

Superbugs Perfect Storm''



- MRSA
- Vancomycin-resistant Enterococcus
- MDR *Acinetobacter baumannii*
- MDR *Pseudomonas aeruginosa*
- ESBL-producing Enterobacterales
- Carbapenem resistant Enterobacterales
- PR/MR *Streptococcus pneumoniae*
- MDR *Mycobacterium tuberculosis*
- MDR gonococci
- *Candida auris*
- *Aspergillus azole-resistant*



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute
Genoa, Italy

ESBL, extended spectrum β -lactamase; MDR, multidrug resistant; MR, macrolide resistant; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PR, penicillin resistant.

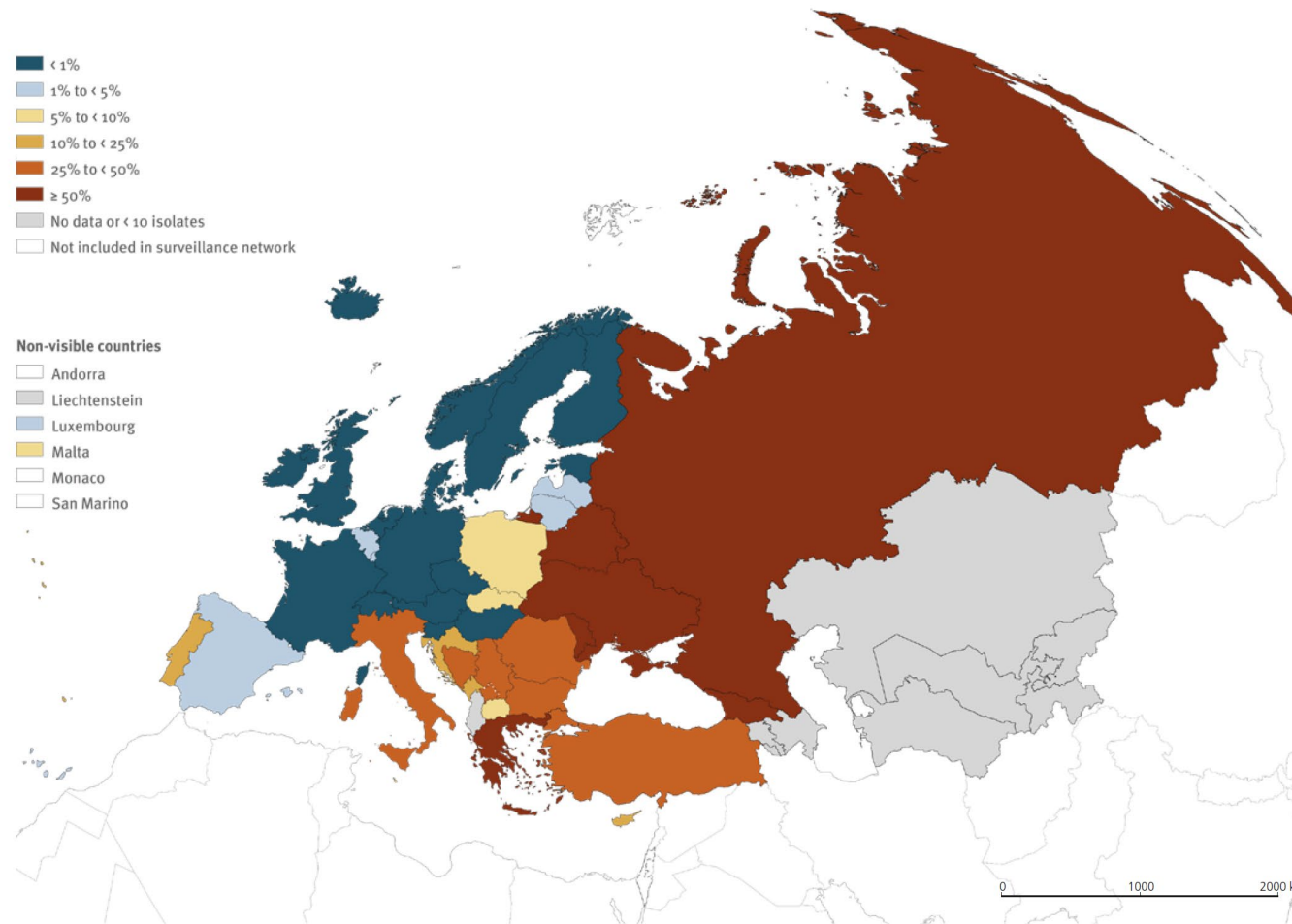
IDS Public Policy. *Clin Infect Dis.* 2011;52(Suppl 5):S397–S428

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Klebsiella pneumoniae resistance to carbapenems (EARS-NET 2020)

Fig. 5 *K. pneumoniae*: percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020



VN-TIX-00416



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze Mediche
Genoa, Italy

Uffici Infettive
IRCCS
Genoa, Italy



Mortality Doubles With Infections Caused by CR - Pathogens

Infections caused by CR and MDR pathogens exacerbate an elevated risk of mortality^{1,2}

*Klebsiella pneumoniae*¹

Pooled mortality



A systematic review and meta-analysis of 62 studies, involved 4701 patients, of whom 2462 had infection caused by CRKP.¹

*Pseudomonas aeruginosa*²

30-day mortality



A meta-analysis of qualifying studies between 2006 and 2016 evaluated the risk of mortality in patients with infection caused by *P. aeruginosa*.

^aMDR was defined as resistance to at least 3 different classes of antimicrobials, including carbapenems, antipseudomonal cephalosporins, fluoroquinolones, aminoglycosides, and β -lactams with inhibitors.²

CR, carbapenem-resistant; CRKP, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; CSKP, carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae*; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MDR, multidrug-resistant; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; VIM, Verona integron-encoded metallo- β -lactamase.

References: 1. Xu L et al. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16:18. 2. Matos ECO et al. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(4):415-420.

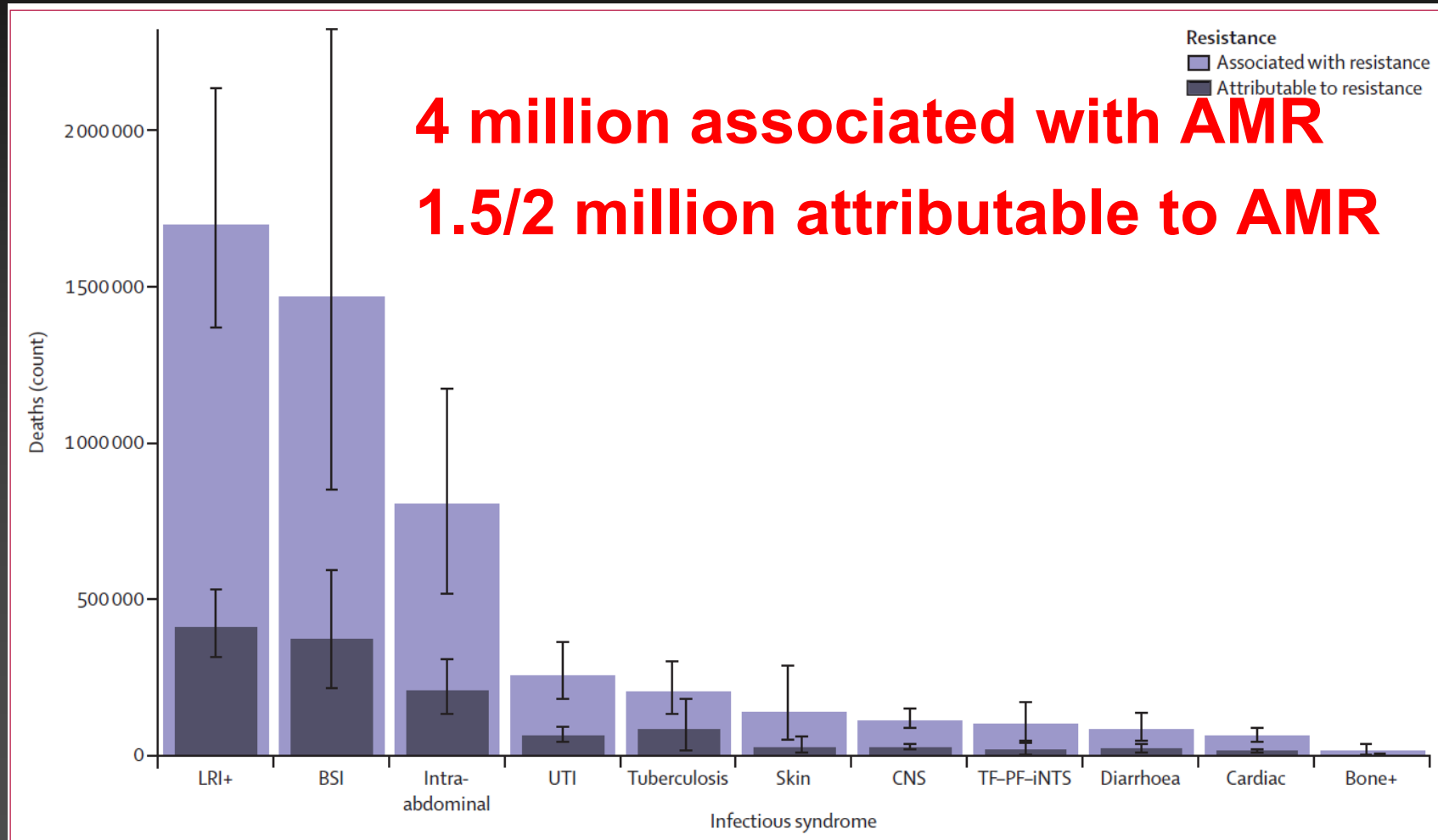


Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

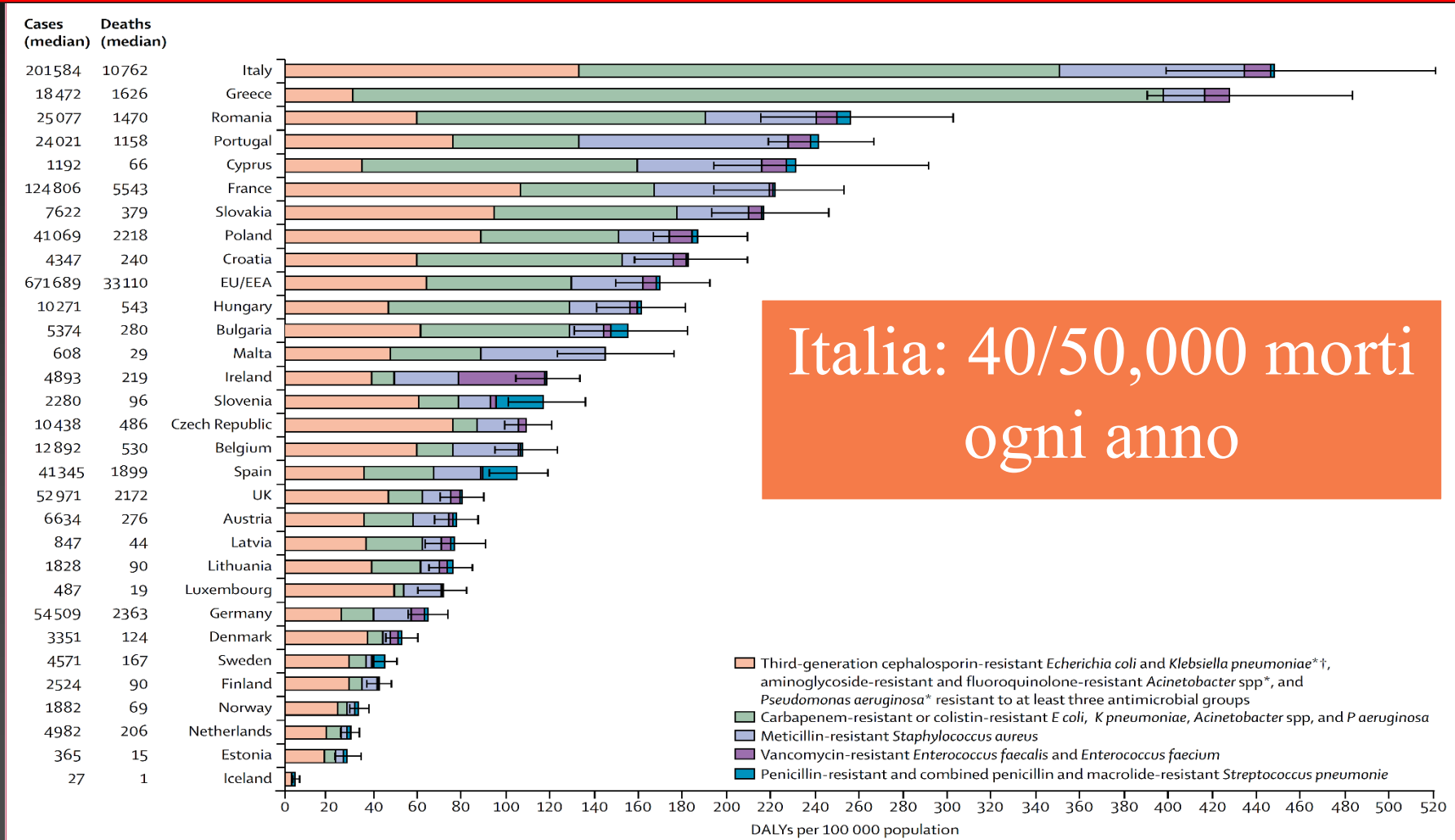
Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



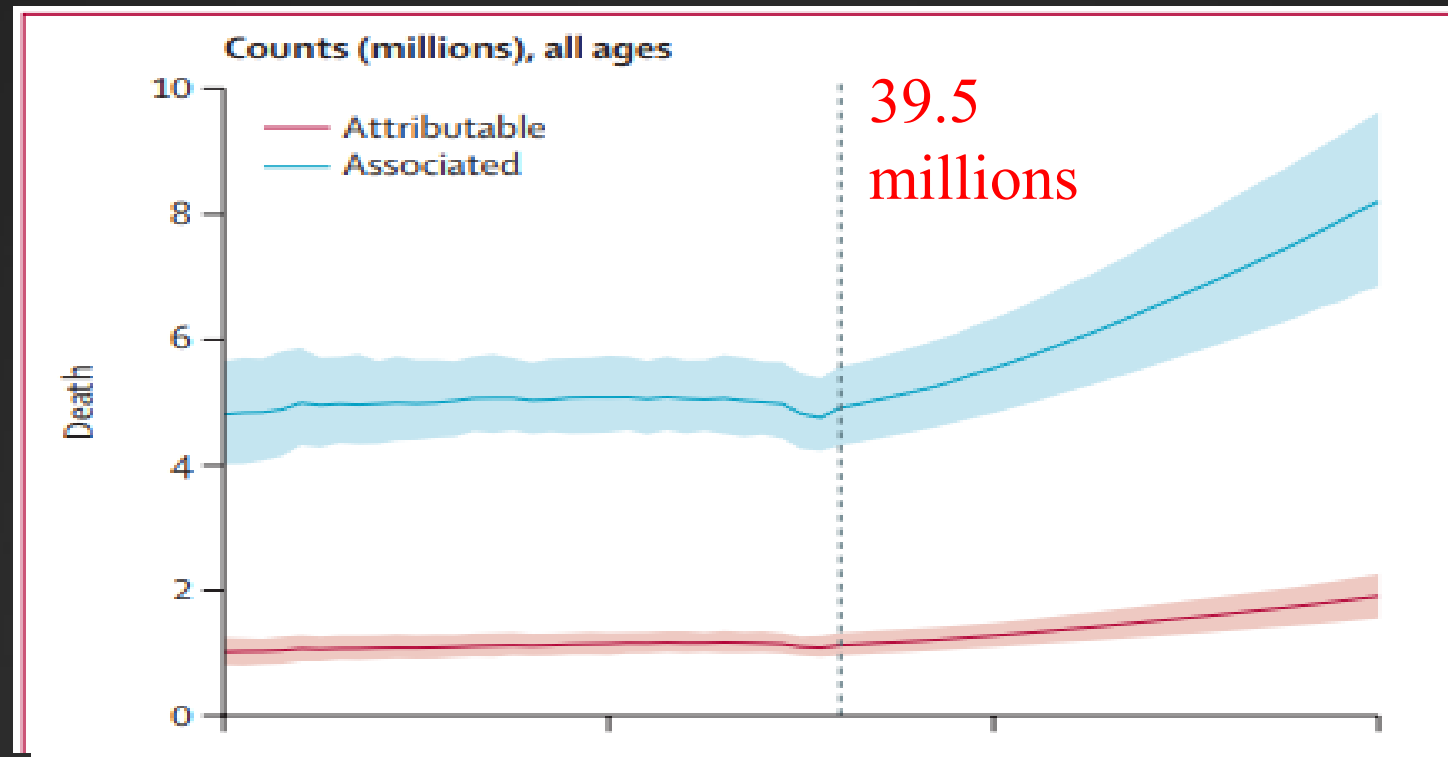
Global deaths (counts) attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by infectious syndrome, 2019



Impact of antibiotic-resistant bacteria in the EU in hospital



AMR Without intervention....by 2050



Bassetti M et al. *Intensive Care Med.* 2017 Jul 21. doi: 10.1007/s00134-017-4878-x

Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*; Sept. 2024



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Approval of new classes has fallen behind



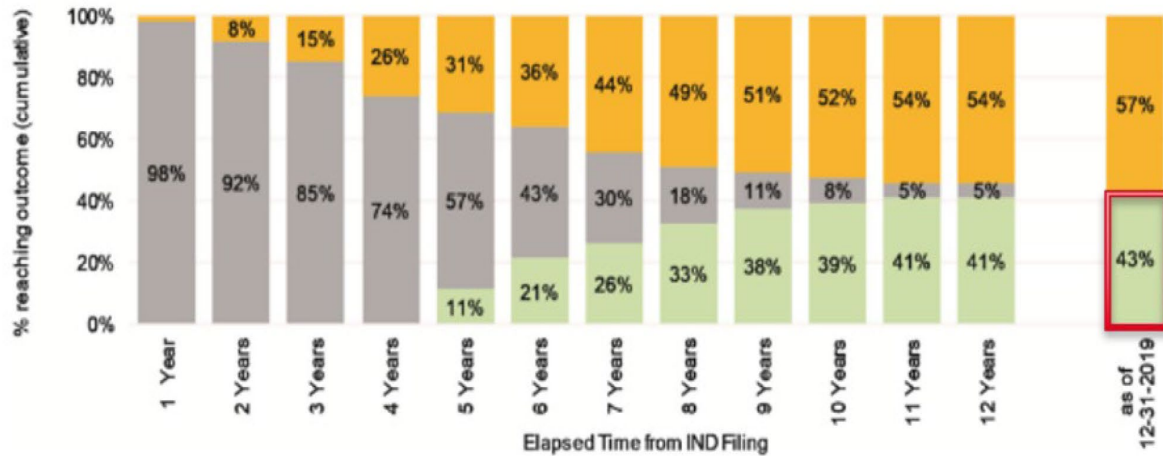
* Cefiderocol was approved by FDA in 2019 and EMA in 2020. The FDA-approved label for cefiderocol classifies the drug as a cephalosporin, and therefore not a new class but certainly a new mechanism of action. Some experts consider cefiderocol to be a first-in-class sideromycin. The predecessors to cefiderocol were discovered at Shionogi in the early 1990s. CID 2019;69(7):S538-S543

* This chart excludes bedaquiline, which is the first drug in a new class to treat tuberculosis.

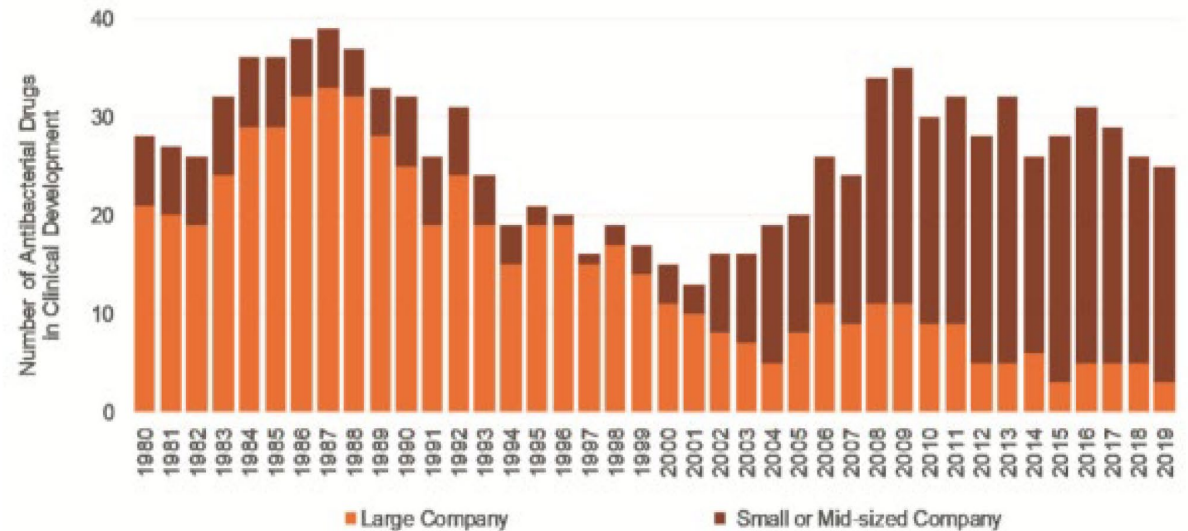
Source: Pew Charitable Trusts; Deak D, Powers JH, Outtersen K, Kesselheim AS. Progress in the Fight Against Multidrug Resistant Bacteria?: A Review of FDA Approved Antibiotics 2010-2015. ANNALS OF INTERNAL MED. 2016 MAY 31. DOI: 10.7326/M16-0291.

FDA: Clinical development slower, riskier, smaller

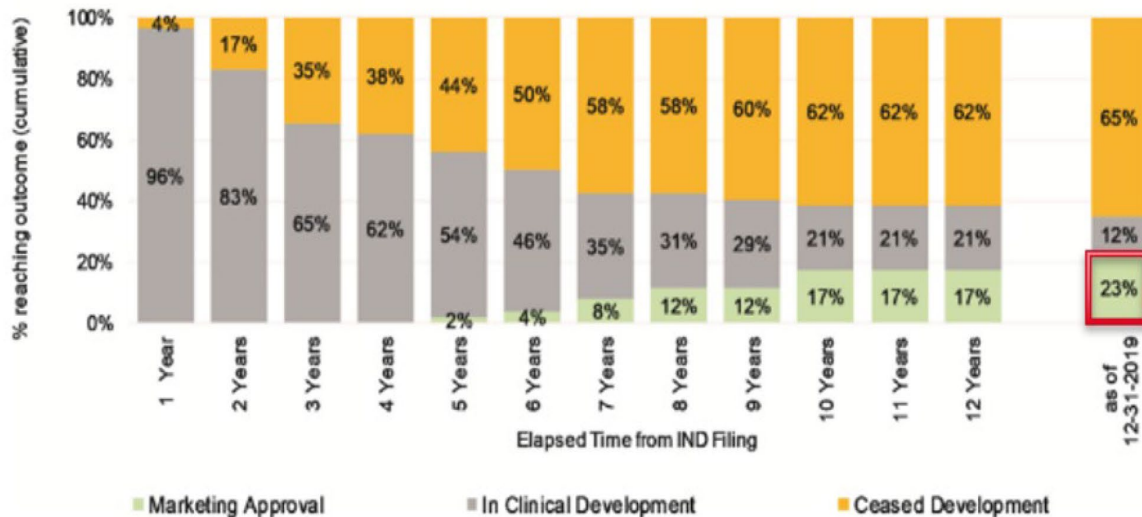
a. Clinical development outcomes over time: INDs initiated, 1980 - 1989



b. Antibacterial drugs in development by sponsor size



c. Clinical development outcomes over time: INDs initiated, 2000 - 2009



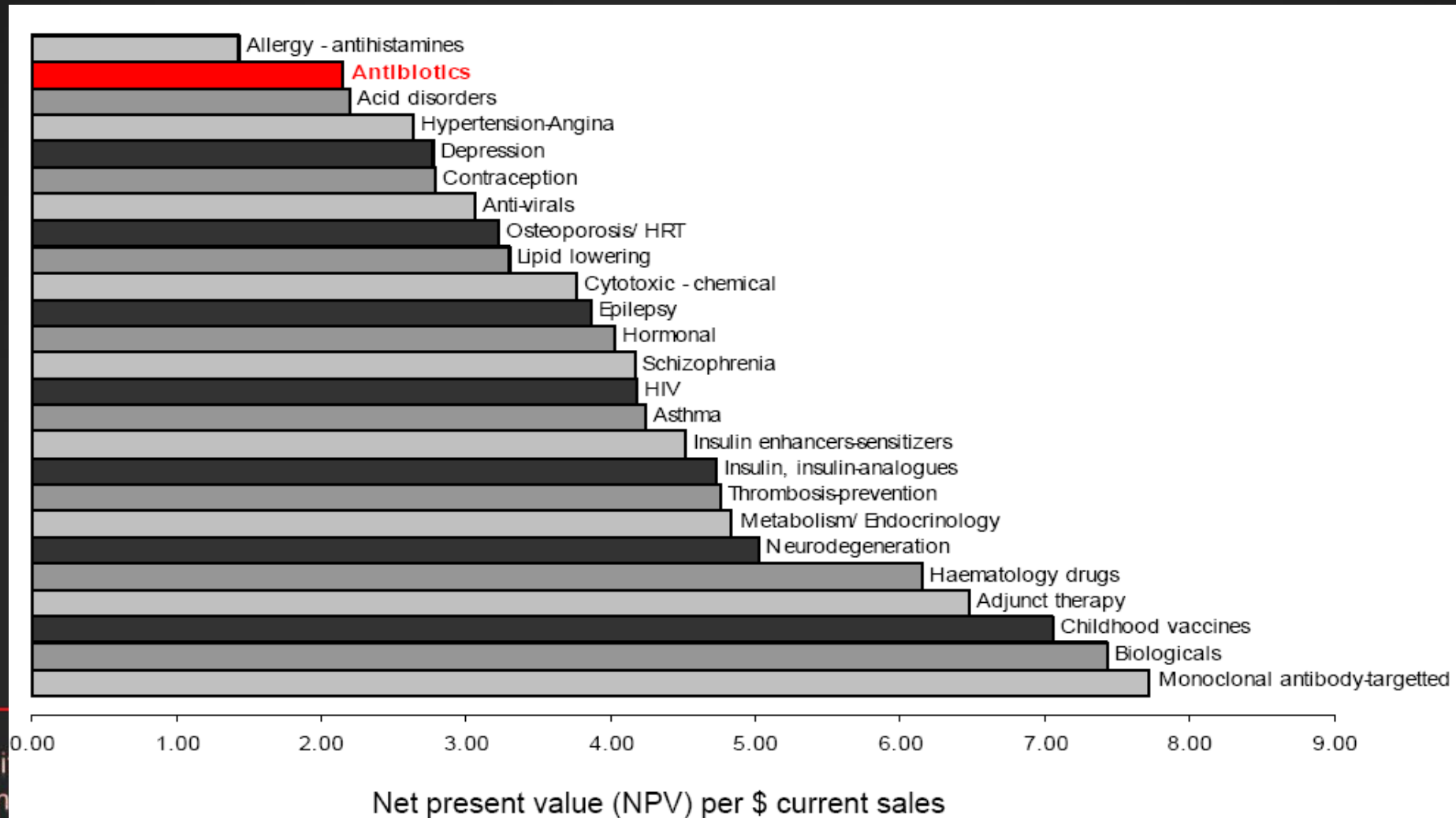
- Median clinical development times grew from 6 years (INDs from 1980-89) to 8.2 years (2000-09), projected at 9 years when still-ongoing programs conclude
- Clinical success rate now only 23% IND → FDA approval, significantly reduced from 43% in 1980s
- Clinical pipeline mainly from small or mid-sized companies

Why the decrease?

- Reasons for decreased antibiotic development over the last twenty years:
 - Economic
 - Low price
 - Short-term treatment
 - Small markets for narrow spectrum antibiotics
 - Regulatory
 - Precedence of bigger studies
 - Shift to indication and non-inferiority
 - Science
 - Expertises lost in R&D and commercial groups



Antibiotics show little opportunity compared with other therapeutic categories



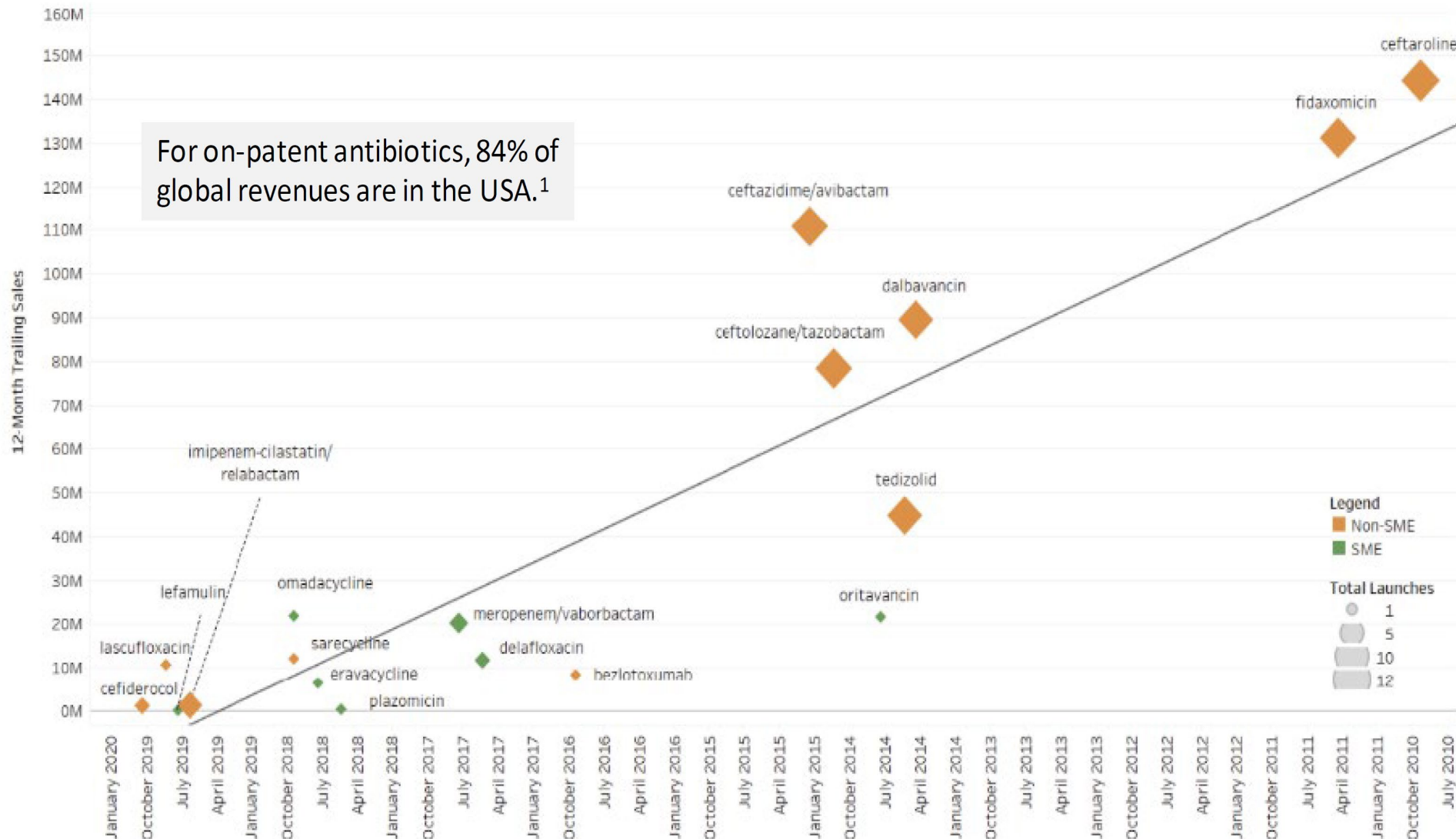
Consideration.....

“WE’RE WILLING TO PAY \$50,000 FOR A COURSE OF CANCER CHEMOTHERAPY THAT PROLONGS LIFE AN AVERAGE OF FOUR WEEKS, BUT WE DON’T LIKE TO PAY MORE THAN \$50 FOR A SEVEN-DAY COURSE OF ANTIBIOTICS THAT CURES THE DISEASE AND HAS THE POTENTIAL TO ADD DECADES OF LIFE”.



Limited market impact of recent antibacterials

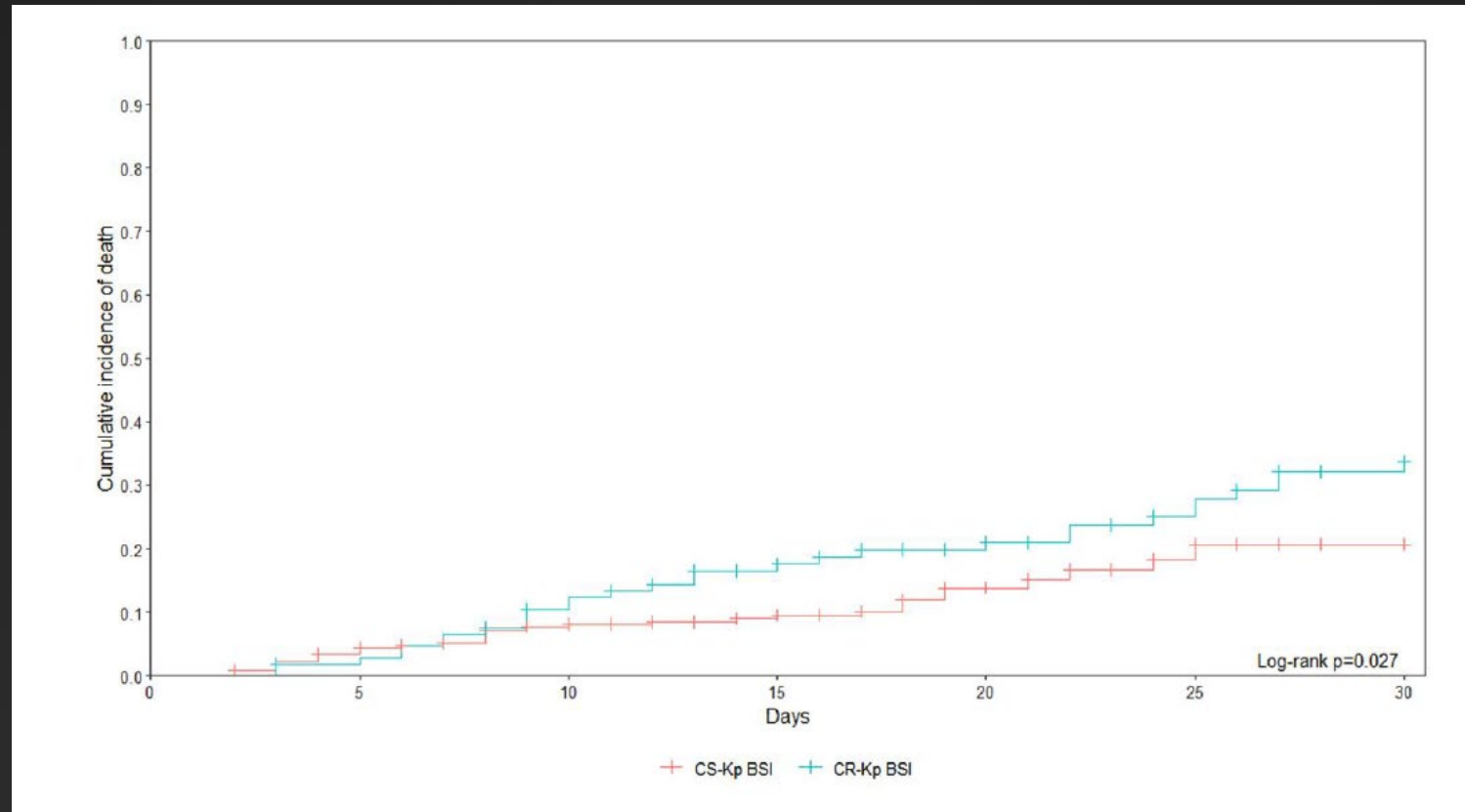
US revenues & national launches of NME antibacterials first approved by FDA, EMA, PMDA, or Health Canada, 2010-2019, by SME status



- Median US sales (2020) = \$16.2M
- Entire class sales = \$714.3M
- Sponsors of 7/18 bankrupt or in economic distress since April 2019

Source: Outtersson K, Orubu ESF, Rex J, Årdal C, Zaman MH. (pending) 2021.

Cumulative mortality up to Day 30 in patients with CR-Kp BSI and CS-Kp BSI



Giacobbe DR et al. J Antimicrob Chemother. 2023 Aug 22;dkad262. doi: 10.1093/jac/dkad262.

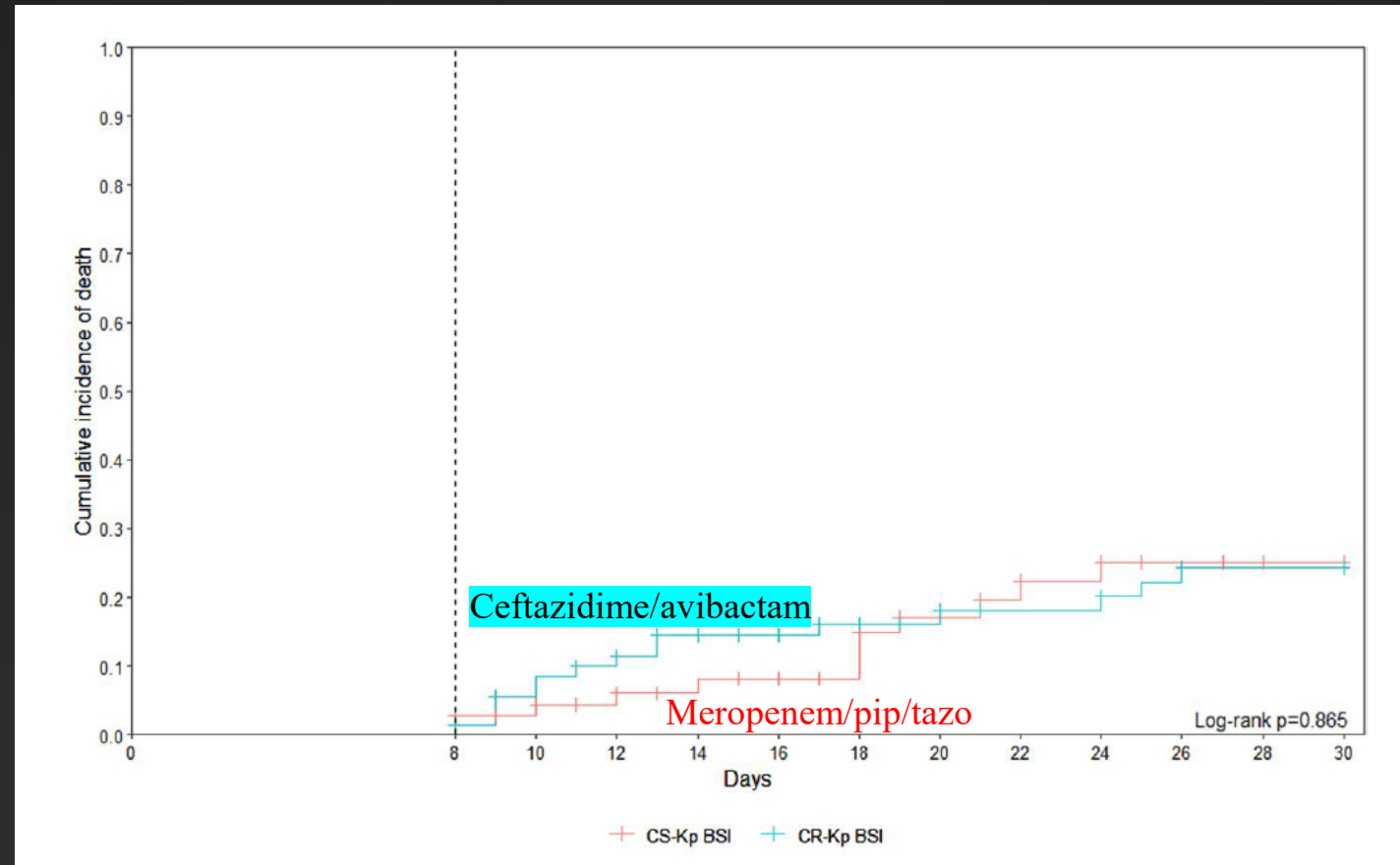


Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



30 days mortality patients with CR-Kp BSI receiving appropriate therapy with ceftazidime/avibactam (cases) versus patients with CS-Kp BSI receiving appropriate therapy with agents other than ceftazidime/avibactam (controls).



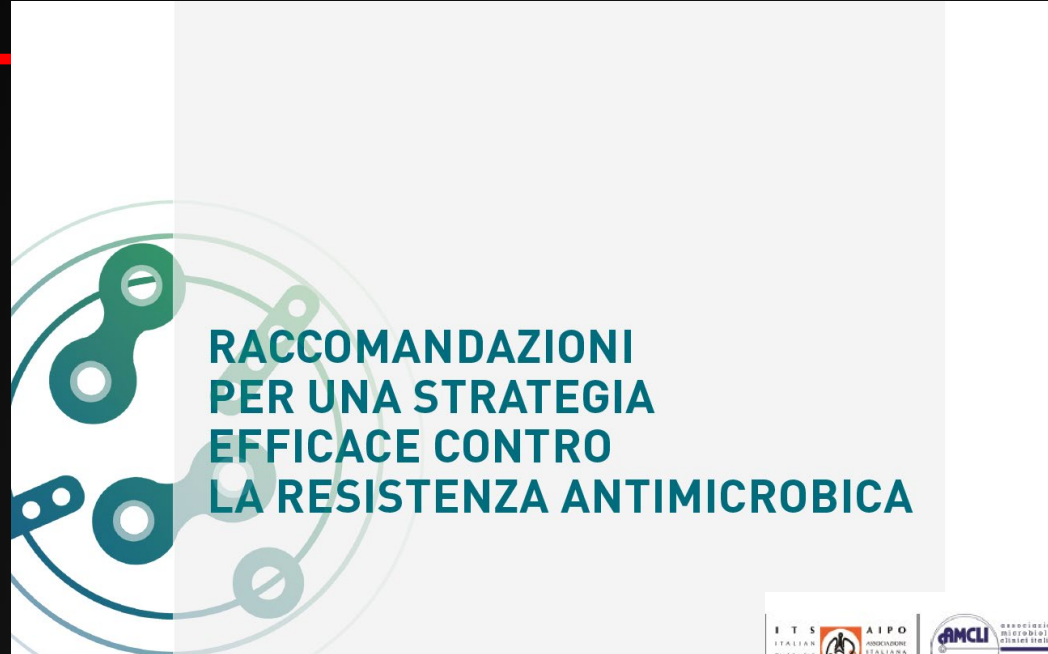
Giacobbe DR et al. J Antimicrob Chemother. 2023 Aug 22;dkad262. doi: 10.1093/jac/dkad262.



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy





1. Metodologia di valutazione dei nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti

Adattare le attuali metodologie per la determinazione del valore degli antibiotici alle caratteristiche di questi farmaci, considerando il loro ruolo salvavita, tenendo presente che questo richiederà una prospettiva più ampia e l'analisi di scenari ed evidenze oltre a quelle necessarie per le attuali richieste di registrazione.

2. Criteri per il conferimento dello status di farmaco “innovativo” ai nuovi antibiotici contro i ceppi batterici resistenti

Utilizzare indicatori specifici capaci di misurare efficacemente il grado di innovatività dei nuovi antibiotici, adattando, se necessario, gli attuali elementi di valutazione a supporto della richiesta

3. Modelli di rimborso ad hoc per i nuovi antibiotici attivi per le resistenze batteriche

Visto che la stewardship antimicrobica fornisce indicazioni restrittive sull'uso dei nuovi antibiotici nel trattamento delle infezioni causate dai ceppi resistenti per ridurre la probabilità che si sviluppino nuove forme di resistenza, è necessario identificare delle modalità di rimborso⁹ che garantiscano agli sviluppatori un ritorno economico tale da aumentare e mantenere nel tempo gli investimenti in ricerca e sviluppo in quest'area.



2. Formazione degli operatori sanitari

Garantire che i fondi previsti dal PNRR in merito all'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni correlate all'assistenza a tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali e delle cure primarie, siano indirizzati verso programmi specifici sulla stewardship antimicrobica e sul controllo delle infezioni.

3. Team multidisciplinari

Garantire la presenza di un team multidisciplinare (medici specialisti, microbiologi, farmacisti ospedalieri, ecc.) all'interno delle strutture sanitarie con la responsabilità di definire i programmi di stewardship e la loro applicazione.

4. Governo dei nuovi antibiotici

Garantire un accesso tempestivo ai nuovi antibiotici in situazioni di urgenza ed emergenza estendendo la prescrivibilità di questi farmaci "salvavita" ad altri specialisti, con competenze specifiche sull'uso degli antibiotici (intensivisti, ematologi, ecc.), prevedendola nell'ambito di progetti di stewardship antimicrobica.

Inoltre, nel contesto di precise raccomandazioni terapeutiche potrebbe essere utile prevedere una finestra di accesso libero e regolamentato che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario nelle prime decisive ore.

5. Integrazione tra stewardship antibiotica e stewardship diagnostica

Sviluppare programmi di stewardship antibiotica fortemente integrata con la stewardship diagnostica nella definizione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in maniera uniforme a livello nazionale, con il coinvolgimento di tutti gli operatori sanitari ed in particolare della medicina territoriale.

Potenziare, inoltre, l'utilizzo degli strumenti di diagnostica di primo livello (ad es. tampone faringeo per SBEGA, dosaggio PCR, strisce reattive per i test delle urine, otoscopia pneumatica, ecc.) che, nell'ambito delle cure primarie, permette una maggiore precisione diagnostica e una conseguente maggiore appropriatezza prescrittiva.

6. Informazione ai cittadini

Promuovere campagne di comunicazione rivolte alla popolazione sull'uso appropriato e consapevole di antibiotici, puntando ad accrescere il livello di consapevolezza del cittadino.





Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Centri MULTI-SITA attivi (30 and growing!)

- | | | | |
|-----|---|-----|--|
| 1) | IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova | 18) | IRCCS ISMETT Palermo |
| 2) | Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze | 19) | AOU Sassari |
| 3) | ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano | 20) | Ospedale San Paolo, Savona |
| 4) | Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma | 21) | Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia |
| 5) | Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia | 22) | Ospedale di Ferrara |
| 6) | E.O. Ospedali Galliera, Genova | 23) | ARNAS Garibaldi, Catania |
| 7) | Policlinico Paolo Giaccone, Palermo | 24) | Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese |
| 8) | Ospedale San Raffaele, Milano | 25) | Ospedale dell'Angelo, Mestre |
| 9) | Ospedale di Portogruaro, Portogruaro | 26) | Ospedale di Sanremo |
| 10) | AOU Policlinico Riuniti di Foggia, Foggia | 27) | ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano |
| 11) | AO S. Croce e Carle, Cuneo | 28) | Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, Udine |
| 12) | Città della Salute e della Scienza, Torino | 29) | Ospedale Nuovo di Legnano - ASST Ovest Milanese |
| 13) | Policlinico Sant'Orsola, Bologna | 30) | Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Trieste |
| 14) | Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria | | |
| 15) | IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano | | |
| 16) | Azienda Ospedale-Università di Padova | | |
| 17) | AOU Mater Domini, Catanzaro | | |





ORIGINAL RESEARCH

Use of Cefiderocol in Adult Patients: Descriptive Analysis from a Prospective, Multicenter, Cohort Study

Daniele Roberto Giacobbe¹ · Laura Labate · Chiara Russo Artimagnella · Cristina Marelli · Alessio Signori · Vincenzo Di Pilato · Chiara Aldieri · Alessandra Bandera · Federica Briano · Bruno Cacopardo · Alessandra Calabresi · Federico Capra Marzani · Anna Carretta · Annamaria Cattelan · Luca Ceccarelli · Giovanni Cenderello · Silvia Corcione · Andrea Cortegiani · Rosario Cultrera · Francesco Giuseppe De Rosa · Valerio Del Bono · Filippo Del Puente · Chiara Fanelli · Fiorenza Fava · Daniela Francisci · Nicholas Geremia · Lucia Graziani · Andrea Lombardi · Angela Raffaella Losito · Ivana Maida · Andrea Marino · Maria Mazzitelli · Marco Merli · Roberta Monardo · Alessandra Mularoni · Chiara Oltolini · Carlo Pallotto · Emanuele Pontali · Francesca Raffaelli · Matteo Rinaldi · Marco Ripa · Teresa Antonia Santantonio · Francesco Saverio Serino · Michele Spinicci · Carlo Torti · Enrico Maria Trecarichi · Mario Tumbarello · Malgorzata Mikulska · Mauro Giacomini¹ · Anna Marchese · Antonio Vena · Matteo Bassetti¹ · CEFI-SITA investigators



Stato studi MULTI-SITA

ONGOING

- **CEFI-SITA** → 485 pazienti arruolati → fino a 31/12/2025
- **ISA-SITA** → 110 pazienti arruolati → fino al 30/4/2025
- **RAPID-SITA** → 385 pazienti arruolati → fino al 31/10/2024

2025

- **DELA-SITA** → Dal 1/1/2025 al 31/12/2025
- **FIDAX-SITA** → Dal 1/1/2025 al 31/12/2025

2025-2026

- **MBL-SITA, EMTA-SITA** → TBD



Che cosa fare ?

Migliorare l'uso degli antibiotici

Giusto farmaco

Giusta dose

Giusto tempo

Giusta durata



Curare e prevenire
infezioni

Prevenire
l'insorgere delle
resistenze

Dire NO!!!!



Importanza di parlare del problema alla popolazione



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Perché informare la popolazione?

- > 70% degli antibiotici utilizzati fuori dall'ospedale
- Per infezioni urinarie e respiratorie
- I medici spesso si sentono quasi costretti a prescriberli e i farmacisti di essere costretti da darli perchè il paziente li vuole



Uso antibiotici in Italia (rapporto Ecdc 2024)

- Nel 2023 quasi quattro persone su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotico, con picchi al Sud, dove il 44,8% della popolazione ne ha assunto almeno uno, contro il 30,9% del Nord e il 39,9% del Centro.
- In 12 mesi l'aumento è stato del 6,4%.



Fondamentale.....

Saper dire di NO!!!



Università degli Studi di Genova
Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL)
Genoa, Italy

Clinica Malattie Infettive
Ospedale Policlinico San Martino IRCCS
Genoa, Italy



Situazioni dove non prescrivere antibiotici

- Raffreddore comune
- Influenza
- COVID
- Bronchiti acute

