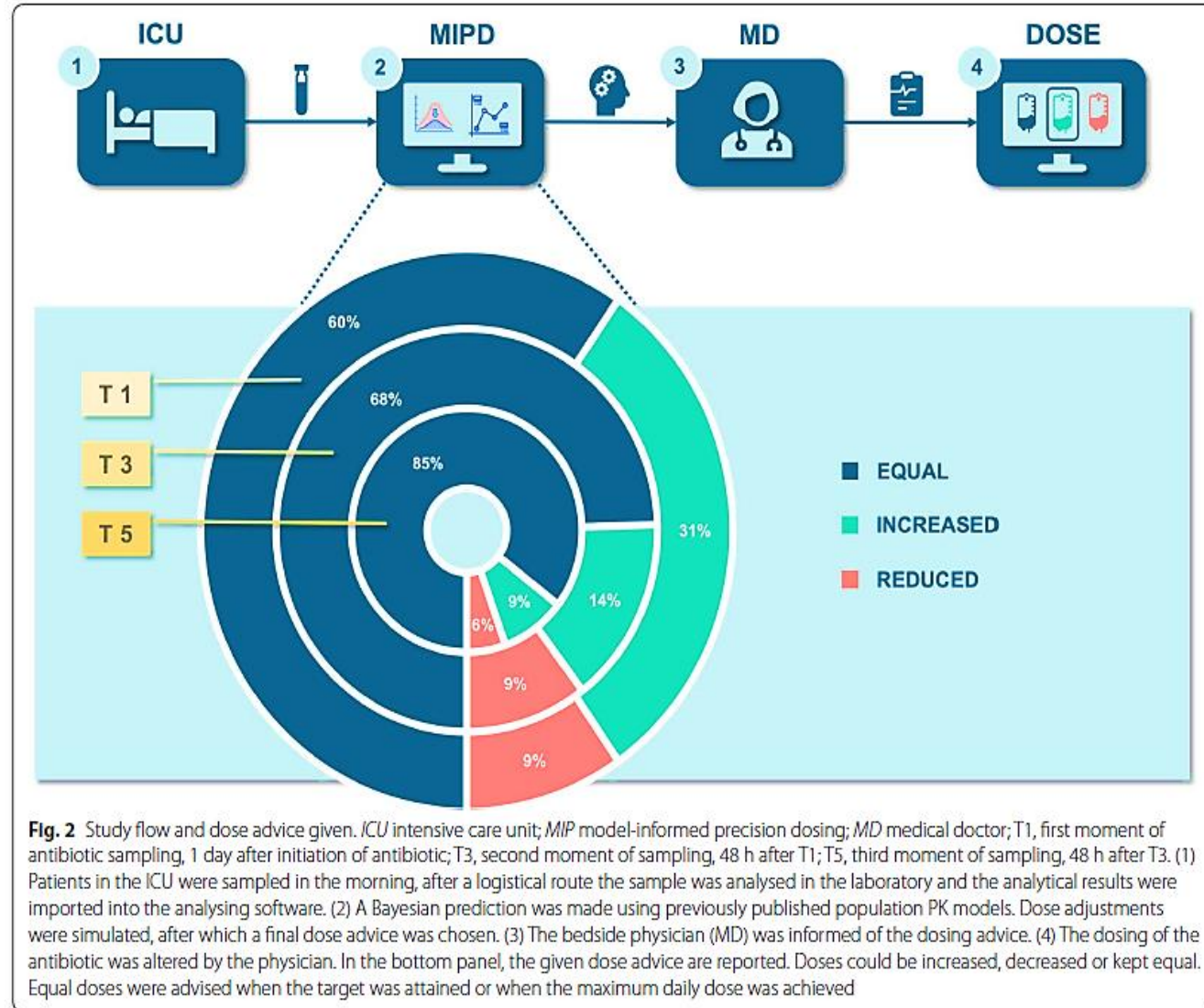


# Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial

Tim M. J. Ewoldt<sup>1,2,3\*</sup>, Alan Abdulla<sup>2,3</sup>, Wim J. R. Rietdijk<sup>2</sup>, Anouk E. Muller<sup>3,4,5</sup>, Brenda C. M. de Winter<sup>2,3</sup>, Nicole G. M. Hunfeld<sup>1,2</sup>, Ilse M. Purmer<sup>6</sup>, Peter van Vliet<sup>7</sup>, Evert-Jan Wils<sup>1,8</sup>, Jasper Haringman<sup>9</sup>, Annelies Draisma<sup>10</sup>, Tom A. Rijpstra<sup>11</sup>, Attila Karakus<sup>12</sup>, Diederik Gommers<sup>1</sup>, Henrik Endeman<sup>1</sup> and Birgit C. P. Koch<sup>2,3</sup>

© 2022 The Author(s)

Model-informed precision dosing (MIPD) is an emerging approach for TDM-guided dosing that addresses the limitations of traditional TDM, such as the need to wait for steady-state concentrations. Using population PK models and integrating TDM results, MIPD can assess the probability of target attainment for different dosing regimens.



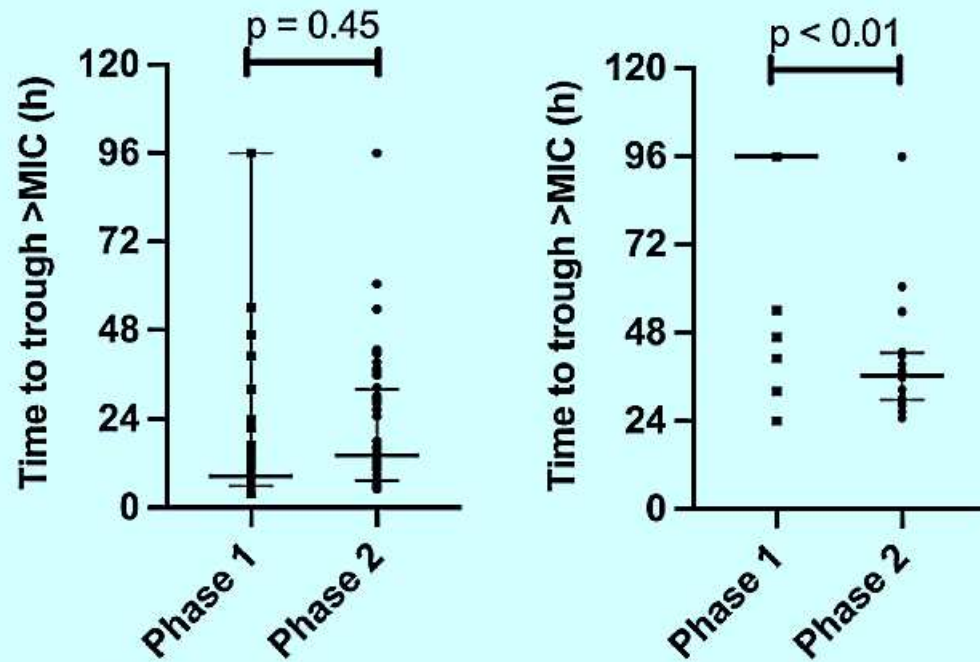


ORIGINAL

## Achievement of therapeutic antibiotic exposures using Bayesian dosing software in critically unwell children and adults with sepsis



Ming G. Chai<sup>1</sup>, Quyen Tu<sup>1,2</sup>, Menino O. Cotta<sup>1,3</sup>, Michelle J. Bauer<sup>1</sup>, Ross Balch<sup>1</sup>, Charles Okafor<sup>4</sup>, Tracy Comans<sup>4</sup>, Peter Kruger<sup>5</sup>, Jason Meyer<sup>5</sup>, Kiran Shekar<sup>6</sup>, Kara Brady<sup>6</sup>, Cheryl Fourie<sup>7</sup>, Natalie Sharp<sup>2</sup>, Luminita Vlad<sup>1</sup>, David Whitley<sup>1</sup>, Jacobus P. J. Ungerer<sup>8,9</sup>, Brett C. McWhinney<sup>8</sup>, Andras Farkas<sup>10,11</sup>, David L. Paterson<sup>1,12</sup>, Julia E. Clark<sup>13</sup>, Krispin Hajkowicz<sup>7</sup>, Sainath Raman<sup>2,14</sup>, Seweryn Bialasiewicz<sup>15</sup>, Jeffrey Lipman<sup>1,16,17</sup>, Brian M. Forde<sup>1</sup>, Patrick N. A. Harris<sup>1,3,18</sup>, Luregn J. Schlapbach<sup>2,19</sup>, Lachlan Coin<sup>20,21</sup>, Jason A. Roberts<sup>1,3</sup> and Adam D. Irwin<sup>1,13\*</sup>



**Fig. 2** Time taken to achieve target antibiotic exposures for all patients (A) and for patients who failed to achieve target concentrations within 24 h of antibiotic commencement (B). Results are depicted using median values with interquartile ranges

..the use of IDODS™ software was associated with a reduction in median time to target antibiotic exposure (96 h vs 36.4 h in Phase 1 and Phase 2, respectively,  $p < 0.01$ ).