



**UNIVERSITÀ  
DI TORINO**

## **Università degli Studi di Torino**

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

# **Applicazione di un programma computerizzato di Antimicrobial Stewardship nell'era dei batteri multi-resistenti**

Tesi di Laurea

### **Relatore**

Ch.mo Prof. Giovanni Di Perri

### **Correlatore**

Dott. Guido Calleri

### **Candidato**

**Arlando Lorenzo**

Matricola 865053

Anno Accademico 2022/2023

*Se un uomo parte con delle certezze,  
finirà con dei dubbi; ma se si accontenta  
di iniziare con qualche dubbio,  
arriverà alla fine con delle certezze.*

*Francis Bacon*

# INDICE

|   |          |
|---|----------|
| <b>INTRODUZIONE</b>   | <b>7</b> |
| 1. Epidemiologia e definizione del problema AMR   | 7        |
| 1.1 Microrganismi ESKAPE  | 7        |
| 1.1.1 <i>Staphylococcus aureus</i>  | 7        |
| 1.1.2 <i>Enterococcus faecium</i>   | 8        |
| 1.1.3 <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 8        |
| 1.1.4 <i>Acinetobacter baumannii</i>  | 9        |
| 1.1.5 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 9        |
| 1.1.6 <i>Escherichia coli</i>   | 10       |
| 1.2 <i>Clostridioides difficile</i>   | 10       |
| 1.3 Impatto della pandemia da COVID-19 sull'epidemiologia dei batteri resistenti agli antibiotici | 11       |
| 1.4 Mortalità dovuta a batteri resistenti agli antibiotici  | 12       |
| 2. Strategie di <i>infection prevention and control</i>   | 14       |
| 2.1 Elementi chiave di un programma di controllo delle infezioni ospedaliere                      | 14       |
| 2.1.1 Identificazione delle risorse   | 14       |
| 2.1.2 Sorveglianza: l'osservatorio microbiologico   | 15       |
| 2.1.3 Protocollo OMS per l'igiene delle mani  | 15       |
| 2.1.4 Screening con tamponi rettali   | 15       |
| 2.1.5 Isolamento del paziente e codici di allerta   | 16       |
| 2.1.6 Miglioramento della disinfezione ambientale e del monitoraggio                              | 16       |
| 2.1.7 Educazione del personale sanitario e degli utenti   | 18       |
| 2.1.8 <i>Bundles</i> per sito di infezione o per patogeno   | 18       |
| 2.2 Strategie di <i>cycling</i> e <i>mixing</i> degli antibiotici                                 | 19       |
| 3. Aspetti microbiologici della resistenza batterica  | 20       |
| 3.1 Principali meccanismi di resistenza   | 20       |
| 3.1.1 Diminuzione della concentrazione di farmaco nella cellula batterica                         | 20       |
| 3.1.2 Alterazione del bersaglio   | 21       |
| 3.1.3 Inattivazione dell'antibiotico  | 21       |
| 3.2 Meccanismi molecolari di resistenza dei batteri MDR   | 22       |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.2.1 Stafilococco aureo meticillino-resistente                                | 22        |
| 3.2.2 Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE)                           | 23        |
| 3.2.3 Produzione di $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e carbapenemasi | 25        |
| 3.2.4 Meccanismo di resistenza ai fluorchinoloni                               | 30        |
| <b>4. Ruolo della farmacia nel contrasto all'AMR</b>                           | <b>31</b> |
| 4.1 Defined Daily Dose (DDD)   | 31        |
| 4.1.1 Classificazione ATC  | 32        |
| 4.2 Consumo di gel idroalcolico  | 33        |
| 4.2.1 Osservazione indiretta dell'utilizzo di gel idroalcolico                 | 34        |
| <b>5. Antimicrobial Stewardship (AS)</b>                                       | <b>35</b> |
| 5.1 Definizione  | 35        |
| 5.2 Obiettivi  | 36        |
| 5.2.1 Miglioramento della cura del paziente                                    | 36        |
| 5.2.2 Riduzione degli effetti collaterali                                      | 37        |
| 5.2.3 Impatto sui costi  | 37        |
| 5.3 Punti chiave nello sviluppo di un programma di AS                          | 38        |
| 5.3.1 Approvazione e supporto istituzionale da parte della Direzione aziendale | 38        |
| 5.3.2 Approccio multidisciplinare  | 40        |
| 5.3.3 Formazione   | 41        |
| 5.3.4 Programmazione degli interventi e strategie                              | 42        |
| 5.3.5 Monitoraggio (audit), sorveglianza e feedback con restituzione           | 44        |
| 5.4 La classificazione AWaRe   | 45        |
| <b>6. Esempi di programmi computerizzati attivi di AS</b>                      | <b>45</b> |
| 6.1 Lo studio COMPASS  | 46        |
| 6.1.1 Risultati dello studio COMPASS   | 47        |
| 6.2 Il software DigitalAMST <sup>TM</sup>                                      | 47        |
| 6.3 Un programma di AS nel contesto chirurgico: l'EPIC trial                   | 49        |
| <b>7. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza</b>              |           |
| (PNCAR) 2022-2025  | 50        |
| 7.1 Sorveglianza e monitoraggio  | 51        |
| 7.1.1 La sorveglianza dell'ABR in ambito umano e veterinario                   | 52        |
| 7.1.2 La sorveglianza del consumo di antibiotici                               | 53        |
| 7.1.3 Il monitoraggio ambientale degli antibiotici e dell'ABR                  | 54        |

|  |           |
|--|-----------|
| 7.2 Prevenzione e controllo delle infezioni                                  | 55        |
| 7.2.1 Prevenzione e controllo delle infezioni e delle ICA in ambito umano    | 55        |
| 7.2.2 Prevenzione delle zoonosi  | 56        |
| 7.3 Uso prudente degli antibiotici   | 57        |
| 7.3.1 Uso prudente degli antibiotici in ambito umano                         | 58        |
| 7.3.2 Uso prudente degli antibiotici in ambito veterinario                   | 58        |
| 7.3.3 Corretta gestione e smaltimento di antibiotici e materiali contaminati | 59        |
| 7.4 I pilastri orizzontali   | 60        |
| 7.4.1 Formazione <i>One Health</i>   | 60        |
| 7.4.2 Informazione, comunicazione e trasparenza                              | 61        |
| 7.4.3 Ricerca, innovazione e bioetica  | 61        |
| 7.4.4 Cooperazione nazionale ed internazionale                               | 61        |
| <b>8. L'ASL Città di Torino</b>  | <b>62</b> |
| 8.1 Attività di prevenzione e controllo all'interno dell'ASL                 | 63        |
| 8.1.1 Sorveglianza   | 65        |
| 8.1.2 Controllo  | 65        |
| 8.1.3 Formazione   | 66        |
| <b>OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>  | <b>67</b> |
| <b>MATERIALI E METODI</b>  | <b>68</b> |
| <b>RISULTATI</b>   | <b>72</b> |
| 1. DDD/100 giornate di degenza per Classi                                    | 72        |
| 2. DDD/100 giornate di degenza e durata media per antibiotico                | 74        |
| 2.1 Ratio ECDC fra antibiotici ad ampio spettro e a spettro ristretto        | 78        |
| 3. Percentuale di pazienti trattata con antibiotici                          | 79        |
| 4. Analisi dei tipi di infezioni presenti nei diversi reparti                | 79        |
| 4.1 La voce "ALTRO"  | 81        |
| 5. Epidemiologia locale dei microrganismi multi-resistenti                   | 82        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>DISCUSSIONE</b>                      | <b>91</b>  |
| <b>CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE</b> | <b>95</b>  |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b>                     | <b>96</b>  |
| <b>RINGRAZIAMENTI</b>                   | <b>118</b> |
| <b>APPENDICE 1</b>                      | <b>119</b> |
| <b>APPENDICE 2</b>                      | <b>121</b> |

# INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, la resistenza agli antibiotici (AMR) è diventata un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo. L'ampio utilizzo di antimicrobici è uno dei fattori più significativi associati all'emergere della resistenza. Altri fattori che contribuiscono alla resistenza includono l'uso veterinario di antibiotici e la loro aggiunta al mangime per il bestiame. Le infezioni da patogeni multidrug-resistant (MDR) sono diventate una sfida terapeutica e una causa significativa di morbilità e mortalità.

## 1. Epidemiologia e definizione del problema AMR

### 1.1 ESKAPE

Rice et al. hanno denominato sei organismi (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacteriales*) come patogeni ESKAPE. Questi organismi rappresentano paradigmi di patogenesi, trasmissione e potenziale resistenza agli antibiotici<sup>1</sup>.

I criteri di definizione per i patogeni rESKAPE (drug-resistant ESKAPE pathogens) sono i seguenti: *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina, *Klebsiella pneumoniae* produttrice di ESBL, *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi, *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi e ai fluorchinoloni ed *Enterobacteriales* (tra cui *Escherichia coli*) produttori di ESBL.<sup>2</sup>

#### 1.1.1 *Staphylococcus aureus*

Lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) è una delle cause più frequenti di infezioni ospedaliere antibiotico-resistenti in tutto il mondo. Inoltre, molte parti del mondo, compresa l'Europa, riportano livelli crescenti di MRSA associati alla comunità. *S. aureus* causa principalmente infezioni della pelle, dei tessuti molli e dell'osso e infezioni del flusso sanguigno. È la causa più comune di infezioni delle ferite post-operatorie. Nel 2020, nove (23%) dei 40 Paesi/aree che hanno fornito dati su *S. aureus* avevano percentuali di MRSA inferiori al 5% (Austria, Danimarca, Estonia, Finlandia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia, Svezia e Svizzera). Percentuali di MRSA uguali o superiori al 25% sono state riscontrate in 10 (25%) dei 40 Paesi/aree (Bielorussia, Croazia, Cipro, Grecia, Macedonia del Nord, Portogallo, Romania, Serbia e Turchia) che hanno fornito dati.

In Italia, la percentuale di isolati resistenti alla meticillina (MRSA), dopo un periodo di stabilità, ha subito una flessione (29,9%). In Piemonte, in particolare, la percentuale di MRSA, ottenuta da emocolture, si attesta nel 2021 al 32.9%.

### **1.1.2 *Enterococcus faecium***

*E. faecium* appartiene al normale microbiota batterico del tratto gastrointestinale umano. Di solito è poco patogeno ma può, in determinate circostanze, causare malattie gravi come infezioni del flusso sanguigno, endocardite e peritonite. La resistenza alla vancomicina in *E. faecium* varia notevolmente tra i Paesi e le regioni dell'Europa. Nel 2020, percentuali inferiori all'1% sono state riportate da sette (18%) dei 38 Paesi/aree che hanno fornito dati su questo microrganismo (Finlandia, Francia, Islanda, Paesi Bassi, Norvegia, Svezia e Ucraina). Percentuali di AMR uguali o superiori al 25% sono state riscontrate in 13 (34%) paesi, di cui quattro (11% dei 38 paesi/aree) hanno riportato percentuali uguali o superiori al 50% (Bosnia ed Erzegovina, Lituania, Macedonia del Nord e Serbia). In Italia continua ad osservarsi una tendenza in aumento nella percentuale di isolati di *Enterococcus faecium* resistenti alla vancomicina, che nel 2021 è risultata pari al 28,2%.

### **1.1.3 *Klebsiella pneumoniae***

*K. pneumoniae* è una causa comune di infezioni del flusso sanguigno, delle vie urinarie e respiratorie ed è facilmente trasmissibile tra i pazienti, portando a focolai nosocomiali. La resistenza alle cefalosporine di terza generazione in *K. pneumoniae* è diventata piuttosto diffusa nella Regione europea dell'OMS. Nel 2020, sono state osservate percentuali di AMR inferiori al 10% in sei (15%) dei 41 Paesi/aree che hanno fornito dati su questo microorganismo (Austria, Danimarca, Finlandia, Islanda, Svezia e Svizzera), mentre 18 (44%), soprattutto nelle parti meridionali ed orientali dell'Europa, hanno riportato percentuali di AMR del 50% o superiori. La resistenza ai carbapenemi è stata riportata più frequentemente in *K. pneumoniae* che in *E. coli*. Nel 2020, le percentuali erano generalmente basse nelle parti settentrionali e occidentali della Regione europea dell'OMS; 16 (39%) dei 41 Paesi/aree hanno riportato percentuali di AMR inferiori all'1%. Dodici (30%) Paesi hanno riportato percentuali uguali o superiori al 25%, sei dei quali (15% dei 41 Paesi/aree) hanno riportato percentuali di AMR uguali o superiori al 50% (Bielorussia, Georgia, Grecia, Repubblica di Moldova, Federazione Russa e Ucraina).



In Italia, dopo un aumento osservato nel biennio 2019-2020, nel 2021 si è riscontrata una diminuzione della percentuale di isolati di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (26,7% contro il 29,5% del 2020); nelle terapie intensive, rispetto agli altri reparti, dal 2015 al 2021 state osservate percentuali di resistenza più elevate per *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi (39,1% nel 2021). Il 33,1% degli isolati di *K. pneumoniae* sono risultati multi-resistenti (resistenti a cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi e fluorchinoloni), in lieve diminuzione rispetto agli anni precedenti. In Piemonte, in particolare, la percentuale di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, ottenuta da emocolture, si è attestata nel 2021 al 31.7%.

#### **1.1.4 *Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* causa principalmente infezioni associate all'assistenza sanitaria come polmoniti associate alla ventilazione (VAP), infezioni del flusso sanguigno associate ai cateteri venosi centrali ed infezioni delle ferite chirurgiche. Gli *Acinetobacter spp.* possono persistere nell'ambiente sanitario e sono difficili da eradicare una volta insediati. In Europa, nel 2020, le percentuali di *Acinetobacter spp.* resistenti ai carbapenemi variavano ampiamente da meno dell'1% in tre (8%) dei 38 Paesi/aree che riferivano dati su questo microrganismo (Irlanda, Paesi Bassi e Norvegia) a percentuali uguali o superiori al 50% in 21 (55%) Paesi/aree, principalmente nell'Europa meridionale ed orientale.

In Italia la resistenza ai carbapenemi in *Acinetobacter spp.* risulta essere in aumento (86,9%); si è osservata una percentuale di multi-resistenza (fluorchinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi) particolarmente elevata (85,4%) ed in ulteriore aumento.

#### **1.1.5 *Pseudomonas aeruginosa***

*P. aeruginosa* è una causa comune di infezione (comprese polmoniti acquisite in ospedale, infezioni del flusso sanguigno e del tratto urinario) nei pazienti ospedalizzati, soprattutto con difese immunitarie compromesse; è intrinsecamente resistente a molti agenti antimicrobici ed è difficile da controllare negli ambienti sanitari. Si osservano grandi differenze nelle proporzioni di *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi all'interno della Regione europea dell'OMS. Nel 2020, sono state osservate percentuali di AMR inferiori al 5% in quattro (10%) dei 41 Paesi/aree che hanno segnalato dati su questo microorganismo (Danimarca, Finlandia, Paesi Bassi e Svezia), mentre sei (15%) paesi hanno segnalato percentuali pari o

superiori al 50% (Bielorussia, Bosnia ed Erzegovina, Montenegro, Repubblica di Moldova, Serbia e Ucraina).

In Italia la resistenza ai carbapenemi è risultata in aumento (16,4%); la percentuale di resistenza a tre o più antibiotici tra cui piperacillina-tazobactam, ceftazidima, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorchinoloni è risultata pari all'11,4%, in diminuzione rispetto agli anni precedenti.

### **1.1.6 *Escherichia coli***

*E. coli* è la causa più comune di infezioni del flusso sanguigno e delle vie urinarie acquisite in comunità. Nel 2020, la resistenza ai fluorchinoloni era generalmente più bassa nelle parti settentrionali ed occidentali della Regione europea dell'OMS e più alta in quelle meridionali ed orientali. È stata osservata una percentuale di AMR inferiore al 10% in uno (3%) dei 40 Paesi/aree (la Norvegia) che hanno riportato dati su questo microorganismo. Ventidue Paesi/aree (50%) hanno riportato una percentuale del 25% o superiore. Sono state osservate percentuali di AMR del 50% o superiori in tre (8%) Paesi (Macedonia del Nord, Federazione Russa e Turchia). In Italia, la tendenza è in calo: da 44,4% nel 2015 a 32,5% nel 2021.

Per quanto riguarda la resistenza alle cefalosporine di terza generazione in *E. coli*, 10 (25%) dei 40 Paesi/aree (Austria, Belgio, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Paesi Bassi, Norvegia, Svezia e Svizzera) hanno riportato i percentuali più basse nel 2020 (dal 5% a meno del 10%), mentre percentuali di AMR pari o superiori al 50% sono state osservate in cinque (13%) Paesi (Bielorussia, Macedonia del Nord, Federazione Russa, Turchia e Ucraina). In Italia la percentuale di resistenza alle cefalosporine di terza generazione in *Escherichia coli* è in diminuzione nel 2021 (23,8%) rispetto al 2020 (26,4%). In Piemonte, in particolare, la percentuale di *E. coli* resistente alle cefalosporine di III generazione, ottenuto da emocolture, si attesta nel 2021 al 19.3%

Il recente emergere di *E. coli* resistente ai carbapenemi è motivo di seria preoccupazione. Sei (15%) dei 40 Paesi/aree (Bielorussia, Macedonia del Nord, Federazione Russa, Serbia, Turchia e Ucraina) hanno riportato percentuali pari o superiori all'1% nel 2020.

In Italia, la resistenza ai carbapenemi si è confermata molto bassa (0,4%)<sup>3</sup>.

## **1.2 *Clostridioides difficile***

La resistenza antimicrobica (AMR) in *Clostridioides difficile* rappresenta ancora una significativa minaccia per i sistemi sanitari globali, non solo per il trattamento dell'infezione

da *C. difficile* (CDI), ma come serbatoio di geni di resistenza antimicrobica che potrebbero essere potenzialmente trasferiti ad altri patogeni<sup>4</sup>.

I tassi più elevati di resistenza alla vancomicina sono stati riscontrati in Nord e Sud America, seguiti dall'Asia, una scoperta rispecchiata dall'alto livello di utilizzo di antimicrobici glicopeptidici negli Stati Uniti e in Cina<sup>5</sup>. La vancomicina è stata inefficace contro l'1,4% degli isolati in uno studio europeo di 2698 casi<sup>6</sup>. In un confronto tra isolati storici (1992-2014) e moderni (2015-2019), i tassi di resistenza non hanno mostrato un aumento statisticamente significativo.

Le più alte percentuali di resistenza al metronidazolo in *C. difficile* sono state riscontrate in Asia, seguite dall'America del Nord e dall'Europa. La resistenza rimane rara ma varia, con tassi che vanno dal 0 al 40%<sup>7</sup>.

Nonostante l'approvazione dell'uso di fidaxomicina per la CDI nel 2010, l'utilizzo è stato limitato, probabilmente a causa del suo costo più elevato. Per questo motivo la resistenza alla fidaxomicina è molto rara<sup>8</sup>.

### **1.3 Impatto della pandemia da COVID-19 sull'epidemiologia dei batteri resistenti agli antibiotici**

Non si può trascurare l'aumentata incidenza della resistenza antimicrobica che potrebbe essere attribuita all'eccessivo uso di agenti antimicrobici durante la pandemia COVID-19.<sup>9</sup>

Diversi recenti rapporti hanno descritto un aumento di batteri multi-resistenti (MDROs) durante la pandemia COVID-19<sup>10</sup>: uno studio retrospettivo ha riscontrato che l'incidenza della colonizzazione da Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi è aumentata dal 6,7% nel 2019 al 50% nel marzo-aprile 2020<sup>11</sup>.

Inoltre, il tasso di resistenza ai carbapenemi per *A. baumannii* e *K. pneumoniae* era rispettivamente del 91,2% e del 75,5%. Un altro studio retrospettivo condotto in un'unità di terapia intensiva francese ha riscontrato che 26 pazienti affetti da COVID-19, ricoverati in terapia intensiva per insufficienza respiratoria acuta, sono stati considerati co-infetti da un batterio patogeno: due e cinque isolati erano resistenti rispettivamente alle cefalosporine di terza generazione e all'amoxicillina/acido clavulanico<sup>12</sup>. In modo simile, in una coorte di 19 pazienti affetti da COVID-19 che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva si sono contate 17 infezioni secondarie causate da *A. baumannii* multidrug-resistant e un'infezione da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA)<sup>13</sup>.

L'aggravarsi della resistenza antimicrobica è stata una conseguenza impreveduta ed inevitabile della pandemia COVID-19: una delle cause è sicuramente l'alto tasso di utilizzo di agenti antibiotici nei pazienti affetti da COVID-19 con tassi relativamente bassi di infezioni concomitanti o secondarie. Una prescrizione appropriata e un uso ottimizzato degli antimicrobici secondo i principi della Stewardship, insieme a sistemi diagnostici di qualità e a misure di controllo delle infezioni aggressive, avrebbero potuto ridurre l'insorgenza di MDRO durante questa pandemia.

Quasi tutte le nazioni hanno esercitato misure volte a ridurre la diffusione del SARS-CoV-2, che variano dal distanziamento fisico al completo blocco. Le istruzioni costanti fin dall'inizio sono state il lavaggio regolare delle mani con saponi e/o l'uso di disinfettanti: l'uso di disinfettanti e saponi antimicrobici è aumentato in modo esponenziale nel periodo di questa pandemia ed è destinato a continuare. Senza dubbio, tali pratiche possono contribuire a combattere la diffusione del virus; tuttavia, hanno un effetto negativo che potrebbe derivare dall'aumento dell'uso di prodotti principalmente microbiocidi. Alla fine, questi microbiocidi presenti nella maggior parte dei disinfettanti e dei detergenti per superfici possono anche portare allo sviluppo di AMR, poiché queste concentrazioni aumentate di biocidi di solito finiscono negli impianti di trattamento delle acque reflue e in altri corpi idrici<sup>14</sup>. Inoltre, se la concentrazione di biocida è molto alta, si avrà probabilmente la massima inibizione dei batteri; tuttavia, se la concentrazione aumenta ma non raggiunge la concentrazione inibitoria minima richiesta per varie specie microbiche, si aprirebbe un'opportunità per l'emergere di AMR.

#### **1.4 Mortalità dovuta a batteri resistenti agli antibiotici**

Il carico globale associato alle infezioni da microrganismi resistenti ai farmaci valutato su 88 combinazioni patogeno-farmaco nel 2019 è stato stimato in 4.95 milioni di morti (95% UI 3.62-6.57), di cui 1.27 milioni (0.911-1.71) di morti sono direttamente attribuibili alla resistenza ai farmaci. In altre parole, se tutte le infezioni da microrganismi resistenti ai farmaci fossero state sostituite da “nessuna infezione”, si sarebbero potuti evitare 4.95 milioni di morti; invece, se tutte le infezioni da microrganismi resistenti ai farmaci fossero state sostituite con “infezioni suscettibili ai farmaci”, si sarebbero potuti evitare 1.27 milioni di morti. Rispetto a tutte le cause di morte nel 2019, la resistenza ai farmaci sarebbe stata la terza causa di morte, sulla base del giudizio controfattuale di “nessuna infezione”; solo l'ischemia cardiaca e l'ictus hanno causato più morti quell'anno. Utilizzando il controfattuale

di “infezione suscettibile”, la resistenza ai farmaci sarebbe stata la dodicesima causa di morte a livello globale, superando sia l'HIV che la malaria. In ogni caso, la resistenza batterica ai farmaci è un importante problema globale di salute.

Sempre nel 2019, l'AustralAsia ha avuto il carico più basso di resistenza antibatterica, con 6,5 morti ogni 100.000 (95% UI 4,3-9,4) attribuibili alla resistenza e 28 morti ogni 100.000 (18,8-39,9) associate alla resistenza. La parte occidentale dell'Africa sub-sahariana ha avuto il carico più elevato, con 27,3 morti ogni 100.000 (20,9-35,3) attribuibili alla resistenza e 114,8 morti ogni 100.000 (90,4-145,3) associate alla resistenza. Cinque regioni hanno avuto tassi di mortalità per tutte le età associati alla resistenza batterica superiori a 75 ogni 100.000: tutte e quattro le regioni dell'Africa sub-sahariana e il sud dell'Asia.

Tre sindromi infettive hanno dominato i carichi globali attribuibili e associati alla resistenza antibatterica nel 2019: infezioni respiratorie inferiori e del torace, infezioni del flusso sanguigno e infezioni intra-addominali. Insieme, queste tre sindromi hanno rappresentato il 78,8% (IC 95% 70,8-85,2) delle morti attribuibili alla resistenza nel 2019; le infezioni respiratorie inferiori da sole hanno causato più di 400.000 morti attribuibili e 1,5 milioni di morti associate.

Sei patogeni sono stati responsabili ciascuno di più di 250.000 morti associate alla resistenza antibatterica: *E coli*, *Staphylococcus aureus*, *K pneumoniae*, *S pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, in ordine di numero di morti. Insieme, questi sei patogeni sono stati responsabili di 929.000 (IC 95% 660.000-1.270.000) delle 1,27 milioni di morti (0,911-1,71) attribuibili alla resistenza e 3,57 milioni (2,62-4,78) dei 4,95 milioni di morti (3,62-6,57) associate alla resistenza antibatterica a livello globale. Altri sei patogeni sono stati responsabili di un numero di morti compreso tra 100.000 e 250.000 associate alla resistenza: *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter spp*, *Streptococcus agalactiae* (gruppo B *Streptococcus*), *Salmonella typhi* ed *Enterococcus faecalis*. Per quanto riguarda le morti attribuibili alla resistenza, *E. coli* è stato responsabile del maggior numero di morti, seguito da *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *S. pneumoniae* e *M. tuberculosis*.

La resistenza ai fluorochinoloni e ai  $\beta$ -lattamici (ovvero carbapenemi, cefalosporine e penicilline) - antibiotici spesso considerati di prima linea per la terapia empirica delle infezioni gravi - ha causato più del 70% dei decessi attribuibili alla resistenza antimicrobica tra i patogeni<sup>15</sup>.

## **2. Strategie di *infection prevention and control***

Si parla oggi di *infection prevention and control*, che è appunto l'attività di prevenzione e protezione dalle infezioni correlate all'assistenza; all'interno di questa attività, quindi, vengono fatte rientrare tutte quelle scelte di tecnologie, modalità di lavoro e procedure che possono contenere il fenomeno.

La prevenzione e il controllo delle infezioni (IPC) è un approccio pratico ed evidence-based per prevenire che pazienti e operatori sanitari siano danneggiati da infezioni evitabili. L'IPC efficace richiede azioni costanti a tutti i livelli del sistema sanitario, inclusi i responsabili delle politiche, i gestori delle strutture, gli operatori sanitari e coloro che accedono ai servizi sanitari. L'IPC è unico nel campo della sicurezza dei pazienti e della qualità delle cure, poiché è universalmente rilevante per ogni operatore sanitario e paziente, in ogni interazione sanitaria. Un IPC difettoso causa danni e può uccidere. Senza un IPC efficace, è impossibile raggiungere il traguardo di cure sanitarie di qualità.

La prevenzione e il controllo delle infezioni influiscono su tutti gli aspetti delle cure sanitarie, compresa l'igiene delle mani, le infezioni del sito chirurgico, la sicurezza delle iniezioni, la resistenza agli antimicrobici e il modo in cui gli ospedali operano durante e al di fuori delle emergenze. I programmi per sostenere l'IPC sono particolarmente importanti nei paesi a basso e medio reddito, dove le cure sanitarie e gli standard di igiene medica possono essere influenzati negativamente dalle infezioni nosocomiali.

### **2.1 Elementi chiave di un programma di controllo delle infezioni ospedaliere**

#### **2.1.1 Identificazione delle risorse**

Ogni programma di *infection control* necessita di approvazione e supporto da parte della Direzione aziendale. Per il successo di questi programmi, e anche per i programmi di Antimicrobial Stewardship (AS), sono quindi fondamentali:

- Un mandato formale da parte della Direzione
- Disponibilità di adeguate risorse umane, economiche ed informatiche
- Definizione esplicita delle responsabilità e la descrizione dei ruoli legati alle attività di AS: in particolare, il personale assegnato dovrà avere tempo dedicato alle attività di AS con indicazione dei “*full time equivalent*” per le diverse figure professionali.

Lo staff deve essere composto da: leader del programma con esperienza nel campo dell'antibioticoterapia, consulenti esperti in terapia antimicrobica (infettivologi), farmacista esperto in antimicrobici, microbiologo clinico, medico igienista, facilitatori (nominati) e supporto informatico.

### **2.1.2 Sorveglianza: l'osservatorio microbiologico**

Sono necessari report e segnalazioni da parte del laboratorio di microbiologia sugli isolamenti rilevati nei campioni pervenuti da ogni reparto, con particolare attenzione sui batteri ESKAPE.

### **2.1.3 Protocollo OMS per l'igiene delle mani**

L'igiene delle mani è considerata una misura importante per prevenire la trasmissione di agenti patogeni nelle strutture sanitarie ed è dimostrato che migliorare la conformità all'igiene delle mani riduce significativamente le infezioni acquisite in ambito sanitario<sup>16</sup>.

L'iniziativa dell'OMS "*save lives, clean your hands*" si propone come una sfida globale per la sicurezza del paziente e raccomanda a tutti i medici e agli operatori sanitari impiegati in ambito internazionale di lavarsi le mani specialmente in 5 occasioni: prima di toccare il paziente, prima di qualsiasi procedura di pulizia o di sterilizzazione, dopo l'esposizione o il contatto con fluidi corporei, dopo aver toccato un paziente, dopo qualsiasi contatto con l'ambiente di degenza.

In occasione dell'iniziativa, l'OMS pubblica, inoltre, le linee guida aggiornate sull'igiene delle mani. Si tratta di uno strumento destinato a tutti i luoghi di cura per il miglioramento delle pratiche igieniche e per la riduzione della trasmissione di patogeni ai pazienti. Il documento fornisce una revisione di tutti i dati scientifici sull'igiene delle mani e sulle pratiche attualmente adottate negli ospedali e contiene informazioni tecniche per l'implementazione delle strategie necessarie.

Il corretto protocollo inoltre prevede di usare un solo paio di guanti quando si entra in contatto con il paziente: l'uso di un doppio paio di guanti, infatti, non garantisce una migliore protezione e sembra anzi sfavorire una corretta igiene delle mani.

### **2.1.4 Screening con tamponi rettali**

Un'importante componente dei programmi di controllo infezioni negli ospedali è rappresentata dagli screening, ovvero dalla ricerca attiva dei batteri resistenti nei pazienti ad

esempio tramite tampone rettale. Il tampone rettale è in grado di individuare, grazie alle appropriate colture, se il paziente è portatore di batteri come *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi, *Escherichia coli* produttore di ESBL, *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina e *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi. La forza delle raccomandazioni per ricercare i suddetti batteri non è univoca ed è diversa da microrganismo a microrganismo<sup>17</sup>.

Esistono due diverse modalità di screening con tampone rettale, ognuna con i suoi pro e i suoi contro: lo screening universale e il target screening. Il primo prevede di eseguire lo screening su tutti i pazienti: è più semplice, pragmatico e veloce, ma in ogni caso rileva solo il 50% circa delle Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi (CPE)<sup>18</sup>.

Il secondo invece prevede di effettuare lo screening solo sui pazienti considerati ad alto rischio: è quindi più accurato ma richiede più tempo per essere effettuato; è infatti necessario far compilare ai pazienti dei questionari per identificare il loro rischio di essere portatori.

Lo screening va effettuato all'ammissione in reparto e ripetuto ogni settimana. Se positivo, il paziente va isolato e viene considerato positivo per un anno.

### **2.1.5 Isolamento del paziente e codici di allerta**

I pazienti colonizzati da batteri multi-resistenti andrebbero isolati con priorità più o meno alta a seconda del microrganismo colonizzante: priorità più alta in tutti i reparti per *Acinetobacter baumannii* ed Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi. Dove non è indicata la priorità più alta, in caso di indisponibilità di una stanza singola dove isolare il soggetto, è ritenuto accettabile l'isolamento funzionale del paziente<sup>19</sup>.

Quando un soggetto è isolato sarà inoltre necessario apporre degli avvisi sulla porta d'ingresso della stanza che indichino ad esempio il tipo di protezioni da adottare (da contatto e/o delle vie aeree) e il motivo per il quale il paziente è isolato, anche in forma di codici.

### **2.1.6 Miglioramento della disinfezione ambientale e del monitoraggio**

La pulizia e disinfezione delle superfici ambientali in ambito ospedaliero è riconosciuta come una componente cruciale della prevenzione e del controllo delle infezioni<sup>20</sup>.

Esistono dei disinfettanti aspecifici (es. Amuchina<sup>®</sup> multiuso spray) per le apparecchiature non danneggiabili dal cloro e dei disinfettanti particolari per le apparecchiature elettromedicali (es. Incidin<sup>®</sup> per gli ecografi).

Per quanto riguarda la decolonizzazione dei pazienti, esistono diverse strategie e protocolli.



Ad esempio, in terapia intensiva esiste il protocollo SOD (*Selective Oral Decontamination*), una sospensione formata da 500mg di amfotericina B, 100mg di polimixina B e 80mg di tobramicina: questo protocollo pare ridurre il rischio di sviluppare la polmonite da ventilatore, riduce l'incidenza di infezioni da *Klebsiella* ESBL produttrici ma aumenta l'incidenza di Enterococchi vancomicina resistenti<sup>21</sup>. Il protocollo SDD (*Selective Decontamination of the Digestive tract*), invece, è composto da Orabase oral paste con 2% polimixina B, amfotericina B e tobramicina: anche questo protocollo sembra non aumentare significativamente il rischio di sviluppare infezioni da batteri resistenti<sup>22</sup>.

Molto importante è anche il capitolo sulla decolonizzazione da MRSA. Le infezioni del sito chirurgico (SSI) causate da *S. aureus* sono significative in termini di outcome del paziente e consumano preziose risorse sanitarie. Ciò è particolarmente vero in chirurgia ortopedica e cardio-toracica. L'identificazione pre-operatoria dei portatori di MSSA e MRSA, seguita dalla decolonizzazione prima dell'intervento, è associata a una riduzione dei tassi di SSI e alla riduzione dei costi. Recenti studi limitati alle unità di terapia intensiva hanno proposto una decolonizzazione universale e hanno dimostrato una riduzione complessiva dei tassi di infezioni del sangue e dei costi sanitari. Sebbene possa esserci un vantaggio per tale strategia orizzontale di prevenzione delle infezioni nei pazienti criticamente malati che possono essere colonizzati da microrganismi multi-resistenti, altrove dovrebbe essere considerata con cautela a causa del rischio di emergenza di resistenze. Lo screening e la decolonizzazione selettiva dei pazienti positivi per *S. aureus* hanno i benefici di prevenire le SSI, aiutare a contenere i costi, monitorare i cambiamenti negli isolati circolanti di MSSA e MRSA e minimizzare l'emergere di resistenze<sup>23</sup>.

Diverso è il discorso per la decolonizzazione dei batteri G-, su cui esistono le linee guida 2019 dell'ESCMID. Queste linee guida basate sull'evidenza sono state prodotte dopo una revisione sistematica degli studi pubblicati sulle tecniche di decolonizzazione mirate ai seguenti MDR-GNB: Enterobacteriaceae resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCephRE), Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi (CRE), Enterobacteriaceae resistenti agli aminoglicosidi (AGRE), Enterobacteriaceae resistenti ai fluorochinoloni (FQRE), *Pseudomonas aeruginosa* estremamente resistente agli antibiotici (XDRPA), *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB), *Stenotrophomonas maltophilia* resistente al cotrimossazolo (CRSM), organismi Gram-negativi resistenti alla colistina (CoRGNB) e organismi Gram-negativi pan-resistenti agli antibiotici (PDRGNB). Il risultato è che non si raccomanda la decolonizzazione di routine dei portatori di 3GCephRE e CRE. Al momento, le evidenze non sono sufficienti per fornire raccomandazioni a favore o contro

qualsiasi intervento nei pazienti colonizzati da AGRE, CoRGNB, CRAB, CRSM, FQRE, PDRGNB e XDRPA<sup>24</sup>. Esistono però dei casi un po' particolari: uno studio del 2020 infatti fornisce evidenze per lo screening dei pazienti portatori di Enterobacteriaceae ESBL produttrici prima di un intervento chirurgico coloretale in elezione e per la personalizzazione della profilassi antibiotica con ertapenem per i pazienti con esito positivo allo screening<sup>25</sup>.

### **2.1.7 Educazione del personale sanitario e degli utenti**

La formazione del personale in tema di *infection control* è fondamentale e produce effetti positivi sul miglioramento della compliance alle buone pratiche igieniche<sup>26</sup>. Una buona educazione professionale non può trascendere da alcuni aspetti fondamentali, ovvero:

- tutto lo staff deve avere accesso a programmi educazionali periodici
- serve implementare e mantenere un programma che sia multidisciplinare
- incorporare la formazione sul controllo della colonizzazione/infezione da MDRO nei programmi di formazione e di aggiornamento del personale sanitario
- prevedere dei feedback periodici, almeno annuali, sia dagli operatori sanitari sia dal personale amministrativo delle strutture sanitarie.

Per l'educazione degli utenti (ovvero dei pazienti e dei loro visitatori) è buona norma rendere disponibile del materiale informativo sulle corrette pratiche igieniche, ad esempio in forma di volantini/brochures.

### **2.1.8 Bundles per sito di infezione o per patogeno**

Un *bundle* è un modo strutturato per migliorare i processi di cura e degli esiti dei pazienti: è un piccolo, semplice set di pratiche basate sull'evidenza (in genere 3-5 passaggi) che, se effettuate collettivamente e in modo affidabile, hanno dimostrato di migliorare i risultati dell'assistenza. Gli interventi nel *bundle* non devono essere molti, devono essere pochi, fatti bene e devono essere realizzati tutti insieme se si vuole ottenere con affidabilità un risultato soddisfacente. Il vantaggio principale di questi pacchetti di regole è che non ci si deve ricordare di applicare tutta la linea guida, ma basta seguire quelle 3-5 misure essenziali grazie alle quali si ha la certezza di raggiungere un buon risultato.

Un esempio di *bundle* è il *bundle* chirurgico piemontese. Esso è costituito da 4 elementi cardine: doccia preoperatoria, profilassi antibiotica, tricotomia e gestione della temperatura intra operatoria. Questi 4 elementi possono sembrare scontati, ma il vantaggio deriva proprio

dal proporre queste misure sempre in modo aggregato, in modo che sia facile monitorarne l'attuazione in ogni contesto e la rispettiva appropriatezza.

## **2.2 Strategie di *cycling* e *mixing* degli antibiotici**

In risposta alla diffusione di batteri resistenti da paziente a paziente, sono state proposte e sperimentate diverse misure, con successi variabili. Queste includono il miglioramento dell'igiene ospedaliera, l'uso di vaccini, il controllo o la riduzione dell'uso degli antibiotici e la rotazione di diversi antibiotici. L'obiettivo generale di questi interventi è quello di ridurre l'incidenza di infezioni resistenti e anche di prolungare o ripristinare l'efficacia degli antibiotici esistenti. Sono stati utilizzati modelli matematici per valutare la competizione tra batteri sensibili e resistenti e gli effetti a livello di comunità del trattamento della tubercolosi in base a diverse ipotesi sui tassi di successo del trattamento. Finora, tuttavia, non esistono modelli quantitativi che valutino gli effetti su scala di popolazione di diversi schemi di utilizzo degli antibiotici sul numero di infezioni che si verificano durante la "vita utile" di uno o più antibiotici<sup>27</sup>. Si è ipotizzato che il passaggio a un nuovo farmaco della stessa famiglia possa ridurre i livelli di resistenza ai farmaci più vecchi e che la "rotazione" degli antimicrobici (sostituendo periodicamente un nuovo membro della stessa famiglia di farmaci per un farmaco attualmente in uso) potrebbe ridurre al minimo lo sviluppo di resistenza a farmaci specifici della stessa famiglia<sup>28</sup>.

Nella strategia di *cycling* un antibiotico specifico viene utilizzato empiricamente come prima opzione durante un periodo programmato nei pazienti il microrganismo patogeno non è stato identificato. Dopo quel periodo, un altro antibiotico, di solito appartenente a una classe diversa, diventa la prima scelta per tutti i pazienti che necessitano di un trattamento antibatterico. Il *cycling* si basa sull'ipotesi che la sostituzione con un nuovo farmaco favorisca la diminuzione dei livelli di resistenza ai farmaci precedentemente in uso, ripristinando il loro valore in modo che possano nuovamente essere utili nella terapia<sup>29</sup>.

Nella strategia di *mixing*, invece, l'antibiotico di prima linea viene alternato in pazienti consecutivi secondo un protocollo predefinito<sup>30</sup>. L'idea di cui si parla qui è conosciuta come "*mixing*" perché farmaci diversi vengono distribuiti all'interno del gruppo di pazienti; i farmaci non vengono necessariamente "mescolati" all'interno dei singoli pazienti, altrimenti sarebbe una classica terapia di combinazione (già molto usata nella pratica clinica)<sup>31</sup>.

Sebbene la maggior parte degli studi pubblicati suggerisca che la strategia di *cycling* sia un approccio più efficace per contenere l'emergere di ceppi batterici resistenti<sup>32</sup>, questa opinione

è stata messa in discussione dalla comparsa di nuove evidenze<sup>33</sup>. Studi emergenti, infatti, dimostrano che la strategia di *cycling* per l'uso degli antibiotici non offre vantaggi significativi rispetto alla strategia di *mixing*<sup>34</sup>.

### **3. Aspetti microbiologici della resistenza batterica**

La selezione di ceppi multi-resistenti avviene poiché l'uso improprio di un antibiotico (per durata, posologia o molecola) porta alla selezione di microrganismi resistenti a tale molecola. La pressione selettiva data dall'antibiotico favorisce infatti la specie o le cellule batteriche resistenti che, non avendo più competitor in quell'habitat, possono duplicarsi indisturbati.

La resistenza può essere di due tipi: naturale, detta anche intrinseca, e acquisita.

La resistenza naturale o intrinseca conferisce resistenza ad un dato antibiotico a tutti i membri di una specie batterica. L'informazione genica responsabile della resistenza è cromosomica e quindi si tramette solo verticalmente (da una generazione a quella successiva) alla progenie. Un esempio è la resistenza alla colistina del genere *Proteus*.

La resistenza acquisita invece riguarda solo alcune cellule batteriche all'interno di una specie microbica. L'informazione genica responsabile della resistenza può essere cromosomica e pertanto analogamente a prima si può trasmettere verticalmente (come nelle mutazioni puntiformi durante i processi di replicazione del DNA) o più frequentemente orizzontalmente, su elementi genici mobili scambiati tra cellule batteriche diverse addirittura appartenenti a specie microbiche diverse (il trasferimento genico orizzontale delle informazioni può avvenire per coniugazione, trasformazione o trasduzione).

#### **3.1 Principali meccanismi di resistenza**

##### **3.1.1 Diminuzione della concentrazione di farmaco nella cellula batterica**

Il primo meccanismo è il mancato raggiungimento del bersaglio, ovvero l'antibiotico non riesce a raggiungere il target cellulare che gli permette di svolgere la sua azione antibatterica. Ciò può avvenire secondo due modalità:

- c'è una diminuita penetrazione del farmaco all'interno della cellula data da un'alterazione del sistema di trasporto del farmaco dall'esterno all'interno della cellula.

Esempi di antibiotici sensibili a questo meccanismo sono gli aminoglicosidi o le

tetracicline (per diminuzione delle porine) e la resistenza ai carbapenemi dello *Pseudomonas aeruginosa* (minor espressione del gene OprD).

- la cellula batterica attivamente pompa fuori il farmaco attraverso pompe d'efflusso. Un aumento del numero di pompe di efflusso può ad esempio essere responsabile della resistenza alle tetracicline.

### 3.1.2 Alterazione del bersaglio

Il secondo meccanismo è l'alterazione del bersaglio verso cui il farmaco è attivo. Ad esempio, il target dei fluorchinoloni è la DNA girasi: una mutazione del gene che codifica per questo enzima porta *Escherichia coli* ad esserne resistente.

Si può aggirare l'attività del farmaco anche andando ad aumentare la sintesi dei suoi target disponibili in modo da saturare l'azione del farmaco ed avere ancora target disponibili, come avviene nel caso della resistenza a trimetoprim-sulfametossazolo<sup>35</sup>.

Se il bersaglio dell'antibiotico è una via metabolica, come nel caso dei sulfamidici, allora la cellula batterica può attivare vie metaboliche alternative per aggirare quel blocco.

### 3.1.3 Inattivazione dell'antibiotico

Il terzo meccanismo è l'inattivazione dell'antibiotico stesso grazie alla produzione di enzimi che modificano il farmaco rendendolo incapace di svolgere la sua funzione.

L'inattivazione della molecola antibiotica può avvenire attraverso l'apporto di alterazioni chimiche o per mezzo della distruzione vera e propria della molecola.

La produzione di enzimi in grado di apportare alterazioni chimiche a livello dell'antibiotico è un meccanismo di resistenza diffuso sia nei batteri Gram-negativi che in quelli Gram-positivi. Gran parte degli antibiotici interessati da questo meccanismo di inattivazione appartengono alla classe di molecole che esplica il proprio meccanismo d'azione inibendo la sintesi proteica a livello dei ribosomi; le reazioni più frequentemente catalizzate dagli enzimi coinvolti includono acetilazione, fosforilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi e cloramfenicolo) e adenilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi e lincosamidi)<sup>36</sup>. Indipendentemente dall'enzima coinvolto, l'effetto risultante si traduce in un ostacolo sterico che impedisce alla molecola il legame con il proprio bersaglio.

La produzione di enzimi in grado di agire sull'antibiotico in modo tale da eliminarlo è invece ampiamente diffusa per quanto riguarda la resistenza ai beta-lattamici: numerosi batteri hanno infatti sviluppato la capacità di produrre enzimi definiti beta-lattamasi, in grado di

distruggere il legame ammidico dell'anello beta-lattamico, rendendo quindi inefficace l'antibiotico<sup>37</sup>.

## 3.2 Meccanismi molecolari di resistenza dei batteri MDR

### 3.2.1 Stafilococco aureo meticillino-resistente

Lo stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) è per definizione un microrganismo MDR di grande rilievo da un punto di vista clinico ed epidemiologico. Lo Stafilococco aureo è un microrganismo normalmente presente sulla nostra cute soprattutto a livello delle pieghe cutanee e nelle coane nasali. Campionando quest'ultima sede si ricercano, mediante tampone nasale, i portatori di MRSA. È una forma di screening per la ricerca dei portatori di ceppi MDR che solitamente viene eseguita in casi selezionati, ad esempio prima di determinate procedure invasive. L'MRSA rappresenta un problema crescente non solo nell'ambito ospedaliero (HA-MRSA, hospital acquired-MRSA), ma anche a livello comunitario (CA-MRSA, community acquired-MRSA). A differenza degli HA-MRSA, le infezioni da CA-MRSA colpiscono maggiormente soggetti giovani e sani, senza particolari fattori di rischio e sono spesso responsabili di polmoniti necrotizzanti.

La sigla MRSA fu coniata perché il primo antibiotico a cui si dimostrarono resistenti alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus* fu proprio la meticillina. Quando però biologi e medici si accorsero che la resistenza di tali ceppi era rivolta anche verso le altre penicilline e le cefalosporine (quindi verso i  $\beta$ -lattamici in generale), il termine MRSA era ormai entrato nel gergo comune e non venne più cambiato.

L'attività antibatterica dei  $\beta$ -lattamici si basa sulla loro capacità di interrompere la sintesi della parete cellulare attraverso l'inibizione delle Penicillin Binding Proteins (PBPs), importanti enzimi responsabili della transpeptidazione e della transglicosilazione delle unità di peptidoglicano che emergono dal citoplasma. La resistenza alla meticillina (una penicillina semisintetica stabile contro la penicillinasi stafilococcica) in *S. aureus* è il risultato dell'acquisizione di un gene estraneo (probabilmente da *S. sciuri*) denominato *mecA*, spesso situato in un grande frammento di DNA denominato staphylococcal chromosomal cassette *mec* (SCC*mec*). Il gene *mecA* codifica per la PBP2a, una PBP che ha bassa affinità per tutti i  $\beta$ -lattamici, comprese le penicilline, le cefalosporine (ad eccezione dei composti di ultima generazione) e i carbapenemici. L'acquisizione di *mecA* rende la

maggior parte dei  $\beta$ -lattamici inefficaci contro MRSA, rendendo quindi necessario l'impiego di terapie alternative<sup>38</sup>.

Il gene *mecA* viene di solito trovato come parte di una cassetta genica inserita in un cluster di elementi genetici mobili (MGE) più grande, detto SCCmec, i cui componenti di base includono *mecA*, *mecR1* (che codifica per la proteina trasduttore del segnale MecR1), *mecI* (che codifica per la proteina repressore MecI) e *ccr* (che codifica per una ricombinasi). Fino ad oggi sono stati descritti 11 allelotipi SCCmec con diversi gradi di omologia genetica e diverse dimensioni, sequenze di inserzione e geni di resistenza associati<sup>39</sup>. I tipi di SCCmec sembrano differire tra i diversi cloni di MRSA. Infatti, ceppi di MRSA associati alla comunità sembrano ospitare cassette SCCmec più corte (ad esempio, il tipo IV di SCCmec) e portare meno determinanti di resistenza agli antibiotici, mentre gli isolati associati all'ospedale possiedono elementi più lunghi (ad esempio, il tipo II di SCCmec) e sono solitamente MDR<sup>40</sup>.

Un sistema di regolazione a due componenti che include la proteina repressore MecI e il trasduttore del segnale MecR1 regola l'espressione di *mecA*. Una volta che MecR1 rileva la presenza di  $\beta$ -lattamici nell'ambiente, avvia una cascata di trasduzione del segnale che rimuove il repressore MecI dal suo sito di legame al DNA, risultando nella trascrizione di *mecA* e dei suoi geni regolatori. Questi eventi culminano con la produzione di PBP2a, che è il segno distintivo della resistenza alla meticillina in *S. aureus*<sup>41</sup>.

Lo sviluppo di una resistenza elevata alla vancomicina in *S. aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente alla vancomicina) è stato descritto per la prima volta nel 2002 ed è stato il risultato dell'acquisizione da parte di un ceppo di MRSA del cluster di geni *vanA* da un isolato di VRE (*Enterococcus faecalis*). Tuttavia, l'occorrenza di questo fenomeno continua ad essere rara<sup>42</sup>.

### **3.2.2 Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE)**

Altri patogeni di grande rilievo sono gli Enterococchi. Tra questi i più importanti sono l'*E. faecalis* e l'*E. faecium* resistenti alla vancomicina (VRE). Essi sono annoverati sia nei microrganismi dell'acronimo ESKAPE sia nella lista dei microrganismi verso i quali l'OMS sollecita lo sviluppo di nuove molecole attive. Sono responsabili di numerose infezioni correlate all'assistenza (ICA), in particolare in pazienti immunodepressi. Il meccanismo di resistenza è mediato dalla presenza di alcuni geni acquisiti soprattutto per trasferimento

genico orizzontale (HGT), come il gene *vanA* che conferisce resistenza sia alla vancomicina che alla teicoplanina e il gene *vanB* per la resistenza alla sola vancomicina.

A differenza dei  $\beta$ -lattamici, i glicopeptidi (classe di antibiotici di cui fa parte la vancomicina) non interagiscono direttamente con le PBPs. Essi, invece, si legano al terminale d-Ala-d-Ala della porzione pentapeptidica dei precursori del peptidoglicano nascente, impedendo il cross-linking mediato dalle PBPs e portando all'inibizione della sintesi della parete cellulare. Si è ipotizzato che l'effetto principale del legame della vancomicina ai precursori che terminano in d-Ala-d-Ala che emergono dal citoplasma sia l'alterazione della transglicosilazione (presumibilmente dovuta a intralcio sterico), impedendo ulteriori processi della parete cellulare e portando alla morte batterica<sup>43</sup>.

La resistenza alla vancomicina di solito è accompagnata dalla presenza di altri determinanti di resistenza, rendendo il trattamento delle infezioni causate da questi microrganismi una sfida clinica importante<sup>44</sup>. La resistenza alla vancomicina negli enterococchi comporta l'acquisizione di un gruppo di geni (denominati cluster di geni *van*) che codificano per una struttura biochimica che modifica la sintesi del peptidoglicano cambiando l'ultima d-Ala con il d-lattato (resistenza di alto livello) o la d-serina (resistenza di basso livello) e distruggendo così i precursori "normali" che terminano in d-Ala-d-Ala per impedire alla vancomicina di legarsi ai precursori della parete cellulare. Il cambiamento di d-Ala con il d-lattato rimuove un singolo legame idrogeno tra la molecola di vancomicina e il suo bersaglio (la porzione d-Ala-d-Ala), diminuendo l'affinità dell'antibiotico per il precursore di circa 1.000 volte. Anche se il cambiamento di d-Ala con d-Ser non rimuove nessuno dei cinque legami idrogeno tra la vancomicina e il suo bersaglio, la presenza del gruppo idrossilico della serina influenza l'interazione dell'antibiotico con i precursori, riducendone la sua affinità, sebbene in misura meno marcata rispetto alla sostituzione con il d-Lac<sup>45</sup>.

Finora, sono stati descritti nove distinti cluster di geni *van* enterococcici (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* e *vanN*). I cluster *vanADLM* sintetizzano precursori che terminano in d-Lac, mentre i cluster *vanCEGN* producono peptidoglicani che terminano in d-Ser. La maggior parte degli isolati clinici di enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) presenta i cluster di geni *vanA* o *vanB*: questi di solito si trovano in elementi genetici mobili (MGE) associati a plasmidi o inseriti nel cromosoma.

Il cluster di geni *vanA* di solito si trova su un trasposone di famiglia Tn3 denominato Tn1546, e questo cluster è composto da sette geni: *vanA*, *vanH*, *vanR*, *vanS*, *vanX*, *vanY* e *vanZ*.

L'induzione del cluster di geni *vanA* sembra coinvolgere *VanS*, il quale è in grado di rilevare l'accumulo di substrati che derivano dall'inibizione dell'attività di glicosiltransferasi<sup>46</sup>.



Il gene *vanX* codifica per una dipeptidasi-d,d che idrolizza qualsiasi d-Ala-d-Ala prodotto nella via di sintesi del peptidoglicano "normale", mentre il gene *vanY* codifica per una carbossipeptidasi-d,d legata alla membrana che rimuove l'ultimo d-Ala dei precursori con termine "normale", assicurando che non siano esposti sulla superficie cellulare pentapeptidi che terminano in d-Ala-d-Ala (che potenzialmente potrebbero legarsi alla vancomicina)<sup>47</sup>. Il cluster di geni *vanB* contiene geni simili a quelli presenti nel cluster *vanA*, con la differenza che il sensore chinasi VanS di *vanB* sembra non essere attivato dalla presenza di teicoplanina. Pertanto, gli isolati che presentano il cluster *vanB* rimangono sensibili a questo glicopeptide. Il cluster di geni *vanB* è anch'esso trasportato da elementi mobili in Tn1547 o in trasposoni coniugativi correlati.

### **3.2.3 Produzione di $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e carbapenemasi**

Il meccanismo principale della resistenza ai  $\beta$ -lattamici si basa sulla distruzione di questi composti mediante l'azione delle  $\beta$ -lattamasi. Questi enzimi distruggono il legame ammidico del ciclo del  $\beta$ -lattamico, rendendo inefficace l'antibiotico.

Le infezioni causate da *S. aureus* resistenti alla penicillina sono diventate clinicamente rilevanti dopo che la penicillina è diventata ampiamente disponibile e si è scoperto che il meccanismo di resistenza era una penicillinasi codificata da un plasmide che veniva facilmente trasmesso tra ceppi di *S. aureus*, provocando una rapida diffusione del tratto di resistenza<sup>48</sup>. Per superare questo problema, sono stati prodotti nuovi composti  $\beta$ -lattamici con uno spettro di attività più ampio e una minor suscettibilità alle penicillinasi (come l'ampicillina). Tuttavia, durante gli anni '60 è stata scoperta una nuova  $\beta$ -lattamasi codificata da un plasmide capace di idrolizzare l'ampicillina tra gli organismi Gram-negativi, denominata TEM-1<sup>49</sup>. Da allora, lo sviluppo di nuove generazioni di  $\beta$ -lattamici è stato sistematicamente seguito dalla rapida comparsa di enzimi capaci di distruggere qualsiasi nuovo composto che arriva sul mercato, in un processo che rappresenta un esempio paradigmatico di evoluzione batterica adattativa guidata dagli antibiotici.

I geni che codificano per le  $\beta$ -lattamasi sono generalmente denominati *bla*, seguiti dal nome dell'enzima specifico (ad esempio, *bla<sub>KPC</sub>*) e sono stati trovati nel cromosoma o localizzati in elementi genetici mobili come parte del genoma accessorio. Questi geni possono anche essere trovati come parte degli integroni, una situazione che facilita la loro diffusione. Per quanto riguarda la loro espressione, la trascrizione di questi geni può essere costitutiva o può richiedere un segnale esterno per indurre la loro produzione.

Ad oggi sono stati descritti più di 1.000  $\beta$ -lattamasi e molti altri sono probabilmente destinati ad essere scoperti come parte del normale processo di evoluzione batterica. Sono stati proposti due principali schemi di classificazione nel tentativo di raggruppare questo grande numero di enzimi. In primo luogo, la classificazione di Ambler si basa sulla sequenza di amminoacidi e divide le  $\beta$ -lattamasi in quattro gruppi (A, B, C e D)<sup>50</sup>. La classificazione di Bush-Jacoby, invece, divide le  $\beta$ -lattamasi in quattro categorie (ciascuna con diverse sottocategorie) in base alla loro funzione biochimica, principalmente basata sulla specificità del substrato<sup>51</sup>.

Un enzima ESBL ha la capacità di idrolizzare le penicilline, le cefalosporine di terza generazione (la caratteristica distintiva), e i monobattami, ma ha modesta (o nessuna) attività contro i carbapenemi. La maggior parte degli ESBL appartengono alla classe A di Ambler e, come tali, sono generalmente inibiti dall'acido clavulanico o dal tazobactam. Questa proprietà li distingue dagli enzimi AmpC, che sono  $\beta$ -lattamasi di classe C e quindi non solo idrolizzano le cefalosporine di terza generazione, ma non sono nemmeno inibiti dall'acido clavulanico o dal tazobactam.

Un altro gruppo di enzimi clinicamente rilevanti sono le carbapenemasi, un gruppo eterogeneo di  $\beta$ -lattamasi con la capacità di idrolizzare i carbapenemi, i  $\beta$ -lattamici più potenti disponibili nella pratica clinica. Questi enzimi possono essere divisi in serina-carbapenemasi (classe A o D di Ambler) e metallo-carbapenemasi (classe B di Ambler).

Le  $\beta$ -lattamasi di classe A hanno un residuo di serina nel sito catalitico, una proprietà che condividono con gli enzimi di classe C e D. La maggior parte delle  $\beta$ -lattamasi di classe A sono inibite dall'acido clavulanico e il loro spettro di attività include i monobattami. Le  $\beta$ -lattamasi di classe A includono una vasta gamma di proteine con attività catalitiche molto diverse, dalle penicillinasi (come TEM-1 e SHV-1, che idrolizzano solo la penicillina) alle ESBL (come CTX-M) alle carbapenemasi come la KPC (carbapenemasi di *Klebsiella pneumoniae*), un enzima attualmente prevalente in diverse specie di Gram-negativi.

In genere, gli ESBL derivano da geni per TEM-1, TEM-2 o SHV-1 attraverso mutazioni che alterano la configurazione degli amminoacidi intorno al sito attivo di queste  $\beta$ -lattamasi. Ciò estende lo spettro di antibiotici  $\beta$ -lattamici suscettibili all'idrolisi da parte di questi enzimi. Un numero sempre maggiore di ESBL non appartenenti alla linea di TEM o SHV sono stati recentemente descritti e la loro presenza ha un'enorme importanza clinica. Gli ESBL sono frequentemente codificati da plasmidi. I plasmidi responsabili della produzione di ESBL spesso portano geni che codificano per la resistenza anche ad altre classi di farmaci (ad esempio, per gli aminoglicosidi). Pertanto, le opzioni di antibiotici nel trattamento di

organismi produttori di ESBL sono estremamente limitate. I carbapenemi sono il trattamento di scelta per le infezioni gravi dovute a organismi produttori di ESBL; tuttavia, sono stati segnalati isolati resistenti anche ai carbapenemi.

CTX-M è un ESBL codificato dal plasmide comunemente trovato in *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* e altre Enterobacteriaceae in tutto il mondo. A differenza di altri ESBL di classe A di Ambler come TEM-3, questo enzima non deriva da TEM o SHV<sup>52</sup>. I geni che codificano per gli enzimi CTX-M sono stati trovati in associazione con sequenze di inserzione (ISEcp1) e con elementi trasponibili come i trasposoni Tn402-like<sup>53</sup>.

Ad oggi, sono state descritte cinque famiglie di carbapenemasi di classe A, di cui tre solitamente codificate da sequenze cromosomiche (IMI [enzima idrolizzante imipenem], SME [enzima di *S. marcescens*] e NMC [non metallo-carbapenemasi]), mentre le restanti due (KPC e GES) sono classicamente presenti in plasmidi o in altri MGE. Come per gli altri enzimi di classe A, sono tutti inibiti dall'acido clavulanico e dal tazobactam, idrolizzano l'aztreonam ma non le cefamicine. KPC è stato segnalato per la prima volta nel 1996 in un ceppo di *K. pneumoniae*<sup>54</sup>. Sebbene questi enzimi siano maggiormente presenti in *Klebsiella spp.* (da qui il nome, carbapenemasi di *K. pneumoniae*), sono state segnalate in diversi altri organismi Gram-negativi, tra cui *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Salmonella spp.*, tra gli altri. Inoltre, sono stati trovati anche in organismi non fermentanti come *Pseudomonas aeruginosa*. Ad oggi sono state descritte 22 varianti del gene bla<sub>KPC</sub>, la maggior parte delle quali localizzate in plasmidi che ospitano elementi trasponibili (ad esempio Tn4401) o in associazione con sequenze di inserzione come ISKpn6 e ISKpn7<sup>55</sup>.

Gli enzimi di classe B sono anche noti come metallo- $\beta$ -lattamasi perché utilizzano uno ione metallico (di solito zinco) come cofattore (invece di un residuo di serina) per l'attacco nucleofilo all'anello  $\beta$ -lattamico. Sono inibiti dalla presenza di agenti chelanti di ioni come EDTA e, similmente alle carbapenemasi di classe A, sono attivi contro una vasta gamma di  $\beta$ -lattamici, compresi i carbapenemi. Le metallo- $\beta$ -lattamasi non sono inibite da acido clavulanico o tazobactam ma, sebbene idrolizzino efficientemente le cefamicine, non sono molto efficaci nell'inibire l'aztreonam, quindi non possono essere definite ESBL. Questi enzimi furono scoperti più di 50 anni fa e solitamente erano codificati da geni localizzati nel cromosoma di batteri non patogeni. Tuttavia, la situazione cambiò drasticamente negli anni '90, quando enzimi come IMP e VIM furono sempre più segnalati in ceppi clinici di Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.*<sup>56</sup>. Infatti, i geni che codificano per questi enzimi sono stati trovati come parte del genoma accessorio di batteri patogeni, il

che suggerisce il trasferimento genico orizzontale (HGT). Ci sono circa 10 tipi di metallo-carbapenemasi, ma la maggior parte di quelle clinicamente importanti appartengono a 4 famiglie: IMP, VIM, SPM e NDM.

I primi enzimi di tipo IMP furono descritti in Giappone all'inizio degli anni '90 in *S. marcescens* e da allora sono stati descritti oltre 20 sottotipi in tutto il mondo in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas spp.* e *Acinetobacter spp.* I geni bla<sub>IMP</sub> sono stati trovati su grandi plasmidi e fanno parte degli integroni di classe 1<sup>57</sup>. Gli enzimi di tipo VIM sono stati descritti per la prima volta alla fine degli anni '90 a Verona (Verona integron-encoded metallo-β-lattamasi), e da allora si sono diffusi in tutto il mondo. Questi enzimi sono stati trovate inizialmente in *P. aeruginosa*, ma la loro associazione in integroni di classe 1, insieme alle segnalazioni che li hanno individuati in diversi tipi di MGE, ha probabilmente contribuito alla loro diffusione in molte diverse specie batteriche, rendendoli una preoccupazione globale. Tra le molte varianti di VIM descritte fino ad oggi, VIM-2 è l'enzima più ampiamente distribuito, con segnalazioni provenienti da Europa, Asia, Africa e Americhe<sup>58</sup>.

Recentemente, nel 2008, è stata identificata una nuova carbapenemasi in un isolato di *K. pneumoniae* recuperato da un paziente svedese precedentemente ricoverato in un ospedale di New Delhi, in India. L'enzima è stato denominato NDM-1, in riferimento alla sua origine (New Delhi metallo-β-lattamasi)<sup>59</sup>. NDM-1 condivide poca sequenza amminoacidica con gli altri membri degli enzimi classe B di Ambler (ad esempio, solo il 32% con VIM-1), ma il suo profilo idrolitico è molto simile a tutti loro. Il gene bla<sub>NDM</sub> è stato trovato in diversi tipi di plasmidi facilmente trasferibili tra diverse specie di organismi Gram-negativi ed è stato associato alla presenza di sequenze di inserzione come l'ISAba125. A differenza di altri geni che codificano per metallo-enzimi, il bla<sub>NDM</sub> non è di solito correlato a strutture simili ad integroni<sup>60</sup>. Tuttavia, NDM-1 si è rapidamente diffuso in tutto il mondo, diventando un ottimo esempio di come un determinante di resistenza possa facilmente disseminarsi in tutto il mondo nonostante molti sforzi per evitarne la sua trasmissione. Inoltre, gli MGE contenenti geni che codificano per enzimi NDM generalmente presentano molteplici altri determinanti di resistenza come geni che codificano per altre carbapenemasi (ad esempio, enzimi di tipo VIM e OXA), ESBL, AME, metilasi che conferiscono resistenza ai macrolidi, la proteina di resistenza alle chinoloni Qnr, enzimi che modificano la rifampicina e proteine coinvolte nella resistenza al sulfametoxazolo, tra gli altri. Pertanto, la presenza di NDM-1 è spesso accompagnata da un fenotipo MDR. L'emergere di NDM-1 è particolarmente preoccupante perché il gene bla<sub>NDM</sub> è stato dimostrato essere facilmente trasmissibile tra

diversi tipi di organismi Gram-negativi, diffondendosi in molti paesi in poco tempo e diventando uno dei determinanti di resistenza più temuti in diverse parti del mondo. Inoltre, nel subcontinente indiano (cioè India e Pakistan), il gene bla<sub>NDM</sub> non è solo ampiamente diffuso tra i patogeni nosocomiali, ma è spesso presente anche in isolati comunitari. Inoltre, diversi rapporti hanno trovato batteri Gram-negativi produttori di NDM-1 nel suolo e nell'acqua potabile, suggerendo che questi geni potrebbero essere diffusi attraverso il microbiota umano<sup>61</sup>.

Le  $\beta$ -lattamasi di classe C conferiscono resistenza a tutte le penicilline e cefalosporine, comprese le cefamicine. Non idrolizzano in modo ottimale l'aztreonam e non sono inibite dall'acido clavulanico. L'enzima di classe C più clinicamente rilevante è l'AmpC, che è una cefalosporinasi generalmente codificata sul cromosoma (anche se il gene bla<sub>AMPc</sub> è stato trovato anche in plasmidi). La produzione di AmpC cromosomica è un segno distintivo di *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *S. marcescens*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii* e *P. aeruginosa*, tra gli altri. Al contrario, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella spp.* e *Stenotrophomonas spp.* sono esempi classici di specie in cui il gene bla<sub>ampC</sub> è assente dal genoma di base<sup>62</sup>.

L'espressione di ampC è generalmente indotta ed è sotto il rigoroso controllo di un complesso meccanismo di regolazione che è stato meglio studiato in *Enterobacter spp.*<sup>63</sup>.

Fra gli enzimi di classe C non si annoverano carbapenemasi.

Le  $\beta$ -lattamasi di classe D includono una vasta gamma di enzimi che inizialmente sono stati differenziati dalle penicillinasi di classe A a causa della loro capacità di idrolizzare l'oxacillina (da cui il loro nome) e perché erano scarsamente inibiti dall'acido clavulanico. Sono state descritte molte varianti di OXA, tra cui enzimi con la capacità di degradare le cefalosporine di terza generazione (ESBL) (ad esempio, OXA-11 da *P. aeruginosa*) e i carbapenemi (ad esempio, OXA-23 da *Acinetobacter baumannii*). Ad esempio, OXA-48 è una carbapenemasi di classe D ampiamente diffusa che è stata descritta originariamente nel 2001 in Turchia da un isolato MDR di *K. pneumoniae*. OXA-48 e le sue varianti sono ora ampiamente diffuse negli isolati clinici di *K. pneumoniae* e di altre Enterobacteriaceae e sono state trovate anche in *A. baumannii*. Molte altre tipologie di enzimi OXA sono state descritte fino ad oggi, possedendo una varietà di profili idrolitici e codificate da geni spesso presenti in una vasta gamma di elementi genetici mobili (MGE). In alcuni casi, l'inserzione di MGE contenenti OXA nel cromosoma porta questi enzimi ad essere codificati come elementi

cromosomici. Questo fenomeno è stato spesso descritto in *Acinetobacter*, con OXA-51 e OXA-69 codificate da geni situati nel cromosoma<sup>64</sup>. Sebbene gli enzimi di classe D siano particolarmente diffusi in *A. baumannii*, sono stati segnalati in molti altri microrganismi clinicamente rilevanti come *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, tra gli altri. Inoltre, la trasmissione intra- ed interspecie di alcuni di questi geni è stata particolarmente efficace, con enzimi come OXA-23 e OXA-58 attualmente diffusi in tutto il mondo.

### 3.2.4 Meccanismo di resistenza ai fluorchinoloni

I fluorchinoloni uccidono i batteri alterando la replicazione del DNA attraverso l'inibizione di due enzimi cruciali, la DNA girasi e la topoisomerasi IV. Lo sviluppo di mutazioni cromosomiche nei geni che codificano per le subunità degli enzimi sopra menzionati (*gyrA-gyrB* per la DNA girasi e *parC-parE* e la topoisomerasi IV) è il meccanismo più frequente di resistenza acquisita a questi composti. È importante notare che poiché i fluorchinoloni interagiscono con due enzimi (DNA girasi e topoisomerasi) ed entrambi sono essenziali per la sopravvivenza batterica, il livello di resistenza ottenuto mediante lo sviluppo di cambiamenti in uno degli enzimi dipende dalla potenza con cui l'antimicrobico inibisce il bersaglio inalterato. Pertanto, a differenza della rifampicina, la resistenza ai fluorchinoloni clinicamente rilevante richiede frequentemente un accumulo di cambiamenti genetici nel tempo, con la prima mutazione che produce aumenti minori nella MIC<sup>65</sup>.

Un altro meccanismo di resistenza ai fluorchinoloni è rappresentato dalla produzione della proteina di resistenza Qnr, un determinante di resistenza mediato da un plasmide e spesso trovato negli isolati clinici. Descritto inizialmente in un isolato clinico di *K. pneumoniae* a metà degli anni '90<sup>66</sup>, Qnr appartiene alla famiglia delle proteine a ripetizione di pentapeptidi e agisce come un omologo del DNA che compete per il sito di legame della DNA girasi e della topoisomerasi IV. Si ritiene che questa riduzione dell'interazione DNA girasi-DNA diminuisca le opportunità della molecola di chinolone di formare e stabilizzare il complesso DNA girasi-chinolone che è letale per la cellula<sup>67</sup>. Fino ad oggi, sono state descritte diverse varianti di *qnr*, ovvero *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS* e *qnrVC*, tutte con un meccanismo d'azione simile. È importante notare che la presenza di Qnr conferisce una resistenza ai chinoloni di basso livello. Tuttavia, si è dimostrato che l'ospitare geni che codificano per Qnr favorisca l'emergere di isolati altamente resistenti facilitando la selezione di mutanti con mutazioni puntiformi nei geni che codificano per la DNA girasi e/o la topoisomerasi IV<sup>68</sup>.

## 4. Ruolo della farmacia nel contrasto all'AMR

Il farmacista ospedaliero è un elemento chiave in tutti i programmi di Antimicrobial Stewardship e ha la finalità di:

- monitorare le prescrizioni e i consumi ospedalieri degli antibiotici
- diffondere e sensibilizzare sulla cultura delle infezioni promuovendo l'educazione ad un uso appropriato degli antibiotici e azioni di prevenzione delle infezioni e di controllo in ambito ospedaliero
- cooperare al processo di contrasto allo sviluppo dell'antibiotico resistenza

Il lavoro del farmacista si esplica in due indicatori fondamentali riguardo il consumo di antibiotici ospedalieri e il controllo delle infezioni: la Defined Daily Dose (DDD) e il dato sul consumo di gel alcolico all'interno dell'ospedale.

### 4.1 Defined Daily Dose (DDD)

L'uso giudizioso degli antibiotici è essenziale per rallentare l'emergere della resistenza agli antibiotici nei batteri e prolungare la vita utile degli antibiotici efficaci.

I programmi di Antimicrobial Stewardship (ASP) monitorano la conformità agli interventi che mirano ad ottimizzare la terapia e individuano i modelli di utilizzo che richiedono ulteriori indagini. I loro benefici clinici ed ecologici sono stati dimostrati sia negli ospedali che nella comunità<sup>69</sup>.

La misura più comunemente utilizzata per la segnalazione dell'utilizzo dei farmaci, raccomandata dall'OMS, è il numero di DDD, dove la DDD è la dose media di mantenimento presumibile al giorno per un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale negli adulti. Una DDD viene assegnata solo ai farmaci che hanno già un codice ATC (si veda paragrafo 4.1.1). La conversione delle quantità aggregate in DDD consente una stima approssimativa dei giorni potenziali di trattamento per cui il farmaco viene acquistato o consumato. Tuttavia, la DDD è solo un'unità tecnica di utilizzo; non riflette necessariamente la dose prescritta raccomandata o media. Le DDD per gli antibiotici sono generalmente basate sull'uso nelle infezioni di gravità moderata. Tuttavia, alcuni antiinfettivi vengono utilizzati solo in infezioni gravi, e le loro DDD vengono assegnate di conseguenza. In genere, le DDD assegnate sono basate sul trattamento giornaliero; tuttavia, nel caso degli agenti antimicrobici, esistono regole per guidare il calcolo della DDD in base alla durata del trattamento. Per gli antimicrobici somministrati in una dose iniziale di "carico" seguita da una dose giornaliera inferiore di "mantenimento", le DDD sono basate sulla dose di

"mantenimento" solo se la durata totale del corso di trattamento è superiore a 1 settimana. Invece, se il corso di trattamento dura 7 giorni o meno, le DDD vengono assegnate in base alla dose giornaliera media (cioè la dose totale del corso divisa per il numero di giorni di trattamento).

Il numero di DDD viene calcolato come segue: numero di DDD = totale dei grammi utilizzati / valore DDD in grammi, dove la quantità totale di medicinale utilizzata (in grammi) è determinata sommando le quantità di principio attivo delle diverse formulazioni (ad esempio diverse dosi di compresse o capsule, formulazioni sciroppo o iniezioni) e confezioni. Il numero di DDD fornisce una misura dell'entità dell'uso; tuttavia, per scopi comparativi, questi dati sono solitamente regolati in base alla dimensione della popolazione o al gruppo di popolazione, a seconda dei medicinali di interesse e del livello di disaggregazione dei dati che è possibile ottenere. Per la maggior parte degli antimicrobici, verranno calcolati i DDD/1000 abitanti/giorno (DID) per l'intera popolazione, includendo tutti i gruppi di età e di genere. Potrebbe anche essere possibile suddividere le stime nazionali per gruppi di età, di genere e settori sanitari (comunità e ospedale, pubblico e privato). Quando c'è una suddivisione, è necessaria una attenta considerazione dell'adeguata stima del denominatore (ad esempio DDD/1000 bambini <5 anni/giorno o DDD/1000 donne/giorno).

Un indicatore utile nelle strutture sanitarie è la DDD/100 giornate di degenza, ovvero il numero medio di dosi di farmaco consumate in ambito ospedaliero ogni 100 giorni di degenza. Si calcola come (numero totale di DDD consumate nel periodo/numero totale giornate di degenza) X 100.

#### **4.1.1 Classificazione ATC**

Il sistema di classificazione Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) è il metodo più comunemente utilizzato per l'aggregazione dei dati sui medicinali; consente la flessibilità nella segnalazione per medicinale o gruppi di medicinali. La classificazione di una sostanza nel sistema ATC/Dose giornaliera definita (DDD) non è una raccomandazione per l'uso, né implica alcun giudizio sull'efficacia o sull'efficacia relativa dei farmaci e dei gruppi di farmaci. Il primo livello del codice indica il gruppo anatomico principale e comprende una lettera. Ne esistono 14 gruppi principali: gli antimicrobici per uso sistemico sono raggruppati sotto la lettera J. Ci sono diverse "sfide" nell'uso del sistema ATC: in alcuni casi, un medicinale può essere utilizzato per diverse indicazioni e ciò non sempre si riflette sul codice



ATC; in altri casi, invece, i medicinali avranno diversi codici ATC a seconda dell'uso del prodotto (ad esempio, per uso sistemico o topico).

I prodotti farmaceutici contenenti due o più principi attivi sono considerati combinazioni nel sistema ATC e hanno un codice ATC diverso rispetto ai singoli componenti. Inoltre, ci sono regolari revisioni del codice ATC per gestire i nuovi farmaci e i cambiamenti nell'uso dei prodotti. Quando negli anni si interpretano le tendenze, è importante essere consapevoli dei cambiamenti nei codici ATC che possono essere avvenuti.

Il Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology dell'OMS ha sviluppato regole di codifica per tutti i medicinali. In relazione agli antimicrobici, le linee guida del 2016 affermano che la classificazione degli antimicrobici deve essere su cinque livelli:

- livello 1 (gruppo principale): ATC gruppo principale J (antimicrobici per uso sistemico)
- livello 2: sottogruppi farmacologici/terapeutici, ad esempio “J01” indica gli antibiotici per uso sistemico
- livello 3: sottogruppi chimici/farmacologici/terapeutici, ad esempio “J01C” indica i  $\beta$ -lattamici e in particolare il gruppo di penicilline e derivati
- livello 4: ulteriori specifiche sui sottogruppi chimici/farmacologici/terapeutici, ad esempio “J01CA” indica le penicilline a spettro esteso
- livello 5: indica proprio la sostanza chimica, ad esempio “J01CA04” identifica l'amoxicillina.

Come già affermato nel paragrafo precedente, a partire dai codici ATC sarà possibile definire la DDD per ogni molecola<sup>70</sup>.

## 4.2 Consumo di gel idroalcolico

L'igiene delle mani è scientificamente riconosciuta come elemento fondamentale nella riduzione della trasmissione dei microrganismi patogeni tra operatore e paziente e viceversa. L'importanza del suo ruolo è stata più volte sottolineata da tutte le istituzioni nazionali e internazionali inclusi i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ed Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

L'OMS ha inoltre sancito, sempre per mezzo delle stesse linee guida, che l'utilizzo dei prodotti a base alcolica rappresenta un'ottima scelta, alternativa, all'impiego di acqua e sapone (lavaggio delle mani), per l'igienizzazione routinaria delle mani nelle aree di assistenza sanitaria con la sola eccezione dei casi in cui le stesse mani risultino visibilmente

sporche e/o contaminate da sangue e/o da altri fluidi corporei, oppure dopo la provata, o fortemente sospetta, esposizione a potenziali patogeni sporigeni e/o dopo l'uso dei servizi igienici. Questo perché l'utilizzo dei prodotti a base alcolica ha dimostrato di avere il vantaggio, rispetto al lavaggio delle mani con acqua e sapone, di eliminare la maggior parte dei microrganismi, inclusi i virus, in breve tempo (20-30 secondi) offrendo allo stesso tempo un'ottima tollerabilità dermatologica. L'efficacia viene dimostrata, in maniera evidente, se le due procedure vengono confrontate a parità di tempo impiegato nel lavaggio delle mani<sup>71</sup>. In Italia sono stati condotti molti studi osservazionali per valutare l'adesione alle procedure di igienizzazione delle mani da parte degli operatori sanitari. Questi però si sono limitati principalmente a registrare le situazioni solo a livello regionale o addirittura locale. In tutte le pubblicazioni sono state però costantemente registrate delle percentuali di adesione nettamente inferiori a quelle auspiccate del 75%, come riportato nelle linee guida redatte dall'OMS. Inoltre, è stata sempre rilevata una forte variabilità delle stesse percentuali non solo passando da un territorio all'altro ma, addirittura, all'interno di una stessa struttura, tra i differenti reparti oppure confrontando i diversi profili professionali<sup>72</sup>. Il monitoraggio è uno degli aspetti di fondamentale importanza per il raggiungimento degli obiettivi prefissati dall'OMS in quanto, se correttamente attuato, può contribuire a identificare i punti di forza e le criticità dei programmi attuati e consentire il loro continuo miglioramento. La stessa OMS, attraverso le sue linee guida<sup>73</sup>, ha proposto alcuni modelli utilizzabili per il monitoraggio: esistono metodi di osservazione diretta, elettronica ed indiretta (in cui il ruolo della farmacia ospedaliera è fondamentale).

#### **4.2.1 Osservazione indiretta dell'utilizzo di gel idroalcolico**

Questa metodica prevede la misurazione della quantità di prodotti utilizzati per l'igiene delle mani, da parte del personale sanitario, attraverso i flussi di consumo. L'unità di grandezza proposta dall'OMS, mediante la quale esprimere i risultati ottenuti per il consumo di soluzione idroalcolica, è "litri di soluzione idroalcolica consumati per 1000 giornate di degenza ordinaria (CSIA/1000 GDO)". La stessa OMS indica come standard di riferimento un consumo medio = 20 litri di CSIA/1.000 GDO ed una percentuale di adesione all'igiene delle mani almeno del 75%.

I vantaggi di questa metodica sono senza dubbio la semplicità e la rapidità per la raccolta e l'analisi dei dati, il basso costo per l'attivazione e la gestione del sistema; il fatto di poter usufruire di risultati privi di errori "operatori dipendenti" rappresenta sicuramente uno dei

pregi più rilevanti di questa modalità di osservazione. Altro vantaggio rilevato è che tale modello può essere applicato a vari livelli (es. regionale, aziendale, reparto etc.).

L'osservazione indiretta non è però scevra da svantaggi: l'ostacolo maggiore è rappresentato dai molti fattori che possono determinare da un lato una valutazione non corretta (es. case mix, carico di lavoro, etc.) e dall'altro una distorsione (es. sovrastima per il contributo dato al consumo da parte di pazienti, caregiver e/o visitatori) dei risultati ottenuti. Nello specifico, la sovrastima porterà a rilevare dei valori di prodotto erogato diverso, in eccesso, dal reale uso fatto da parte del solo personale sanitario. Si può però contenere tale errore limitando l'applicazione di questo modello ai soli reparti di degenza che risultano poi essere quelli esposti a un maggiore rischio di sviluppo e diffusione di ICA e ciò permetterà di giungere ad una stima attendibile dell'adesione da parte del personale sanitario all'igienizzazione delle mani. Infine, tale modalità ha il limite di richiedere frequentemente una ridefinizione dello standard di riferimento in relazione alle caratteristiche specifiche della struttura e i dati non possono essere in alcun modo ricondotti a specifiche professionalità o individui<sup>74</sup>.

## **5. Antimicrobial Stewardship (AS)**

La Stewardship Antibiotica (AS) è un approccio multiprofessionale e multidisciplinare, basato sulle competenze, volto a migliorare e misurare l'uso appropriato di agenti antimicrobici, la disponibilità di test diagnostici rapidi e affidabili per la rilevazione degli agenti patogeni responsabili e la loro sensibilità antimicrobica e la promozione di sistemi di *infection control*. Una gestione coordinata e multidisciplinare della terapia antimicrobica è ormai indispensabile nella cura delle infezioni, sia per raggiungere risultati clinici ottimali, sia per ridurre al minimo la tossicità e i potenziali eventi avversi correlati ai farmaci, i costi sanitari, la durata della degenza e per limitare la selezione di ceppi resistenti agli antimicrobici.

### **5.1 Definizione**

Una definizione completa è stata fornita nel 2012, congiuntamente dalle Società di Epidemiologia (SHEA) e di Malattie Infettive Americane (IDSA) e dalla Società di Malattie Infettive Pediatriche<sup>75</sup>. In questa definizione l'Antimicrobial Stewardship è intesa come una serie di interventi coordinati atti a migliorare l'uso degli antimicrobici in particolare sottolineando 3 aspetti, le 3 R: right drug, right dose, right duration, ovvero la scelta della

giusta molecola antimicrobica, il dosaggio corretto e la durata più appropriata. Si è poi una quarta R: right route of administration, ovvero l'importanza di utilizzare la migliore via di somministrazione del farmaco. L'obiettivo è l'outcome clinico del paziente contribuendo, oltre alla risoluzione dell'infezione in atto, anche a minimizzare la tossicità del farmaco e gli eventuali effetti avversi. Inoltre, attraverso un uso giudizioso degli antimicrobici è possibile ridurre i costi delle terapie e in ultimo, ma non meno importante, limitare la pressione selettiva degli antibiotici sulle popolazioni batteriche, cercando così di limitare l'insorgenza di antimicrobico resistenza.

Un ulteriore acronimo per declinare i cardini dell'AS è la regola delle 6D: 1. Diagnosis 2. Debridement/Drainage 3. Drug 4. Dose 5. Duration 6. De-escalation.

La diagnosi è senza dubbio il punto di partenza per una corretta gestione della terapia antimicrobica. Anamnesi, esame obiettivo ed esecuzione di esami diagnostici sono fondamentali nel processo decisionale sulla terapia, ovvero il tipo di farmaco, la dose, la durata e infine come diminuire la terapia in base anche alla risposta ottenuta (in questo la microbiologia riveste un ruolo fondamentale).

L'uso appropriato e giudizioso delle terapie antimicrobiche deve essere applicato non solo nel campo umano. L'AS deve avere infatti un approccio globale, a 360°, e bisogna quindi ricordare che gli antimicrobici sono utilizzati anche in altri campi oltre al sanitario, come nell'agricoltura e soprattutto nell'allevamento.

## **5.2 Obiettivi**

Gli obiettivi dell'AS si possono riassumere in tre grandi concetti: miglioramento della cura del paziente, riduzione degli effetti collaterali e impatto sui costi. Bisogna bilanciare l'esigenza individuale del singolo paziente di ricevere una terapia antibiotica appropriata con quella di salvaguardare nel tempo l'efficacia degli antibiotici stessi.

### **5.2.1 Miglioramento della cura del paziente**

Questo è un obiettivo a breve e medio termine che si ottiene grazie alla somministrazione della corretta terapia, tenendo a mente i principi delle 3R e delle 6D.

In particolare, quando si visita un paziente e si pensa alla prescrizione di un antibiotico, bisogna per prima cosa chiedersi se quel paziente necessita davvero di quel farmaco oppure no. Se la risposta è affermativa, l'antibiotico scelto deve avere le giuste caratteristiche sia per quel paziente sia per quella specifica infezione. Serve poi distinguere le infezioni (da

trattare) dalle colonizzazioni (da non trattare, se non in alcuni casi specifici), avviare la terapia nei giusti tempi (ad esempio nello shock settico la terapia antibiotica va avviata entro un'ora), scegliere poi la giusta dose (tenendo conto anche della funzionalità renale ed epatica di quel paziente) e la giusta via di somministrazione. Infine, nell'ottica di "primum non nocere" è importante che l'antibiotico selezionato abbia, per quanto possibile, uno spettro ristretto, pochi effetti collaterali e una durata di trattamento breve.

### **5.2.2 Riduzione degli effetti collaterali**

Questo è un obiettivo a breve, medio e anche lungo termine. In particolare, come beneficio a breve termine, l'applicazione dei principi dell'AS deve portare a scegliere trattamenti volti da un lato a ridurre la tossicità diretta sul paziente (vedi trattamenti con macrolidi e fluorchinolonici responsabili dell'allungamento dell'intervallo QT) e, dall'altra, portare ad una diminuzione dell'insorgenza di affezioni legate alla somministrazione di terapia antibiotica (soprattutto la malattia da *C. difficile*<sup>76</sup>, ma in generale si parla diarrea, mucositi e candidosi invasive).

Questo obiettivo è anche facilitato da una delle più importanti "missioni" dei programmi di AS a medio-lungo termine, ovvero una riduzione generalizzata del consumo di antibiotici: essi vanno prescritti solo quando realmente necessario. Su questo c'è tanto lavoro da fare, perché esistono molti studi che dimostrano quanto gli antibiotici siano prescritti anche senza una reale necessità<sup>77</sup>.

Infine, l'obiettivo a lungo termine è quello di andare a contrastare il più temibile effetto collaterale degli antimicrobici a livello della comunità: lo sviluppo di resistenza<sup>78</sup>. Sono state pubblicate diverse metanalisi e revisioni sistematiche sui programmi di AS. Sebbene le loro conclusioni differissero nei dettagli, tutte hanno trovato che i programmi di AS erano efficaci nel ridurre l'incidenza nosocomiale di infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici<sup>79</sup>. Ad esempio, Karanika e colleghi hanno trovato una riduzione del rischio relativo per le infezioni causate da MRSA, *P. aeruginosa* resistente all'imipenem e *K. pneumoniae* produttore di ESBL<sup>80</sup>.

### **5.2.3 Impatto sui costi**

Il risparmio sui costi portato dalle politiche di AS ha una genesi duplice: da un lato si riducono i costi a medio termine grazie alla riduzione degli effetti collaterali delle terapie,

dall'altro (un po' più a lungo termine) si riducono i costi effettivi delle terapie stesse grazie alla loro ottimizzazione e al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva<sup>81</sup>.

Una fetta importante del risparmio deriva dalla corretta durata delle terapie e dalla loro corretta via di somministrazione: questo permette una diminuzione dei giorni di degenza di un paziente in ospedale, come confermato da numerosi studi a riguardo<sup>82</sup>.

Tutti gli studi sono concordi nell'affermare che i programmi di AS all'interno degli ospedali portino ad una globale riduzione dei costi<sup>83</sup>.

### **5.3 Punti chiave nello sviluppo di un programma di AS**

La resistenza antimicrobica rappresenta una minaccia globale, quindi sono necessari programmi di gestione degli antimicrobici (ASP) in tutti gli ospedali del mondo. Una review del 2017 condotta dall'ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship) ha rilevato che esistono molte definizioni per l'abbreviazione AS<sup>84</sup>. Gli autori hanno suggerito che è meglio considerare le azioni quotidiane collettive all'interno dell'AS come una strategia e hanno proposto la seguente definizione: "La gestione degli antimicrobici è un insieme coerente di azioni che promuovono l'uso degli antimicrobici in modo che si garantisca un accesso sostenibile a una terapia efficace per tutti coloro che ne hanno bisogno". L'assenza di una definizione universale per l'AS, combinata con la mancanza di orientamenti e standard internazionali, sono tra le molte barriere all'attuazione di questi programmi a livello globale, soprattutto nei paesi a basso e medio reddito. In Nord America, Europa e Australia, gruppi collaborativi, attraverso un approccio consensuale, hanno identificato gli elementi fondamentali considerati essenziali per i programmi di successo dell'AS. Questi elementi fondamentali, spesso raggruppati in checklist, offrono ai professionisti sanitari un mezzo pragmatico e misurabile per sviluppare, attuare e misurare l'impatto dei programmi dell'AS ospedaliera.

#### **5.3.1 Approvazione e supporto istituzionale da parte della Direzione aziendale**

Si rimanda al Paragrafo 2.1.1, in quanto questo punto è in comune ai programmi di *infection control*.

Solitamente, i team di AS nei Paesi ad alto reddito sono multidisciplinari, composti da diversi esperti, comunemente specialisti di malattie infettive, microbiologi clinici e farmacisti, esperti nella prescrizione e nella gestione degli antibiotici. Alcuni studi condotti nei Paesi a

basso e medio reddito hanno anche dimostrato che gli operatori sanitari della comunità, le infermiere, le donne del villaggio e altri hanno importanti ruoli. I team di AS sono incaricati di implementare programmi di Stewardship in un contesto specifico (ospedale, comunità, strutture di lungodegenza) o talvolta in diversi contesti, utilizzando un approccio intersettoriale<sup>85</sup>.

Nonostante la dimostrata importanza dei team di AS nel migliorare la gestione delle infezioni, essi rimangono sottodimensionati o inesistenti nella maggior parte dei paesi e, quando esistono, tendono ad essere concentrati negli ospedali, anche se la grande maggioranza degli antibiotici viene prescritta nella comunità. Alcuni Paesi hanno implementato misure regolatorie che rendono obbligatori i team di Stewardship negli ospedali (ad esempio Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Paesi Bassi, Norvegia, Regno Unito e Stati Uniti), ma anche questi requisiti non vengono sempre applicati nella pratica clinica<sup>86</sup>.

Sono necessarie due azioni principali per soddisfare le esigenze di risorse umane per la Stewardship in tutti i Paesi; in primo luogo, c'è bisogno di standard di personale (ad esempio, numero FTE pro capite), basati sull'elenco delle azioni principali che i team di Stewardship devono implementare. In secondo luogo, è necessario un meccanismo di finanziamento sostenibile per garantire che gli esperti di Stewardship vengano impiegati e abbiano tempo da dedicare al loro compito. Norme e standard internazionali accettati per i professionisti della prevenzione e del controllo delle infezioni (per numero di posti letto in ospedale) sono stati sviluppati e implementati in alcuni Paesi ad alto reddito, anche se ad oggi c'è ancora molta eterogeneità a livello globale. Una recente revisione della letteratura ha concluso che "un efficace programma di controllo delle infezioni in un ospedale di cura acuta deve includere come standard minimo almeno un'infermiera dedicata al controllo delle infezioni specificatamente formata ogni 250 posti letto e un medico dedicato esperto nel controllo delle infezioni"<sup>87</sup>. Solo pochi paesi hanno stabilito standard di personale per i team di Stewardship, e questi dati esistono solo per gli ospedali. Le "Proposte per le linee guida dell'Unione Europea sull'uso prudente degli antimicrobici negli esseri umani" del 2016 del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) hanno raccomandato il supporto salariale ed il tempo dedicato alle attività di AS negli ospedali, ad esempio 2-6 FTE ogni 1000 posti letto di cure acute, basandosi su un consenso di esperti e citando le raccomandazioni francesi e austro-tedesche. Esperti americani hanno recentemente suggerito 2 medici specialisti in malattie infettive FTE e 1 farmacista clinico FTE addestrato in malattie infettive per ogni 1000 posti letto di cure acute negli ospedali degli Stati Uniti<sup>88</sup>.

La necessità di un meccanismo di finanziamento globale per formare le risorse umane sull'AS, per la prevenzione delle infezioni e per altre misure non legate allo sviluppo di farmaci è stata evidenziata, ma resta ancora vaga. Sebbene sia maggiormente percepita nei Paesi a basso e medio reddito, potrebbe invece essere pertinente per tutti i Paesi, poiché spesso manca il tempo adeguato e garantito per le attività di Stewardship. Il ruolo del finanziamento sarebbe quello di formare i professionisti sanitari di base e fornire personale di supporto essenziale (ad esempio personale amministrativo e di supporto dati). Il finanziamento per l'AS non dovrebbe derivare dai presunti risparmi sui costi derivanti dalla riduzione delle spese per i farmaci, ma dovrebbe essere parte integrante della spesa per la sicurezza dei pazienti e della qualità dell'assistenza sanitaria<sup>89</sup>.

### **5.3.2 Approccio multidisciplinare**

I membri principali di un team multidisciplinare di Stewardship antimicrobica includono sicuramente un medico di malattie infettive e un farmacista clinico con formazione in malattie infettive: essi dovrebbero essere remunerati per il loro ruolo. In una review di 31 studi che hanno valutato l'impatto degli specialisti infettivologi sull'uso di antibiotici negli ospedali, Pulcini et al. hanno riscontrato che l'intervento dello specialista ha portato ad un miglioramento significativo nella prescrizione di antibiotici e ad una diminuzione nel consumo di antibiotici<sup>90</sup>.

A completamento del team sono fondamentali anche un microbiologo clinico, un epidemiologo ospedaliero, professionista nel campo dell'*infection control* e uno specialista per il sistema informatico. Poiché la Stewardship antimicrobica è una componente importante della sicurezza del paziente, ed è considerata una funzione del personale medico, il programma è solitamente diretto da un medico di malattie infettive o co-diretto da un medico di malattie infettive e da un farmacista clinico con formazione in malattie infettive. Il sostegno e la collaborazione dell'amministrazione ospedaliera, della direzione del personale medico e dei fornitori locali nello sviluppo e nel mantenimento dei programmi di AS sono essenziali. È inoltre auspicabile che i programmi di AS funzionino sotto l'egida della garanzia di qualità e della sicurezza del paziente.

La sorveglianza computerizzata può facilitare una buona Stewardship grazie al monitoraggio dei modelli di resistenza antimicrobica e all'identificazione delle infezioni nosocomiali e degli eventi avversi da farmaci.



Inoltre, molto importante, il laboratorio di microbiologia clinica svolge un ruolo fondamentale nella Stewardship antimicrobica, fornendo dati di colture e suscettibilità specifici per il paziente in modo da ottimizzare la terapia individuale e garantendo assistenza nel controllo delle infezioni grazie alla sorveglianza degli organismi resistenti e all'indagine epidemiologica dei focolai.

È infine essenziale il supporto amministrativo dell'ospedale per l'infrastruttura necessaria a misurare l'uso degli antimicrobici e a tracciarne l'uso su base continuativa.

### **5.3.3 Formazione**

Nei programmi di AS devono essere previsti dei momenti di formazione del personale, anche non specialistico in malattie infettive, riguardo alle corrette pratiche di terapia antibiotica.

Bisogna fornire indicazioni chiare, semplici ed immediate, ad esempio:

- una terapia antibiotica deve essere intrapresa solo in caso di fondato sospetto di infezione batterica o in caso di infezione batterica comprovata;
- i campioni clinici per eventuali esami colturali devono essere raccolti prima dell'inizio della terapia antibiotica;
- in caso di infezioni gravi che pongono il paziente in pericolo di vita, la terapia antibiotica empirica non deve essere ritardata (in caso di shock settico la terapia antibiotica empirica va tassativamente instaurata entro un'ora);
- nella scelta della terapia antibiotica da instaurare bisogna anche tenere conto delle caratteristiche del singolo paziente, soprattutto per quanto riguarda eventuali allergie, storia microbiologica e condizioni fisiopatologiche;
- nella scelta di una terapia antibiotica empirica bisogna privilegiare la molecola che consenta la copertura dei probabili agenti patogeni e a spettro ristretto;
- nella prescrizione e nella somministrazione dell'antibiotico scelto è fondamentale rispettare dose, frequenza, modalità di somministrazione ed effettuare, se previsti, i monitoraggi delle concentrazioni plasmatiche (TDM);
- la terapia antibiotica empirica dev'essere sospesa immediatamente qualora sia riconosciuta un'etiologia non infettiva del quadro clinico;
- la terapia antimicrobica dev'essere rivalutata quotidianamente allo scopo di effettuare sospensione, de-escalation e semplificazione in relazione all'evoluzione clinica e al risultato delle indagini microbiologiche<sup>91</sup>.

### 5.3.4 Programmazione degli interventi e strategie

Esistono diverse strategie di implementazione dei programmi di Stewardship negli ospedali per acuti, e si dividono in due categorie: le *front-end strategies* e le *back-end strategies*.

Le *front-end strategies* riguardano l'intero ospedale e comprendono un programma deliberato dal Direttore Generale con l'implementazione di nuove linee guida basate sulle resistenze locali, modifica delle politiche prescrittive, definizione del prontuario, nuovi percorsi per i trattamenti e/o le profilassi.

Le *back-end strategies* invece agiscono a livello del singolo reparto e comprendono la revisione delle prescrizioni di antibiotici ed eventuale aggiustamento della posologia e/o modifica della via di somministrazione (in base ad esempio all'indicazione, al BMI, alla funzionalità renale, TDM, allergie), attività di audit e feedback diretto ai medici prescrittori.

Esistono due *core strategies*, entrambe proattive, che costituiscono la base di un programma di Stewardship antimicrobica. Queste strategie non sono mutualmente esclusive.

- Strategie persuasive: queste comprendono audit clinici con momenti di formazione e feedback. La verifica prospettica dell'uso di antimicrobici con interazione diretta e feedback al prescrittore, eseguita da un medico infettivologo o da un farmacista clinico con formazione in malattie infettive, può portare a una riduzione dell'uso inappropriato di antimicrobici. I vantaggi includono il mantenimento dell'autonomia dei medici prescrittori grazie ad una loro migliore formazione, aumento di visibilità del programma di AS con miglioramento delle relazioni professionali, possibilità di revisionare la terapia empirica e di raggiungere una migliore appropriatezza della terapia mirata, possibilità di influenzare e potenziare le strategie di *de-escalation* e stop terapeutico. Tra gli svantaggi, invece, si annoverano un'alta intensità di lavoro, un non immediata riduzione nel consumo di antibiotici e un'incertezza nel successo di queste strategie, in quanto molto dipende da come viene comunicato il feedback ai prescrittori e dalle relazioni fra gli operatori.
- Strategie restrittive: comprendono restrizione del prontuario ed autorizzazione dal team di AS alla prescrizione di antibiotici. I vantaggi di queste strategie comprendono una riduzione pressoché immediata e significativa nell'utilizzo e nei costi degli antimicrobici, la certezza di una terapia empirica ottimale, una risposta rapida alla carenza di antibiotici e l'affidamento diretto al gruppo di AS dell'uso degli antibiotici. Tra gli svantaggi, invece, si riconoscono la perdita di autonomia del

medico prescrittore, il possibile ritardo nell'inizio della terapia, lo scarso effetto sulla terapia mirata, sulla de-escalation e sullo stop della terapia, la necessità importante di risorse e infine, inevitabilmente, ci sarà un potenziale di variazione della consulenza a seconda del consulto dei membri del team<sup>92</sup>.

I programmi di AS in ospedale, per essere efficaci, hanno bisogno di unire diverse linee d'intervento che comprendano strategie persuasive e strategie restrittive.

Oltre alle succitate core strategies, nei programmi di AS risultano di fondamentale importanza anche le cosiddette *additional strategies*, che comprendono numerosi interventi:

- *Duration*. Numerosi studi mostrano che ridurre la durata della terapia antibiotica possa portare ad una riduzione dello sviluppo di resistenza senza compromettere l'outcome del paziente<sup>93</sup>. La maggior parte delle linee guida suggeriscono quindi ai team di AS di promuovere terapie antibiotiche della minore durata possibile<sup>94</sup>. Secondo uno studio del 2018, però, la pratica di consigliare una terapia il più breve possibile non era diffusa come sperato: l'indagine ha mostrato che la maggior parte dei team di AS non consigliava ai prescrittori la durata più breve possibile della terapia antibiotica in molti scenari clinici diversi. Tuttavia, la metà di loro era disposta a ridurre tale durata. L'implementazione di una strategia per ridurre la durata delle terapie deve innanzitutto prevedere la formazione dei membri della Stewardship antibiotica e lo studio dell'impatto delle durate fisse nelle linee guida<sup>95</sup>.
- *De-escalation* della terapia basata sui risultati delle colture. Nella maggior parte delle infezioni, dopo aver eseguito eventuali prelievi per esami colturali, si comincia una terapia empirica che può anche comprendere più farmaci. La strategia di *de-escalation* prevede, una volta ricevuti gli esiti degli esami colturali, di interrompere la somministrazione di farmaci non necessari.
- *Dose-optimization*. Si è visto infatti come, per certi farmaci, le stesse dosi somministrate in tempi di infusione diversi possano portare a risultati diversi<sup>96</sup>.
- *Step-down antibiotic therapy*, ovvero si consiglia, appena possibile, lo switch alla terapia orale. I tempi dello switch dipendono dalla gravità dell'infezione e dalle comorbidità del paziente. Gli studi dimostrano che, nel momento in cui le condizioni del paziente consentono lo *switch*, non si hanno significative differenze in termini di outcome fra terapia orale ed intravenosa, ma quest'ultima si associa ad un più lungo ricovero ospedaliero<sup>97</sup>. Per quanto riguarda le batteriemie da *Staphylococcus aureus*,

non ci sono linee guida universali che indichino quando effettuare lo *switch*, ma le condizioni necessarie per farlo sono assenza di coinvolgimento del SNC ed assenza di batteriemia persistente<sup>98</sup>.

- *Antibiotic cycling*, si veda Paragrafo 2.3;
- esecuzione di antibiogrammi;
- terapie antibiotiche di combinazione;
- *information technologies*: i sistemi computerizzati di supporto (CDSS) per la Stewardship antibiotica potrebbero infatti aiutare i medici a prescrivere in modo appropriato gli antibiotici. Le evidenze però sono scarse e, secondo uno studio svizzero del 2022 (si veda Paragrafo 6.1.1), un intervento multimodale computerizzato di gestione degli antibiotici non ha ridotto significativamente l'uso complessivo di antibiotici.

### **5.3.5 Monitoraggio (audit), sorveglianza e feedback con restituzione**

Riguardo questo punto, esistono diversi tipi di indicatori suggeriti per standardizzare e rendere confrontabili nel tempo i diversi obiettivi che ci si pone nei programmi di AS.

Gli indicatori possono essere di tipo quantitativo, ad esempio:

- consumi di antibiotici sistemici in DDD/100 giornate di degenza;
- consumi di fluorchinoloni in DDD/100 giornate di degenza;
- consumi di carbapenemi in DDD/100 giornate di degenza;
- consumi di antibiotici di nuova generazione per il trattamento da infezioni di microrganismi MDR in DDD/100 giornate di degenza;
- spesa per antibiotici;
- distribuzione percentuale delle prescrizioni per classe di antibiotico;
- percentuale di pazienti trattati con antibiotici sistemici.

Come indicatori di performance troviamo invece:

- presenza di un piano di programmazione annuale approvato dalla Direzione;
- quantificazione del personale dedicato in numero di FTE/1000 posti letto;
- disponibilità di linee guida ufficialmente adottate;
- disponibilità di un sistema di prescrizione informatizzato in degenza su tutte o su parte delle Unità Operative;
- predisposizione di report aziendali sull'uso degli antibiotici e sulle resistenze con cadenza semestrale o annuale.

Esistono poi anche indicatori qualitativi (es. conformità alle linee guida aziendali per il trattamento di specifiche infezioni) ed indicatori di esito (es. mortalità relata all'infezione, durata dell'ospedalizzazione, tasso di re-ospedalizzazione, AMR ed infezioni da *Clostridium difficile*).

## 5.4 La classificazione AWaRe

L'OMS ha recentemente pubblicato il manuale sugli antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve). Questo fornisce indicazioni specifiche sull'uso empirico degli antibiotici con una forte enfasi sul quadro AWaRe, che si concentra sul rischio di sviluppo della resistenza associato all'uso dei diversi antibiotici. Le raccomandazioni presenti nel libro coprono 34 infezioni comuni nella cura primaria e ospedaliera sia per bambini che per adulti. Il libro mette anche in evidenza la non somministrazione di antibiotici se questo è l'approccio più sicuro per il paziente.

La categoria "Access" comprende gli antibiotici di scelta per le 25 infezioni più comuni ed include penicilline, cefalosporine di I generazione, aminoglicosidi, sulfamidici ed altri. Questi farmaci dovrebbero essere sempre disponibili, ad un prezzo accessibile e di qualità certificata. L'uso di questa categoria di antibiotici riduce il rischio di resistenza perché comprende farmaci a spettro più limitato che sono, inoltre, più economici, in quanto disponibili in formulazioni generiche.

La categoria "Watch" include la maggior parte degli antibiotici importanti ad elevata priorità e criticità (cefalosporine di II e III generazione, carbapenemici, fluorchinoloni, macrolidi, vancomicina, ecc), per l'impiego sia sull'uomo che nella medicina veterinaria. Questi antibiotici sono raccomandati solo per indicazioni specifiche e limitate.

Gli antibiotici della categoria "Reserve" (betalattamine/inibitore beta lattamasi, oxazolidinoni, tigeciclina, antibiotici long acting, aztreonam, ecc) dovrebbero avere un uso limitato solo a casi molto selezionati in cui un'infezione viene confermata o sospettata di essere causata da patogeni multi-resistenti, o quando tutti gli altri antibiotici hanno fallito. L'obiettivo dell'OMS è aumentare la proporzione di consumo globale di antibiotici Access almeno al 60% del consumo totale<sup>99</sup>.

## 6. Esempi di programmi computerizzati attivi di AS

Negli ultimi decenni le tecnologie informatiche sono diventate componenti essenziali della medicina moderna e hanno avuto un impatto significativo sull'erogazione dell'assistenza

sanitaria. Le cartelle cliniche elettroniche oggi incorporano solitamente sistemi di inserimento computerizzato degli ordini del medico (computerised physician order entry, CPOE) che non solo assicurano la tracciabilità e la documentazione delle prescrizioni, ma possono anche incorporare sistemi computerizzati di supporto alle decisioni (computerised decision support systems, CDSS) che aiutano i medici e gli altri operatori sanitari a ottimizzare il loro processo decisionale. I CDSS offrono la possibilità di integrare le informazioni disponibili per gli operatori sanitari con raccomandazioni specifiche per il paziente e aggiornamenti basati sulle evidenze scientifiche. È stato dimostrato che i CDSS riducono gli errori medici, aumentano l'aderenza alle linee guida e, in ultima analisi, aumentano la sicurezza dei pazienti<sup>100</sup>.

## **6.1 Lo studio COMPASS**

Nel contesto del COMPuterized Antibiotic Stewardship Study (COMPASS), finanziato con fondi pubblici, sono stati sviluppati e implementati due CDSS per le prescrizioni di antimicrobici integrati nelle cartelle cliniche elettroniche di due ospedali pubblici in Svizzera. Lo strumento COMPASS è un CDSS sviluppato nel contesto dello studio COMPASS, uno studio di superiorità randomizzato a cluster, a bracci paralleli, in aperto, volto a valutare l'efficacia di un intervento di Stewardship antimicrobica computerizzato multimodale. Il CDSS COMPASS è stato sviluppato tra il 2017 e il 2018 e implementato nel 2018 in tre ospedali in Svizzera: l'Ospedale Universitario di Ginevra e due Ospedali Regionali Ticinesi. Le cartelle cliniche elettroniche di tutti e tre gli ospedali offrono la flessibilità di sviluppare nuovi componenti come i CDSS integrati direttamente nel CPOE. Il CDSS COMPASS fornisce indicazioni ai medici per la gestione clinica dei pazienti ricoverati. Quando prescrivono antimicrobici nei reparti di degenza, i medici devono scegliere l'indicazione per ogni antimicrobico; successivamente vengono fornite raccomandazioni terapeutiche specifiche per l'indicazione, basate sulle linee guida locali. Dopo tre giorni di terapia, i medici ricevono una richiesta di valutazione autonoma della prescrizione. Come parte dell'intervento dello studio COMPASS, i medici che lavorano nei reparti in cui è stato implementato il CDSS hanno ricevuto un feedback trimestrale sui dati qualitativi relativi all'uso di antibiotici dal CDSS<sup>101</sup>.

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare la differenza nell'uso complessivo di antibiotici sistemici misurata in giorni di terapia (DOT) sulla base dei dati di somministrazione dei farmaci registrati elettronicamente. Gli obiettivi secondari

comprendono indicatori quantitativi e qualitativi sull'uso di antimicrobici, esiti clinici, esiti microbiologici, esiti economici e soddisfazione degli utenti<sup>102</sup>.

### **6.1.1 Risultati dello studio COMPASS**

In questo ampio studio multicentrico, che ha coinvolto più di 20.000 pazienti in tre ospedali, l'implementazione di un intervento computerizzato multimodale per migliorare le prescrizioni antimicrobiche non ha portato a una diminuzione statisticamente significativa dell'uso di antibiotici. Tuttavia, il passaggio dalla terapia endovenosa a quella orale si è verificato più frequentemente nel gruppo CDSS.

I fattori che hanno contribuito alla non differenza significativa sono dovuti probabilmente ad un insufficiente utilizzo del CDSS, ad un setting di cure con uso di antibiotici relativamente basso e ad un ritardo fra l'ammissione in reparto ed il primo uso del CDSS. Gli elementi chiave per massimizzare e rendere utile l'adozione di questi sistemi sembrano però essere i miglioramenti nel design dell'interfaccia con l'utente, rendere obbligatorio un processo di rivalutazione della terapia e l'integrazione con i dati del laboratorio di microbiologia. Un altro fattore potenzialmente in grado di compromettere i risultati è stato il fatto che il processo di rivalutazione è stato lasciato opzionale per il prescrittore. Soprattutto per motivi di sicurezza, il processo di rivalutazione è stato progettato in modo che non scattasse l'ordine di interruzione automatica se il ritardo previsto per la rivalutazione (tre giorni) fosse stato superato<sup>103</sup>.

## **6.2 Il software DigitalAMST<sup>TM</sup>**

Nel 2018, la Divisione di Malattie Infettive e Medicina Tropicale della Facoltà di Medicina dell'Ospedale Siriraj (Università Mahidol, Thailandia) ha sviluppato e implementato l'applicazione DigitalAMST<sup>TM</sup>. DigitalAMST<sup>TM</sup> è un'applicazione per cellulari, offline, pronta all'uso, per il personale sanitario del Siriraj Hospital. Questa applicazione viene utilizzata per scegliere un regime antibiotico empirico per quattro infezioni comuni specifiche (batteriemie, polmoniti, infezioni del tratto urinario e infezioni della pelle e dei tessuti molli), sulla base delle linee guida aziendali esistenti per il personale sanitario dell'ospedale Siriraj. L'utente deve inserire solo tre importanti fattori relativi al paziente: la stratificazione del rischio del paziente (ammissione al reparto generale o all'unità di terapia intensiva), il rischio di acquisizione di patogeni multi-resistenti ai farmaci e il sito sospetto di infezione. Dopo che l'utente ha inserito questi tre fattori, l'applicazione suggerisce il regime di prima linea e

un regime alternativo di terapia antimicrobica empirica. Prima del progetto DigitalAMST<sup>TM</sup>, oltre alle linee guida dell'ospedale, sono stati implementati anche alcuni interventi di AS come programmi di educazione, antibiogrammi personalizzati, programmi di valutazione dell'uso dei farmaci e pre-autorizzazione alla somministrazione degli antibiotici.

Il software è stato valutato mediante uno studio trasversale il cui obiettivo primario era quello di determinare i risultati dell'implementazione di DigitalAMST<sup>TM</sup> nella scelta della terapia antimicrobica empirica per queste quattro comuni infezioni sito-specifiche, utilizzando la decisione dell'infettivologo come *gold standard*. L'obiettivo secondario era invece quello di determinare i limiti dell'utilizzo dell'applicazione e di conseguenza migliorarne l'implementazione. I regimi antimicrobici sono stati recuperati da quattro fonti: (1) il regime antimicrobico che il paziente idoneo ha ricevuto al momento del ricovero (regime WARD), (2) il regime antimicrobico raccomandato dall'applicazione DigitalAMST<sup>TM</sup> come terapia antimicrobica empirica (regime APP), (3) il regime antimicrobico raccomandato dall'infettivologo come terapia empirica prima che i risultati microbiologici fossero disponibili (regime Emp-ID) e (4) il regime antimicrobico raccomandato dall'infettivologo come terapia definitiva dopo la disponibilità dei risultati microbiologici (regime Def-ID). La percentuale di concordanza è stata calcolata eseguendo un confronto a coppie di ciascuna infezione sito-specifica: (1) il regime WARD e il regime APP, (2) il regime APP e il regime Emp-ID, (3) il regime APP e il regime Def-ID e (4) il regime WARD e il regime Emp-ID. La percentuale di accordo tra il regime APP e il regime Emp-ID è stata considerata la concordanza dell'applicazione, ovvero l'esito primario.

I risultati dello studio hanno rivelato che DigitalAMST<sup>TM</sup> hanno fornito una percentuale di accordo accettabile in quasi tutti i siti dell'infezione indice (85,7% nel gruppo delle batteriemie, 78,6% nel gruppo delle infezioni del tratto urinario e 85,2% nel gruppo delle infezioni della pelle e dei tessuti molli) ad eccezione della polmonite (59,1%), quando si è utilizzata la raccomandazione dell'infettivologo come *gold standard*. Sebbene la percentuale di accordo tra il regime APP e il regime Emp-ID non abbia raggiunto il 100%, la percentuale di accordo è stata significativamente superiore a quella del regime WARD e del regime Emp-ID. Inoltre, la percentuale di accordo tra il regime APP e il regime Def-ID era simile a quella tra il regime Emp-ID e il regime Def-ID in tutti i siti di infezione. Ciò suggerisce che il regime APP può fornire benefici paragonabili a quelli ottenuti con la raccomandazione di uno specialista infettivologo.<sup>104</sup>



### 6.3 Un programma di AS nel contesto chirurgico: l'EPIC trial

L'uso inappropriato di antimicrobici, compreso l'uso non necessario, l'uso eccessivo rispetto al dosaggio o alla durata e l'uso improprio di antimicrobici ad ampio spettro, costituisce un problema nell'assistenza chirurgica. Sebbene sia stata stabilita una forte associazione tra uso inappropriato di antibiotici ed esiti chirurgici avversi<sup>105</sup> e siano state elaborate linee guida basate sull'evidenza per informare i chirurghi sulle pratiche migliori, l'aderenza a queste linee guida nella pratica clinica rimane scarsa<sup>106</sup>. L'uso di antimicrobici in chirurgia avviene generalmente attraverso un processo di collaborazione tra i membri dell'équipe chirurgica. Pertanto, le decisioni sono influenzate dal contesto sociale, come la gerarchia all'interno del team e le relazioni interpersonali tra i membri del team<sup>107</sup>.

Utilizzando un programma di AS, è stato condotto lo studio Evaluate the Potential Impact of Computerized Antimicrobial Stewardship Intervention (EPIC), uno studio controllato in aperto e randomizzato a cluster per valutare l'efficacia e la sicurezza del sistema nel ridurre l'uso inappropriato di antimicrobici nei pazienti sottoposti a interventi cardiovascolari. Lo studio EPIC è stato condotto presso l'ospedale Fuwai (Cina), specializzato nella cura di pazienti con malattie cardiovascolari e con un volume annuale di interventi chirurgici di circa 15.000 unità; le équipe chirurgiche idonee sono state suddivise in modo casuale in gruppi di intervento e di controllo in un rapporto di 1:1. Il sistema di intervento, che comprende uno strumento di supporto decisionale basato su linee guida, uno strumento di report settimanale delle prestazioni e un sistema di feedback in tempo reale, è stato integrato con i sistemi di prescrizione dei medici. Il sistema di intervento ha valutato la prescrizione in base ai dati clinici (manifestazioni cliniche, esami del sangue di routine, radiografia del torace e risultati microbiologici) e alle regole di base (storia di allergia ai farmaci, creatinina sierica, incompatibilità con i farmaci, ecc.) Sulla base della giustificazione della prescrizione, il sistema ha fornito diverse funzioni volte a ridurre l'uso inappropriato di antimicrobici sia a scopo profilattico che terapeutico.

Gli obiettivi primari erano verificare l'uso di antimicrobici in ospedale, misurato in giorni di terapia (DOT), *defined daily dose* (DDD) e durata della terapia (LOT) per 1000 giorni-paziente.

Gli obiettivi secondari includevano DOT, DDD e LOT per ricovero, rischio di uso inappropriato di antimicrobici, misure di sicurezza a 30 giorni e durata della degenza/costi. Sono state osservate notevoli differenze nell'uso di antimicrobici tra i gruppi di intervento e di controllo. Per DOT, DDD e LOT per 1000 giorni-paziente il gruppo di intervento è

risultato significativamente inferiore al gruppo di controllo. Il gruppo di intervento ha dimostrato riduzioni relative, del 14,2%, 18,7% e 11,9% per i 3 esiti, rispettivamente. Inoltre, i DOT, le DDD e i LOT per ricovero nel gruppo di intervento erano significativamente inferiori rispetto a quelli del gruppo di controllo. Il rischio di uso inappropriato di antibiotici è diminuito del 23,9% per i pazienti del gruppo di intervento<sup>108</sup>.

## **7. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025**

Il nuovo documento “Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025” nasce con l'obiettivo di fornire al Paese le linee strategiche e le indicazioni operative per affrontare l'emergenza dell'antibiotico-resistenza (ABR) nei prossimi anni, seguendo un approccio multidisciplinare e una visione *One Health*, promuovendo un costante confronto in ambito internazionale e facendo al contempo tesoro dei successi e delle criticità del precedente piano nazionale 2017-2021.

Il PNCAR si articola in quattro aree orizzontali di supporto a tutte le tematiche:

- formazione;
- informazione, comunicazione e trasparenza;
- ricerca, innovazione e bioetica;
- cooperazione nazionale ed internazionale;

e tre pilastri verticali dedicati ai principali interventi di prevenzione e controllo dell'antibiotico-resistenza nel settore umano, animale e ambientale:

- sorveglianza e monitoraggio integrato dell'ABR, dell'utilizzo di antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e monitoraggio ambientale;
- prevenzione delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi;
- uso appropriato degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.

La strategia nazionale di contrasto all'ABR definisce inoltre sei obiettivi generali per ridurre l'incidenza e l'impatto delle infezioni resistenti agli antibiotici:

1. rafforzare l'approccio *One Health* anche attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell'ABR e dell'uso di antibiotici, e prevenire la diffusione di ABR nell'ambiente;
2. rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario;
3. promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da microrganismi resistenti in ambito umano e animale;
4. promuovere innovazione e ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni resistenti agli antibiotici;
5. rafforzare la cooperazione nazionale e la partecipazione dell'Italia alle iniziative internazionali nel contrasto all'ABR;
6. migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali sul contrasto all'ABR.

La strategia nazionale di contrasto all'antibiotico resistenza adotta un approccio inclusivo basato sulla partecipazione attiva alle azioni di governo da parte delle autorità competenti e degli attori interessati (stakeholders), a vari livelli: nazionale, regionale e locale<sup>109</sup>.

## **7.1 Sorveglianza e monitoraggio**

La sorveglianza dell'ABR è finalizzata a monitorare la diffusione e l'evoluzione dei batteri resistenti agli antibiotici, che possono causare infezioni sia negli esseri umani che negli animali. Questo strumento permette di definire le dimensioni e le caratteristiche del problema, guidare gli interventi, monitorare i progressi utilizzando indicatori specifici e identificare tempestivamente eventi sentinella ed epidemie. Tra gli strumenti più efficaci per promuovere la qualità dell'assistenza sanitaria, monitorare e contenere il fenomeno delle ICA, vi è la definizione di sistemi di sorveglianza che siano in grado di fornire informazioni complete e accurate in tempi rapidi.

Il monitoraggio del consumo di antibiotici, sia nell'ambito umano che veterinario, riveste un ruolo fondamentale, poiché l'uso indiscriminato degli antibiotici è la principale causa della comparsa e diffusione di microrganismi resistenti, compromettendo l'efficacia di tutte le classi di antibiotici. I sistemi di monitoraggio dovrebbero consentire non solo il controllo dei livelli di consumo, ma anche l'analisi dell'appropriata prescrizione degli antibiotici. In termini di consumo, l'Italia risulta essere una delle nazioni con consumi più elevati, sia nel settore umano che veterinario, se confrontata con gli altri paesi europei<sup>110</sup>.

### **7.1.1 La sorveglianza dell'ABR in ambito umano e veterinario**

I dati generati attraverso la sorveglianza rivestono un'importanza cruciale nel guidare le strategie di contenimento dell'antibiotico-resistenza e valutare il loro impatto. Essi forniscono informazioni chiave per orientare la scelta delle terapie antibiotiche empiriche sia in ambito clinico che veterinario, consentendo di adottare approcci mirati ed efficaci. Inoltre, questi dati sono preziosi anche per indirizzare le strategie di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici, favorendo la scoperta di nuove terapie e soluzioni per contrastare l'emergenza dell'antibiotico-resistenza. La sorveglianza rappresenta quindi uno strumento essenziale per affrontare questa sfida globale in modo efficace ed evidence-based. Le sorveglianze nazionali dell'ABR attive in Italia nel settore umano sono la sorveglianza dell'ABR (AR-ISS)<sup>111</sup> e la sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)<sup>112</sup>, entrambe coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Nel settore veterinario italiano sono attuate già da tempo, nell'ambito del "Piano di monitoraggio armonizzato sulla resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonosici e commensali", attività di monitoraggio dell'ABR negli animali da reddito e in carni derivate. Il piano di monitoraggio armonizzato sulla resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonosici e commensali si applica agli animali da produzione alimentare, come polli, tacchini, suini e bovini di età inferiore a 1 anno, nonché agli alimenti derivati da essi, inclusi anche quelli importati. Questo piano fornisce stime accurate sulla prevalenza dell'antibiotico-resistenza negli agenti batterici zoonosici come *Salmonella* spp. e *Campylobacter jejuni/Campylobacter coli*<sup>113</sup>, nonché nei batteri commensali-opportunisti come *Escherichia coli* e altri Enterobatteri indicatori e produttori di enzimi a spettro esteso di beta-lattamasi (ESBL/AmpC) e carbapenemasi.

Tuttavia, a differenza di quanto avviene negli animali da reddito, al momento non esiste un sistema di monitoraggio rappresentativo e armonizzato per l'antibiotico-resistenza negli animali da compagnia nell'Unione Europea. Questo sottolinea la necessità di sviluppare strategie di sorveglianza anche per gli animali da compagnia al fine di ottenere una visione completa e accurata della diffusione dell'antibiotico-resistenza in tutti i settori legati all'uso degli antibiotici negli animali. Anche in Italia, come in altri Paesi, sono stati realizzati studi a carattere locale o regionale con approcci e rappresentatività diversi, utilizzando isolati da campioni diagnostici<sup>114</sup>. Da questi studi è emersa la diffusione, tra gli animali da compagnia, di patogeni multi-resistenti simili a quelli identificati nell'uomo, come Gram-negativi

produttori di beta-lattamasi a spettro esteso ESBL, beta-lattamasi tipo AmpC o carbapenemasi, dimostrando la presenza di un problema sanitario emergente<sup>115</sup>.

Ad oggi, una completa integrazione tra la sorveglianza dell'ABR in ambito umano e quella in ambito veterinario risulta difficile da realizzare in quanto nei due settori vi sono normative diverse, finalità diverse, protocolli e flussi di dati diversi. Tuttavia, l'integrazione tra le sorveglianze è già avanzata a livello europeo per i patogeni zoonosici e, più limitatamente, per gli *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)<sup>116</sup>.

Un monitoraggio specifico dovrebbe essere attuato per verificare la circolazione e lo scambio di cloni di microrganismi multi-resistenti, e/o di determinanti di resistenza, tra il settore veterinario e il settore umano, relativamente non solo ai patogeni zoonosici ma anche a microrganismi che sono considerati indicatori nelle produzioni zootecniche ed importanti patogeni nel settore umano, quali *Escherichia coli* produttori di ESBL<sup>117</sup>/AmpC o di carbapenemasi, MRSA, enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE).

La valutazione della capacità di penetrazione di questi microrganismi dalle filiere produttive alla comunità umana può fornire informazioni cruciali sull'eventuale trasferimento di antibiotico-resistenza dalla medicina veterinaria a quella umana.

### **7.1.2 La sorveglianza del consumo di antibiotici**

In termini di consumo nel confronto europeo, l'Italia è una delle nazioni che registra i consumi di antimicrobici più elevati sia nel settore umano che veterinario. Nel settore umano, questo è vero sia in ambito territoriale che ospedaliero<sup>118</sup>.

Le stime del consumo di antibiotici in Italia, come riportato dal sistema di sorveglianza dell'ECDC, indicano che nel 2020 il consumo di antibiotici per via sistemica a livello territoriale è stato di 16,5 Dosi Definite Giornaliere (DDD) per 1000 abitanti al giorno, con una differenza del +10% rispetto alla media europea (15,0 DDD/1000 abitanti/die).

Nel contesto ospedaliero, il consumo di antibiotici sistemici è stato di 1,92 DDD/1000 abitanti/die, con una differenza rispetto alla media europea del +22% (1,57 DDD/1000 abitanti/die). Inoltre, in Italia si registra un maggior ricorso, rispetto ad altri paesi europei, a molecole ad ampio spettro anziché a quelle a spettro ristretto, le quali hanno un maggiore impatto sulla diffusione dell'antibiotico-resistenza. Questo può essere un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di resistenza agli antibiotici nel contesto italiano.

Per quanto riguarda il consumo di antibiotici a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nel 2020, esso è stato pari a 13,9 DDD/1000 abitanti/die, includendo sia l'erogazione

territoriale che il consumo ospedaliero. Questi dati evidenziano la necessità di continuare a adottare strategie per il corretto utilizzo degli antibiotici, migliorando la prescrizione appropriata e promuovendo l'uso responsabile degli antibiotici, al fine di ridurre la pressione selettiva sull'emergenza di antibiotico-resistenza<sup>119</sup>.

Circa il 90% del consumo di antibiotici a carico del SSN viene erogato in regime di assistenza convenzionata, confermando che gran parte dell'utilizzo avviene a seguito della prescrizione del Medico di Medicina Generale (MMG) o del Pediatra di Libera Scelta<sup>120</sup>.

L'indicatore utilizzato finora per monitorare il consumo di antibiotici in medicina veterinaria è basato sulla quantità di principio attivo venduta (espressa in mg) per unità di correzione della popolazione animale a rischio (PCU). Questo calcolo tiene conto del numero di animali da allevamento e da carne, sia importati che esportati, e tiene conto del peso della specie/categoria, utilizzando un valore teorico e armonizzato al momento più probabile del trattamento. Una singola PCU rappresenta orientativamente un chilogrammo di peso vivo "a rischio".

Gli obiettivi di questo capitolo del PNCAR sono:

- creare un modello integrato di sorveglianza dell'uso degli antibiotici in ambito umano e veterinario (modello *One Health*) a livello nazionale;
- monitorare l'impatto delle azioni del PNCAR sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici. Nel pratico si cercherà entro il 2025 di ridurre, rispetto al 2022, del 10% (DDD/1000 ab die) il consumo di antibiotici sistemici, del 20% il rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro e a spettro ristretto, del 10% il consumo (DDD/100 giornate di degenza) di carbapenemi e fluorchinoloni in ambito ospedaliero e, infine, di incrementare del 30% la ratio delle prescrizioni amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico.

### **7.1.3 Il monitoraggio ambientale degli antibiotici e dell'ABR**

L'impatto che le attività umane hanno nel diffondere l'Antibiotico-Resistenza (ABR) nell'ambiente rimane ancora poco conosciuto. Allo stesso modo, è molto complesso stabilire quali siano gli effetti sulla salute umana ed animale dell'esposizione continua e cumulativa nel tempo a microrganismi resistenti e residui di antibiotici attraverso la matrice ambientale<sup>121</sup>. È quindi fondamentale attuare un'attività di monitoraggio per meglio comprendere l'entità di questo problema in due precisi contesti: da un lato, infatti, molti antibiotici di origine farmaceutica vengono rilasciati nell'ambiente a seguito di attività

industriali, terapeutiche o di smaltimento e, di conseguenza, possono essere rilevati in acqua e suolo, dove svolgono un ruolo importante nell'accelerazione dello sviluppo, nella stabilizzazione e nella diffusione di batteri resistenti<sup>122,123</sup>; dall'altro lato, attraverso i reflui umani e zootecnici è possibile diffondere nell'ambiente l'ABR, mediata direttamente dalle specie microbiche e/o dai loro geni di resistenza, altrettanto pericolosi per la diffusione di ABR<sup>124,125</sup>. Al fine di aumentare il livello di conoscenza sulla presenza di antibiotici negli ambienti acquatici si propongono due azioni tra loro separate ma complementari: da una parte ricerca di antibiotici e geni di resistenza attraverso il potenziamento della rete nazionale di monitoraggio delle acque superficiali gestito dal Sistema Nazionale a rete per la Protezione dell'Ambiente (SNPA); dall'altro monitorando il sistema fognario potenziando i centri afferenti alla nascente rete di monitoraggio di SARS-CoV-2<sup>126</sup> e allargando le loro competenze anche all'ABR.

Infine, a completamento del quadro, è di fondamentale importanza assicurare l'ampliamento delle conoscenze in termini di emissioni in ambiente di sostanze antibiotiche, di patogeni e di geni di resistenza avviando una ricognizione sulle caratteristiche degli scarichi più significativi derivanti da aziende produttrici di tali sostanze.

## **7.2 Prevenzione e controllo delle infezioni**

Le malattie trasmissibili hanno un impatto importante in termini di sanità pubblica umana e veterinaria, nonché evidenti riflessi sulla sicurezza degli alimenti e dell'ambiente, sia microbiologica che tossicologica, per la diffusione diretta o la dispersione tramite deiezioni o reflui, di patogeni e di resistenze nonché delle sostanze e principi attivi impiegati nelle pratiche terapeutiche<sup>127</sup>. I grossi capitoli di questo pilastro verticale del PNCAR sono sostanzialmente due: le ICA (ambito umano) e le zoonosi (ambito anche veterinario).

### **7.2.1 Prevenzione e controllo delle infezioni e delle ICA in ambito umano**

La prevenzione delle infezioni cosiddette comunitarie si può attuare a livello individuale attraverso comportamenti corretti dal punto di vista igienico, ad esempio con un frequente lavaggio delle mani<sup>128</sup>.

Le attività necessarie per la prevenzione e il controllo delle ICA, invece, sono molto articolate e comprendono ad esempio interventi di ordine procedurale, organizzativo, strutturale, sulla gestione dei dispositivi medici, sulla formazione e informazione del personale e sulla sicurezza delle cure. Attualmente si stima che una quota superiore al 50%

delle ICA possa essere prevenuta<sup>129</sup> e quindi risulta fondamentale intraprendere specifiche azioni di correzione, attraverso ad esempio la formazione e la promozione dell'adesione a pratiche basate sull'evidenza, focalizzandosi soprattutto sulle infezioni per le quali sia stata dimostrata un'elevata frazione prevenibile<sup>130,131</sup>. Il fenomeno dell'AMR e l'insorgenza delle ICA possono essere contrastati, in modo diretto o indiretto, anche attraverso le vaccinazioni<sup>132,133</sup>. L'effetto protettivo diretto si esplica tramite il ricorso a vaccini che proteggono dalle infezioni batteriche, riducendone l'incidenza, limitando il consumo di antibiotici e, in definitiva, anche l'insorgenza e la diffusione di ceppi resistenti<sup>134,135</sup>. L'effetto protettivo indiretto riguarda invece i vaccini per la prevenzione delle infezioni virali, grazie ad una diminuzione delle prescrizioni inappropriate, della necessità di ricorrere agli antibiotici per trattare infezioni batteriche che si sovrappongano all'infezione virale primaria o ancora del numero dei ricoveri<sup>136,137</sup>. Gli obiettivi di questo capitolo del PNCAR sono quindi:

- predisporre un Piano Nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA da condividere con tutte le Regioni e dare continuità alle azioni di supporto, aggiornamento e monitoraggio del Piano;
- individuare gli elementi minimi per l'attuazione dei programmi IPC (*Infection Prevention and Control*) e gli interventi di comprovata efficacia;
- identificare e mettere in atto azioni utili ad attuare l'implementazione del Piano nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA;
- contrastare le infezioni e le ICA attraverso la vaccinazione.

### **7.2.2 Prevenzione delle zoonosi**

Le zoonosi sono infezioni che possono essere trasmesse naturalmente, sia direttamente che indirettamente, tra gli animali e gli esseri umani, con un potenziale impatto significativo sulla salute pubblica umana e veterinaria. Queste infezioni hanno evidenti riflessi sulla sicurezza alimentare e ambientale, sia dal punto di vista microbiologico che tossicologico, a causa della diffusione diretta o della dispersione di patogeni, sostanze chimiche e principi attivi utilizzati nelle pratiche terapeutiche o industriali attraverso le deiezioni o i reflui degli animali infetti. Le zoonosi possono essere di origine alimentare (vale a dire provocate dal consumo di cibi o acque contaminati da microrganismi patogeni) oppure di origine non alimentare (trasmesse da vettori o mediante contatto diretto o stretta vicinanza)<sup>138</sup>.



Il 70% delle malattie infettive umane sono di origine zoonotica e, di queste, il 60% origina da animali selvatici<sup>139,140</sup>. Le zoonosi, nel loro insieme, sono responsabili ogni anno di più di un miliardo di casi di malattia e di milioni di morti nel mondo e, a causa dell'intensificarsi degli scambi commerciali di animali e di prodotti di origine animale tra i vari Paesi, queste malattie stanno acquisendo un'importanza sempre crescente<sup>141</sup>.

L'antibiotico-resistenza rappresenta un significativo rischio potenziale per la trasmissione di agenti patogeni e microrganismi commensali tra animali ed esseri umani. Questi microrganismi colonizzano normalmente la pelle, le mucose e l'apparato intestinale di entrambe le specie. Tuttavia, se esposti a pressioni selettive a causa dell'uso imprudente degli antibiotici, possono sviluppare resistenza e scambiare il proprio materiale genetico con altri microrganismi, anche di specie diverse, amplificando così la trasmissione delle resistenze. Questo fenomeno può avvenire sia nell'uomo che negli animali, aumentando il rischio di diffusione di microrganismi resistenti agli antibiotici tra le diverse popolazioni<sup>142</sup>.

Risulta quindi necessario valutare attentamente il quadro epidemiologico e predisporre misure idonee per ridurre le cause e la diffusione delle malattie infettive, prevenire l'insorgenza di nuovi casi e minimizzare l'impatto di eventuali focolai attraverso l'adozione di misure di biosicurezza, di attività di sorveglianza e monitoraggio delle malattie.

La prevenzione e il controllo delle zoonosi richiedono più che mai un approccio interdisciplinare e olistico orientato alla salute in termini globali, dal momento che il benessere umano, animale e ambientale risultano strettamente interconnessi e partecipano a un equilibrio ecologico molto articolato. Contrastare il cambiamento climatico e conservare ecosistemi integri e in equilibrio consentirebbe, infatti, di prevenire la diffusione di nuove malattie trasmissibili e l'insorgenza di epidemie sia perché la biodiversità regola in modo naturale la presenza dei vettori di queste malattie, sia perché ecosistemi integri non permettono la diffusione di queste malattie negli organismi selvatici e conseguentemente la loro espansione nel contatto con l'uomo e viceversa<sup>143</sup>.

### **7.3 Uso prudente degli antibiotici**

L'utilizzo appropriato degli antibiotici rappresenta un elemento essenziale per il contrasto all'ABR, e questo vale sia in ambito umano sia in ambito veterinario. Risulta inoltre fondamentale garantire una corretta gestione del loro smaltimento, sia di ciò che residua nelle confezioni sia delle confezioni stesse.

### **7.3.1 Uso prudente degli antibiotici in ambito umano**

In questo contesto si inseriscono i programmi di Stewardship antibiotica (AS), intesi come l'insieme di strategie e interventi coordinati al fine di promuovere l'uso appropriato degli antibiotici, il miglioramento degli esiti dei pazienti, la riduzione dell'antibiotico-resistenza. Oggi l'AS è uno dei tre pilastri di un approccio integrato per il rafforzamento dei sistemi sanitari insieme agli interventi di IPC e alle strategie per la sicurezza del paziente.

Un programma nazionale e coordinato di AS è inderogabile e la sua importanza emerge chiaramente anche in situazioni di emergenza sanitaria nazionale quale la pandemia da SARS-CoV-2 per il documentato uso inappropriato degli antibiotici e per le difficoltà di supportare i programmi di prevenzione delle ICA durante il periodo pandemico<sup>144</sup>. Un elemento fondamentale di un programma nazionale di Stewardship antibiotica è rappresentato dalla predisposizione di un documento generale di indirizzo per la strutturazione di un modello di AS che definisca le finalità, gli obiettivi programmatici, gli standard operativi, le attività prioritarie, gli indicatori di processo e di risultato<sup>145</sup>. Questo programma dev'essere inclusivo, interessando quindi tutti gli ambiti di prescrizione degli antibiotici, incluse anche le strutture residenziali per fragili e anziani che rappresentano un ambito particolarmente critico per la diffusione delle resistenze antibiotiche. Gli obiettivi di questo capitolo del PNCAR sono quindi:

- predisporre e promuovere azioni necessarie alla strutturazione di un modello di AS;
- identificare delle aree prioritarie per le raccomandazioni/Linee Guida nazionali sull'uso appropriato di antibiotici;
- promuovere e diffondere nella pratica clinica gli interventi utili a supportare la prescrizione appropriata degli antibiotici. In questo punto viene anche chiaramente specificato di individuare e promuovere tecnologie informatiche per il supporto della prescrizione appropriata a livello ospedaliero e territoriale (alert, sistemi esperti, sistemi di supporto decisionale alla prescrizione da integrare nelle cartelle cliniche informatizzate previste/attuate a livello regionale).

### **7.3.2 Uso prudente degli antibiotici in ambito veterinario**

In alcune produzioni animali italiane, i quantitativi di antibiotici usati, in particolare per via orale e per la somministrazione a un gruppo di animali, risultano tuttora elevati, come evidenziato dai dati di vendite normalizzati dell'ultimo decennio.

Ciò nonostante, negli ultimi anni si è osservato un importante decremento grazie alle strategie adottate, comprese le campagne di informazione e di sensibilizzazione circa l'impatto degli agenti antibiotico-resistenti nei settori veterinario e umano. Infatti, in Italia si è passati da 421,1 mg/ PCU del 2010 a 181,9 mg/PCU nel 2020 in un contesto europeo che nel 2020 riportava una media di 89 mg/PCU<sup>146</sup>.

In Italia, alcune filiere produttive, a fronte della domanda dei consumatori e dei grandi gruppi di distribuzione, hanno investito in infrastrutture e migliorato le buone pratiche di allevamento necessarie per ridurre il ricorso all'uso degli antibiotici durante la produzione: in queste tipologie di allevamento la pressione di selezione è verosimilmente diminuita negli ultimi anni e, grazie a ciò, c'è stato un miglioramento dei dati di monitoraggio dell'ABR<sup>147</sup>. Questi dati sono incoraggianti e dimostrano che diminuendo significativamente le quantità e le modalità di uso degli antibiotici, le prevalenze delle MDR e delle co-resistenze iniziano a diminuire. Tali osservazioni dovrebbero, quindi, favorire l'adozione di strategie generali di riduzione del ricorso agli antibiotici anche in altre linee produttive, mutuandone i principi e declinandoli secondo le specificità delle singole filiere.

Anche il settore degli animali da compagnia non può ritenersi immune da questa emergenza, come dimostra anche la pubblicazione dell'EFSA sui batteri resistenti agli antimicrobici, responsabili di malattie trasmissibili, che costituiscono una minaccia per la salute di cani e gatti<sup>148</sup>. Gli obiettivi di questo capitolo del PNCAR quindi sono:

- ridurre l'uso degli antimicrobici per metafilassi e per profilassi negli animali da produzione di alimenti grazie all'emanazione di decreti, revisione di Linee Guida e sensibilizzazione delle filiere produttive, anche con sostegni economici;
- rafforzare l'uso prudente degli antibiotici negli animali da produzione di alimenti e negli animali da compagnia stilando protocolli, predisponendo nuove Linee Guida e promuovendo campagne di sensibilizzazione sul tema per i medici veterinari.

### **7.3.3 Corretta gestione e smaltimento di antibiotici e materiali contaminati**

Residui di antibiotici, definiti come qualsiasi composto progenitore o metabolita o prodotto di trasformazione, batteri antibiotico-resistenti e geni di resistenza possono essere rilasciati contemporaneamente nei rifiuti, principalmente nelle acque reflue e nei liquami, per quanto concerne gli esseri umani, e nel letame di allevamento e nelle acque per la coltura ittica, per quanto riguarda l'ambito veterinario. La discarica di rifiuti solidi urbani è riconosciuta

come un importante serbatoio di residui di antibiotici e di geni di resistenza agli antibiotici<sup>149,150</sup>.

Pertanto, una corretta gestione dei farmaci, e degli antibiotici in particolare, non può prescindere anche da una corretta gestione dello smaltimento dei materiali contaminati da essi, dovendo quindi comprendere: farmaci scaduti, acque reflue di impianti di produzione di farmaci, acque reflue ospedaliere, fanghi attivi dagli impianti di depurazione e residui provenienti da allevamenti zootecnici e da impianti di acquacoltura<sup>151</sup>.

Gli obiettivi di questo capitolo del PNCAR sono quindi:

- analizzare l'attuale gestione delle rimanenze di quantitativi di antibiotici, in ambito pubblico e privato;
- ottimizzare la disponibilità, la prescrizione e l'utilizzo delle unità posologiche di antibiotici, integrando le linee guida attualmente disponibili a livello regionale o nei diversi ambiti disciplinari medici con apposita sezione dedicata al miglioramento della gestione delle rimanenze di quantitativi di antibiotici in ambito domestico;
- ottimizzazione della gestione e dell'efficienza in merito alla raccolta e allo smaltimento degli antibiotici;
- implementare le conoscenze relative alla concentrazione residuale di antibiotici nell'ambiente e alla correlazione con i livelli di ABR.

## **7.4 I pilastri orizzontali**

Sono le quattro grandi aree di supporto a tutte le tematiche già enunciate nel Paragrafo 7.

### **7.4.1 Formazione *One Health***

La formazione *One Health* è intesa come attività necessaria a rinforzare la collaborazione intersettoriale. Più recentemente, PNRR ha previsto, tra gli investimenti della Missione 6 SALUTE, l'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni ospedaliere per tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali, con circa 150.000 partecipanti entro la fine del 2024 e circa 140.000 entro metà 2026. Sarà promossa la formazione degli operatori in tutti gli ambiti su ABR e prevenzione delle infezioni, compresi i seguenti temi: vaccinazioni, biosicurezza, benessere animale in allevamento e monitoraggio delle resistenze agli antibiotici nelle matrici ambientali.

### **7.4.2 Informazione, comunicazione e trasparenza**

Le istituzioni internazionali hanno evidenziato come gli interventi di informazione e di comunicazione possano svolgere un ruolo fondamentale nel contrasto all'ABR, migliorando la comprensione e la consapevolezza del fenomeno, dal momento che l'uso inappropriato degli antibiotici nei vari Paesi è strettamente correlato al grado di informazione sul loro corretto impiego<sup>152</sup>.

L'attività di comunicazione, di informazione e di trasparenza istituzionale può quindi favorire l'adozione di comportamenti corretti e stimolare la responsabilità del singolo e della collettività nel contribuire attivamente e con azioni concrete al contrasto all'ABR<sup>153</sup>.

### **7.4.3 Ricerca, innovazione e bioetica**

La ricerca sanitaria e l'innovazione nel campo dell'ABR costituiscono un elemento fondamentale nel contrasto all'ABR<sup>154</sup>. Le sfide che devono essere affrontate non si limitano solo allo sviluppo di nuovi antibiotici, ma riguardano anche e soprattutto la diagnostica microbiologica, lo studio dei determinanti delle resistenze e della loro diffusione, l'utilizzo dei vaccini e di possibili approcci alternativi all'uso di antibiotici per tutelare la salute umana e animale, il tutto preservando l'ambiente<sup>155</sup>.

Per contrastare l'ABR è opportuno evitare di prescrivere antibiotici per curare malattie virali o auto-risolventesi, o di scegliere un trattamento improprio rispetto al batterio sospettato, o ancora di somministrare una profilassi inutile o una terapia condotta per un tempo incongruo. Queste situazioni possono determinare importanti valutazioni etiche su come bilanciare la scelta del miglior trattamento per la salute individuale del paziente con le esigenze di salute pubblica, di salute e benessere animale, mediante l'uso appropriato degli antibiotici. Si può, inoltre, creare un conflitto etico fra interesse dell'individuo e interesse collettivo che richiede al singolo un sacrificio al fine di preservare un bene comune<sup>156</sup>. Per affrontare questo conflitto bisogna individuare le evidenze necessarie per bilanciare i rischi della persona e i benefici della comunità, un rafforzamento della coscienza sociale e del principio di solidarietà, e aumentare la consapevolezza del medico e del veterinario rispetto al rischio di incorrere in bias cognitivi<sup>157</sup>.

### **7.4.4 Cooperazione nazionale ed internazionale**

Un tassello importante nella lotta contro l'antibiotico-resistenza è il miglioramento della collaborazione tra stakeholders, ovvero tra tutti i soggetti interessati alla questione.

Questi includono rappresentanti dei diversi settori coinvolti nella problematica: medicina umana e veterinaria, agricoltura e ambiente. Inoltre, visto il ruolo crescente che la globalizzazione e l'incremento dei viaggi intercontinentali ricoprono nel favorire la rapida disseminazione di microrganismi multi-resistenti, è fondamentale un approccio globale all'ABR, attuato attraverso il rafforzamento della cooperazione con le diverse organizzazioni multilaterali. L'obiettivo è aumentare lo scambio di esperienze, a livello nazionale e internazionale, al fine di promuovere lo sviluppo di una rete orizzontale per la condivisione delle migliori pratiche e l'adozione di strategie comuni<sup>158</sup>.

## **8. L'ASL Città di Torino**

L'Azienda Sanitaria Locale "Città di Torino" nasce il 1° gennaio 2017 come risultante dall'accorpamento delle ASL TO1 e ASL TO2.

L'organizzazione dell'Azienda, che copre tutta la città di Torino, è estremamente complessa. Comprende 3 Presidi Ospedalieri (San Giovanni Bosco Ospedale HUB e sede di DEA di II° livello, Maria Vittoria con Comprensorio Amedeo di Savoia/Birago di Vische, Martini), per complessivi 892 posti letto di degenza ordinaria e 92 di Day-Hospital; a questi va aggiunto il Presidio Sperino-Oftalmico, per il quale era prevista la trasformazione in Casa della Salute con valenza Territoriale ma che, nel 2021, dopo l'ampio utilizzo come COVID-Hospital, torna a comprendere sia l'Oftalmologia, con la SC Oculistica Ospedaliera, sia altre possibili realtà di degenza (in parte da individuarsi; oppure come la Struttura di Continuità delle Cure, 20 posti letto al primo piano) nei piani recentemente ristrutturati.

I Dipartimenti sono 11, con attribuzioni ospedaliere e territoriali. Tra questi è inserito il Dipartimento Interaziendale, a valenza regionale, di Malattie ed Emergenze Infettive (DIRMEI).

I Dipartimenti Medico e Chirurgico sono composti da più specialità presenti in ogni Presidio. Il Dipartimento Medico comprende: 3 Medicine Generali, 3 Medicine d'Urgenza (e relative OBI), 3 Cardiologie + UTIC, 3 Neurologie, 2 Nefrologie con Dialisi (SG Bosco e Martini), 2 reparti di Malattie Infettive (ospedaliero e universitario) presso l'Ospedale Amedeo di Savoia (OAS), un reparto di Geriatria (Birago di Vische, OAS-BdV), una SC di Gastroenterologia con Servizi di Endoscopia Digestiva in ogni Presidio, una SC di Pneumologia con attività ambulatoriali e di endoscopia ospedaliere e territoriali, una SC

Oncologia (SGB) con Day-Hospital ed integrazione con SC Cure Palliative nella rete oncologica aziendale.

Il Dipartimento Chirurgico comprende 3 Chirurgie Generali, 3 Ortopedie, 3 Urologie, 3 Otorinolaringoiatrie, la SC Neurochirurgia (SGB), la SC Chirurgia Vascolare (SGB), la SC Chirurgia Toracica (SGB), la SC Chirurgia Plastica (OMV), la SC Odontoiatria (Martini), la SC Oculistica (Oftalmico), la SSD Chirurgia maxillo-facciale (SGB) e, più recente, la SSD Cardiochirurgia (SGB).

Il Dipartimento Materno-Infantile comprende 2 reparti di Ginecologia/Ostetricia (OMV e Martini), 2 Neonatologie con Nido fisiologici, una terapia intensiva neonatale (OMV), 2 Pediatrie (OMV e Martini).

Nel 2019 i ricoveri ospedalieri sono stati circa 32.000 per un numero complessivo di giornate di degenza pari a 290.000.

Al Dipartimento di Emergenza afferiscono più specialità presenti in ogni Presidio e, in particolare, 3 Terapie Intensive con 27 posti letto totali. I 3 DEA registrano, complessivamente, oltre 210.000 passaggi anno (2018).

Il Dipartimento dei Servizi Territoriali è articolato su 4 Distretti, che coprono l'intera Città, con multiple attività ambulatoriali (tra cui si segnalano oltre 10 Riuniti Odontoiatrici) e 5 RSA con attivazione, in 3 di queste, di 219 posti letto di Continuità Assistenziale a Valenza Sanitaria (CAVS), cui vanno aggiunti altri 40 posti letto CAVS in altre Strutture Sanitarie extra-ASL. Con i Distretti si integrano anche le attività della SC Assistenza Sanitaria Penitenziaria, che si fa carico dell'assistenza sanitaria ai detenuti della Casa Circondariale "Lorusso e Cotugno" e dell'Istituto Penitenziario Minorile Ferrante Aporti.

## **8.1 Attività di prevenzione e controllo all'interno dell'ASL**

In un'organizzazione così complessa l'identificazione dei rischi principali differisce in base ai setting considerati.

Per i presidi ospedalieri sono rappresentati dal rischio di acquisizione di un'ICA, in particolare se sostenuta da germi *multidrug-resistant/extensively drug-resistant* (MDR/XDR), durante l'attività assistenziale, dopo gli interventi chirurgici, dopo terapie antibiotiche inappropriate per scelta del farmaco, posologia e durata. A tal proposito, il presidio SGB resta il più esposto, per la tipologia di ospedale HUB con reparti chirurgici a più elevata complessità, che favorisce una maggior concentrazione (per attrazione di pazienti da altre ASL) e circolazione di ICA da MDR. Questo problema ricade anche sul Territorio,

per gli inevitabili flussi, in entrambi i sensi, di pazienti infetti/colonizzati tra strutture lungo residenziali o riabilitative e reparti di degenza. Di conseguenza, coordinare e regolamentare corrette informazioni in tal senso tra ospedale e territorio diviene fondamentale per un'efficace prevenzione della diffusione di ICA. Pertanto, una scrupolosa sorveglianza a partire dal laboratorio resta indispensabile, permettendo la rapida tracciabilità di germi MDR e la successiva tempestiva adozione, e relativa verifica, di adeguate misure di isolamento (in ospedale e sul territorio). Il Programma di attività prevede quindi un potenziamento dei sistemi informatizzati di raccolta dati, con la creazione di un unico Database per tutti i Presidi, che uniformi anche le relative elaborazioni ricavate dalla sorveglianza. In ambito ospedaliero è anche necessario implementare scelte di Antimicrobial Stewardship, che sappiano sfruttare al meglio i risultati della sorveglianza dell'esposizione ad antibiotici regolarmente attuata dalla Farmacia ed i cui dati permettono da anni un confronto non solo tra periodi diversi, ma anche tra diversi Presidi/Reparti. Con questo scopo è stato previsto un Progetto di Antimicrobial Stewardship, oggetto dello studio di questa Tesi, associato all'installazione del pacchetto per il controllo della terapia antibiotica dell'applicativo Prisma nei Reparti di Medicina, di Geriatria e di Malattie Infettive, con l'intento di estenderlo successivamente a quante più realtà possibili.

Per il Territorio, la criticità principale è rappresentata dalla frammentazione qualitativa e quantitativa dei Servizi e dalla molteplicità di offerta assistenziale proposta. In considerazione della necessità di integrare le attività di prevenzione delle ICA a livello ospedaliero con quelle territoriali (RSA in particolare), come previsto dal Piano Pandemico Regionale, è prevista la realizzazione di un Progetto di valutazione della qualità dell'assistenza sulle RSA aziendali, con particolare attenzione ai posti letto destinati ai CAVS, con prevalenze ripetute e puntuali associate ad interventi di controllo sull'adeguatezza delle principali procedure assistenziali monitorate attraverso check-list specifiche e, per quanto possibile, ad interventi formativi sul personale relativi all'implementazione di corrette misure di isolamento.

Il Programma, il cui ultimo aggiornamento risale al 2021, si articola, così come avviene da anni, sulla base delle indicazioni e degli indicatori trasmessi annualmente dalla Regione, in attività di Sorveglianza, Controllo e Formazione. Molti punti del Programma indicano di proseguire le attività di controllo e prevenzione già attive.



### **8.1.1 Sorveglianza**

Sono già attive le sorveglianze mirate nelle Terapie Intensive dei tre Ospedali seguendo la raccolta dati del Progetto Nazionale GiViTI – Margherita - Petalo Infezioni.

Per le infezioni del sito chirurgico sono sorvegliati gli interventi di chirurgia sul colon, sempre nei tre Presidi, come previsto dagli indicatori regionali. Sempre in ambito chirurgico, è attiva la sorveglianza delle endoftalmiti post-chirurgiche presso il Presidio Oftalmico.

Continua la sorveglianza di Laboratorio su Microrganismi multi-antibiotico resistenti e “alert”, prevista negli indicatori con un sistema di report giornaliero dei germi alert, negli ospedali così come nelle RSA e nei CAVS Aziendali. Particolare rilievo va dato alla gestione dei pazienti colonizzati e infetti da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) identificati con lo screening basale di sorveglianza attiva. Viene inoltre previsto l’aggiornamento e l’unificazione in tutti i Presidi di un Programma per la raccolta dati sui microrganismi alert, con integrazione e uniformazione di schede condivise.

Nell’ambito del Piano Regionale Pandemico COVID-19, vengono implementate attività di sorveglianza e controllo nelle strutture territoriali aziendali (CAVS/RSA), con monitoraggio delle attività tramite specifiche check-list inerenti alle principali procedure assistenziali.

Verrà iniziato il programma di sorveglianza microbiologica degli scambiatori di calore, secondo indicazioni regionali, nelle unità Cardiochirurgiche. Prosegue anche la sorveglianza a partenza dalla Farmacia sull’esposizione alle principali classi di antibiotici in tutti i Reparti di degenza dei Presidi, espressa in DDD/100 giornate di degenza.

### **8.1.2 Controllo**

Nel piano del 2021 viene prevista l’attuazione di un Progetto di Antimicrobial-Stewardship, oggetto di questo studio, con il coinvolgimento dei reparti di Medicina Generale del SGB (MIC 2), della Geriatria del BdV e della Divisione A di Malattie Infettive e Tropicali (per totale di oltre 100 posti letto), con l’implementazione di uno specifico applicativo informatico integrato con il Programma PRISMA per la gestione della terapia, in collaborazione con la SC Farmacia ospedaliera ed il Laboratorio di Virologia-Microbiologia. Verrà attuata una revisione delle procedure, con aggiornamento della procedura su isolamenti, gestione CRE (in accordo con le relative Circolari Ministeriali), sanificazione ambientale, sterilizzazione unificata, antisettici/disinfettanti, scabbia e *Clostridioides difficile*. Inoltre, viene previsto l’aggiornamento e l’unificazione in un’unica procedura delle

diverse raccomandazioni aziendali sulla prevenzione e sul controllo della diffusione del Sars-CoV-2.

Prosegue il monitoraggio delle principali procedure assistenziali attraverso il coinvolgimento diretto dei referenti infermieristici per le ICA con raccolta dati e relativo inserimento su database ICA Aziendale, accessibile mediante password in INTRASL, con successiva elaborazione dei dati e restituzione ai singoli servizi/reparti.

A seguito dell'implementazione di un progetto aziendale che verrà attuato, nella sua fase pilota, presso la MIC 1 (OMV e BV) e la MIC 3 (Martini), verrà realizzato uno studio pre-post sull'efficacia del *primary nursing* attraverso la misurazione di alcuni indicatori di esito riguardanti le ICA.

Viene infine proseguita ed implementata un'attività di controllo mediante audit specifici relativi all'applicazione delle buone pratiche nella prevenzione e gestione del COVID-19, di altre infezioni, delle procedure aggiornate, con coinvolgimento di tutti i Presidi dell'ASL.

### **8.1.3 Formazione**

A partire dall'anno 2021 sono stati istituiti i seguenti corsi di Formazione:

- corso di formazione interna offerto a tutte le professioni sanitarie (e non) sulle modalità di trasmissione dell'infezione e di gestione dei pazienti COVID-19 positivi (vestizione/svestizione, gestione igiene ambientale/Percorsi/Igiene Mani/corretto uso dei DPI);
- corso FAD per tutti gli operatori sanitari su "Igiene delle Mani: misura fondamentale della prevenzione delle ICA";
- corso "Referenti ICA – aggiornamento", rivolto ai referenti delle professioni sanitarie dei Presidi, estendibile anche alle 5 RSA aziendali;
- corso "Dalle raccomandazioni alle procedure aziendali unificate";
- corso di "Aggiornamento ICA per Referenti Medici", con particolare riferimento ad Antimicrobial Stewardship ed epidemiologia microbiologica locale e regionale;
- corso FAD: "Antibiotico resistenza e buon uso dell'antibiotico";
- tutoraggio di n. 2 studenti partecipanti al Corso "Master in sorveglianza epidemiologica".

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Si tratta di uno studio pilota mirato all'introduzione e ad una prima valutazione di uno strumento informatico atto a guidare e a raccogliere i dati sulle prescrizioni antibiotiche in reparti ospedalieri.

Lo studio prevede un confronto dei dati ottenuti da un'utilità specifica legata alla prescrizione antibiotica sull'applicativo PRISMA<sup>®</sup> tra i periodi gennaio-aprile 2022 (quindi prima dell'introduzione dei meccanismi correttivi, cioè protocolli di terapia empirica e feedback) e il periodo gennaio-aprile 2023.

L'obiettivo primario dello studio è valutare eventuali cambiamenti nelle abitudini di prescrizione degli antibiotici dopo l'entrata in funzione del programma computerizzato completo e le riunioni con feedback fra il team di AS e il personale dei reparti.

Gli indicatori scelti per valutare questi eventuali cambiamenti sono le DDD/100 giornate di degenza e la durata media delle terapie. Un ulteriore elemento è stato valutare, come si usa nei report pubblicati dall'ECDC, la ratio fra le DDD/100 giornate di degenza dei farmaci ad ampio spettro e le DDD/100 giornate di degenza dei farmaci a spettro più ristretto, in modo da evidenziare eventuali tendenze.

Gli obiettivi secondari sono invece da un lato ottenere dati sulla tipologia di infezioni presenti nei reparti e verificare la percentuale di pazienti ricoverati che ricevono terapia antibiotica, dall'altro elaborare i dati sull'epidemiologia dei batteri multi-resistenti all'interno dell'ASL Città di Torino grazie alle informazioni fornite dal Laboratorio di Microbiologia, ottenute dai campioni biologici inviati dai reparti interessati da questo studio.

## MATERIALI E METODI

Questo progetto nasce nel 2021 (si veda Paragrafo 8.1.2), all'interno dell'ASL Città di Torino, grazie al finanziamento da parte della ONLUS ASPIC (Associazione Studio Paziente Immuno Compromesso).

L'intera ASL si serve dell'applicativo PRISMA<sup>®</sup> per la gestione della terapia informatizzata dei pazienti ricoverati nei reparti.

Per questo progetto sono stati scelti tre reparti campione di Area Medica:

- la SC Medicina per Intensità di Cure 2 (“Medicina Interna”), presso l'Ospedale Giovanni Bosco, diretta dal Dr. Massimo Giusti: divisa su tre piani dell'ospedale, conta un totale di 100 posti letto;
- la Divisione A della SC Malattie Infettive e Tropicali, presso l'Ospedale Amedeo di Savoia, diretta dal Dr. Guido Calleri, che conta 22 posti letto;
- la SC Geriatria del Birago di Vische (distaccamento dell'Ospedale Maria Vittoria), diretta dal Dr. Antonino Cotroneo, che conta 28 posti letto;

il conto totale dei posti letto dei tre reparti oggetto dello studio è quindi di 150.

In questi tre reparti, fra settembre e novembre 2021, l'applicativo PRISMA<sup>®</sup> è stato aggiornato in modo da registrare il consumo degli antibiotici prima dell'entrata in vigore vera e propria delle politiche di Stewardship: quando un medico prescrive un antibiotico, il software automaticamente apre un menù e dà la possibilità di selezionare la patologia per la quale il farmaco è stato prescritto. Viene fatto selezionare l'apparato coinvolto (ad esempio “infezioni delle vie respiratorie”) e poi la diagnosi (“polmonite comunitaria”), ma viene comunque lasciata la possibilità di non specificare la motivazione della prescrizione selezionando “infezione altro apparato” e “altro”. Viene inoltre richiesto di specificare se la terapia va somministrata per via orale/intramuscolare/sottocutanea oppure per via infusione e se è empirica, mirata oppure è una profilassi; nel caso si tratti di una terapia mirata, viene data la possibilità di selezionare quale microrganismo è stato isolato, da quale campione biologico e se questo microrganismo presenta delle resistenze.

Il sistema ha così registrato tutte le prescrizioni degli antimicrobici e al momento dell'elaborazione dei primi dati, cioè a partire dalla fine del 2022, sono stati scaricati i dati del periodo di interesse (gennaio-aprile 2022) automaticamente organizzati in un file Excel.

A dicembre 2022 il software ha subito un ulteriore aggiornamento e sono stati inseriti i protocolli aziendali di riferimento per la terapia antibiotica empirica di ogni specifica infezione (Appendice 1). In questo modo, dopo che il medico seleziona la patologia per la quale sta prescrivendo quel determinato antibiotico, il sistema apre una finestra che mostra quali sono le Linee Guida aziendali per quella patologia. A questo punto il medico può confermare la terapia che stava prescrivendo oppure può tornare indietro e modificarla.

I protocolli di terapia antibiotica empirica sono stati elaborati dai Referenti Medici per le Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) dei reparti di Medicina e Chirurgia dei presidi ospedalieri dell'ASL Città di Torino (San Giovanni Bosco, Maria Vittoria, Amedeo di Savoia/Birago di Vische), nell'ambito di un Corso di aggiornamento finalizzato all'introduzione ed all'implementazione di politiche di Antimicrobial Stewardship aziendali. I protocolli sono stati stilati prendendo in considerazione le evidenze di Letteratura, i profili di resistenza microbiologica sulla scorta dei dati di sorveglianza microbiologica a partenza dal Laboratorio ed il Prontuario Farmaceutico Aziendale.

Parallelamente all'inserimento dei protocolli sono state effettuate riunioni con il personale dei tre reparti coinvolti nello studio nel periodo gennaio-aprile 2022. Uno dei punti più importanti dell'Antimicrobial Stewardship è infatti il feedback con i prescrittori, è fondamentale farli sentire parte integrante del team di AS e mostrare che il loro lavoro "extra" (ovvero la procedura di motivazione della terapia, la diagnosi per cui si prescrive quel farmaco) è realmente utile alla causa e permette di migliorare la qualità delle cure. In queste riunioni sono stati anche evidenziati i punti critici e le difficoltà del programma e sono stati raccolti dei preziosi suggerimenti per migliorarlo.

Il file Excel generato dal sistema è organizzato come segue: ogni riga corrisponde ad una singola prescrizione (non dose, non paziente: prescrizione), sulle colonne invece sono indicati apparato, diagnosi, data del ricovero, giorno di inizio della somministrazione dell'antibiotico, nome commerciale del farmaco (modificato poi manualmente in "posologia in grammi"), principio attivo somministrato, dosaggio giornaliero, via di somministrazione, ID del paziente, cognome e nome, sesso, età, data di sospensione dell'antibiotico, durata della terapia, modalità di dimissione (dimesso, trasferito, deceduto), data di dimissione, tipo di terapia (empirica, mirata o profilassi). Le ultime tre colonne, infine, riguardano eventuali isolamenti ottenuti: vengono richiesti germe, sito di isolamento e resistenze del microrganismo.

Di ogni reparto è stato generato un file Excel per ogni periodo di osservazione considerato: quello di Malattie Infettive contiene 249 record (prescrizioni) per il 2022 e 249 anche per il 2023; quello di Geriatria 269 per il 2022 e 227 per il 2023; quello di Medicina Interna 631 per il 2022 e 647 per il 2023. Il sistema ha restituito anche, per ogni reparto e per ogni periodo, il numero totale di pazienti ricoverati e a quanti di questi è stata somministrata terapia antibiotica: nel 2022 sono stati 105 su 169 in Malattie Infettive, 123 su 230 in Geriatria e 329 su 719 in Medicina Interna; nel 2023 sono stati invece, rispettivamente, 79 su 111, 123 su 264 e 352 su 739.

Il file è stato poi elaborato e grazie alle funzioni di Excel (come CONTA.SE e MEDIA) sono state calcolate le DDD e le durate medie delle terapie per ogni mese del periodo di osservazione.

I valori medi di DDD di ogni farmaco sono pubblicati sul sito collegato all'OMS [www.whooc.no](http://www.whooc.no), mentre i giorni di degenza sono stati forniti dalla SS Gestione Flussi: in questo modo è stato possibile calcolare le DDD/100 giornate di degenza per ogni farmaco. L'utilizzo di questo parametro consente di confrontare reparti con numero di posti letto, e quindi di dosi totali di antibiotici consumate, anche diversi fra loro.

Le DDD/100 giornate di degenza di ogni mese dei farmaci a spettro più ampio (penicilline protette, cefalosporine di II e III generazione, macrolidi -esclusa l'eritromicina- e fluorchinoloni) sono state poi divise per le DDD/100 giornate di degenza di ogni mese dei farmaci a spettro più ristretto (penicilline a spettro ristretto come ampicillina ed oxacillina, cefalosporine di I generazione, eritromicina) in modo da ottenere una ratio ed esaminarne il trend.

Oltre ai dati del software PRISMA<sup>®</sup> sono state create altre tabelle Excel contenenti le resistenze dei batteri grazie ai dati forniti dal Laboratorio di Microbiologia, basati sui campioni raccolti nei reparti nei due periodi di osservazione.

Il programma PRISMA<sup>®</sup> registra anche i farmaci antifungini e antitubercolari (ad esempio etambutolo ed isoniazide): entrambe queste tipologie di farmaci sono state eliminate dai record Excel. Gli antifungini non sono stati considerati in quanto questo lavoro intende focalizzarsi sulla Stewardship antibiotica; gli antitubercolari sono invece stati esclusi perché utilizzati esclusivamente nell'ambito delle malattie infettive e quindi non confrontabili con gli altri reparti, oltre che fuorvianti sulle statistiche degli altri antibiotici.

I dati sono stati poi analizzati con il software SPSS (versione 23.0, IBM) e descritti come mediana e range interquartile.

Il *paired t-test* è stato applicato per valutare la variazione nei due periodi di osservazione.

# RISULTATI

## 1. DDD/100 giornate di degenza per classi

In tutte le tabelle seguenti vengono riportate le mediane delle DDD/100 giornate di degenza per gli anni 2022 e 2023, in entrambi i casi riferite ai mesi gennaio-aprile.

| <b>GERIATRIA</b>          | 2022        | 2023        | p-value |
|---------------------------|-------------|-------------|---------|
| AMINOPENICILLINE PROTETTE | 12,65       | 7,78        | 0,070   |
| CEFALOSPORINE             | 8,54        | 7,58        | 0,135   |
| CARBAPENEMI               | 5,97        | 5,98        | 0,615   |
| DAPTOMICINA               | <b>0,00</b> | <b>2,03</b> | <0,001  |
| TETRACICLINE              | <b>0,00</b> | <b>0,45</b> | <0,001  |
| MACROLIDI                 | <b>2,01</b> | <b>4,06</b> | 0,001   |
| OXAZOLIDINONI             | <b>6,25</b> | <b>1,54</b> | 0,002   |
| FLUORCHINOLONI            | <b>1,27</b> | <b>0,51</b> | 0,002   |
| GLICOPEPTIDI              | 2,69        | 2,74        | 0,641   |
| AMINOGLICOSIDI            | 0,00        | 0,00        | 0,543   |
| METRONIDAZOLO             | <b>1,18</b> | <b>0,61</b> | 0,007   |

Tabella 1. Nel reparto di Geriatria si può apprezzare una riduzione significativa del consumo di oxazolidinoni, fluorchinoloni e metronidazolo a fronte di un aumento significativo del consumo di macrolidi, tetracicline e daptomicina (di questi ultimi due però non si sono registrati consumi nel 2022).

| <b>MALATTIE INFETTIVE</b> | 2022        | 2023         | p-value |
|---------------------------|-------------|--------------|---------|
| AMINOPENICILLINE PROTETTE | 10,33       | 8,90         | 0,309   |
| CEFALOSPORINE             | <b>6,69</b> | <b>13,53</b> | 0,014   |
| CARBAPENEMI               | <b>6,03</b> | <b>16,93</b> | 0,002   |
| DAPTOMICINA               | <b>0,94</b> | <b>8,59</b>  | 0,001   |
| TETRACICLINE              | 0,22        | 0,17         | 0,759   |
| MACROLIDI                 | <b>7,65</b> | <b>3,91</b>  | 0,029   |
| OXAZOLIDINONI             | <b>5,28</b> | <b>14,78</b> | 0,002   |
| FLUORCHINOLONI            | 1,33        | 2,13         | 0,061   |
| GLICOPEPTIDI              | <b>3,10</b> | <b>10,75</b> | 0,001   |
| AMINOGLICOSIDI            | <b>0,00</b> | <b>0,58</b>  | 0,004   |
| METRONIDAZOLO             | <b>0,91</b> | <b>0,32</b>  | 0,012   |



Tabella 2. In Malattie Infettive si può notare un incremento significativo del consumo di cefalosporine, carbapenemi, daptomicina, oxazolidinoni, glicopeptidi ed aminoglicosidi. Il consumo di macrolidi e metronidazolo è invece diminuito in maniera statisticamente significativa. Questi cambiamenti sono ascrivibili alle differenti tipologie di infezioni presenti nel Reparto nel 2023 rispetto al 2022 (si veda Tabella 16 e capitolo Discussione).

| MEDICINA INTERNA          | 2022        | 2023        | p-value |
|---------------------------|-------------|-------------|---------|
| AMINOPENICILLINE PROTETTE | 10,14       | 12,84       | 0,310   |
| CEFALOSPORINE             | 5,51        | 5,58        | 0,703   |
| CARBAPENEMI               | 4,44        | 4,82        | 0,390   |
| DAPTOMICINA               | <b>0,08</b> | <b>0,50</b> | <0,001  |
| TETRACICLINE              | 0,27        | 0,68        | 0,148   |
| MACROLIDI                 | 2,71        | 2,61        | 0,931   |
| OXAZOLIDINONI             | 2,75        | 2,65        | 0,826   |
| FLUORCHINOLONI            | 3,28        | 3,12        | 0,843   |
| GLICOPEPTIDI              | <b>5,66</b> | <b>2,09</b> | 0,006   |
| AMINOGLICOSIDI            | 0,28        | 0,20        | 0,875   |
| METRONIDAZOLO             | <b>0,58</b> | <b>1,47</b> | 0,004   |

Tabella 3. Il reparto di Medicina Interna è quello in cui si sono registrati meno cambiamenti: c'è stata una significativa diminuzione dell'uso di glicopeptidi a fronte di un aumento del consumo di daptomicina e metronidazolo.

### CARBAPENEMI

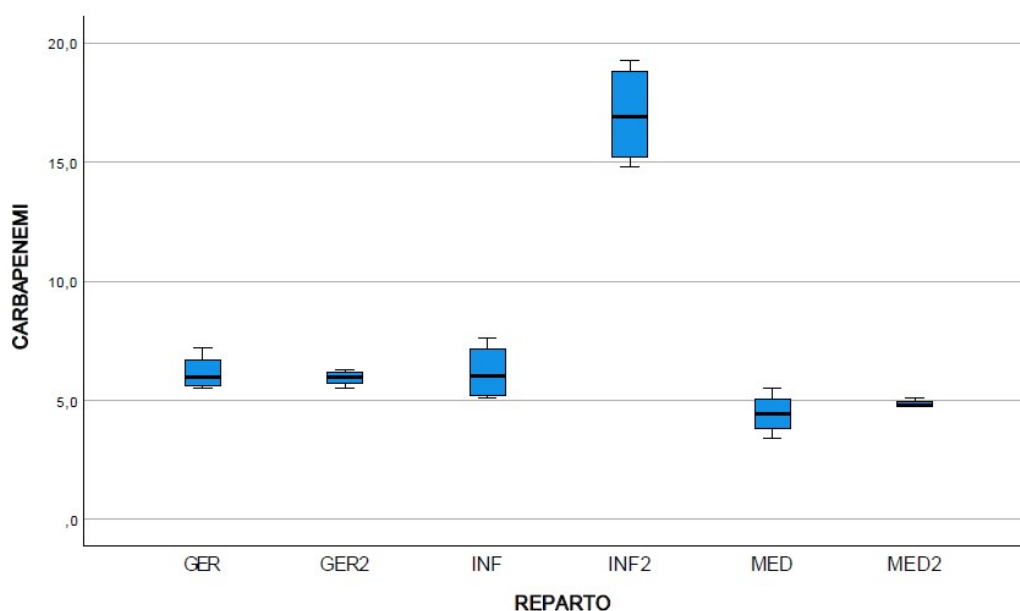


Grafico 1. Dettaglio dell'uso di carbapenemi nei tre reparti (INF=2022, INF2=2023).

## 2. DDD/100 giornate di degenza e durate medie per antibiotico

Nelle seguenti Tabelle vengono riportate, per ogni reparto, le mediane delle DDD/100 giornate di degenza e le durate medie dei trattamenti di ogni antibiotico preso in esame nei due periodi di osservazione. La voce “durata media” indica le mediane delle durate medie di terapia calcolate nei mesi di gennaio, febbraio, marzo e aprile 2022 e 2023, rispettivamente.

| GERIATRIA                   |                             |             |         |                       |             |         |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------|---------|-----------------------|-------------|---------|
| FARMACO                     | DDD/100 giornate di degenza |             |         | Durata media (giorni) |             |         |
|                             | 2022                        | 2023        | p-value | 2022                  | 2023        | p-value |
| Amoxicillina/Clavulanato OS | 1,54                        | 1,87        | 0,134   | <b>6,50</b>           | <b>7,40</b> | 0,029   |
| Amoxicillina/Clavulanato EV | 1,00                        | 0,89        | 0,154   | 8,00                  | 11,70       | 0,076   |
| Piperacillina/Tazobactam    | <b>9,84</b>                 | <b>5,02</b> | 0,005   | 8,03                  | 8,60        | 0,549   |
| Ceftazidima                 | 0,00                        | 0,00        | -       | -                     | -           | -       |
| Ceftazidima/Avibactam       | 0,00                        | 0,00        | 0,391   | 12,50                 | -           | -       |
| Ceftriaxone                 | 8,54                        | 7,58        | 0,097   | 6,90                  | 7,64        | 0,182   |
| Meropenem                   | 5,74                        | 5,83        | 0,750   | 9,63                  | 9,65        | 0,860   |
| Ertapenem                   | 0,11                        | 0,00        | 0,831   | 6,00                  | 6,00        | 0,946   |
| Daptomicina                 | <b>0,00</b>                 | <b>2,03</b> | <0,001  | -                     | 11,35       | -       |
| Tigeciclina                 | 0,00                        | 0,45        | 0,182   | -                     | 9,00        | -       |
| Azitromicina OS             | <b>1,21</b>                 | <b>3,96</b> | <0,001  | 6,00                  | 5,99        | 0,959   |
| Azitromicina EV             | <b>0,85</b>                 | <b>0,00</b> | 0,014   | 4,85                  | 4,00        | 0,863   |
| Linezolid OS                | <b>2,15</b>                 | <b>0,00</b> | <0,001  | 11,65                 | -           | -       |
| Linezolid EV                | <b>4,10</b>                 | <b>1,54</b> | 0,003   | 9,85                  | 6,97        | 0,059   |
| Levofloxacina OS            | <b>1,05</b>                 | <b>0,51</b> | 0,005   | <b>6,95</b>           | <b>6,34</b> | 0,012   |
| Levofloxacina EV            | 0,18                        | 0,00        | 0,186   | 2,75                  | -           | -       |
| Ciprofloxacina OS           | 0,00                        | 0,00        | -       | -                     | -           | -       |
| Ciprofloxacina EV           | 0,00                        | 0,00        | -       | -                     | -           | -       |
| Vancomicina OS              | 0,66                        | 0,86        | 0,051   | 9,29                  | 9,23        | 0,765   |
| Vancomicina EV              | 2,08                        | 1,88        | 0,222   | 6,75                  | 9,65        | 0,092   |
| Teicoplanina                | 0,00                        | 0,00        | -       | -                     | -           | -       |
| Gentamicina                 | 0,00                        | 0,00        | 0,391   | -                     | 2,00        | -       |
| Amikacina                   | 0,00                        | 0,00        | 0,391   | 3,00                  | -           | -       |
| Metronidazolo               | <b>1,18</b>                 | <b>0,61</b> | 0,007   | 6,87                  | 5,59        | 0,484   |

Tabella 4. Nel reparto di Geriatria si può osservare significativa riduzione dell'utilizzo di piperacillina/tazobactam, azitromicina EV (a fronte di un aumento di azitromicina per OS), linezolid (sia EV sia per OS), levofloxacina per OS e metronidazolo. Al contrario, nel 2023

si è registrato un aumento statisticamente significativo, oltre che di azitromicina per os, anche di daptomicina (non utilizzata nel 2022). L'accentuato consumo di vancomicina per os risulta essere ai limiti della sensibilità statistica (p-value=0,051).

Per quanto riguarda invece le durate media, si nota un aumento medio dei giorni di terapia per amoxicillina/clavulanato OS e una lieve diminuzione per levofloxacina OS.

| <b>MALATTIE INFETTIVE</b>   |                             |              |         |                       |              |         |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------|---------|-----------------------|--------------|---------|
| FARMACO                     | DDD/100 giornate di degenza |              |         | Durata media (giorni) |              |         |
|                             | 2022                        | 2023         | p-value | 2022                  | 2023         | p-value |
| Amoxicillina/Clavulanato OS | <b>1,75</b>                 | <b>0,96</b>  | 0,004   | <b>8,27</b>           | <b>3,85</b>  | 0,040   |
| Amoxicillina/Clavulanato EV | <b>0,00</b>                 | <b>1,13</b>  | <0,001  | -                     | 2,75         | -       |
| Piperacillina/Tazobactam    | 8,80                        | 6,84         | 0,177   | 6,64                  | 6,89         | 0,822   |
| Ceftazidima                 | 0,00                        | 0,00         | 0,391   | 14,00                 | -            | -       |
| Ceftazidima/Avibactam       | 0,00                        | 0,00         | 0,391   | 5,50                  | 13,00        | -       |
| Ceftriaxone                 | <b>6,37</b>                 | <b>13,53</b> | 0,013   | <b>4,88</b>           | <b>10,81</b> | <0,001  |
| Meropenem                   | <b>5,88</b>                 | <b>15,04</b> | 0,002   | <b>8,30</b>           | <b>11,34</b> | 0,019   |
| Ertapenem                   | <b>0,26</b>                 | <b>1,79</b>  | 0,012   | 5,25                  | 9,25         | 0,105   |
| Daptomicina                 | <b>0,94</b>                 | <b>8,59</b>  | 0,001   | 7,01                  | 9,03         | 0,079   |
| Tigeciclina                 | 0,22                        | 0,17         | 0,776   | 3,68                  | 2,00         | -       |
| Azitromicina OS             | <b>7,23</b>                 | <b>3,91</b>  | 0,036   | 4,69                  | 5,20         | 0,260   |
| Azitromicina EV             | <b>0,43</b>                 | <b>0,00</b>  | 0,001   | 2,85                  | -            | -       |
| Linezolid OS                | <b>3,82</b>                 | <b>7,94</b>  | 0,009   | <b>6,34</b>           | <b>10,00</b> | 0,020   |
| Linezolid EV                | <b>1,46</b>                 | <b>5,99</b>  | 0,002   | <b>4,26</b>           | <b>8,54</b>  | 0,028   |
| Levofloxacina OS            | 1,21                        | 1,81         | 0,062   | <b>4,03</b>           | <b>7,24</b>  | <0,001  |
| Levofloxacina EV            | 0,00                        | 0,33         | 0,071   | -                     | 6,50         | -       |
| Ciprofloxacina OS           | 0,00                        | 0,00         | 0,391   | 3,00                  | -            | -       |
| Ciprofloxacina EV           | 0,00                        | 0,00         | -       | -                     | -            | -       |
| Vancomicina OS              | 0,39                        | 0,62         | 0,089   | 9,80                  | 6,76         | 0,305   |
| Vancomicina EV              | 2,70                        | 3,79         | 0,056   | 11,33                 | 6,91         | 0,200   |
| Teicoplanina                | <b>0,00</b>                 | <b>5,85</b>  | <0,001  | -                     | 6,78         | -       |
| Gentamicina                 | 0,00                        | 0,39         | 0,182   | -                     | 3,00         | -       |
| Amikacina                   | 0,00                        | 0,19         | 0,216   | 1,50                  | 1,00         | 0,756   |
| Metronidazolo               | <b>0,91</b>                 | <b>0,32</b>  | 0,012   | <b>5,80</b>           | <b>3,25</b>  | 0,037   |

Tabella 5. Nel reparto di Malattie Infettive si sono registrate numerose variazioni nel consumo di antibiotici. Una diminuzione statisticamente significativa del consumo è avvenuta per amoxicillina/clavulanato per OS, azitromicina (OS ed EV) e metronidazolo.

Molto più evidenti e numerosi sono stati gli aumenti di amoxicillina/clavulanato EV, ceftriaxone, meropenem, ertapenem, daptomicina, linezolid (sia per OS sia per EV) e teicoplanina.

Le variazioni nelle durate medie di terapie sono concordi alle variazioni nel consumo: incremento per ceftriaxone, meropenem, linezolid (OS ed EV) e levofloxacina; diminuzione per amoxicillina/clavulanato e metronidazolo.

| MEDICINA INTERNA            |                             |             |         |                       |             |         |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------|---------|-----------------------|-------------|---------|
| FARMACO                     | DDD/100 giornate di degenza |             |         | Durata media (giorni) |             |         |
|                             | 2022                        | 2023        | p-value | 2022                  | 2023        | p-value |
| Amoxicillina/Clavulanato OS | <b>1,42</b>                 | <b>2,08</b> | 0,006   | <b>5,98</b>           | <b>7,13</b> | 0,010   |
| Amoxicillina/Clavulanato EV | <b>1,53</b>                 | <b>3,02</b> | 0,001   | 8,15                  | 6,33        | 0,260   |
| Piperacillina/Tazobactam    | 7,29                        | 7,77        | 0,434   | 10,34                 | 9,73        | 0,579   |
| Ceftazidima                 | 0,00                        | 0,00        | 0,748   | 8,00                  | 8,00        | 0,908   |
| Ceftazidima/Avibactam       | 0,00                        | 0,00        | 1,000   | 4,00                  | 7,00        | 0,754   |
| Ceftriaxone                 | 5,34                        | 5,47        | 0,660   | 7,25                  | 7,18        | 0,903   |
| Meropenem                   | 4,44                        | 4,78        | 0,268   | 10,25                 | 10,39       | 0,626   |
| Ertapenem                   | 0,00                        | 0,00        | 0,852   | 12,00                 | 5,50        | 0,675   |
| Daptomicina                 | <b>0,00</b>                 | <b>0,49</b> | <0,001  | 6,00                  | 15,00       | 0,645   |
| Tigeciclina                 | 0,27                        | 0,66        | 0,185   | 11,50                 | 14,00       | 0,126   |
| Azitromicina OS             | 2,65                        | 2,22        | 0,172   | 6,36                  | 6,42        | 0,609   |
| Azitromicina EV             | <b>0,00</b>                 | <b>0,38</b> | <0,001  | 2,00                  | 4,66        | 0,575   |
| Linezolid OS                | 1,57                        | 1,43        | 0,560   | 10,02                 | 6,92        | 0,067   |
| Linezolid EV                | 1,19                        | 1,20        | 0,684   | 7,05                  | 6,69        | 0,610   |
| Levofloxacina OS            | 1,72                        | 1,95        | 0,125   | <b>6,40</b>           | <b>5,72</b> | 0,005   |
| Levofloxacina EV            | 0,49                        | 0,59        | 0,092   | 5,13                  | 5,72        | 0,199   |
| Ciprofloxacina OS           | 0,78                        | 0,26        | 0,198   | 7,80                  | 5,79        | 0,216   |
| Ciprofloxacina EV           | 0,20                        | 0,18        | 0,637   | 7,00                  | 9,50        | 0,344   |
| Vancomicina OS              | <b>0,47</b>                 | <b>0,78</b> | 0,005   | 12,75                 | 11,71       | 0,600   |
| Vancomicina EV              | <b>5,14</b>                 | <b>1,28</b> | 0,003   | <b>11,00</b>          | <b>6,82</b> | 0,039   |
| Teicoplanina                | 0,00                        | 0,00        | 0,759   | 4,00                  | 5,50        | 0,765   |
| Gentamicina                 | 0,00                        | 0,00        | 0,391   | 8,50                  | 6,00        | 0,725   |
| Amikacina                   | 0,00                        | 0,00        | 0,718   | 10,00                 | 10,00       | 0,965   |
| Metronidazolo               | <b>0,58</b>                 | <b>1,47</b> | 0,004   | 8,15                  | 5,66        | 0,075   |

Tabella 6. Come per le Classi, anche per i singoli farmaci presi in esame non si registrano molte variazioni, né nei consumi né nelle durate medie dei trattamenti. Può essere interessante notare il significativo incremento della somministrazione per EV di farmaci come amoxicillina/clavulanato (aumentato anche per OS) ed azitromicina, oltre che di

daptomicina, vancomicina per OS e di metronidazolo: l'aumento di queste ultime due molecole può far pensare alla presenza nel reparto di *C. difficile* in quel periodo. Si è registrato invece un calo statisticamente significativo dell'utilizzo di vancomicina per EV. Per quanto riguarda le durate medie, gli unici cambiamenti riguardano amoxicillina/clavulanato per OS, levofloxacina per OS e vancomicina per EV: per la prima si può notare un leggero incremento; per gli altri due, invece, una lieve diminuzione.

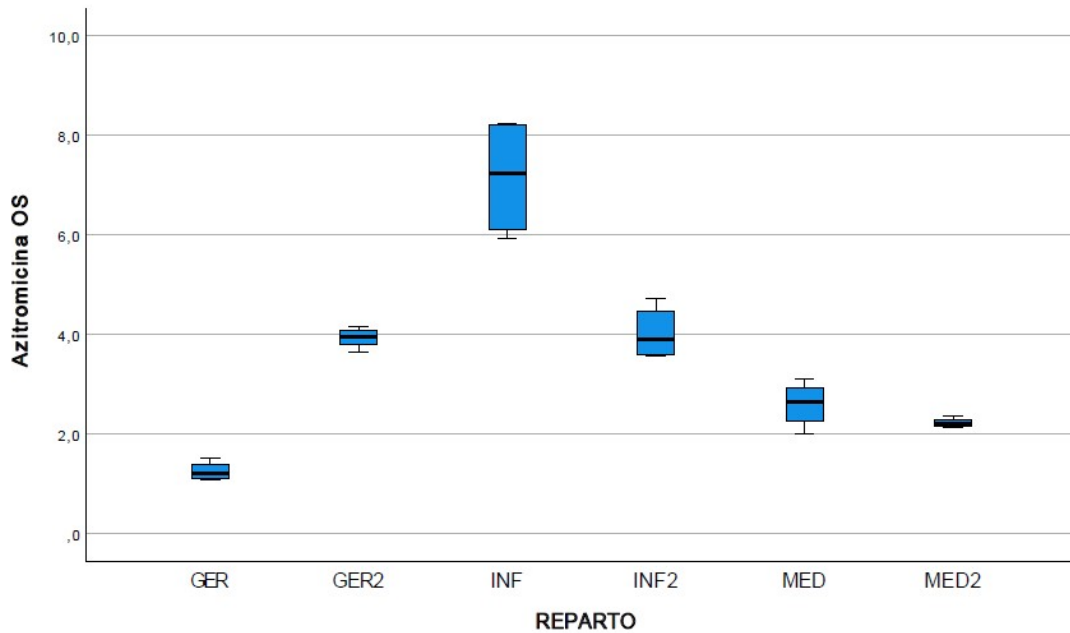


Grafico 2. Focus sull'utilizzo di azitromicina per OS: si noti l'ampio utilizzo in Malattie Infettive nel 2022, seguito poi da un drastico calo nel 2023. (Il "2" che segue il codice del reparto indica l'anno 2023; solo il codice del reparto indica l'anno 2022).

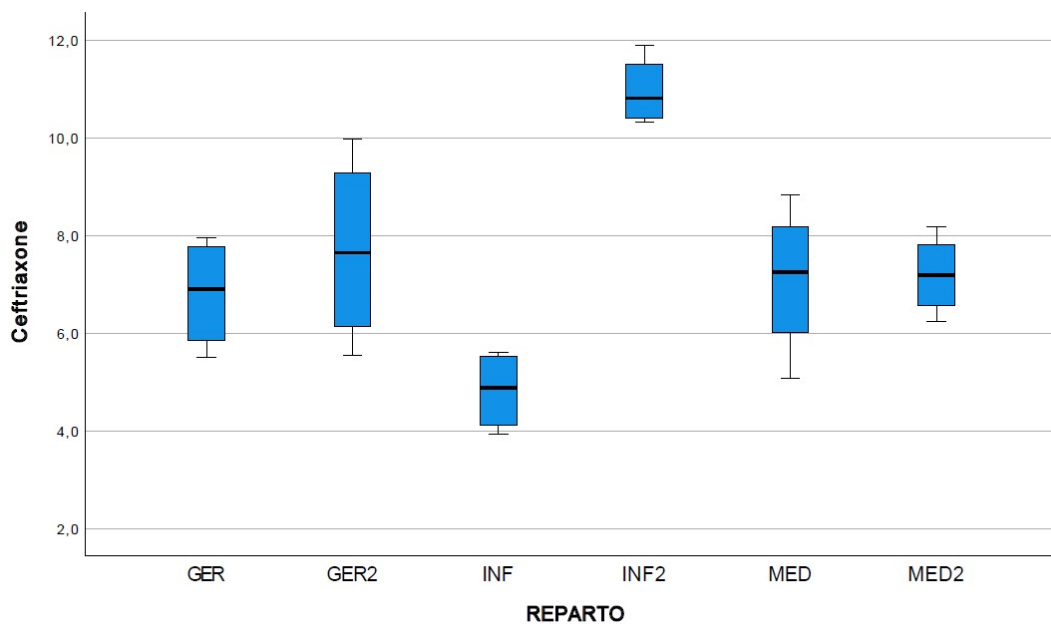


Grafico 3. Analisi della durata media delle terapie con ceftriaxone nei tre reparti.

## 2.1 Ratio OMS tra farmaci ad ampio spettro e a spettro ristretto

Uno degli indicatori utilizzato dall'ECDC per valutare il consumo di antibiotici sul territorio europeo è il rapporto tra le DDD/100 giornate di degenza di penicilline ad ampio spettro, cefalosporine di II e III generazione, macrolidi (tranne l'eritromicina) e fluorchinoloni e le DDD/100 giornate di degenza di penicilline a spettro ristretto, cefalosporine di I generazione ed eritromicina. Di seguito le tabelle contenenti questo indicatore dei tre reparti nei due periodi esaminati. I valori indicati sono le mediane delle DDD/100 giornate di degenza.

| <b>GERIATRIA</b> | 2022         | 2023         | p-value |
|------------------|--------------|--------------|---------|
| BROAD            | <b>24,45</b> | <b>19,87</b> | 0,010   |
| NARROW           | <b>0,61</b>  | <b>0,10</b>  | 0,002   |
| RATIO            | <b>26,65</b> | <b>72,39</b> | 0,021   |

| <b>MALATTIE INFETTIVE</b> | 2022  | 2023  | p-value |
|---------------------------|-------|-------|---------|
| BROAD                     | 25,93 | 29,00 | 0,741   |
| NARROW                    | 0,00  | 22,62 | 0,285   |
| RATIO                     | -     | 1,39  | -       |

| <b>MEDICINA INTERNA</b> | 2022         | 2023         | p-value |
|-------------------------|--------------|--------------|---------|
| BROAD                   | <b>20,50</b> | <b>24,25</b> | 0,019   |
| NARROW                  | 56,11        | 1,41         | 0,175   |
| RATIO                   | 3,73         | 17,69        | 0,291   |

Tabella 7: si notano andamenti molto variabili fra i tre reparti. In Geriatria si ha un aumento statisticamente significativo del rapporto, anche molto elevato, a fronte però di una riduzione del consumo di farmaci sia ad ampio spettro sia a spettro ristretto.

Per quanto riguarda Malattie Infettive, non si è riusciti ad ottenere un dato valido in quanto nel 2022 non sono mai stati utilizzati antibiotici a spettro ristretto.

L'unico dato statisticamente significativo per Medicina Interna è un lieve incremento del consumo di antibiotici ad ampio spettro.

Bisogna tenere presente che gli unici farmaci a spettro ristretto utilizzati in questi reparti, con estrema variabilità, sono stati ampicillina e, soprattutto, oxacillina (si veda Discussione).

### 3. Percentuale di pazienti trattata con antibiotici

| <b>GERIATRIA</b>          | 2022         | 2023         | p-value |
|---------------------------|--------------|--------------|---------|
| % Pazienti                | <b>53,00</b> | <b>46,75</b> | 0,003   |
|                           |              |              |         |
| <b>MALATTIE INFETTIVE</b> | 2022         | 2023         | p-value |
| % Pazienti                | <b>61,13</b> | <b>71,05</b> | <0,001  |
|                           |              |              |         |
| <b>MEDICINA INTERNA</b>   | 2022         | 2023         | p-value |
| % Pazienti                | <b>46,00</b> | <b>47,95</b> | 0,004   |

Tabella 8. Innanzitutto, è interessante notare le differenze fra i reparti: come preventivamente, in Malattie Infettive (soprattutto nel 2023) la percentuale di pazienti trattata con antibiotici è sensibilmente superiore rispetto agli altri due reparti. Per quanto riguarda invece le differenze fra periodi, in tutti e tre i casi si sono verificati dei cambiamenti statisticamente significativi: aumento in Malattie Infettive e (molto lieve) in Medicina Interna, diminuzione in Geriatria.

### 4. Analisi dei tipi di infezioni presenti nei diversi reparti

| <b>GERIATRIA</b>                   | 2022         | 2023         | p-value |
|------------------------------------|--------------|--------------|---------|
| % "SEPSI"                          | 9,66         | 12,38        | 0,470   |
| % CAP                              | <b>13,93</b> | <b>15,94</b> | 0,021   |
| % HAP, BPCO, POLMONITE AB INGESTIS | <b>24,81</b> | <b>17,42</b> | 0,050   |
| % VIE URINARIE                     | 17,57        | 13,89        | 0,206   |
| % ADDOMINALI                       | 12,05        | 15,04        | 0,477   |
| % CUTE/TESSUTI MOLLI/ENDOCARDITI   | 6,62         | 4,59         | 0,593   |

Tabella 9. Lievi differenze nei tipi di infezioni presenti in Geriatria fra 2022 e 2023: solo un leggero incremento delle polmoniti comunitarie e una diminuzione ai limiti della significatività statistica degli altri tipi di infezioni delle vie respiratorie.

| <b>MALATTIE INFETTIVE</b>          | 2022         | 2023         | p-value |
|------------------------------------|--------------|--------------|---------|
| % "SEPSI"                          | 5,84         | 9,76         | 0,463   |
| % CAP                              | <b>32,49</b> | <b>8,65</b>  | 0,002   |
| % HAP, BPCO, POLMONITE AB INGESTIS | 14,25        | 10,61        | 0,779   |
| % VIE URINARIE                     | 8,78         | 6,33         | 0,784   |
| % ADDOMINALI                       | 5,32         | 3,58         | 0,700   |
| % CUTE/TESSUTI MOLLI/ENDOCARDITI   | <b>6,21</b>  | <b>31,48</b> | 0,019   |

Tabella 10. Molto diversa invece la situazione in Malattie Infettive: nettissima riduzione delle polmoniti comunitarie (32,5% vs 8,7%) a fronte di un grosso accrescimento di infezioni di cute e tessuti molli ed endocarditi (6,2% vs 31,5%). Appare qui evidente l'effetto della pandemia da COVID-19 sul reparto.

| MEDICINA INTERNA                   | 2022  | 2023  | p-value |
|------------------------------------|-------|-------|---------|
| % "SEPSI"                          | 23,95 | 18,36 | 0,174   |
| % CAP                              | 19,47 | 16,42 | 0,402   |
| % HAP, BPCO, POLMONITE AB INGESTIS | 13,35 | 15,13 | 0,207   |
| % VIE URINARIE                     | 13,86 | 15,32 | 0,797   |
| % ADDOMINALI                       | 15,36 | 17,10 | 0,406   |
| % CUTE/TESSUTI MOLLI/ENDOCARDITI   | 6,40  | 7,37  | 0,655   |

Tabella 11. Nessuna differenza significativa nei tipi di infezioni in Medicina Interna.

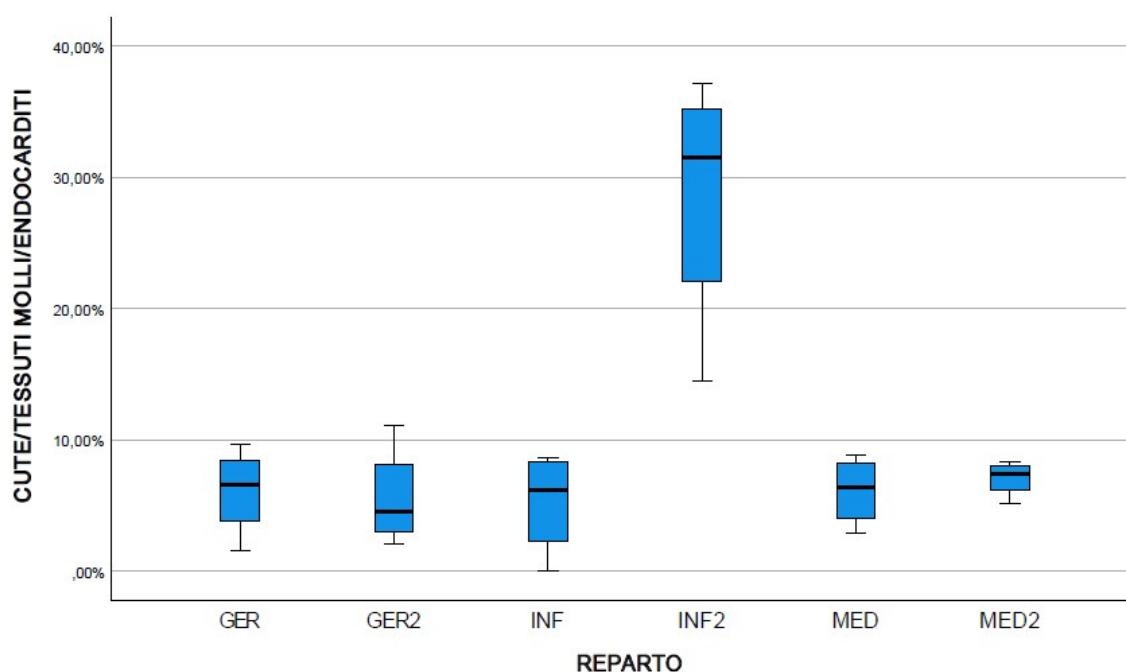


Grafico 4. Si può notare bene il netto aumento di infezioni di cute e tessuti molli ed endocarditi in Malattie Infettive nel 2023 rispetto agli altri reparti (compreso lo stesso reparto di Malattie Infettive nel 2022).



## 4.1 La voce “ALTRO”

Prescrivendo un antibiotico, il medico può decidere di non indicare la patologia e selezionare la voce “ALTRO”. Questa “non scelta”, oltre a poter indicare patologie non comprese nell’elenco predeterminato, può anche essere considerata una sorta di indicatore della non compliance al programma, ed è possibile sia durante il primo step dove si seleziona l’apparato colpito dall’infezione (“infezione altro apparato”), sia durante il secondo step, ovvero quando, dopo aver selezionato l’apparato, si deve scegliere la diagnosi (es. “infezioni vie respiratorie” → “altra diagnosi”).

Di seguito un’analisi della percentuale di volte in cui è stato selezionato “ALTRO”. I valori indicati sono le mediane ottenute nei mesi di gennaio, febbraio, marzo e aprile 2022 e 2023.

| <b>GERIATRIA</b>         | 2022         | 2023        | p-value |
|--------------------------|--------------|-------------|---------|
| % ALTRO APPARATO         | 7,88         | 11,04       | 0,349   |
| % ALTRA DIAGNOSI         | 19,08        | 6,30        | 0,155   |
| % ALTRA SEPSI            | 37,50        | 7,14        | 0,259   |
| % ALTRO VIE RESPIRATORIE | 1,32         | 5,88        | 0,566   |
| % ALTRO VIE URINARIE     | <b>28,21</b> | <b>0,00</b> | 0,009   |

Tabella 12. Interessante notare che, nel 2022, ben il 37,5% delle infezioni classificate come “sepsi” non fosse poi stata categorizzata in “sepsi comunitaria” o “sepsi di origine ospedaliera” bensì come “altra sepsi”. La situazione nel 2023 è poi migliorata, ma non in modo statisticamente significativo. Un netto miglioramento c’è stato invece nelle infezioni delle vie urinarie: nel 2022 ben il 28,2% erano classificate come “altro”, nel 2023 invece per tutte le infezioni delle vie urinarie è stata poi selezionata una diagnosi.

| <b>MALATTIE INFETTIVE</b> | 2022  | 2023  | p-value |
|---------------------------|-------|-------|---------|
| % ALTRO APPARATO          | 5,16  | 9,00  | 0,281   |
| % ALTRA DIAGNOSI          | 26,40 | 29,27 | 0,813   |
| % ALTRA SEPSI             | 0,00  | 29,17 | 0,282   |
| % ALTRO VIE RESPIRATORIE  | 25,82 | 34,06 | 0,561   |
| % ALTRO VIE URINARIE      | 29,17 | 14,29 | 0,946   |

Tabella 13. Nessun cambiamento significativo fra 2022 e 2023, ma è interessante andare ad analizzare i valori assoluti della selezione “altra sepsi”: 0% nel 2022, 29,2% nel 2023 (benché non statisticamente significativo).

| MEDICINA INTERNA         | 2022  | 2023  | p-value |
|--------------------------|-------|-------|---------|
| % ALTRO APPARATO         | 1,68  | 1,75  | 0,765   |
| % ALTRA DIAGNOSI         | 35,29 | 28,72 | 0,445   |
| % ALTRA SEPSI            | 61,95 | 75,99 | 0,147   |
| % ALTRO VIE RESPIRATORIE | 14,28 | 11,34 | 0,689   |
| % ALTRO VIE URINARIE     | 22,38 | 21,82 | 0,376   |

Tabella 14. Anche qui non sussiste alcuna differenza significativa fra 2022 e 2023, ma è ancora una volta il dato su “altra sepsi” a risultare degno di nota: nel 2023 quasi il 76% di “sepsi” non è stato classificato (quasi 62% nel 2022, differenza non significativa).

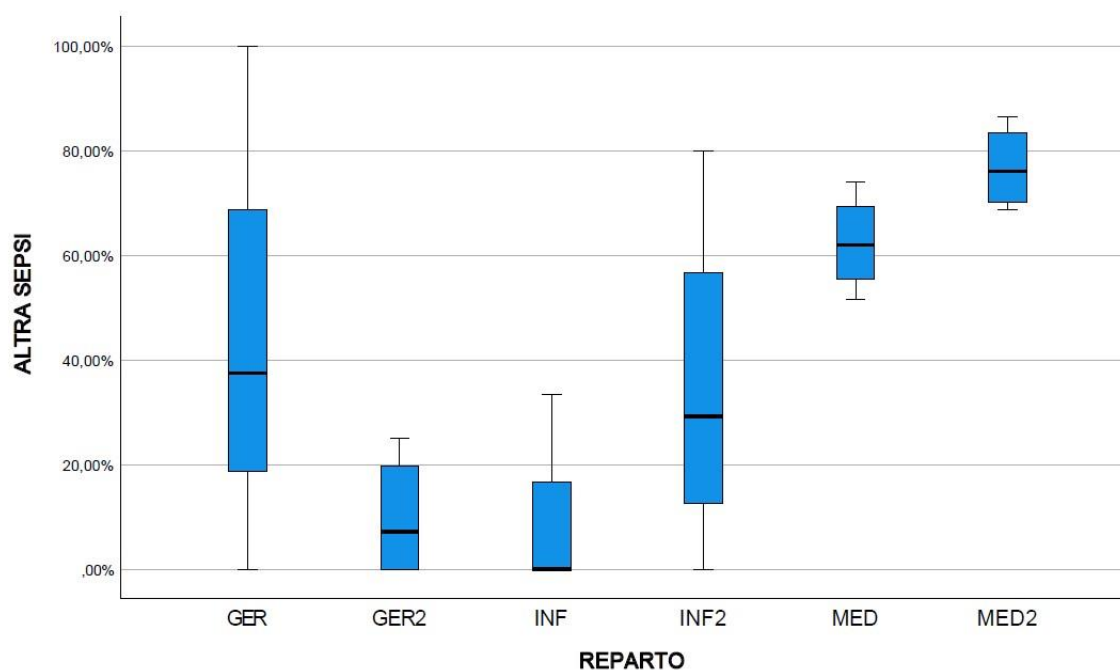


Grafico 5. Si può notare ancora meglio la percentuale di “sepsi” non classificate nei reparti.

## 5. Epidemiologia locale dei microrganismi multi-resistenti

Grazie ai dati forniti dal Laboratorio di Microbiologia è stato possibile analizzare le resistenze dei batteri ESKAPE (*E. faecium* ed *E. faecalis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*). Questi isolamenti sono stati ottenuti dai campioni inviati dai tre reparti interessati dallo studio nel periodo gennaio-aprile 2022 e gennaio-aprile 2023. Di seguito i grafici con batterio, sito di isolamento e percentuale di resistenza.

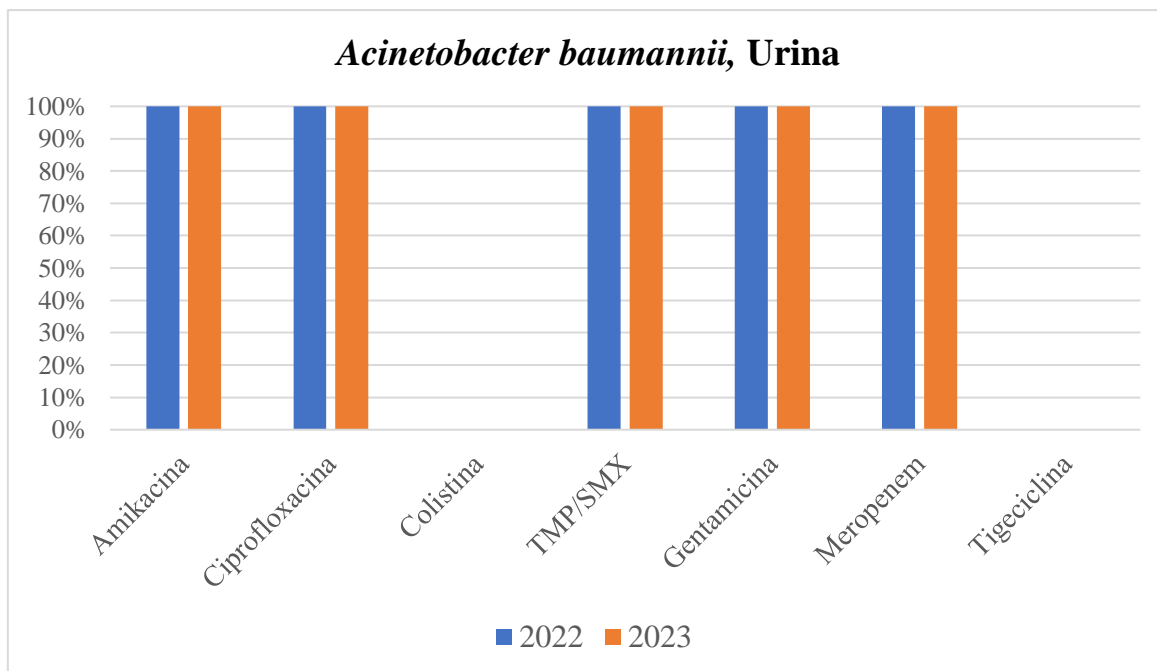


Grafico 6. Per quanto riguarda *A. baumannii*, isolato solo su urina, si notano sia nel 2022 sia nel 2023 sensibilità soltanto per colistina e tigeciclina. Per tutti gli altri farmaci, carbapenemi compresi, le resistenze risultano essere del 100%.

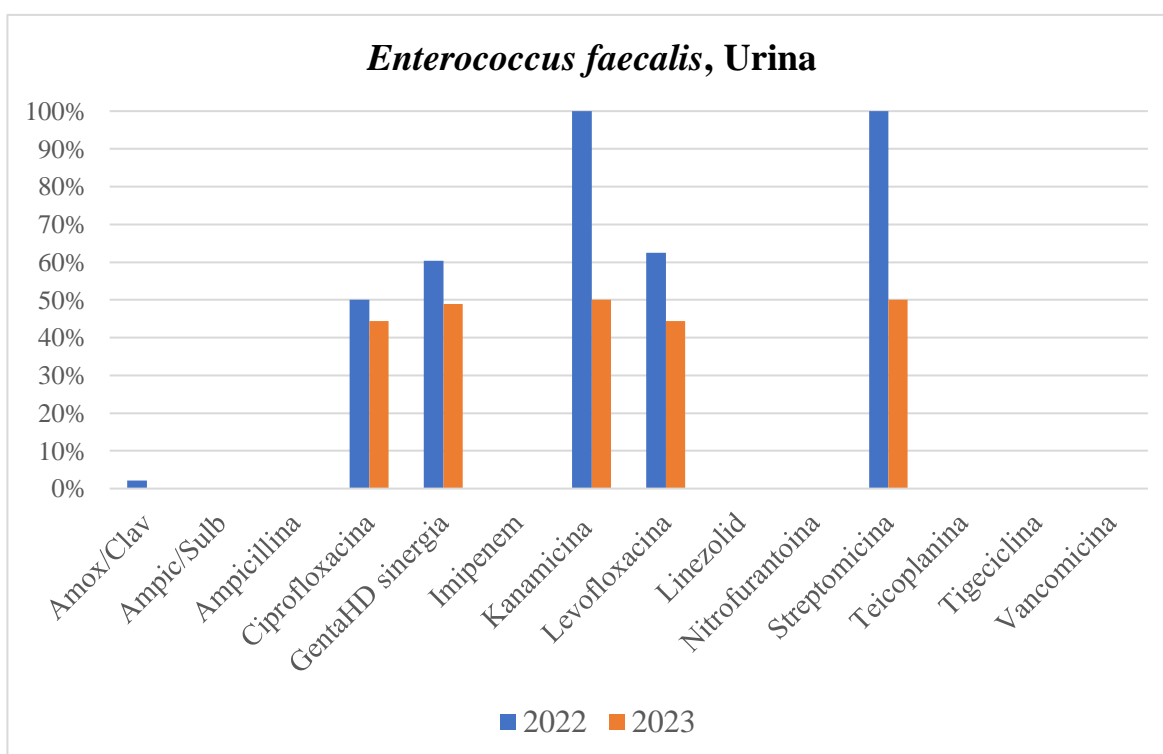


Grafico 7. Isolati di *E. faecalis* su urina: rimane nulla (0%) la resistenza all'imipenem, alla vancomicina e al linezolid, senza sostanziali differenze fra 2022 e 2023.

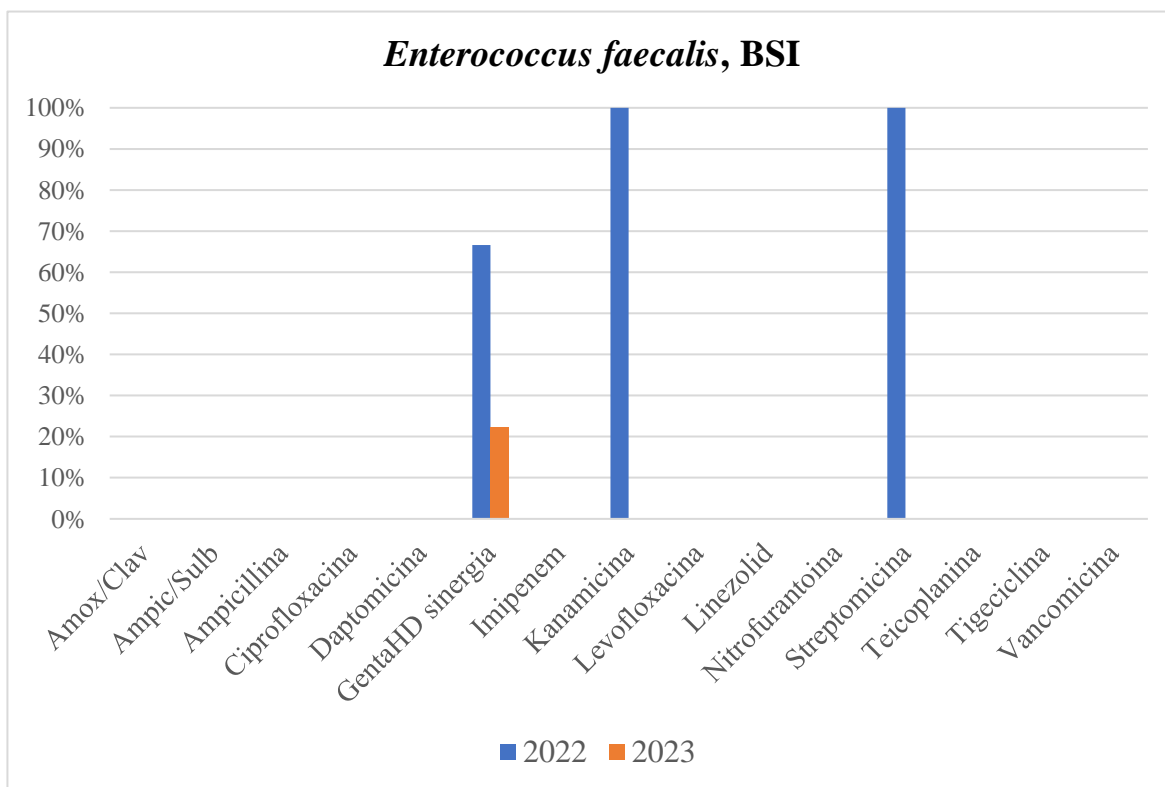


Grafico 8. Anche su sangue, gli isolati di *E. faecalis* non destano preoccupazione.

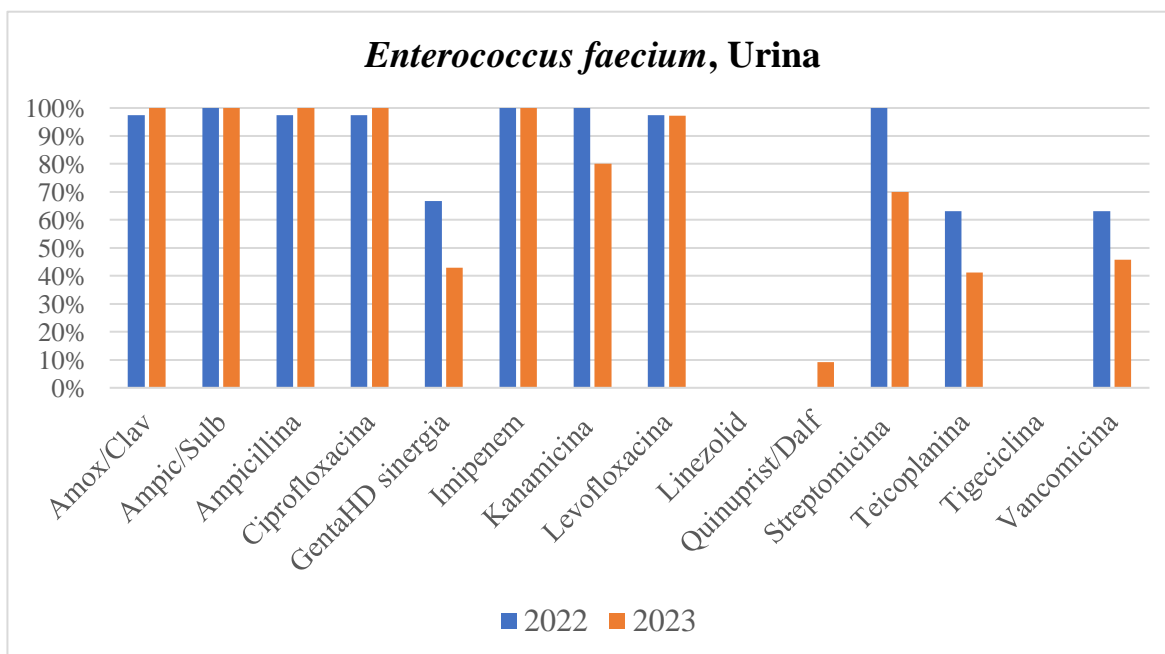


Grafico 9. Molto diverso invece il discorso per quanto riguarda *E. faecium*: negli isolati su urina la percentuale di resistenza alla vancomicina (VRE) arriva a picchi del 63,2%, quella su imipenem si attesta al 100%. Nessuna resistenza, invece, al linezolid e alla tigeciclina.

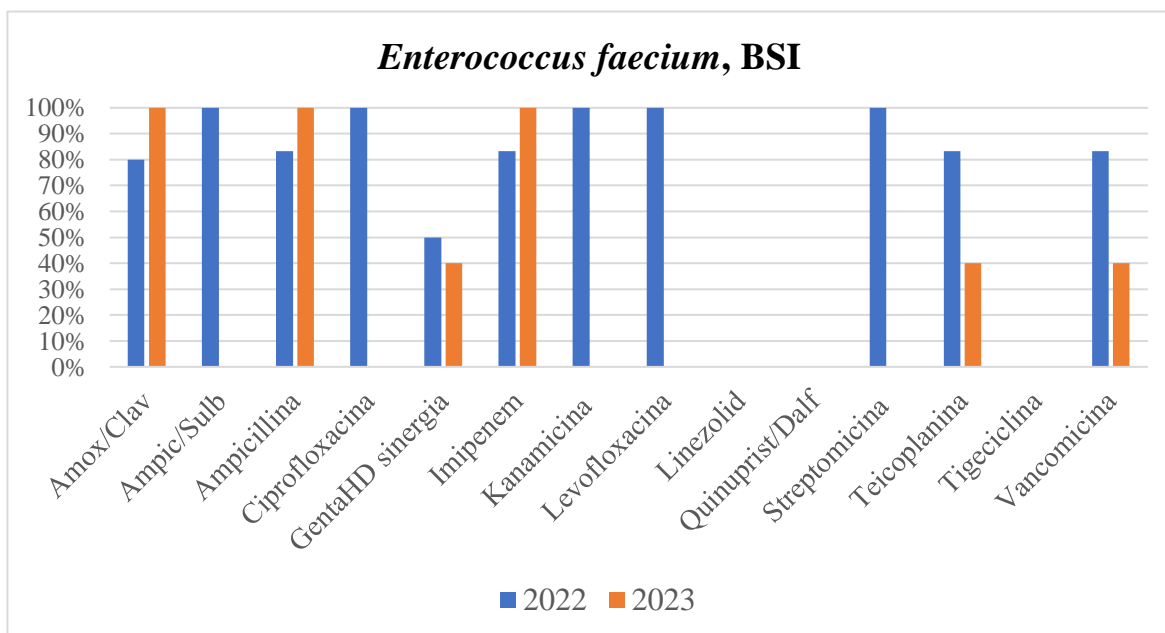


Grafico 10. Anche per quanto riguarda gli isolati su sangue, per *E. faecium* la situazione non si discosta molto rispetto agli isolati su urina.

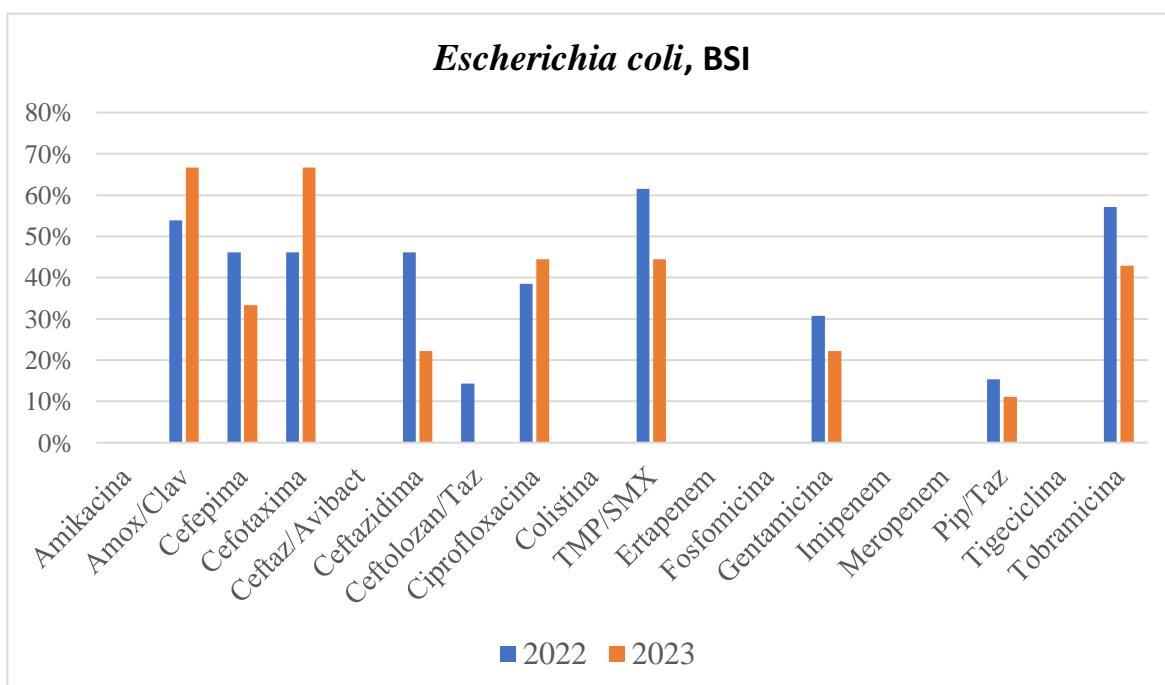


Grafico 11. La resistenza ai fluochinoloni di *E. coli*, isolato su sangue, si attesta negli anni 2022 e 2023 fra il 38 e il 45%. Rimane invece totale la sensibilità ai carbapenemici e alla tigeciclina. Interessante notare come si segnalino già delle resistenze per un antibiotico recente come il ceftolozano/tazobactam.

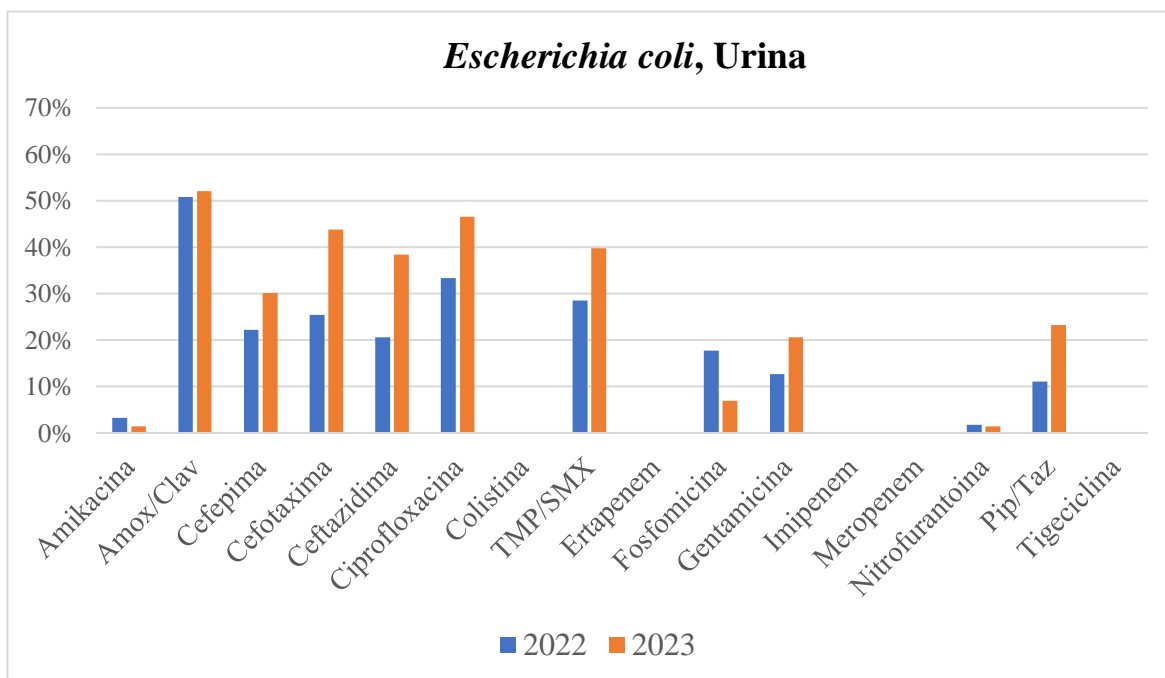


Grafico 12. Anche su urina, gli isolati di *E. coli* si confermano resistenti ai fluorochinoloni in percentuali che vanno dal 33% al 47%, mentre rimane nulla la resistenza ai carbapenemi. Importante notare, in quanto potrebbe risultare utile per i trattamenti empirici delle infezioni ambulatoriali, come la resistenza alla nitrofurantoina sia quasi nulla mentre quella al trimetoprim/sulfametoxazolo sfiora il 40%.

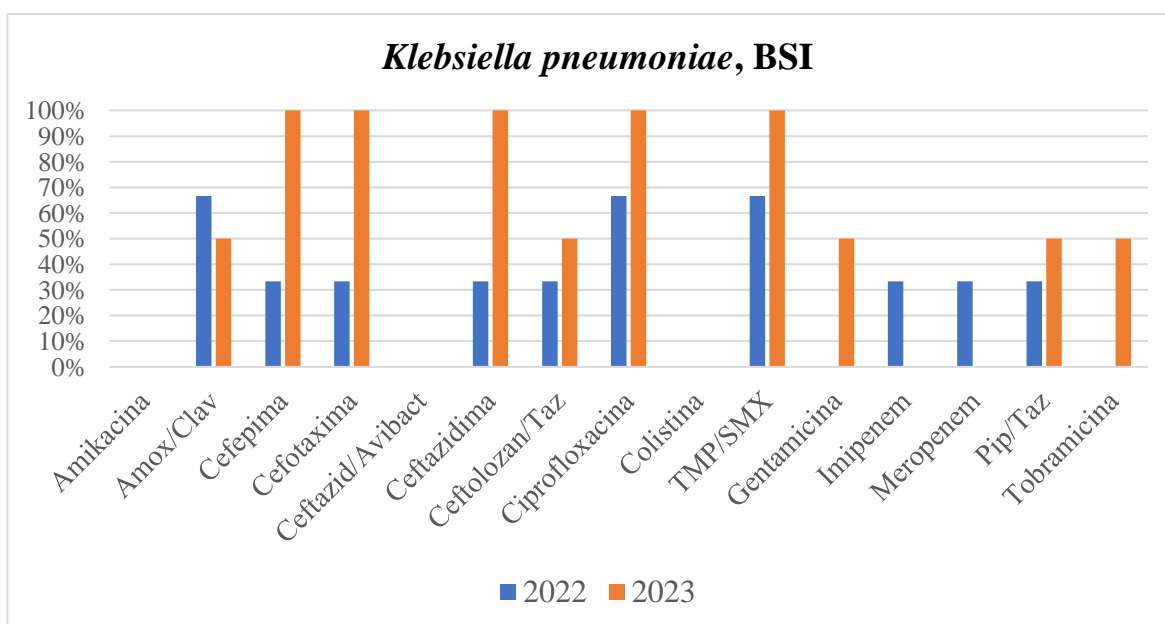


Grafico 13. Gli isolati di *K. pneumoniae* su sangue rivelano una resistenza ai carbapenemici superiore al 30%, alla piperacillina/tazobactam fino al 50% e ai fluochinoloni fra il 65% e il 100%. Si registra sensibilità totale solo per amikacina, colistina e ceftazidima/avibactam.

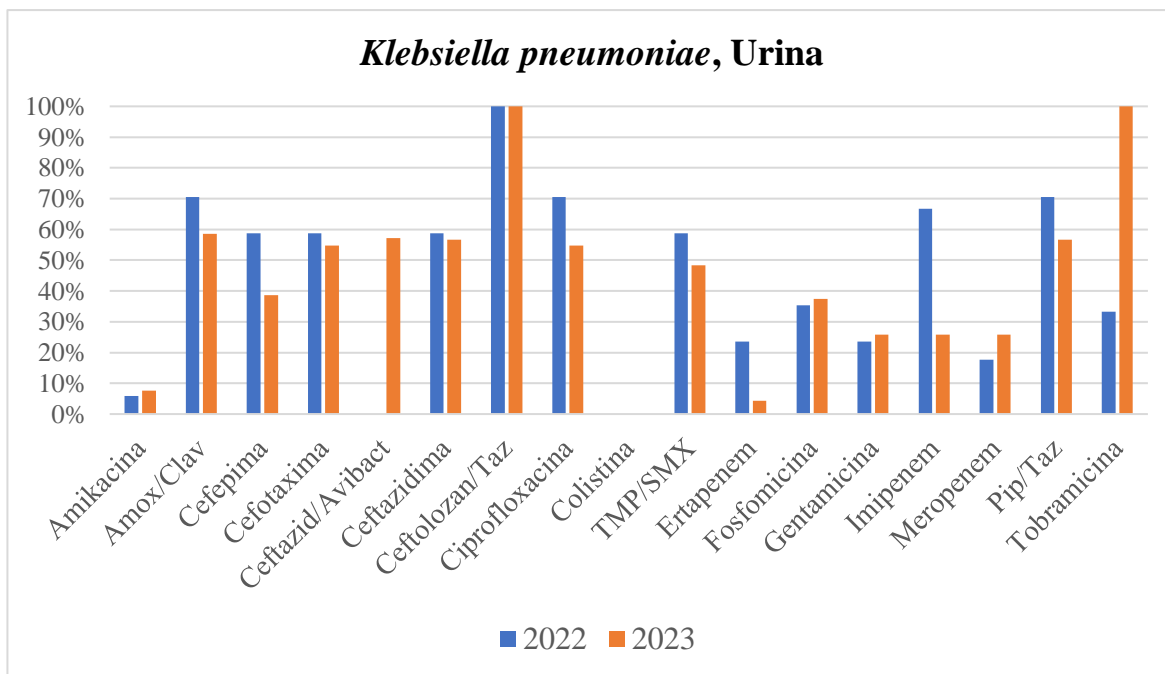


Grafico 14. Anche per gli isolati su urina, le resistenze di *K. pneumoniae* si mantengono simili a quelle degli isolati su sangue, salvo che l'unico farmaco scevro da resistenze risulta qui essere la colistina. Non ci sono notevoli differenze fra 2022 e 2023.

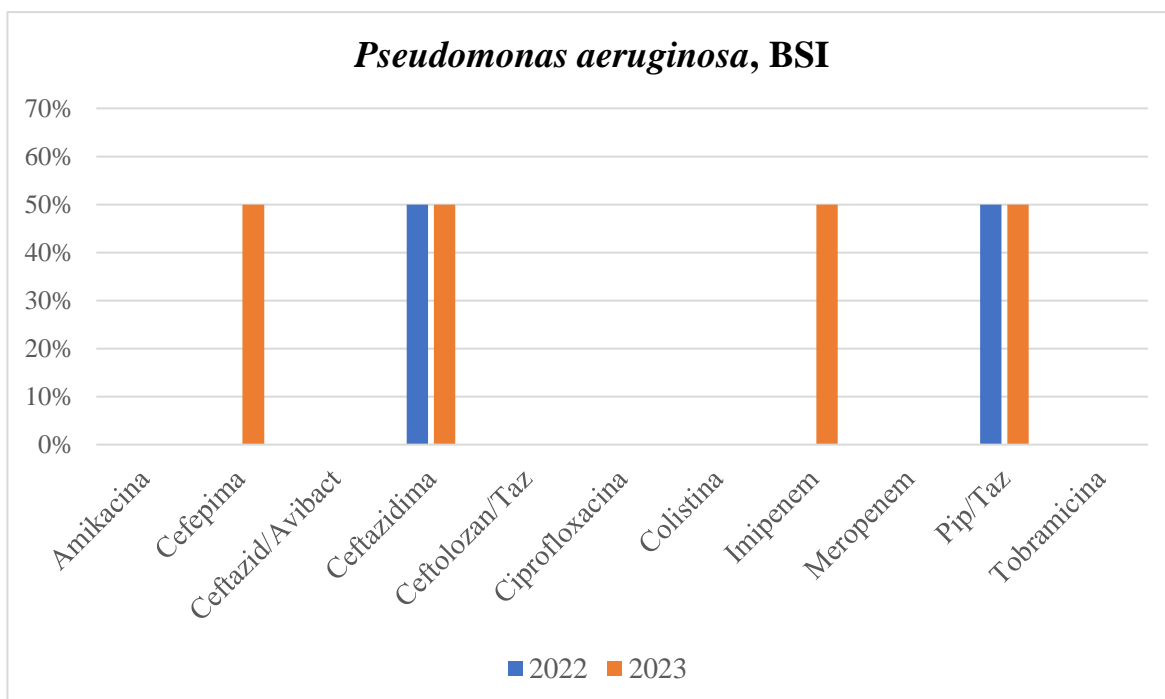


Grafico 15. Gli isolati di *P. aeruginosa* su sangue mostrano una preoccupante resistenza alla piperacillina/tazobactam (penicillina anti-pseudomonas) al 50%, ma non si registrano resistenze al meropenem. La resistenza all'imipenem si attesta anch'essa al 50%.

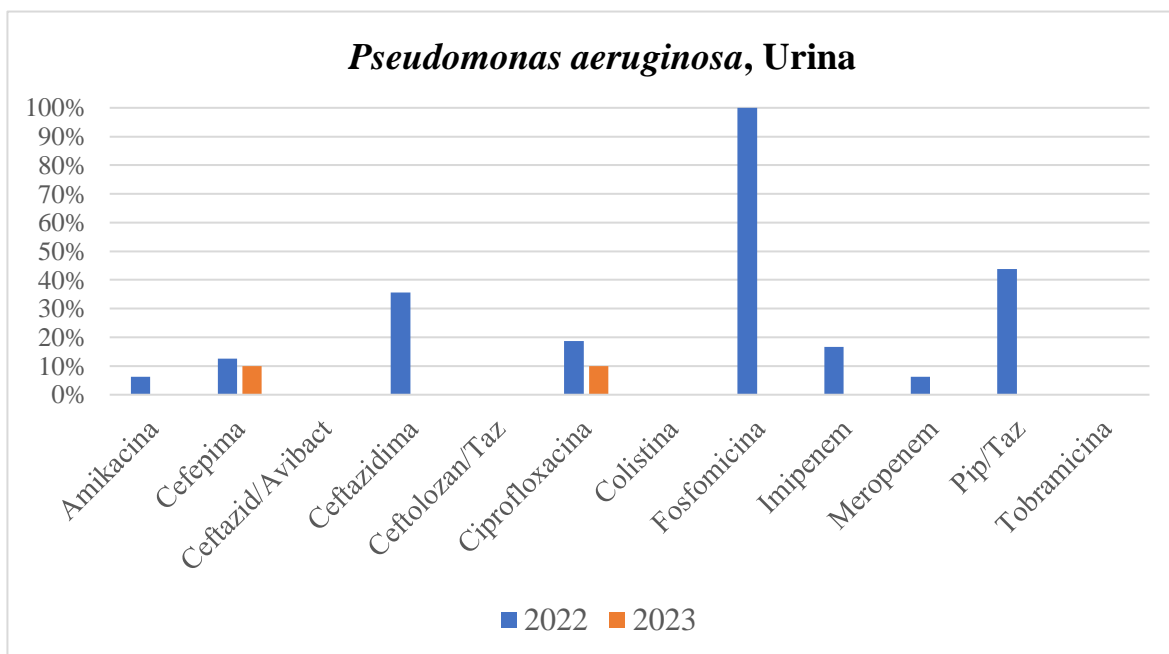


Grafico 16. Gli isolati su urina mostrano, a differenza degli isolati su sangue, la comparsa di una lieve (<10%) resistenza al meropenem, verificatasi peraltro solo nell'anno 2022.

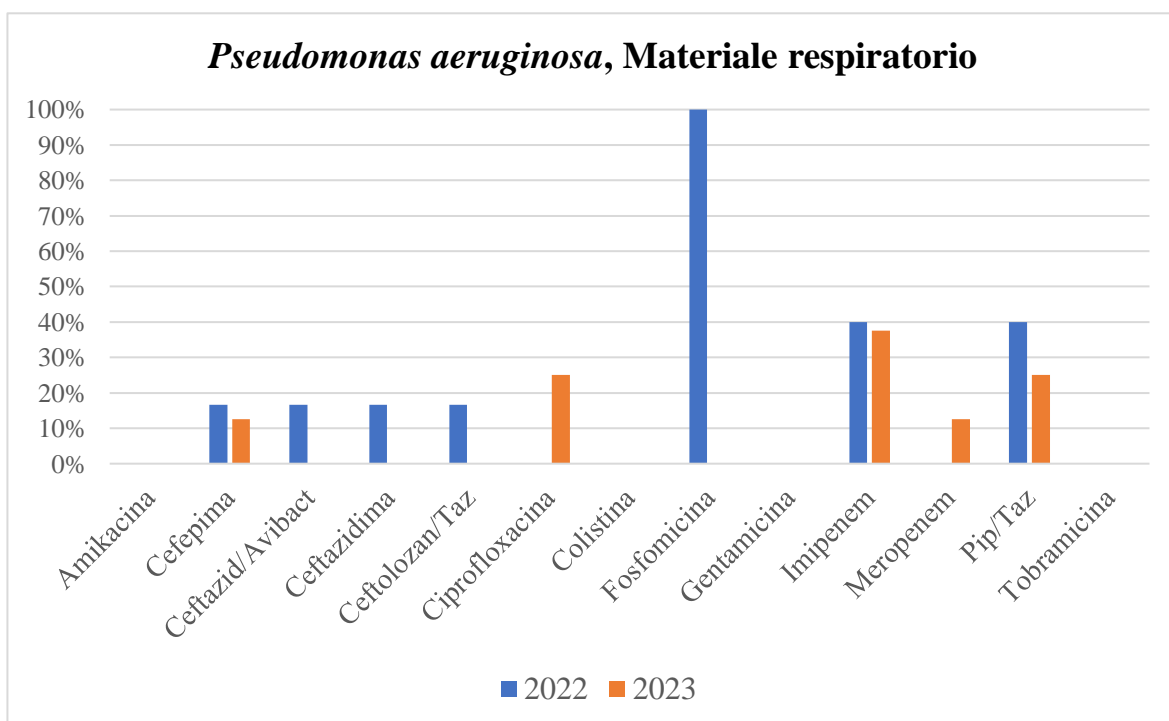


Grafico 17. Gli isolati ottenuti su materiale respiratorio mostrano resistenze in linea con quelli ottenuti su sangue ed urina.



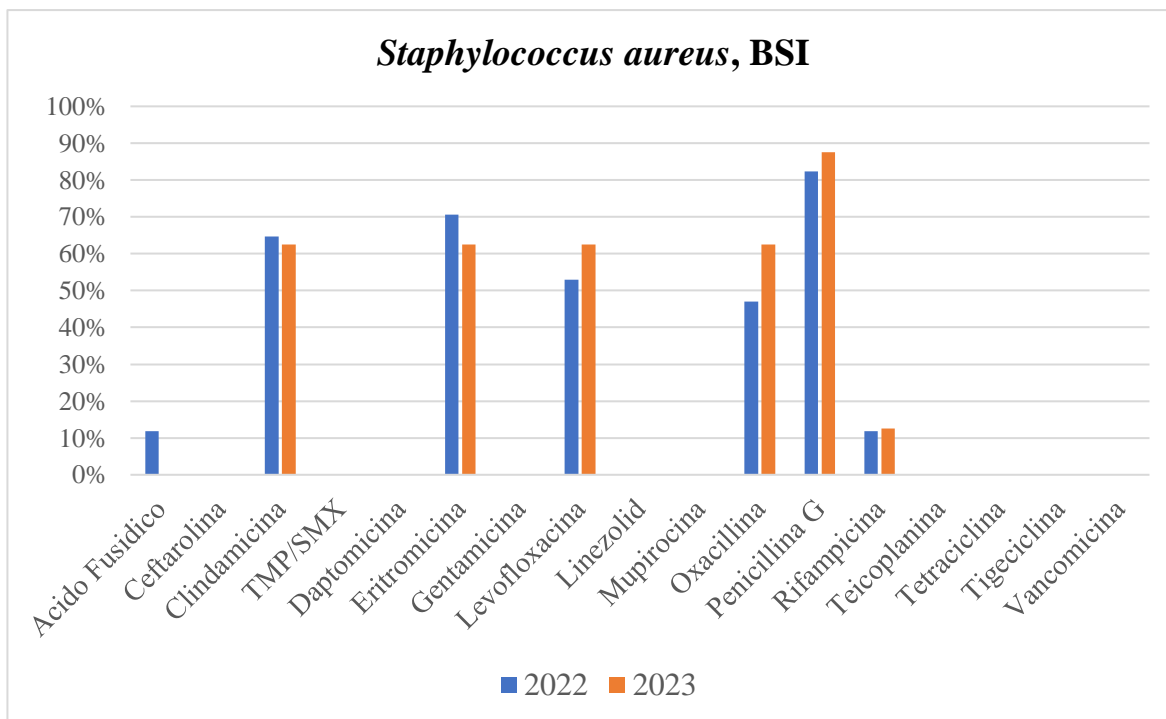


Grafico 18. Per quanto riguarda gli isolati su sangue di *S. aureus*, si nota subito che la percentuale di resistenza all'oxacillina (MRSA) si assesta fra il 47% e il 63%. Non si sono verificati casi di resistenza né alla vancomicina né alla daptomicina.

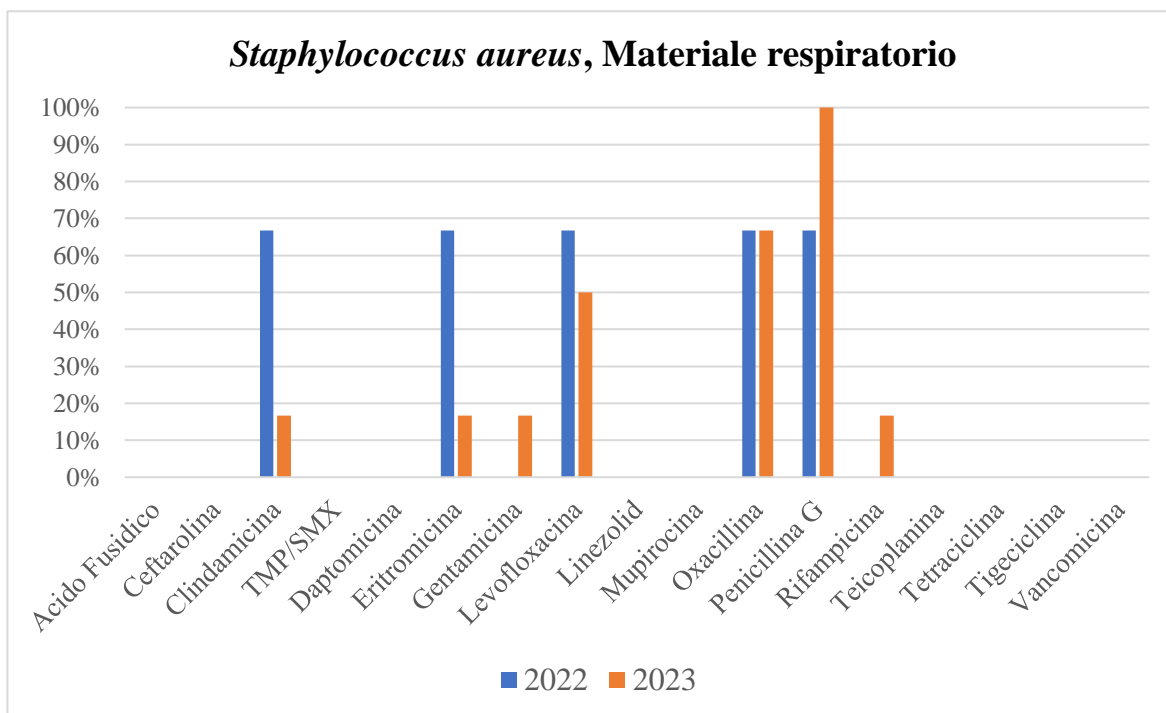


Grafico 19. I campioni di *S. aureus* isolati su materiale respiratorio presentano tassi di resistenza simili a quelli isolati su sangue, con percentuale di MRSA superiore al 60%.

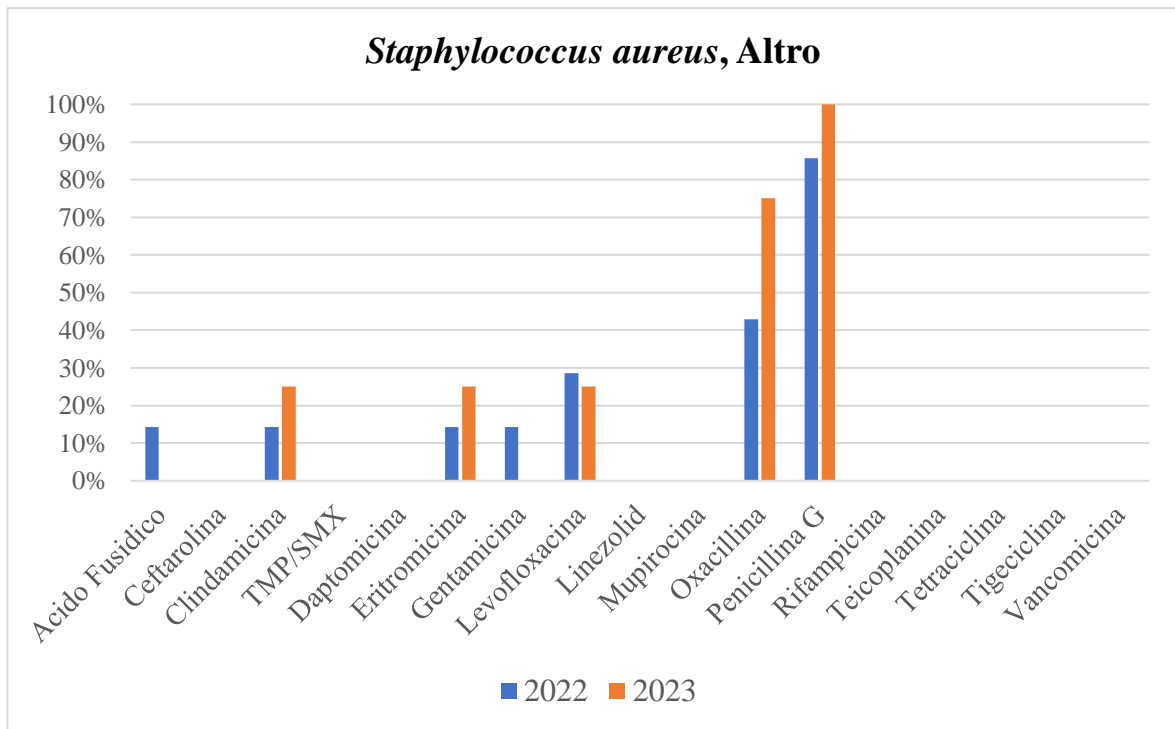


Grafico 20. Questi sono isolati di *S. aureus* ottenuti da tutti gli altri campioni che non derivino da sangue, urina o materiale respiratorio. Comprendono quindi ad esempio tamponi da ferite chirurgiche, frammenti ossei, ascessi ed ulcere. I dati di resistenza si confermano in linea con quelli presentati nei Grafici 18 e 19.

## DISCUSSIONE

Gli eventuali cambiamenti nelle abitudini prescritzionali da parte dei medici sono stati condizionati da diversi fattori.

Innanzitutto, un periodo di osservazione di soli quattro mesi è probabilmente troppo breve per registrare grossi cambiamenti: è auspicabile che in futuro, grazie all'abitudine ad utilizzare il programma e a più frequenti riunioni con il team di Stewardship, si possano ottenere dei risultati più soddisfacenti e più significativi.

Non si può poi non considerare il ruolo della pandemia da COVID-19 quale fattore confondente, soprattutto per quanto riguarda il reparto di Malattie Infettive (si veda Tabella 10): questo, infatti, nel periodo gennaio-aprile 2022 contava ancora molti pazienti ricoverati per polmonite comunitaria (CAP) in un numero insolitamente alto rispetto alla norma (ben 51 nel 2022, solo 13 nel 2023), in linea di massima sovrainfezioni batteriche di polmoniti da SARS-CoV2. L'elevato numero di CAP giustifica anche la cospicua quantità di azitromicina utilizzata in quel periodo (Grafico 2).

Nel periodo gennaio-aprile 2023, ad emergenza COVID terminata, il reparto di Malattie Infettive è tornato ad occuparsi dei casi più "specialistici", classicamente trattati in questo ambiente: tubercolosi, endocarditi, spondilodisciti, infezioni di cute e tessuti molli e infezioni nell'immunodepresso (si veda, a titolo esemplificativo, il Grafico 4). Se per la prima, come spiegato nel paragrafo "Materiali e Metodi", non sono stati conteggiati gli antibiotici utilizzati, per le altre invece sì: si tratta di infezioni che richiedono terapie antibiotiche di lunga durata (in alcuni casi anche oltre un mese di terapia, si veda Tabella 5), e questo spiega l'aumento della durata media e del consumo nel 2023 per farmaci come ceftriaxone e meropenem (Grafici 1, 2 e 3).

Un altro risultato influenzato dalla pandemia da COVID-19 è sicuramente la percentuale di pazienti ricoverati in Malattie Infettive a cui è stata somministrata terapia antibiotica: come mostrato in Tabella 8, si è passati dal 61% del 2022 al 71% del 2023 (p-value <0,001). Questo è significativo perché mostra come ovviamente non tutti i pazienti COVID-19 positivi fossero trattati con terapia antibiotica (bensì solo quelli con sovrainfezione batterica) e spiega il motivo di un dato così basso per essere in un reparto di Malattie Infettive. Il dato del 71% è anch'esso influenzato dal fatto che le tubercolosi, molto numerose in questo

ambiente, così come le patologie micotiche e parassitarie, frequenti nei pazienti con AIDS, sono state escluse da queste analisi di terapia.

Un risultato interessante riguarda l'utilizzo di daptomicina (Tabelle 1, 2 e 3): in tutti e tre i reparti si è registrato un aumento statisticamente significativo nell'utilizzo di questo farmaco, il quale nel 2022 non era pressoché mai stato utilizzato.

Il risultato della ratio tra farmaci ad ampio spettro (Tabella 7) e a spettro più ristretto è attribuibile invece nella quasi totalità dei casi al consumo di oxacillina (praticamente l'unico farmaco a spettro ristretto utilizzato, salvo in rari casi l'ampicillina): questo farmaco non viene utilizzato molto di frequente, ma quando viene utilizzato di solito si tratta di terapie di lunga durata (anche più di 40 giorni). Inoltre, sul sito dell'OMS la DDD indicata per questo farmaco è 2 grammi, mentre nella pratica clinica se ne utilizzano 9-12 grammi al giorno, per un totale quindi di 4,5-6 DDD. Questo fattore altera sicuramente un po' il dato e, di conseguenza, anche il rapporto ampio spettro/spettro limitato.

A questo è da aggiungere l'elevata diffusione in Italia dello *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, che induce a prescrivere in terapia empirica farmaci efficaci su questo germe.

Per quanto riguarda l'epidemiologia dei batteri multi-resistenti, può essere utile confrontare i dati ottenuti dal Laboratorio con gli ultimi dati del Piemonte pubblicati e disponibili, risalenti al 2021. Va tenuto però presente che il nostro periodo di osservazione è stato limitato ai primi quattro mesi degli anni 2022 e 2023, non consentendo quindi di valutare una significatività statistica.

Per quanto riguarda *Enterococcus faecium* è stata trovata una resistenza alla vancomicina fra il 40% fino a oltre l'80% (Grafici 9 e 10); nel 2021 si attestava in Piemonte al 28,2%, rivelando quindi un trend in probabile salita.

Anche i dati di *Staphylococcus aureus* non sono confortanti (Grafici 18, 19 e 20): la presenza di MRSA oscilla fra il 40% fino a picchi del 75%, in salita rispetto all'ultimo dato (33%).

Gli isolati di *Klebsiella pneumoniae* presentano invece un tasso di resistenza ai carbapenemici di circa il 30% (Grafici 13 e 14), perfettamente in linea con gli ultimi dati piemontesi disponibili.

Il discorso non cambia per *Pseudomonas aeruginosa* (Grafici 15, 16 e 17): l'ultimo dato nazionale indicava una resistenza ai carbapenemici nel 2021 di circa il 16%, in linea con quanto ottenuto dal nostro Laboratorio nel periodo esaminato.

Infine, per quanto concerne *Escherichia coli* (Grafici 11 e 12), si è registrata una resistenza ai fluorchinoloni variabile fra il 30% e il 50%, in linea con gli ultimi dati piemontesi. Fortunatamente la resistenza ai carbapenemi si conferma inferiore all'1%, mentre quella alle cefalosporine di III generazione varia tra il 20% e il 40% (gli ultimi dati piemontesi indicavano una resistenza del 20%).

Un punto fondamentale, evidenziato anche dai medici prescrittori durante le riunioni con il team di Stewardship, riguarda le criticità del programma. Prima di tutto, nel frenetico contesto ospedaliero, qualsiasi aggiunta alle consegne richiede del tempo extra: alcuni medici, non adeguatamente informati sull'importanza della Stewardship Antibiotica, inizialmente potevano vivere questo programma e il meccanismo di giustificazione delle prescrizioni come un sovraccarico di lavoro. Proprio in questo ambito diventa evidente l'importanza delle riunioni: prima di qualsiasi programma computerizzato, per quanto importante e ben strutturato, risulta fondamentale coinvolgere tutte le figure che andranno ad utilizzarlo ed istruirle sia sui meccanismi del software stesso, sia sui benefici che l'utilizzo potrà portare al problema dell'antimicrobico-resistenza. Anche un adeguato feedback post-analisi sarà fondamentale alla motivazione: in questo modo tutti si sentiranno parte attiva del contrasto a questa problematica e non solo meri esecutori di incombenze burocratiche.

Molto importante è un'analisi dei dati riguardanti la voce "ALTRO". Questo dato, pur necessario per ovviare alla incompletezza dell'elenco delle patologie, risulta anche il modo più veloce per il medico per procedere alla prescrizione del farmaco senza soffermarsi sulla sede dell'infezione e senza verificare quali siano i protocolli terapeutici consigliati in quei casi.

Su molte voci ("sepsi" su tutte, si veda Grafico 5) sono state registrate percentuali assolutamente non soddisfacenti. Nella continuazione del lavoro e della raccolta dati sul programma bisogna porsi come obiettivo primario quello di ridurre queste percentuali, che ricordiamo essere in alcuni casi anche superiori al 70% (si vedano Tabelle 9, 10 e 11). Al momento non si sono verificati grossi miglioramenti significativi fra l'anno 2022 e 2023, salvo l'eccezione delle infezioni delle vie urinarie in Geriatria.

Interessante invece notare come l'assenza di compliance per entrambi gli step (apparato e diagnosi) si sia verificata con maggior frequenza in Malattie Infettive (Tabella 13), fino ad oltre l'11% dei casi nel 2023; al contrario, è stata riscontrata solo in rarissimi casi (circa l'1%) in Medicina Interna (Tabella 14).

Come prospettiva futura è stato proposto di togliere la possibilità di inserire "altro" come possibile apparato, ma riteniamo che sarebbe invece più importante continuare ad insistere con le riunioni e il feedback per evidenziare l'importanza del programma e confidiamo che questo sforzo, in un periodo di osservazione più lungo, porterà a risultati significativi in termini di aderenza al programma.

Sono poi state anche evidenziate alcune problematiche più "tecniche".

Secondo alcuni il programma risulta macchinoso e andrebbe in qualche modo snellito: in particolare, ad esempio, quando si vuole indicare un batterio isolato andrebbe data la possibilità di cercare il nome in questione anziché solamente cercarlo nel menù a tendina, in modo da rendere più veloce la procedura.

Una delle proposte più interessanti e condivise è stata quella di inserire un alert quando una terapia empirica è somministrata per più di tot giorni (7, ad esempio): questi alert avrebbero la funzione di far rivalutare al medico (i) se quel paziente abbia effettivamente ancora necessità di terapia antibiotica; (ii) se in quel frangente temporale sono stati ottenuti degli isolamenti e quindi la terapia da empirica sia diventata mirata; (iii) se sia necessaria una consulenza specialistica infettivologica. Si ricorda infatti che quando una terapia da empirica diventa mirata ma si mantiene lo stesso antibiotico (cioè nei frequenti casi in cui l'antibiogramma risulta sensibile per l'antibiotico già somministrato come terapia empirica), quasi mai l'operatore modifica la terapia da "empirica" a "mirata" nell'apposita casella del programma, pregiudicando quindi il dato sulla percentuale di terapie empiriche e mirate (che per questo motivo è stato infatti giudicato non affidabile).

Andrebbe infine data la possibilità di segnalare che il paziente è allergico ad una certa classe di antibiotici e che quindi eventuali prescrizioni sono state determinate anche da questa problematica.

## CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Considerata l'epidemiologia dei microrganismi MDR in Italia, nessuna struttura ospedaliera può permettersi di fare a meno di un programma di Stewardship Antimicrobica. Il nostro studio è un tentativo iniziale di valutare e suggerire le terapie antimicrobiche, consolidate in letteratura, nella prescrizione di tre reparti ospedalieri di area medica.

Nella pratica risulta difficile stabilire quanto i cambiamenti nel consumo di antibiotici e la durata media delle terapie siano dovuti al programma e ai protocolli di terapia.

Sicuramente questo lavoro può rappresentare un buon punto di partenza per implementare e migliorare le pratiche di Stewardship nei reparti, e l'obiettivo del futuro deve sicuramente essere quello di risolvere le problematiche segnalate tra cui cercare di ridurre le percentuali della voce "ALTRO", incrementando quindi la compliance del programma.

Sicuramente un programma di Stewardship così "persuasivo" piuttosto che "restrittivo" lascia agli operatori molta libertà prescrittiva; risulterà pertanto necessario proseguire l'attività di riunioni con feedback e migliorare la collaborazione con il team di Antimicrobial Stewardship.

Il proseguimento dello studio in periodi più lunghi e non inficiati da variazioni causate da eventi epidemici, unito all'estensione del programma ai reparti chirurgici e di terapia intensiva, risulterà certamente utile per ottenere dati più significativi.

Di fondamentale importanza sarà poi continuare a monitorare l'epidemiologia dei batteri multi-resistenti così da eventualmente rivedere ed aggiornare i protocolli di terapia.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup>Rice LB, «Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE», *The Journal of Infectious Diseases* 197, fasc. 8 (15 aprile 2008): 1079–81, <https://doi.org/10.1086/533452>.

<sup>2</sup> Bodro M et al., «Epidemiology, Antibiotic Therapy and Outcomes of Bacteremia Caused by Drug-Resistant ESKAPE Pathogens in Cancer Patients», *Supportive Care in Cancer* 22, fasc. 3 (1 marzo 2014): 603–10, <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2012-3>.

<sup>3</sup> «Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2022 - 2020 Data», 26 gennaio 2022, <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>.

<sup>4</sup> O’Grady K, Knight DR, Riley TV, «Antimicrobial Resistance in Clostridioides Difficile», *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 40, fasc. 12 (1 dicembre 2021): 2459–78, <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04311-5>.

<sup>5</sup> Sholeh M et al., «Antimicrobial resistance in Clostridioides (Clostridium) difficile derived from humans: a systematic review and meta-analysis», *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 9, fasc. 1 (25 settembre 2020): 158, <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00815-5>.

<sup>6</sup> Freeman J et al., «The ClosER Study: Results from a Three-Year Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent Clostridium Difficile Ribotypes, 2011–2014», *Clinical Microbiology and Infection* 24, fasc. 7 (1 luglio 2018): 724–31, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.008>.

<sup>7</sup> «Plasmid-mediated metronidazole resistance in Clostridioides difficile | Nature Communications», <https://www.nature.com/articles/s41467-020-14382-1#citeas>.



<sup>8</sup> Lew T et al., «Antimicrobial Susceptibilities of Clostridium difficile Isolates from 12 Asia-Pacific Countries in 2014 and 2015», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 64, fasc. 7 (23 giugno 2020): e00296-20, <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-20>.

<sup>9</sup> Rossato L, Negrão FJ, Simionatto S, «Could the COVID-19 Pandemic Aggravate Antimicrobial Resistance?», *American Journal of Infection Control* 48, fasc. 9 (1 settembre 2020): 1129–30, <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.192>.

<sup>10</sup> Li J et al., «Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis», *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 9, fasc. 1 (22 settembre 2020): 153, <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>.

<sup>11</sup> Tiri B et al., «Antimicrobial Stewardship Program, COVID-19, and Infection Control: Spread of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumoniae Colonization in ICU COVID-19 Patients. What Did Not Work?», *Journal of Clinical Medicine* 9, fasc. 9 (settembre 2020): 2744, <https://doi.org/10.3390/jcm9092744>.

<sup>12</sup> Contou D et al., «Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU», *Annals of Intensive Care* 10, fasc. 1 (2020), <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>.

<sup>13</sup> Sharifipour E et al., «Evaluation of Bacterial Co-Infections of the Respiratory Tract in COVID-19 Patients Admitted to ICU», *BMC Infectious Diseases* 20, fasc. 1 (2020), <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>.

<sup>14</sup> Mahoney AR et al., «The Silent Pandemic: Emergent Antibiotic Resistances Following the Global Response to SARS-CoV-2», *IScience* 24, fasc. 4 (23 aprile 2021), <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102304>.

- <sup>15</sup> Murray CJL et al., «Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis», *The Lancet* 399, fasc. 10325 (12 febbraio 2022): 629–55, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- <sup>16</sup> Pittet D et al., «Effectiveness of a Hospital-Wide Programme to Improve Compliance with Hand Hygiene», *The Lancet* 356, fasc. 9238 (14 ottobre 2000): 1307–12, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02814-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02814-2).
- <sup>17</sup> Tacconelli E et al., «ESCMID Guidelines for the Management of the Infection Control Measures to Reduce Transmission of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Hospitalized Patients», *Clinical Microbiology and Infection* 20 (1 gennaio 2014): 1–55, <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>.
- <sup>18</sup> Vella V et al., «Isolation Demand from Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Screening Strategies Based on a West London Hospital Network», *Journal of Hospital Infection* 94, fasc. 2 (1 ottobre 2016): 118–24, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.04.011>.
- <sup>19</sup> Lucet JC, Koulenti D, Zahar JR, «Persistence of Colonisation with MDRO Following Discharge from the ICU», *Intensive Care Medicine* 40, fasc. 4 (1 aprile 2014): 603–5, <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3258-z>.
- <sup>20</sup> Dancer SJ e King MF, «Systematic review on use, cost and clinical efficacy of automated decontamination devices», *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 10, fasc. 1 (12 febbraio 2021): 34, <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00894-y>.
- <sup>21</sup> Wang B et al., «Ecological Effects of Selective Oral Decontamination on Multidrug-Resistance Bacteria Acquired in the Intensive Care Unit: A Case–Control Study over 5 Years», *Intensive Care Medicine* 48, fasc. 9 (1 settembre 2022): 1165–75, <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06826-7>.

- <sup>22</sup> Buitinck S et al., «The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: a 21-year longitudinal single-centre study», *Critical Care* 23, fasc. 1 (7 giugno 2019): 208, <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2480-z>.
- <sup>23</sup> Humphreys H et al., «Staphylococcus Aureus and Surgical Site Infections: Benefits of Screening and Decolonization before Surgery», *The Journal of Hospital Infection* 94, fasc. 3 (novembre 2016): 295–304, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.011>.
- <sup>24</sup> Tacconelli E et al., «ESCMID-EUCIC Clinical Guidelines on Decolonization of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Carriers», *Clinical Microbiology and Infection* 25, fasc. 7 (1 luglio 2019): 807–17, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.01.005>.
- <sup>25</sup> Nutman A et al., «Personalized Ertapenem Prophylaxis for Carriers of Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase-producing Enterobacteriaceae Undergoing Colorectal Surgery», *Clinical Infectious Diseases* 70, fasc. 9 (15 aprile 2020): 1891–97, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz524>.
- <sup>26</sup> Nakamura I et al., «Scenario-Based Simulation Health Care Education for Performance of Hand Hygiene», *American Journal of Infection Control* 47, fasc. 2 (1 febbraio 2019): 144–48, <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.07.024>.
- <sup>27</sup> Bonhoeffer S, Lipsitch M, e Levin BR, «Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94, fasc. 22 (28 ottobre 1997): 12106–11, <https://doi.org/10.1073/pnas.94.22.12106>.
- <sup>28</sup> Levin S e Karakusis PH, «Future Trends in Aminoglycoside Therapy», *The American Journal of Medicine* 80, fasc. 6B (30 giugno 1986): 190–94, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90500-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90500-0).
- <sup>29</sup> McGowan JE, «Minimizing Antimicrobial Resistance in Hospital Bacteria: Can Switching or Cycling Drugs Help?», *Infection Control & Hospital Epidemiology* 7, fasc. 12 (dicembre 1986): 573–76, <https://doi.org/10.1017/S0195941700065401>.

<sup>30</sup> Li XJ et al., «The Effect of Antibiotic-Cycling Strategy on Antibiotic-Resistant Bacterial Infections or Colonization in Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis», *Worldviews on Evidence-Based Nursing* 17, fasc. 4 (agosto 2020): 319–28, <https://doi.org/10.1111/wvn.12454>.

<sup>31</sup> Beardmore RE et al., «Antibiotic Cycling and Antibiotic Mixing: Which One Best Mitigates Antibiotic Resistance?», *Molecular Biology and Evolution* 34, fasc. 4 (1 aprile 2017): 802–17, <https://doi.org/10.1093/molbev/msw292>.

<sup>32</sup> zur Wiesch PA et al., «Cycling Empirical Antibiotic Therapy in Hospitals: Meta-Analysis and Models», *PLoS Pathogens* 10, fasc. 6 (giugno 2014): e1004225, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004225>.

<sup>33</sup> van Duijn PJ et al., «The Effects of Antibiotic Cycling and Mixing on Antibiotic Resistance in Intensive Care Units: A Cluster-Randomised Crossover Trial», *The Lancet. Infectious Diseases* 18, fasc. 4 (aprile 2018): 401–9, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30056-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30056-2).

<sup>34</sup> Cobos-Trigueros N et al., «Evaluation of a Mixing versus a Cycling Strategy of Antibiotic Use in Critically-Ill Medical Patients: Impact on Acquisition of Resistant Microorganisms and Clinical Outcomes», *PloS One* 11, fasc. 3 (2016): e0150274, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150274>.

<sup>35</sup> Eliopoulos GM e Huovinen P, «Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole», *Clinical Infectious Diseases* 32, fasc. 11 (1 giugno 2001): 1608–14, <https://doi.org/10.1086/320532>.

<sup>36</sup> Wilson DN , «Ribosome-Targeting Antibiotics and Mechanisms of Bacterial Resistance», *Nature Reviews Microbiology* 12, fasc. 1 (gennaio 2014): 35–48, <https://doi.org/10.1038/nrmicro3155>.

<sup>37</sup> Munita JM e Arias CA, «Mechanisms of Antibiotic Resistance», *Microbiology Spectrum* 4, fasc. 2 (8 aprile 2016): 4.2.15, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>.

- <sup>38</sup> Moellering Jr RC, «MRSA: the first half century», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, fasc. 1 (1 gennaio 2012): 4–11, <https://doi.org/10.1093/jac/dkr437>.
- <sup>39</sup> Hiramatsu K et al., «Genomic Basis for Methicillin Resistance in Staphylococcus Aureus», *Infection & Chemotherapy* 45, fasc. 2 (1 giugno 2013): 117–36, <https://doi.org/10.3947/ic.2013.45.2.117>.
- <sup>40</sup> Chambers HF e DeLeo FR, «Waves of Resistance: Staphylococcus Aureus in the Antibiotic Era», *Nature Reviews Microbiology* 7, fasc. 9 (settembre 2009): 629–41, <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>.
- <sup>41</sup> Chambers HF, «Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications», *Clinical Microbiology Reviews* 10, fasc. 4 (ottobre 1997): 781–91, <https://doi.org/10.1128/CMR.10.4.781>.
- <sup>42</sup> Sievert DM et al., «Vancomycin-Resistant Staphylococcus Aureus in the United States, 2002-2006», *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 46, fasc. 5 (1 marzo 2008): 668–74, <https://doi.org/10.1086/527392>.
- <sup>43</sup> Reynolds PE, «Structure, Biochemistry and Mechanism of Action of Glycopeptide Antibiotics», *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* 8, fasc. 11 (novembre 1989): 943–50, <https://doi.org/10.1007/BF01967563>.
- <sup>44</sup> Arias CA e Murray BE, «The Rise of the Enterococcus: Beyond Vancomycin Resistance», *Nature Reviews. Microbiology* 10, fasc. 4 (16 marzo 2012): 266–78, <https://doi.org/10.1038/nrmicro2761>.
- <sup>45</sup> Miller WR, Munita JM, Arias CA, «Mechanisms of Antibiotic Resistance in Enterococci», *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 12, fasc. 10 (ottobre 2014): 1221–36, <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.956092>.

- <sup>46</sup> Arthur M, «Antibiotics: Vancomycin Sensing», *Nature Chemical Biology* 6, fasc. 5 (maggio 2010): 313–15, <https://doi.org/10.1038/nchembio.356>.
- <sup>47</sup> Courvalin P, «Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci», *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 42 Suppl 1 (1 gennaio 2006): S25-34, <https://doi.org/10.1086/491711>.
- <sup>48</sup> Bush K, «Proliferation and Significance of Clinically Relevant  $\beta$ -Lactamases», *Annals of the New York Academy of Sciences* 1277 (gennaio 2013): 84–90, <https://doi.org/10.1111/nyas.12023>.
- <sup>49</sup> Paterson DL e Bonomo RA, «Extended-Spectrum Beta-Lactamases: A Clinical Update», *Clinical Microbiology Reviews* 18, fasc. 4 (ottobre 2005): 657–86, <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005>.
- <sup>50</sup> Bush K, «The ABCD's of  $\beta$ -Lactamase Nomenclature», *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy* 19, fasc. 4 (agosto 2013): 549–59, <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0640-7>.
- <sup>51</sup> Bush K e Jacoby GA, «Updated Functional Classification of Beta-Lactamases», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54, fasc. 3 (marzo 2010): 969–76, <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>.
- <sup>52</sup> Bonnet R, «Growing Group of Extended-Spectrum Beta-Lactamases: The CTX-M Enzymes», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48, fasc. 1 (gennaio 2004): 1–14, <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.1-14.2004>.
- <sup>53</sup> Poirel L et al., «ISEcp1B-Mediated Transposition of BlaCTX-M in Escherichia Coli», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, fasc. 1 (gennaio 2005): 447–50, <https://doi.org/10.1128/AAC.49.1.447-450.2005>.

<sup>54</sup> Yigit H et al., «Novel Carbapenem-Hydrolyzing Beta-Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella Pneumoniae*», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45, fasc. 4 (aprile 2001): 1151–61, <https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001>.

<sup>55</sup> Nordmann P, Cuzon G, Naas T, «The Real Threat of *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase-Producing Bacteria», *The Lancet. Infectious Diseases* 9, fasc. 4 (aprile 2009): 228–36, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70054-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70054-4).

<sup>56</sup> Queenan AM e Bush K, «Carbapenemases: The Versatile Beta-Lactamases», *Clinical Microbiology Reviews* 20, fasc. 3 (luglio 2007): 440–58, table of contents, <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>.

<sup>57</sup> Poirel L, Pitout JD, Nordmann P, «Carbapenemases: Molecular Diversity and Clinical Consequences», *Future Microbiology* 2, fasc. 5 (ottobre 2007): 501–12, <https://doi.org/10.2217/17460913.2.5.501>.

<sup>58</sup> Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM, «Metallo- $\beta$ -Lactamases: A Last Frontier for  $\beta$ -Lactams?», *The Lancet. Infectious Diseases* 11, fasc. 5 (maggio 2011): 381–93, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70056-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70056-1).

<sup>59</sup> Kumarasamy KK et al., «Emergence of a New Antibiotic Resistance Mechanism in India, Pakistan, and the UK: A Molecular, Biological, and Epidemiological Study», *The Lancet. Infectious Diseases* 10, fasc. 9 (settembre 2010): 597–602, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70143-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70143-2).

<sup>60</sup> Nordmann P et al., «The Emerging NDM Carbapenemases», *Trends in Microbiology* 19, fasc. 12 (dicembre 2011): 588–95, <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.09.005>.

<sup>61</sup> Walsh TR et al., «Dissemination of NDM-1 Positive Bacteria in the New Delhi Environment and Its Implications for Human Health: An Environmental Point Prevalence Study», *The Lancet. Infectious Diseases* 11, fasc. 5 (maggio 2011): 355–62, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70059-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70059-7).

<sup>62</sup> Jacoby GA, «AmpC Beta-Lactamases», *Clinical Microbiology Reviews* 22, fasc. 1 (gennaio 2009): 161–82, Table of Contents, <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08>.

<sup>63</sup> Jacobs C, Frère JM, Normark S, «Cytosolic Intermediates for Cell Wall Biosynthesis and Degradation Control Inducible Beta-Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria», *Cell* 88, fasc. 6 (21 marzo 1997): 823–32, [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81928-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81928-5).

<sup>64</sup> Evans BA e Amyes SGB, «OXA  $\beta$ -Lactamases», *Clinical Microbiology Reviews* 27, fasc. 2 (aprile 2014): 241–63, <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-13>.

<sup>65</sup> Hooper DC, «Fluoroquinolone Resistance among Gram-Positive Cocci», *The Lancet. Infectious Diseases* 2, fasc. 9 (settembre 2002): 530–38, [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(02\)00369-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(02)00369-9).

<sup>66</sup> Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA, «Quinolone Resistance from a Transferable Plasmid», *Lancet (London, England)* 351, fasc. 9105 (14 marzo 1998): 797–99, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07322-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07322-4).

<sup>67</sup> Rodríguez-Martínez JM et al., «Plasmid-Mediated Quinolone Resistance: An Update», *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy* 17, fasc. 2 (aprile 2011): 149–82, <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0120-2>.

<sup>68</sup> Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N, «Mechanism of Quinolone Action and Resistance», *Biochemistry* 53, fasc. 10 (18 marzo 2014): 1565–74, <https://doi.org/10.1021/bi5000564>.



<sup>69</sup> Rodríguez-Baño J et al., «Outcomes of the PIRASOA Programme, an Antimicrobial Stewardship Programme Implemented in Hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: An Ecologic Study of Time-Trend Analysis», *Clinical Microbiology and Infection* 26, fasc. 3 (1 marzo 2020): 358–65, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.07.009>.

<sup>70</sup> «GLASS Methodology for Surveillance of National Antimicrobial Consumption», consultato 28 marzo 2023, <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240012639>.

<sup>71</sup> Pittet D e Boyce JM, «Hand Hygiene and Patient Care: Pursuing the Semmelweis Legacy», *The Lancet Infectious Diseases* 1 (1 aprile 2001): 9–20, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70295-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70295-6).

<sup>72</sup> Saint S et al., «Marked Variability in Adherence to Hand Hygiene: A 5-Unit Observational Study in Tuscany», *American Journal of Infection Control* 37, fasc. 4 (maggio 2009): 306–10, <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.08.004>.

<sup>73</sup> WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care, WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee (Geneva: World Health Organization, 2009), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144013/>.

<sup>74</sup> Redazione, «MdS. Protocollo della “Sorveglianza nazionale del consumo di soluzione idroalcolica per l’igiene delle mani in ambito ospedaliero”», *FNOMCeO* (blog), 2 dicembre 2021, <https://portale.fnomceo.it/mds-protocollo-della-sorveglianza-nazionale-del-consumo-di-soluzione-idroalcolica-per-ligiene-delle-mani-in-ambito-ospedaliero/>.

<sup>75</sup> Fishman N et al., «Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS)», *Infection Control & Hospital Epidemiology* 33, fasc. 4 (aprile 2012): 322–27, <https://doi.org/10.1086/665010>.

- <sup>76</sup> Baur D et al., «Effect of Antibiotic Stewardship on the Incidence of Infection and Colonisation with Antibiotic-Resistant Bacteria and Clostridium Difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis», *The Lancet Infectious Diseases* 17, fasc. 9 (1 settembre 2017): 990–1001, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0).
- <sup>77</sup> Hecker MT et al., «Unnecessary Use of Antimicrobials in Hospitalized Patients: Current Patterns of Misuse With an Emphasis on the Antianaerobic Spectrum of Activity», *Archives of Internal Medicine* 163, fasc. 8 (28 aprile 2003): 972–78, <https://doi.org/10.1001/archinte.163.8.972>.
- <sup>78</sup> Shrestha J, Farah Zahra, e Jr Cannady, «Antimicrobial Stewardship», in *StatPearls* (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572068/>.
- <sup>79</sup> Rice LB, «Antimicrobial Stewardship and Antimicrobial Resistance», *Medical Clinics of North America*, Antimicrobial Stewardship, 102, fasc. 5 (1 settembre 2018): 805–18, <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.04.004>.
- <sup>80</sup> Karanika S et al., «Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 60, fasc. 8 (2016): 4840–52, <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-16>.
- <sup>81</sup> Aiesh BM et al., «Impact of an Antibiotic Stewardship Program on Antibiotic Utilization, Bacterial Susceptibilities, and Cost of Antibiotics», *Scientific Reports* 13, fasc. 1 (28 marzo 2023): 5040, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32329-6>.
- <sup>82</sup> Ababneh MA, Nasser SA, e Rababa'h AM, «A Systematic Review of Antimicrobial Stewardship Program Implementation in Middle Eastern Countries», *International Journal of Infectious Diseases* 105 (1 aprile 2021): 746–52, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.035>.

- <sup>83</sup> Nathwani D et al., «Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review», *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 8, fasc. 1 (12 febbraio 2019): 35, <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>.
- <sup>84</sup> Dyar OJ et al., «What Is Antimicrobial Stewardship?», *Clinical Microbiology and Infection* 23, fasc. 11 (1 novembre 2017): 793–98, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>.
- <sup>85</sup> Dyar OJ, Tebano G, e Pulcini C, «Managing Responsible Antimicrobial Use: Perspectives across the Healthcare System», *Clinical Microbiology and Infection* 23, fasc. 7 (1 luglio 2017): 441–47, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.016>.
- <sup>86</sup> Howard P et al., «An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70, fasc. 4 (1 aprile 2015): 1245–55, <https://doi.org/10.1093/jac/dku497>.
- <sup>87</sup> Zingg W et al., «Hospital Organisation, Management, and Structure for Prevention of Health-Care-Associated Infection: A Systematic Review and Expert Consensus», *The Lancet Infectious Diseases* 15, fasc. 2 (1 febbraio 2015): 212–24, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70854-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70854-0).
- <sup>88</sup> Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN, «How to Pitch an Antibiotic Stewardship Program to the Hospital C-Suite», *Open Forum Infectious Diseases* 3, fasc. 4 (1 ottobre 2016): ofw210, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw210>.
- <sup>89</sup> Pulcini C et al., «Human Resources Estimates and Funding for Antibiotic Stewardship Teams Are Urgently Needed», *Clinical Microbiology and Infection* 23, fasc. 11 (1 novembre 2017): 785–87, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.013>.
- <sup>90</sup> Pulcini C et al., «The Impact of Infectious Disease Specialists on Antibiotic Prescribing in Hospitals», *Clinical Microbiology and Infection* 20, fasc. 10 (1 ottobre 2014): 963–72, <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12751>.

<sup>91</sup> Levy Hara G et al., «Ten Key Points for the Appropriate Use of Antibiotics in Hospitalised Patients: A Consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy», *International Journal of Antimicrobial Agents* 48, fasc. 3 (1 settembre 2016): 239–46, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.015>.

<sup>92</sup> Dellit TH et al., «Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship», *Clinical Infectious Diseases* 44, fasc. 2 (15 gennaio 2007): 159–77, <https://doi.org/10.1086/510393>.

<sup>93</sup> Li JZ et al., «Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis», *The American Journal of Medicine* 120, fasc. 9 (settembre 2007): 783–90, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.04.023>.

<sup>94</sup> «1 Recommendations | Antimicrobial Stewardship: Systems and Processes for Effective Antimicrobial Medicine Use | Guidance | NICE» (NICE, 18 agosto 2015), <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/chapter/1-Recommendations>.

<sup>95</sup> Macheda G et al., «Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73, fasc. 4 (1 aprile 2018): 1084–90, <https://doi.org/10.1093/jac/dkx528>.

<sup>96</sup> Tumbarello M et al., «Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study», *Clinical Infectious Diseases* 73, fasc. 9 (1 novembre 2021): 1664–76, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab176>.

<sup>97</sup> Mun SJ et al., «Oral Step-down Therapy in Patients with Uncomplicated *Staphylococcus Aureus* Primary Bacteremia and Catheter-Related Bloodstream Infections», *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 34, fasc. 5 (settembre 2022): 319–25, <https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2031469>.

<sup>98</sup> Buis DTP et al., «Current clinical practice in antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: results from a survey in five European countries», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 77, fasc. 10 (3 ottobre 2022): 2827–34, <https://doi.org/10.1093/jac/dkac237>.

<sup>99</sup> Zanichelli V et al., «The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) Antibiotic Book and Prevention of Antimicrobial Resistance», *Bulletin of the World Health Organization* 101, fasc. 4 (1 aprile 2023): 290–96, <https://doi.org/10.2471/BLT.22.288614>.

<sup>100</sup> Sim I et al., «Clinical Decision Support Systems for the Practice of Evidence-based Medicine», *Journal of the American Medical Informatics Association* 8, fasc. 6 (1 novembre 2001): 527–34, <https://doi.org/10.1136/jamia.2001.0080527>.

<sup>101</sup> Catho G et al., «How to Develop and Implement a Computerized Decision Support System Integrated for Antimicrobial Stewardship? Experiences From Two Swiss Hospital Systems», *Frontiers in Digital Health* 2 (2021), <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fdgth.2020.583390>.

<sup>102</sup> Catho G et al., «Study Protocol for a Multicentre, Cluster Randomised, Superiority Trial Evaluating the Impact of Computerised Decision Support, Audit and Feedback on Antibiotic Use: The COMPUterized Antibiotic Stewardship Study (COMPASS)», *BMJ Open* 8, fasc. 6 (1 giugno 2018): e022666, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022666>.

<sup>103</sup> Catho G et al., «Impact of Interactive Computerised Decision Support for Hospital Antibiotic Use (COMPASS): An Open-Label, Cluster-Randomised Trial in Three Swiss Hospitals», *The Lancet Infectious Diseases* 22, fasc. 10 (1 ottobre 2022): 1493–1502, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00308-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00308-5).

<sup>104</sup> Chaloenpoj K et al., «Development and Implementation of a Mobile Application for Choosing Empirical Antimicrobial Therapy for Bacteremia, Pneumonia, Urinary Tract Infection, and Skin and Soft Tissue Infection among Hospitalized Patients», *Antibiotics* 12, fasc. 1 (gennaio 2023): 113, <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010113>.

<sup>105</sup> Poeran J et al., «Antibiotic Prophylaxis and Risk of Clostridium Difficile Infection after Coronary Artery Bypass Graft Surgery», *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 151, fasc. 2 (febbraio 2016): 589-597.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.09.090>.

<sup>106</sup> Miliani K et al., «Non-compliance with recommendations for the practice of antibiotic prophylaxis and risk of surgical site infection: results of a multilevel analysis from the INCISO Surveillance Network», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 64, fasc. 6 (1 dicembre 2009): 1307–15, <https://doi.org/10.1093/jac/dkp367>.

<sup>107</sup> Charani E et al., «Understanding Antibiotic Decision Making in Surgery—a Qualitative Analysis», *Clinical Microbiology and Infection* 23, fasc. 10 (1 ottobre 2017): 752–60, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.013>.

<sup>108</sup> Yuan X et al., «Evaluation of the Effectiveness and Safety of a Multifaceted Computerized Antimicrobial Stewardship Intervention in Surgical Settings: A Single-Center Cluster-Randomized Controlled Trial», *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17 marzo 2023, 106787, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106787>.

<sup>109</sup> EpiCentro, «Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025», <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/pncar-2022>.

<sup>110</sup> Cangini A et al., «Monitoring the Community Use of Antibiotics in Italy within the National Action Plan on Antimicrobial Resistance», *British Journal of Clinical Pharmacology* 87, fasc. 3 (marzo 2021): 1033–42, <https://doi.org/10.1111/bcp.14461>.

<sup>111</sup> Pantaleo E et al., «Il sistema di sorveglianza della resistenza antimicrobica AR-ISS: uno strumento efficace per migliorare la stewardship antibiotica», *Working Paper of Public Health* 9, fasc. 1 (25 giugno 2021), <https://doi.org/10.4081/wpph.2021.9299>.

<sup>112</sup> «CPE, Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. I dati 2018\_ISS | Seremi», <https://www.seremi.it/content/cpe-sorveglianza-nazionale-delle-batteriemie-da-enterobatteri-produttori-di-carbapenemasi-i>.

<sup>113</sup> European Food Safety Authority e European Centre for Disease Prevention and Control, «The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in Zoonotic and Indicator Bacteria from Humans, Animals and Food in 2018/2019», *EFSA Journal*. *European Food Safety Authority* 19, fasc. 4 (aprile 2021): e06490, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6490>.

<sup>114</sup> Normand EH et al., «Antimicrobial-Resistance Trends in Bacterial Isolates from Companion-Animal Community Practice in the UK», *Preventive Veterinary Medicine* 46, fasc. 4 (1 settembre 2000): 267–78, [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(00\)00149-5](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(00)00149-5).

<sup>115</sup> Donati V et al., «Extended-Spectrum-Beta-Lactamases, AmpC Beta-Lactamases and Plasmid Mediated Quinolone Resistance in Klebsiella Spp. from Companion Animals in Italy», *PLOS ONE* 9, fasc. 3 (4 marzo 2014): e90564, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090564>.

<sup>116</sup> Springer B et al., «Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: A New Zoonotic Agent?», *Wiener Klinische Wochenschrift* 121, fasc. 3–4 (2009): 86–90, <https://doi.org/10.1007/s00508-008-1126-y>.

<sup>117</sup> Carattoli A et al., «Extended-Spectrum Beta-Lactamases in Escherichia Coli Isolated from Dogs and Cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003», *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49, fasc. 2 (febbraio 2005): 833–35, <https://doi.org/10.1128/AAC.49.2.833-835.2005>.

<sup>118</sup> European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), e European Medicines Agency (EMA), «Third Joint Inter-Agency Report on Integrated Analysis of Consumption of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Bacteria from Humans and Food-Producing Animals in the EU/EEA», *EFSA Journal* 19, fasc. 6 (2021): e06712, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6712>.

<sup>119</sup> «Antimicrobial Consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2020», 18 novembre 2021, <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2020>.

<sup>120</sup> «The Use of Antibiotics in Italy», <https://aifa.gov.it/1-uso-degli-antibiotici-in-italia%C2%A0>.

<sup>121</sup> Bengtsson-Palme J, Jonsson V, e Heß S, «What Is the Role of the Environment in the Emergence of Novel Antibiotic Resistance Genes? A Modeling Approach», *Environmental Science & Technology* 55, fasc. 23 (7 dicembre 2021): 15734–43, <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c02977>.

<sup>122</sup> Kulik K, Lenart-Boroń A, e Wyrzykowska K, «Impact of Antibiotic Pollution on the Bacterial Population within Surface Water with Special Focus on Mountain Rivers», *Water* 15, fasc. 5 (gennaio 2023): 975, <https://doi.org/10.3390/w15050975>.

<sup>123</sup> Kostich MS, Batt AL, Lazorchak JM, «Concentrations of Prioritized Pharmaceuticals in Effluents from 50 Large Wastewater Treatment Plants in the US and Implications for Risk Estimation», *Environmental Pollution* 184 (1 gennaio 2014): 354–59, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.09.013>.

<sup>124</sup> Wang M et al., «Stepwise Impact of Urban Wastewater Treatment on the Bacterial Community Structure, Antibiotic Contents, and Prevalence of Antimicrobial Resistance», *Environmental Pollution* 231 (1 dicembre 2017): 1578–85, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.09.055>.



- <sup>125</sup> Gatica J et al., «High Throughput Analysis of Integron Gene Cassettes in Wastewater Environments», *Environmental Science and Technology* 50, fasc. 21 (2016): 11825–36, <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b03188>.
- <sup>126</sup> Brian I et al., «Molecular Monitoring of SARS-CoV-2 in Different Sewage Plants in Venice and the Implications for Genetic Surveillance», *ACS ES&T Water* 2, fasc. 11 (11 novembre 2022): 1953–63, <https://doi.org/10.1021/acsestwater.2c00013>.
- <sup>127</sup> Zhou ZC et al., «Spread of Antibiotic Resistance Genes and Microbiota in Airborne Particulate Matter, Dust, and Human Airways in the Urban Hospital», *Environment International* 153 (1 agosto 2021): 106501, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106501>.
- <sup>128</sup> Mathur P, «Hand hygiene: Back to the basics of infection control», *The Indian Journal of Medical Research* 134, fasc. 5 (novembre 2011): 611–20, <https://doi.org/10.4103/0971-5916.90985>.
- <sup>129</sup> Umscheid CA et al., «Estimating the Proportion of Healthcare-Associated Infections That Are Reasonably Preventable and the Related Mortality and Costs», *Infection Control and Hospital Epidemiology* 32, fasc. 2 (febbraio 2011): 101–14, <https://doi.org/10.1086/657912>.
- <sup>130</sup> Agodi A et al., «Preventable Proportion of Intubation-Associated Pneumonia: Role of Adherence to a Care Bundle», *PloS One* 12, fasc. 9 (2017): e0181170, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181170>.
- <sup>131</sup> Harbarth S, Sax H, Gastmeier P, «The Preventable Proportion of Nosocomial Infections: An Overview of Published Reports», *Journal of Hospital Infection* 54, fasc. 4 (1 agosto 2003): 258–66, [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(03\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00150-6).
- <sup>132</sup> Lipsitch M e Siber GR, «How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem?», *MBio* 7, fasc. 3 (7 giugno 2016): e00428-16, <https://doi.org/10.1128/mBio.00428-16>.

<sup>133</sup> Buchy P et al., «Impact of Vaccines on Antimicrobial Resistance», *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* 90 (gennaio 2020): 188–96, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.005>.

<sup>134</sup> Yousafzai MT et al., «Effectiveness of Typhoid Conjugate Vaccine against Culture-Confirmed Salmonella Enterica Serotype Typhi in an Extensively Drug-Resistant Outbreak Setting of Hyderabad, Pakistan: A Cohort Study», *The Lancet Global Health* 9, fasc. 8 (1 agosto 2021): e1154–62, [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00255-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00255-2).

<sup>135</sup> Vekemans J et al., «Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework», *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 73, fasc. 4 (16 agosto 2021): e1011–17, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab062>.

<sup>136</sup> Micoli F et al., «The Role of Vaccines in Combatting Antimicrobial Resistance», *Nature Reviews Microbiology* 19, fasc. 5 (maggio 2021): 287–302, <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00506-3>.

<sup>137</sup> Bonanni P, Picazo JJ, Rémy V, «The intangible benefits of vaccination – what is the true economic value of vaccination?», *Journal of Market Access & Health Policy* 3 (12 agosto 2015): 10.3402/jmahp.v3.26964, <https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.26964>.

<sup>138</sup> Recht J, Schuenemann VJ, e Sánchez-Villagra MR, «Host Diversity and Origin of Zoonoses: The Ancient and the New», *Animals: an Open Access Journal from MDPI* 10, fasc. 9 (17 settembre 2020): 1672, <https://doi.org/10.3390/ani10091672>.

<sup>139</sup> Morse SS et al., «Prediction and Prevention of the next Pandemic Zoonosis», *The Lancet* 380, fasc. 9857 (1 dicembre 2012): 1956–65, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61684-5).

<sup>140</sup> Woolhouse MEJ e Gowtage-Sequeria S, «Host Range and Emerging and Reemerging Pathogens», *Emerging Infectious Diseases* 11, fasc. 12 (dicembre 2005): 1842–47, <https://doi.org/10.3201/eid1112.050997>.

<sup>141</sup> Gebreyes WA et al., «The Global One Health Paradigm: Challenges and Opportunities for Tackling Infectious Diseases at the Human, Animal, and Environment Interface in Low-Resource Settings», *PLOS Neglected Tropical Diseases* 8, fasc. 11 (13 novembre 2014): e3257, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003257>.

<sup>142</sup> Dafale NA, Srivastava S, Purohit HJ, «Zoonosis: An Emerging Link to Antibiotic Resistance Under “One Health Approach”», *Indian Journal of Microbiology* 60, fasc. 2 (giugno 2020): 139–52, <https://doi.org/10.1007/s12088-020-00860-z>.

<sup>143</sup> Magnano San Lio R et al., «How Antimicrobial Resistance Is Linked to Climate Change: An Overview of Two Intertwined Global Challenges», *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20, fasc. 3 (17 gennaio 2023): 1681, <https://doi.org/10.3390/ijerph20031681>.

<sup>144</sup> Davey P et al., «Interventions to Improve Antibiotic Prescribing Practices for Hospital Inpatients», *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2, fasc. 2 (9 febbraio 2017): CD003543, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>.

<sup>145</sup> Yousuf S et al., «Identification of Outcomes Reported for Hospital Antimicrobial Stewardship Interventions Using a Systematic Review of Reviews», *JAC-Antimicrobial Resistance* 5, fasc. 1 (febbraio 2023): dlac127, <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac127>.

<sup>146</sup> EMA, «European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC)», Text, European Medicines Agency, 17 settembre 2018, <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>.

<sup>147</sup> European Food Safety Authority e European Centre for Disease Prevention and Control, «The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in Zoonotic and Indicator Bacteria from Humans, Animals and Food in 2018/2019», *EFSA Journal* 19, fasc. 4 (2021): e06490, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6490>.

<sup>148</sup> EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW) et al., «Assessment of Animal Diseases Caused by Bacteria Resistant to Antimicrobials: Dogs and Cats», *EFSA Journal* 19, fasc. 6 (2021): e06680, <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6680>.

<sup>149</sup> He P et al., «Antibiotic Resistance Contamination in Four Italian Municipal Solid Waste Landfills Sites Spanning 34 Years», *Chemosphere* 266 (1 marzo 2021): 129182, <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129182>.

<sup>150</sup> Morgado-Gamero WB et al., «Multi-Antibiotic Resistant Bacteria in Landfill Bioaerosols: Environmental Conditions and Biological Risk Assessment», *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 290 (1 dicembre 2021): 118037, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118037>.

<sup>151</sup> Anwar M, Iqbal Q, Saleem F, «Improper disposal of unused antibiotics: an often overlooked driver of antimicrobial resistance», *Expert Review of Anti-infective Therapy* 18, fasc. 8 (2 agosto 2020): 697–99, <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1754797>.

<sup>152</sup> Barchitta M et al., «Knowledge, attitudes and behaviors on antibiotic use and resistance among healthcare workers in Italy, 2019: investigation by a clustering method», *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 10 (10 settembre 2021): 134, <https://doi.org/10.1186/s13756-021-01002-w>.

<sup>153</sup> Charani E et al., «Behavior Change Strategies to Influence Antimicrobial Prescribing in Acute Care: A Systematic Review», *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 53, fasc. 7 (ottobre 2011): 651–62, <https://doi.org/10.1093/cid/cir445>.

<sup>154</sup> Vickers RJ et al., «Combating Resistance While Maintaining Innovation: The Future of Antimicrobial Stewardship», *Future Microbiology* 14 (ottobre 2019): 1331–41, <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0227>.

<sup>155</sup> Madhusoodanan J, «Innovative Tools Take Aim at Antibiotic-Resistant Microbes», *Nature* 596, fasc. 7873 (23 agosto 2021): 611–13, <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02292-1>.

<sup>156</sup> Garau J, «Impact of Antibiotic Restrictions: The Ethical Perspective», *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 12 Suppl 5 (agosto 2006): 16–24, <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01527.x>.

<sup>157</sup> Hernández-Marrero P et al., «Toward a bioethical framework for antibiotic use, antimicrobial resistance and for empirically designing ethically robust strategies to protect human health: a research protocol», *The Journal of International Medical Research* 45, fasc. 6 (dicembre 2017): 1787–93, <https://doi.org/10.1177/0300060517697595>.

<sup>158</sup> Sneddon J et al., «Introducing the global antimicrobial stewardship partnership hub (GASPH): creating conditions for successful global partnership collaboration», *JAC-Antimicrobial Resistance* 4, fasc. 6 (1 dicembre 2022): dlac115, <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac115>.

## RINGRAZIAMENTI

In primis un enorme ringraziamento al Prof. Andrea Calcagno per la pazienza, la disponibilità e l'entusiasmo con cui mi ha seguito in questo lavoro, fin dal primo giorno.

Un sincero “grazie di cuore” all'instancabile Dott.ssa Chiara Montrucchio per i suoi consigli e per il tempo dedicatomi, nonostante i suoi numerosissimi incarichi e impegni.

Se per svolgere la Tesi di Laurea ho scelto il reparto di Malattie Infettive, il ringraziamento va certamente al Prof. Giovanni Di Perri per avermi trasmesso la sua passione per la materia.

Questo lavoro non è stato solo un'analisi dei dati, bensì è stato anche e soprattutto il risultato di riunioni con medici di più reparti e presentazioni dei dati ottenuti: un sentito ringraziamento al Dott. Guido Calleri, Direttore della Divisione A di Malattie Infettive presso l'Ospedale Amedeo di Savoia, per avermi coinvolto in questo progetto e per la fiducia dimostratami permettendomi di essere parte attiva in ogni step.

Un caloroso grazie anche al team di strutturate, specializzandi e specializzande della Divisione A per avermi accolto e fatto sempre sentire parte del loro meraviglioso gruppo.

Infine, un ringraziamento particolare al Dott. Massimo Giusti, Direttore del Dipartimento Area Medica dell'ASL Città di Torino e della S.C. Medicina per Intensità di Cure 2 presso l'Ospedale Giovanni Bosco, per aver ideato questo progetto e per aver messo a disposizione l'utilità “statistiche antibiotici” di PRISMA® e la sua esperienza su di essa.

La riconoscenza più grande va però indubbiamente a coloro senza i quali questo percorso, che oggi volge con grande gioia al termine, non sarebbe mai stato possibile: grazie mamma, grazie papà. Grazie per avermi sempre sostenuto senza però mettermi mai pressioni, grazie per non avermi mai fatto mancare niente e per essermi stati vicini nei momenti più complicati. Vi sarò sempre grato per tutto ciò, non avrei potuto desiderare genitori migliori.

E poi grazie a chi ha reso questi anni divertenti e ha condiviso con me gioie e paure: Federico, Valerio, Vittorio e tutti gli altri Amici. Senza di voi sarebbe stato tutto più duro.

Infine, grazie a chi mi conosce da molto più tempo, eppure è ancora oggi qui a celebrarmi: grazie Alessandro, grazie Cristina (che anche da lontano non mi ha mai fatto mancare il supporto... e mi ha fatto più volte da cavia, come un tirocinio), grazie Diego, grazie Federico, grazie Guido, grazie Luca e grazie Simone. Siete la mia Famiglia allargata.

# APPENDICE 1

Di seguito un elenco di immagini esemplificative sul funzionamento del programma.

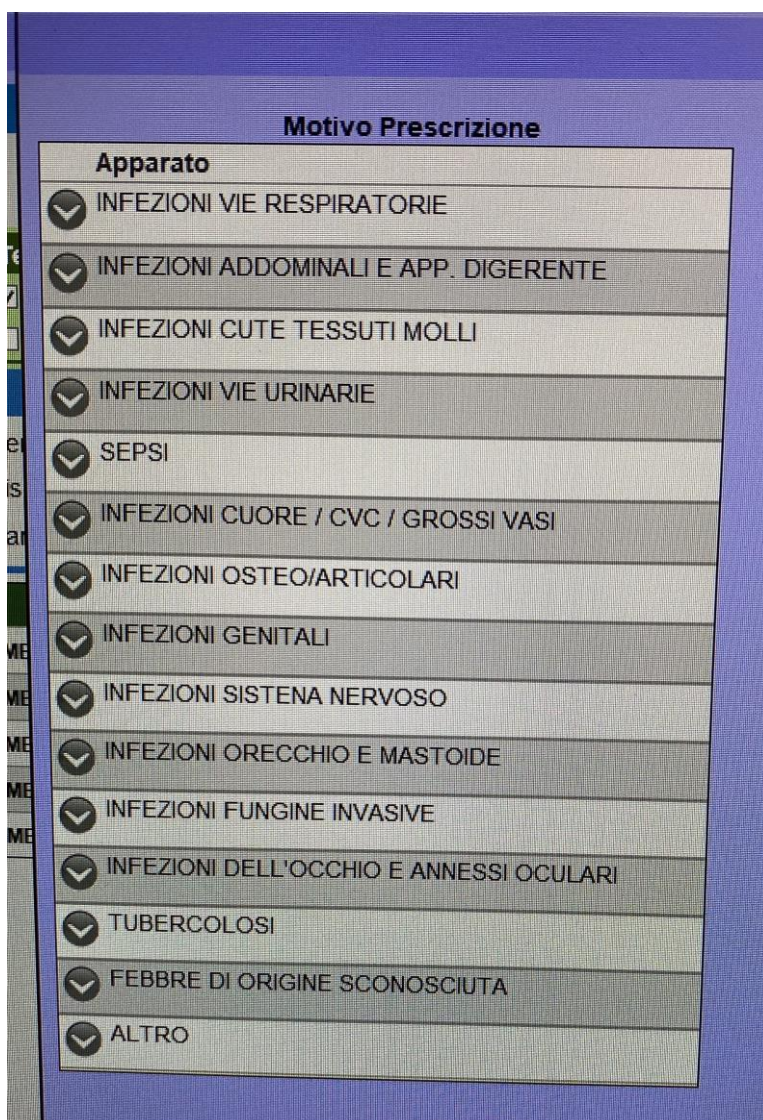


Immagine 1: questa è l'interfaccia che appare sullo schermo quando un medico ha selezionato un antibiotico da prescrivere ad un paziente. Questa schermata consente di scegliere l'apparato interessato dall'infezione, ma il medico può discostarsene selezionando "ALTRO".

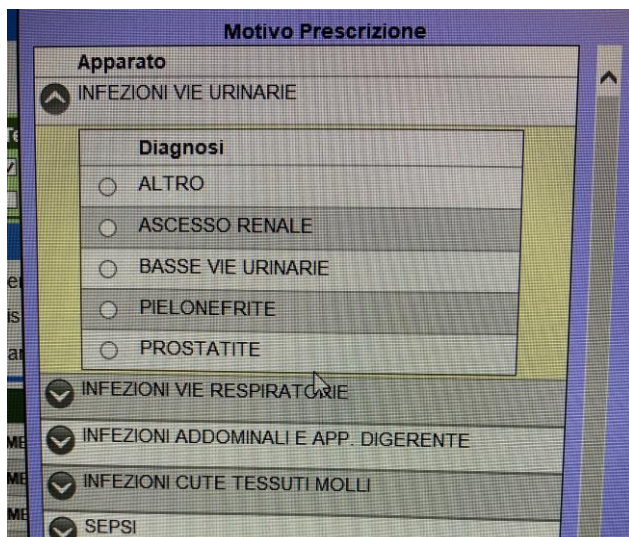


Immagine 2: dopo aver selezionato ad esempio “INFEZIONI VIE URINARIE” viene data facoltà di selezionare una diagnosi (anche qui è possibile selezionare “ALTRO”).

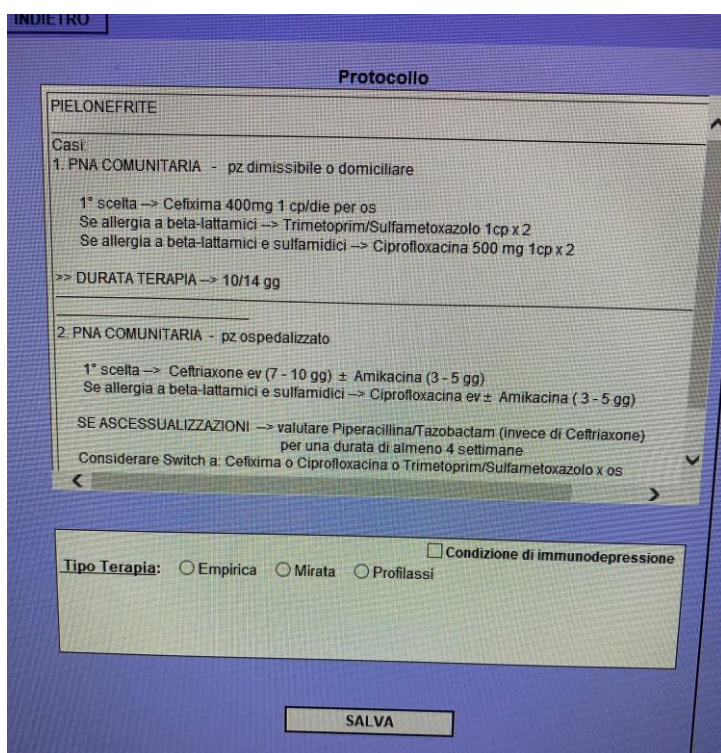


Immagine 3: selezionando ad esempio “PIELONEFRITE” si apre la schermata con i protocolli terapeutici consigliati. A questo punto il medico può confermare la scelta dell’antibiotico che stava prescrivendo indicando se il tipo di terapia è empirica, mirata o di profilassi e cliccare “SALVA” oppure può cambiare idea e scegliere un altro antibiotico cliccando su “INDIETRO”.



## APPENDICE 2

I protocolli di terapia antibiotica empirica hanno lo scopo di uniformare i comportamenti prescrittivi dei diversi medici per gruppi di pazienti con caratteristiche sovrapponibili, prima dell'inizio di una terapia mirata, al fine di diminuire un uso improprio degli antibiotici che può determinare sia l'insorgenza e la diffusione di fenomeni di resistenza, sia la comparsa di effetti collaterali (in primis l'enterite da *C. difficile*). Proprio per ridurre, per quanto possibile, la selezione e l'estensione di fenomeni di resistenza ai carbapenemi, in particolare in Enterobatteri ed altri microrganismi Gram -, sono state privilegiate in terapia empirica molecole antibiotiche alternative, limitando il ricorso non mirato a questa classe solo in casi particolari, oltre a quelli, evidentemente, successivamente guidati dal referto microbiologico.

L'obiettivo primario è quindi permettere al prescrittore la facile identificazione di uno schema terapeutico congruo, per scelta della molecola, dosaggio, durata e contenimento degli eventi avversi, per le più comuni patologie infettive riscontrabili nella pratica clinica ospedaliera.

E' chiaro che le indicazioni contenute nel presente documento possono essere modificate nel singolo paziente in base al diverso giudizio clinico ed all'analisi di particolari fattori di rischio, così come devono essere adattate alle eventuali modificazioni della funzionalità renale ed epatica o alla presenza di interazioni con altri farmaci.

Se questo documento risconterà il gradimento dei clinici come strumento di consultazione abituale, verrà aggiornato ed ampliato in base alle richieste di miglioramento proposte.

Infine, questa iniziativa, che è frutto di un lungo ed approfondito lavoro di equipe, permette di:

- disporre di una base su cui analizzare l'appropriatezza antibiotica prescrittiva, a partenza dalle richieste motivate o analizzando campioni di cartelle cliniche, in un ambito di Antimicrobial Stewardship e/o di obiettivi aziendali;
- ipotizzare, quando possibile, il trasferimento di schemi previsti e ormai codificati (o, almeno, di alcuni di questi), su supporti informatizzati in parte già utilizzati, per guidare automaticamente la scelta dell'antibiotico nelle diverse patologie, limitando la possibilità di errori di durata, dosaggio, scelta della molecola altrimenti difficilmente identificabili e correggibili.

Di seguito allegati i protocolli di terapia antibiotica empirica.

## Polmonite comunitaria (CAP)

Paziente ambulatoriale, senza comorbidità

- 1<sup>a</sup> scelta → Azitromicina 500mg/die o Claritromicina 500mg x 2/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Doxiciclina 100mg x 2/die

Paziente ambulatoriale con comorbidità (*cardiopatìa, pneumopatìa, epatopatìa, malattia renale, diabete, alcolismo, tumori, immunosoppressione, uso di antimicrobici nei precedenti 3 mesi*)

- 1<sup>a</sup> scelta → Levofloxacina 500/750/1000mg/die o Moxifloxacina 400mg/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die + Macrolide, oppure  
Amoxicillina/Clavulanato 2,2g x 2-3/die + Macrolide
- 3<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die + Doxiciclina 100mg x 2/die, oppure  
Amoxicillina/Clavulanato 2,2g x 2-3/die + Doxiciclina 100mg x 2/die
- Se allergia a beta-lattamici → Fluorchinolone o Doxiciclina 100mg x 2/die

Pazienti ospedalizzati non in ICU

- 1<sup>a</sup> scelta → Levofloxacina 500/750/1000mg/die o Moxifloxacina 400mg/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die o Ertapenem 1g/die + Macrolide, oppure  
Amoxicillina/Clavulanato 2,2g 2-3/die + Macrolide
- 3<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die + Doxiciclina 100mg x 2/die, oppure  
Amoxicillina/Clavulanato 2,2g x 2-3/die + Doxiciclina 100mg x 2/die
- Se allergia a beta-lattamici → Fluorchinolone o Doxiciclina 100mg x 2/die

Pazienti ospedalizzati in ICU

- 1<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die o Cefotaxime 2g x 3/ die + Levofloxacina
- 2<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 3-4/die + Fluorchinolone +  
(*se fattori di rischio per MRSA\**) Vancomicina 1g (1<sup>a</sup> dose), poi 500mg x  
4/die, oppure Linezolid 600mg x 2/die
- Se allergia a beta-lattamici → Fluorchinolone + Vancomicina o Linezolid

Pazienti ospedalizzati con rischio Pseudomonas

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam + Levofloxacina o Ciprofloxacina, oppure  
Ceftazidime 2g x 3/die + Levofloxacina o Ciprofloxacina, oppure  
Imipenem 500mg x 4/die + Levofloxacina o Ciprofloxacina, oppure  
Meropenem 1g x 3/die + Levofloxacina o Ciprofloxacina

- 2<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam o Ceftazidime o Imipenem o Meropenem + Amikacina 15mg/kg/die + (se sospetto batteri atipici) Macrolide
- 3<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam o Ceftazidime o Imipenem o Meropenem + Amikacina 15mg/kg/die + Fluorchinolone
- Se allergia a beta-lattamici → Fluorchinolone + Amikacina 15mg/kg/die + *(valutare con attenzione rischio/beneficio e caratteristiche dell'allergia riferita, se progressi shock oppure solo reazioni cutanee)* Meropenem 1g x 3/die

\* Fattori di Rischio per MRSA: 1) precedente conosciuta infezione/colonizzazione;

2) frequenti dimissioni-riammissioni in Strutture Sanitarie, in particolare negli ultimi 3-6 mesi;

3) provenienza da Lungodegenza/RSA/altro ospedale; 4) dialisi, diabete

DURATA TERAPIA → 7-10 giorni

## **BPCO riacutizzata**

Riacutizzazione lieve, paziente senza comorbidità

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato 1g x 3/die o Doxyciclina 100mg x 2/die, oppure Trimetoprim/Sulfametoxazolo 1cp x 2/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Claritromicina 500mg x 2/die o Azitromicina 500mg/die, oppure Ceftriaxone 2g/die o Amoxicillina/Clavulanato 2,2g x 3/die
- Se allergia a beta-lattamici → Doxyciclina oppure Trimetoprim/Sulfametoxazolo

Riacutizzazione moderata e/o paziente con comorbidità

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato 2,2g x 3/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Levofloxacina 750mg/die o Moxifloxacina 400mg/die
- 3<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die
- Se allergia a beta-lattamici → Fluorchinoloni

Paziente con fattori di rischio per Pseudomonas

- 1<sup>a</sup> scelta → Ciprofloxacina 500mg x 2/die o Levofloxacina 750mg/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 3-4/die o Ceftazidime 2g x 3/die
- 3<sup>a</sup> scelta → Imipenem 500mg x 4/die o Meropenem 1g x 3/die
- Se allergia a beta-lattamici → Fluorchinoloni

DURATA TERAPIA → 5-7 giorni

## Polmonite ospedaliera (HAP)

Polmonite insorta entro 96 h dal ricovero in pz senza FdR per germi MDR

- 1<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die o Levofloxacin 750mg/die o Ertapenem 1g/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die + Azitromicina 500mg/die
- Se allergia a beta-lattamici → Levofloxacin 750mg/die

Polmonite insorta oltre 96 h dal ricovero in pz senza FdR per germi MDR

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 3-4/die + Levofloxacin 750mg/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Meropenem 1g x 3/die + Levofloxacin 750mg/die
- Se allergia a beta-lattamici → Meropenem (*valutare rischi*) + Levofloxacin
- Se rischio MRSA → aggiungere Vancomicina o Linezolid 600mg x 2/die

## Polmonite da aspirazione

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 3-4/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die + Metronidazolo 500mg x 3-4/die
- Se allergia a beta-lattamici → Levofloxacin 750mg/die + Metronidazolo

## Ascesso polmonare – Empiema pleurico

Acquisito in comunità o in pz ricoverato da meno di 5 giorni

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato o Ceftriaxone + Clindamicina
- Se allergia a beta-lattamici → Levofloxacin + Clindamicina

Acquisito in ospedale dopo più di 5 giorni di ricovero

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam + Linezolid
- Se rischio ESBL → Meropenem + Clindamicina
- Se allergia a beta-lattamici → Levofloxacin + Clindamicina, oppure

Levofloxacin + Linezolid o Metronidazolo

*Fattori di rischio per ESBL: uso prolungato di ATB ad ampio spettro, provenienza da rianimazione, età avanzata, portatori di CV e pielostomie, drenaggi biliari.*

**DURATA TERAPIA** → Empiema 4/6 settimane (valutare caso per caso)

Ascesso fino a stabilizzazione radiologica o risoluzione della lesione

## Sepsi e shock settico

### Sepsi

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato o Ceftriaxone +/- Aminoglicoside
- Se allergia lieve a beta-lattamici → Cefalosporina III gen. +/- Aminoglicoside
- Se allergia grave a beta-lattamici → Levofloxacina + Aminoglicoside

### Shock settico

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam o Cefalosporina IV gen. +  
+ Vancomicina (o Daptomicina) +/- Aminoglicoside
- Rischio ESBL → Meropenem oppure Imipenem
- Rischio CRE → Ceftazidime/Avibactam o Meropenem/Vaborbactam o Cefiderocol
- Se allergia lieve a beta-lattamici → Cefalosporina IV gen. + Vancomicina
- Se allergia grave → Chinolonico + Vancomicina (o Daptomicina) + Aminoglicoside

### Sepsi di origine ospedaliera

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam oppure Cefalosporina IV gen.
- Rischio ESBL → Meropenem oppure Imipenem
- Rischio CRE → Ceftazidime/Avibactam o Meropenem/Vaborbactam o Cefiderocol
- Rischio MRSA → aggiungere Vancomicina (o Daptomicina)
- Se allergia lieve a beta-lattamici → Cefalosporina IV gen. +/- Vancomicina
- Se allergia grave → Chinolonico + Vancomicina (o Daptomicina) + Aminoglicoside

### Shock settico di origine ospedaliera

- 1<sup>a</sup> scelta → Meropenem (o Imipenem) oppure Ceftolozano/Tazobactam +  
+ Vancomicina +/- Aminoglicoside
- Rischio CRE → Ceftazidime/Avibactam o Meropenem/Vaborbactam o Cefiderocol
- Allergia lieve a beta-lattamici → Metronidazolo + Vancomicina +/- Aminoglicoside
- Allergia grave → Chinolonico + Vancomicina (o Daptomicina) + Aminoglicoside

### Sepsi CVC correlata

- 1<sup>a</sup> scelta → Vancomicina (o Daptomicina) +/- Piperacillina/Tazobactam o  
Cefalosporina IV gen.
- Se allergia lieve a beta-lattamici → Vancomicina (o Daptomicina) + Meropenem
- Se allergia grave → Vancomicina +/- Ciprofloxacina +/- Amikacina

## Neutropenia febbrile

Basso rischio (stabile, no comorbidità, neutrofili >100, neutropenia da <7 gg)

- 1<sup>a</sup> scelta → Ciprofloxacina o Levofloxacina o Amoxicillina/Clavulanato (os)
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina o Levofloxacina + Clindamicina (os)

Basso rischio ma NON risposta entro 24/48 ore → valutare ricovero

- 1<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone + Amikacina
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina o Levofloxacina + Clindamicina (os)

Alto rischio (pz stabile ma con comorbidità, neutrofili <100, neutropenia >7 gg)

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam + (se non sfebbrato dopo 24/48 ore) Amikacina
- Se allergia a beta-lattamici → Vancomicina + Amikacina + Ciprofloxacina ev

Alto rischio e pz instabile → ricovero

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam + (se non sfebbrato dopo 24/48 ore) Amikacina  
    >> se non sfebbrato dopo ulteriori 24/48 ore  
    → sostituire Piperacillina/Tazobactam con Meropenem + Vancomicina
- Allergia a beta-lattamici → Vancomicina + Amikacina + Ciprofloxacina +  
    + Echinocandina

## Endocardite

Infezione su valvola nativa

- 1<sup>a</sup> scelta → Ampicillina + Gentamicina + (se FdR per MRSA) Vancomicina
- Allergia a beta-lattamici → Daptomicina + Gentamicina 5mg/kg in monosomministr.

Infezione su valvola protesica

- 1<sup>a</sup> scelta → Vancomicina (o Daptomicina) + Gentamicina + Rifampicina
- Se allergia a beta-lattamici → Daptomicina + Gentamicina + Rifampicina

Pz tossicodipendente

- 1<sup>a</sup> scelta → Oxacillina + Gentamicina
- Se allergia a beta-lattamici → Daptomicina 10mg/kg/die + Gentamicina

## **Ascesso cutaneo**

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato per os (o ev)
- Se fattori di rischio per MRSA → Trimetoprim/Sulfametoxazolo oppure Doxiciolina
- Se allergia a beta-lattamici e sulfamidici → Doxiciolina oppure Linezolid

DURATA TERAPIA → 5-7 giorni

## **Cellulite – Erisipela**

Paziente ambulatoriale

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato
- Se sospetto MRSA → Trimetoprim/Sulfametoxazolo
- 2<sup>a</sup> scelta → Doxiciolina
- Se allergia a beta-lattamici e sulfamidici → Levofloxacina o Doxiciolina

Paziente ricoverato

- 1<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone
- Se FdR per MRSA o device impiantato o TD → Vancomicina (o Teicoplanina)
- Se allergia a beta-lattamici → Vancomicina (o Teicoplanina) oppure Linezolid

Se, e appena possibile (3-5 giorni) → switch per os

DURATA TERAPIA → 7-14 giorni

## **Fascite necrotizzante – Gangrena di Fournier**

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam + Clindamicina + Vancomicina
- 2<sup>a</sup> scelta → Meropenem + Daptomicina
- Se allergia a beta-lattamici → Levofloxacina + Clindamicina + Vancomicina
- Quando possibile switch per os → Levofloxacina + Metronidazolo

DURATA TERAPIA → almeno 14 giorni

## **Morso di animale**

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato os/ev
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina os/ev +/- Clindamicina

## **Ferita chirurgica**

ATTENZIONE: terapia antibiotica indicata se eritema > 5 cm, TC > 38.5°, WBC > 12000, FC > 110/min, risposta sistemica; eseguire sempre incisione, drenaggio, esame colturale su materiale adeguato (non su tampone superficiale).

### **Chirurgia pulita**

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato os/ev oppure Trimetoprim/Sulfametoxazolo os
- Se impianto protesi → Vancomicina +/- Ceftriaxone
- Allergia a beta-lattamici e sulfamidici → Ciprofloxacina os/ev + Metronidazolo os/ev

### **Chirurgia pulito-contaminata**

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato ev
- Infezione severa → Ceftriaxone + Metronidazolo ev oppure Piperacillina/Tazobactam
- Allergia a beta-lattamici e sulfamidici → Ciprofloxacina os/ev + Metronidazolo os/ev

### **Infezioni profonde del collo**

- 1° scelta → Piperacillina/Tazobactam +/- Vancomicina
- 2° scelta → Meropenem +/- Vancomicina
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina + Vancomicina

## **Ferita traumatica**

- Infezione lieve → Amoxicillina/Clavulanato os o ev
- Infezione severa → Ceftriaxone + Metronidazolo ev oppure Piperacillina/Tazobactam
- Allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina os o ev +/- Metronidazolo os o ev

## **Gangrena gassosa**

- 1<sup>a</sup> scelta → Ampicillina 3g x 4/die + Clindamicina 600mg x 3/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam + Vancomicina
- Se allergia a beta-lattamici e sulfamidici → Ciprofloxacina + Metronidazolo



## Infezioni protesi mammarie

Forme lievi (no raccolta periprotetica, no sintomatologia sistemica)

- 1<sup>a</sup> scelta → Trimetoprim/Sulfametoxazolo oppure Doxiciolina
- 2<sup>a</sup> scelta → Levofloxacin
- Se allergia a beta-lattamici e sulfamidici → Doxiciolina +/- Levofloxacin

Forme severe (raccolta periprotetica + sintomi sistemici) → ospedalizzazione

>> lavaggio e sostituzione protesi se secrezione non francamente purulenta

>> rimozione protesi se secrezione francamente purulenta

- 1<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone oppure Piperacillina/Tazobactam + Vancomicina 1g x 2/die
- 2<sup>o</sup> scelta → Ceftriaxone oppure Piperacillina/Tazobactam + Daptomicina 6mg/kg/die
- Se allergia a beta-lattamici → Daptomicina oppure Vancomicina +/- Ciprofloxacina

## Piede diabetico

Infezione lieve/moderata

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato ev/os +/- Trimetoprim/Sulfametoxazolo
- Se allergia a beta-lattamici e sulfamidici → Levofloxacin + Metronidazolo

DURATA TERAPIA → almeno 7-14 giorni, appena possibile switch per os

Infezione grave (sintomi sistemici e/o instabilità emodinamica. Eziologia polimicrobica)

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam oppure Ertapenem + Vancomicina
- 2<sup>a</sup> scelta → Meropenem + Vancomicina
- appena possibile switch per os → Levofloxacin + Metronidazolo
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina + Daptomicina, oppure  
Ciprofloxacina + Clindamicina + (se non risposta clinica) Vancomicina

DURATA TERAPIA → almeno 14 giorni

## Ulcera da pressione

Infezione localizzata

Terapia antibiotica non indicata. Cause: stasi venosa cronica, insufficienza arteriosa, poca mobilità. Agire sulla Prevenzione. Il tampone per esame culturale non è raccomandato.

## Infezione grave con sintomi sistemici

- 1<sup>a</sup> scelta → Vancomicina + Piperacillina/Tazobactam o Ertapenem o Meropenem
- Quando possibile switch per os → Levofloxacina + Metronidazolo
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina (o Levofloxacina) + Metronidazolo +  
+ Se non risposta clinica → aggiungere Vancomicina

ATTENZIONE: rimuovere la pressione e/o l'insufficienza vascolare. Migliorare il circolo artero/venoso. Revisione chirurgica e terapia topica. Eziologia polimicrobica.

Se sospettata osteomielite eseguire biopsia ossea con esame culturale.

DURATA TERAPIA → 7-10 giorni. Se osteomielite → 6 settimane

## Sepsi correlata ad infezioni di cute e tessuti molli

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam + Vancomicina 500mg x 4/die
- 2<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g x 2/die + Clindamicina 600mg x 3/die
- Se allergia a beta-lattamici → Daptomicina 4mg/kg/die + Clindamicina

## Ascesso epatico

- 1<sup>a</sup> scelta → Metronidazolo 500mg x 3-4/die + Ceftriaxone o Piperacillina/Tazobactam
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina 400mg x 2/die ev + Metronidazolo

DURATA TERAPIA → 14 giorni, valutando possibile switch per os

## Colecistite – Colangite

### Acquisita in comunità

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato 2,2g x 3/die ev oppure Ceftriaxone 2g/die ev
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina + Metronidazolo 500mg x 3/die ev

### Acquisita in ospedale oppure pz grave/shock settico

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 4/die oppure Meropenem 1g x 3/die +/-  
Amikacina 10mg/kg/die o Tigeciclina 50mg x 2/die (dose carico 100mg)
- Se allergia a beta-lattamici → Tigeciclina 50mg x 2/die (dose di carico 100mg),  
oppure Amikacina o Ciprofloxacina ev

## **Diverticolite**

Forma lieve-moderata (pz ambulatoriale o dimissibile)

- 1<sup>a</sup> scelta → Ciprofloxacina 750mg x 2/die os + Metronidazolo 500mg x 3 /die os
- 2<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato 1g x 3/die os

Forma moderata-severa (pz ricoverato)

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato ev oppure Ceftriaxone ev
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina + Metronidazolo +/- Amikacina

Sepsi grave/shock settico

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam o Meropenem +/- Amikacina 10mg/kg/die
- Se allergia a beta-lattamici → Tigeciclina 50mg x 2/die + Amikacina

DURATA TERAPIA → 7-10 giorni

## **Pancreatite necrotizzante – Pseudocisti infetta – Ascesso**

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam oppure Meropenem
- Se allergia a beta-lattamici → Tigeciclina +/- Amikacina 10mg/kg/die

## **Peritonite primaria**

- 1<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die ev oppure (*se FdR per ESBL*) Meropenem
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina 400mg x 2/die ev

DURATA TERAPIA → 7-10 giorni

## **Peritonite secondaria**

Origine comunitaria, pz senza FdR per ESBL

- 1<sup>a</sup> scelta → Amoxicillina/Clavulanato 2,2g x 3/die ev
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina 400mg x 2/die ev + Metronidazolo ev

Origine comunitaria, pz con FdR per ESBL

- 1<sup>a</sup> scelta → Meropenem 1g x 3/die
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina ev + Metronidazolo 500mg x 3-4/die

Origine comunitaria, pz critico

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam +/- Vancomicina 1g x 2/die +/- Fluconazolo
- Se allergia a beta lattamici → Ciprofloxacina + Metronidazolo + Vanco o Tigeciclina

Origine nosocomiale post-chirurgica

- 1<sup>a</sup> scelta → Piperacillina/Tazobactam + Vancomicina o Tigeciclina + Echinocandina
- Se allergia a beta lattamici → Ciprofloxacina + Metronidazolo + Vanco o Tigeciclina

## **Colite da Clostridium difficile**

ATTENZIONE: Sospendere sempre tutti gli antibiotici non essenziali

Malattia non severa ( $WBC < 15000/mcl$  e  $creatininemia < 1,5 mg/dl$ )

- Vancomicina 125mg x 4/die os per 10 giorni

Malattia severa ( $WBC > 15000/mcl$  o  $creatininemia > 1,5 mg/dl$ )

- Vancomicina 125-500mg x 4/die os + Metronidazolo 500mg x 3/die ev per 14 giorni

Episodi ricorrenti, prima recidiva

- Vancomicina per os a scalare → 125mg x 4/die per 10-14 giorni, poi 125mg x 2/die per 7 giorni, poi 125mg/die per 7 giorni, poi 125mg ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane
- In presenza di FdR considerare trattamento aggiuntivo con Bezlotoxumab

Episodi ricorrenti, seconda e successive recidive

- Come prima recidiva, oppure Vancomicina 125mg x 4/die os per 10-14 giorni + Rifaximina 400mg x 3/die os per 20 giorni
- Considerare trattamento aggiuntivo con Bezlotoxumab

Malattia fulminante (*ipotensione, shock, megacolon*) in assenza di ileo

- Vancomicina per via rettale/SNG/os 500mg x 4/die + Metronidazolo ev

Malattia fulminante in presenza di ileo: valutazione chirurgica

- Vancomicina per via rettale 500mg in 100mL di soluzione fisiologica

## **Infezioni delle basse vie urinarie**

Batteriuria asintomatica: da trattare SOLO nei seguenti casi

- Gravidanza → beta-lattamici o fosfomicina

- Interventi su vie urinarie o pz immunodepresso → terapia mirata su antibiogramma

### Cistite non complicata

- 1<sup>a</sup> scelta → Nitrofurantoina 100mg x 3/die per 5 giorni o Fosfomicina 3g singola dose
- 2<sup>a</sup> scelta → Trimetoprim/Sulfametoxazolo 180/600mg x 2/die per 3 giorni
- Recidive → Fosfomicina 3g a giorni alterni per 2-3 giorni

## Prostatite

Pz <35 anni: considerare test HIV, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Ureaplasma*

- Se positivi → Ceftriaxone 250mg im, poi Doxiciclina 100mg x 2/die per 10-14 gg
- Se allergia a beta-lattamici → Trimetoprim/Sulfametoxazolo 160/800mg x 2/die

Pz >35 anni: considerare *Enterobacteriaceae* come causa principale

- 1<sup>a</sup> scelta → Ciprofloxacina 750mg x 2/die o Trimetoprim/Sulfametoxazolo
- Presenza di FdR per ESBL → Ertapenem 1g/die ev
- Se allergia a beta-lattamici e sulfamidici → Ciprofloxacina +/- Amikacina x 5-7 gg

DURATA TERAPIA → 4-6 settimane

## Pielonefrite (PNA)

PNA comunitaria: paziente dimissibile/domiciliare

- 1<sup>a</sup> scelta → Cefixima 400mg/die os
- Se allergia a beta-lattamici → Trimetoprim/Sulfametoxazolo o Ciprofloxacina

DURATA TERAPIA → 10-14 giorni

PNA in paziente ospedalizzato

- 1<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die ev per 7-10gg +/- Amikacina 15mg/kg/die per 3-5 gg
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina 400mg x 2/die ev + Amikacina
- Presenza di ascessualizzazione → sostituire Ceftriaxone con Piperacillina/Tazobactam e prolungare terapia per almeno 4 settimane

## UROSEPSI

- Piperacillina/Tazobactam o Meropenem + Fluconazolo 400mg se pz trapiantato
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina ev + Amikacina 15mg/kg/die x 3-5 gg

DURATA TERAPIA → 10-14 giorni

#### SHOCK SETTICO

- 1<sup>a</sup> scelta → Meropenem + Vancomicina 30mg/kg inf. continua (dose carico 15mg/kg)
- Se allergia a beta-lattamici → Amikacina + Vancomicina

DURATA TERAPIA → 10-14 giorni

#### PORTATORI DI CV CON FEBBRE

>>ATTENZIONE: eseguire urocoltura dal port (non dalla sacca). Se il catetere è in situ da più di 15gg, considerare sostituzione del CV PRIMA dell'urocoltura.

- 1<sup>a</sup> scelta → Ceftriaxone 2g/die ev o Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 3-4/die
- Se fattori di rischio per ESBL → Meropenem 1g x 3/die
- Se allergia a beta-lattamici → Ciprofloxacina ev +/- Amikacina per 3-5 giorni
- Se suscettibile → possibile switch per os a Cefixima, Ciprofloxacina o TMP/SMX

DURATA TERAPIA → 7-14 giorni