



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

GLOBAL-PPS: POINT PREVALENCE SURVEY
ESPERIENZA PRESSO
L'AOU OSPEDALI RIUNITI DI ANCONA

Relatore:
Chiar.ma Prof.ssa

Pamela Barbadoro

Tesi di Laurea:

Stefano Piermarioli

Anno accademico 2020/2021

1. INTRODUZIONE	4
1.1. LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI.....	4
1.1.1. <i>Impatto epidemiologico</i>	4
1.1.2. <i>Global PPS</i>	6
1.1.3. <i>Impatto economico</i>	7
1.2. FARMACI ANTIBATTERICI [17]	9
1.1.1. <i>Meccanismi di tossicità selettiva degli antibiotici antibatterici:</i>	10
1.1.2. <i>Definizione di batteriostatico e battericida</i>	10
1.1.3. <i>Gli antibiotici: passato, presente e futuro</i>	11
1.3. LIMITI DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA [17].....	16
1.3.1. <i>Le infezioni batteriche in ambiente ospedaliero</i>	16
1.3.2. <i>Le superinfezioni</i>	17
1.3.3. <i>La tossicità della terapia</i>	17
1.3.4. <i>La resistenza</i>	17
2. STUDIO SPERIMENTALE.....	24
2.1. OBIETTIVO DELLO STUDIO	24
2.2. MATERIALI E METODI.....	ERRORE. IL SEGNALIBRO NON È DEFINITO.
<i>Pianificazione del periodo finestra per la PPS</i>	24
<i>Dipartimenti coinvolti</i>	24
<i>Criteri di inclusione</i>	25
<i>Dati da raccogliere</i>	26
<i>Il modulo opzionale Healthcare-Associated Infection (HAI)</i>	30
<i>Metodi statistici</i>	30
2.3. RISULTATI.....	31
2.4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	75
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA.....	80

1. INTRODUZIONE

1.1. LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

Con il termine antibiotico-resistenza (AMR, dall'acronimo inglese *AntiMicrobial Resistance*) si intende la capacità di un batterio di resistere all'attività di uno o più antibiotici (problema della multi-resistenza *multidrug resistance*, MDR) e di sopravvivere e crescere in presenza di una concentrazione dell'agente antibatterico che risulti generalmente sufficiente ad inibire o uccidere microrganismi della stessa specie [1] [2]. Il consumo spesso eccessivo e scorretto di antibiotici nel tempo è sempre stato accompagnato dall'insorgenza di resistenza nei batteri (evoluzione batterica adattiva guidata dagli antibiotici [3] creando quindi la necessità di produrre nuove molecole in grado di sopperire a questo problema considerato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) una delle tre più importanti minacce per la salute pubblica del ventunesimo secolo, insieme alla crisi climatica e alla tendenza a rifiutare i vaccini [4].

L'emergenza rappresentata dall'AMR per la salute pubblica è data dall'impatto che questa ha a livello epidemiologico ed economico ed è aggravata dalla rapida perdita di efficacia da parte di un numero sempre più elevato di antibiotici e dal ridotto sviluppo di nuove molecole antibiotiche nel corso dell'ultimo decennio [5][6].

1.1.1. **Impatto epidemiologico**

La resistenza agli antibiotici è diventata negli ultimi anni un fenomeno in aumento.

Essa è un problema prioritario a livello mondiale per il mantenimento della salute pubblica. Infatti, ha conseguenze cliniche, come l'aumento della letalità, della durata della malattia, un maggior verificarsi di epidemie e di complicanze legate alle patologie causate da batteri resistenti. La resistenza agli antibiotici ha anche implicazioni economiche, perché si allungano le degenze in ospedale e le malattie, e si verificano situazioni di invalidità e perdita nella produttività. Il fenomeno dell'AMR produce un maggior tasso di morbosità e di mortalità legato alle infezioni causate da batteri resistenti, rispetto a quelle causate da patogeni sensibili, e ciò è stato documentato per vari tipi di infezioni e per vari patogeni. La difficoltà nel trovare una terapia alternativa adeguata e il mancato o limitato isolamento dei pazienti infetti all'interno delle strutture sanitarie prolunga lo stato di contagiosità del malato e il conseguente rischio di diffusione del microrganismo resistente [5]. La sempre più crescente inefficacia degli antibiotici potrebbe tradursi in futuro in un ritorno all'era pre-antibiotica, in cui procedure mediche comuni, quali trapianti d'organo, chemio-terapia antitumorale, terapia intensiva, parto cesareo, cura di neonati

prematuri, e operazioni semplici, quali sostituzione dell'anca o del ginocchio o cure odontoiatriche, non sarebbero più svolgibili in sicurezza. La diffusione di batteri resistenti e di patologie ad essi associate avverrebbe senza ostacoli, producendo un incalcolabile numero di morti per infezione [7][8]. Ad oggi le infezioni date da batteri resistenti agli antibiotici provocano almeno 50.000 morti l'anno solo in Europa e Stati Uniti; se negli anni a venire non verranno attuate procedure per contenere e invertire tale tendenza, entro l'anno 2050 le morti causate da infezioni date da AMR potrebbero raggiungere i 10 milioni/anno [9].

In Europa, oltre 4 milioni di persone l'anno vengono colpite da infezioni batteriche ospedaliere [10] con 25.000 morti stimate per infezioni provenienti da germi resistenti [11]. L'Italia è tra i Paesi europei con percentuali di resistenza più elevate che, in alcuni casi, arrivano fino al 50%. Nel nostro Paese dal 7% al 10% dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente. Uno studio dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) ha stimato il peso di cinque tipi di infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici nell'Unione Europea e nell'EEA per l'anno 2015. Tali stime si basano sui dati raccolti da EARS- Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) nel 2018 e misurano l'onere sanitario tenendo in considerazione numero di casi, decessi attribuibili e DALY (*disability-adjusted life-years*) associati a specifiche patologie date da batteri resistenti [12]. Per l'anno 2015 sono state stimate 671.689 infezioni da batteri resistenti agli antibiotici che hanno causato circa 33.110 morti attribuibili e 874.541 DALY. Queste stime corrispondono a un'incidenza di 131 infezioni, a una mortalità attribuibile di 6,44 decessi e 170 DALY, ogni 100.000 abitanti. Il risultato stimato di 170 DALY per 100.000 abitanti è quasi comparabile al carico combinato di tre malattie infettive particolarmente diffuse ossia influenza, tubercolosi e HIV (183 DALY per 100.000 abitanti), il che fa intuire l'importanza e la gravità di questo fenomeno [13].

1.1.2. Global PPS

Per la problematica dell'antibiotico resistenza e più in generale per la sorveglianza dell'utilizzo della terapia antibiotica in Italia, in Europa e nel mondo di fondamentale importanza strumenti come il Global pps. Il Global-PPS è uno strumento semplice e disponibile gratuitamente on-line per quantificare e monitorare la prescrizione degli antimicrobici e la resistenza agli stessi negli ospedali di tutto il mondo. Il Global-PPS ha istituito una rete globale di ospedali che conducono indagini sulla prevalenza puntuale e fornisce misure quantificabili per valutare e confrontare quantità e qualità della prescrizione e della resistenza antimicrobica in adulti ospedalizzati, bambini e neonati in tutto il mondo.

Il nuovo protocollo 2021 per la prima volta consente anche di monitorare in modo più dettagliato le infezioni associate all'assistenza sanitaria (ICA).

Lo strumento basato sul web Point Prevalence Survey (PPS) è stato originariamente sviluppato nel progetto European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) con finanziamenti forniti dalla Commissione europea. Lo strumento è stato utilizzato con successo in centinaia di ospedali europei ed è stato adattato a uno strumento globale (Global-PPS), in risposta al 4° Forum mondiale sulle infezioni associate all'assistenza sanitaria e la resistenza antimicrobica "Controllo della resistenza antimicrobica" senza frontiere" che ha avuto luogo ad Annecy, in Francia, nel giugno 2013. Il Global-PPS è stato sperimentato per la prima volta nel 2014, con studi in tutto il mondo condotti nel 2015 [14], 2017, 2018 e 2019.

Il Global-PPS è coordinato presso l'Università di Anversa, in Belgio e sponsorizzato attraverso una sovvenzione illimitata assegnata loro ogni anno da bioMérieux e da un fondo Methusalem assegnato a Herman Goossens dal governo fiammingo. Quasi 800 istituzioni di 79 paesi diversi in tutto il mondo hanno partecipato almeno una volta al Global- PPS. Di conseguenza, il database ora include più di 230.000 pazienti che consentono il benchmarking di ospedali di ambienti simili (tipi di ospedali o reparti come terapia intensiva, emato-oncologia, medicina interna e chirurgia), nello stesso paese, regione e periodi di tempo. Il Global-PPS raccoglie informazioni sull'indicazione per le prescrizioni antimicrobiche. Questo è da interpretare come ciò che il clinico mira a trattare. Per ottenere queste informazioni, lo sperimentatore dovrebbe esaminare tutte le cartelle cliniche dei pazienti (mediche, infermieristiche e di prescrizione di farmaci). Se le informazioni disponibili non sono sufficienti, l'intervistatore può richiedere ulteriori informazioni a infermieri, farmacisti o medici che si prendono cura del paziente. La ricerca di informazioni da altre fonti come sistemi informatici di laboratorio, telefonate a laboratori *ecc.*, non è richiesta. L'obiettivo del G-PPS è garantire la continuità del trattamento di successo e la prevenzione delle malattie infettive con farmaci efficaci e sicuri che siano di qualità garantita, utilizzati in modo responsabile e accessibili a tutti coloro che ne hanno bisogno.

Sono stati fissati cinque obiettivi strategici per raggiungere l'obiettivo: (1) migliorare la consapevolezza e la comprensione della resistenza antimicrobica; (2) rafforzare le conoscenze attraverso la sorveglianza e la ricerca; (3) ridurre l'incidenza dell'infezione; (4) ottimizzare l'uso di agenti antimicrobici; e (5) garantire investimenti sostenibili nella lotta contro la resistenza antimicrobica.

Il Global-PPS aiuta gli ospedali a muoversi verso questi obiettivi. Ancora più nel dettaglio gli obiettivi principali del Global-PPS sono:

- Esaminare gli indicatori di performance e identificare gli obiettivi per il miglioramento della qualità della prescrizione di antimicrobici e delle HAI (ad esempio la durata della profilassi perioperatoria; rispetto delle linee guida ospedaliere locali; prevalenza di HAI tra le procedure invasive) (identificare l'onere)
- Aiutare nella progettazione di interventi ospedalieri che mirino a promuovere l'uso prudente degli antimicrobici e la prevenzione delle HAI (cambiare la pratica).
- Permettere di valutare l'efficacia di tali interventi, attraverso PPS ripetuti (misurare l'impatto)

Il Global-PPS è conforme al piano d'azione globale dell'OMS sulla resistenza antimicrobica come richiesto dall'Assemblea della Salute nella risoluzione WHA67.25, maggio 2014 [15].

1.1.3. **Impatto economico**

Nonostante non sia possibile stimare con esattezza quali saranno le spese e le perdite legate a questa emergenza, nel 2017 la Banca Mondiale ha predisposto una simulazione fondata su revisioni condotte da altri gruppi di ricerca, riguardo le conseguenze economiche che l'AMR avrà in futuro a livello mondiale. L'impatto economico si presenterà attraverso costi diretti (comprendono le risorse usate per trattare e affrontare le infezioni date da batteri resistenti, inclusi costi di ospedalizzazione e farmaci di seconda linea) e costi indiretti (comprendono quelli derivati da morbosità, invalidità e morte prematura, e di conseguenza dal calo della produttività). La Banca Mondiale ha ipotizzato due differenti scenari, uno ottimistico definito come "*low-AMR*" (impatto economico ridotto) e uno pessimistico indicato come "*high-AMR*" (impatto economico elevato). **Costi indiretti:** nello scenario *low-AMR* il Prodotto Interno Lordo (PIL) globale si prospetta essere dello 0,1% più basso nel 2030 e 1,1% più basso nel 2050 rispetto ai valori base (ossia la previsione della Banca Mondiale di uno scenario dell'economia globale a lungo termine che non comprende le spese legate all'AMR), mentre nello scenario *high-AMR* sarà del 3,2% inferiore nel 2030 e ulteriormente in calo nel 2050, entro il quale l'economia globale perderà il 3,8% del proprio PIL.

È stato possibile ipotizzare quanto la crescita economica globale potrebbe essere intaccata nei casi di *low-* e *high-AMR*, prendendo come mezzo di paragone la crisi finanziaria del 2008, ed è stato ipotizzato che il danno economico dato dall'AMR nei prossimi decenni potrebbe essere paragonabile, se non peggiore. Nello scenario *low-AMR* le perdite potrebbero raggiungere i 1000 miliardi di dollari all'anno entro il 2030 e i 2000 miliardi entro il 2050. Nello scenario *high-AMR*, entro il 2030, si potrebbe calcolare una perdita di circa 3000 miliardi di dollari all'anno, mentre, entro il 2050, questo valore ammonterebbe a 6000 miliardi di dollari all'anno, il triplo della perdita calcolata nello scenario *low-AMR*. La differenza sostanziale tra la crisi finanziaria del 2008 e la crisi economica data dall'AMR sta nella scarsa possibilità di una "ripresa ciclica". La crisi finanziaria, infatti, si risolse a partire dal 2010, mentre per l'AMR potrebbero essere necessari tempi molto più lunghi; lo sviluppo di nuovi farmaci e di vaccini potrebbe richiedere decenni e, se efficaci, sarebbero introdotti nei Paesi a basso e medio reddito con tempi più lunghi rispetto a quanto avverrebbe in quelli ad alto reddito, ritardando ulteriormente la ripresa economica. Questo processo contribuirebbe a rendere ancora più significativo il *gap* economico tra Paesi a basso reddito e quelli a medio ed alto reddito.

Costi diretti: le spese sanitarie (pubbliche e private) sono direttamente collegate all'aumento dell'onere dato dalle patologie legate all'AMR. Nello scenario *high-AMR*, entro l'anno 2050, si avrebbe globalmente un aumento delle spese sanitarie dell'8% (rispetto al modello di base) pari a 1200 miliardi di dollari all'anno; per i Paesi a basso reddito potrebbero essere fino al 25% più elevate, per i Paesi a medio reddito tale percentuale sarebbe del 15%, e per quelli ad alto reddito del 6%. Nello scenario *low-AMR* la spesa eccederebbero invece di 220 miliardi di dollari all'anno entro il 2030 e di 330 miliardi di dollari all'anno entro il 2050. Queste ultime cifre rappresentano una somma 13 volte superiore rispetto a quella che sarebbe necessario investire per contenere l'AMR a livello globale. Il contenimento deve essere tradotto in un uso altamente produttivo dei fondi pubblici al fine di fornire un servizio essenziale a beneficio dell'umanità e soprattutto delle nuove generazioni [16].

1.2. FARMACI ANTIBATTERICI [17]

La caratteristica principale di questi farmaci è che hanno come bersaglio delle strutture tipiche della cellula batterica in modo da ottenere una tossicità selettiva, ad esempio la parete batterica o i ribosomi (quelli della cellula batterica sono strutturalmente diversi da quelli della cellula eucariotica). Sicuramente la parete cellulare è un target molto importante: è una struttura che si trova internamente rispetto alla capsula proteica esterna e esternamente rispetto alla membrana cellulare; inoltre, ci permette di distinguere i batteri in gram positivi e gram negativi:

- Gram positivi: la parete cellulare ha una struttura più semplice ed è formata da peptidoglicano (maggior costituente), acido teicoico e lipoteicoico.
- Gram negativi: la parete cellulare è più complessa; la prima differenza con i gram positivi è la quantità di peptidoglicano, che in questo caso è molto minore. La parete, infatti, è formata da una membrana esterna caratterizzata dalla composizione di fosfolipidi, proteine (molto importanti sono le porine che formano dei canali che consentono l'accesso ai farmaci all'interno della cellula) e lipopolisaccaridi. Più internamente c'è lo spazio periplasmatico che separa la membrana esterna dalla membrana citoplasmatica dove ritroviamo una quantità molto piccola di peptidoglicano e enzimi che possono essere responsabili della resistenza agli antibiotici.

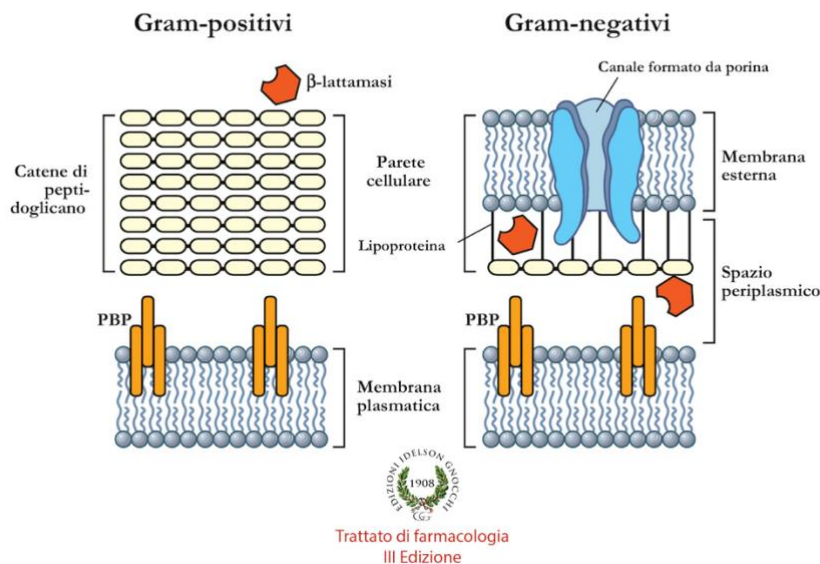


Figura 1

1.1.1. Meccanismi di tossicità selettiva degli antibiotici antibatterici:

- a. Assenza nelle cellule eucariotiche di particolari siti che rappresentano il bersaglio dell'azione degli antibiotici (es. parete cellulare);
- b. Diversa capacità di penetrazione del farmaco nelle cellule eucariotiche e procariotiche (es. tetracicline);
- c. Diversa affinità del farmaco per strutture simili funzionalmente, ma non strutturalmente (es. antibiotici che bloccano la sintesi proteica, per la diversa struttura del ribosoma procariotico);
- d. Vie biosintetiche tipiche dei batteri non presenti nel nostro organismo.

N.B. Il discorso è molto più complicato per i virus in quanto utilizzano per la loro replicazione le strutture della cellula eucariotica ed è quindi più difficile avere una tossicità selettiva. Inoltre, gli antibiotici batterici non possiedono attività nei confronti dei virus per l'assenza in quest'ultimi di bersagli specifici che possono indirizzare un'azione specificatamente tossica.

1.1.2. Definizione di batteriostatico e battericida

L'antibiotico può essere in grado di fermare la crescita o la replicazione batterica senza, tuttavia, determinare la morte (azione batteriostatica) ed in tal caso, se i poteri immunitari del soggetto sono intatti, viene affidato ad essi il compito di debellare definitivamente l'infezione. Gli agenti battericidi sono, invece, in grado di uccidere il battere responsabile dell'infezione (azione battericida). In generale la maggior parte di quelli che agiscono sulle strutture esterne batteriche, parete, membrana, si comportano da battericidi e quelli che esplicano il loro meccanismo d'azione sulle strutture interne batteriche (es. ribosomi) sono batteriostatici. La prima conseguenza di questa distinzione è che i batteriostatici non dovrebbero essere utilizzati in situazioni di immunodepressione. Bisogna tuttavia tener presente che una distinzione netta tra batteriostatici e battericidi non è possibile, in quanto vi sono alcuni agenti batteriostatici che si comportano da battericidi nei confronti di determinati batteri (es. cloramfenicolo nei riguardi dell'*Haemophilus influenzae* e del meningococco) ed al contrario alcuni battericidi che risultano batteriostatici per determinati batteri (es. gli enterococchi che vengono inibiti ma non uccisi dai glicopeptidi e dalle penicilline).

1.1.3. **Gli antibiotici: passato, presente e futuro**

Tutti conoscono la storia di come Alexander Fleming (1881–1955) scoprì la penicillina nel 1928, ma altri probabilmente ci sono arrivati prima di lui. Nel 1870, Sir John Scott Burdon-Sanderson (1828-1905) descrisse come il fluido di coltura ricoperto di muffa inibisse la crescita dei batteri. L'anno successivo, Joseph Lister (1827-1912) sperimentò il 'Penicillium glaucium', dimostrando che aveva un effetto antibatterico sui tessuti umani, e nel 1875, il dottor John Tyndall (1820-1893) presentò i suoi esperimenti con *Penicillium notatum* alla Royal Society. [11] Probabilmente il primo uso clinico di un antibiotico fu segnalato negli anni '90 del XIX secolo, quando Emmerich e Loew usarono un estratto di *Pseudomonas aeruginosa* (allora noto come *Bacillus pycyanus*) per trattare centinaia di pazienti e questo estratto, chiamato piocianasi, fu utilizzato fino agli inizi del XX secolo. La piocianasi era attiva nei confronti di più agenti patogeni e si credeva erroneamente che fosse un enzima. Invece, i componenti attivi della piocianasi erano probabilmente una miscela di piocianina, fenazina e 2-alchil-4-idrossi-chinoloni [18]. Fleming si rese conto che c'era un grande potenziale nella penicillina, ma c'erano sfide significative nel tradurre ciò che poteva essere dimostrato in laboratorio in un medicinale che potesse essere reso ampiamente disponibile. Ha cercato di attirare l'interesse dei farmacologi per un certo numero di anni, ma alla fine ha rinunciato nel 1940 per perseguire altri interessi. Fortunatamente, Howard Florey (1898-1968), farmacologo e patologo, e Ernst Chain (1906-1979), biochimico che lavorava a Oxford, pubblicarono nello stesso anno un articolo che descriveva una tecnica di purificazione. Questa svolta ha portato alla fine a rendere disponibile la penicillina per un uso limitato nel 1945.[11] Indubbiamente un salvavita, la penicillina aveva ancora problemi. Aveva un $t_{1/2}$ molto breve e una scarsa biodisponibilità, problemi che persistono quando viene somministrata ancora oggi. Mentre Fleming stava cercando di purificare la penicillina, in Germania gli scienziati della Bayer stavano esplorando gli effetti antibatterici dei coloranti dopo che Paul Ehrlich, studiando lo sviluppo di coloranti per l'esame istologico dei tessuti, in particolare la base della colorazione Ziehl-Neelson per il bacillo della tubercolosi e la colorazione di Gram, aveva notato che alcuni erano tossici per i batteri. La sulfanilamide era stata sintetizzata nel 1908 e, combinandola con un colorante, nel 1931 fu prodotto il Prontosil; questa combinazione si è dimostrata efficace nel trattamento delle infezioni da streptococco nei topi. Nel 1933, un ragazzo morente di setticemia da stafilococco ricevette il farmaco con miracoloso successo. Nel 1935, i ricercatori si resero conto che il componente colorante non era necessario, poiché Prontosil veniva metabolizzato a sulfanilamide e quindi era iniziata l'era della sulfonamide. I sulfonamidi sono stati i primi antimicrobici ad ampio spettro veramente efficaci nell'uso clinico e sono ancora in uso oggi, ma sono stati ampiamente sostituiti dalla scoperta della penicillina [18]. Dopo questo avvio i successivi 20 anni sono diventati la "Golden Age" della scoperta di antibiotici. Inizialmente, la

migliore fonte di nuovi agenti proveniva da altri microrganismi presenti in natura e dopo che la streptomicina venne isolata nel 1944 da *Streptomyces griseus* (un organismo trovato nel suolo), iniziò una ricerca mondiale su campioni di terreno. Un campione di terreno inviato nel 1952 dal Borneo ha permesso la crescita di *Streptomyces orientalis*, da cui è stata infine estratta la vancomicina; la vancomicina divenne disponibile per l'uso da parte dei pazienti nel 1958. A questo punto, la resistenza agli antibiotici stava diventando evidente e gli scienziati cercarono nuovi modi per migliorare gli agenti esistenti per combattere questo ostacolo (Figura 1) [19]. Beecham sviluppò la meticillina nel 1959 come primo antibiotico β -lattamico resistente alla penicillinasi, e lo spettro di attività e la farmacocinetica della penicillina furono migliorate con l'introduzione dell'ampicillina nel 1961. Le cefalosporine iniziarono ad emergere negli anni '60 e la loro evoluzione le divise in tre generazioni secondo il loro spettro di attività, con l'agente antipseudomonas di terza generazione ceftazidime che apparve alla fine degli anni '70. Gli inibitori batterici della β -lattamasi sono stati identificati per la prima volta come sottoprodotto delle colture di *Streptomyces clavuligerus* nel 1976. Da questi sono derivati acido clavulanico, che è stato combinato con amoxicillina per diventare co-amoxiclav, e tienamicina, che è diventato il precursore dei carbapenemi. [11] La tienamicina si è evoluta in imipenem, che era molto efficace in vitro e in modelli animali ma sfortunatamente aveva un $t_{1/2}$ molto breve negli studi sull'uomo. Ulteriori indagini hanno identificato un nuovo enzima nel rene umano, la diidropetidasi I, che rapidamente metabolizzava l'imipenem. Aggiungendo cilastatina a imipenem, il $t_{1/2}$ è stato aumentato e questa combinazione è stata resa disponibile per l'uso nel Regno Unito alla fine degli anni '80. Meropenem è stato concesso in licenza nel 1995 e aveva uno spettro di attività simile, ma era associato a un minor numero di effetti avversi [11]. Due inibitori della β -lattamasi, tazobactam e sulbactam, sono stati combinati con altri agenti per estendere il loro raggio di attività. La piperacillina/tazobactam è stata autorizzata per la prima volta negli Stati Uniti nel 1993 [11]. Quando sono diventati disponibili numerosi antibiotici ad ampio spettro, l'incidenza di infezioni causate da batteri resistenti è aumentata con la pressione selettiva. L'acido nalidixico era disponibile per l'uso clinico dal 1967, sebbene il suo uso fosse limitato al trattamento delle infezioni del tratto urinario non complicate. Lo sviluppo dei fluorochinoloni ha riportato questo gruppo di antibiotici alla ribalta, soprattutto perché erano tutti disponibili per via orale. La ciprofloxacina è stata introdotta a metà degli anni '80. Molti altri nuovi chinoloni non sono diventati clinicamente disponibili o sono stati ritirati a causa di effetti avversi dopo il loro lancio [11]. Con il passare del tempo, le infezioni Gram-positive resistenti come MRSA ed enterococchi si sono rivelate sempre più difficili da trattare per i medici, quindi la ricerca per lo sviluppo di nuovi antibiotici ha spostato l'attenzione su questi batteri. La vancomicina era ancora utilizzata come agente di prima linea per queste infezioni, ma non era facile da somministrare,

era debolmente battericida e stava emergendo resistenza per gli enterococchi. La teicoplanina, isolata da *Actinoplanes teichomyceticus*, è stata il primo dei nuovi glicopeptidi ed è diventata disponibile in Europa negli anni '90. Sebbene fosse più facile da somministrare, la sua attività contro gli stafilococchi è stata deludente e il suo utilizzo per enterococchi resistenti ai glicopeptidi (GRE) limitato. Tuttavia, è ancora ampiamente utilizzato oggi. L'uso dei glicopeptidi in ambito extra-ospedaliero ha portato alla ricerca di agenti ad azione prolungata. La dalbavancina è stato sottoposta per la prima volta a sperimentazioni cliniche nel 2007, ma non è diventata disponibile fino al 2014, più o meno nello stesso periodo dell'oritavancina, che è stata autorizzata negli Stati Uniti come trattamento one-shot per le infezioni della pelle e dei tessuti molli. 2 Questi farmaci sono attivi contro VRE (non mediata da vanA) comprese le specie resistenti alla daptomicina, MRSA (mec A e mec C) e alcune specie di *Staphylococcus aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina e specie eteroresistenti (VISA / hVISA). La dalbavancina è risultata non inferiore alla vancomicina e al linezolid quando usati per infezioni batteriche acute della pelle e degli annessi cutanei (acute bacterial skin and skin structure infection, ABSSI) [19]. Gli ossazolidinoni sono stati originariamente studiati per le malattie delle piante. Il primo antibiotico di questa classe era la cicloserina, utilizzata per la prima volta nel 1956 per il trattamento della tubercolosi. Linezolid è stato approvato per l'uso nel 2000 e si è dimostrato un'utile alternativa ai glicopeptidi grazie alla sua buona disponibilità orale e attività contro enterococchi resistenti ai glicopeptidi. Questo nonostante la sua associazione con una serie di effetti avversi e interazioni farmacologiche. Il linezolid si sta anche dimostrando un agente utile nel trattamento dei micobatteri resistenti ai farmaci. Recentemente sono diventati disponibili antibiotici della stessa classe, come il tedizolid, e finora i dati degli studi clinici sono incoraggianti per quanto riguarda gli eventi avversi [11]. Tedizolid è un ossazolidinone con una serie di vantaggi farmacocinetici e farmacodinamici rispetto al linezolid, come la disponibilità come sospensione liofilizzata e tempo di dimezzamento di 12 ore (rispetto alle 5/6 ore di linezolid), che consente il dosaggio una volta al giorno. Inoltre, la tossicità mitocondriale (acidosi lattica) osservata con la terapia prolungata con linezolid e la mielosoppressione sono osservate meno frequentemente. Tedizolid ha un minor rischio di interazione farmacologica con le catecolamine e precipitazione della sindrome serotoninergica a causa dell'inibizione delle monoaminossidasi rispetto al linezolid. L'enzima cfr metiltransferase spiega lo sviluppo della resistenza alla terapia con linezolid nell'MRSA, ma non riduce le concentrazioni di tedizolid. Questo farmaco ha mostrato risultati promettenti nel contesto di infezioni batteriche acute della pelle e degli annessi cutanei e polmonite dovuta a MRSA. Tuttavia, come il suo predecessore, tedizolid condivide la limitazione di essere batteriostatico [19]. La daptomicina come molti altri antibiotici deriva da un organismo del suolo, lo *Streptomyces roseosporus*, ottenuto dal Monte Ararat in Turchia. La daptomicina è stata

valutata per la prima volta alla fine degli anni '80; tuttavia, gli studi sono stati interrotti a causa di effetti muscoloscheletrici avversi, ma l'agente è stato rivalutato e lanciato negli Stati Uniti nel 2003 [11]. Nel frattempo, riconoscendo che l'introduzione di misure di controllo delle infezioni poteva ridurre l'incidenza di MRSA e GRE, l'attenzione è tornata al problema della resistenza nei batteri Gram-negativi. Il trattamento delle infezioni causate da *Acinetobacter*, *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* panresistenti si è rivelato una sfida per i medici, in particolare negli scenari di terapia intensiva. I farmaci più vecchi come colistina, cloramfenicolo, minociclina e fosfomicina sono stati riconsiderati, da soli o in combinazione con agenti più recenti [11]. La tigeciclina, un derivato della tetraciclina, è stata introdotta nel 2005 ed è stato il primo agente ad ampio spettro ad essere autorizzato dopo la moxifloxacina nel 2000. Dopo la tigeciclina, negli anni 2010 sono arrivati il ceftobiprol e la ceftarolina, cefalosporine attive contro l'MRSA. Più recentemente, sono state sviluppate combinazioni cefalosporina/b-lattamasi come ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam e ceftazidima/sulbactam, con attività contro ceppi resistenti di *Pseudomonas* e *Enterobacteriaceae* produttori di carbapenemasi [11]. Negli ultimi due decenni si è osservata una riduzione dell'introduzione di nuovi antibatterici: da 37 farmaci nel 1983-93 a 18 farmaci nel 1993-2003, con un progressivo declino in seguito. I tempi attuali hanno assistito a una rinascita degli antimicrobici scoperti prima degli anni '70 - fosfomicina, minociclina e polimixina - che hanno dimostrato efficacia contro i microbi estensivamente resistenti ai farmaci (XDR) che causano infezioni nelle unità di terapia intensiva. Il peggioramento della resistenza antimicrobica ha costretto strategie innovative come l'uso di agenti suicidi, ad esempio la terapia a base di doppio carbapenem in cui ertapenem viene utilizzato come farmaco suicida contro organismi produttori di KPC. Un altro esempio di una strategia innovativa per contrastare l'antimicrobicoresistenza è il trapianto di feci (trapianto di microbiota fecale) nell'infezione ricorrente da *Clostridium difficile*. Virus (terapia con batteriofagi), piante (polichetolidi aromatici) e nanometalli si contendono un ruolo futuro come antibatterici [19]. Il meccanismo di resistenza alla penicillina nello *Staphylococcus aureus* consiste principalmente nella riduzione dell'affinità di legame alle proteine leganti la penicillina (PBP), in particolare PBP2a. Ciò viene aggirato dalle nuove cefalosporine di quinta generazione, ceftarolina e ceftabiprol con un maggiore legame con PBP2a. Se confrontata con una combinazione di vancomicina e aztreonam nelle infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli, ceftarolina fosamil ha ottenuto una maggiore guarigione clinica e tassi di successo microbiologico. La ceftarolina ha anche dimostrato una buona tollerabilità e tassi di successo nel trattamento della polmonite acquisita in ospedale. Una limitazione importante di questi farmaci è la loro mancanza di attività su *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) e ESBL-E (*Enterobacteriaceae* produttori di ESBL). La delafloxacina è stata sviluppata rimuovendo un sostituito protonabile (flurochinolone anionico) rendendolo

debolmente acido, conferendo così al farmaco una maggiore penetrazione intracellulare insieme a una maggiore attività battericida. Un'altra proprietà unica della delafloxacin è l' "inibizione enzimatica target bilanciata": sia la DNA girasi (bersaglio usuale nei batteri gram negativi) che la topoisomerasi IV (bersaglio usuale nelle infezioni gram-positive) sono ugualmente inibite, il che limita la frequenza delle mutazioni spontanee che portano alla resistenza durante la terapia. I vantaggi farmacocinetici e farmacodinamici sono il suo principale metabolismo attraverso la glucuronidazione, che è meno influenzata nei pazienti critici rispetto alle reazioni di fase 1 (ossidazione, riduzione e idrolisi) e la clearance non renale che rappresenta il 35-50% dell'eliminazione del farmaco che porta a una minore modifica della dose in caso di insufficienza renale. La fidaxomicina, un antibiotico macrociclico, ha rivoluzionato la gestione dell'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) grazie alla sua proprietà battericida contro *C. difficile*, a differenza di vancomicina e metronidazolo che sono batteriostatici. Questo farmaco è 8-10 volte più potente della vancomicina con un assorbimento sistemico minimo e raggiungimento di concentrazioni elevate nel colon dopo assorbimento enterale insieme a un effetto post antibiotico prolungato. L'Infectious Disease Society of America (IDSA) ha rivisto le proprie linee guida nel 2017 per includere la fidaxomicina come opzione di prima linea nelle CDI gravi e nella prima recidiva, sostituendo il precedente ruolo del metronidazolo. Un ulteriore progresso nella gestione della CDI (a parte il trapianto di microbiota fecale) è lo sviluppo di anticorpi monoclonali umanizzati mirati rispettivamente alla tossina A (actoxumab) e alla tossina B (bezlotoxumab). Per l'efficacia contro *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi (carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA), lo ceftolozone, una cefalosporina anti-pseudomonas di terza generazione con maggiore potenza rispetto ad altre cefalosporine anti-pseudomonas, è accoppiata con tazobactam. Questo farmaco dimostra attività contro gli enzimi Ambler di classe C (Amp C) che tradizionalmente non sono inibiti dalle combinazioni di tazobactam e mostra anche efficacia nel trattamento delle infezioni dovute a ESBL-E e CRPA. Ceftolozone-tazobactam si è rivelato non inferiore nel trattamento delle infezioni intra- addominali complicate e delle infezioni complicate del tratto urinario rispetto a meropenem e levofloxacin, rispettivamente. La principale limitazione di questa combinazione è la sua mancanza di attività su KPC. Questo problema è stato aggirato grazie allo sviluppo della combinazione ceftazidima-avibactam. Avibactam ha una potenza maggiore rispetto ad altri inibitori delle betalattamasi a causa della sua proprietà di legame reversibile covalente alla serina β lattamasi. Questo farmaco è promettente nelle infezioni da Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi (carbapenem resistant Enterobacteriaceae, CRE), anche se con una minore attività contro CRPA. Questo farmaco è stato testato in combinazione con metronidazolo in pazienti con infezioni intra-addominali complicate in due studi di non inferiorità, RECLAIM 1 e 2, e ha mostrato tassi di guarigione comparabili a meropenem. Risultati

simili sono stati riportati anche nel trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario. Questa combinazione può avere un ruolo come alternativa ai carbapenemi nella gestione delle polmoniti acquisite in ospedale e associate a ventilatore. Il tallone d'Achille di questo farmaco è la sua mancanza di attività contro le metallo-betalattamasi (MBL) [19]. Meropenem-vaborbactam è una nuova combinazione Carbapenem - inibitori della betalattamasi che è stata valutata nello studio TANGO con piperacillina-tazobactam in unità di terapia intensiva coronarica mostrando risultati promettenti. La struttura unica di vaborbactam con una catena laterale di boro porta alla formazione di un addotto covalente formato tra il lato serina della β -lattamasi e l'atomo di boro causando la destabilizzazione dell'enzima KPC. L'inibizione di pochi enzimi di classe D (OXA-24,48) e la mancanza di attività contro MBL sono caratteristiche che questo farmaco condivide con ceftarolina-tazobactam precedentemente discusse. L'altra combinazione Carbapenem - inibitori della betalattamasi è imipenem-relebactam, che deve ancora essere approvato dalla FDA. [19]

1.3. LIMITI DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA [17]

I limiti della chemioterapia sono i fenomeni di resistenza sempre più presenti con l'uso proprio ed improprio degli antibiotici; le infezioni batteriche in ambiente ospedaliero; le superinfezioni determinate dall'uso di antibiotici a largo spettro e gli effetti collaterali ed i rischi di tossicità legati all'uso di antibiotici.

1.3.1. **Le infezioni batteriche in ambiente ospedaliero**

Queste si verificano particolarmente nei pazienti anziani, immunodepressi con una lunga degenza ospedaliera, specie in reparti di terapia intensiva. In questa sede essi vengono esposti a maggior impiego di soluzioni, talvolta contaminate, nonché ad un uso esteso di antibiotici e di apparecchi (es. per aerosol) e pertanto si selezionano germi resistenti. I veicoli di infezione sono, in questo caso, il personale sia medico che paramedico, gli apparecchi utilizzati, le tecniche invasive, che spesso inducono uno stato di immunodepressione locale su cui è facile l'impianto di germi. In tal modo si possono avere infezioni da germi cosiddetti difficili quali *Pseudomonas* ed *Enterobacteriaceae* nell'ambito dei Gram negativi e *Stafilococco aureo* ed *epidermidis* meticillino-resistenti, nell'ambito dei Gram positivi.

1.3.2. **Le superinfezioni**

Queste insorgono per alterazione della ecologia batterica determinata dall'antibiotico utilizzato con conseguente emergenza di ceppi batterici non controllati dall'antibiotico stesso come nel caso della colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile* in seguito all'uso di clindamicina.

1.3.3. **La tossicità della terapia**

È ben noto che non tutti gli antibiotici sono maneggevoli come le betalattamine. Ve ne sono alcuni come gli Aminoglicosidi, i Glicopeptidi, i Fluorochinoloni, le Tetraciline che, se non utilizzati alle posologie standardizzate o pur utilizzati in dosi corrette ma in pazienti, con deficit funzionali di determinati organi, possono dar luogo ad effetti collaterali o a tossicità. Circa il 50% dei pazienti ospedalizzati riceve almeno 1 antibiotico durante la degenza ospedaliera, con una stima dal 20% al 30% dei giorni di degenza di terapia antibiotica considerati non necessari. Le ragioni dell'uso eccessivo di antibiotici sono una miriade, compresa la somministrazione di antibiotici per sindromi non batteriche o non infettive, il trattamento di condizioni causate da organismi colonizzanti o contaminanti e la durata della terapia che è più lunga di quanto indicato. L'uso non necessario di antibiotici è particolarmente preoccupante perché gli antibiotici possono essere associati a una serie di eventi avversi da farmaci (adverse drug events o ADE), comprese reazioni allergiche, effetti tossici su organi bersaglio, successiva infezione da organismi resistenti agli antibiotici e infezioni da *Clostridium difficile*. Il 20% dei pazienti ospedalizzati che ricevono almeno 24 ore di terapia antibiotica sviluppa un evento avverso associato ad antibiotici. Inoltre, il 20% degli eventi avversi è attribuibile ad antibiotici prescritti per condizioni per le quali gli antibiotici non erano indicati.

1.3.4. **La resistenza**

Meccanismi di resistenza

Il problema dell'antibiotico-resistenza è rappresentato dalla resistenza acquisita che si instaura nel momento in cui batteri precedentemente sensibili a un particolare antibiotico sviluppano insensibilità nei suoi confronti [2], in seguito a mutazioni cromosomiche (resistenza cromosomica) o ad acquisizione di materiale genetico derivante da popolazioni batteriche correlate o meno a quella ricevente (resistenza trasferibile). La diffusione di mutazioni cromosomiche avviene attraverso trasmissione verticale e indipendentemente dalla presenza

dell'antibiotico; generalmente queste mutazioni vengono corrette da meccanismi cellulari e per tale motivo sono rare.

Il fenomeno della resistenza trasferibile è invece più significativo e prevede la dislocazione di geni batterici in grado di conferire resistenza; tale trasferimento genico è mediato da plasmidi, integroni e trasposoni e può avvenire tra DNA cromosomiale ed extra-cromosomiale nell'ambito di batteri della stessa specie e non (trasmissione orizzontale), grazie ai processi di trasformazione, coniugazione e trasduzione [20][21]. Questi permettono ai batteri riceventi di acquisire la capacità di attuare uno o più meccanismi di resistenza al fine di difendersi dall'attività antibiotica. Tali meccanismi possono essere classificati in base alla via biochimica coinvolta e prevedono la capacità di modificare la molecola antibiotica, di precludere il raggiungimento dei siti target, di modificare o proteggere e sostituire o bypassare i siti target (Figura 2).

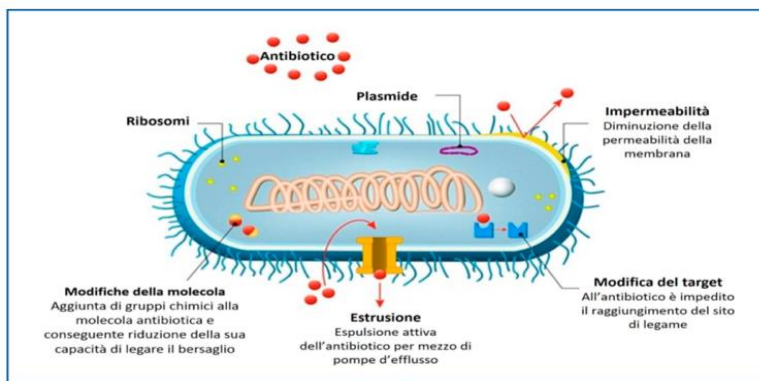


Figura 2

I batteri riescono a sviluppare resistenza principalmente grazie all'acquisizione di materiale genetico da parte di popolazioni batteriche diverse. Le possibilità di adattamento sono praticamente illimitate se si considerano il numero dei geni che i batteri hanno a disposizione per ritrovare la combinazione più opportuna per sopravvivere in diverse circostanze e la possibilità di scambio di materiale genetico tra specie diverse.

Modifiche della molecola antibiotica

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 [3]. Gran parte degli antibiotici interessati appartengono alla classe di molecole che esplica il proprio meccanismo d'azione inibendo la sintesi proteica a livello dei ribosomi [22] e le reazioni più frequentemente catalizzate

dagli enzimi coinvolti includono acetilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi, cloramfenicolo, streptogramine), fosforilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi e cloramfenicolo) e adenilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi e lincosamidi). 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.

Preclusione del raggiungimento del sito target

Attraverso la diminuzione della permeabilità della membrana o l'espulsione attiva dell'antibiotico per mezzo di pompe d'efflusso, la cellula batterica è in grado di precludere alla molecola antibiotica il raggiungimento del sito target. La riduzione delle permeabilità di membrana è regolata dalle porine e in particolar modo da variazioni nel loro numero a livello della membrana plasmatica o dalla produzione di porine specifiche, atte ad impedire la penetrazione dell'agente antibatterico (tra queste ricordiamo quelle prodotte da *E. coli* -OmpF, OmpC, PhoE- e da *P. aeruginosa* -proteina D2-) [3]. Il meccanismo di espulsione dell'antibiotico mediante pompe d'efflusso è stato rilevato sia in batteri Gram-positivi che in batteri Gram-negativi e può essere caratterizzato da pompe d'efflusso specifiche per un determinato antibiotico (es. pompe Tet per la tetraciclina) o adatte a vari tipi di antibiotici (generalmente tipiche dei batteri MDR). È possibile identificare cinque famiglie di pompe d'efflusso (MFS -major facilitator superfamily-, SMR -small multidrug resistance-, RND -resistance nodulation division-, ABC -ATP-binding cassette- e MATE -multidrug and toxic-compound extrusion) che si differenziano per conformazione strutturale, fonte energetica utilizzata, substrati espulsi ed organismi batterici in cui sono distribuiti [23] [24].

Protezione e modifiche del sito target

Proteggendo il sito target, la cellula batterica impedisce all'antibiotico di raggiungere il sito di legame; tra gli antibiotici coinvolti in questo tipo di resistenza troviamo la tetraciclina e i fluorochinoloni. La protezione consiste generalmente nella rimozione dell'antibiotico dal sito di legame o nella produzione di proteine specifiche in grado di competere per lo stesso sito di legame della molecola antibiotica, che ne impediscano quindi l'interazione permettendo al batterio di sopravvivere [3] [25] [26].

L'azione antibiotica può essere inibita anche attraverso l'attuazione di modificazioni a livello del sito target, mediante mutazioni puntiformi nei geni che codificano per il sito target (es. resistenza

alla rifampicina, ai fluorochinoloni e agli ossazolidinoni) o tramite la produzione di enzimi (es. resistenza a macrolidi, lincosamidi, streptogramina B in seguito a metilazione del sito di legame dell'antibiotico sul ribosoma batterico) [27] [28].

Sostituzione e bypass del sito target

La sostituzione del sito target consiste nello sviluppare nuove strutture in grado di svolgere funzioni biochimiche simili a quelle del target dell'antibiotico, con il vantaggio di non essere sensibili ad esso (es. resistenza alla meticillina e alla vancomicina). Inoltre, attraverso una sovrapproduzione del bersaglio, la cellula batterica è in grado di sopravvivere in presenza della molecola antibiotica, come avviene nel caso della resistenza a trimetoprim-sulfametossazolo [3] [29].

Cause alla base dell'antibiotico-resistenza

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso poiché riconosce diverse cause (Figura 5) tra cui l'aumentato uso (spesso non appropriato) di questi farmaci, sia in medicina umana che veterinaria, la diffusione delle infezioni ospedaliere causate da microrganismi antibiotico-resistenti, una maggiore diffusione dei ceppi resistenti dovuto a un aumento dei viaggi internazionali e dei flussi migratori. L'uso individuale non appropriato di antibiotici influenza inevitabilmente la salute dell'intera società, portando a fallimenti terapeutici causati da batteri resistenti e superinfezioni date dalla diffusione di tali microrganismi all'interno delle strutture sanitarie e della comunità. L'uso non appropriato ed eccessivo degli antibiotici aumenta infatti la pressione selettiva sui batteri, favorendo l'insorgenza e la moltiplicazione di ceppi resistenti [30]. Una delle cause del consumo eccessivo nella pratica clinica è da ricercare nell'uso empirico di antimicrobici da parte dei medici. Spesso, infatti, infezioni batteriche che possono risultare letali necessitano di un'azione immediata che non può attendere una diagnosi accurata della malattia infettiva, del suo agente patogeno e della suscettibilità di tale microrganismo a una specifica terapia antimicrobica.



Figura 3

Una diagnosi di questo tipo presupporrebbe diversi esami di laboratorio che richiedono giorni o settimane per essere completati. Di conseguenza, in situazioni in cui è bene agire velocemente, la terapia prediletta è spesso quella che prevede la somministrazione di differenti antibiotici contemporaneamente, nella speranza che uno tra questi possa agire contro il patogeno non identificato. Nonostante queste pratiche avvengano all'interno di ambienti ospedalieri limitatamente a casi particolari e siano dunque relativamente controllate, lo sviluppo di una diagnostica accurata e rapida potrebbe risolvere o quanto meno ridurre questo problema [31] [32]. Più diffusa è invece l'eccessiva prescrizione di antibiotici da parte dei medici di medicina generale. Di fronte a un paziente con disturbi dovuti a un agente patogeno infettivo, il medico tende spesso a prescrivere una terapia antibiotica basata sull'esperienza passata e sull'epidemiologia locale, senza preoccuparsi dell'accertamento preventivo, attraverso esami di laboratorio, riguardo il tipo di patogeno e la sua sensibilità agli antimicrobici. Il rischio a cui si va incontro attraverso questa pratica diffusa è quello del fallimento della terapia e la necessità di prescrivere ulteriori antibiotici che si presume possano essere efficaci per l'agente patogeno non identificato, sottoponendo il microbiota del paziente a una ripetuta ed intensa pressione selettiva, utile nello sviluppo di antibiotico-resistenza [32]. Inoltre, è spesso il paziente stesso che in prima persona compie un uso irrazionale di questi farmaci. Nonostante gran parte della popolazione assuma antibiotici in seguito ad acquisto dietro prescrizione medica, una frazione di essa consuma tali farmaci senza aver prima consultato un medico [33]. La dispensazione di antibiotici senza prescrizione nelle farmacie comunitarie, che nel 2019 ha registrato una prevalenza globale complessiva del 62,2%, avviene generalmente in seguito alla richiesta di uno specifico antibiotico da parte del paziente o su raccomandazione del personale della farmacia stessa [34]. Frequente è poi l'assunzione diretta del farmaco, da parte dell'assistito e senza consulto medico, che può avvenire nel caso in cui il paziente possieda l'antibiotico in casa (avanzato da cicli terapeutici precedenti) o qualora il farmaco venga fornito da un parente o un amico [33]. Il fatto che sia il paziente stesso a decidere la tipologia di antibiotico, la dose e il tempo di assunzione, porta all'uso di un farmaco spesso non appropriato per l'infezione in corso, in dosi non idonee e per tempi che sono generalmente inferiori rispetto a quelli necessari [35]. Infine, un'ulteriore pratica sempre più diffusa, sviluppatasi con il crescente utilizzo di Internet, è la possibilità di acquistare farmaci online, che rende ancora più complessa gestione e controllo del consumo di antibiotici e incoraggia l'automedicazione e la scarsa qualità della cura. Gli antibiotici venduti secondo questa modalità vengono forniti spesso senza la necessità di presentare una prescrizione medica o in seguito a diagnosi e prescrizioni online basate sulla storia clinica del paziente, promuovendo quindi uno standard di cura inappropriato [36] [37].

È bene specificare che questa attitudine all'acquisto e al consumo non controllato degli antibiotici, varia in base al Paese considerato. In particolar modo, questo risulta essere un fenomeno maggiormente diffuso nei Paesi in via di sviluppo a causa della scarsa regolamentazione riguardante la vendita dei farmaci, delle pratiche di prescrizione inadeguate e della mancanza di farmacisti qualificati disponibili [38].

Diffusione

La diffusione di batteri resistenti nell'essere umano può avvenire attraverso varie modalità: l'ambiente, i vettori animali o per mezzo della trasmissione uomo-uomo.

Trasmissione ambiente-uomo

Particolarmente importante nel processo di trasmissione ambiente-uomo è il ruolo ricoperto dal trattamento delle acque reflue e dei rifiuti; gli antibiotici e i loro metaboliti possono infatti essere immessi nelle acque (es. fiumi, mari) e successivamente nel suolo, attraverso i rifiuti umani e quelli prodotti dalle industrie farmaceutiche. Tali composti, essendo attivi, sono in grado di svolgere la propria azione nei confronti dei batteri che popolano l'ambiente, contribuendo così a renderli resistenti e aumentando il rischio di diffusione di tali microrganismi nell'uomo [39] [40].

Trasmissione animale-uomo

Il potenziale di trasmissione di batteri resistenti dagli animali agli esseri umani è stato riconosciuto negli anni '60 ed è legato principalmente all'uso di tali farmaci in ambito zootecnico. La somministrazione di antibiotici agli animali all'interno degli allevamenti permette ai batteri residenti in essi di produrre resistenza che può quindi essere trasmessa all'essere umano. Tali batteri possono essere presenti all'interno delle feci, sulla pelle e nelle viscere degli animali e possono quindi essere trasmessi all'uomo in seguito a contatto stretto con essi (es. fattori o veterinari) o attraverso l'alimentazione [39].

Trasmissione uomo-uomo

La trasmissione uomo-uomo di ceppi batterici resistenti può avvenire in comunità o all'interno di strutture sanitarie e si verifica generalmente attraverso contatto diretto o indiretto (*droplets* o condivisione di superfici contaminate) tra individui infetti sintomatici o asintomatici, e individui non infetti. Una delle cause principali alla base della rapida diffusione di batteri resistenti all'interno della comunità è da ricercare nell'elevato tasso di spostamenti dato dai flussi migratori e dal turismo che creano, per gli agenti patogeni resistenti, nuove opportunità di condivisione del proprio materiale genetico con altri batteri, generando quindi nuovi ceppi resistenti ad una

velocità senza precedenti [39] [41]. Nonostante ciò, l'ambito in cui la trasmissione di batteri resistenti avviene con maggiore facilità e frequenza, rimane quello legato all'assistenza sanitaria all'interno di strutture ospedaliere e di cura. Mentre il numero dei batteri insensibili agli antibiotici continua a crescere, le lacune nei controlli delle infezioni all'interno delle strutture sanitarie ne facilitano la trasmissione tra i pazienti. La trasmissione da paziente a personale sanitario è la fonte primaria di diffusione di batteri resistenti in ambito ospedaliero e avviene attraverso la contaminazione di mani, guanti e camici [42]. È quindi inevitabile che il personale sanitario disposto alle cure dell'assistito infetto sia esposto ai batteri resistenti e, attraverso visite ad altri pazienti, possa quindi permettere all'agente patogeno una rapida diffusione [43]. In particolare modo, un aspetto estremamente importante legato allo sviluppo e diffusione dell'AMR nelle strutture sanitarie riguarda le infezioni correlate all'assistenza (ICA) che rappresentano il 75% delle infezioni date da batteri resistenti [44]. Le ICA sono infezioni acquisite dal paziente durante il periodo di permanenza in ospedale o in altre strutture sanitarie e sono identificate come la più grave e frequente complicanza legata all'assistenza sanitaria. Le cause alla base di tali infezioni sono varie e comprendono l'introduzione di tecnologie sanitarie innovative che prevedono l'uso prolungato di dispositivi medici invasivi, l'attuazione di interventi chirurgici complessi che possono favorire l'ingresso di microrganismi in sedi corporee generalmente sterili, la scarsa applicazione di misure di igiene ambientale, l'immunosoppressione o gravi patologie concomitanti. Nello specifico, i fattori di rischio sono generalmente l'età superiore ai 65 anni, i ricoveri d'urgenza e in terapia intensiva, le degenze ospedaliere superiori ai 7 giorni e il posizionamento di cateteri venoso centrale e urinario e del tubo endotracheale. La maggior parte delle ICA legate all'AMR coinvolge il tratto urinario (gran parte delle infezioni ospedaliere è rappresentata da infezioni urinarie), l'apparato respiratorio e le ferite chirurgiche e porta spesso ad infezioni sistemiche [45] [46]. Ad oggi le ICA date da batteri resistenti sono una delle prime cause di morte negli ospedali e una percentuale tra il 5% e il 15% dei pazienti ospedalizzati sviluppa un'infezione durante il ricovero; tra questi, coloro che si trovano in terapia intensiva hanno una probabilità fino a 10 volte maggiore di contrarre una ICA. Le ICA legate all'antibiotico-resistenza sono associate quindi a conseguenze quali l'aumento del tempo di permanenza nella struttura sanitaria, un maggior rischio di contagio, morbilità, mortalità e l'aumento dei costi ospedalieri [47].

2. STUDIO SPERIMENTALE

2.1. OBIETTIVO DELLA TESI

L'obiettivo della tesi è quello quantificare e monitorare la prescrizione degli antimicrobici e di analizzare l'epidemiologia dell'antibiotico-resistenza ad essi associati presso l'AOU Ospedali Riuniti di Ancona nel corso del 2021 e confrontare i dati ottenuti con quelli del precedente studio effettuato nel 2017 e nel medesimo ospedale

2.2. METODOLOGIA

Il presente studio è stato condotto secondo le indicazioni del GLOBAL PPS edizione 2021/2022

Pianificazione del periodo finestra per la PPS

L'indagine sulla prevalenza puntuale (PPS) doveva essere completata entro un massimo di *4 settimane consecutive* dal momento in cui l'ospedale inizia la raccolta dei dati. I dati potevano essere raccolti all'interno di 3 proposti intervalli di tempo per anno: gennaio-aprile 2021, maggio-agosto 2021, settembre-dicembre 2021

In questo studio sono stati raccolti nell'intervallo settembre-dicembre, precisamente a fine novembre inizio dicembre.

Dipartimenti coinvolti

I reparti sono raggruppati in reparti medici e chirurgici per adulti, unità di terapia intensiva per adulti, reparti pediatrici e neonatali. Tutti i reparti (o unità/reparti) all'interno dell'ospedale partecipante dovrebbero preferibilmente essere inclusi se si partecipa per la prima volta. Gli ospedali più grandi che hanno partecipato al sondaggio 2015, 2017, 2018 o 2019 possono partecipare con un certo numero di reparti (sottocampione) dell'ospedale, ma devono includere tutti i reparti per una certa attività "principale" (medica, chirurgica, terapia intensiva): ad esempio includere tutti i reparti di terapia intensiva per adulti, tutti i reparti chirurgici per adulti, tutti i reparti medici per adulti o tutti i reparti medici per bambini. Ciò è necessario per consentire la raccolta di dati sufficienti per "attività" e successivamente il calcolo di tassi validi per attività. Per gli ospedali più piccoli ($\pm <200$ a 250 posti letto), rimane consigliabile ispezionare l'intero ospedale.

Nel nostro caso sono stati esaminati tutti i reparti. Ogni reparto incluso nell'indagine deve essere esaminato una sola volta in un solo **giorno** al fine di calcolare correttamente il denominatore (numero di pazienti ricoverati). Tuttavia, diversi reparti possono essere ispezionati in giorni diversi. Ogni ospedale decide in quali giorni deve avvenire la raccolta dei dati (dipende dalle dimensioni dell'ospedale e dalla propria organizzazione) purché entro il periodo di tempo stabilito.

Criteri di inclusione

Tutti i pazienti ricoverati in reparto (esclusi i ricoveri giornalieri come endoscopia o unità renali) alle 8 del mattino del giorno dell'indagine vanno inclusi al denominatore. Tutti i pazienti ricoverati "in terapia con agenti antimicrobici" alle 8 del mattino del giorno dell'indagine devono essere inclusi nel numeratore (cioè, un modulo paziente deve essere compilato solo per questi pazienti). Definizione di "agenti antimicrobici": un paziente che riceve un antibiotico, ad esempio ogni 48 ore, ma non riceve questo antibiotico il giorno dell'indagine, deve essere incluso, vale lo stesso di un trattamento antimicrobico in corso. Un antibiotico prescritto all'una (durante il giro di reparto o quando i risultati diventano disponibili o per la profilassi chirurgica) nel pomeriggio del giorno del sondaggio non deve essere incluso (non attivo o in corso alle 8 del mattino). Includere i bambini sani appena nati in un reparto di maternità. Codificare questo reparto come NMW supplementare (reparto medico neonatale). I reparti chirurgici (PSW, ASW) devono essere esaminati il giorno successivo al giorno in cui la maggior parte degli interventi chirurgici elettivi di solito si svolgono o sono stati pianificati, al fine di acquisire informazioni sulla profilassi chirurgica nelle 24 ore precedenti. (Ad esempio, se un reparto chirurgico ha principalmente operazioni pianificate il martedì, il reparto dovrebbe essere esaminato il mercoledì). Per i pazienti sottoposti a profilassi chirurgica, la somministrazione di profilassi antimicrobica deve essere controllata nelle 24 ore precedenti al fine di codificare la durata della profilassi sia come dose su un giorno (dosi multiple somministrate in un giorno) o per più di 1 giorno. Ciò significa che i pazienti che hanno ricevuto la profilassi chirurgica prima delle 8 del mattino del giorno del PPS saranno inclusi nel sondaggio. Per questi pazienti, è necessario compilare una cartella del paziente. I pazienti che ricevono la profilassi chirurgica dopo le 8 del mattino del giorno del PPS non sono inclusi nel sondaggio. Includere i pazienti in profilassi chirurgica (SP) contrassegnati in verde:

>1 giorno prima della PPS	Giorno prima della PPS	Giorno della PPS ore 8:00	Durata totale reale	Come codificare
SP	SP	SP	>1 giorno (24h)	SP3
SP	SP	/	>1 giorno (24h)	SP3
/	SP	SP (non stoppata alle 8)	>1 giorno (24h)	SP3
SP	/	/	no SP nelle precedenti 24h	/
/	1 dose SP	/	1 dose	SP1
/	>1 dose SP	/	1 giorno (24h)	SP2
/	Dosi totali= coperture nelle 24h [parte nella giornata prima della PPS e parte nel giorno della PPS] (ad esempio 3 dosi ogni 8h o 4 dosi ogni 6h)		1 giorno (24h)	SP2
/	/	1 dose SP tra la mezzanotte e le 8	1 dose	SP1
/	/	SP cominciata oggi dopo le 8 indipendentemente se ci sia o no una data di stop	no SP	/

Figura 4

I reparti di terapia intensiva e medici (tutti gli altri reparti) possono essere ispezionati in qualsiasi giorno feriale tranne nei fine settimana o nei giorni festivi.

Criteri di esclusione

Escludere i day-hospital e i pazienti ambulatoriali. Questi sono definiti come pazienti ambulatoriali. Quindi, i dati della chirurgia "diurna" e delle unità ospedaliere "diurne" dovrebbero essere esclusi dal sondaggio. Escludere i pazienti ricoverati dopo le 8 del giorno dell'indagine (anche se questi sarebbero presenti al momento dell'indagine).

Dati da raccogliere

A livello di paziente (numeratori)

- Peso alla nascita ed età gestazionale del neonato (opzionale)
- Colture inviate al laboratorio per documentare l'infezione (opzionale)
- Data di inizio dell'antimicrobico (opzionale)
- Microrganismo rilevato e tipo di resistenza se prescritto in maniera mirata

Modulo PAZIENTE GLOBAL-PPS (obbligatorio: compilare un modulo per paziente con un antimicrobico in corso alle 8 del mattino del giorno della PPS)

Nome/codice del reparto	Attività ¹ (M, S, IC)	Identificatore paziente ²	Sondaggio numero ³	Età del paziente ⁴			Peso attuale* In kg	Solo neonato (opzionale)		Sesso M, F, U
				Anni (se ≥ 2 anni)	Mesi (1-23 mese)	Giorni (se <1 mese)		Età gestazionale*	Peso alla nascita* (kg)	

Trattamento basato su dati di biomarcatori o WBC		Si - No		Cultura(e) inviata al laboratorio per documentare l'infezione* (Spuntare se si)		
In caso affermativo, quali: CRP, PCT, altro o WBC?	Tipo di campione di fluido biologico (Sangue/urina / altro)	Valore più rilevante vicino all'inizio antimicrobico	Valore	<input type="checkbox"/> Sangue	<input type="checkbox"/> Liquido cerebrospinale	<input type="checkbox"/> BAL (campione resp. protetto)
				<input type="checkbox"/> Urina	<input type="checkbox"/> Ferita (chirurgia/biopsia)	<input type="checkbox"/> Espettorato/aspirato bronchiale
		Unità ⁶		<input type="checkbox"/> Altro tipo di campione		

Nome antimicrobico ⁷	1.	2.	3.	4.	5.
Data di inizio dell'antimicrobico* (gg/mm/aaaa)					
Dose unitaria singola ⁸	Unità (g, mg, UI, MU) ⁹				
Dosi/giorno ¹⁰	Percorso (P, O, R, I) ¹¹				
Diagnosi ¹² (vedi appendice II)					
Tipo di indicazione ¹³ (cfr. appendice III)					
Motivo in Note (Si o No) ¹⁴					
Conformità alle linee guida (Y, N, NA, NI) ¹⁵					
È documentata una data di arresto/revisione? (Si/No)					

Trattamento (E: Empirico; T: Mirato) ¹⁶											
I seguenti dati di resistenza devono essere compilati solo se la scelta del trattamento si basa su dati microbiologici (Treatment=T) disponibili il giorno del PPS											
Massimo 3 microrganismi (MO) da segnalare	MO	Tipo R**	MO	TipoR**	MO	TipoR**	MO	TipoR**	MO	TipoR**	
Massimo 1 Tipo di resistenza da MO da segnalare											
Inserire i codici (cfr. appendice IV, pagina 9)	MO 1										
	MO 2										
	MO 3										

Tipo di resistenza - scegli tra: MRSA¹⁷; MRCoNS¹⁸; PNSP¹⁹; MLS²⁰; VRE²¹; ESBL (ESBL-producing Enterobacterales²²); 3GCREB (Enterobatteri resistenti alle cefalosporine di 3a generazione); CRE (Enterobatteri resistenti ai carbapenemi²³); ESBL-NF (ESBL-produttore non fermentatore Gram-negativi bacilli²⁴); CR-NF (Carbapenem-resistente non fermentatore Bacilli Gram-negativi²⁵); altri MDRO²⁶; Azoli²⁷. Codificare microorganismo anche se il tipo di resistenza è sconosciuto.

Nota: * Peso attuale, età gestazionale (in numero di settimane), peso alla nascita, data di inizio dell'antimicrobico e colture inviate al laboratorio sono variabili facoltative.



Global-Pps Moduli Raccolta dati - Anno 2021- p2

Figura 5

Dati da raccogliere a livello di paziente (numeratori) – nuovo modulo extra solo per il modulo HAI (opzionale):

- Data di ricovero in ospedale (opzionale)
- Procedura chirurgica durante l'attuale ricovero in ospedale (obbligatorio)
- Precedente ricovero e precedente trattamento antibiotico (opzionale)
- Dispositivo invasivo presente in pazienti trattati con almeno un antimicrobico alle ore 8 del giorno del PPS (obbligatorio)
- Punteggio McCabe (obbligatorio)
- Comorbidità sottostanti (obbligatorio)

GLOBAL-PPS MODULO PAZIENTE – variabili aggiuntive per l'HAI a livello di paziente (opzionale)

(Compila un modulo per paziente con un antimicrobico in corso alle 8 del mattino del giorno della PPS - maggiori informazioni sulle definizioni nel protocollo, pagina 20)

Nome/codice del reparto	Attività ¹ (M, S, IC)	Identificativo paziente ²	Sondaggio numero ³	Età del paziente ⁴			Peso attuale* In kg	Solo neonato (opzionale)		Sesso M, F, U
				Anni (se ≥ 2 anni)	Mesi (1-23 mese)	Giorni (se <1 mese)		Età Gestazional e*	Peso alla nascita* (kg)	

Data di ricovero in ospedale (gg/mm/aaaa) (facoltativo)						Procedura chirurgica durante l'attuale ammissione in ospedale	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK
Ricovero precedente < 3 mesi (facoltativo)	<input type="checkbox"/> Sì, terapia intensiva	<input type="checkbox"/> Sì, altro	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK		Precedente ciclo antibiotico <1 mese o antibiotico trattamento >2 settimane (facoltativo)	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK

Dispositivo invasivo "inserito" presente alle ore 8 del giorno del PPS					Data 1° inserimento/inizio (facoltativo)	Punteggio McCabe	
Catetere urinario a dimora (UC)	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK		___/___/___		<input type="checkbox"/> Malattia non fatale
Catetere vascolare periferico (PVC)	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK		___/___/___		<input type="checkbox"/> Malattia in definitiva fatale
Catetere vascolare centrale, nessuna porta venosa impiantabile (CVC)	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK		___/___/___		<input type="checkbox"/> Malattia rapidamente fatale
Pos. & neg. ventilazione meccanica non invasiva (CPAP, BiPAP, CNEP, ...)	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK		___/___/___		<input type="checkbox"/> UNK/Non disponibile
Intubazione endotracheale respiratoria invasiva (IRI) ⁵	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK		___/___/___		
Tubi e scarichi inseriti (T/D) ⁶	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> UNK		___/___/___		

Co-Morbilità (scelta multipla, massimo 3 scelte)	Diabete mellito, tipo 1 o 2	Malattia genetica	Malattia epatica allo stadio terminale, cirrosi
	AIDS/HIV (solo se l'ultima conta CD4 <500/mm ³)	Cardiopatie congenite	Trauma
	Cancro ematologico o solido/ Chemioterapia recente (<3 mesi)	Malattie polmonari croniche tra cui fibrosi cistica, BPCO, bronchiectasie, asma	Malattia gastroenterologica (disturbi infiammatori intestinali, celiachia,)
	Trapianto di cellule staminali o di organi solidi	Neutropenia	Condizioni neurologiche croniche ⁸
	Malattia renale cronica (tutte le fasi)	Steroidi ad alte dosi ⁹	Altro
	Tubercolosi attiva	Malnutrizione ¹⁰	Nessuno sconosciuto

¹ Include tracheostomia

² Tubi e drenaggi inseriti: indudono tubi per nefrostomia, tubi intra-addominali e drenaggi e shunt del liquido cerebrospinale.

³ Condizioni neurologiche croniche: includono il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la distonia, la SLA (malattia di Lou Gehrig), la malattia di Huntington, la malattia neuromuscolare, la sclerosi multipla e l'epilessia ecc.

⁴ Corticoterapia ≥ 30 giorni o corticoterapia recente a dosi elevate (> 5 mg/kg di prednisolone > 5 giorni)

⁵ La malnutrizione si riferisce alla carenza alimentare che porta alla mancanza di vitamine, minerali e altre sostanze essenziali. Segna malattie come kwashiorkor, scorbuto, crescita ritardata, grave sottopeso, ecc.

Figura 6

A livello di reparto (denominatori)

Numero totale di pazienti ricoverati alle 8 del mattino del reparto esaminato. Non raccogliere dati da pazienti dimessi prima delle 8 e/o da pazienti ricoverati dopo tale orario. Il denominatore si riferisce al numero totale di pazienti ammessi idonei nel reparto a ore 8. Numero totale di posti letto disponibili attribuiti ai pazienti ricoverati alle ore 8 del reparto esaminato. Ciò significa il numero totale di letti di degenza al momento dell'indagine. Il numero totale di posti letto comprende letti occupati più letti vuoti. Il numero di letti deve essere sempre maggiore o uguale al numero di ricoverati presenti alle 8 il giorno del sondaggio. Per il modulo opzionale HAI

aggiungere anche il "numero totale di pazienti ricoverati con un dispositivo invasivo inserito alle ore 8 del giorno dell'indagine.

**Modulo di reparto (Obbligatorio: Compilare un modulo per ogni reparto incluso nella PPS)
Includere solo i pazienti "ricoverati prima e presenti alle ore 08:00" del giorno della PPS!**

Data dell'indagine (gg/mm/anno)	/ /		Persona che compila il modulo (codice auditor):	
Nome dell'ospedale:			Nome reparto:	
Tipo di reparto: Spuntare il tipo più appropriato di reparto	Reparti per adulti			Reparti pediatrici
	<input type="checkbox"/> AMW (Reparto medico generale o misto) <input type="checkbox"/> MD-AMW (Ematologia-Oncologia) <input type="checkbox"/> T-AMW (Trapianto (trapianto midollo/solido)) <input type="checkbox"/> P-AMW (Pneumologia) <input type="checkbox"/> CAR-AMW (Cardiologia) <input type="checkbox"/> NEU-AMW (Neurologia) <input type="checkbox"/> REN-AMW (Nefrologia) <input type="checkbox"/> ID-AMW (Malattie infettive) <input type="checkbox"/> DS-AMW (Reparti di dermatologia ustioni) <input type="checkbox"/> PSY-AMW (Psichiatria) <input type="checkbox"/> REH-AMW (Riabilitazione) <input type="checkbox"/> GER-AMW (Geriatrics) <input type="checkbox"/> LTC-AMW (Assistenza a lungo termine) <input type="checkbox"/> OBG-AMW (ginecologia-ostetricia)	<input type="checkbox"/> ASM (Reparto chirurgico adulto generale o misto) <input type="checkbox"/> DIG-ASM (Chirurgia dell'apparato digerente) <input type="checkbox"/> ORIF-ASM (Ortopedia-Trauma chir.) <input type="checkbox"/> URO-ASM (Urologia chir.) <input type="checkbox"/> CV-ASM (Cardio-vascolare chir.) <input type="checkbox"/> NEU-ASM (Neurochirurgia) <input type="checkbox"/> ONCO-ASM (Oncologia cancro chir.) <input type="checkbox"/> PLAS-ASM (Plastica, chir. ricostruttiva) <input type="checkbox"/> ENT-ASM (Orecchio-naso-gola chir.) <input type="checkbox"/> AICU (Unità di Terapia Intensiva Adulti Generale o Mista) <input type="checkbox"/> MED-AICU (AICU medica) <input type="checkbox"/> SUR-AICU (AICU chirurgica) <input type="checkbox"/> CAR-AICU (AICU cardiaca)	<input type="checkbox"/> PMW (Reparto Medico Pediatrico) <input type="checkbox"/> MD-PMW (Ematologia-Oncologia) <input type="checkbox"/> T-PMW (Trapianto (trapianto midollo/Solido)) <input type="checkbox"/> PSW (Reparto chirurgico pediatrico) <input type="checkbox"/> PICU (Unità di Terapia Intensiva Pediatrica) <input type="checkbox"/> ID-PMW (Malattie infettive PMW) Reparti neonatali: <input type="checkbox"/> NMW (Reparto Medico Neonatale) <input type="checkbox"/> NICU (Unità di Terapia Intensiva Neonatale)	
Reparto misto	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No			
Attività: spuntare come appropriato. In caso di reparti misti, spuntare tutte le attività / specialità incontrate	<input type="checkbox"/> medicina <input type="checkbox"/> chirurgia <input type="checkbox"/> terapia intensiva			
Numero totale di pazienti ricoverati (=tutti i pazienti che ricevono un antimicrobico o meno) nel reparto presenti alle ore 8.00 del giorno della PPS. Per i reparti misti, compilare il numero totale di pazienti corrispondente a ciascuna delle attività incontrate.				
Numero totale di posti letto presenti nel reparto alle 8.00 del giorno del PPS suddivisi per attività. Per i reparti misti compilare il numero totale di posti letto corrispondenti a ciascuna delle attività incontrate.				
La sezione successiva deve essere compilata "solo" se si compilerà il modulo Infezioni associate all'assistenza sanitaria (HAI)				
Numero totale di pazienti ricoverati "ricoverati" con uno dei seguenti dispositivi invasivi "inseriti" alle ore 8:00 del giorno di PPS	<input type="checkbox"/> Catetere urinario a dimora (IUC)			
	<input type="checkbox"/> Almeno un catetere vascolare periferico (PVC)			
	<input type="checkbox"/> Catetere vascolare centrale, nessuna porta venosa impiantabile (CVC)			
	<input type="checkbox"/> Pos & neg. ventilazione meccanica non invasiva (CPAP, BiPAP, CNEP, ...)			
	<input type="checkbox"/> Intubazione endotracheale respiratoria invasiva (IRI) ¹			
<input type="checkbox"/> Tubi e drenaggi inseriti (I/D) ²				

1 Includere tracheostomia

2 Tubi e drenaggi inseriti includono pazienti con tubi per nefrostomia, tubi e drenaggi intra-addominali, shunt di liquido cerebrospinale ecc.



Figura 7

Agenti antimicrobici: Antibatterici per uso sistemico, Antimicotici e antifungini per uso sistemico, Farmaci per il trattamento della tubercolosi , Antibiotici usati come anti-infettivi intestinali, Antiprotozoi usati come agenti antibatterici, derivati nitroimidazolici, Antivirali per uso sistemico, Antimalarici . Gli antimicrobici per uso topico sono esclusi dall'indagine.

Lo strumento Global-PPS fornisce l'elenco di tutti gli antimicrobici da esaminare secondo la classificazione ATC dell'OMS4. L'elenco degli antimicrobici (Excel) è disponibile al

www.global-pps.com/documents . Il file contiene tutte le sostanze con la loro via di somministrazione. Il file fornisce anche informazioni sulle (sotto)classi antimicrobiche.

Il modulo opzionale Healthcare-Associated Infection (HAI)

Questo modulo consente di esaminare le infezioni associate all'assistenza sanitaria in modo più dettagliato, consentendo l'analisi di ulteriori indicatori di qualità. L'attenzione principale si concentra sulla presenza di dispositivi invasivi.

Il modulo è facoltativo, ma una volta che un ospedale partecipante decide di iscriversi a questo modulo, è obbligatorio compilare 4 variabili su questo modulo-paziente aggiuntivo. Tre variabili aggiuntive sono facoltative da completare, tra cui tutte le variabili che si riferiscono a una data.

Metodi statistici

Analisi univariate sono state utilizzate per descrivere la popolazione e il campione di antibiotici oggetto dello studio. In particolar modo si è focalizzata l'attenzione sulle caratteristiche di ricovero della popolazione, sulla distribuzione della stessa nei vari reparti stratificando anche per tipologia di attività ospedaliera. Per quanto riguarda gli antibiotici si è analizzata la prevalenza di utilizzo degli stessi nelle diverse tipologie di reparto, la stratificazione per tipologia di indicazione clinica e per presenza o meno di caratteristiche quali indicazione di data fine trattamento antibiotico, aderenza a linee guida, indicazione motivazione in cartella clinica, stratificazione per tipologia di trattamento empirico o mirato. Si è poi utilizzata la classificazione AWARE per un'ulteriore stratificazione dei antibiotici nelle tre classi Access, Watch e Reserve. Tramite modelli di regressione logistica si è poi passati ad individuare quelle variabili che sono risultate essere indipendentemente associate al ricorso o meno alle suddette tre classi di antibiotici. Infine, per ogni tipologia di antibiotico si è calcolata la sua corrispettiva Defined Daily Dose (DDD) per poi ottenere il valore di DDD/100 giorni di degenza. Questi valori sono stati poi aggregati sia per tipologia di reparto che per tipologia di molecola antibiotica. Tutte le analisi sono state condotte tramite l'utilizzo dei software Microsoft® Excel® per Microsoft 365 MSO (Versione 2201 Build 16.0.14827.20028) e STATA Software® versione STATA/SE 15.1.

2.3. RISULTATI

Sono stati inclusi nella rilevazione 713 pazienti distribuiti nei vari reparti come illustrato in tabella 1

Tabella 1 Distribuzione della popolazione in studio per reparto di ricovero.

Tipo di reparto	N totale pazienti	% pazienti
AICU	73	10,2%
AMW	254	35,6%
ASW	189	26,5%
HO-AMW	29	4,1%
HO-PMW	12	1,7%
ID-AMW	33	4,6%
ID-PMW	4	0,6%
NICU	24	3,4%
P-AMW	17	2,4%
PICU	11	1,5%
PMW	54	7,6%
PSW	13	1,8%
Totale	713	100,0%

AICU (Unità di Terapia Intensiva Adulti Generale o Mista), **AMW** (Reparto medico generale o misto), **ASW** (Reparto chirurgico adulto generale o misto), **PSW** (Reparto chirurgico pediatrico), **PMW** (Reparto Medico Pediatrico), **HO-AMW** (Ematologia-Oncologia), **HO-PMW** (Ematologia-Oncologia reparto medico pediatrico), **ID-AMW** (Malattie infettive- Reparto medico generale o misto) **ID-PMW** (malattie infettive reparto medico pediatrico) **NICU** (Unità di Terapia Intensiva Neonatale), **P-AMW** (Pneumologia), **PICU** (Unità di Terapia Intensiva Pediatrica).

Il 35,6% (N=254) dei pazienti si trova in un reparto di tipo medico generale o misto AMW (come, per esempio, la medicina settore ordinario, la medicina subintensiva, la clinica di ostetricia e ginecologia, la clinica medica, la clinica neurologica ect) e il 26,5% (N=189) chirurgico adulto generale o misto ASW (tra cui la clinica urologica, la divisione ortopedica, la clinica di chirurgia generale e d'urgenza, ect). Il reparto con il minor numero di pazienti lo 0,6% (N=4) è risultato essere quello di malattie infettive pediatrico ID-PMW. Tabella 1.

Tabella 2 Distribuzione della popolazione adulta in studio per reparto.

Tipo di reparto	N pazienti adulti	% pazienti adulti
AICU	73	12,3%
AMW	254	42,7%
ASW	189	31,8%
HO-AMW	29	4,9%
ID-AMW	33	5,5%
P-AMW	17	2,9%
Totale	595	100,0%

Prendendo in considerazione solo la popolazione adulta i reparti AMW e ASW sono i più rappresentati con rispettivamente 254 (42,7%) e 189 (31,8%) pazienti. Tabella 2.

Tabella 3 Distribuzione della popolazione pediatrica in studio per reparto.

Tipo di reparto	N pazienti pediatrici	% pazienti pediatrici
HO-PMW	12	10,2%
ID-PMW	4	3,4%
NICU	24	20,3%
PICU	11	9,3%
PMW	54	45,8%
PSW	13	11,0%
Totale	118	100,0%

Soffermandoci invece solo sulla popolazione pediatrica il 45,8% (N=54) è ricoverata in PMW (reparto medico pediatrico) e a seguire lo 20,3% (N=24) nelle NICU (unità di terapia intensiva neonatale). Tabella 3.

Nelle tabelle seguenti andiamo a vedere la prevalenza antimicrobica $100 \times (\text{N pazienti trattati} / \text{N pazienti totali})$ nella popolazione prima in modo complessivo poi suddivisa a seconda che si tratti di pazienti adulti o pediatrici. Lo stesso è stato fatto nell'indagine di prevalenza puntuale sul consumo e la resistenza agli antimicrobici condotto nel 2017 sempre all'AOU ospedali riuniti di Ancona.

Tabella 4 Prevalenza antimicrobica della popolazione in studio suddivisa per reparto.

Tipo di reparto	N pazienti	N pazienti trattati	% pazienti trattati
AICU	73	36	49,3
AMW	254	85	33,5
ASW	189	81	42,9
HO-AMW	29	11	37,9
HO-PMW	12	4	33,3
ID-AMW	33	17	51,5
ID-PMW	4	1	25,0
NICU	24	6	25,0
P-AMW	17	8	47,1
PICU	11	7	63,6
PMW	54	9	16,7
PSW	13	7	53,8
Totale	713	272	38,1

La prevalenza antimicrobica è del 38,1% (N=272).

I reparti con la più alta prevalenza antimicrobica sono PICU con un 63,6% (N=7), PSW con 53,8% (N=7), e ID-AMW con il 51,5% (N=17). I reparti con la prevalenza più bassa sono invece PMW con il 16,7% (N=9), ID-PMW e NICU con con il 25% (N=1, N=6) ed AMW con il 33,5% (N=85). Tabella 4.

Tabella 5 Prevalenza antimicrobica popolazione adulta per reparto.

Tipo di Reparto	N pazienti	N pazienti trattati	% pazienti trattati
AICU	73	36	49,3
AMW	254	85	33,5
ASW	189	81	42,9
HO-AMW	29	11	37,9
ID-AMW	33	17	51,5
P-AMW	17	8	47,1
Totale	595	238	40,0

La prevalenza antibiotica nei reparti per pazienti adulti è del 40% (N= 238).

Nei reparti con pazienti adulti la prevalenza maggiore si ha in ID-AMW con il 51,5% (N=17) e la minore in AMW con il 33,5% (N=85). Tabella 5.

Tabella 6 Prevalenza antimicrobica popolazione pediatrica per reparto.

Tipo di Reparto	N pazienti	N pazienti trattati	% pazienti trattati
HO-PMW	12	4	33,3
ID-PMW	4	1	25,0
NICU	24	6	25,0
PICU	11	7	63,6
PMW	54	9	16,7
PSW	13	7	53,8
Totale	118	34	28,8

La prevalenza antimicrobica complessiva è del 28,8% (N=34). La prevalenza più alta si ha nelle PICU con un 63,6% (N=7) seguita dai PSW con il 53,8% (N= 7) e la più bassa in ID-PMW e NICU con il 25% (rispettivamente N=1, N=6) e PMW con il 16,7% (N=9). Tabella 6.

Nel 2017 la prevalenza antimicrobica nei reparti per pazienti adulti era del 47,1% (N= 277), in quelli pediatrici del 22,2% (N=4). I reparti con la maggior percentuale di pazienti trattati sono stati le AICU (71,7%, N=33), l'HO-PMW (57,6%, N=19). Tabella 7.

I reparti pediatrici con la prevalenza antibiotica più alta sono stati la PICU (33,3%, N=2) e i PMW (16,7%, N=2). Tabella 8.

Tabella 7 Prevalenza antimicrobica popolazione adulta per reparto.

Tipo di reparto	N pazienti totali	N pazienti trattati	% pazienti trattati
AMW	248	97	39,1
HO-PMW	33	19	57,6
T-AMW	0	0	0
P-AMW	18	8	44,4
ASW	243	120	49,4
AICU	46	33	71,7
Totale	588	277	47,1

Tabella 8 Prevalenza antimicrobica popolazione pediatrica per reparto.

Tipo di reparto	N pazienti totali	N pazienti trattati	% pazienti trattati
PMW	12	2	16,7
HO-PMW	0	0	0
T-PMW	0	0	0
PSW	0	0	0
PICU	6	2	33,3
NMW	0	0	0
NICU	0	0	0
Totale	18	4	22,2

Nella Tabella 9 vediamo la prevalenza antibiotica a seconda che si faccia riferimento ad attività di tipo medico, chirurgico o terapia intensiva facendo poi un'ulteriore distinzione tra pazienti adulti e pediatrici. La prevalenza antimicrobica più alta è nei reparti ad attività chirurgica pediatrici con il 53,8% (N=7), a seguire la terapia intensiva per pazienti adulti con il 49,3% (N=36). Il reparto con la prevalenza più bassa risulta essere quello ad attività medica pediatrica con un 20% (N=14).

Tabella 9 Prevalenza antimicrobica popolazione in studio per attività.

Tipo di attività	N pazienti totali	N pazienti trattati	% pazienti trattati
Adulti	595	238	40,0
Terapia intensiva	73	36	49,3
Attività medica	333	121	36,3
Attività chirurgica	189	81	42,9
Pediatrici	118	34	28,8
Terapia intensiva	35	13	37,1
Attività medica	70	14	20,0
Attività chirurgica	13	7	53,8
Totale complessivo	713	272	38,1

Nei grafici seguenti si analizza la proporzione di antibiotici utilizzata in relazione a determinate variabili. Anche in questo caso riporto i dati dello studio condotto nell'ospedale di Torrette di Ancona nel 2017. Su 272 pazienti e 365 prescrizioni (J01: antibiotici per uso sistemico) il 27% (N=99) è rappresentato dalle penicilline/antibiotici beta-lattamici ed il 38% (N=137) da "altri antibiotici beta-lattamici" (tra cui cefalosporine, monobattami, carbapenemi, ect.). Figura 8.

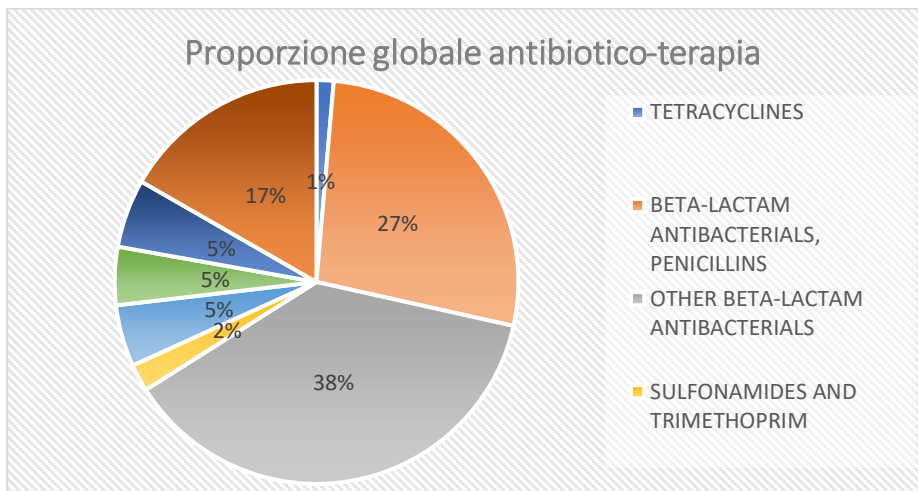


Figura 8 Percentuali di utilizzo dei vari antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico). Legenda: J01, ATC3 level: tetracyclines, Amphenicols, Beta-lactam antibacterials, penicillins, Other beta-lactam antibacterials, Sulfonamides and trimethoprim, Macrolides, lincosamides and streptogramins, Aminoglycoside antibacterials, Quinolone antibacterials, Combinations of antibacterials, Other antibacterials.

Nel 2017 su 277 pazienti trattati, gli antibiotici più usati sono stati i "altri beta-lattamici" (31,2%) ed in seconda battuta le penicilline (22,8%). Figura 9.

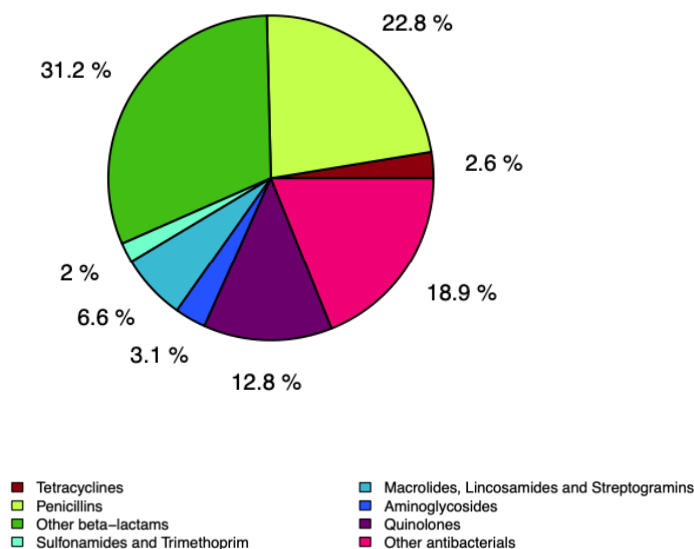


Figura 9 Percentuali di utilizzo dei vari antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico), 2017.

Nella figura 10 vediamo che all'83% (N=82) dei pazienti che hanno ricevuto antibiotici beta-lattamici (su 72 pazienti e 99 prescrizioni totali) sono state date una combinazione di penicilline + enzima inibitore.

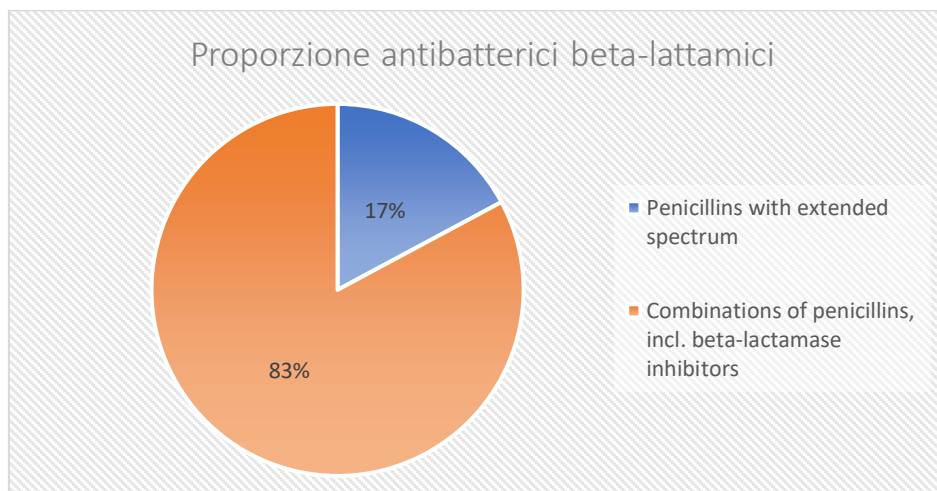


Figura 10 Percentuali di utilizzo degli antibiotici beta-lattamici (ATC J01C), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico). Legenda: J01C beta-lactam antibacterials, ATC4 level: Penicillins with extended spectrum, Beta-lactamase sensitive penicillins, Beta-lactamase resistant penicillins, Beta-lactamase inhibitors, Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors.

Nel 2017 su 86 pazienti trattati con beta-lattamici la distribuzione è stata: un 56,2% di combinazione di penicilline inclusi i beta-lattamici inibitori e il restante 43,2% penicilline ad ampio spettro. Figura 11

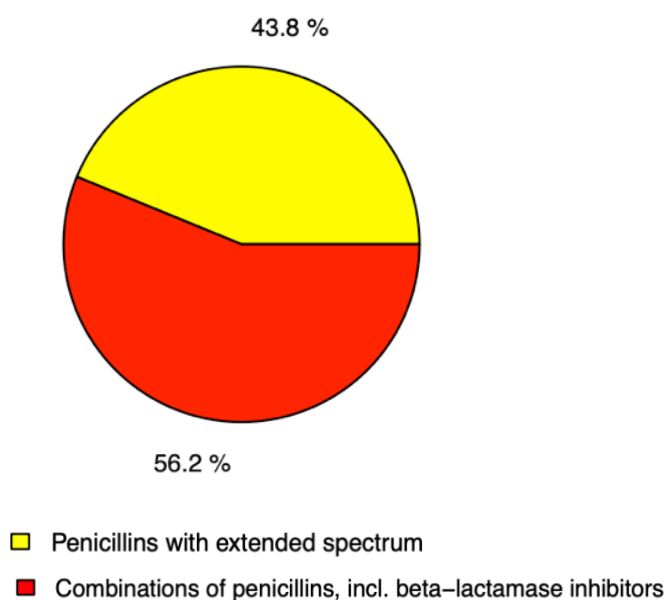


Figura 11 Percentuali di utilizzo degli antibiotici beta-lattamici (ATC J01C), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) 2017

Su un totale di 103 pazienti e 137 prescrizioni quasi la metà degli antibiotici categoria J01D impiegati sono Cefalosporine di III generazione (42%, N=58), a seguire Carbapenemi (33%, N=45) e Cefalosporine di I generazione (20%, N=28). Figura 12.

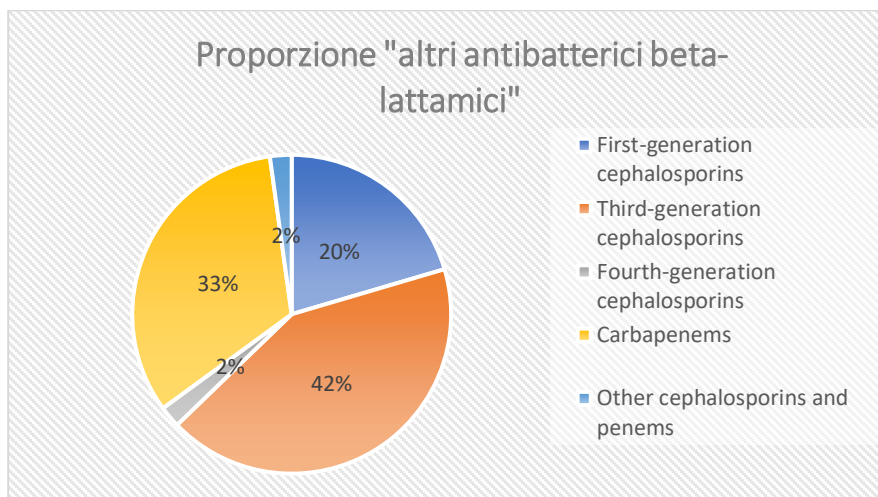


Figura 12 Percentuali di utilizzo degli antibiotici "altri beta-lattamici" (ATC J01D), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico). Legenda: J01D Other beta-lactam antibacterials , ATC4 level: First-generation cephalosporins, Second-generation cephalosporins, Third-generation cephalosporins, Fourth-generation cephalosporins, Monobactams, Carbapenems, Other cephalosporins.

Nel 2017 su 86 pazienti che hanno ricevuto "altri antibatterici beta-lattamici" abbiamo che le più utilizzate sono state le cefalosporine di terza generazione (36,9%) seguite dai carbapenemi (34,4 %) e dalle cefalosporine di prima generazione (27 %). Figura 13.

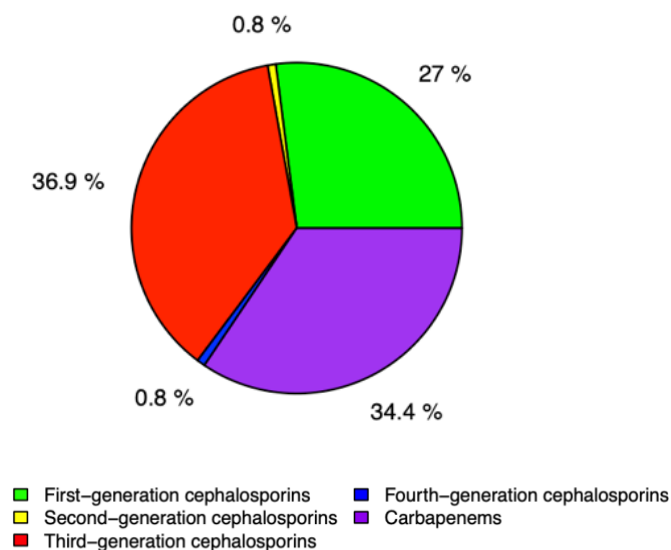


Figura 13 Percentuali di utilizzo degli antibiotici "altri beta-lattamici" (ATC J01D), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) 2017

Su 180 prescrizioni fatte a 135 pazienti ricoverati in reparti di tipo medico un 25% (N=45) sono penicilline/antibiotici beta-lattamici e il 36% (N=64) “altri antibiotici beta lattamici”. Figura 14.

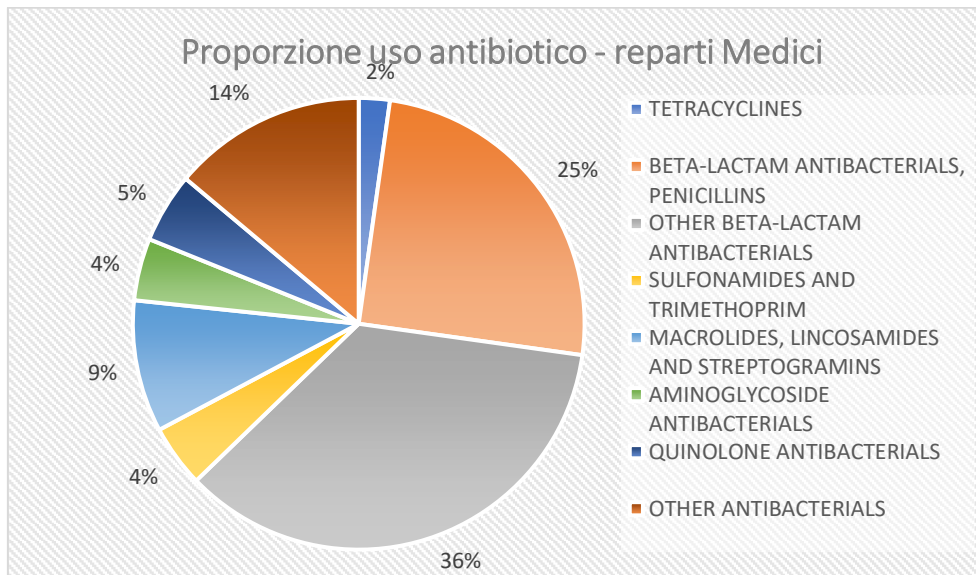


Figura 14 Percentuali di utilizzo degli antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico) nei reparti ad attività Medica.

Nel 2017 su 124 pazienti ricoverati nei reparti medici gli “altri antibiotici beta-lattamici” sono stati gli antibiotici maggiormente scelti (27,5%) seguiti dalle penicilline (24,2%). Figura 15

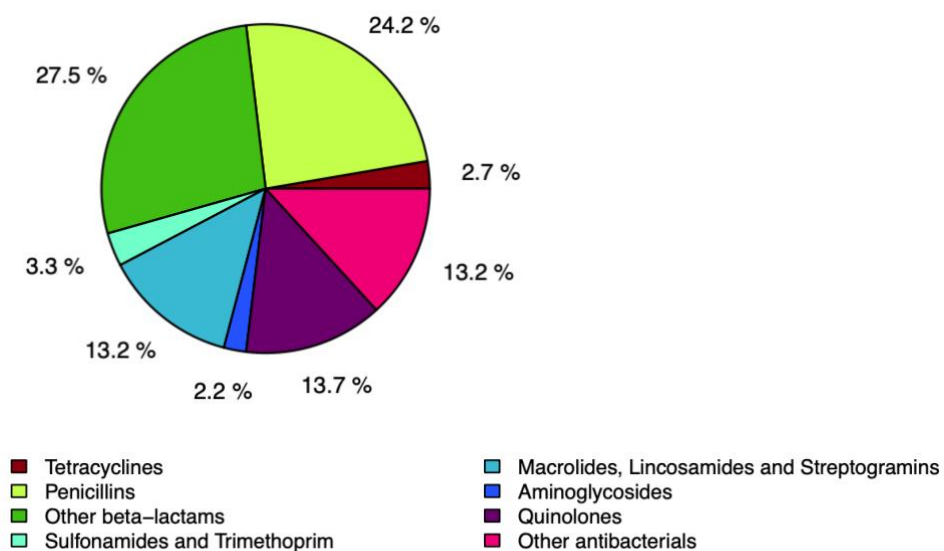


Figura 15 Percentuali di utilizzo degli antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico) nei reparti ad attività Medica 2017.

Su 120 prescrizioni (88 pazienti) le penicilline/antibiotici beta-lattamici sono il 32% (N=38), gli “altri antibiotici beta lattamici” il 38% (N=46), a seguire altri antibatterici con il 22% (N=26).
 Figura 16.

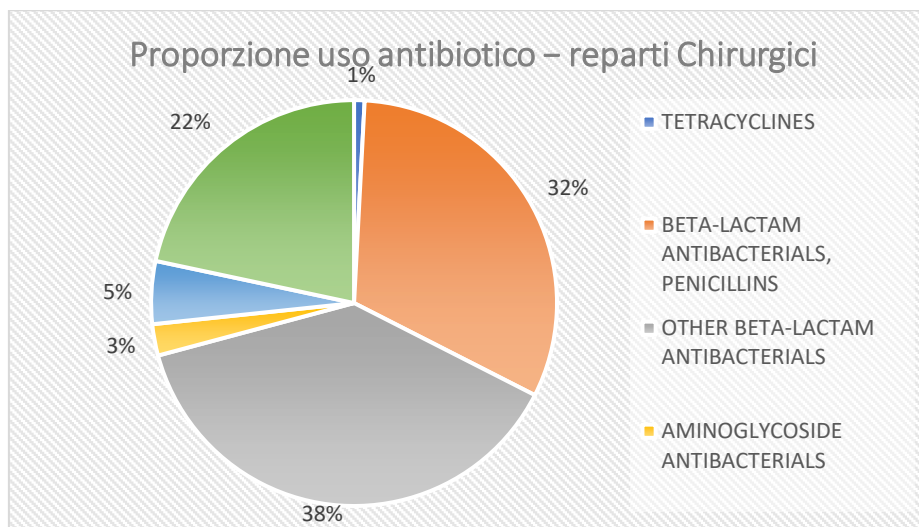


Figura 16 Percentuali di utilizzo degli antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico) nei reparti ad attività Chirurgica.

Nel 2017 sui 120 pazienti presenti al momento della rilevazione nei reparti chirurgici nel 40,7% dei casi si è ricorso ad altri beta-lattamici, il 23,3% alle penicilline e il 18,7% ad altri antibatterici (J01X). Figura 17.

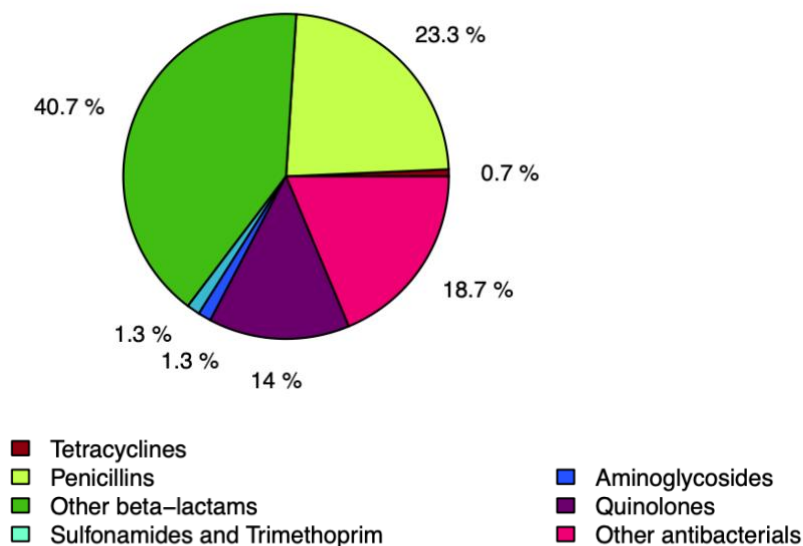


Figura 17 Percentuali di utilizzo degli antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico) nei reparti ad attività Chirurgica 2017.

Su 44 prescrizioni (36 pazienti) la maggior parte sono “altri antibiotici beta lattamici” (50%, N= 22) (J01D), poi abbiamo le penicilline/antibiotici beta-lattamici a pari merito con altri antibatterici (18%, N=8). Figura 18.

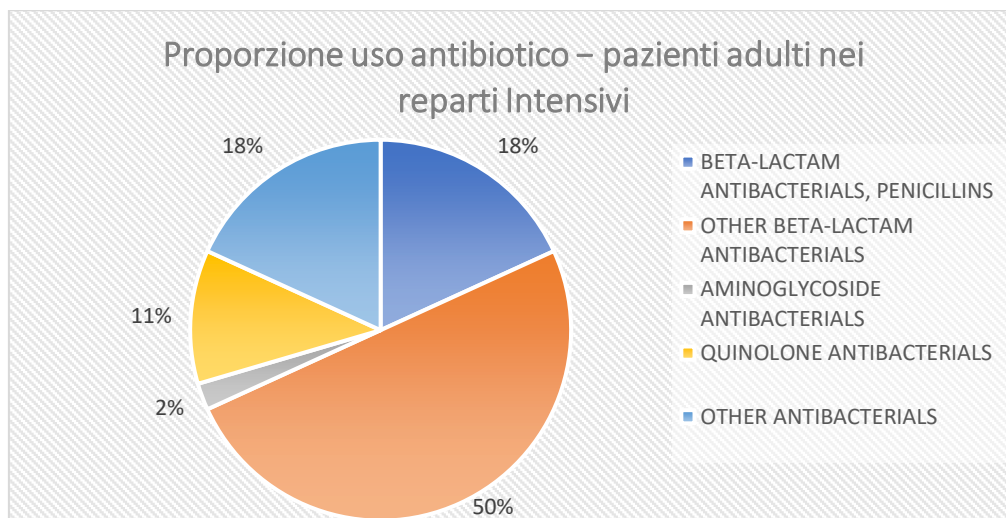


Figura 18 Percentuali di utilizzo degli antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico) nei Reparti Intensivi, popolazione adulta.

Nel 2017 su 33 pazienti adulti presenti nei reparti intensivi, sono stati utilizzati per un 37,5% altri antibatterici (J01X), per un 17,9% “altri antibiotici beta-lattamici” e per un 16,1% penicilline.

Figura 19.

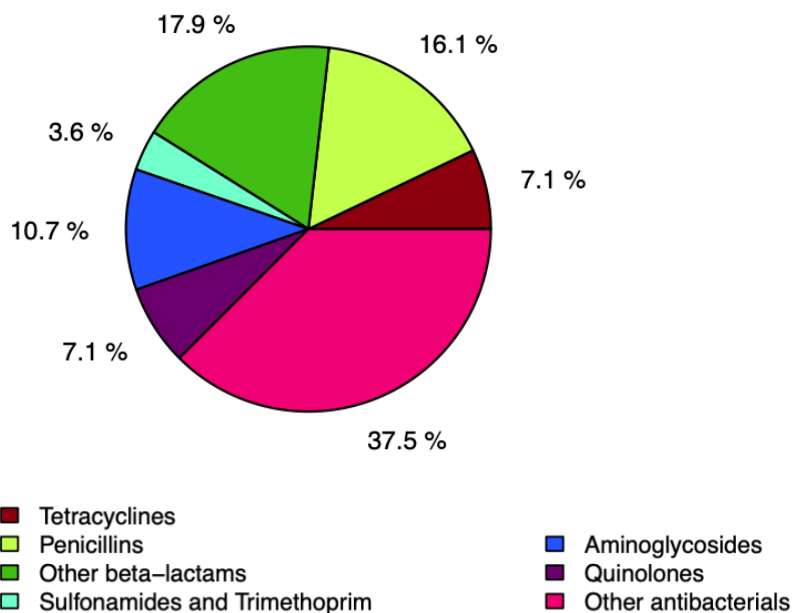


Figura 19 Percentuali di utilizzo degli antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico) nei Reparti Intensivi, popolazione adulta 2017.

Delle 8 prescrizioni (7 pazienti trattati) con penicilline/antibiotici beta-lattamici l'88% (N=7) sono penicilline + l'inibitore delle beta-lattamasi e solo il 13% (N=1) penicilline ad ampio spettro. Figura 20.

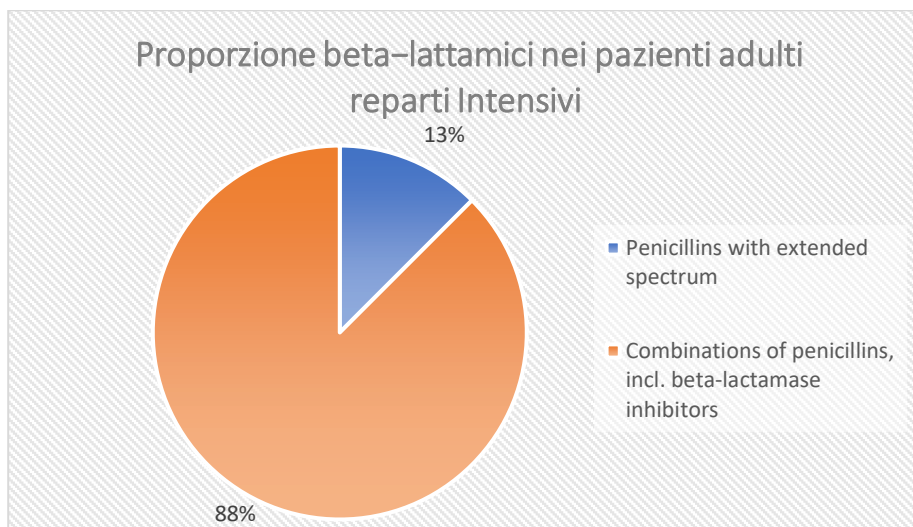


Figura 20 Percentuali di utilizzo degli antibiotici beta-lattamici (ATC J01C), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione adulta.

Nel 2017 su 9 pazienti adulti presenti nei reparti intensivi che hanno ricevuto beta-lattamici ci si è affidati per il 77,8% delle volte a penicilline ad ampio spettro e il 22,2% restanti a combinazioni di penicilline + enzima inibitore. Figura 21.

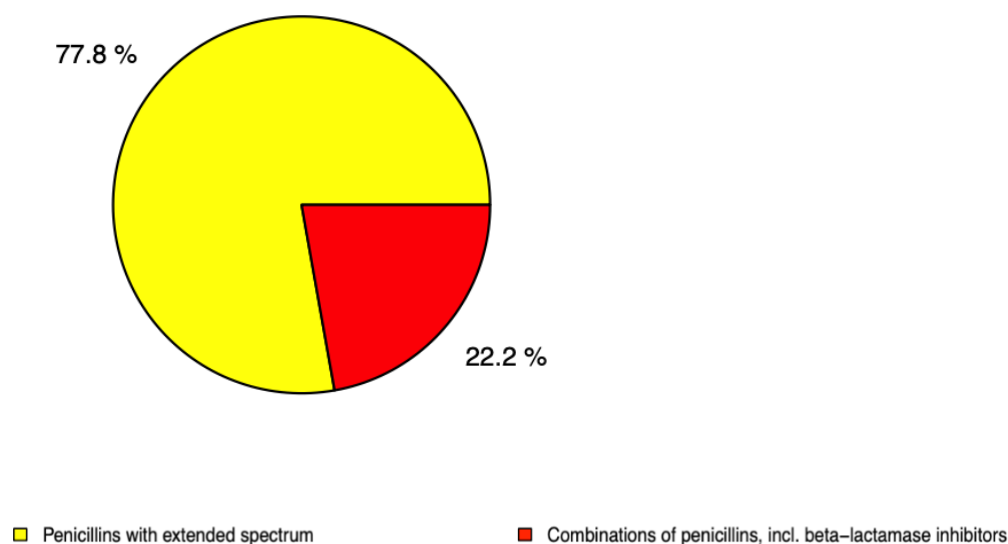


Figura 21 Percentuali di utilizzo degli antibiotici beta-lattamici (ATC J01C), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione adulta. 2017.

Delle 22 prescrizioni (20 pazienti) con “altri beta-lattamici” il 36% (N=8) sono le Cefalosporine di I generazione seguite dai carbapenemi 32% (N=7) e dalle Cefalosporine di III 18% (N=4).
Figura 22.

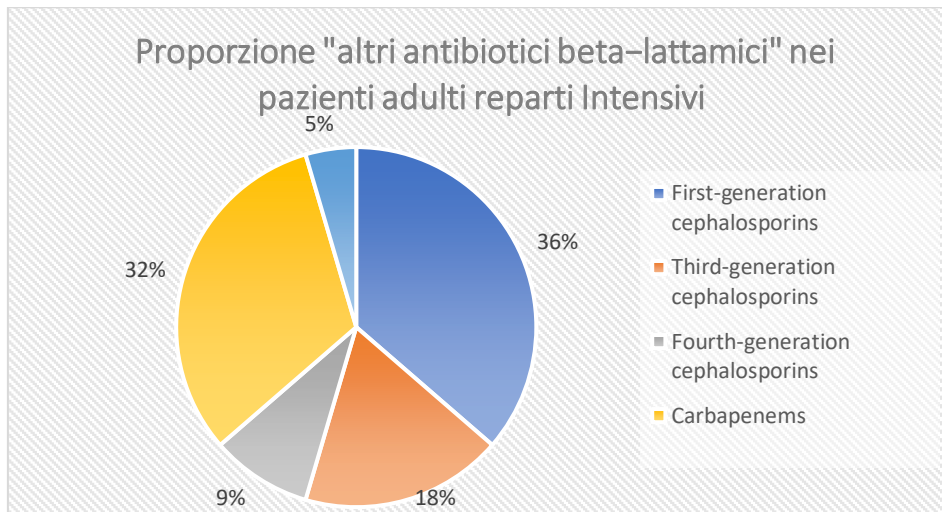


Figura 22 Percentuali di utilizzo degli altri antibiotici beta-lattamici (ATC J01D), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione adulta.

Nel 2017 su 10 pazienti adulti presenti nei reparti intensivi trattati con beta-lattamici gli antibiotici maggiormente somministrati sono stati i carbapenemi (60%) e le cefalosporine di I generazione (30%). Figura 23.

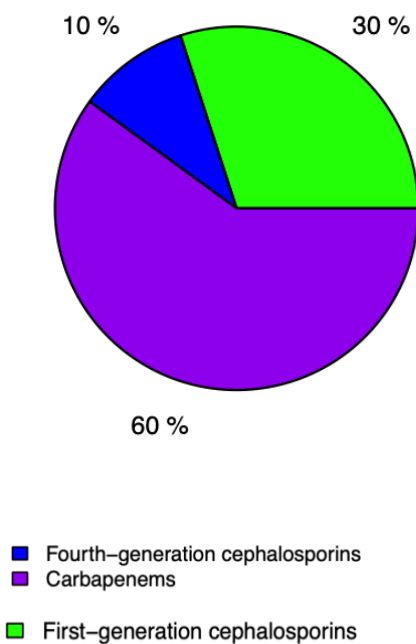


Figura 23 Percentuali di utilizzo degli altri antibiotici beta-lattamici (ATC J01D), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione adulta. 2017.

Dei 13 dei pazienti pediatrici e 21 prescrizioni il 38% (N=8) riceveva penicilline/antibiotici beta-lattamici, il 24% (N=5) invece “altri antibiotici beta-lattamici” e Aminoglicosidi. Figura 24.

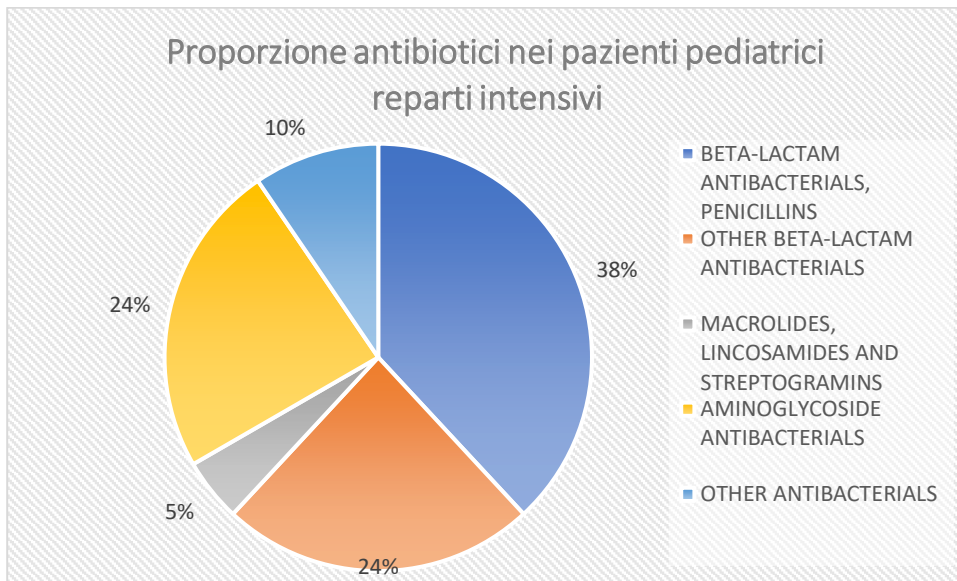


Figura 24 Percentuali di utilizzo degli antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione pediatrica.

Nel 2017 su 2 pazienti pediatrici ricoverati nei reparti intensivi l'utilizzo di antibiotici è equamente distribuito tra penicilline, “altri antibiotici beta-lattamici” e “altri antibatterici”. Figura 25.

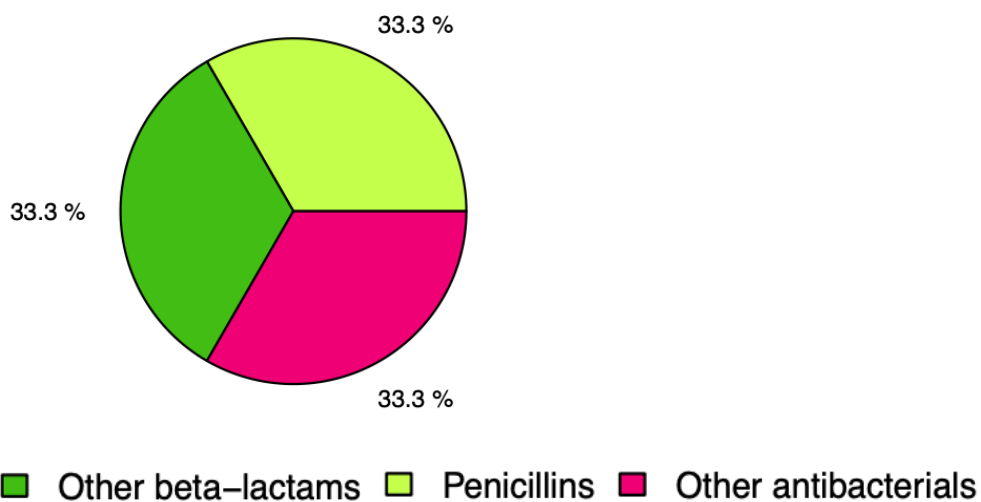


Figura 25 Percentuali di utilizzo degli antibiotici per uso sistemico (ATC J01), livello ATC3 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione pediatrica 2017.

Su 7 pazienti pediatrici e 8 prescrizioni nei reparti di terapia intensiva gli antibiotici beta lattamici più utilizzati sono le penicilline ad ampio spettro (75%, N=6). Figura 26.

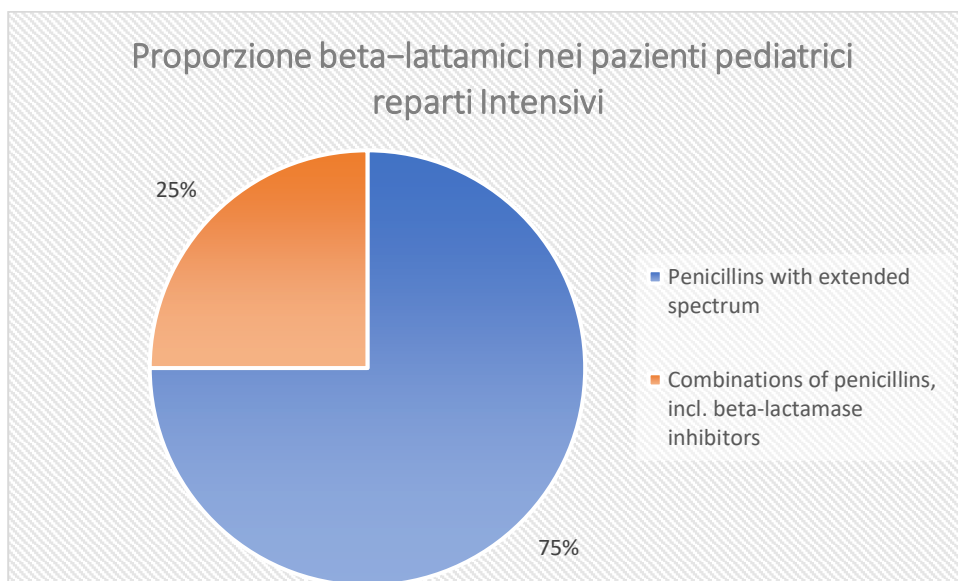
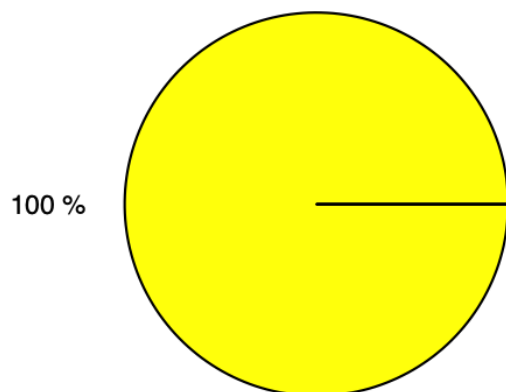


Figura 26 Percentuali di utilizzo degli antibiotici beta-lattamici (ATC J01C), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione pediatrica.

Nel 2017 sull'unico paziente presente si sono utilizzare penicilline ad ampio spettro.

Figura 27.



■ Penicillins with extended spectrum

Figura 27 Percentuali di utilizzo degli antibiotici beta-lattamici (ATC J01C), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione pediatrica. 2017.

Su 3 pazienti e 5 prescrizioni l'utilizzo di altri antibiotici beta lattamici nei reparti intensivi pediatrici è distribuito tra cefalosporine di I 20% (N=1), III generazione 40% (N=2) e carbapenemi (40%, N=2). Figura 28.

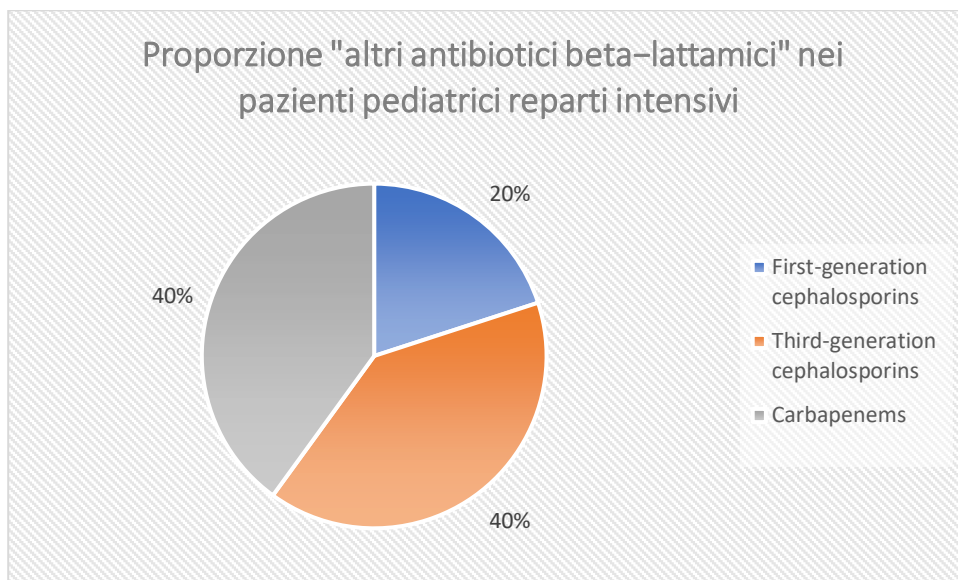


Figura 28 Percentuali di utilizzo degli antibiotici beta-lattamici (ATC J01D), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione pediatrica.

Nel 2017 il paziente ricoverato al momento della rilevazione ha ricevuto carbapenemi.

Figura 29.

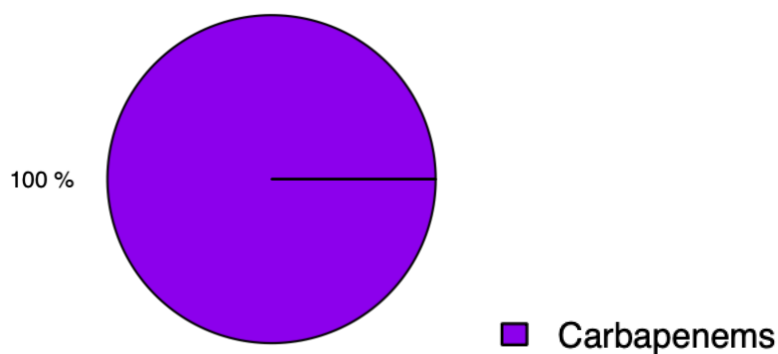


Figura 29 Percentuali di utilizzo degli antibiotici beta-lattamici (ATC J01D), livello ATC4 (sottogruppo farmacologico) nei reparti Intensivi, popolazione pediatrica. 2017

Il totale delle somministrazioni profilattiche chirurgiche e mediche è stato di 113 di cui il 74% (N=84) chirurgiche e il restante profilassi medica 26% (N=29). Tabella 10.

Tabella 10 Percentuale e numero di prescrizioni antibiotiche per indicazione: profilassi chirurgica e medica.

Tipo di profilassi	N	%
Profilassi medica	29	26
Profilassi chirurgica	84	74
Totale complessivo	113	100

Nell'indagine del 2017 su 133 somministrazioni antibiotico-profilattiche totali, il 63,2% (N=84) sono state di tipo chirurgico e il 36,8% (N=49) di tipo medico. Tabella 11.

Tabella 11 Percentuale e numero di prescrizioni antibiotiche per indicazione: profilassi chirurgica e medica 2017.

Tipo di profilassi	N	%
Profilassi medica	49	36,8
Profilassi chirurgica	84	63,2
Totale complessivo	133	100

Tra le 10 più comuni diagnosi possiamo notare al primo posto le Polmoniti (11,6%, N=44) e al secondo con l'8,4% (N=32) le Infezioni senza sito conosciuto. Da sottolineare come nella top ten ci sia anche il Covid-19 (N=17, 4,5%). Tabella 12.

Tabella 12 Dieci codici diagnostici (ciò che il clinico mira a trattare) più comuni trovate nei pazienti trattati. Legenda in fondo alla pagina seguente.

Diagnosi	N	%
Pneu	44	11,6%
UNK	32	8,4%
CVS	25	6,6%
MP-GEN	24	6,3%
Proph CVS	23	6,1%
BAC	22	5,8%
SEPSIS	21	5,5%
COVID-19	17	4,5%
Proph UTI	16	4,2%
SST	16	4,2%

Nel 2017 in pole position sono indicate le Polmoniti (21,3% N=39) e la meno comuni le Infezioni cardiovascolari (2,2%, N=4). Tabella 13.

Tabella 13 Dieci codici diagnostici (ciò che il clinico mira a trattare) più comuni trovate nei pazienti trattati. 2017.

Diagnosi	N	%
Pneu	39	21,3
SST	30	16,4
IA	25	13,7
SEPSIS	19	10,4
Cys	17	9,3
PUO	9	4,9
BJ	6	3,3
Bron	6	3,3
GI	5	2,7
CVS	4	2,2

Legenda: **Pneu**: polmonite, **UNK**: sconosciuta, **Proph CVS**: profilassi chirurgia cardio vascolare, **BAC**: Batteriemia o fungaemia senza sito anatomico chiaro e senza shock, **CVS**: CardioVascular System infezioni: endocardite, dispositivo endovascolare ad esempio pacemaker, innesto vascolare, **MP-GEN**: Il farmaco è usato come Profilassi Medica in generale, senza prendere di mira un sito specifico, ad esempio antifungino- profilassi durante l'immunosoppressione, **SEPSIS**: Sepsi di qualsiasi origine (es. urosepsi, sepsi polmonare ecc.), sindrome da sepsi o shock settico senza sito anatomico chiaro. Includere fungaemia (candidemia) con sintomi settici **Proph UTI**: Profilassi per chirurgia urologica (SP); **SST**: Skin e Soft Tissue: cellulite, ferita compresa l'infezione del sito chirurgico, tessuto molle profondo che non coinvolge ossa, ad esempio, lesione da pressione infetta o ulcera diabetica, ascesso. **IA**: Intra-abdominal sepsi, una sepsi intra addominale compreso epatobiliare, ascesso intra-addominale ecc. **CYS**: Infezione del tratto urinario inferiore (UTI): cistite; **PUO**: Pyrexia of Unknown Origin - Sindrome febbrile senza fonte o sito di infezione identificati; **BJ**: Infezioni Bone (osso)/ Joint (articolazione): artrite settica (compresa l'articolazione protesica), osteomielite, **Bron**: Bronchite acuta o esacerbazioni di bronchite cronica; **GI**: infezioni gastro-intestinali (salmonellosi, *Campylobacter*, parassitario, ecc.).

Sintesi degli indicatori di qualità per l'uso degli antibiotici

Dalla tabella si evince che in tutti e tre i tipi di reparto presi in considerazione in più del 90% dei casi (il 93,8%, N=45 in terapia intensiva, il 90,7%, N=117 nei reparti medici e in ben il 97,7% N=86 nei reparti chirurgici) non ci sia una data di stop del trattamento antibiotico. Tabella 14.

Tabella 14 Distribuzione in N e % dei pazienti che hanno ricevuto un antibiotico per uso sistemico a seconda dell'indicatore di qualità (Reason in notes, Guideline compliance e conteggio di reason in notes) e dell'attività (terapia intensiva, reparto medico e chirurgico).

Indicatori e attività	N	%
Terapia intensiva		
<i>Reason in notes</i>	48	totale
Yes	48	100
No	0	0
<i>Guideline Compliance</i>	48	totale
NA	31	64,6
Y	17	35,4
<i>Stop/review date documented</i>	48	totale
No	45	93,8
Yes	3	6,3
Medico		
<i>Reason in notes</i>	129	totale
No	12	9,3
Yes	117	90,7
<i>Guideline Compliance</i>	129	totale
NA	107	82,9
NI	6	4,7
Y	16	12,4
<i>Stop review date documented</i>	129	totale
No	117	90,7
Yes	12	9,3
Chirurgia		
<i>Reason in notes</i>	88	totale
Yes	8	9,1
No	80	90,9
<i>Guideline Compliance</i>	88	totale
NA	78	88,6
Y	10	11,4
<i>Stop/review date documented</i>	88	totale
No	86	97,7
Yes	2	2,3

Y: Si; NA: non valutabile a causa dell'assenza di linee guida locali per l'indicazione specifica; **NI:** nessuna informazione perché la diagnosi/indicazione è sconosciuta

Prendendo in considerazione solo la popolazione adulta nei reparti intensivi non troviamo mai una data di arresto del trattamento antibiotico. Nei reparti medici e chirurgici il dato rimane comunque molto basso, con rispettivamente un 9,4% N=11 e un 2,5%, N=2 somministrazioni con data di arresto documentata. Tabella 15.

Tabella 15 Indicatori di qualità antibiotica - reparti per pazienti adulti.

Etichette di riga	N	%
Terapia intensiva		
<i>Reason in notes</i>	36	totale
Yes	36	100
No	0	0
<i>Guideline Compliance</i>	36	totale
NA	20	55,6
Y	16	44,4
<i>Stop/review date documented</i>	36	totale
No	36	100
Yes	0	0
Medico		
<i>Reason in notes</i>	117	totale
No	12	10,3
Yes	105	89,7
<i>Guideline Compliance</i>	117	totale
NA	95	81,2
NI	6	5,1
Y	16	13,7
<i>Stop review date documented</i>	117	totale
No	106	90,6
Yes	11	9,4
Chirurgia		
<i>Reason in notes</i>	81	totale
Yes	8	9,9
No	73	90,1
<i>Guideline Compliance</i>	81	totale
NA	71	87,7
Y	10	12,3
<i>Stop/review date documented</i>	81	totale
No	79	97,5
Yes	2	2,5

Nei reparti pediatrici di terapia intensiva e chirurgici nessun trattamento antibiotico prevedeva una data di arresto; mentre nei reparti medici solamente per l'8,3% (N=1) delle prescrizioni è stata documentata una data di fine terapia. Tabella 16.

Tabella 16 Indicatori di qualità antibiotica - reparti pediatrici.

Etichette di riga	N	%
Terapia intensiva		
<i>Reason in notes</i>	12	totale
Yes	12	100
No	0	0
<i>Guideline Compliance</i>	12	totale
NA	11	91,7
Y	1	8,3
<i>Stop/review date documented</i>	12	totale
No	9	75
Yes	3	25
Medico		
<i>Reason in notes</i>	12	totale
No	12	100,0
Yes	0	0,0
<i>Guideline Compliance</i>	12	totale
NA	12	100,0
NI	0	0,0
Y	0	0,0
<i>Stop review date documented</i>	12	totale
No	11	91,7
Yes	1	8,3
Chirurgia		
<i>Reason in notes</i>	7	totale
Yes	7	100,0
No	0	0,0
<i>Guideline Compliance</i>	7	totale
NA	7	100,0
Y	0	0,0
<i>Stop/review date documented</i>	7	totale
No	7	100,0
Yes	0	0,0

Su 20 diagnosi totali di sepsi l'antibiotico per uso sistemico scelto più di frequentemente per il trattamento risulta essere il meropenem (30%, N=6). Figura 30

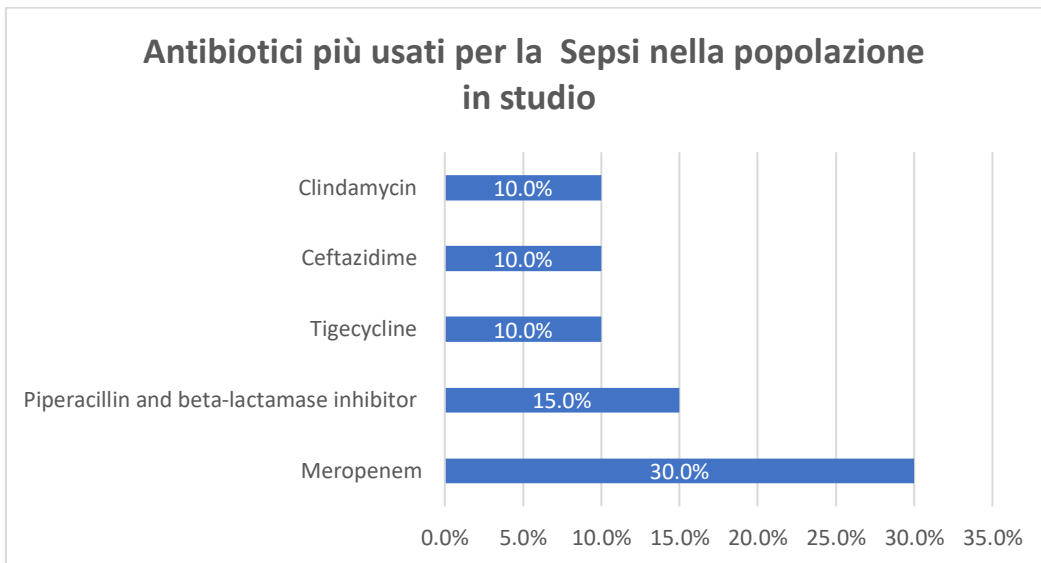


Figura 30 Selezione fatta su antibiotici per uso sistemico (J01). Antibiotici più utilizzati nel trattamento della sepsi.

Nell'indagine del 2017 su 20 pazienti con diagnosi di sepsi vediamo che gli antibiotici più frequentemente utilizzati sono in egual misura teicoplanina, piperacillina + enzima inibitore, meropenem e la clindamicinina. Figura 31.

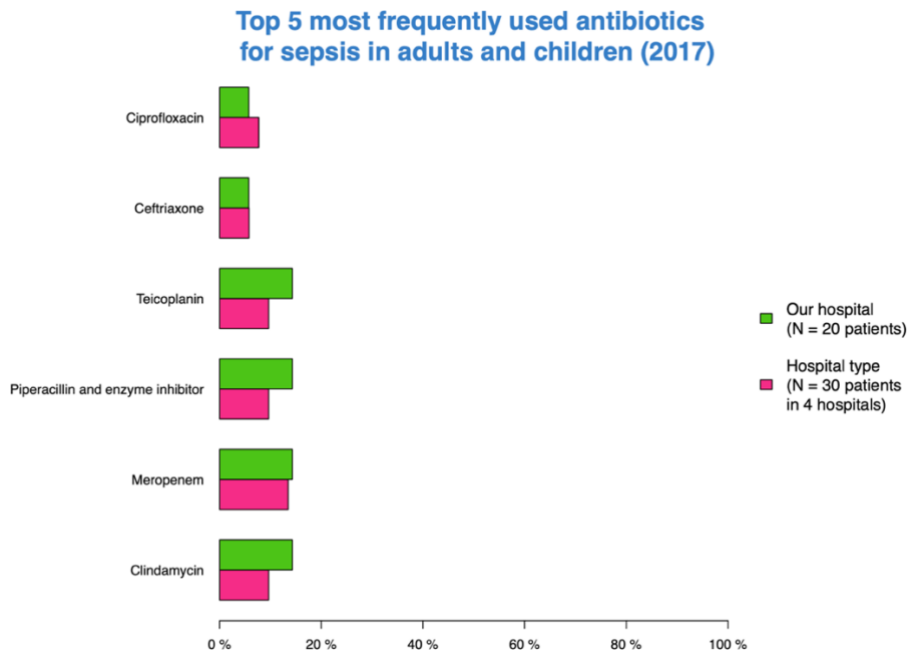


Figura 31 Selezione fatta su antibiotici per uso sistemico (J01). Antibiotici più utilizzati nel trattamento della sepsi. 2017.

Su 42 diagnosi di Polmonite la piperacillina + enzima inibitore è l'antibiotico più utilizzato per il trattamento (16,67%, N=7). Figura 32.

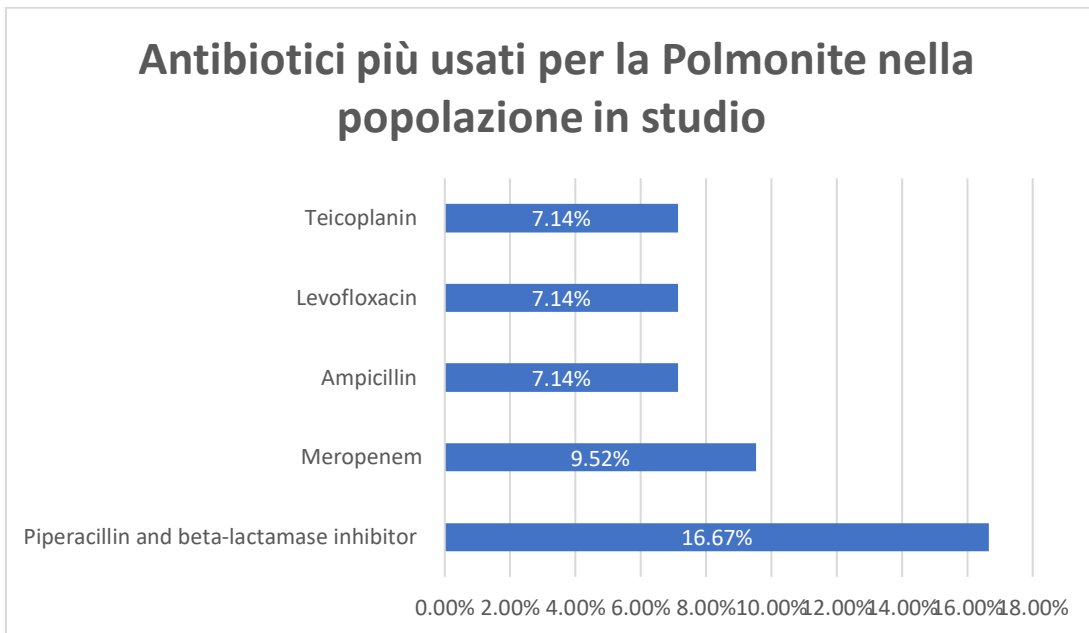


Figura 32 Selezione fatta su antibiotici per uso sistemico (J01). Antibiotici più utilizzati nel trattamento della Polmonite.

Nel 2017 per i 39 pazienti con polmonite l'antibatterico più scelto era la Clindamicina (≈ 20%), Figura 33.

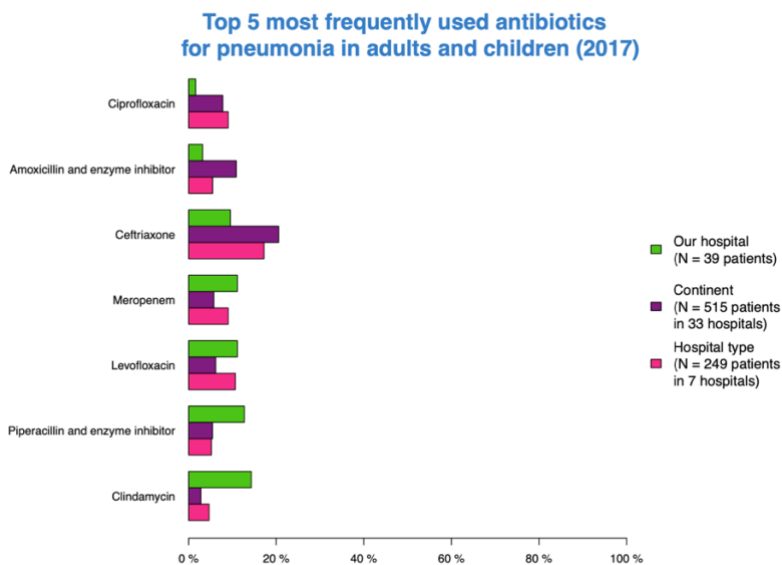


Figura 33 Selezione fatta su antibiotici per uso sistemico (J01). Antibiotici più utilizzati nel trattamento della Polmonite.2017

Su 25 profilassi mediche il Ceftriaxone risulta essere l'antibatterico più somministrato (36%, N=9). Figura 34.

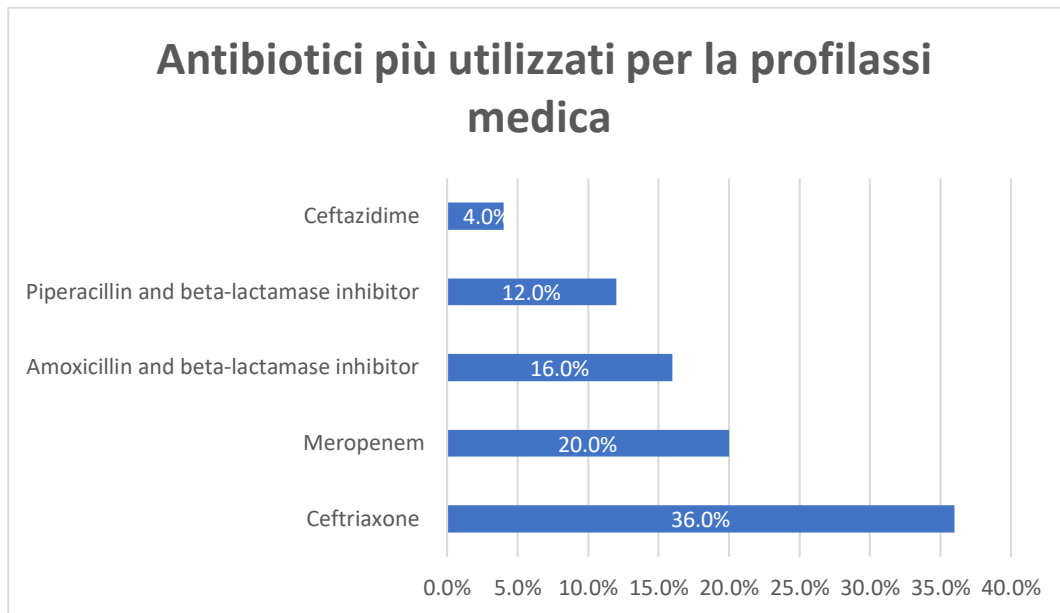


Figura 34 Antibiotici più utilizzati per la profilassi medica nella popolazione in studio (adulta e pediatrica)

Nel 2017 su 49 profilassi di tipo medico la prima scelta ricadeva sulla levofloxacina ($\approx 20\%$) Figure 35.

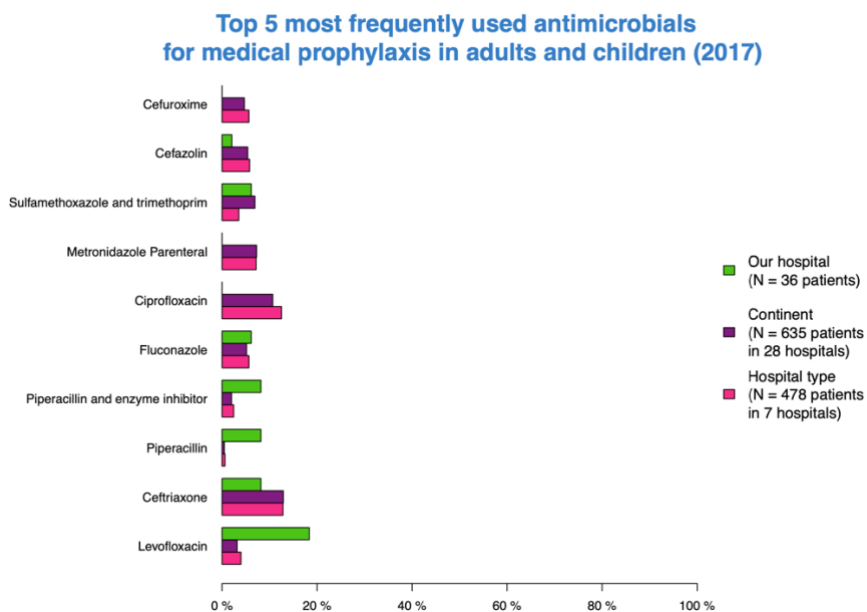


Figura 35 Antibiotici più utilizzati per la profilassi medica nella popolazione in studio (adulta e pediatrica) 2017.

Su 72 profilassi chirurgiche la scelta dell'antibiotico nel 31,9% (N=23) dei casi è ricaduta sulla cefazolina. Figura 36.

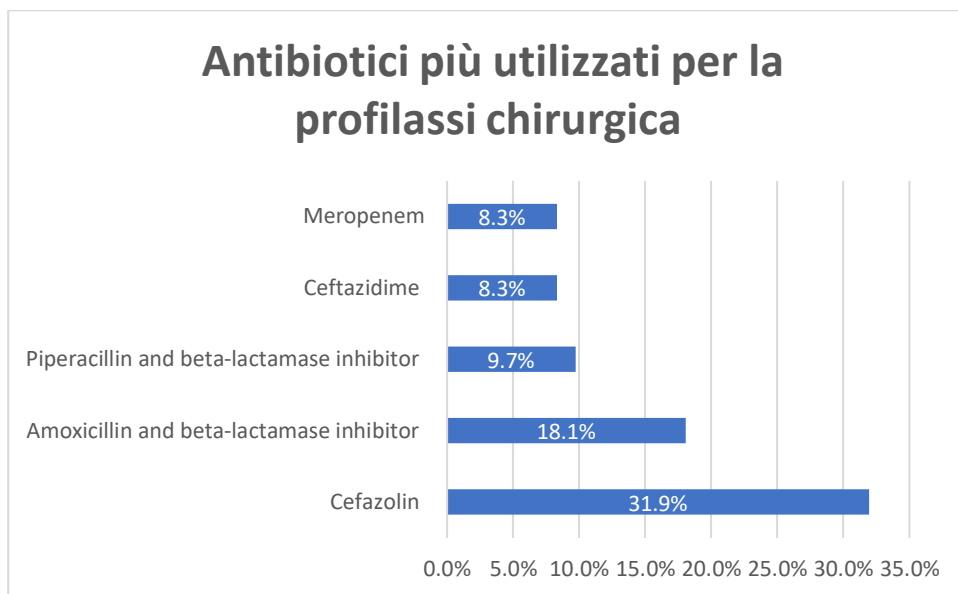


Figura 36 Antibiotici più utilizzati per la profilassi chirurgica nella popolazione in studio

Nel 2017 l'antibiotico più utilizzato per la profilassi chirurgica è stata la cefazolina (≈ 40% su 84 profilassi chirurgiche totali) . Figura 37.

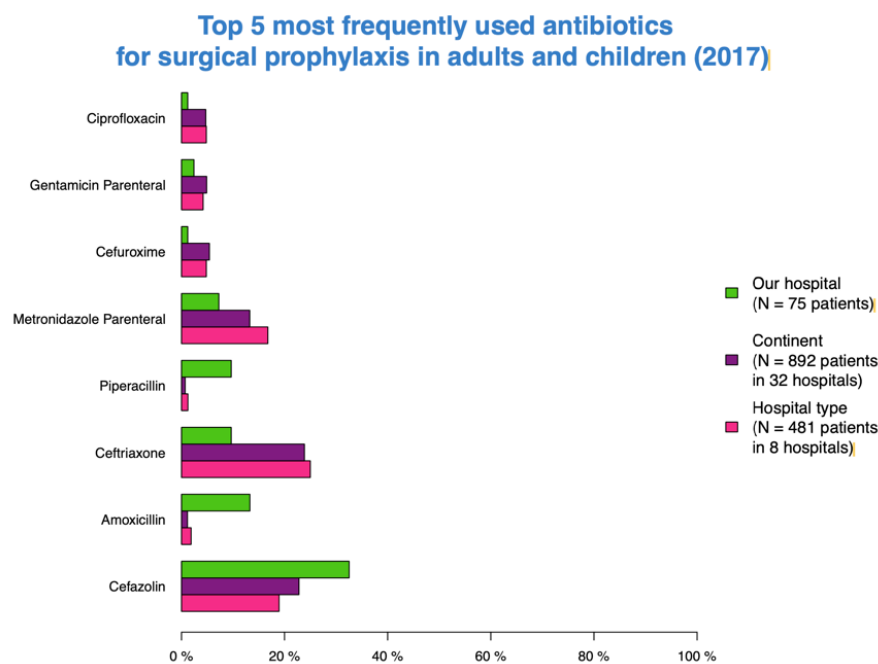


Figura 37 Antibiotici più utilizzati per la profilassi chirurgica nella popolazione in studio 2017.

Su 13 profilassi chirurgiche delle infezioni del tratto gastro-intestinale teicoplanina, meropenem, piperacillina + enzima e amoxicillina + enzima sono gli antibiotici somministrati più di frequente (23,1%, N=3). Il 7,69% (N=1) delle volte è stato usato metronidazolo. Figura 38.

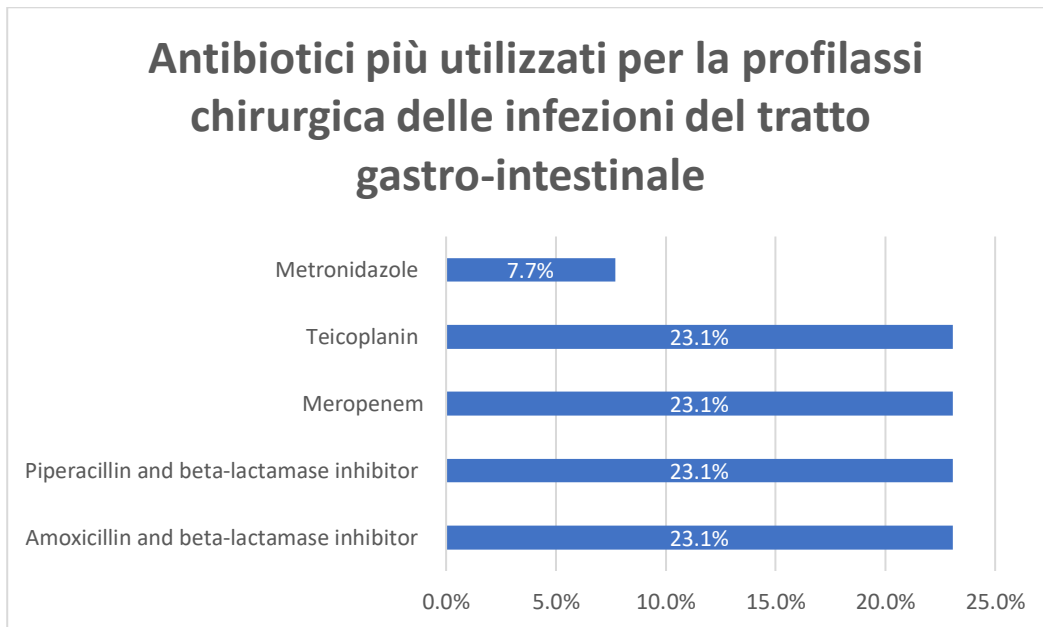


Figura 38 Selezioni di antibiotici per uso sistemico (J01). Antibiotici più utilizzati per la profilassi chirurgica delle infezioni Gastro-intestinali (Proph GI: Gastro-Intestinal: chirurgia del tratto gastro intestinale, fegato/albero biliare, profilassi gastro intestinale, fegato/albero biliare, profilassi gastrointestinale in pazienti neutropenici o insufficienza epatica).

Nel 2017 spicca l'uso della piperacillina ($\approx 40\%$) Figura 39.

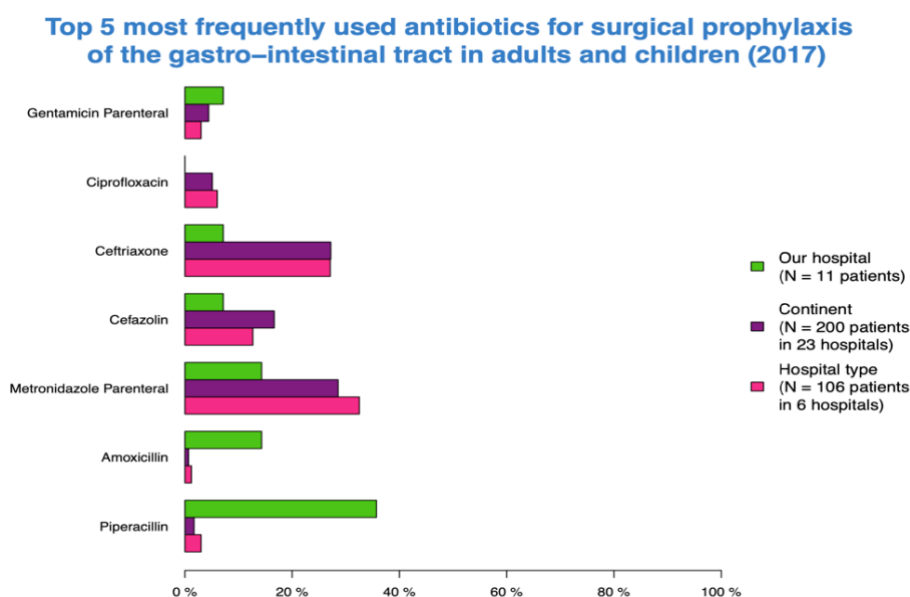


Figura 39 Antibiotici più utilizzati per la profilassi chirurgica delle infezioni Gastro-intestinali. 2017.

Su 16 prescrizioni totali per la profilassi chirurgica delle infezioni del tratto urinario si ricorre più frequentemente alla cefazolina (62,5%, N=10). Figura 40.

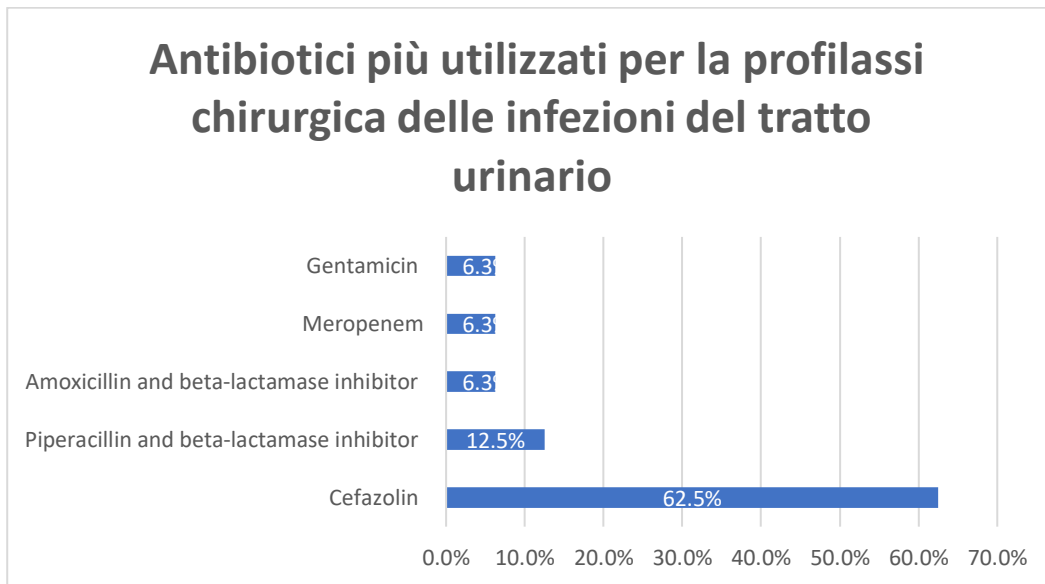


Figura 40 Selezioni di antibiotici per uso sistemico (J01). Antibiotici più utilizzati per la profilassi chirurgica delle infezioni tratto urinario (Proph UTI: Profilassi per chirurgia urologica (SP) o Urinary Tract Infection (MP) recidiva)

Nel 2017 la cefazolina per la profilassi chirurgica delle infezioni del tratto urinario è stata utilizzata in più del 60% dei casi. Figura 41.

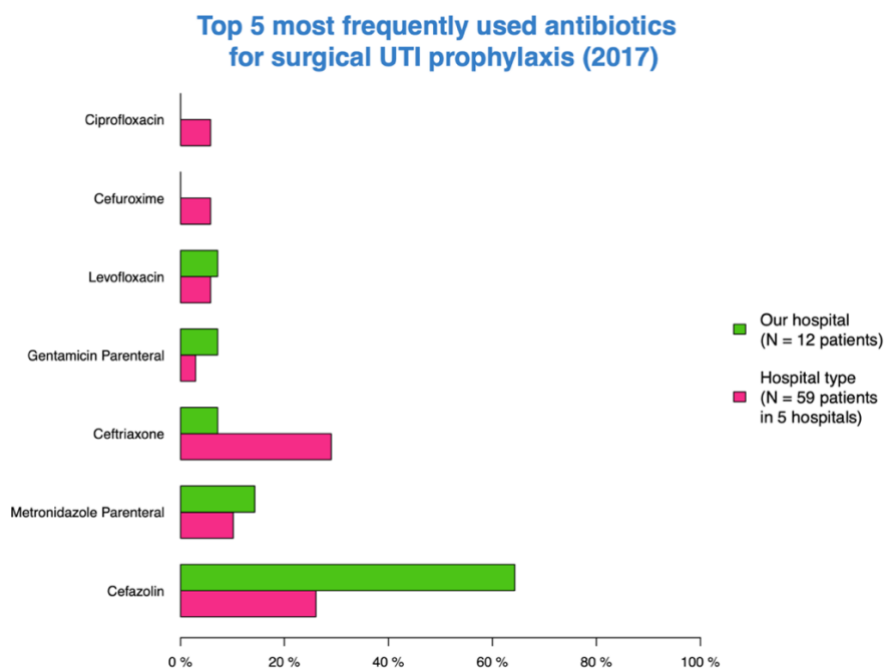


Figura 41 Antibiotici più utilizzati per la profilassi chirurgica delle infezioni tratto urinario 2017

Su 6 profilassi chirurgiche delle infezioni Respiratorie la Levofloxacin è la più somministrata (50%, N=3) seguita dal Ceftriaxone (33,3% , N=2). Figura 42.

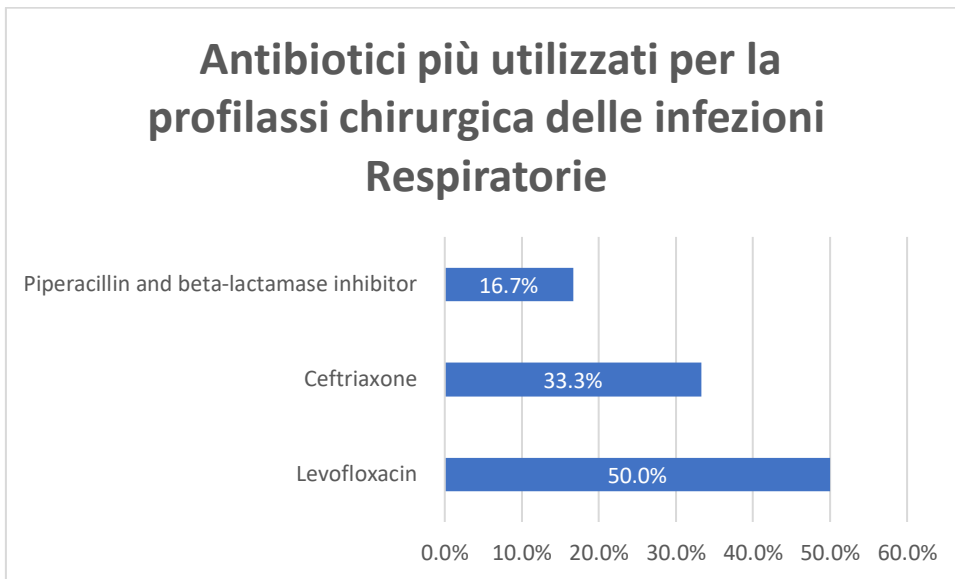


Figura 42 Selezioni di antibiotici per uso sistemico (J01). Antibiotici più utilizzati per la profilassi chirurgica delle infezioni respiratorie (Proph RESP: Chirurgia polmonare, profilassi per patogeni respiratori, ad esempio per aspergillosi)

Nel 2017 nel 100% dei casi di profilassi chirurgica delle infezioni Respiratorie è stata usata la levofloxacin. Figura 43.

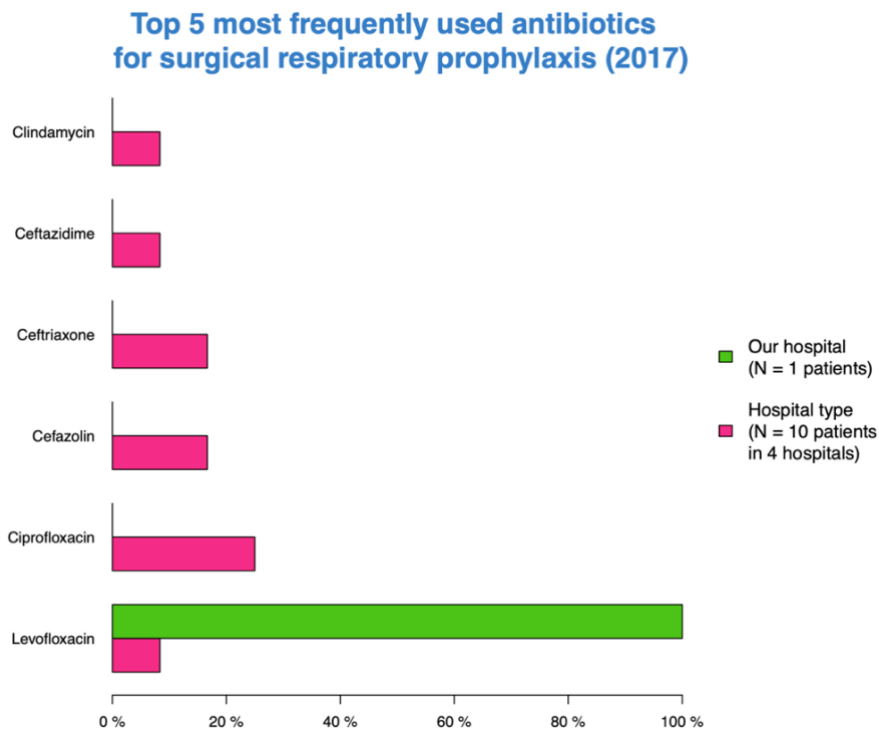


Figura 43 Antibiotici più utilizzati per la profilassi chirurgica delle infezioni respiratorie

Tipo di trattamento antibiotico: Empirico o Mirato

Complessivamente nella maggior parte dei casi (73,16%, N=277) i pazienti hanno ricevuto un trattamento di tipo Empirico. Se si considera la popolazione pediatrica solo 3 sono state prescrizioni mirate (5,88% N=3). Nella popolazione adulta invece sono 99 (30,18%) i pazienti sotto trattamento mirato. Tabella 17

Tabella 17 N= numero di antibiotici (J01) per tipo di trattamento (empirico o mirato) e tipo di paziente (adulto o pediatrico).

Tipi di trattamento	N	%
Tutti i pazienti	379	100%
Empirico	277	73%
Mirato	102	27%
Adulti	328	86,54%
Empirico	229	69,82%
Mirato	99	30,18%
Pediatrici	51	13,46%
Empirico	48	94,12%
Mirato	3	5,88%

Tabella 18. Tipo di trattamento antibiotico (empirico e mirato) per attività.

Vediamo come sia nelle terapie intensive che nelle attività mediche e chirurgiche il trattamento di tipo empirico prevalga su quello mirato con la % più alta nelle attività chirurgiche (79,76%, N=93).

Tabella 18 N= numero di antibiotici (J01) per tipo di trattamento (empirico o mirato) e tipo di attività (medica, chirurgica, intensiva)

Tipi di trattamento	N	%
Tutte le attività	379	100%
Empirico	277	73%
Mirato	102	27%
Terapia intensiva	68	18%
Empirico	48	71%
Mirato	20	29%
Attività medica	188	50%
Empirico	136	72%
Mirato	52	28%
Attività chirurgica	123	32%
Empirico	93	76%
Mirato	30	24%

Trattamento basato su dati microbiologici

In 19 casi (6,86%) si è trovato un batterio resistente e si è quindi proceduto a un trattamento mirato; inoltre dalla tabella vediamo che i batteri che producono beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) sono quelli che sono stati isolati più di frequente (N=5, 1,81%). Possiamo anche notare un caso di MRSA e 2 di VRE. Tabella 19.

Tabella 19 N= n° di pazienti che ha ricevuto un trattamento basato su un isolamento microbiologico (mirato) diviso per tipo di resistenza. % = 100 (numero pazienti che ha ricevuto un trattamento mirato a seconda del tipo di resistenza/ numero totale di pazienti trattati)*

Tipo di resistenza	N	%
3GCREB	3	1,08
CR-NF	3	1,08
CRE	3	1,08
ESBL	5	1,81
ESBL-NF	2	0,72
MRSA	1	0,36
VRE	2	0,72
Totale	19	6,86

Legenda: Tipo di resistenza: 3GCREB (Enterobatteri resistenti alle cefalosporine di 3a generazione) , CR-NF (Carbapenem-resistente non fermentatore Bacilli Gram-negativi), CRE (Enterobatteri resistenti ai carbapenemi) , ESBL (Batteri, che producono beta-lattamasi a spettro esteso) , ESBL-NF(ESBL-produttore non fermentatore Gram-negativi bacilli , 3-ceph (batteri resistenti alle cefalosporine di III generazione) MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) , VRE (Enterococchi resistenti alla vancomicina) , MRCoNS Stafilococchi coagulasi negativi resistenti alla meticillina, Other MDR (altri Agenti patogeni multiresistenti ai farmaci).

Nel 2017 i pazienti che ha ricevuto un trattamento basato su un isolamento microbiologico (mirato) sono stati 30 (il 17,8%) di cui 7 (4,1%) per CRE ed ESBL e 6 (3,6%) MRSA. Tabella 20.

Tabella 20 N= n° di pazienti che ha ricevuto un trattamento basato su un isolamento microbiologico (mirato) diviso per tipo di resistenza. % = 100 (numero pazienti che ha ricevuto un trattamento mirato a seconda del tipo di resistenza/ numero totale di pazienti trattati). 2017*

Tipo di resistenza	N	%
MRSA	6	3,6
MRCoNS	3	1,8
VRE	1	0,6
ESBL	7	4,1
3-ceph	2	1,2
CRE	7	4,1
ESBL-NF	3	1,8
CR-NF	1	0,6
Other MDR	2	1,2
Totale	30	17,8

Tabelle AWARE

Nello studio di prevalenza condotto sono state registrate in totale 379 prescrizioni di antibiotici. Nel 2016 in uno studio analogo condotto nella Regione Marche sulla base del protocollo ecdc le prescrizioni totali erano state 1153. Nella seguente analisi sono stati presi in considerazione solo gli antibiotici inclusi nella lista Aware per un totale di 368 prescrizioni e 1112 prescrizioni nel 2016.

Nel 60% dei casi gli antibiotici appartengono alla classe Watch (220 prescrizioni), nel 32% dei casi alla classe Access (117 prescrizioni), nel restante 8% alla classe Reserve (31prescrizioni).
Tabella 21.

Tabella 21 Distribuzione delle prescrizioni di antibiotici secondo le categorie AWaRe

Classe AWARE	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Access	32%	117
Watch	60%	220
Reserve	8%	31
Totale complessivo	100%	368

Tabella 22: Nel 2016 nel 65,5% dei casi gli antibiotici appartenevano alla classe Watch (728 prescrizioni), nel 32,4% dei casi alla classe Access (360 prescrizioni), nel restante 2,3% alla classe Reserve (24 prescrizioni)

Tabella 22 Distribuzione delle prescrizioni di antibiotici (PPS2016) secondo le categorie AWaRe

Classe AWARE	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Access	32,4%	360
Watch	65,5%	728
Reserve	2,2%	24
Totale	100%	1112

Gli antibiotici della categoria Access sono stati prescritti soprattutto per Infezioni acquisite in comunità (50 prescrizioni pari al 42,7%) e per la profilassi chirurgica protratta per oltre 1 giorno con un 35 prescrizioni, 29,9%); mentre solo 3 prescrizioni pari al 2,6% per la profilassi chirurgica somministrata in singola dose e soltanto una prescrizione (0,9%) per la profilassi chirurgica somministrata in più dosi ma in un'unica giornata). Per profilassi medica il numero di prescrizioni è stato 4 (il 3,4%). Non molto frequenti le prescrizioni per Infezioni post-operatoria del sito chirurgico (8 prescrizioni, 6,8%) e ancora meno quelle correlate all'intervento di origine mista (2 prescrizioni pari al 1,7%) e le infezioni dell'Infezione tratto urinario catetere correlata (0,9%, una sola prescrizione). Non bassissimo il dato delle prescrizioni in assenza di indicazione clinica (sconosciuta) pari al 6,8% (8 prescrizioni). Tabella 23. Delle prescrizioni in classe Access il 32,5% (N=38) le ritroviamo nelle specialità mediche per pazienti adulti, il 29,9% (N=35) in quelle chirurgiche e 14 prescrizioni (12 %) nei reparti di cure intensive pediatriche. Tabella 24.

Tabella 23 Distribuzione delle prescrizioni di antibiotici in classe Access per indicazione clinica.

Access	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Infezione acquisita in comunità	42,7%	50
Infezione post-operatoria del sito chirurgico	6,8%	8
Infezioni correlate all'intervento di origine mista	1,7%	2
Infezione tratto urinario catetere correlata	0,9%	1
infezione flusso sanguigno CVC correlata	0,9%	1
Altra infezione acquisita in ospedale di origine mista o indefinita	2,6%	3
Infezione del tratto urinario, non correlata all'intervento	0,9%	1
Profilassi medica	3,4%	4
Profilassi chirurgica dose singola	2,6%	3
Profilassi chirurgica un giorno	0,9%	1
Profilassi chirurgica > 1 giorno	29,9%	35
Sconosciuta	6,8%	8
Totale complessivo	100,0%	117

Tabella 24 distribuzione delle prescrizioni di antibiotici in classe Access per reparto

Access	Prescrizioni (N°)	Prescrizioni (%)
Specialità chirurgiche pediatriche	8	6,8%
Specialità mediche pediatriche	6	5,1%
Ostetricia/ Ginecologia	6	5,1%
Cure intensive pediatriche	14	12,0%
Specialità chirurgiche adulti	35	29,9%
Specialità mediche adulti	38	32,5%
Cure intensive adulti	10	8,5%
Totale complessivo	117	100,0%

Nel 2016 gli antibiotici della categoria Access sono stati prescritti soprattutto per il trattamento di infezioni acquisite in comunità (154 prescrizioni pari al 42,8%), poi per profilassi medica (64 prescrizioni pari al 17,8%), per il trattamento delle infezioni acquisite in ospedali per acuti (55 prescrizioni pari al 15,3% del totale), meno frequentemente per la profilassi chirurgica (33 prescrizioni pari al 9,2% per la profilassi chirurgica protratta per oltre 1 giorno, 23 prescrizioni pari al 6,4% per la profilassi chirurgica somministrata in singola dose e 4 prescrizioni pari al 1,1% per la profilassi chirurgica somministrata in più dosi ma in un'unica giornata). Tabella 25.

La maggior parte delle prescrizioni della categoria Access sono avvenute in reparti di specialità mediche (151 prescrizioni, 41,9%), il 32,5% in reparti di specialità chirurgiche (117 prescrizioni) e il 10% in reparti di lungodegenza (36 prescrizioni). Tabella 26.

Tabella 25 distribuzione delle prescrizioni di antibiotici (PPS2016) in classe Access per indicazione clinica.

Access	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Trattamento per infezioni acquisite in comunità	42,8%	154
Trattamento per infezioni acquisite in strutture di lungodegenza	4,2%	15
Trattamento per infezioni acquisite in ospedali per acuti	15,3%	55
Profilassi chirurgica, dose singola	6,4%	23
Profilassi chirurgica, 1 giorno	1,1%	4
Profilassi chirurgica, > 1 giorno	9,2%	33
Profilassi medica	17,8%	64
Indicazione sconosciuta	1,9%	7
Altra indicazione	1,4%	5
Totale	100%	360

Tabella 26 distribuzione delle prescrizioni di antibiotici (PPS2016) in classe Access per reparto.

Access	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Specialità mediche	41,9%	151
Specialità chirurgiche	32,5%	117
Cure intensive	2,8%	10
Ostetricia/Ginecologia	2,2%	8
Riabilitazione	0,8%	3
Psichiatria	0,8%	3
Neonatologia	1,4%	5
Pediatria	5,0%	18
Lungodegenza	10,0%	36
Altro	2,5%	9
Totale	100%	360

Anche gli antibiotici della categoria Watch sono stati prescritti soprattutto per le infezioni acquisite in comunità (83 prescrizioni, 37,7%), al secondo posto troviamo le prescrizioni senza indicazione clinica conosciuta, ben 33 (il 15 %) e a seguire la profilassi chirurgica oltre 1 giorno (31 prescrizioni, 14,1%). Troviamo poi 20 prescrizioni della profilassi medica (pari al 9,1 %) e

13 (5,9%) per le Infezioni correlate all'intervento di origine mista. Non superano le decine invece tutte le altre indicazioni. Tabella 27. Spiccano anche per le prescrizioni in classe Watch i reparti di Specialità mediche (103 prescrizioni, 46,8%) e Chirurgiche (66 prescrizioni, 30%) con pz adulti. A seguire le cure intensive pazienti adulti con 12,7% (28 prescrizioni) e le specialità mediche pediatriche con il 3,2% (7 prescrizioni). Tabella 28.

Tabella 27 Distribuzione delle prescrizioni di antibiotici in classe Watch per indicazione clinica.

Watch	Prescrizioni (N°)	Prescrizioni (%)
Infezione acquisita in comunità	83	37,7%
Infezione post-operatoria del sito chirurgico	7	3,2%
Infezioni correlate all'intervento di origine mista	13	5,9%
Infezione tratto urinario catetere correlata	1	0,5%
Infezione flusso sanguigno cvc correlata	1	0,5%
Polmonite associata a ventilazione	7	3,2%
Altra infezione acquisita in ospedale di origine mista o indefinita	7	3,2%
Infezione del flusso sanguigno, non correlata all'intervento	4	1,8%
Polmonite acquisita ospedaliera non correlata all'intervento	7	3,2%
Infezione del tratto urinario, non correlata all'intervento	5	2,3%
Profilassi medica	20	9,1%
Profilassi chirurgica dose singola	1	0,5%
Profilassi chirurgica > 1 giorno	31	14,1%
Sconosciuta	33	15,0%
Totale complessivo	220	100,0%

Tabella 28 Distribuzione delle prescrizioni di antibiotici in classe Watch per reparto

Watch	Prescrizioni (N°)	Prescrizioni (%)
Specialità chirurgiche pediatriche	2	0,9%
Specialità mediche pediatriche	10	4,5%
Ostetricia/ Ginecologia	4	1,8%
Cure intensive pediatriche	7	3,2%
Specialità chirurgiche adulti	66	30,0%
Specialità mediche adulti	103	46,8%
Cure intensive adulti	28	12,7%
Totale complessivo	220	100,0%

Nel 2016 gli antibiotici della categoria Watch sono stati prescritti soprattutto per il trattamento di infezioni acquisite in comunità (242 prescrizioni, 33,3%) e per profilassi medica (183 prescrizioni, 25,1%), meno frequentemente per il trattamento di infezioni acquisite in ospedali per acuti (133 prescrizioni, 18,3%) e per profilassi chirurgica durata più di un giorno (88 prescrizioni pari al 12,1%). Tabella 29. Il 55,9% delle prescrizioni di antibiotici in classe Watch nel 2016 è avvenuta in reparti di specialità mediche, il 25,1% in reparti di specialità chirurgiche. Tabella 30

Tabella 29 distribuzione delle prescrizioni di antibiotici (PPS2016) in classe Watch per indicazione clinica.

Watch	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Trattamento per infezioni acquisite in comunità	33,2%	242
Trattamento per infezioni acquisite in strutture di lungodegenza	3,0%	22
Trattamento per infezioni acquisite in ospedali per acuti	18,3%	133
Profilassi chirurgica, dose singola	2,7%	20
Profilassi chirurgica, 1 giorno	2,2%	16
Profilassi chirurgica, > 1 giorno	12,1%	88
Profilassi medica	25,1%	183
Indicazione sconosciuta	2,6%	19
Altra indicazione	0,7%	5
Totale	100,0%	728

Tabella 30 distribuzione delle prescrizioni di antibiotici (PPS 2016) in classe Watch per reparto.

Watch	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Specialità mediche	55,9%	407
Specialità chirurgiche	25,1%	183
Cure intensive	6,0%	44
Ostetricia/Ginecologia	0,5%	4
Riabilitazione	0,0%	0
Psichiatria	0,3%	2
Neonatologia	1,0%	7
Pediatria	7,4%	54
Lungodegenza	1,6%	12
Altro	2,1%	15
Totale	100%	728

Per quanto riguarda le poche prescrizioni di antibiotici appartenenti alla classe Reserve, la maggior parte delle prescrizioni come per le altre classi si confermano per le infezioni acquisite in comunità (22 prescrizioni pari a ben il 71%). Tabella 31.

Il 45,2% corrispondenti a 14 prescrizioni sono state fatte nelle specialità mediche pazienti adulti, il 32,3% (N=10) nelle specialità chirurgiche e il 22,6% (N=7) nelle cure intensive. Tabella 32.

Tabella 31 Distribuzione delle prescrizioni di antibiotici in classe Reserve per indicazione clinica

Reserve	Prescrizioni N°	Prescrizioni %
Infezione acquisita in comunità	22	71,0%
Infezione post-operatoria del sito chirurgico	4	12,9%
Polmonite associata a ventilazione	2	6,5%
Infezione del tratto urinario, non correlata all'intervento	1	3,2%
Profilassi medica	1	3,2%
Profilassi chirurgica > 1 giorno	1	3,2%
Totale complessivo	31	100,0%

Tabella 32 Distribuzione delle prescrizioni di antibiotici in classe Reserve per reparto.

Reserve	Prescrizioni (N°)	Prescrizioni (%)
Specialità chirurgiche adulti	10	32,3%
Specialità mediche adulti	14	45,2%
Cure intensive adulti	7	22,6%
Totale complessivo	31	100,0%

Per quanto riguarda le poche prescrizioni di antibiotici appartenenti alla classe Reserve nel 2016 la maggior parte delle prescrizioni sono state per profilassi medica (9 prescrizioni pari al 37,5%), poi per trattamento di infezioni acquisite in ospedali per acuti (5 prescrizioni, 20,8%), il 58,3% (14 prescrizioni) in reparti medici e il 41,7% (10 prescrizioni) in reparti chirurgici. Tabella 33 e 34.

Tabella 33 distribuzione delle prescrizioni di antibiotici in classe Reserve per indicazione clinica (PPS2016).

Reserve	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Trattamento per infezioni acquisite in comunità	8,3%	2
Trattamento per infezioni acquisite in strutture di lungodegenza	0,0%	0
Trattamento per infezioni acquisite in ospedali per acuti	20,8%	5
Profilassi chirurgica, dose singola	12,5%	3
Profilassi chirurgica, 1 giorno	0,0%	0
Profilassi chirurgica, > 1 giorno	4,2%	1
Profilassi medica	37,5%	9
Indicazione sconosciuta	8,3%	2
Altra indicazione	8,3%	2
Totale	100%	24

Tabella 34 distribuzione delle prescrizioni di antibiotici in classe Reserve per reparto (PPS2016).

Reserve	Prescrizioni (%)	Prescrizioni (N°)
Specialità mediche	58,3%	14
Specialità chirurgiche	41,7%	10
Cure intensive	0,0%	0
Ostetricia/Ginecologia	0,0%	0
Riabilitazione	0,0%	0
Psichiatria	0,0%	0
Neonatologia	0,0%	0
Pediatria	0,0%	0
Lungodegenza	0,0%	0
Altro	0,0%	0
Totale	100%	24

Regressioni

L'analisi multivariata ha permesso di individuare tra i fattori di rischio associati all'utilizzo di antibiotici Access la presenza di Malattia in definitiva fatale (OR 2,17; IC 1,070-4,430) ed la presenza di catetere vascolare periferico (OR 1,09; IC 0,447-2,673). Mentre i fattori protettivi sono risultati essere l'età \geq di 15 anni, un numero di giorni di degenza \geq a 4 giorni, l'essere sottoposti a una procedura di intubazione endotracheale respiratoria invasiva (OR 0,14; IC 0,027-0,751) ed il ricovero in un reparto di area medica (OR 0,54; IC 1,754-34,530). Tabella 35

Tabella 35 Analisi multivariata per gli antibiotici di classe Access.

VARIABILI	ODDS RATIO	IC 95%	p
Età 15-44	0,21	0,487-0,924	< 0,05
Età 45-64	0,13	0,298-0,570	< 0,05
Età 65-84	0,15	0,388-0,646	< 0,05
Età \geq 85	0,11	0,239-0,564	< 0,05
Giornate degenza 4-7	0,49	0,250-0,980	< 0,05
Giornate degenza 8-14	0,16	0,673-0,381	< 0,05
Giornate degenza > 14	0,24	0,980-0,576	< 0,05
Malattia in definitiva fatale	2,17	1,070-4,430	< 0,05
Intubazione endotracheale respiratoria invasiva	0,14	0,027-0,751	< 0,05
Catetere vascolare periferico	1,09	0,447-2,673	< 0,05
Area medica	0,54	1,754-34,530	< 0,05

Nel 2016 i fattori di rischio per utilizzo di antibiotici in classe Access sono l'età inferiore ad 1 anno e tra i 15 e i 44 anni, la durata del ricovero compresa tra 1-3 giorni, l'essere affetti da polmonite o infezione del tratto urinario, mentre tra i fattori protettivi il ricovero in un reparto di area medica o di area critica, McCabe score pari a 1, l'essere portatori di catetere periferico o centrale. Tabella 36.

Tabella 36 Analisi multivariata per gli antibiotici di classe Access, 2016.

VARIABILI	ODDS RATIO	IC95%	p
Età < 1 anno	3.93	1.872 - 8.289	<0,5
Età 15 – 44 anni	2.69	1.457 - 4.996	<0,5
Giornate degenza 1 - 3	2.17	1.404 - 3.369	<0,5
McCabe 1 (non-fatale)	0.43	0.26 - 0.727	<0,5
Catetere periferico	0.60	0.384 - 0.948	<0,5
Catetere centrale	0.52	0.321 - 0.860	<0,5
Area medica	0.35	0.245 - 0.519	<0,5
Area critica	0.24	0.089 - 0.673	<0,5
Polmonite	3.24	1.53 - 6.85	<0,5
Infezioni vie urinarie	3.36	1.80 - 6.27	<0,5

Tra i fattori di rischio associati all'utilizzo di antibiotici Watch ci sono avere un'età \geq a 45, un numero di giorni di degenza \geq a 8 ed essere sottoposti a intubazione endotracheale respiratoria invasiva. Protettivi la presenza di malattia in definitiva fatale (OR 0,42; IC 0,218-0,793). Tabella 37.

Tabella 37 Analisi multivariata per gli antibiotici di classe Watch.

VARIABILI	ODDS RATIO	IC 95%	p
Età 45-64	3,96	1,0437-15,009	< 0,05
Età 65-84	4,66	1,288-16,891	< 0,05
Età \geq 85	5,67	1,360-23,672	< 0,05
Giornate degenza 8-14	3,16	1,490-6,697	< 0,05
Malattia in definitiva fatale	0,42	0,218-0,793	< 0,05
Intubazione endotracheale respiratoria invasiva	5,27	1,548-17,972	< 0,05

Nel 2016 tra i fattori di rischio associati all'utilizzo di antibiotici Watch c'è un McCabe Score pari a 1 (non- fatale), l'essere portatori di catetere periferico o centrale, la degenza in un reparto di area medica o critica, l'essere affetto da una infezione correlata all'assistenza, mentre tra i fattori protettivi l'età inferiore ad 1 anno o compresa tra i 15 e i 44 anni, una degenza di durata compresa tra 1 e 3 giorni, essere sottoposti a ventilazione meccanica, essere affetto da polmonite o da infezione del tratto urinario. Tabella 38.

Tabella 38 Analisi multivariata per gli antibiotici di classe Watch, 2016.

VARIABILI	ODDS RATIO	IC95%	p
Età < 1 anno	0.28	0.134 - 0.591	<0,5
Età 15 – 44 anni	0.42	0.231 - 0.776	<0,5
Giornate degenza 1 - 3	0.56	0.368 - 0.857	<0,5
McCabe 1 (non-fatale)	2.58	1.55 - 4.29	<0,5
Ventilazione meccanica	0.25	0.108 - 0.596	<0,5
Catetere periferico	1.67	1.073 - 2.615	<0,5
Catetere centrale	1.93	1.192 - 3.156	<0,5
Area medica	2.49	1.72 - 3.60	<0,5
Area critica	6.50	2.21 - 19.04	<0,5
Polmonite	0.34	0.164 - 0.732	<0,5
Infezioni vie urinarie	0.32	0.175 - 0.603	<0,5
ICA	1.66	1.089 - 2.537	<0,5

Tra i fattori di rischio all'utilizzo di antibiotici Reserve ci sono un numero di giornate di degenza ≥ 14 (OR 10,41; IC 1,242-87,180) e la presenza di cateterw vascolare centrale (OR 4,02; IC 1,359-11,879). Tabella 39

Tabella 39 Analisi multivariata per gli antibiotici di classe Reserve.

VARIABILI	ODDS RATIO	IC 95%	p
Giornate degenza > 14	10,41	1,242-87,180	< 0,05
Catetere vascolare centrale	4,02	1,359-11,879	< 0,05

Nel 2016 tra i fattori di protezione associati all'utilizzo di antibiotici Reserve c'è la durata della degenza tra 1 e 3 giornate, un McCabe Score di 2 (terminale) mentre la ventilazione meccanica rappresenta un fattore di rischio. Tabella 40

Tabella 40 Analisi multivariata per gli antibiotici di classe Reserve, 2016.

VARIABILI	ODDS RATIO	IC95%	p
Giornate 1-3	0.30	0.001 - 0.476	<0,5
McCabe 2 (terminale)	0.53	0.004 - 0.599	<0,5
Ventilazione meccanica	513.32	24.56 10726.56	<0,5

Consumo antibiotici espresso in DDD (defined daily dose) x 100 giorni di degenza.

Dopo aver calcolato la DDD per ogni classe di antibiotico e standardizzata a 100 giorni di degenza, si è visto che i valori più alti si hanno per Meropenem (3,39), Teicoplanina (2,11) e Amoxicillina (1,93). (Tabella 41).

Tabella 41 Consumo antibiotici espresso in DDD (defined daily dose) x 100 giorni di degenza.

Antibiotici	DDD/100gg
Doxycyclina	0,18
Tigecyclina	0,23
Ampicillina	0,29
Amoxicillina	1,93
Piperacillina	0,08
Tazobactam	0,00
Ampicillina e beta-lattamasi inibitore	0,12
Amoxicillina e beta-lattamasi inibitore	0,20
Piperacillina e beta-lattamasi inibitore	1,61
Cefazolina	0,58
Cefotaxime	0,01
Ceftazidime	1,30
Ceftriaxone	1,75
Cefixime	0,00
Cefodizime	0,04
Ceftazidime e beta-lattamasi inibitore	0,18
Cefepime	0,28
Meropenem	3,39
Ertapenem	0,26
Trimethoprim	0,07
Sulfamethoxazole e trimethoprim	0,00
Clarithromycina	0,12
Azithromycina	0,48
Clindamycina	0,28
Tobramycina	0,07
Gentamicina	0,23
Amikacina	0,66
Ciprofloxacina	0,42
Levofloxacina	1,23
Vancomycina	0,19
Teicoplanina	2,11
Colistina	0,69
Metronidazolo	0,27
Linezolid	1,71
Daptomycina	1,16
Fluconazolo	0,54
Voriconazolo	0,33
Casposfungina	0,01
Rifampicina	0,08
Ethambutolo	0,15

Invece andando a analizzare i valori di DDD/100gg nei vari reparti si può osservare che questi siano più alti nei reparti di Malattie infettive divisione (1,42) UTIC (1,40), Clinica Neurochirurgica (1,13) Clinica di Rianimazione (1,08), Cardiologia Subintensiva (0,88) e Cardiocirurgia (0,7). Il valore è uguale a zero nei dipartimenti di Chirurgia dei trapianti, Clinica pediatrica, Malattie infettive pediatriche e Senologia. Tabella 42.

Tabella 42 valori di DDD/100gg nei vari reparti

Dipartimenti	DDD/100gg
Anestesia e rianimazione materno-infantile	0,35
Cardiocirurgia	0,70
Cardiologia Subintensiva	0,88
CCPC	0,03
Chirurgia dei trapianti	0
Chirurgia della Mano	0,10
Chirurgia Maxillo Facciale	0,52
Chirurgia Pediatrica e Specialità	0,14
Chirurgia Toracica	0,30
Chirurgia Vascolare	0,17
Cl. Ch. Generale e d'Urgenza	0,55
Clinica Cardiologica	0,03
Clinica di Rianimazione	1,08
Clinica gastroenterologia	0,09
Clinica Malattie Infettive	0,57
Clinica Medica	0,61
Clinica Neurochirurgia	1,13
Clinica Neurologica	0,32
Clinica Oncologica	0,60
Clinica Ortopedica	0,06
Clinica Ostetrica e Ginecologia	0,32
Clinica Pediatria	0,11
Clinica Pediatrica	0
Clinica Urologia	0,38
Divisione di Gastroenterologia	0,08
Divisione Ortopedia	0,44
Divisione Ostetrica e Ginecologia	0,21
Ematologia	0,35
Endocrinologia	0,02
Malattie Infettive divisione	1,42
Malattie infettive pediatriche	0
Medicina Settore Ordinario	0,60
Medicina Sub Intensiva	0,82
Medicina vascolare	1,47
Nefrologia	0,42
Neurochirurgia Divisione	0,08
Neuropsichiatria	0,03
Odontostomatologia	0,01
Oncoematologia	0,47
ORL	0,19
Ortopedia	0,01
Pneumologia	0,66
Rianimazione Divisione	0,42
Senologia	0
SOS Fibrosi Cistica	0,10
SOSD DANNO EPATICO	0,18
TIN	0,01
TIPO	0,11
Unità spinale	0,02
UTIC	1,40
UTIP	0,12

2.4. DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

Il presente studio ha consentito tramite lo strumento Global-PPS di raccogliere i dati necessari a quantificare e monitorare la prescrizione degli antibiotici e la resistenza agli stessi nell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona. I dati sono stati confrontati con quelli analoghi dell'indagine effettuata nello stesso ospedale nel 2017 e con quelli di un altro studio simile condotto nella Regione Marche sulla base del protocollo ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie) nel 2016. Entrambi gli studi sono in corso di pubblicazione.

Il primo dato analizzato è la prevalenza antimicrobica della popolazione in studio che complessivamente risulta essere del 38,1% (N=272). Se andiamo a vedere più nel dettaglio facendo una distinzione tra popolazione pediatrica ed adulta vediamo come in quest'ultima il valore della prevalenza si alzi al 40% (N=238), ma comunque più bassa di 7 punti percentuali rispetto a quella trovata nel 2017 (47,1%, N=277), mentre nei pazienti pediatrici si abbassa al 28,8% (N=34), valore comunque più alto del 2017 in cui avevamo un 22,2% (N=4). Nei pazienti adulti la prevalenza più alta si ha nei reparti di ID-AMW (Malattie infettive-reparto medico generale o misto) con il 51,5% (N=17), nel 2017 invece nelle AICU (Unità di Terapia Intensiva Adulti Generale o Mista) 71,7%, (N=33), al secondo posto nella nostra indagine (49,3%, N=36). Il reparto pediatrico con la prevalenza più alta è invece la PICU (Unità di Terapia Intensiva Pediatrica) con un 63,3% (N=7) che si era confermata al primo posto anche nel 2017 con un 33,3% (N=2).

Il secondo dato su cui ci siamo maggiormente soffermati è la percentuale di utilizzo dei vari antibiotici. La proporzione globale dell'antibiotico-terapia vede al primo posto i cosiddetti "altri antibiotici beta-lattamici" (codice ATC: J01D) con 365 prescrizioni (il 38%, N=137), dato che ritroviamo al vertice anche nel 2017 con il 31,2%. Degli "altri antibiotici beta-lattamici" le più prescritte sono le Cefalosporine di III generazione con un 42% (N=58) e un 36,9% nel 2017.

Al secondo posto della classifica generale ci sono oggi come nel 2017 le Penicilline (J01C) con rispettivamente il 27% (N=99) e il 22,8%. Della classe J01C le penicilline + beta-lattamici inibitore rappresentano la prima scelta (83%, N=82), la maggioranza anche nel 2017 con il 56,2%.

Si è poi andato a vedere come la proporzione di utilizzo dei vari antibiotici cambi a seconda che si tratti di un reparto Chirurgico, Medico o di terapia Intensiva. Nel dettaglio sia nei reparti ad attività Medica con il 36% (N=64) oggi e il 27,5% nel 2017, che Chirurgica con il 38% (N=46) oggi e il 40,7% nel 2017, si confermano al primo posto gli "altri antibiotici beta-lattamici".

Nei reparti di terapia intensiva con sola popolazione adulta la maggioranza delle prescrizioni (50% N=22) sono state ancora una volta gli “altri antibiotici beta-lattamici” di cui preponderanti le cefalosporine di I generazione (36%, N=8). Nel 2017 invece al primo posto avevamo gli “altri antibatterici” (J01X: Glicopeptidi, Polimyxins, Derivati imidazolici ect) con il 37,5%, mentre gli “altri beta-lattamici” erano il 17,9% di cui i più prescritti erano i carbapenemi (60%).

Sempre nel medesimo reparto al secondo posto troviamo le Penicilline con 8 somministrazioni totali (18%) di cui il 88% (N=7) + enzima inibitore. Nel 2017 le Penicilline a cui si è fatto più ricorso erano quelle ad ampio spettro (77,8%).

Prendendo in esame invece la popolazione pediatrica sottoposta a cure Intensive nel 2017 sui 2 pazienti ricoverati c'era un'equa distribuzione tra Penicilline (33,3%), “altri antibiotici beta-lattamici” (33,3%) e “altri antibatterici” (33,3%), oggi invece spiccano le Penicilline con 8 prescrizioni (38%).

Analizzando la proporzione di utilizzo delle penicilline in questi reparti vediamo come il 75% (N=6) siano ad ampio spettro, nel 2017 è stata riscontrata un'unica somministrazione penicillinica, ed anche in questo caso ad ampio spettro. L'utilizzo degli “altri antibiotici beta-lattamici” nei pazienti pediatrici intensivi vede su 3 pazienti e 5 prescrizioni totali è rappresentato da una prescrizione di cefalosporine di I generazione (20%, N=1) ed un'uguale divisione tra cefalosporine di III generazione e Carbapenemi (40%, N=2) quest'ultimi gli unici somministrati nel 2017 (100%).

Tra le più comuni diagnosi nel 2017 in pole position sono indicate le Polmoniti (21,3% N=39), le quali si riconfermano le infezioni più frequenti anche oggi con il 11,6% (N=44) seguite con l'8,4% (N=32) dai casi di infezioni senza sito conosciuto. Da sottolineare come nell'attuale top ten ci sia anche il Covid-19 (N=17, 4,5%). Per la Polmonite la molecola somministrata più di frequente è la Piperacillina + enzima inibitore (16,7% N=7), a differenza del 2017 in cui era la Clindamicina (≈ 20%, N=8). Per la Sepsis, il 30% (N=6) delle infezioni è stato trattato con il Meropenem, tra i più utilizzati anche nel 2017 (≈ 20% su 20 pazienti trattati per Sepsis).

Andando a vedere le prescrizioni antibiotiche con indicazione profilattica, su 113 prescrizioni totali ci accorgiamo come la gran parte, il 74% (N=84) siano profilassi chirurgiche e solo il 26% (N=29) mediche. Avendo selezionato nell'analisi solo gli antibiotici per uso sistemico J01 le prescrizioni totali passano a 97 (72 Chirurgiche e 25 Mediche). Delle 72 profilassi chirurgiche le prescrizioni più frequenti, il 31,9% (N=23), sono costituite dalla Cefazolina, mentre delle 25 mediche il 36% (N=9) è rappresentato dal Ceftriaxone. La suddivisione, anche se meno marcata,

era già presente nel 2017 con il 63,2% (N=84) profilassi chirurgiche e il 36,8% (N=49) mediche su 133 somministrazioni profilattiche totali. Anche qua delle 84 profilassi chirurgiche la percentuale più alta con il 40% (N=37) era rappresentata dalla Cefazolina, mentre delle 49 mediche circa il 20% (N=10) erano costituite dalla levofloxacina.

In 19 pazienti su 272 (6,86%) si è trovato un batterio resistente contro i 30 (17,8%) del 2017. Il tipo di resistenza più frequentemente riscontrata è stata quella data da batteri che producono beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL, 1,81%, N=5), come nel 2017 (4,1%, N=7). Nel 2017 il 4,1% (N=7) dei casi avevamo anche gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE). Oggi i CRE sono ridotti all'1,08% (N=3) ma comunque secondi per frequenza a pari merito con i Bacilli Gram-negativi non fermentatori resistenti ai carbapenemi (CR-NF) e gli enterobatteri resistenti alle cefalosporine di 3a generazione (3GCREB). Infine mentre nel 2017 avevamo un 3,6% (N=6) di MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) al giorno della rilevazione la % trovata di questi batteri meticillino-resistenti era ridotta allo 0,36% (N=1).

Osservando la distribuzione delle prescrizioni degli antibiotici secondo la categoria AWaRe e paragonandola a quelle trovate nel 2016 nello studio analogo condotto nella Regione Marche sulla base del protocollo ECDC si nota che la % di prescrizione in classe Reserve risulta aumentata dal 2,2% (N=24) all'8% (N=31) a scapito di una riduzione delle prescrizioni in classe Watch che da un 65,5% (N=728) sono passate a un 60% (N=220) e per una riduzione dello 0,4% in classe Access, che da un 32,4% (N=360) è passato a un 32% (N=117).

Per quanto riguarda gli antibiotici della categoria Access in entrambi gli studi la maggior parte delle prescrizioni sono state per il trattamento delle Infezioni acquisite in comunità con un 42,7% (N=50) nello studio da noi eseguito ed un 42,8% (N=154) nel 2016. Al secondo posto non troviamo più questa concordanza, in quanto, mentre nel nostro studio abbiamo la profilassi chirurgica > 1 giorno con il 29,9% delle prescrizioni (N=35), nel 2016 abbiamo le prescrizioni per la profilassi medica 17,8% (N=64) che nella nostra indagine sono tra le più basse 3,4% (N=4). Le specialità con il maggior numero di prescrizioni sono quelle Mediche e Chirurgiche in entrambi gli studi. Nel 2016 nei reparti di specialità mediche risulta il 41,9% (N=151) delle prescrizioni e in quelle chirurgiche il 32,5% (N=117). Nel nostro studio il 32,5% (N=38) specialità mediche e il 29,9% (N=35) chirurgiche.

Anche nella categoria Watch la maggioranza delle prescrizioni sono per il trattamento delle Infezioni acquisite in comunità sia nel 2016 (33,2%, N=242) che nella nostra indagine (37,7%,

N=83). Al secondo posto abbiamo ben 33 (15%) prescrizioni con indicazione sconosciuta, solo il 2,6% (N=19) nel 2016. Al terzo posto la profilassi chirurgica > 1 giorno (14,1%, N=31). Il secondo posto nel 2016 era rappresentato dalla Profilassi medica (25,1%, N=183). I reparti il maggior numero di prescrizioni sono di nuovo le specialità Mediche (46,8%, N=103) e Chirurgiche (30%, N=66). Nel 2016 stessa cosa con un 55,9% (N=407) per le specialità Mediche e un 25,1% (N=183) per quelle Chirurgiche.

Per quanto riguarda gli antibiotici appartenenti alla classe Reserve abbiamo un 71% (N=55) di prescrizioni per il trattamento delle Infezioni acquisite in comunità, a differenza del 2016 in cui erano solo l' 8,3% (N=2). I reparti con il maggior numero di prescrizioni sono le specialità Chirurgiche con il 32,3% (N=10) e quelle Mediche con il 45,2% (N=14). Dato che trova riscontro nell'indagine del 2016 in cui il 41,7% (N=10) delle prescrizioni era per le specialità Chirurgiche e il 58,3% (N=14) per le specialità Mediche .

Grazie ad analisi multivariate sono stati identificati fattori di rischio e protettivi associati all'utilizzo degli antibiotici a seconda delle diverse classi AWaRe.

La presenza di malattia in definitiva fatale è risultato essere un fattore di rischio in classe Access e un fattore protettivo in classe Watch. La presenza di un catetere vascolare periferico si è rilevato un fattore di rischio per la prescrizione di antibiotici in classe Access, mentre nel 2016 per questa classe risultava essere un fattore protettivo. In classe Watch nel 2016 il catetere vascolare periferico era un fattore di rischio. Il catetere vascolare centrale risulta essere un fattore di rischio per la classe Reserve, così come lo era nel 2016 per la classe Watch. Sempre nel 2016 questo era considerato un fattore protettivo in classe Access. L'intubazione endotracheale respiratoria risulta essere un fattore di rischio per la prescrizione di antibiotico in classe Watch e protettivo per la classe Access.

L'antibiotico-resistenza rappresenta una delle più rilevanti problematiche di salute pubblica a livello globale. Come già ricordato, le stime basate sui dati del sistema EARS-Net mostrano come ogni anno nello Spazio Economico Europeo si verificano più di 670.000 infezioni dovute a batteri resistenti agli antimicrobici, e che circa 33.000 persone muoiono come conseguenza diretta di queste infezioni., con un costo per i sistemi sanitari stimato che superano il miliardo di euro.

I sistemi di sorveglianza sono di fondamentale importanza per il monitoraggio della diffusione del fenomeno e per la definizione di linee guida e piani di intervento volti al miglioramento del controllo delle infezioni ed alla implementazione di buone pratiche di stewardship antimicrobica.

Bibliografia e sitografia

1. Bruno R. Antibiotico-resistenza. Treccani Dizionario di Medicina. 2010.
2. Ministero della salute. Antibiotico-resistenza nel settore umano. 2020. <http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>.
3. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*. 2016
4. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=12F8F70A57D7B7C84EBFB257CB3A7FBA?sequence=1.
5. PNCAR. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Ministero della salute. 2017.
6. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015a. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1.
7. Ministero della salute. Antibiotico Resistenza. 2020A. http://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?lingua=italiano&id=219.
8. ECDC. Factsheet for experts. European Antibiotic Awareness Day. 2008. <https://antibiotic-ecdc-europa-eu.pros.lib.unimi.it/en/get-informedfact-sheets/factsheetexperts>.
9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance. 2014.
10. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019
11. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):572- 575. doi:10.1093/jac/dkv484.
12. ECDC. 33000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria. 2018a. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/33000-people-die-every-year-due-infections-antibiotic-resistant-bacteria>.
13. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted lifeyears caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 56-66.
14. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018;6: e619-e629.

15. World Health Organization, 2015. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. ISBN 978 92 4 150976 3. http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf
16. The World Bank. Drug-resistant infections. A Threat to Our Economic Future. 2017. <http://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>.
17. G. D. R. L. Annunziato, Trattato di Farmacologia, Sorbona: Idelson-Gnocchi, 2016.
18. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019;51:72-80. doi:10.1016/j.mib.2019.10.008.
19. Saran S, Rao NS, Azim A. New and promising anti-bacterials: Can this promise be sustained? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2020 Jan-Mar;36(1):13-19. doi: 10.4103/joacp.JOACP_113_19. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32174651; PMCID: PMC7047672.
20. Cambiotti V, Romagnoli P, Sorice A, Sechi P, Cenci-Goga B. I meccanismi con cui i batteri resistono agli antimicrobici. *Argomenti.* 2014; 7:71-80.
21. Carlone N. *Microbiologia Farmaceutica.* EDISES. 2015.
22. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews. Microbiology.* 2014; 12(1): 35-48.
23. Piddock LJ. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clinical Microbiology Review.* 2006; 19(2): 382-402.
24. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2005; 56(1): 20-51.
25. Li W, Atkinson GC, Thakor NS, Allas U, Lu CC, Chan KY, Tenson T, Schulten K, Wilson KS, Haurlyuk V, Frank J. Mechanism of tetracycline resistance by ribosomal protection protein Tet(O). *Nature Communications.* 2013; 4: 1-17.
26. Luzzaro F. Fluorochinoloni e Gram-negativi: differenze di attività e nuove evidenze sui meccanismi di resistenza. *Le infezioni in medicina.* 2008; 2(16): 5-11.
27. Floss HG, Yu TW. Rifamycin-mode of action, resistance, and biosynthesis. *Chemicals Review.* 2005; 105(2): 621-632.
28. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases.* 2002; 34(4): 482-492.
29. Huovinen P. Resistance to trimethoprim sulfamethoxazole. *Clinical Infectious Diseases.* 2001; 32(11): 1608-1614.
30. WHO. Anti-Infective Drug Resistance Surveillance and Containment Team. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001. https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf. Ultimo accesso 23.11.2020.

31. Kuehn BM. IDSA: Better, Faster Diagnostics for Infectious Diseases Needed to Curb Overtreatment, Antibiotic Resistance. *JAMA*. 2013;310(22): 2385-2386.
32. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*.2014; 2: 145.
33. WHO. Antibiotic resistance: Multi-country public awareness survey. 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/194460/9789241509817_eng.pdf?sequence=1&ua=1. Ultimo accesso 26.11.2020.
34. Auta A, Hadi MA, Oga E, Adewuyi EO, Abdu-Aguye SN, Adelaye D, et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2019; 78(1): 8-18.
35. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *The Lancet. Infectious diseases*. 2011; 11(9): 692-701.
36. Orizio G, Merla A, Schulz PJ, Gelatti U. Quality of Online Pharmacies and Websites Selling Prescription Drugs: A Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research* 2011; 13(3): e74.
37. Mainous AG 3rd, Everett CJ, Post RE, Diaz VA, Hueston WJ. Availability of antibiotics for purchase without a prescription on the internet. *Annals of family medicine*. 2019; 7(5): 431-435.
38. Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ. Non-prescription sales of antimicrobial agents at community pharmacies in developing countries: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018; 52(6): 771-782.
39. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Antimicrobials: access and sustainable effectiveness 2. Lancet*. 2016; 387: 176-187.
40. Ministero della salute. Antibiotico-resistenza, strategia One health. Antibiotico resistenza. 2019. <http://www.salute.gov.it/portale/antibiotico-resistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5279&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>.
41. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance. 2014.
42. Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Critical Care Medicine*. 2012; 40(4): 1045-51
43. Blanco N, O'Hara LM, Harris AD. Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2019; 40(4): 447-456.

44. Ministero della salute. Antibiotico-resistenza nel settore umano. 2019a.
<http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto&tab=1>.
45. WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. A systematic review of the literature. 2011.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1
46. Ministero della salute. Infezioni correlate all'assistenza: cosa sono e cosa fare. Malattie infettive. 2019b.
<http://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioContenutiMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=648&area=Malattie%20infettive&menu=ica>. Ultimo accesso 18.12.2020
47. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54(1): 109-15.