



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana



www.ars.toscana.it

L'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana

107

L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA

Documenti
ARS Toscana

giugno 2020 **107**



L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Mario Braga

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze N. 5498
del 19/06/2006

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA

Pubblicazione a cura di:

Silvia Forni¹

Sara D'Arienzo¹

Fabrizio Gemmi¹

Autori:

Mojgan Azadegan^{2,11}

Guglielmo Bonaccorsi³

Francesca Collini¹

Lucia Cubattoli⁴

Marco Falcone^{5,6}

Luisa Galli⁷

Maddalena Grazzini⁸

Chiara Lorini³

Teresita Mazzei⁹

Carlotta Montagnani⁷

Alessio Pivetta²

Andrea Porretta^{5,10}

Lorenzo Righi²

Chiara Tersigni⁷

Lara Tavošchi¹⁰

Alfredo Zuppiroli¹

¹ Agenzia regionale di sanità della Toscana, Osservatorio qualità ed equità

² Regione Toscana Giunta Regionale, Direzione Diritti di cittadinanza e coesione sociale, Settore Qualità dei servizi e reti cliniche

³ Università di Firenze, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica

⁴ Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

⁵ Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

⁶ Università di Pisa, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale

⁷ Università di Firenze, Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Pediatrico A. Meyer

⁸ Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

⁹ Presidente, Ordine de Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

¹⁰ Università di Pisa, Dip. di Ricerca traslazionale e nuove tecnologie in medicina e chirurgia

¹¹ Centro di Coordinamento Salute e Medicina di genere Regione Toscana

Il gruppo SMART - Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in ToscanaA: GM Rossolini (AOU Careggi); MG Cusi (AOU Senese, SIM sezione Toscana) , S Cresti (AOU Senese); S Barnini M Pistello (AOU Pisana); E Parisio, D Salamone, P Petricci, C Vettori (AUSL Toscana Nord-Ovest); L Bianchi, T Brunelli, C

Dodi (AUSL Toscana Centro); A Rebuffat, T Batignani, I Galanti, S Valentini (AUSL Toscana Sud-Est); S Forni, S D'Arienzo, F Gemmi (ARS Toscana); P Pecile (AMCLI sez. Toscana); B Covello (ESTAR)

Editing e impaginazione

Caterina Baldocchi, Elena Marchini - P.O. Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica

A - Decreto Coordinatore Osservatorio qualità ed equità n. 20 del 17/04/2020.

INDICE

IL DOCUMENTO IN SINTESI	pag. 7
1. PROFILI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA E USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2019	13
1.1 Uso di antibiotici	19
1.2 Profili di antibiotico-resistenza	24
2. LA SORVEGLIANZA DELLE INFEZIONI DA ENTEROBATTERIACEE RESISTENTI AI CARBAPENEMI	39
3. L'OUTBREAK DI NDM IN TOSCANA	47
3.1 Andamento temporale e geografico	50
3.2 Caratteristiche dei pazienti e fattori di rischio	55
3.3 Esito clinico	59
4. SEPSI NEI BAMBINI: PAZIENTI, ISOLAMENTI E PROFILI DI RESISTENZA	63
5. SEPSI E FINE VITA	71
6. RESIDENZE SANITARIE ASSISTITE: PAZIENTI, ISOLAMENTI E PROFILI DI RESISTENZA	81
7. L'USO DEGLI ANTIBIOTICI NELL'OTTICA DI GENERE	95
APPENDICE - METODI	103

IL DOCUMENTO IN SINTESI

Il 2019 è stato un anno simile ai precedenti in Toscana, in tema di antibiotico-resistenza?

Le infezioni da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) o resistenti ai carbapenemi con altri meccanismi (CRE) sono diventate nel corso di pochi anni una concreta minaccia in sanità pubblica. In Toscana la prevalenza di CPE/CRE tra gli isolati di *Klebsiella pneumoniae* in pazienti con infezioni invasive ha superato il 25% mentre la maggioranza degli altri Paesi europei, nell'ultima rilevazione del 2018, mostra valori inferiori al 5%. I pazienti toscani hanno età più avanzata (81,5% ha più di 60 anni) rispetto al resto d'Italia (71,8% nel 2018). In Toscana come nel resto d'Italia quasi due terzi dei casi sono di sesso maschile.

La **metallo-beta-lattamasi New Delhi (NDM)** è un meccanismo di antibiotico-resistenza in grado di idrolizzare quasi tutti gli antibiotici della classe dei beta-lattamici e non è inibita dagli inibitori delle beta-lattamasi disponibili attualmente. In Toscana a partire dalla fine del 2018 è stato osservato un aumento del numero degli isolati NDM-CRE. Le dimensioni dell'*outbreak* hanno portato l'ECDC ad emettere il 4 giugno 2019 un *Rapid Risk Assessment*.

Dal 1 novembre 2018 al 29 febbraio 2020 sono stati identificati 2.270 casi di NDM-CRE. In 1.846 pazienti (81,3%) l'isolamento è avvenuto da un tampone rettale, in 146 (6,4%) da un'emocoltura e in 278 (12,2%) da altro campione clinico. Nel 91,1% dei casi il microrganismo isolato era *Klebsiella pneumoniae*, 4,2 % *Escherichia coli*, 4,6% altre *Enterbacteriaceae*. Il 58,6% dei casi erano di sesso maschile, età media 75 anni; restringendo l'analisi ai soli casi con emocoltura positiva, l'età media si riduce a 68 anni.

E il 2020 come si prospetta per l'antibiotico-resistenza?

L'epidemia di Covid-19 sembra comportare un aumento del rischio di antibiotico-resistenza. Molti pazienti ricevono antibiotici per tenere sotto controllo infezioni batteriche secondarie e per la necessità di eseguire procedure invasive. Uno studio retrospettivo ha mostrato che oltre il 70% dei pazienti con Covid aveva ricevuto un trattamento antimicrobico, anche se un'infezione batterica o fungina era documentata solo nel 10% dei casi.

Le condizioni di stress cui è sottoposto il personale possono ridurre l'efficacia dei programmi di *antimicrobial stewardship*, e il ricorso massiccio al teleconsulto può aver causato iperprescrizione di antibiotici.

È migliorato il livello di attenzione nella prescrizione di antibiotici?

Negli ultimi 7 anni (dal 2013 al 2019) il consumo totale di antibiotici in Toscana si è gradualmente ridotto da 20,6 a 16,2 DDD (*Defined Daily Doses*) per 1.000 abitanti /die.

La prescrizione sul **territorio** costituisce il 90% del consumo totale di antibiotici: a livello domiciliare nel 2019 si è raggiunto il minor livello di consumo del periodo osservato: 14,6 DDD per 1.000 ab./die. Nel rapporto *Health at a Glance 2019*, OECD stima che il consumo degli antibiotici per le cure primarie in Italia superi del 50% la media dei Paesi OCSE: 28,3 DDD per 1.000 ab. / die, rispetto a un valore medio di 17,8.

Le classi di antibiotici maggiormente utilizzate a domicilio sono le penicilline e i macrolidi; in minor misura le cefalosporine. Per questi tre gruppi terapeutici il trend nel periodo è in riduzione, anche se l'ultimo anno si rileva un modesto aumento. I chinolonici hanno mostrato una riduzione molto rilevante nel 2018 e nel 2019, passando da 2,8 (2017) a 2,5 (2018) e infine a 1,6 DDD nel 2019. Nell'aprile del 2019 AIFA ha emesso una nota informativa sulla sicurezza d'uso e le reazioni avverse dei fluoro-chinolonici, che ha certamente influito sulla popolarità di questi farmaci.

È ancora fortemente sbilanciato il rapporto tra l'impiego di amoxicillina verso amoxicillina con acido clavulanico. Secondo le indicazioni internazionali, le preparazioni con la sola amoxicillina dovrebbero essere preferite nell'80% dei casi, mentre in Toscana nel 2019 si è raggiunto il 19%. È necessario tener presente che l'uso della forma coniugata determina un allargamento dello spettro di azione, non necessario per la grande maggioranza delle condizioni patologiche in cui l'amoxicillina da sola costituisce l'indicazione principale, con aumento del rischio di sviluppo di antibiotico-resistenza e di reazioni avverse dovute proprio alla componente clavulanica.

Anche il trend di uso di **antibiotici in ospedale** è in diminuzione: 1,6 DDD ogni 1.000 ab. /die nel 2019 contro 2,1 nel 2018. Le classi di antibiotici più usate in ospedale sono le beta lattamine, sia come penicilline che come altri beta lattamici (cefalosporine, monobattami e carbapenemi). Come sul territorio, diminuisce l'uso di chinoloni.

I carbapenemi e le cefalosporine di III / IV generazione mostrano una leggera riduzione nell'ultimo anno. L'uso di glicopeptidi e aminoglicosidi si riduce, mentre i macrolidi aumentano il proprio utilizzo.

Quali sono le caratteristiche degli isolati batterici nelle urinocolture?

Il database esaminato contiene 67.948 isolati nel 2019. Le specie batteriche rilevate più frequentemente nelle urinocolture sono *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ed *Enterococcus faecalis*. Rispetto al 2018 si rileva una riduzione del 7% del numero complessivo degli isolati. *Escherichia coli* rappresenta da sola oltre la metà degli isolati (54% nel 2019). Le specie dei Gram – sono l'86% della casistica monitorata.

Le resistenze più comuni per *Escherichia coli* sono verso ampicillina (51,4%),

amoxicillina / clavulanato (40,8%), ciprofloxacina (32,7%) e levofloxacina (25,5%). Questo dato sull'antibiotico-resistenza è tale da sconsigliare l'uso empirico di queste molecole nelle infezioni urinarie.

Pseudomonas aeruginosa è presente nel 5% degli isolati da urine. Nel 2019 si riscontra una marcata riduzione delle resistenze agli aminoglicosidi, soprattutto amikacina. Si riduce anche la resistenza a colistina, ai carbapenemi e, in minor misura, alle cefalosporine.

Quali sono le caratteristiche degli isolati nelle emocolture?

Gli episodi di batteriemia e candidemia nei quali sono stati identificati microrganismi monitorati dalla rete delle microbiologie toscane (rete di Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana - SMART) nel 2019 sono stati 6.887. Nel 35% dei casi è stato isolato un batterio Gram +, nel 58% un Gram- e nel 7% una specie di *Candida*.

Escherichia coli è risultata la specie più frequente, con 2.503 isolamenti, un tasso di 67,1/100.000 abitanti, corrispondente al 33% del totale. La multiresistenza (MDR), in *E. coli* appare in diminuzione (13,2% nel 2019; 17,2% nel 2017) anche se le percentuali riscontrate sono ancora più alte della media nazionale (11,4% nel 2018) ed europea (6,2% nel 2018).

Staphylococcus aureus è stato riscontrato in 1.312 casi, tasso 35,2/100.000 ab., corrispondenti al 18%. La frequenza di MRSA (ceppi meticillino resistenti) appare in riduzione in Toscana: 26% nel 2019; 30,8% nel 2018 e 2017; il dato è minore rispetto alla media nazionale di 34% (2018), ma superiore alla media europea di 16,4% (2018).

Gli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* sono stati 1.172 (16% del totale), contro i 1.050 dell'anno scorso. Il tasso nel 2019 è pari a 31,4/100.000 ab.

Rispetto a quanto riscontrato nelle urinocolture, gli isolati da sangue di *Klebsiella pneumoniae* presentano maggiori percentuali di resistenza a tutti gli antibiotici testati. Complessivamente la resistenza ai carbapenemi torna a salire dopo una flessione nel 2018: nel 2019 il valore rilevato è del 33% (29,1% nel 2018; 35,5% nel 2017), contro il 26,8% della media nazionale 2018 e il 7,5% europeo, sempre del 2018. A completare il quadro, ancora preoccupante, si rileva un incremento della multiresistenza. La condizione è presente nel 40,1% degli isolati del 2019, era il 33% nel 2018 e il 38,9% nel 2017: la media nazionale (2018) era 24,8% e quella europea (sempre 2018) 19,6%.

Tra gli enterococchi, *Enterococcus faecalis* era presente in 696 casi (9%), mentre *Enterococcus faecium* in 389 (5%).

Pseudomonas aeruginosa è stata rilevata in 511 casi, corrispondenti al 7%. Il fenomeno della multiresistenza in *Pseudomonas* appare al momento controllato: si riscontra infatti nel 5,7% degli isolati del 2019 (8,7% nel 2018; 14,7% nel 2017), contro la media nazionale (2018) del 14,9% e quella europea (2018) del 12,8%.

Acinetobacter spp sembra essere diminuito in frequenza: infatti è stato diagnosticato in 170 emocolture (2%) contro i 232 casi del 2018. Anche per quanto riguarda le specie di *Candida* si registra una riduzione nel 2019 (541 casi) rispetto all'anno precedente (654).

SOGGETTI SPECIALI

Che caratteristiche hanno le sepsi nella popolazione pediatrica?

La sepsi neonatale precoce insorge entro le prime 72 ore ed è causata da microrganismi trasmessi in gravidanza o durante il parto (streptococchi gruppo B, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Listeria monocytogenes*) mentre la forma che insorge dopo le prime 72 ore dipende dal contatto con microrganismi presenti nell'ambiente esterno (Coagulase Negative Staphylococchi, *Staphylococcus aureus*, batteri Gram -, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*).

Nelle età successive, la sepsi pediatrica presuppone generalmente l'esistenza di un focolaio infettivo primitivo da *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, batteri Gram - e *Staphylococcus spp*.

Nel 26,7% dei ricoveri è stata rilevata un'emocoltura positiva. Aggiungendo le urinocolture positive in corso di sepsi la proporzione dei ricoveri con diagnosi eziologica sale al 37,8%.

La durata della degenza nei bambini con diagnosi di sepsi/shock settico è stata di 7 giorni: inferiore nei bambini nei quali non era disponibile l'esito di una emocoltura (6 giorni vs. 18,5 giorni).

Ventotto pazienti con diagnosi di sepsi/shock settico sono deceduti (3,06%). Circa il 21% dei bambini è stato ricoverato in terapia intensiva (21,3%).

Che caratteristiche hanno le infezioni batteriche nei residenti in RSA?

Le RSA sono luoghi ad alto rischio di infezioni. In Europa la prevalenza di infezioni nelle RSA è del 3,4%. Dal recente studio HALT-3, a cui ha partecipato anche la Toscana, in Europa nel 2017 la prevalenza di infezioni correlate all'assistenza è risultata pari al 4,3%, mentre la prevalenza registrata in Italia è stata complessivamente pari al 3,9%. Conseguentemente, gli antibiotici sono tra i farmaci più comunemente somministrati a questi soggetti. Secondo alcuni studi, il 50% degli antibiotici prescritti non sono necessari, e anche quando clinicamente indicati, hanno uno spettro d'azione troppo ampio o sono mantenuti per più del necessario.

Il 21% dei residenti ha avuto almeno un'urinocoltura positiva. I principali germi identificati sono stati *Escherichia coli* (41,8%), *Klebsiella pneumoniae* (13,4%), *Proteus mirabilis* (12,5%), *Enterococcus faecalis* (11,5%) e *Pseudomonas aeruginosa* (6%). Sono risultati resistenti ai carbapenemi il 15,8% dei ceppi di *K. pneumoniae*. *Escherichia*

coli è risultata resistente alle cefalosporine di terza generazione nel 61,8% dei casi e ai fluorochinoloni nel 76,4%.

Il 4% dei residenti ha avuto un ricovero con almeno un'emocoltura positiva. I principali germi isolati sono stati *Escherichia coli* (21,9%), *Staphylococcus epidermidis* (12,2%), *Staphylococcus hominis* (10,2%), *Proteus mirabilis* (7,1%), *Staphylococcus aureus* (7,1%) e *Klebsiella pneumoniae* (6,43%). *Escherichia coli* è risultata resistente alle cefalosporine di terza generazione nel 65,7 % dei casi e ai fluorochinoloni nel 78,8 %. Gli isolati di *Klebsiella* sono risultati nell'85,7% dei casi resistenti alle cefalosporine di terza generazione e nel 15,8% dei casi ai carbapenemi.

Staphylococcus aureus risultava multi resistente nel 56,3%.

Come impattano le infezioni ematiche nei malati terminali?

La gestione delle infezioni nei pazienti terminali è un problema complesso, e il frequente utilizzo terapie antibiotiche, talvolta non adeguate, comporta la selezione di una flora batterica multi resistente che colonizza spesso le vie aeree, richiedendo terapie antibiotiche sempre più complesse. Sebbene l'uso di antimicrobici possa essere visto come meno oneroso rispetto ad altri interventi che potenzialmente prolungano la vita (es. dialisi, intubazione), i rischi di questa terapia sono elevati, con esiti avversi come reazioni farmacologiche, interazioni tra farmaci e infezione da *Clostridium difficile*.

Il 20% dei pazienti oncologici e il 26% dei pazienti cronici con malattia end stage ha almeno una batteriemia o una sepsi nell'ultimo anno di vita con frequenza maggiore negli ultimi tre mesi.

Sia i pazienti oncologici che i cronici con una batteriemia o sepsi nell'ultimo anno di vita hanno una frequenza di ricovero in terapia intensiva maggiore rispetto a chi non contrae infezione nello stesso periodo di tempo. Inoltre il decesso in terapia intensiva dei pazienti con infezione di ambedue i gruppi è significativamente più frequente rispetto al controllo.

Le principali specie batteriche in ambedue i gruppi dello studio sono *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*.

La maggior frequenza di antibiotico-resistenza si rileva nei pazienti con patologia cronica end stage rispetto agli oncologici. Tra gli isolati da pazienti appartenenti al primo gruppo la frequenza di resistenza ai carbapenemi è stata 91,1% in *Acinetobacter*, 46,2% in *Klebsiella* e 26% in *Pseudomonas*; per le cefalosporine di terza generazione: 78,5% in *Klebsiella* e 56,9% in *Escherichia coli*; per i fluorochinoloni: 68,3% in *Escherichia coli*.

Le percentuali di resistenza tra i pazienti oncologici riguardano principalmente: le cefalosporine di terza generazione per *Klebsiella* (66,7%), i fluorochinoloni per *Escherichia coli* (60,1%) e i carbapenemi per *Acinetobacter* (58,6%).

L'uso di antibiotici è un fenomeno *gender related*?

Le donne sono le maggiori consumatrici di molte classi di farmaci (per es. antidolorifici, antidepressivi, antibiotici) e rispondono in maniera diversa rispetto all'uomo ai farmaci, per differenze fisiologiche, anatomiche e ormonali. Inoltre sono soggette più spesso alle reazioni avverse.

Il Rapporto nazionale sull'uso di antibiotici in Italia - anno 2018 - evidenzia un consumo superiore alla media europea, nonostante il trend in riduzione, con una notevole variabilità tra le regioni: valori più elevati al Sud e nelle Isole e inferiori al Nord. Su base nazionale si rileva un maggior consumo di antibiotici nelle fasce di età estreme, nei primi quattro anni di vita (prevalenza d'uso 54,6% nei maschi e 52,0% nelle femmine) e dopo i 75 anni (prevalenza d'uso 50,7% negli uomini e 50,4% nelle donne fino ad arrivare a una prevalenza di 64,3% negli uomini e 58,1% nelle donne nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni); si riscontra un più frequente utilizzo di antibiotici per le donne nelle fasce d'età intermedie e per gli uomini in quelle estreme.

In Toscana si osserva lo stesso fenomeno rilevato a livello nazionale di maggior prescrizione di antibiotici nel sesso femminile rispetto al sesso maschile. La differenza fra i due sessi diventa più evidente nelle fasce di età dai 20-25 anni fino a quella tra i 65-70 anni; in seguito si verifica una lieve prevalenza d'uso nel sesso maschile.

A livello nazionale si pone l'accento sull'impiego dei fluorochinoloni, in quanto potenti induttori di resistenza. Nel 2019 la prescrizione varia in funzione delle classi di età mostrando una maggiore prevalenza nel sesso femminile dai 15 fino ai 49 anni ed invece un maggior uso in quello maschile dai 50 fino agli 85 anni ed oltre. Considerato che i fluorochinoloni sono gli antibiotici più prescritti nelle infezioni urinarie, queste prevalenze sono spiegate dalla maggior incidenza delle cistiti nella donna in età fertile e delle prostatiti nell'uomo con età superiore ai 50 anni.



CAPITOLO 1

PROFILI

DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

E USO DI ANTIBIOTICI NEL 2019

1. PROFILI DI ANTIMICROBICO RESISTENZA E USO DI ANTIBIOTICI NEL 2019

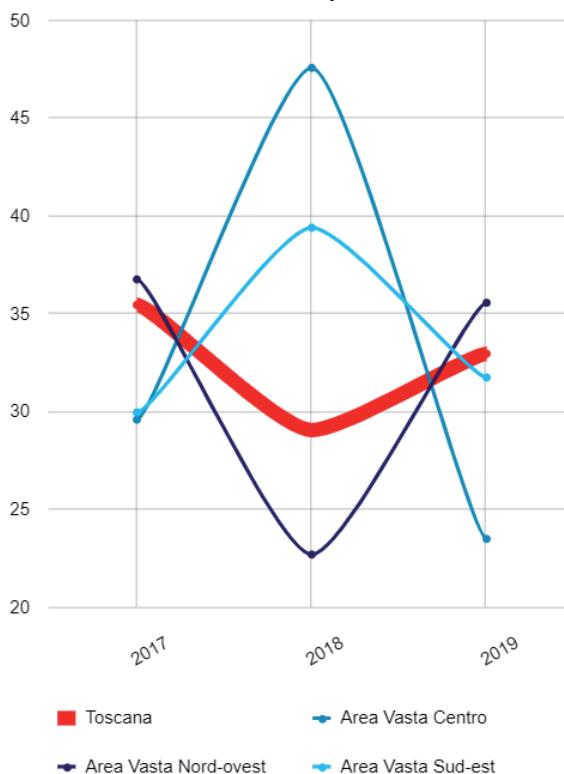
Il 2019 è stato un anno critico per il fenomeno dell'antimicrobico resistenza in Toscana, e contemporaneamente si profilavano all'orizzonte nuovi scenari, ben più complessi.

Il fatto più rilevante registrato nel corso dell'anno è stata la diffusione, a partire dall'area Nord-ovest della regione, di un *outbreak* di un nuovo meccanismo di resistenza agli antibiotici beta lattamici (New Delhi Metallo beta lattamasi – NDM) negli enterobatteri, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, presenti come colonizzazione gastroenterica in pazienti ricoverati in condizioni critiche, con frequente sviluppo di infezioni sistemiche.

Il 4 giugno, l'ECDC ha pubblicato un comunicato sintetico sull'*outbreak* di enterobatteri produttori di New Delhi metallo – beta lattamasi in Toscana¹. Le caratteristiche cliniche di questi pazienti sono l'oggetto di un capitolo del presente documento. La Regione ha costituito a maggio 2019 un'unità di crisi per contrastare la diffusione di enterobatteri NDM: l'ARS è impegnata nel monitoraggio continuo del fenomeno, in stretta collaborazione con l'assessorato e le aziende sanitarie della Toscana.

Nel monitoraggio delle antibiotico resistenze dello scorso anno si rilevava che nell'area Nord-Ovest della Toscana si era osservata una drastica riduzione delle resistenze ai beta lattamici carbapenemici negli isolati ematici di *Klebsiella pneumoniae* (**Figura 1**): perché proprio in quell'area si è potuta sviluppare l'epidemia del nuovo *superbug*? Forse ciò è accaduto perché si era resa disponibile una nicchia ecologica, costituita dall'intestino di persone in condizioni cliniche compromesse, prima occupata da *klebsielle* produttrici di carbapenemasi (KPC)?

1 ECDC. Regional outbreak of New Delhi metallo – beta – lactamase producing carbapenem – resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018-2019. 4 June 2019, Rapid Risk Assessment. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/04-Jun-2019-RRA-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf>

Figura 1. Andamento della percentuale di resistenza ai carbapenemici in *K pneumoniae* in Toscana (2017-2019, fonte dati ARS-SMART)

L'andamento dell'epidemia di NDM ha avuto un periodo di maggiore gravità tra la fine di agosto e tutto il mese di settembre 2019. Poi il numero di isolati è andato a decrescere, e la situazione appariva sotto controllo in gennaio e febbraio 2020.

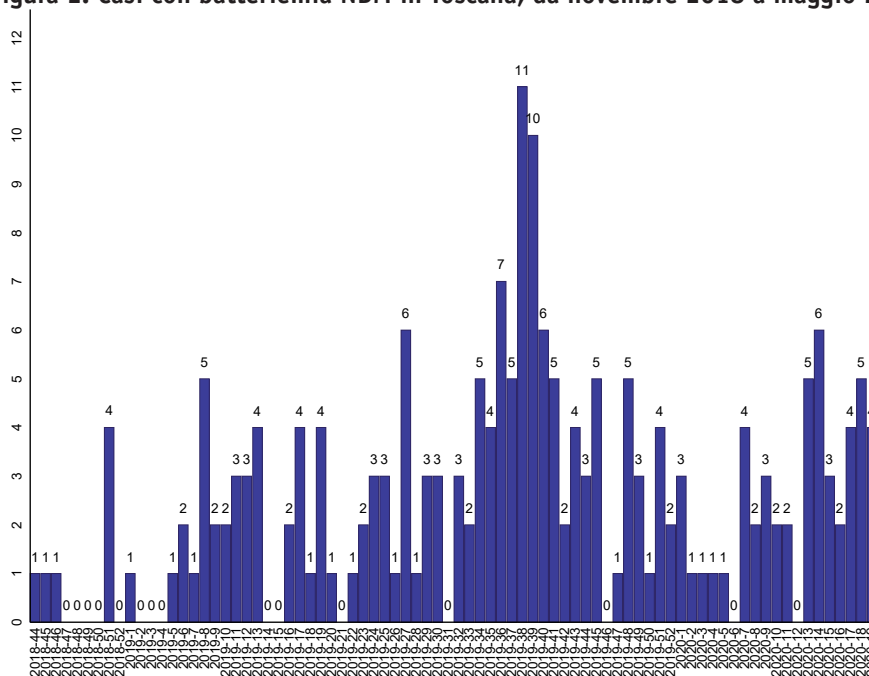
Ma, come ho scritto nell'*incipit*, nuovi scenari si stavano preparando. L'epidemia di polmonite causata dal nuovo Coronavirus Sars-CoV-2 raggiunge l'Italia il 30 gennaio: tutti ricorderanno la coppia di turisti cinesi ricoverati a Roma all'Istituto Spallanzani. La cosa per il momento è limitata ai due pazienti. L'illusione dura 3 settimane: il 21 febbraio un uomo di 38 anni viene ricoverato in Terapia intensiva a Codogno con una grave insufficienza respiratoria, risulta positivo alla ricerca del genoma virale sul tampone. Nessun contatto diretto con il Paese di origine dell'epidemia, solo in seguito si rintraccia un contatto che, tornato in Italia dalla Cina a fine gennaio, aveva avuto una malattia pauci-sintomatica. Inizia la sarabanda: i primi due casi in Toscana il 24 febbraio. Uno ricoverato a Pistoia e uno a Firenze, senza relazione tra i due, non c'è ancora un focolaio.

Il 12 marzo 2020 l'OMS ha dichiarato lo stato di pandemia, è la prima volta per un Coronavirus².

² <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>

Ci aspettavamo molti pazienti ricoverati in terapia intensiva, ci sono stati: fino a 297 contemporaneamente nella Regione il primo aprile. Ci aspettavamo un uso massiccio di antibiotici. Ma poiché erano messe in atto le precauzioni da contatto, perché temere una ripresa della diffusione di NDM? Invece in marzo si assiste a un nuovo incremento degli isolamenti ematici (Figura 2).

Figura 2. Casi con batteriemia NDM in Toscana, da novembre 2018 a maggio 2020



Comincia a diffondersi l'idea che Covid-19 porterà a un incremento del rischio di antimicrobico resistenza: molti pazienti ricoverati con Covid-19 ricevono infatti antibiotici per tenere sotto controllo infezioni batteriche secondarie e per il frequente ricorso a procedure invasive. Uno studio retrospettivo ha mostrato che più del 70% dei pazienti Covid aveva ricevuto un trattamento antimicrobico, anche se solo nel 10% dei casi era documentata un'infezione batterica o fungina³. In molti casi è difficile discernere se il paziente ha effettivamente una sovra infezione; inoltre, le condizioni di stress sulle risorse professionali possono aver ridotto l'efficacia dei programmi di *antimicrobial stewardship*, e il ricorso massiccio al teleconsulto può aver incrementato l'iper-prescrizione di antibiotici⁴.

3 Rawson TM et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus. A rapid review to support covid-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis 2020;2 ciaa530. 10.1093/cid/ciaa530. 32358954

4 J Hsu. How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. BMJ 2020;369:m1983 doi: 10.1136/bmj.m1983 (Published 18 May 2020).

Il modello mentale prevalente (causa – effetto) non basta a spiegare il fenomeno di diffusione dei geni che causano l'antibiotico-resistenza.

Occorre ridurre la somministrazione di farmaci antimicrobici, ma da sola questa misura non è sufficiente. *L'infection prevention and control* deve essere totale e seguire un approccio multimodale; e poi bisogna tener presente l'intensità delle cure cui sono sottoposti i pazienti, le comorbidità, il genere, gli agenti eziologici coinvolti. E occorre considerare gli operatori sanitari, il loro livello di stress e le loro paure. E l'ambiente ospedaliero è da riprogettare per supportare tutti questi aspetti.

Occorre una visione sistemica.



Infezioni Obiettivo Zero



IOZ è un **portale web** che diffonde conoscenze ed esperienze sul tema del **contrasto alle infezioni**



uno **strumento** per dare voce a professionisti e istituzioni, e **diffondere la conoscenza**



entra a **far parte della rete** segnalaci articoli scientifici, progetti, ricerche. Le tue idee sono importanti per noi!

Visita: www.infezioniobiettivozero.info

Nella sezione Atlante di IOZ e sul portale dati sono presenti gli andamenti dei profili di antibiotico resistenza, con risorse scaricabili come cartine, grafici e dati.

Inoltre sul sito www.ars.toscana.it sono disponibili per il download i set di diapositive in formato .ppt, con ulteriori dettagli



Infezioni Obiettivo Zero

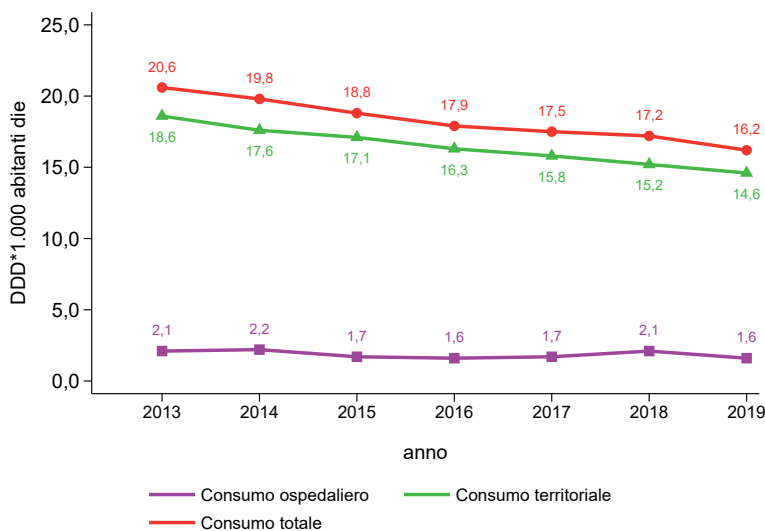
1.1 USO DI ANTIBIOTICI

La sorveglianza del consumo di antibiotici per uso umano è uno degli elementi cardine previsti dal Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR), e la restituzione dei risultati costituisce una leva per lo sviluppo di un consumo consapevole.

Negli ultimi 7 anni (dal 2013 al 2019) il consumo totale di antibiotici in Toscana si è gradualmente ridotto da 20,6 a 16,2 DDD (*Defined Daily Doses*) per 1.000 abitanti/*die*.

La maggior parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene a livello domiciliare, dove nel 2019 si è raggiunto il minor livello di consumo del periodo osservato: 14,6 DDD per 1.000 abitanti/*die* (Figura 3).

Figura 3. Consumo territoriale e ospedaliero degli antibiotici in Toscana, anni 2013-19



Se, come è noto, l'utilizzo **territoriale** costituisce il 90% del consumo totale, è di fondamentale importanza agire sulla popolazione generale con campagne informative e individuare tutte le categorie di prescrittori e di induttori di uso (medici e odontoiatri, ma anche farmacisti e infermieri) per garantire un uso prudente di questi farmaci.

Nel Rapporto *Health at a Glance 2019*, OECD stima che il consumo degli antibiotici per le cure primarie in Italia superi del 50% la media dei Paesi OCSE: 28,3 DDD per 1.000 abitanti/*die*, rispetto a un valore medio di 17,8⁵.

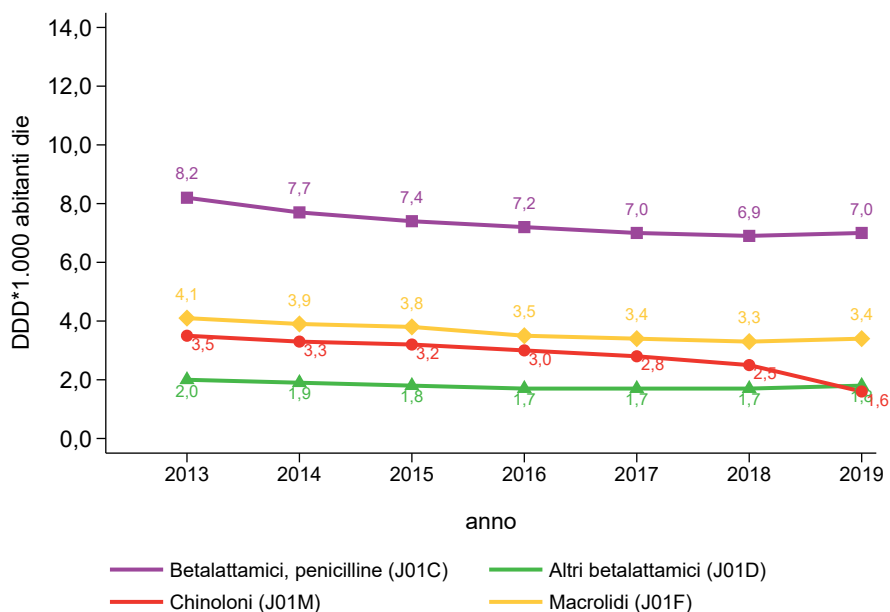
Le classi di antibiotici maggiormente utilizzate a domicilio sono le penicilline (codice ATC J01C) e i macrolidi (J01F); in minor misura le cefalosporine (J01D) "altri

5 OECD (2019), *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/4dd50c09-en>.

beta lattamici”). Per questi tre gruppi terapeutici il trend nel periodo è in riduzione, anche se l’ultimo anno si rileva un modesto aumento.

Diverso è invece l’andamento dell’utilizzo dei chinolonici (J01M), che nel 2018 e in maggior misura nel 2019 hanno mostrato una riduzione molto rilevante, passando da 2,8 (2017) a 2,5 (2018) e infine a 1,6 DDD nel 2019. Nell’aprile del 2019 AIFA ha emesso una nota informativa sulla sicurezza d’uso e le reazioni avverse dei fluoro-chinolonici⁶, che ha certamente influito sulla popolarità di questi farmaci (**Figura 4**).

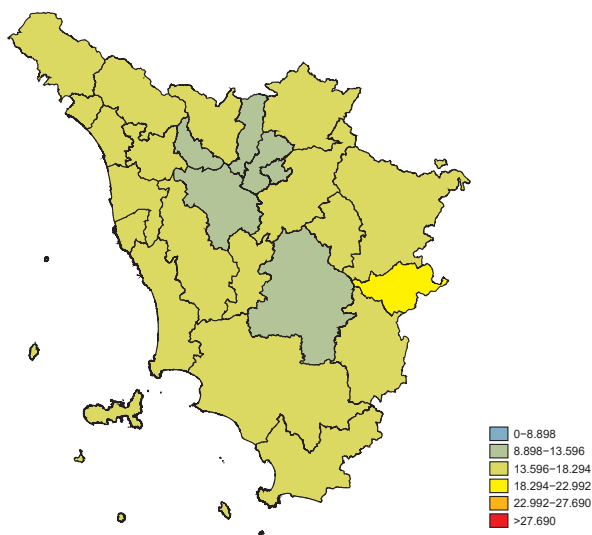
Figura 4. Consumo territoriale degli antibiotici per classe ATC in Toscana, anni 2013-19



La variabilità del consumo di antibiotici in generale risulta abbastanza ridotta sul territorio regionale, che per la maggior parte presenta valori compresi tra 13,6 e 18,3 DDD per 1.000 abitanti/*die*. I colori rappresentati corrispondono alle stratificazioni standard ECDC.

6 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluoro-chinolonici-08042019>

Figura 5. Consumo territoriale di antibiotici per zona distretto di residenza, Toscana 2019

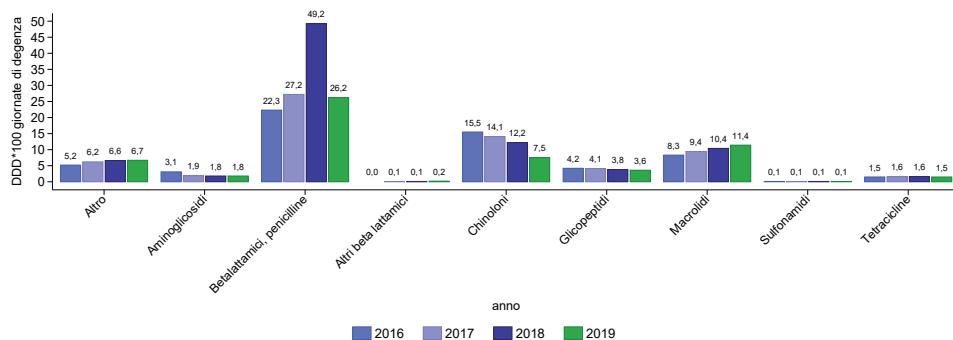


Risulta ancora fortemente sbilanciato il rapporto tra l'impiego di **amoxicillina** verso **amoxicillina con acido clavulanico**. Indicazioni internazionali dicono che le preparazioni con la sola amoxicillina dovrebbero essere preferite nell'80% dei casi, mentre in Toscana nel 2019 si è raggiunto il 19%; questo è comunque il miglior risultato di tutto il periodo monitorato (nel 2018 era stato 14%), ma ancora enormemente lontano da livelli accettabili. È necessario tener presente che l'uso della forma coniugata (amoxicillina con acido clavulanico) determina un allargamento dello spettro di azione, non necessario per la grande maggioranza delle condizioni patologiche in cui l'amoxicillina da sola costituisce l'indicazione principale, con aumento del rischio di sviluppo di antibiotico-resistenza e di reazioni avverse dovute proprio alla componente clavulanica.

Anche il trend di uso di **antibiotici in ospedale** è in diminuzione: 1,6 DDD ogni 1.000 abitanti/*die* nel 2019 contro 2,1 nel 2018. Lo stesso risultato si ottiene utilizzando come indicatore le DDD/100 giornate di degenza: 84,5 nel 2019 contro 112 nel 2018. Questo indicatore risente sulle serie storiche del passaggio di prestazioni complesse in regime ambulatoriale e nel confronto con altre realtà geografiche delle differenze di degenza media.

Le classi di antibiotici più usate in ospedale sono le beta lattamine, sia come penicilline (ATC J01C) che come altri beta lattamici (J01D), come le cefalosporine, i monobattami e i carbapenemi (**Figura 6**).

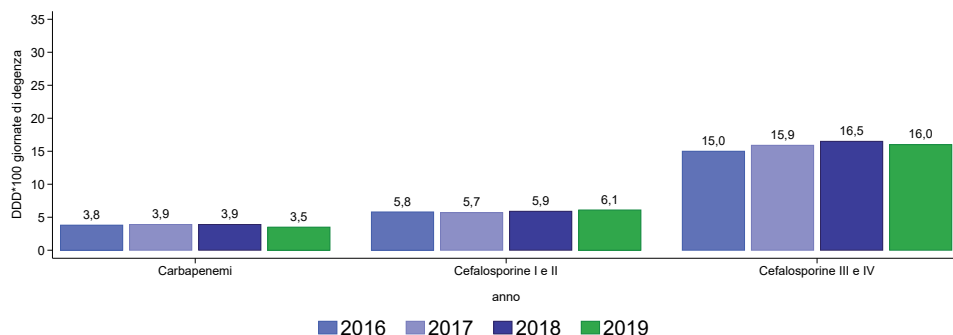
Figura 6. Consumo di antibiotici per uso sistemico in ospedale per acuti in regime ordinario, per classe ATC di appartenenza, DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2016-19



Anche in ospedale si nota una diminuzione dell'uso di chinoloni, da 15,5 (nel 2016) a 7,5 DDD/100 giorni di degenza (2019). L'utilizzo di glicopeptidi e aminoglicosidi si riduce, mentre i macrolidi aumentano da 8,3 (nel 2016) a 11,4 DDD/100 giorni di degenza (2019).

Il consumo dei farmaci della classe ATC J01D, "altri beta lattamici" è mostrato in dettaglio nella **figura 7**.

Figura 7. Consumo di ATCJ01D "altri beta-lattamici" in ospedale per acuti in regime ordinario, DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2016-19



I carbapenemi mostrano una leggera riduzione nell'ultimo anno: 3,5 DDD/100 giorni di degenza contro 3,9 nel 2018. Anche le cefalosporine di III e IV generazione hanno un andamento analogo: 16 DDD/100 giorni di degenza contro 16,5 nel 2018.

L'impiego di carbapenemi è molto simile nelle tre Aree vaste, mentre differenze rilevanti sono presenti per le penicilline, le cefalosporine di III generazione e i chinoloni (tabella 1).

Tabella 1. Consumo di antibiotici per uso sistemico in ospedale per acuti in regime ordinario, per area vasta di erogazione e classe ATC di appartenenza, DDD per 1.000 abitanti/die, Toscana 2019.

	Antimicrobici per uso sistemico (J01)	Beta lattamici, Penicilline (J01C)	Carbapenemi (J01DH)	Cefalosporine III gen. (J01DD)	Chinoloni (J01M)
AV Centro	1,48	0,49	0,07	0,25	0,09
AV Nord-Ovest	1,57	0,38	0,07	0,35	0,19
AV Sud-Est	1,77	0,65	0,06	0,31	0,15
Toscana	1,58	0,49	0,07	0,30	0,14

Tra gli altri antibiotici si nota una progressiva riduzione dell'impiego di colistina, e un aumento del ricorso a fosfomicina, linezolid e daptomicina (Tabella 2).

Tabella 2. Consumo delle principali molecole della classe J01X "altri antibiotici", DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2016-2019

ATC	Molecola	2016	2017	2018	2019
J01XB01	COLISTINA	0,273	0,268	0,214	0,159
J01XX01	FOSFOMICINA	0,599	1,022	1,104	1,268
J01XX08	LINEZOLID	0,492	0,804	0,987	1,157
J01XX09	DAPTOMICINA	0,643	0,770	0,970	1,260

Per quanto riguarda le molecole rese disponibili più recentemente, si rilevano consumi molto contenuti, conformemente a quanto era atteso, anche se la tendenza osservata è all'aumento di utilizzo, ad eccezione del tedizolid.

Tabella 3. Consumo delle nuove molecole uscite in commercio, DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2016-2019

ATC	Molecola	2016	2017	2018	2019
J01DI01	CEFTOBIPROLE MEDOCARIL	0,0492	0,0674	0,0493	0,0582
J01DI02	CEFTAROLINA FOSAMIL	0,0155	0,0307	0,0365	0,0822
J01DI54	CEFTOLOZANO E INIBITORI ENZIMATICI	0,0132	0,1337	0,1667	0,2754
J01DD52	CEFTAZIDIME AVIBACTAM			0,2583	0,5697
J01XA04	DALBAVANCINA	0,0028	0,0056	0,0098	0,0128
J01XX11	TEDIZOLID		0,0009	0,0005	0,0002

1.2 PROFILI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Gli isolati collezionati dai laboratori della rete SMART (Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana) nel 2019, relativi alle specie batteriche monitorate con profili di antibiotico-resistenza, da emocolture e da urinocolture sono stati 74.893; oltre a questi, il database contiene 541 isolati di *Candida* da emocoltura.

Tabella 4. Urinocolture e emocolture. Numero di pazienti, episodi e isolati (esclusi i replicati). Rete SMART, Toscana 2019

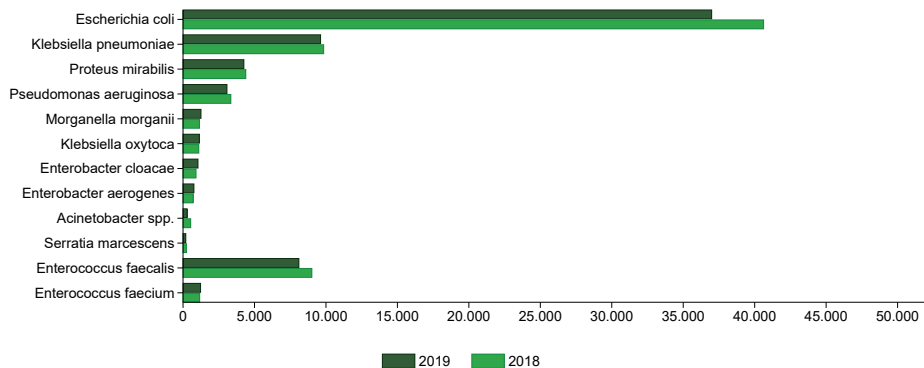
	Pazienti	Episodi	Isolati (esclusi replicati)
Urinocolture	55.829	56.985	67.948
Emocolture (comprese candidemie)	6.609	6.887	7.486

Tabella 5. Microrganismi monitorati

	Gram -	Gram +	Miceti
Urinocolture	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Acinetobacter spp</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	
Emocolture	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida spp</i>

Urinocolture

Le specie isolate più frequentemente nelle urinocolture sono *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ed *Enterococcus faecalis* (Figura 9). È necessario tener presente che tutti i laboratori della rete SMART operano in strutture ospedaliere, e conseguentemente la casistica microbiologica riguarda sia pazienti ricoverati che domiciliari.

Figura 8. Urinocolture, numerosità delle specie sorvegliate, Toscana 2018-2019, Fonte ARS-SMART

Rispetto al 2018 si rileva una riduzione del 7% del numero complessivo degli isolati. *Escherichia coli* rappresenta oltre la metà degli isolati (54% nel 2019). Le specie dei Gram – sono l'86% della casistica monitorata.

La tabella seguente rappresenta gli isolati del 2019 in confronto con l'anno precedente (Tabella 6).

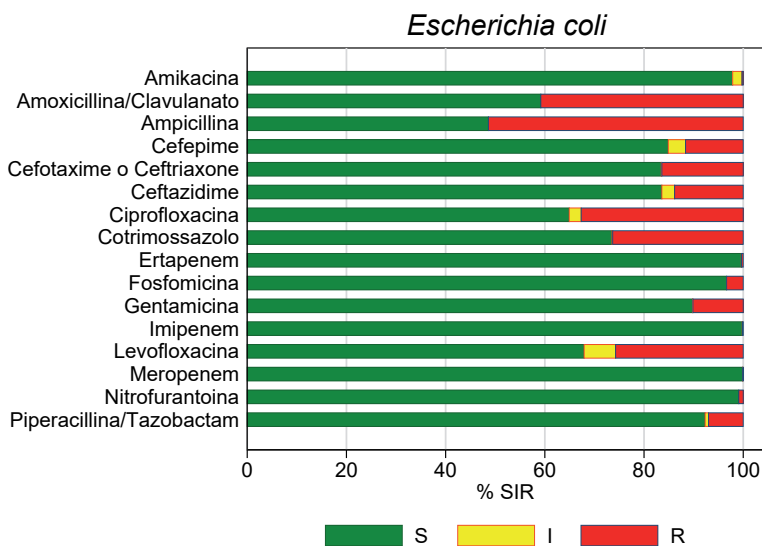
Tabella 6. Urinocolture, numerosità delle specie sorvegliate, Toscana 2018-2019, Fonte ARS-SMART

SPECIE	2019		2018	
	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	36991	54%	40624	56%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9623	14%	9838	13%
<i>Proteus mirabilis</i>	4256	6%	4389	6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3073	5%	3344	5%
<i>Morganella morganii</i>	1256	2%	1147	2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1140	2%	1102	2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1043	2%	908	1%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	760	1%	700	1%
<i>Acinetobacter spp.</i>	284	<1%	534	1%
<i>Serratia marcescens</i>	191	<1%	232	<1%
<i>Enterococcus faecalis</i>	8105	12%	9012	12%
<i>Enterococcus faecium</i>	1226	2%	1163	2%
TOTALE	67948	100%	72993	100%

Le resistenze più comuni per *Escherichia coli* sono verso ampicillina (51,4%), amoxicillina / clavulanato (40,8%), ciprofloxacina (32,7%) e levofloxacina (25,5%). Rispetto all'anno scorso si rileva un aumento delle resistenze per amoxicillina / clavulanato (+6,1%), e una riduzione delle resistenze verso l'ampicillina (-3,6%), ciprofloxacina (-2%) e levofloxacina (-5%). Tutte queste differenze risultano statisticamente significative ($p < 0,05$); i livelli di resistenza sono tali da sconsigliare l'uso empirico di tutte queste molecole nelle infezioni urinarie.

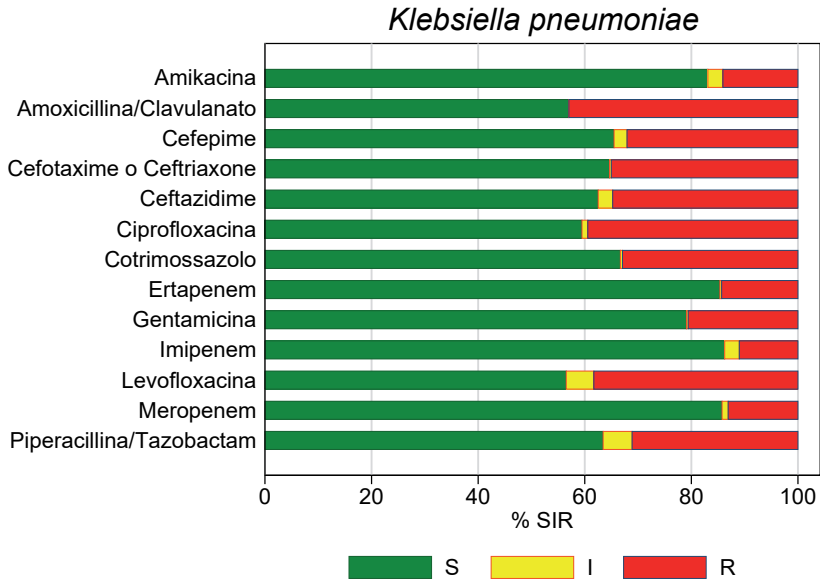
I livelli di resistenza per nitrofurantoina sono invece molto bassi (0,9% nel 2019; 1,1% nel 2018; $p < 0,05$), come quelli per fosfomicina (3,4% nel 2019; 4% nel 2018; $p < 0,05$). Permangono molto bassi anche i livelli di resistenza di *E. coli* verso molecole di uso ospedaliero, imipenem (0,1% nel 2019; 0,2% nel 2018; $p = ns$), ertapenem (0,4% nel 2019; 0,2% nel 2018; $p < 0,05$), amikacina (0,3% nel 2019; 0,5% nel 2018; $p < 0,05$) (Figura 9).

Figura 9. Profili di antibiotico sensibilità per *Escherichia coli*, urine, Toscana 2019, Fonte ARS-SMART



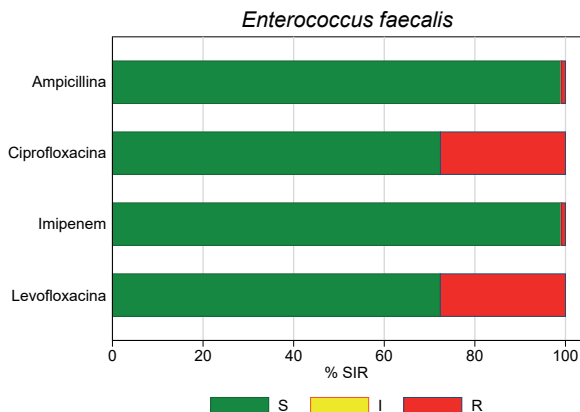
Per quanto riguarda le *Klebsiella pneumoniae* nelle urine, non si riscontrano livelli di resistenza inferiori al 10% per nessun antibiotico (Figura 10). La resistenza ai carbapenemici è compresa tra 10,9% per imipenem (15,4% nel 2018; $p < 0,05$), 13,8% per meropenem (14,7% nel 2018; $p = ns$) e 15,4% per ertapenem (13,8% nel 2018; $p < 0,05$).

Figura 10. Profili di antibiotico sensibilità per *Klebsiella pneumoniae*, urine, Toscana 2019, Fonte ARS-SMART



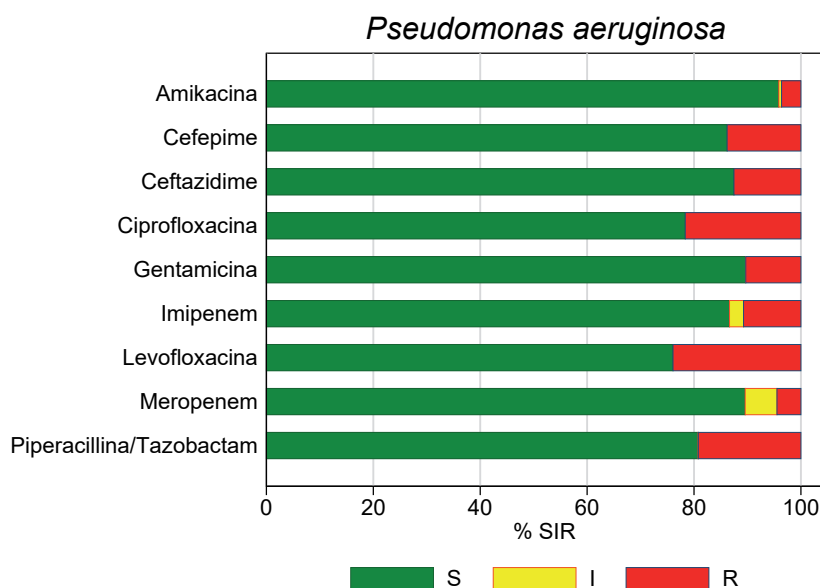
Il terzo batterio per frequenza isolato dalle urine è il Gram + *Enterococcus faecalis* (**Figura 11**), che risulta resistente ad ampicillina ed a imipenem solo nello 0,8% dei casi (per ampicillina 1% nel 2018; $p=ns$; per imipenem 0,9% nel 2018; $p=ns$). La specie risulta resistente ai fluorochinoloni in oltre $\frac{1}{4}$ dei casi: 27,6% sia per ciprofloxacina che per levofloxacina (per cipro 32,3% nel 2018; $p<0,05$; per levo 34,4% nel 2018; $p=ns$).

Figura 11. Profili di antibiotico sensibilità per *Enterococcus faecalis*, urine, Toscana 2019, Fonte ARS-SMART



Pseudomonas aeruginosa è presente nel 5% degli isolati da urine (**Figura 12**). Nel 2019 si riscontra una marcata riduzione delle resistenze agli aminoglicosidi, soprattutto amikacina (3,9%, mentre nel 2018 era 8,7%; $p < 0,05$) e in misura minore a gentamicina (10,9% nel 2019; 14% nel 2018; $p < 0,05$). Si riduce anche la resistenza a colistina (7,2% nel 2019; 10% nel 2018; $p < 0,05$), che però è stata testata in $\frac{1}{4}$ dei casi, ai carbapenemi (4,8% per meropenem, era 7,9% nel 2018; $p < 0,05$; 10,8% per imipenem, contro il 13,3% nel 2018; $p = ns$) e, in minor misura, alle cefalosporine (13,7% per cefepime, era 14,9% nel 2018; $p = ns$; 13% per ceftazidime, contro il 16% nel 2018; $p < 0,05$).

Figura 12. Profili di antibiotico sensibilità per *Pseudomonas aeruginosa*, urine, Toscana 2019, Fonte ARS-SMART



I profili di antibiotico-resistenza dettagliati per tutte le specie monitorate sono presenti nella sezione Atlante di IOZ del portale dati, con risorse scaricabili come cartine, grafici e dati.

Inoltre sul sito www.ars.toscana.it sono disponibili per il download i set di diapositive in formato .ppt, con ulteriori dettagli

Emocolture

Gli episodi di batteriemia e candidemia nei quali sono stati identificati microrganismi monitorati dalla rete SMART nel 2019 sono stati 6.887. Queste analisi hanno riguardato 6.609 pazienti e 7.486 isolati. Nel 35% dei casi è stato isolato un batterio Gram +, nel 58% un Gram- e nel 7% una specie di *Candida* (Tabella 7).

Escherichia coli è risultata la specie più frequente, con 2.503 isolamenti, un tasso di 67,1/100.000 abitanti, corrispondente al 33% del totale. Nel 2018 erano stati fatti 2.570 isolamenti.

Staphylococcus aureus è stato riscontrato in 1.312 casi, tasso 35,2/100.000 ab., corrispondenti al 18%; quasi lo stesso numero del 2018 (1.315).

Gli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* sono stati 1.172 (16% del totale), contro i 1.050 dell'anno scorso. Il tasso nel 2019 è pari a 31,4/100.000 ab.

Tra gli enterococchi, *E. faecalis* era presente in 696 casi (9%, erano 740 nel 2018), mentre *E. faecium* in 389 (5%, erano 370 nel 2018).

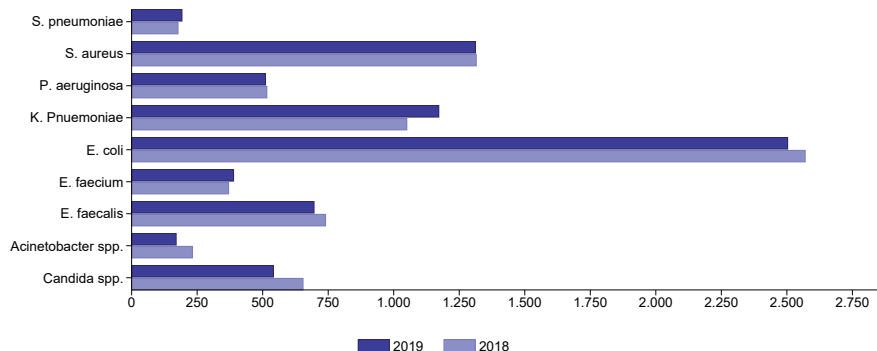
Pseudomonas aeruginosa è stata rilevata in 511 casi, corrispondenti al 7%; quasi lo stesso numero del 2018 (516).

Acinetobacter spp sembra essere diminuito in frequenza: infatti è stato diagnosticato in 170 emocolture (2%) contro i 232 casi del 2018.

Anche per quanto riguarda le specie di *Candida* si registra una riduzione nel 2019 (541 casi) rispetto all'anno precedente (654) (Figura 13).

Tabella 7. Numero di batteriemie e candidemie e tasso d'incidenza per 100.000 abitanti per isolato, Toscana 2019, Fonte ARS- SMART

ISOLATO		BATTERIEMIE	
		n	Tasso per 100.000 abitanti
GRAM +	<i>Staphylococcus aureus</i>	1312	35,18
	<i>Enterococcus faecalis</i>	696	18,66
	<i>Enterococcus faecium</i>	389	10,43
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	192	5,15
GRAM -	<i>Escherichia coli</i>	2503	67,11
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1172	31,42
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	511	13,70
	<i>Acinetobacter spp.</i>	170	4,56
	<i>Candida spp.</i>	541	14,51

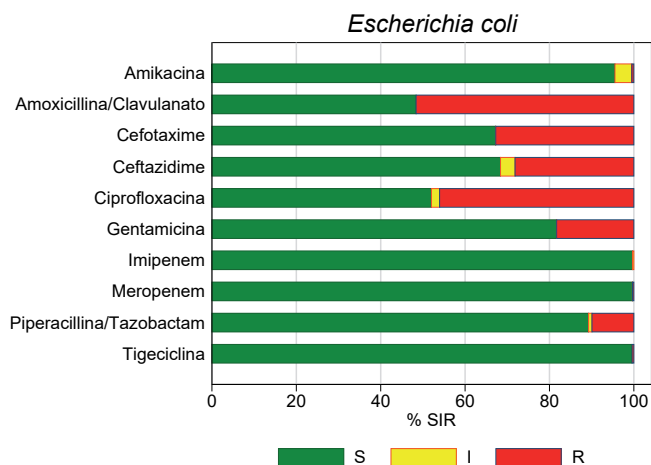
Figura 13. Numerosità delle specie analizzate, Toscana 2018 – 2019, Fonte ARS-SMART

Profili di resistenza di *Escherichia coli* nelle emocolture

Analogamente a quanto riscontrato nelle urinocolture, anche per gli isolati da sangue le resistenze a amoxicillina/clavulanato, ciprofloxacina e levofloxacina sono molto frequenti (**Figura 14**).

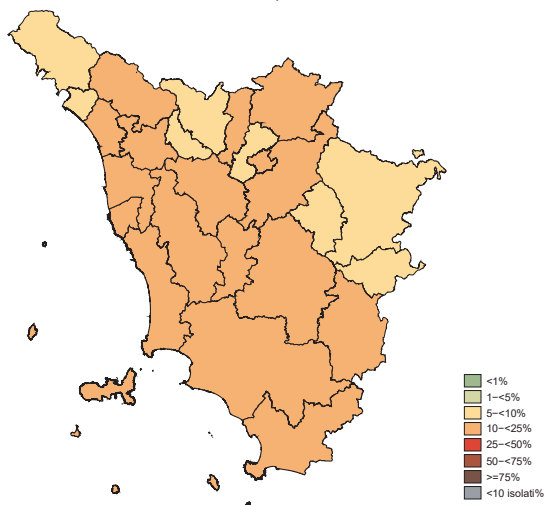
Per amoxicillina / clavulanato la percentuale di resistenze è aumentata a 51,5% (nel 2018 era 48,3%; $p < 0,05$), mentre per ciprofloxacina si riscontra una riduzione, anche se non statisticamente significativa (45,8% nel 2019; 48% nel 2018).

Nei confronti delle cefalosporine di III generazione i livelli di resistenza permangono alti, anche se si rileva un aumento della sensibilità sia per cefotaxime (32,8% di resistenza nel 2019; 37% nel 2018; $p < 0,05$) che per ceftazidime (28,2% nel 2019; 31,5% nel 2018; $p < 0,05$).

Figura 14. Profili di antibiotico sensibilità per *Escherichia coli*, batteriemie, Toscana 2019, Fonte ARS-SMART

La multiresistenza (MDR), ceppi di *E. coli* contemporaneamente resistenti a cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi, appare in diminuzione (13,2% nel 2019; 15,6% nel 2018; 17,2% nel 2017) anche se le percentuali riscontrate sono ancora più alte della media nazionale (11,4% nel 2018) ed europea (6,2% nel 2018).

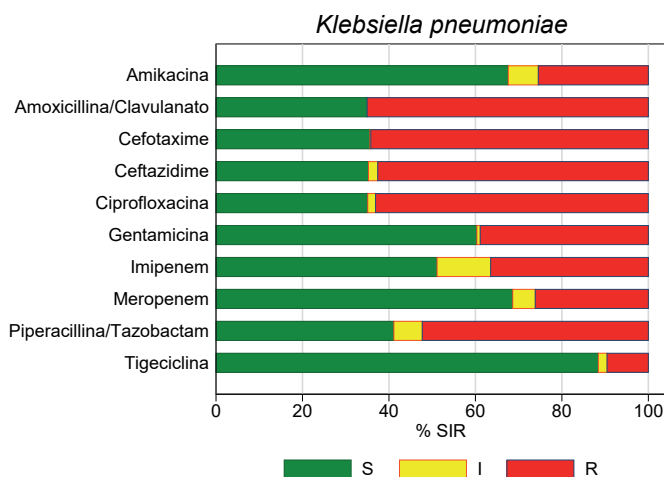
Figura 15. *Escherichia coli* multiresistente, Toscana 2019. Fonte ARS-SMART



Profili di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle emocolture

Rispetto a quanto riscontrato nelle urinocolture, gli isolati da sangue presentano maggiori percentuali di resistenza a tutti gli antibiotici testati (Figura 16).

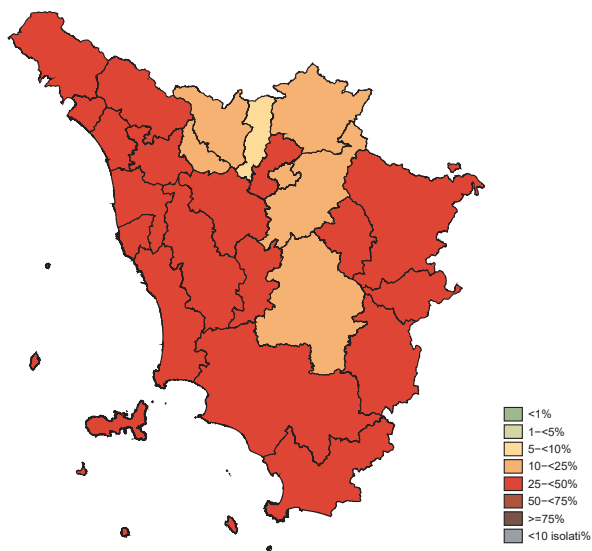
Figura 16. Profili di antibiotico sensibilità per *Klebsiella pneumoniae*, batteriemie, Toscana 2019, Fonte ARS-SMART



In particolare, per la resistenza ai carbapenemici si rilevano: imipenem 37,3% nel 2019; 27,4% nel 2018 ($p < 0,05$); meropenem 26,3% nel 2019; era 29,1% nel 2018 ($p = ns$).

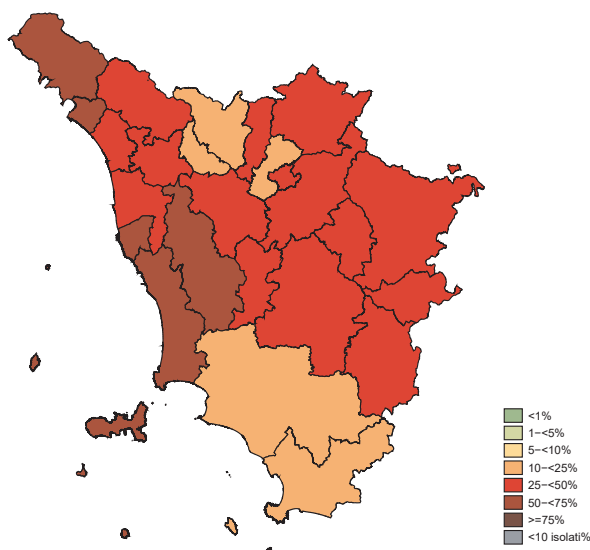
Complessivamente la resistenza ai carbapenemi torna a salire (anche per lo sviluppo della nuova variante NDM); nel 2019 il valore rilevato è del 33% (29,1% nel 2018; 35,5% nel 2017), contro il 26,8% della media nazionale 2018 e il 7,5% europeo, sempre del 2018 (**Figura 17**).

Figura 17. *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, Toscana 2019



Si rileva un aumento anche della resistenza alla tigeciclina, che resta comunque l'antibiotico più attivo tra quelli testati: 9,8% nel 2019, 6% nel 2018 ($p < 0,05$).

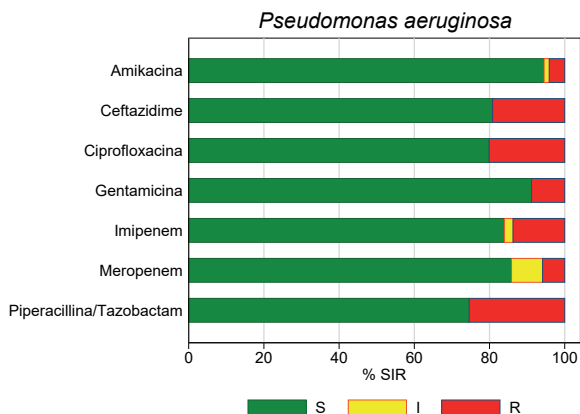
A completare il quadro, ancora preoccupante, rispetto alle resistenze in *Klebsiella pneumoniae* isolata dal sangue, si rileva un incremento della multiresistenza, ovvero la resistenza contemporanea a cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi, anche se con marcate differenze per le diverse aree geografiche (**Figura 18**). La condizione è presente nel 40,1% degli isolati del 2019, era il 33% nel 2018 e il 38,9% nel 2017: la media nazionale (2018) era 24,8% e quella europea (sempre 2018) 19,6%.

Figura 18. *Klebsiella pneumoniae* multi resistente, Toscana 2019

Profili di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle emocolture

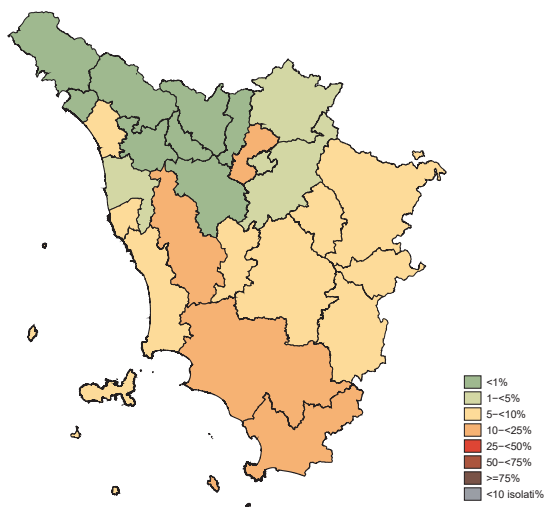
Negli isolati da sangue di *Pseudomonas aeruginosa* non si rilevano variazioni significative delle resistenze rispetto all'anno precedente.

Le maggiori resistenze si riscontrano verso piperacillina/tazobactam (25,2% nel 2019; 26,9% nel 2018), ciprofloxacina (20,1% nel 2019; 22,1% nel 2018) e ceftazidime (19,2% nel 2019; 17,4% nel 2018).

Figura 19. Profili di antibiotico sensibilità per *Pseudomonas aeruginosa*, batteriemie, Toscana 2019, Fonte ARS-SMART

Il fenomeno della multiresistenza, cioè la contemporanea resistenza ad almeno tre classi di antibiotici, tra piperacillina/tazobactam, cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi, appare controllato (**Figura 21**): si riscontra infatti nel 5,7% degli isolati del 2019 (8,7% nel 2018; 14,7% nel 2017), contro la media nazionale (2018) del 14,9% e quella europea (2018) del 12,8%.

Figura 20. *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, Toscana 2019



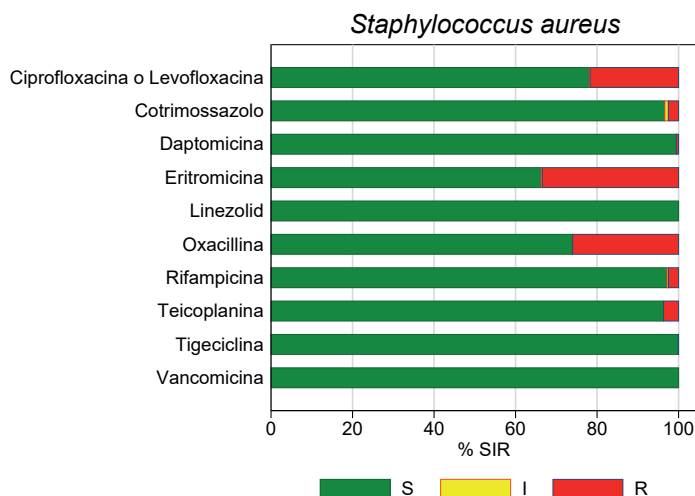
Profili di resistenza di *Staphylococcus aureus* nelle emocolture

Le resistenze di *Staphylococcus aureus* isolato da sangue verso fluorochinoloni e oxacillina mostrano una riduzione nel 2019 rispetto all'anno precedente.

Per ciprofloxacina e levofloxacina si passa dal 27% del 2018 al 21,7% del 2019 ($p < 0,05$), mentre la resistenza per oxacillina diminuisce da 30,8% a 26% ($p < 0,05$) (**Figura 21**).

Per tutti gli altri antibiotici testati non si rilevano variazioni significative rispetto all'anno precedente.

Figura 21. Profili di antibiotico sensibilità per *Staphylococcus aureus*, batteriemie, Toscana 2019, Fonte ARS-SMART



In particolare, la resistenza all'oxacillina ha sostituito in campo diagnostico la meticillina, e viene pertanto utilizzata per testare la meticillino-resistenza in *Staphylococcus aureus* (MRSA).

La frequenza di MRSA appare in riduzione in Toscana: 26% nel 2019; 30,8% nel 2018 e 2017; il dato è minore rispetto alla media nazionale di 34% (2018), ma superiore alla media europea di 16,4% (2018) (Figura 22).

Figura 22. *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) Toscana 2019

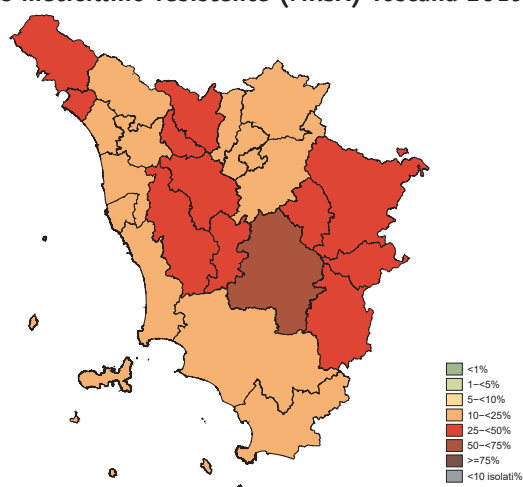


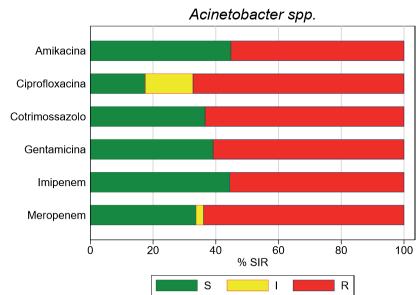
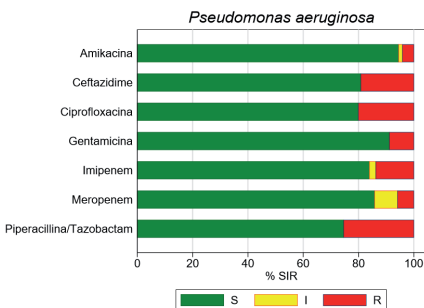
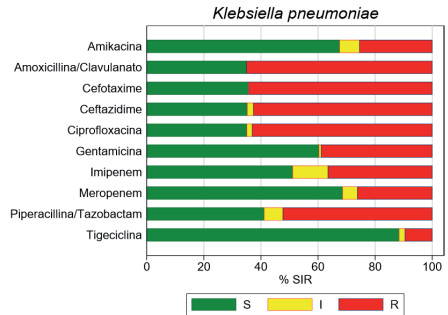
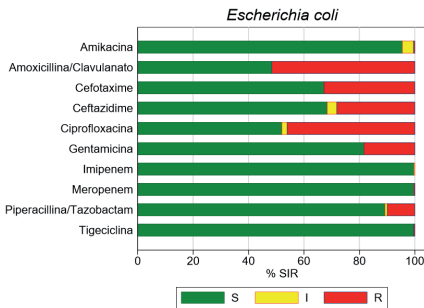
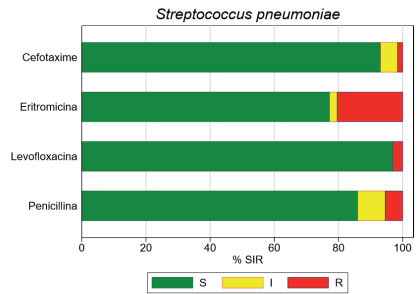
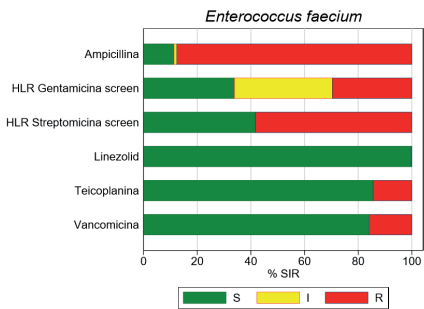
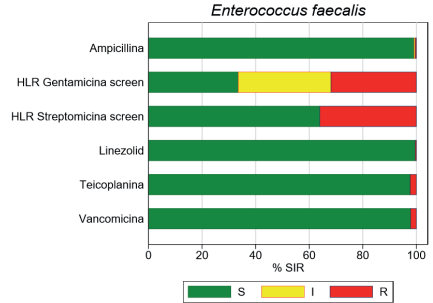
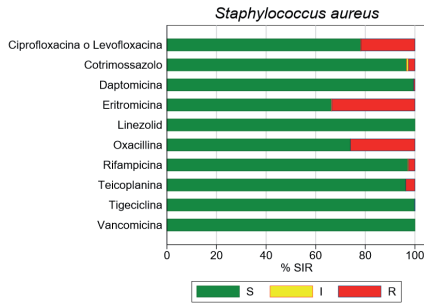
Tabella riepilogativa dei profili di resistenza monitorati, Toscana 2019-17

RESISTENZE	2019		2018		2017	
	N	%R	N	%R	N	%R
<i>S. aureus</i> - MRSA	1311	26,0%	1230	30,8%	1066	30,8%
<i>E. coli</i> - MDR	2298	13,2%	2535	15,6%	1950	17,2%
<i>E. coli</i> - fluorochinoloni	2502	45,8%	2292	48,0%	2023	51,0%
<i>E. coli</i> - cefalosporine III gen.	2463	32,8%	2482	37,0%	2021	39,0%
<i>K. pneumoniae</i> - MDR	1073	40,1%	1016	33,0%	784	38,9%
<i>K. pneumoniae</i> - fluorochinoloni	1168	63,1%	962	61,9%	767	65,4%
<i>K. pneumoniae</i> - cefalosporine III gen.	985	64,2%	957	61,5%	764	63,9%
<i>K. pneumoniae</i> - carbapenemi	908	33,0%	961	29,1%	767	35,5%
<i>P. aeruginosa</i> - MDR	474	8,6%	509	12,5%	395	17,5%
<i>P. aeruginosa</i> - carbapenemi	509	5,7%	496	8,7%	394	14,7%
<i>E. faecium</i> - Vancomicina	389	15,7%	350	23,1%	314	24,5%
<i>Acinetobacter spp.</i> - carbapenemi	169	63,9%	156	76,9%	186	78,0%

I profili di antibiotico-resistenza dettagliati per tutte le specie monitorate sono presenti nella sezione Atlante di IOZ del portale dati, con risorse scaricabili come cartine, grafici e dati.

Inoltre sul sito www.ars.toscana.it sono disponibili per il download i set di diapositive in formato .ppt, con ulteriori dettagli

Quadro riepilogativo degli isolati batterici da emocoltura monitorati, Toscana 2019





CAPITOLO 2

LA SORVEGLIANZA DELLE INFEZIONI DA ENTEROBATTERIACEE RESISTENTI AI CARBAPENEMI

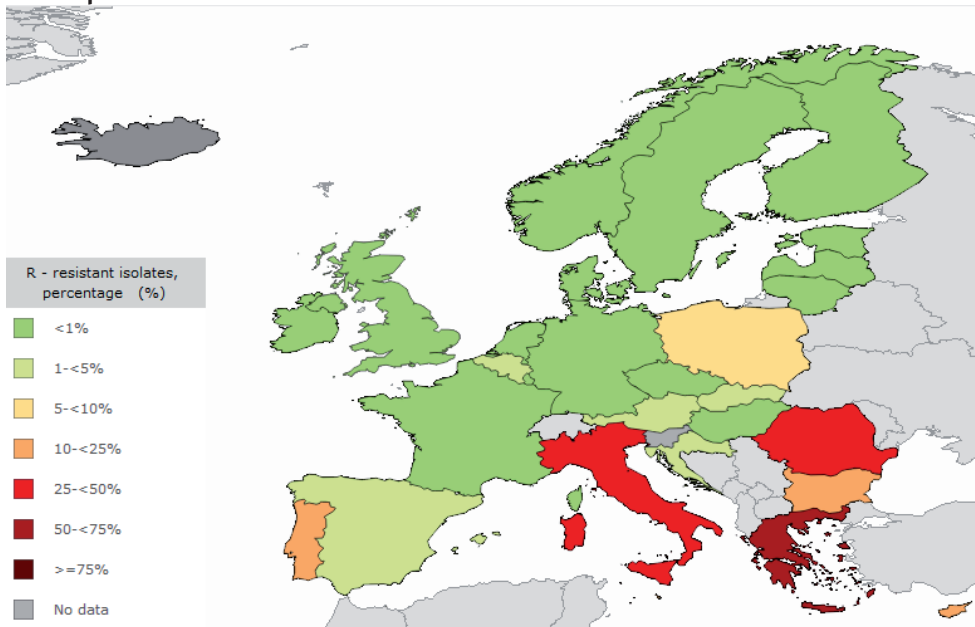
2. LA SORVEGLIANZA DELLE INFEZIONI DA ENTEROBATTERIACEE RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Le infezioni da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) e/o resistenti ai carbapenemi (CRE) sono diventate nel corso di pochi anni una concreta minaccia in sanità pubblica.

I CPE-CRE presentano una resistenza estesa alla maggior parte degli antibiotici e hanno la capacità di diffondersi rapidamente a livello delle strutture assistenziali e di causare infezioni invasive gravate da elevati tassi di letalità.

In Italia i CPE-CRE (rappresentati nella maggior parte dei casi da ceppi di *Klebsiella pneumoniae*) hanno iniziato a diffondersi in modo rapido su tutto il territorio nazionale dopo il 2009 e dal 2011, in ogni rilevazione annuale della rete di sorveglianza europea EARS-NET, la prevalenza dei CPE-CRE tra gli isolati di *Klebsiella pneumoniae* da infezioni invasive ha superato il 25% mentre la maggioranza degli altri Paesi europei, nell'ultima rilevazione del 2018, mostra valori inferiori al 5% o al 1% [1].

Figura 1 - Percentuale di isolati di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi in Europa nel 2018



La sorveglianza delle infezioni da CPE-CRE (nello specifico da ceppi di *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*) in Italia dal 2013 al 2019 è stata normata dalla Circolare ministeriale “Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)” [1] che prevedeva, in caso di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi o produttori di carbapenemasi, la trasmissione di una scheda di segnalazione alla Regione, al Ministero della Salute ed all’Istituto Superiore di Sanità (ISS). Tale sorveglianza è stata aggiornata ad inizio 2020 che prevede di raccogliere tutti i casi di batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) [2].

In **tabella 1** sono disponibili i dati 2017-2019 della Regione Toscana ed il dato nazionale 2018 elaborato dall’ISS [3].

Il numero assoluto di batteriemie da CPE-CRE in Toscana nel 2019 è in crescita rispetto ai valori 2018 e 2017. Rispetto al 2018 sono stati segnalati il 23% di casi in più. Come vedremo più avanti, le batteriemie causate da enterobatteri con meccanismo di resistenza New Delhi Metallo beta-lattamasi (NDM) sono una importante causa di questo aumento.

Analizzando la distribuzione dei casi per fasce d’età vediamo che l’aumento del numero di casi nel 2019 rispetto al 2018 è evidenziabile principalmente nella fascia 60-79 anni mentre le altre fasce di età mantengono numeri quasi identici. Confrontando il dato toscano 2019 con il dato nazionale 2018 vediamo che i casi toscani hanno un’età più avanzata (81.5% dei casi con età ≥ 60 anni, rispetto al dato italiano del 71.8%).

La distribuzione per sesso è tendenzialmente costante nel tempo a livello toscano ed in linea con il dato nazionale con quasi due terzi dei casi segnalati in pazienti di sesso maschile.

I luoghi dove più frequentemente hanno inizio i sintomi sono le strutture sanitarie, più raramente il domicilio ed ancor più raramente le strutture residenziali. La percentuale di pazienti che sviluppa sintomi in strutture sanitarie è meno elevata in Toscana (77%) che in Italia (86.1%).

I dati regionali 2018 e 2019 ed il dato nazionale individuano nelle infezioni da catetere venoso centrale o periferico e nelle infezioni delle vie urinarie le più frequenti origini di batteriemia insieme con l’origine primitiva (infezioni endogene in soggetti colonizzati). L’origine primitiva delle batteriemie è apparentemente meno frequente in Toscana (14.4%) che in Italia (21.9%) mentre una differenza in senso opposto è presente per le infezioni urinarie che sono l’origine del 28.2% delle batteriemie in Toscana e del 21.6% in Italia.

Il tipo di carbapenemasi è stata ricercata nel 46.5% e nel 81.6% dei casi in Regione Toscana nel 2018 e 2019, rispettivamente. Il dato italiano 2018 (63.8%) si colloca a metà fra i due valori.

Nel 2018 in Toscana la ricerca è stata effettuata mediante test genotipico nel 31.5% dei casi mentre nel 2019 tale percentuale è salita al 68.8%. In Italia nel 2018 la percentuale di indagini effettuata tramite test genotipico è stata del 44.1%, valore intermedio tra il dato toscano 2018 e quello 2019.

La diffusione di CPE-CRE con meccanismo di resistenza NDM è una importante causa della spinta a livello di Regione Toscana a ricercare il tipo di carbapenemasi e, più specificatamente, l'utilizzo dell'indagine genotipica nell'anno 2019.

Considerando insieme i casi confermati tramite test fenotipici e/o genotipici, la percentuale di casi con enzima di resistenza *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasi (KPC) in Toscana è stata il 91.3% (84/92) nel 2018 (94.3% in Italia nel medesimo anno) ed il 49.7% (99/199) nel 2019.

La quasi totalità dei casi restanti sia nel 2018 che nel 2019 presentavano l'enzima di resistenza NDM o un metallo-enzima per il quale non è stata effettuata un'indagine genotipica. Nel 2019 segnaliamo quattro casi con meccanismo di resistenza Verona integron-encoded metallo-beta-lattamasi (VIM) e un caso con oxacillinasi OXA-48.

Tabella 1. Caratteristiche dei casi di batteriemie da CPE-CRE Toscana 2017-2019, Italia 2018

	Toscana						Italia*	
	2017		2018		2019		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%
	181		198		244		2207	
Classe di età								
0-19	0	0,0	2	1,0	0	0,0	39	1,8
20-39	2	1,1	11	5,6	11	4,6	119	5,6
40-59	40	22,1	32	16,3	33	13,9	443	20,8
60-79	90	49,7	88	44,9	130	54,6	1033	48,5
80+	49	27,1	63	32,1	64	26,9	494	23,2
na	0		2		6		79	
Sesso								
Maschi	116	64,1	128	64,6	162	67,2	1418	65,2
Femmine	65	35,9	70	35,4	79	32,8	758	34,8
Missing	0		0		3		31	
^^								
Luogo inizio sintomi								
Ospedale	141	79,2	152	78,4	187	77,0	1848	86,1
Domicilio	30	16,9	32	16,5	48	19,8	252	11,7
Struttura residenziale	7	3,9	10	5,2	8	3,3	46	2,1
Missing	3		4		1		61	
Origine dell'infezione								
Catetere venoso centrale/ periferico	27	18,0	42	27,3	43	24,7	402	24,6
Infezione addominale	19	12,7	18	11,7	22	12,6	225	13,7
Infezione delle vie urinarie	35	23,3	39	25,3	49	28,2	353	21,6
Infezione della cute	2	1,3	7	4,5	9	5,2	37	2,3
Infezione della ferita chirurgica	3	2,0	4	2,6	4	2,3	35	2,1
Polmonite	31	20,7	16	10,4	20	11,5	153	9,3
Polmonite associata a ventilazione	5	3,3	1	0,6	2	1,1	74	4,5
Primitiva	28	18,7	27	17,5	25	14,4	358	21,9
Altro	18	9,9	21	12,0	16	8,4		
Missing	13		23		54			
	93		106		45		798	
Conferma								
Solo fenotipica	70	79,5	63	68,5	62	31,2	788	55,9
Genotipica	18	20,5	29	31,5	137	68,8	621	44,1

BIBLIOGRAFIA

1. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>
2. Ministero della Salute. Circolare ministeriale “Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di Carbapenemasi (CPE)”, 26 febbraio 2013 <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=45499&parte=1%20&serie=>
3. Circolare del Ministero, Indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) prot 1479 - 17 gen 2020.
4. Rapporto ISS “CPE, Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. I dati 2018”.



CAPITOLO 3

LA DIFFUSIONE DI NDM IN TOSCANA

3. LA DIFFUSIONE DI NDM IN TOSCANA

La metallo-beta-lattamasi New Delhi (NDM) è una carbapenemasi di classe B, che si caratterizza per la capacità di idrolizzare quasi tutti gli antibiotici della classe dei beta-lattamici, compresi quelli associati a nuovi inibitori delle beta-lattamasi disponibili, compresi quelli di più recente introduzione quali avibactam e vaborbactam. La sua diffusione pertanto rappresenta un importante problema di sanità pubblica[1]. Enterobacteriales resistenti alle carbapenemasi con meccanismo di resistenza NDM (NDM-CRE) sono state descritte per la prima volta in Svezia nel 2008 in un paziente proveniente dall'India e si sono gradualmente diffuse in Europa [2,3]. Recenti evidenze dalla letteratura riportano molteplici isolamenti di NDM-CRE in vari paesi Europei, confermando questa tendenza [4,5,6].

In Italia il primo isolamento di NDM-CRE è avvenuto a Modena nel 2009 e in seguito sono stati registrati casi sporadici, più frequentemente correlati a viaggi internazionali [7,8]. In Toscana a partire dalla fine del 2018 è stato osservato un aumento del numero degli isolati NDM-CRE.

Le dimensioni dell'aumento hanno portato l'ECDC a emettere il 4 giugno 2019 un Rapid Risk Assessment [9] e, da parte della Regione Toscana, l'istituzione di un Gruppo Tecnico e l'adozione del Decreto n. 12772 del 26 luglio 2019 "Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di *Enterobacteriales* produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi"[10].

Le azioni intraprese hanno incluso l'estensione degli screening per i pazienti ricoverati, con una ricerca attiva dei casi di colonizzazione/infezione. In particolar modo lo screening dei pazienti ricoverati o trasferiti è stato esteso a più tipologie di reparti rispetto a quanto praticato prima.

Sono state standardizzate e diffuse le modalità di gestione dei pazienti colonizzati/infetti, oltre alle modalità di raccolta e gestione dei dati epidemiologici, con un mandato all'Agenzia Regionale di Sanità per la realizzazione e gestione del database.

Sono stati considerati "CASI NDM" gli utenti delle strutture del SSR Toscano per i quali è stata confermata microbiologicamente la presenza di NDM CRE in materiali biologici quali: tamponi rettali di sorveglianza, emocolture, broncoaspirato, urine o altri campioni ottenuti per scopo diagnostico. Ai fini della valutazione clinica ed epidemiologica in pazienti con isolamento da più sedi è stata considerata quella clinicamente più rilevante (ad es. In caso di contemporanea positività dell'emocoltura e del tampone rettale è stata considerata più rilevante l'infezione ematica).

Ai fini del monitoraggio epidemiologico sono stati impostati una scheda di raccolta dati e un database regionale, comprendenti informazioni relative alle caratteristiche demografiche e cliniche del paziente, dei fattori di rischio e dei dati microbiologici.

I dati di laboratorio sono stati centralizzati presso l'ARS con cadenza settimanale per I campioni clinici e mensile per I campioni di screening, e analizzati per distribuzione temporale, geografica e caratteristiche della struttura di ricovero, mediante collegamento dei dati di microbiologia e delle segnalazioni con le SDO.

Una prima analisi dei casi relative al periodo Novembre 2018 – Ottobre 2019 è stata presentata su Eurosurveillance [11].

3.1 ANDAMENTO TEMPORALE E GEOGRAFICO

Nel periodo dal 1 novembre 2018 al 29 febbraio 2020 sono stati identificati 2270 casi con almeno un campione microbiologico positivo per NDM-CRE. In 1.846 pazienti (81,3%) il campione era costituito da un tampone rettale, in 146 (6,4%) da un'emocoltura (in un caso il paziente non era in regime di ricovero) e in 278 (12,2%) da altro campione clinico (**Figura 1**).

La maggior parte dei casi NDM-CRE (1902; 83,8%) e dei casi ricoverati (1712; 83,3%) si concentra nella Area vasta Nord-ovest, dove tutti i presidi ospedalieri hanno riportato almeno un caso (**Figura 2**). Nelle Aree vaste Centro e Sud-ovest sono stati segnalati un numero moderato di casi, rispettivamente 173 (7,6%) e 195 (8,6%), durante l'intero periodo.

I dati di laboratorio consentono di individuare nell'Area Vasta Nord-ovest un primo focolaio di casi di NDM-CRE nel mese di novembre 2018, seguito da un aumento nella segnalazione di casi dalla metà di dicembre 2018. La curva epidemica dell'Area vasta Nord-ovest descrive un picco iniziale nella metà di febbraio 2019, seguita da un ulteriore aumento nel mese di aprile 2019.

L'ampliamento della tipologia dei reparti in cui si esegue lo screening sistematico dei pazienti al momento del ricovero a partire dal mese di giugno 2019 sull'intero territorio regionale ha determinato un aumento nella identificazione dei casi NDM-CRE fino a settembre 2019 principalmente a carico dell'Area vasta Nord-ovest, e in misura marginale nelle altre Aree vaste (**Figura 2**). A quest'aumento di casi positivi tra i pazienti sottoposti a screening con tampone rettale, non corrisponde un aumento analogo nelle emocolture positive.

A partire dalla metà di ottobre 2019 si osserva una diminuzione nel numero di casi NDM-CRE segnalati, con particolare rilevanza per i tamponi rettali positivi. Tuttavia l'andamento mostra delle variazioni soprattutto nell'Area vasta Nord-ovest, riconducibili all'andamento dei ricoveri nel periodo natalizio, da indagare ulteriormente.

Figura 1. Curva epidemica dei casi di NDM-CRE per tipologia di campione, settimana di diagnosi, e tamponi eseguiti per mese, novembre 2018-febbraio 2020

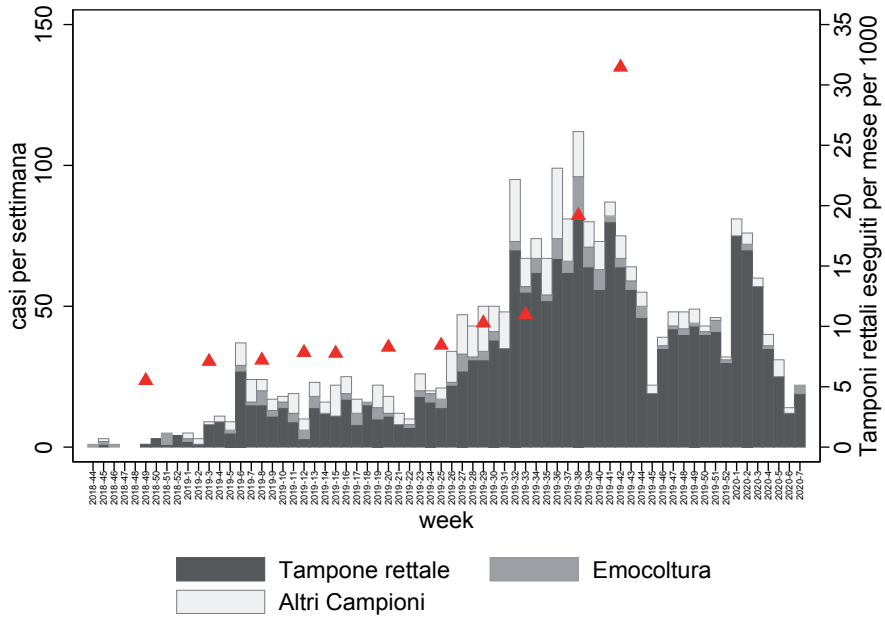
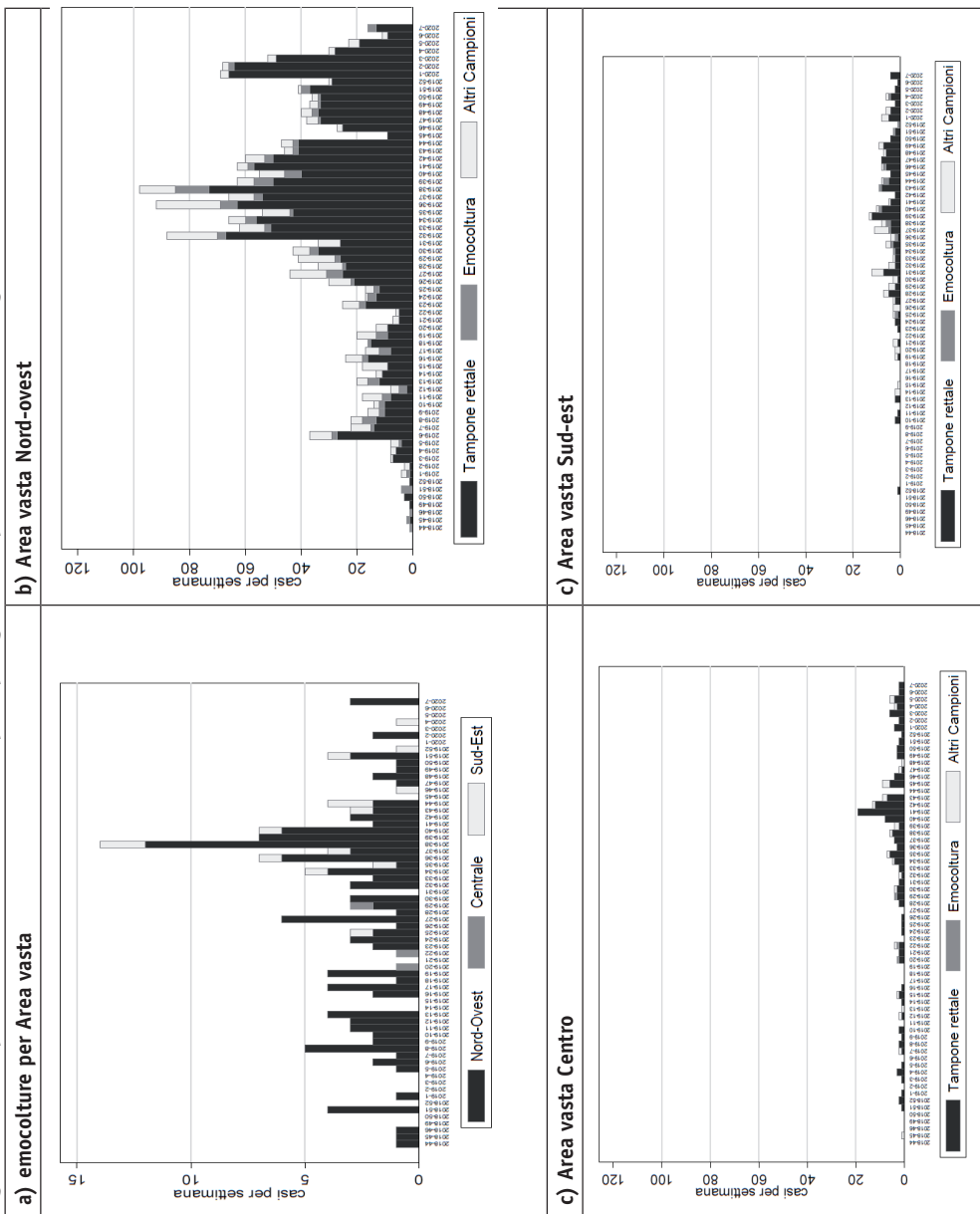


Figura 2. Curva epidemica dei casi di NDM-CRE per tipologia di campione, settimana di diagnosi, area vasta, novembre 2018-febbraio 2020



Caratteristiche microbiologiche

La distribuzione per organismo isolato mostra proporzione come *Klebsiella pneumoniae* rappresenti in assoluto la specie prevalente, attestandosi al 91% del totale degli isolati (**Tabella 1**). Non si osservano differenze di rilievo rispetto alla tipologia di campione analizzato, confermando quindi la maggiore circolazione di questo patogeno rispetto agli altri.

Tabella 1. Caratteristiche degli isolati microbiologici

Organismo	Totale	Tamponi rettali positivi	Emocolture positive	Altri campioni clinici positivi
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2069 (91,1)	1701 (92,1)	125 (85,6)	243 (87,4)
<i>Escherichia coli</i>	96 (4,2)	84 (4,6)	1 (0,7)	11 (4)
Altri NDM	105 (4,6)	61 (3,3)	20 (13,7)	24 (8,6)

Distribuzione per tipologia di struttura di ricovero

I casi di NDM-CRE segnalati nel periodo novembre 2018-febbraio 2020 sono attribuibili nella maggior parte a pazienti in regime di ricovero ordinario (2043; 90,0%), senza variazioni di rilievo tra le differenti aree vaste.

La maggior parte dei pazienti con positività riscontrata per NDM-CRE è stata registrata tra i degenti in reparti per acuti non di area critica (1484; 72,6%), senza differenze significative all'interno della regione.

La più alta incidenza per giornate di ricovero per le sole emocolture è stata riscontrata in AOU Pisana.

Tabella 2. Distribuzione dei casi di NDM-CRE per AREA VASTA, classificazione di caso, tipologia di struttura di degenza e reparto, novembre 2018-febbraio 2020

Area Vasta	Strutture	Numero di casi confermati (%)										tasso per 100.000 gg. di ricovero*
		per tipo di campione					per area di ricovero					
		Totale	Tamponi rettali	Emocolture	Altri campioni clinici	Area Critica	Altro reparto di degenza acuta	Area di LTC	N.D.	Emocolture positive		
Centro	AOU (1)	32	31 (96,9%)	1 (3,1%)	0 (0%)	77 (240,6%)	256 (800%)	4 (12,5%)	49 (153,1%)	14,66		
	H I livello (4)	88	82 (93,2%)	1 (1,1%)	5 (5,7%)	98 (111,4%)	815 (926,1%)	67 (76,1%)	15 (17%)	8,78		
	Altri (11)	34	32 (94,1%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	23 (67,6%)	160 (470,6%)	135 (397,1%)	13 (38,2%)	9,61		
	Ricoverati	154	145 (94,2%)	3 (1,9%)	6 (3,9%)	22 (14,3%)	117 (76%)	5 (3,2%)	10 (6,5%)	10,82		
	Territoriali	19	9 (47,4%)	0 (0%)	10 (52,6%)							
NO	AOU (1)	386	316 (81,9%)	54 (14%)	16 (4,1%)	5 (1,3%)	24 (6,2%)	0 (0%)	3 (0,8%)	0,28		
	H I livello (5)	995	850 (85,4%)	46 (4,6%)	99 (9,9%)	15 (1,5%)	71 (7,1%)	0 (0%)	2 (0,2%)	0,17		
	Altri (8)	331	255 (77%)	27 (8,2%)	49 (14,8%)	2 (0,6%)	22 (6,6%)	5 (1,5%)	5 (1,5%)	0,23		
	Ricoverati	1712	1421 (83%)	127 (7,4%)	164 (9,6%)	22 (1,3%)	117 (6,8%)	5 (0,3%)	10 (0,6%)	0,22		
	Territoriali	190	129 (67,9%)	1 (0,5%)	60 (31,6%)							
SE	AOU (1)	83	62 (74,7%)	7 (8,4%)	14 (16,9%)	11 (13,3%)	71 (85,5%)	0 (0%)	1 (1,2%)	3,65		
	H I livello (2)	16	10 (62,5%)	1 (6,3%)	5 (31,3%)	2 (12,5%)	12 (75%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0,00		
	Altri (13)	78	62 (79,5%)	7 (9%)	9 (11,5%)	4 (5,1%)	53 (67,9%)	21 (26,9%)	0 (0%)	2,55		
	Ricoverati	177	134 (75,7%)	15 (8,5%)	28 (15,8%)	17 (9,6%)	136 (76,8%)	22 (12,4%)	2 (1,1%)	2,03		
	Territoriali	18	9 (44,4%)	0 (0%)	10 (55,6%)							
Totale	Ricoverati	2043	1700 (83,2%)	145 (7,1%)	198 (9,7%)	237 (11,6%)	1484 (72,6%)	233 (11,4%)	89 (4,4%)	4,33		
	Territoriali	227	146 (64,3%)	1 (0,4%)	80 (35,2%)							
	Totale	2270	1846 (81,3%)	146 (6,4%)	278 (12,2%)							

3.2 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI E FATTORI DI RISCHIO

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso ed età, 1288 casi (58,6%) erano maschi e 911 (41,4%) femmine (per 71 pazienti il dato non era disponibile). La distribuzione per sesso rispetto alla tipologia di caso non mostra differenze significative per tipologia di caso.

L'età media era di 75 anni e la mediana 78 anni (IQR 61-95). Tuttavia, restringendo l'analisi ai soli casi di batteriemia, si osserva una diminuzione sia dell'età media (68), che mediana (71). Sono state registrate delle differenze nella distribuzione per età tra i due sessi (test di Kolmogorv-Smirnov): uomini (età media: 75 anni) - donne (età media: 80 anni).

Per 1.365 (60,1%) dei casi di NDM-CRE erano disponibili i dati relativi al ricovero. La distribuzione per tipologia di presidio ospedaliero di ricovero non mostra differenze significative con quanto riportato in **tabella 2**.

In un totale di 1.054 casi, pari al 77,3%, era presente in anamnesi un ricovero nei 12 mesi precedenti a quello in cui è stata verificata la positività a NDM-CRE. Di questi, 644 (61,1%) avevano avuto più di un episodio di ricovero nello stesso periodo.

In 532 (39%) dei pazienti con almeno un ricovero nei 12 mesi precedenti, risulta una diagnosi di infezione attribuita al ricovero precedente. Inoltre, 127 pazienti riportano una precedente diagnosi di sepsi.

Per 559 pazienti (di cui 513 in regime di ricovero) con almeno un campione microbiologico positivo nel periodo dal 31 gennaio 2019 al 22 aprile 2020 sono disponibili i dati dell'inchiesta epidemiologica.

Tra i 513 pazienti ricoverati, il 15,2% (78/513) proveniva da altre strutture di ricovero, inoltre nel 13,1% dei casi (67/513) la diagnosi di caso NDM è avvenuta dopo almeno un trasferimento intra-ospedaliero all'interno dello stesso ricovero. Per contro solo in 6 casi è stato registrato un viaggio all'estero nel periodo precedente la diagnosi.

Un numero limitato di individui (52; 12,3%) riportava di aver subito un'endoscopia nei sei mesi precedenti, mentre l'assunzione di terapia antibiotica risultava molto più frequente (327; 67,3%). Un numero marginale di individui (6; 1,4%) aveva una storia di viaggio all'estero. eventuali Riguardo ai precedenti ricoveri negli ultimi 6 mesi), 66 (13,7%) pazienti avevano una storia di ricovero in un reparto di terapia intensiva. L'esposizione a procedure invasive risultava invece variabile, con 14,2% (68) dei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica; 24,3% (117) a intervento chirurgico; e 65,9% (238) a catetere urinario.

Tabella 3. Distribuzione dei principali fattori di rischio, gennaio-22 aprile 2020, n=559

		Totale	Tamponi rettali positivi	Emocolture positive	Altri campioni clinici positivi
		559	490 (87,7)	28 (5)	41 (7,3)
Provenienza del paziente al momento del prelievo	Altro ospedale per acuti	37 (7,2)	36 (8)	1 (3,6)	0 (0)
	Cure intermedie	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)
	Domicilio	256 (49,9)	227 (50,3)	11 (39,3)	18 (52,9)
	RSA	31 (6)	27 (6)	2 (7,1)	2 (5,9)
	Riabilitazione	10 (1,9)	9 (2)	1 (3,6)	0 (0)
	Stesso ospedale, altro reparto	67 (13,1)	61 (13,5)	1 (3,6)	5 (14,7)
	Stesso ospedale, stesso reparto	95 (18,5)	79 (17,5)	9 (32,1)	7 (20,6)
	Non selezionato	16 (3,1)	11 (2,4)	3 (10,7)	2 (5,9)
Ricoveri nei 12 mesi precedenti	si	321 (64,1)	285 (64,6)	16 (57,1)	20 (62,5)
	no	180 (35,9)	156 (35,4)	12 (42,9)	12 (37,5)
	na	12	10	0	2
Endoscopie nei 6 mesi precedenti	si	52 (12,3)	46 (12,5)	3 (12,5)	3 (9,4)
	no	371 (87,7)	321 (87,5)	21 (87,5)	29 (90,6)
	na	90	84	4	2
Terapia antibiotica nei 6 mesi precedenti	si	327 (67,3)	290 (67,8)	17 (60,7)	20 (66,7)
	no	59 (12,1)	54 (12,6)	3 (10,7)	2 (6,7)
	non disponibile	100 (20,6)	84 (19,6)	8 (28,6)	8 (26,7)
	na	27	23	0	4
Terapia intensiva nei 6 mesi precedenti	si	66 (13,7)	52 (12,2)	6 (21,4)	8 (26,7)
	no	341 (70,6)	311 (73,2)	15 (53,6)	15 (50)
	non disponibile	76 (15,7)	62 (14,6)	7 (25)	7 (23,3)
	na	66	52	6	8
Ventilazione meccanica nei 6 mesi precedenti	si	68 (14,2)	60 (14,2)	5 (17,9)	3 (10,3)
	no	332 (69,2)	297 (70,2)	16 (57,1)	19 (65,5)
	non disponibile	80 (16,7)	66 (15,6)	7 (25)	7 (24,1)
	na	33	28	0	5
Intervento chirurgico nei 6 mesi precedenti	si	124 (25,6)	100 (23,5)	10 (35,7)	14 (46,7)
	no	286 (59,1)	267 (62,7)	10 (35,7)	9 (30)
	non disponibile	74 (15,3)	59 (13,8)	8 (28,6)	7 (23,3)
	na	29	25	0	4

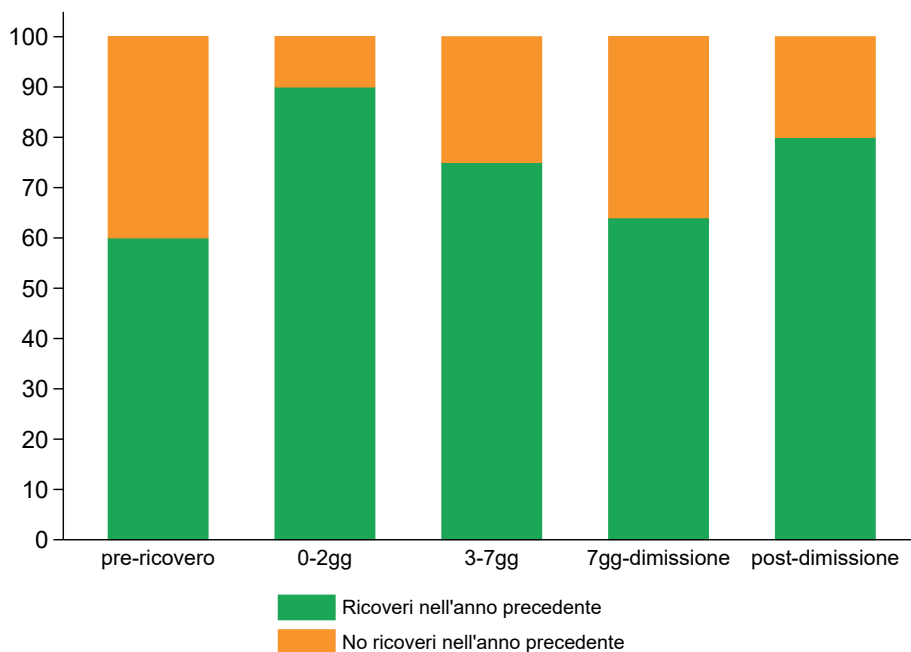
		Totale	Tamponi rettali positivi	Emocolture positive	Altri campioni clinici positivi
CVC nei 6 mesi precedenti	si	117 (24,3)	97 (22,9)	9 (33,3)	11 (35,5)
	no	275 (57,2)	252 (59,6)	10 (37)	13 (41,9)
	non disponibile	89 (18,5)	74 (17,5)	8 (29,6)	7 (22,6)
	na	32	28	1	3
Catetere urinario nei 6 mesi precedenti	si	238 (65,9)	208 (66,7)	15 (65,2)	15 (57,7)
	no	95 (26,3)	80 (25,6)	8 (34,8)	7 (26,9)
	non disponibile	28 (7,8)	24 (7,7)	0 (0)	4 (15,4)
	na	32	28	1	3
Viaggio all'estero nei 6 mesi precedenti	si	6 (1,4)	6 (1,6)	0 (0)	0 (0)
	no	437 (98,6)	380 (98,4)	27 (100)	30 (100)
	na	70	65	1	4

Per i casi di NDM-CRE di cui erano disponibili i dati relativi al ricovero (n=1365), è stato calcolato il tempo intercorso tra il ricovero e il primo campione microbiologico positivo. Per 16 pazienti la positività era stata rilevata in sede di pre-ospedalizzazione, mentre in 526 pazienti si è registrata una positività microbiologica per NDM-CRE durante i primi due giorni di ricovero. In questi casi l'acquisizione della colonizzazione (o infezione) può essere considerata precedente all'episodio di ospedalizzazione in esame. In **tabella 5** è descritta la distribuzione per tipologia del campione, dell'intervallo tra ammissione e primo campione positivo.

Tabella 4. Tempo all'isolamento positivo per tipologia di campione positivo, novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)

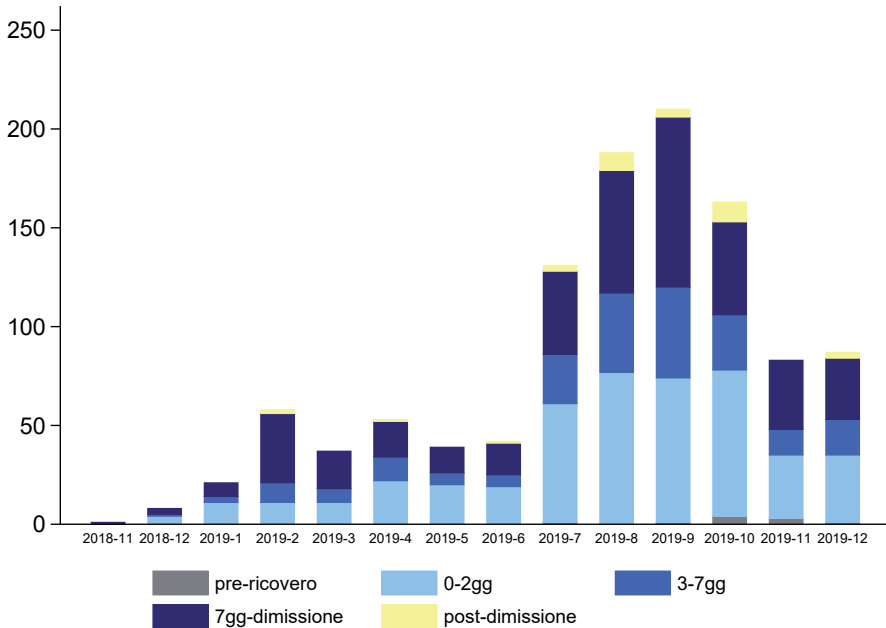
		Totale	Tamponi rettali positivi	Emocolture positive	Altri campioni clinici positivi
Tempo all'isolamento positivo	pre-ricovero	16 (1,2)	10 (0,9)	3 (2,9)	3 (2,2)
	0-2 gg	526 (38,5)	448 (39,9)	34 (33,3)	44 (31,7)
	3-7gg	259 (19)	215 (19,1)	12 (11,8)	32 (23)
	entro dimissione	511 (37,4)	415 (36,9)	49 (48)	47 (33,8)
	post-dimissione	53 (3,9)	36 (3,2)	4 (3,9)	13 (9,4)

In particolare, si osserva come il riscontro positivo entro i primi 2 giorni dall'ammissione, sia più frequente in pazienti con ricoveri nei 12 mesi precedenti all'episodio in studio (**Figura 3**).

Figura 3. Distribuzione del tempo trascorso tra ammissione e primo campione positivo per pazienti con/senza precedenti ricoveri, novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)

La **figura 4** presenta l'andamento temporale della distribuzione del tempo al primo isolamento positivo per i 1365 pazienti di cui il dato è disponibile. Si osserva che, anche in seguito all'aumento dei casi registrato dopo l'ampliamento del programma di screening (giugno 2019), il tempo trascorso tra l'ammissione e il primo campione positivo per NDM-CRE si distribuisce in maniera uniforme. Questo dato è indicativo di un'umentata sensibilità del sistema di screening sia al momento dell'ammissione, che durante il ricovero.

Figura 4. Distribuzione del tempo al primo isolamento positivo, novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)



3.3 ESITO CLINICO

Per 1.365 pazienti con almeno un risultato microbiologicamente positivo per NDM, ricoverati nel periodo novembre 2018-dicembre 2019, era disponibile l'informazione sull'esito del ricovero. In 229 casi (16, 8%) si è registrato il decesso durante il ricovero; se si considerano i decessi entro i 30 giorni dall'isolamento, questi si sono verificati in 348 pazienti, pari al 25,5%. Si osserva una maggiore letalità nei pazienti con un campione clinico positivo, rispetto a quelli con un tampone rettale positivo (**Tabella 6**).

Per 358 (31,5%) dei 1.136 dimessi, è stata registrata una riammissione entro 30 giorni dalla dimissione, di cui la metà per infezioni (184; 51,4%).

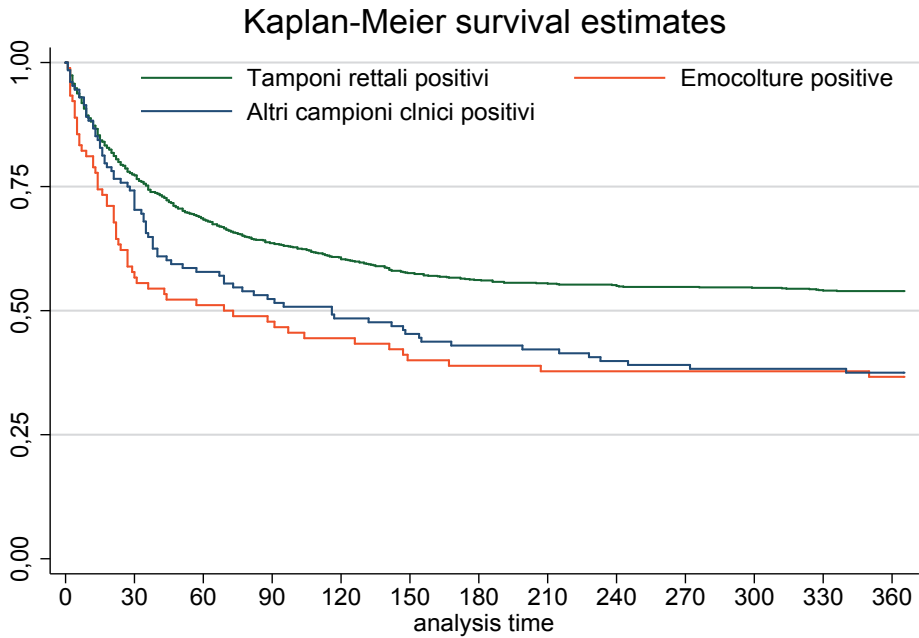
In **figura 5** vengono presentate le curve di sopravvivenza per i pazienti raggruppati in base alla tipologia del campione risultato positivo. Non si riscontrano differenze significative nella sopravvivenza dei pazienti rispetto alla tipologia di campione NDM-positivo (**Figura 5.a**), anche includendo nell'analisi la curva di sopravvivenza per i pazienti con KPC non-NDM (dati relativi ai ricoveri nel periodo 2017-2018) (**Figura 5.b**). Va però che i dati a nostra disposizione non consentono di identificare tutti i pazienti colonizzati che sviluppano la batteriemia e quindi non è possibile valutare la sopravvivenza per i pazienti solo colonizzati.

Tabella 5. Esito del ricovero per tipologia di campione positivo, novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365)

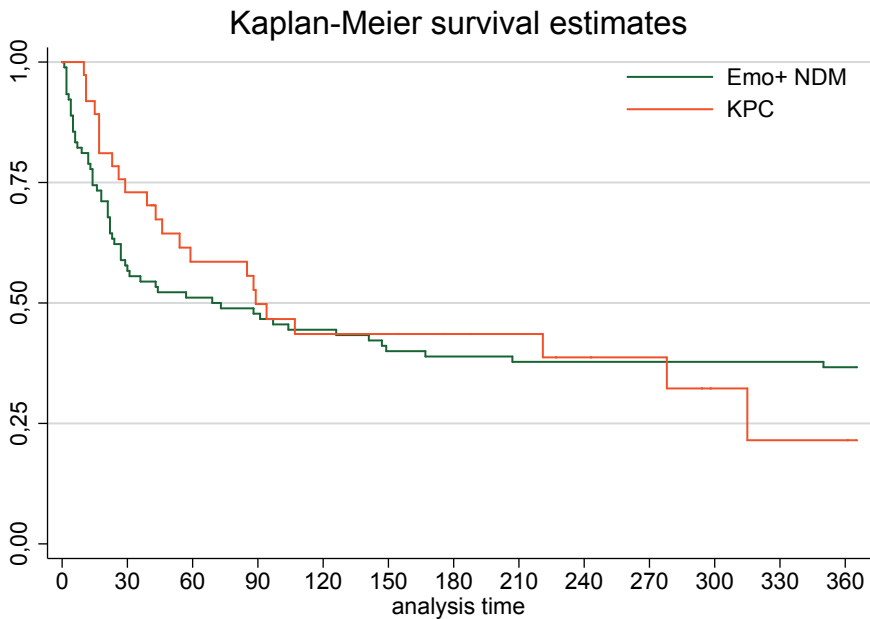
		Totale	Tamponi rettali positivi	Emocolture positive	Altri campioni clinici positivi
		1365	1124	102	139
		N (% su totale di colona)			
Decesso in ospedale	no	1136 (83,2)	963 (85,7)	67 (65,7)	106 (76,3)
	si	229 (16,8)	161 (14,3)	35 (34,3)	33 (23,7)
Decesso entro 30 giorni dall'isolamento	no	1017 (74,5)	862 (76,7)	60 (58,8)	95 (68,3)
	si	348 (25,5)	262 (23,3)	42 (41,2)	44 (31,7)
Riammissione entro 30 giorni	no	777 (68,5)	674 (70,1)	37 (55,2)	66 (62,3)
*dimessi in vita	si	358 (31,5)	288 (29,9)	30 (44,8)	40 (37,7)
	<i>di cui per infezioni</i>	184 (51,4)	149 (51,7)	15 (50)	20 (50)
	<i>di cui per sepsi</i>	66 (18,4)	53 (18,4)	6 (20)	9 (22,5)

Figura 5. Curve di sopravvivenza per tipologia di campione positivo, novembre 2018-dicembre 2019 (n=1365), e gennaio 2017-dicembre 2018 (n=1047)

Pannello a



Pannello b



BIBLIOGRAFIA

1. Wu W, Feng Y, Tang G, Qiao F, McNally A, Zong Z. NDM Metallo-β-Lactamases and Their Bacterial Producers in Health Care Settings. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:e00115-18. doi:10.1128/CMR.00115-18.
2. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, group the ES of C-PE (EuSCAPE) working. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance* 2015;20:30062. doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
3. D'Andrea MM, Venturelli C, Giani T, Arena F, Conte V, Bresciani P, et al. Persistent carriage and infection by multidrug-resistant *Escherichia coli* ST405 producing NDM-1 carbapenemase: report on the first Italian cases. *J Clin Microbiol* 2011;49:2755–8. doi:10.1128/JCM.00016-11.
4. Baraniak A, MacHulska M, Zabicka D, Literacka E, Izdebski R, Urbanowicz P, et al. Towards endemicity: Large-scale expansion of the NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 lineage in Poland, 2015–16. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:3199–204. doi:10.1093/jac/dkz315.
5. Politi L, Gartzonika K, Spanakis N, Zarkotou O, Poulou A, Skoura L, et al. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece: evidence of a widespread clonal outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2197–202. doi:10.1093/jac/dkz176.
6. Ludden Catherine, Lötsch Felix, Alm Erik, Kumar Narender, Johansson Karin, Albiger Barbara, Huang Te-Din, Denis Olivier, Hammerum Anette M, Hasman Henrik, Jalava Jari, Räsänen Kati, Dortet Laurent, Jousset Agnès B, Gatermann Sören, Haller Sebastian, Cormican Martin, Brennan Wendy, Del Grosso Maria, Monaco Monica, Schouls Leo, Samuelsen Ørjan, Pirš Mateja, Cerar Tjaša, Oteo-Iglesias Jesús, Pérez-Vázquez Maria, Sjöström Karin, Edquist Petra, Hopkins Katie L, Struelens Marc J, Palm Daniel, Monnet Dominique L, Kohlenberg Anke. Cross-border spread of blaNDM-1- and blaOXA-48-positive *Klebsiella pneumoniae*: a European collaborative analysis of whole genome sequencing and epidemiological data, 2014 to 2019. *Euro Surveill.* 2020;25(20):pii=2000627.
7. Istituto Superiore di Sanità. AR-ISS, Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza I dati 2018. Rome, Italy: 2019.
8. [Gaiani P, Ambretti S, Berlingeri A, Cordovana M, Farruggia P, Panico M, et al. Outbreak of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in northern Italy, July to August 2011. *Eurosurveillance* 2011;16:20027. doi:10.2807/ese.16.47.20027-en.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019. n.d.
10. Regione Toscana. Decreto nr.12772 del 26.07.2019 “Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di Enterobacterales produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi.” 2019.
11. [Tavoschi L](#), [Forni S](#), [Porretta A](#), [Righi L](#), [Pieralli F](#), [Menichetti F](#), [Falcone M](#), [Gemignani G](#), [Sani S](#), [Vivani P](#), [Bellandi T](#), [Tacconi D](#), [Turini L](#), [Toccafondi G](#), [Privitera G](#), [Lopalco P](#), [Baggiani A](#), [Gemmi F](#), [Luchini G](#), [Petrillo M](#), [Roti L](#), [Pezzotti P](#), [Pantosti A](#), [Iannazzo S](#), [Mechi MT](#), [Rossolini GM](#), on behalf of the [Tuscan Clinical Microbiology Laboratory Network](#). Prolonged outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE), Tuscany, Italy, 2018 to 2019. [Euro Surveill.](#) 2020;25(6):pii=2000085.



CAPITOLO 4

SEPSI NEI BAMBINI: PAZIENTI, ISOLAMENTI E PROFILI DI RESISTENZA

4. SEPSI NEI BAMBINI: PAZIENTI, ISOLAMENTI E PROFILI DI RESISTENZA

La sepsi è una sindrome clinica grave e rappresenta ad oggi una delle principali cause di mortalità e morbilità nel paziente pediatrico. Essa è definita come “una disfunzione d’organo potenzialmente letale causata da una risposta disregolata dell’organismo alla presenza di un’infezione”, mentre lo shock settico viene definito come “un sottogruppo della sepsi in cui le anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche sottostanti sono associate a un rischio maggiore di mortalità rispetto alla sola sepsi”.

Tutti i microrganismi (batteri, virus, funghi, parassiti) possono potenzialmente causare la sepsi, tuttavia, soprattutto in età pediatrica, il tipo di agente eziologico responsabile dell’infezione varia notevolmente in funzione di alcuni fattori quali l’età del bambino, la presenza di eventuali comorbidità e fattori di rischio dell’ospite e il *setting* di insorgenza.

La sepsi neonatale precoce (*early onset sepsis*, EOS) insorge entro le prime 72 h ed è causata da microrganismi trasmessi in gravidanza o durante il parto (streptococchi gruppo B, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Listeria monocytogenes*) mentre la forma tardiva (*late onset sepsis*, LOS), che insorge solitamente dopo le prime 72h, dipende dal contatto con microrganismi presenti nell’ambiente esterno, sia esso ospedaliero o comunitario (*Coagulase Negative Staphylococci*, *Staphylococcus aureus*, batteri Gram negativi, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*).

Nelle età successive, la sepsi pediatrica presuppone generalmente l’esistenza di un focolaio infettivo primitivo e i patogeni maggiormente responsabili sono la *N. meningitidis*, lo *S. pneumoniae*, l’*H. influenzae*, batteri Gram negativi e *Staphylococcus* spp.

A causa della mancanza di un *gold standard* per la diagnosi e dall’estrema variabilità del quadro clinico, le indagini microbiologiche sono fondamentali sia per stabilire una diagnosi eziologica che per impostare una terapia antibiotica empirica e successivamente mirata. È inoltre fondamentale, ai fini di un corretto avvio della terapia antibiotica iniziale ad ampio spettro, conoscere l’epidemiologia dei patogeni circolanti e i pattern di antibiotico-resistenza.

È stata quindi valutata l’epidemiologia dei microrganismi isolati dalle emocolture di bambini con età compresa tra gli 0-14 anni dimessi dalle strutture ospedaliere della Toscana con diagnosi di sepsi e shock settico ai fini di valutarne i profili di suscettibilità antibiotica.

RISULTATI

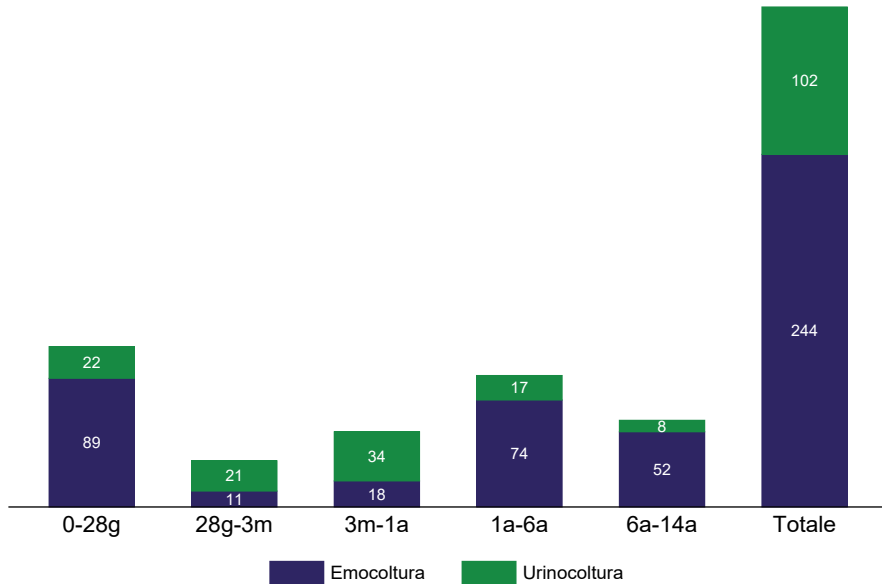
Nel periodo in esame sono stati identificati 753 pazienti su un totale di 914 ricoveri con diagnosi di sepsi/shock settico. La distribuzione distinta in fasce d'età è riportata in **tabella 1**. Considerando tutti i ricoveri della regione Toscana, la proporzione di ricoveri complessiva per sepsi/shock settico è stata del 0,6%.

Tabella 1. Distribuzione dei ricoveri per sepsi/shock settico e dei soggetti per classe di età e sesso, Toscana 2017-2018

	Bambini n (%)	Ricoveri n (%)
≤ 28 gg (Maschi)	273 (36,2%) 158 (57,8%)	308 (33,7%)
28 gg - ≤ 3 mesi (Maschi)	64 (8,5%) 39 (69,9%)	79 (8,6%)
3 mesi - ≤ 1 anno M	83 (11%) 46 (55,4%)	104 (11,4%)
> 1 anno - ≤ 6 anni (Maschi)	216 (28,7%) 115 (53,2%)	273 (29,9%)
> 6 anni - ≤ 14 anni (Maschi)	117 (15,5%) 63 (53,8%)	150 (16,4%)
Totale (Maschi)	753 (100%) 421 (55,9%)	914 (100%)

Nel 26,7% (244/914) dei ricoveri è stata rilevata un'emocoltura positiva. Considerando anche le urinocolture positive isolate in corso di sepsi (102/914) la proporzione dei ricoveri con diagnosi eziologica confermata microbiologicamente è stata del 37,8% (346/914). Tra i ricoveri totali, 213 (23,3%) erano avvenuti in strutture ospedaliere di terzo livello.

La distribuzione degli esami colturali positivi (emocoltura o urinocoltura) suddivisi per classe d'età è riportata in **figura 1**.

Figura 1. Distribuzione degli esami culturali positivi per età, Toscana 2017-2018

La durata della degenza nei bambini con diagnosi di sepsi/shock settico è stata di 7 giorni (IQR:4-16), significativamente inferiore nei bambini nei quali non era disponibile l'esito di una emocoltura (6 giorni (IQR: 3-6) giorni *vs.* 18,5 giorni (IQR: 10-43), $p < 0.0001$). I neonati sono risultati la classe d'età con la degenza più elevata.

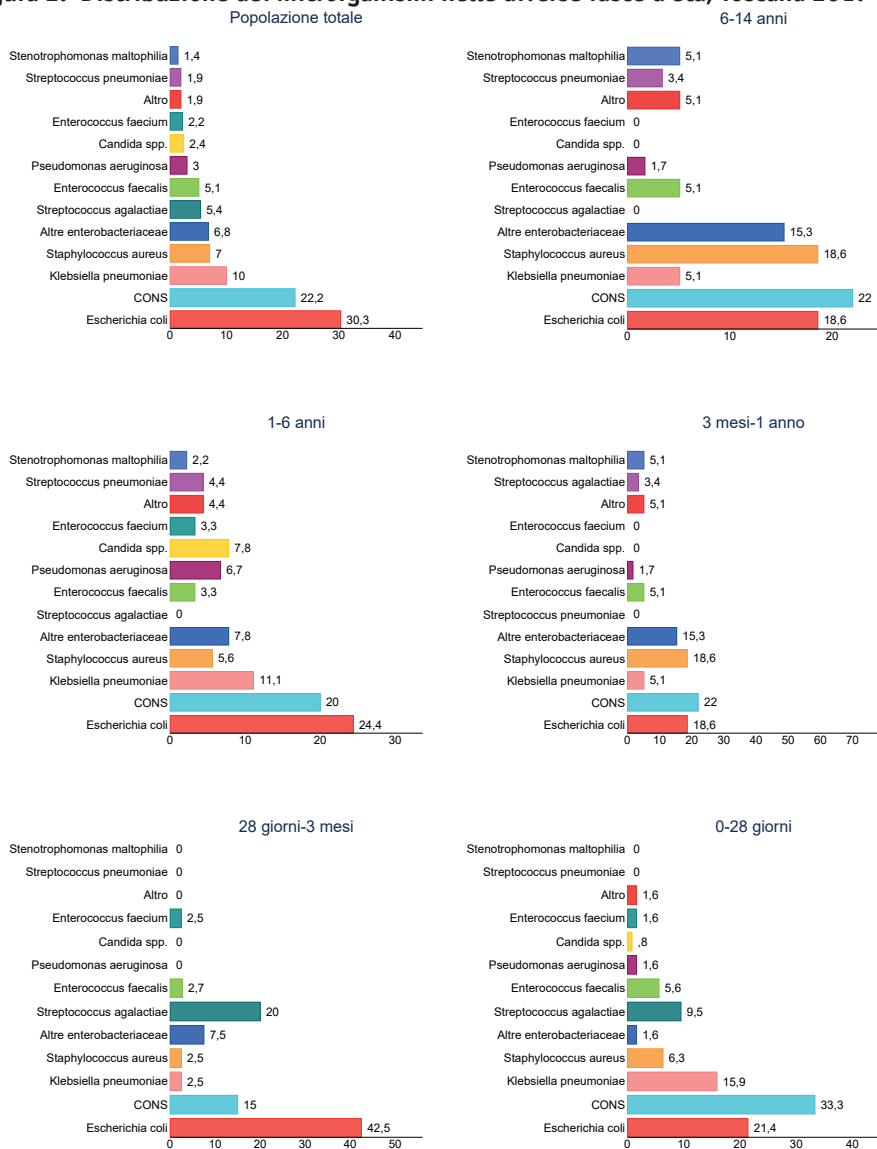
Ventotto pazienti con diagnosi di sepsi/shock settico sono deceduti (3,06%), di cui il 43,4% in epoca neonatale. Circa un quinto dei bambini sono stati ricoverati in terapia intensiva (21,3%), di cui il 70,2% nei primi 28 giorni di vita.

Microrganismi isolati

Nel periodo in esame sono stati isolati in totale 370 microrganismi su 244 emocolture e 102 urino-colture effettuate durante il ricovero per sepsi/shock settico.

Il microrganismo più frequentemente isolato, indipendentemente dall'età del soggetto, è stato *E. coli* con 112 casi totali (30,3%). Nella **figura 2** è riportata la distribuzione in percentuale degli isolati in relazione alle fasce d'età.

Figura 2. Distribuzione dei microrganismi nelle diverse fasce d'età, Toscana 2017-2018



Profili di antibiotico-resistenza

Per ciascun patogeno isolato all'emocoltura sono stati esaminati i profili di farmacoresistenza (**Figura 3**).

Per quanto riguarda lo *S. pneumoniae* circa il 40% degli isolati ha mostrato una sensibilità intermedia alla penicillina con il 25% degli isolati resistenti ai macrolidi.

Circa il 45% dei ceppi di *E. coli* sono risultati resistenti ad amoxicillina-acido clavulanico, oltre il 20% a piperacillina/tazobactam, circa il 15% alle cefalosporine e circa il 10% alla gentamicina. Nessun ceppo è risultato resistente ai carbapenemi.

Riguardo *P. aeruginosa*, il 40% degli isolati sono risultati resistenti sia al ceftazidime, che a piperacillina/tazobactam ed hanno mostrato una sensibilità intermedia ai carbapenemi.

I ceppi di *S. aureus* sono risultati resistenti all'oxacillina in circa il 35%. Per *K. pneumoniae* sono stati identificati livelli estremamente elevati (oltre il 60%) di resistenza alle cefalosporine, ad amoxicillina/acido clavulanico, e di oltre il 50% alla gentamicina.

Figura 3. Profili di resistenza dei microrganismi isolati



Conclusioni

I microrganismi isolati nel periodo neonatale (CoNSstafilococchi coagulasi – negativi o CoNS, *E. coli*, *K. pneumoniae*) nei bambini toscani sono in linea con la letteratura internazionale. In particolare *E. coli* era il patogeno più frequentemente isolato nel primo anno di vita.

I ceppi di *E. coli* isolati sono risultati resistenti ad amoxicillina-acido clavulanico in oltre il 30% dei casi e nel 10% circa alla gentamicina, suggerendo cautele nell'utilizzo empirico di una tale associazione nella sepsi in questa fascia di età.

Per quanto riguarda lo pneumococco, agente etiologico frequente nelle sepsi di comunità nel bambino oltre il primo anno di vita, i risultati confermano l'elevata resistenza di tale patogeno ai macrolidi, confermando la necessità di non utilizzare antibiotici di tale classe nella terapia delle infezioni delle vie aeree nei bambini, per la possibilità di favorire infezioni invasive da pneumococchi non suscettibili alla terapia con questa classe di antibiotici.

Bibliografia

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810.
- Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattman P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med* 2018;6: 223–30.
- Woll C, Mark I, Neumann MD, et al. Epidemiology of invasive bacterial infection in infants <60 days old treated in Emergency Departments. *J Ped* 2018;200:20-17.



CAPITOLO 5

SEPSI E FINE VITA

5. SEPSI E FINE VITA

Ancora oggi non si è compreso come trattare nel miglior modo possibile il paziente che si trova ad affrontare la fase terminale della propria vita, sia che questi ci arrivi dopo una storia di **malattia oncologica** che **cronica**.

Dove con il termine “trattare” intendiamo non solo fornire assistenza medica ma anche assistenza che pensi in termini etici, come ad esempio il rispetto dei desideri espressi dal paziente.

Recenti analisi condotte da ARS [1] ci informano che la realtà dell’assistenza nel fine vita in Toscana non solo è tardiva (ultimi 3 giorni) e poco pianificata ma risulta ancora centrata sull’ospedale, addirittura incrementata dal 2015 al 2018, soprattutto per gli accessi in pronto soccorso, che sono passati dal 61,1% del 2015 al 69,7% del 2018. Gli **interventi di supporto vitale intensivo**, seppur diminuiti, restano comunque riservati ad una quota molto alta di pazienti (27,4% nel 2015 vs 18,2% nel 2018). Quasi la metà di questa popolazione decede in ospedale (48,7% nel 2018).

Nel 2018, tra coloro che hanno avuto una storia clinica di malattia oncologica oppure una malattia oncologica in concomitanza di una cronica, il ricorso alla chemioterapia a 30 giorni dal decesso riguarda il 5% dei casi. Invece l’andamento di quelli che iniziano un nuovo trattamento chemioterapico nell’ultimo mese è pari al 3%. La percentuale di pazienti che hanno fatto ricorso all’Hospice nell’ultimo mese di vita riguarda il 16,6% dei pazienti oncologici e solo dell’1,7% tra i pazienti con malattia cronica.

Il **paziente oncologico** per la sua particolare condizione clinica necessita di un approccio multidisciplinare nella gestione delle cure. E’ un paziente complesso poiché nel suo percorso terapeutico può incontrare problematiche cliniche che complicano il trattamento chemioterapico o radioterapico. In corso di terapia l’insorgenza di neutropenia e di infezioni che possono essere a partenza da vari distretti rappresentano alcune delle principali complicanze. La necessità di utilizzare *device* vari nella loro gestione giornaliera (es. cateteri venosi centrali, catetere vescicale) aumenta ulteriormente il rischio di infezione e comparsa dei sintomi in qualunque fase della malattia. Le infezioni sono causa di rinvii del trattamento e a volte anche di morte. In particolare, in considerazione del fatto che spesso il malato di tumore è un paziente “immunocompromesso”, le infezioni possono assumere caratteristiche cliniche e/o eziologiche particolari che necessitano di attenzioni specifiche. Nel cancro le cellule maligne agiscono ‘bloccando’ la risposta immunitaria e continuano a replicarsi, mentre normalmente se un germe invade l’organismo, il sistema immunitario si attiva per

eliminare il corpo estraneo e successivamente si “spegne”. Di seguito sono riportati le tipologie di germi di più frequente riscontro nei pazienti oncologici.

<i>Sede</i>	<i>Patogeni più frequenti</i>
Polmone	<i>Pseudomonas aeruginosa, Pneumococco, Streptococcus alfa-emolitico, Acinetobacter sp</i>
Addome	<i>Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Clostridium sp, Enterococcus sp, Klebsiella sp</i>
Urogenitale	<i>Escherichia coli, Klebsiella sp, Pseudomonas aeruginosa</i>
Tessuti molli	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus alfa-emolitico</i>
Catetere venoso centrale	<i>Staphylococchi coagulasi-negativi, Corynebacterium, Candida albicans, Candida tropicalis</i>
Altro	<i>Staphylococchi coagulasi-negativi, Escherichia coli, Enterococcus sp</i>

Pazienti con **insufficienza cardio-respiratoria** cronica o **BPCO** con progressione della malattia polmonare verso uno stadio terminale, nella loro evoluzione presentano un aumento degli accessi al pronto soccorso o dei ricoveri per infezioni polmonari e/o insufficienza respiratoria o aumento delle visite a domicilio del medico di famiglia con necessità di terapie antibiotiche ripetute nelle fasi di riacutizzazione e prima dei ricoveri in ospedale. I pazienti con malattia respiratoria cronica sono caratterizzati da una condizione infiammatoria cronica dovuta al persistente accumulo di cellule immunitarie innate e adattive nelle vie respiratorie accompagnato ad un coinvolgimento infiammatorio sistemico. Paradossalmente questi pazienti falliscono nel controllo adeguato e nell'eradicazione dei patogeni respiratori nonostante l'accumulo di leucociti nelle vie aeree che si verifica con l'evolvere della malattia. Di conseguenza, tendono ad infettarsi in modo persistente con un 50% di pazienti che rimangono colonizzati da batteri potenzialmente patogeni tra cui *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis* [2]. Successivamente in seguito a fasi di riacutizzazione possono essere isolati altri germi tra cui *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. Una complessa problematica nella gestione delle infezioni che si acuisce nel tempo e va di pari passo con la necessità di terapie antibiotiche frequenti e talvolta non

sempre adeguate, è la selezione di una flora batterica multi resistente che rimane come colonizzante delle vie aeree e non solo, e che necessita nel tempo di terapie antibiotiche sempre più complesse.

Dobbiamo anche tener presente che sebbene l'uso di antimicrobici possa essere visto come meno oneroso rispetto ad altri interventi che potenzialmente prolungano la vita (es. dialisi, intubazione), i rischi di questa terapia non sono banali, specialmente tra i pazienti fragili con malattia avanzata. Gli esiti avversi della somministrazione antimicrobica comprendono reazioni farmacologiche, interazioni farmaco-farmaco e infezione da *Clostridium difficile* oltre alla selezione di germi multiresistenti.

Lo scopo di questo lavoro è valutare in pazienti terminali oncologici o cronici la presenza di batteriemia e/sepsi nell'ultimo anno di vita e l'eventuale legame di queste ultime con la malattia di base.

Risultati

Ogni anno in Toscana circa 18.500 persone muoiono con tumore e/o patologie croniche, percentuale pari al 42,7% di tutti i decessi. La popolazione intercettata comprende tutti i residenti in Toscana di età maggiore di 18 anni deceduti con una storia clinica di tumore, di malattia cronica o entrambe, nell'anno 2018. Con storia clinica si intende almeno un ricovero nei tre anni precedenti al decesso con diagnosi di tumore o malattia cronica. In particolare, le patologie croniche considerate comprendono Scopenso Cardiaco (SC) e Bronco Pneumopatia Cronico-Ostruttiva (BPCO). Sono state escluse tutte le persone decedute per traumatismi o con storia di patologia cardiaca acuta.

Per coloro che hanno entrambe le patologie, oncologica e cronica, la malattia oncologica diventa più rilevante e determina un piano terapeutico ed assistenziale maggiormente scandito nel tempo [<https://journals.plos.org/plosone/article/comments?id=10.1371/journal.pone.0204458>]; dunque è stato deciso di sintetizzare questo terzo gruppo al primo ottenendo così la coorte dei pazienti terminali oncologici (n= 9.099) e dei cronici (n=9.667).

Il 26% dei pazienti cronici e il 20% degli oncologici sviluppano almeno una sepsi o batteriemia nell'ultimo anno di vita (tabella 1). Con riferimento agli ultimi tre mesi di vita, dove il **peso dell'infezione sulla mortalità** può essere più rilevante, l'infezione è presente del 21% dei pazienti cronici e nel 15,6% degli oncologici (differenza significativa).

Tra i pazienti deceduti con storia oncologica, coloro che hanno una sepsi o batteriemia negli ultimi tre mesi di vita sono più giovani (età media 77,3 vs 78,5), in quota maggiore maschi (percentuale maschi 62,6 vs 56,3) e hanno un indice di Charlson più alto (**Tabella 1**).

Analogamente tra i pazienti deceduti con storia di patologie croniche, coloro che hanno una sepsi o batteriemia negli ultimi tre mesi di vita sono più giovani (età media 82,9 vs 85,9), in quota maggiore maschi (percentuale maschi 52,5 vs 45,6%) e hanno un indice di charlson più alto (**Tabella 1**).

In entrambi i gruppi di pazienti, coloro che hanno una sepsi o batteriemia entro 3 mesi dal decesso fanno più accessi al PS nell'ultimo mese di vita e, nello stesso periodo fanno maggior ricorso a interventi di supporto vitale o di trattamento intensivo.

Inoltre la quota di decessi che avvengono in ospedale è maggiore tra chi contrae un'infezione degli ultimi tre mesi di vita e, in particolare supera l'80% tra chi la contrae negli ultimi 15 giorni.

La quota di accessi in TI è significativamente maggiore tra gli infetti rispetto a chi non contrae infezione nello stesso periodo di tempo. Inoltre il decesso in TI dei pazienti con infezione di ambedue i gruppi è significativamente maggiore rispetto a chi non ha infezioni.

Tra le principali specie di germi con maggiore prevalenza in ambedue i gruppi dello studio osservati ad un anno dal decesso, conosciuti anche per la loro facilità ad instaurare meccanismi di resistenza sono stati identificati *Acinetobacter*, *Klebsiella* ed *Escherichia coli* (**Tabella 2**).

Dai dati raccolti emerge che la maggior incidenza di resistenza a questi germi è presente più nei **pazienti cronici** che negli **oncologici**. Infatti gli isolati ottenuti da pazienti appartenenti al primo gruppo hanno mostrato la presenza di ceppi resistenti ad alcuni antibiotici come:

- **Carbapenemi:** 91,1% dei ceppi di *Acinetobacter*, 46,2% dei ceppi di *Klebsiella* e il 26% dei ceppi di *Pseudomonas*;
- **Cefalosporine di terza generazione:** 78,5% dei ceppi di *Klebsiella* e 56,9% dei ceppi di *Escherichia coli*;
- **Fluorochinoloni:** 68,3% dei ceppi di *Escherichia coli*.

Le percentuali di resistenza tra i pazienti oncologici riguardano principalmente: le cefalosporine di terza generazione con *Klebsiella* (66,7%), i fluorochinoloni per *Escherichia coli* (60,1%) e i carbapenemi con *Acinetobacter* (58,6%). La differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata identificata solo per *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di 3° generazione ed *Acinetobacter* resistente ai carbapenemi.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione in studio (pazienti oncologici e cronici) con almeno una batteriemia e/o almeno una diagnosi per sepsi. Percentuale e intervallo di confidenza (IC), anno 2018

	<i>Pazienti oncologici</i>		<i>Pazienti cronici</i>	
	<i>Sepsi e/o batteriemia nei tre mesi precedenti in decesso</i>			
	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>
<i>N</i>	1421 (16%)	7678 (84%)	2006 (21%)	7661 (79%)
<i>età (media)</i>	77,3 [76,9-77,8]	78,5 [78,3-78,7]	82,9 [82,5-85,3]	85,9 [85,7-86,0]
<i> sesso (%M)</i>	62,6 [60,1-65,1]	56,3 [55,2-57,4]	52,5 [50,4-54,7]	45,6 [44,5-46,7]
<i>Indice di Charlson (%)</i>				
0-1	0,0	0,0	24,1 [22,3-26,0]	26,5 [25,6-27,5]
2	58,7 [56,0-61,2]	61,0 [59,9-62,1]	29,4 [27,6-31,5]	30,5 [29,5-31,5]
3	22,4 [20,4-24,7]	23,0 [22,2-24,1]	25,0 [23,0-26,8]	23,4 [22,5-24,4]
4+	18,9 [17,0-21,1]	16,0 [15,1-16,7]	21,5 [19,8-23,4]	19,6 [18,7-20,5]
<i>Mortalità intraospedaliera</i>	63,4 [60,9-65,9]	37,2 [36,1-38,3]	77,4 [75,6-79,2]	50,0 [48,9-51,1]
<i>Decesso in TI</i>	14,1 [12,3-16,0]	3,0 [2,6-3,4]	18,7 [17,0-20,4]	7,3 [6,7-7,8]
<i>Passaggio in TI*^</i>	19,4 [17,3-21,4]	6,2 [5,7-6,8]	23,8 [22,0-25,7]	11,4 [10,7-12,1]
<i>Interventi di supporto vitale*^</i>	24,0 [21,8-26,2]	14,8 [14,1-15,6]	30,8 [28,7-32,8]	17,1 [16,2-17,9]
<i>Accesso al PS^</i>	69,7 [67,4-72,1]	58,3 [57,2-59,4]	80,5 [78,8-82,2]	64,9 [63,8-65,9]

*solo pazienti ospedalizzati nell'ultimo mese di vita ^nell'ultimo mese di vita

Tabella 2. Patogeni resistenti nei pazienti terminali oncologici e cronici. Percentuale e intervallo di confidenza (IC), anno 2018

Patogeni resistenti	Totale			Pazienti Oncologici			Pazienti non oncologici			p-value
	N	%	IC	N	%	IC	N	%	IC	
<i>3rd generation ceph-R Klebsiella</i>	285	72,1	[66,8-77,3]	154	66,7	[59,1-74,2]	131	78,5	[71,3-85,3]	0.028
<i>Carbapenem-R Klebsiella</i>	285	41,0	[35,2-46,8]	154	36,6	[28,9-44,3]	131	46,2	[37,5-54,8]	0.103
<i>3rd generation ceph-R E.coli</i>	703	49,3	[45,1-53,4]	339	43,3	[37,9-48,8]	364	56,9	[50,7-63,1]	0.001
<i>FQ R. E. Coli</i>	703	63,7	[59,7-67,7]	339	60,1	[54,7-65,5]	364	68,3	[62,5-74,1]	0.046
<i>Carbapenem-R Pseudomonas</i>	173	23,3	[16,9-29,6]	86	20,0	[11,4-28,6]	87	26,4	[17,0-35,8]	0.318
<i>Carbapenem-R Acinetobacter</i>	74	78,4	[68,8-88,0]	29	58,6	[40,1-77,1]	45	91,1	[82,6-99,7]	0.001
<i>MRSA</i>	354	38,5	[33,4-43,6]	125	36,0	[27,5-44,5]	232	39,9	[33,5-46,3]	0.470
<i>Vanco-R Enterococcus faecium</i>	152	22,8	[16,0-29,6]	80	25,3	[15,6-35,0]	72	20,0	[10,5-29,5]	0.440

N: numero di isolati non ripetuti per patogeno

DISCUSSIONE

Un paziente su 5 che decede per patologie croniche ha una sepsi o batteriemia negli ultimi tre mesi di vita: questa quota scende a poco più di 1 su 6 tra gli oncologici. In questi pazienti è più frequente un trattamento intensivo nell'ultima fase della vita: maggior ricorso a PS, accesso in TI e a trattamenti invasivi. Infine più frequentemente muoiono in ospedale o addirittura in TI.

Nel complesso lo studio mostra che non solo i pazienti cronici hanno un rischio più elevato di **morire negli ospedali** di cura acuta ma anche che questo rischio sembra aumentare in presenza di una infezione.

Dalla nostra analisi si evince che anche questi pazienti non solo muoiono in ospedale ma possono avere anche un passaggio in Terapia intensiva dove una quota di loro decede.

La morte negli ospedali per acuti è un indicatore riconosciuto di bassa qualità delle cure nel fine-vita dal momento che questi non sono di solito concepiti per soddisfare le esigenze di assistenza specifiche dei pazienti malati terminali [3]

Intensità di cura non necessariamente significa adeguatezza della cura, quindi se la morte intraospedaliera per questi pazienti non è un indicatore di qualità, forse non lo è nemmeno il ricovero in TI ed è sicuramente in questi pazienti con batteriemia e/o sepsi un aumento del consumo di risorse ospedaliere nella fase finale della vita.

Lo studio ha confermato che la mortalità ospedaliera è ancora elevata nei pazienti negli stadi avanzati di malattia con incidenza maggiore nei pazienti cronici. Dai nostri dati si evidenzia che la presenza di un'infezione ha un impatto significativo sulla mortalità nelle fasi finali della vita ma non è possibile capire se questi pazienti decedono con la sepsi o per la sepsi.

L'analisi degli isolati microbiologici conferma il dato descritto dalla letteratura [4] circa la presenza di germi multiresistenti nei pazienti affetti da patologie croniche siano esse oncologiche o no. L'analisi dei nostri dati conferma il dato della letteratura ed in particolare che i pazienti terminali cronici hanno una maggiore incidenza di patogeni resistenti rispetto ai pazienti oncologici. Questo potrebbe essere legato alla necessità, durante la vita, di trattare episodi di riacutizzazione di patologie respiratorie o di gestire infezioni che compaiono in relazione a cicli di chemioterapia o di infezioni legate all'uso di *device* invasivi. La percentuale maggiore nei pazienti non oncologici ed è rappresentata da *Acinetobacter* con la sua resistenza espressa nei confronti dei carbapenemi, di *Klebsiella* per le cefalosporine di terza generazione e di *Escherichia coli* per i fluorochinoloni.

BIBLIOGRAFIA

1. Lastrucci V, D'Arienzo S, Collini F, et al. Diagnosis-related differences in the quality of end-of-life care: A comparison between cancer and non-cancer patients. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204458. Published 2018 Sep 25. doi:10.1371/journal.pone.0204458
2. Wang H, Anthony D, Selemidis S, Vlahos R, Bozinovski S. Resolving Viral-Induced Secondary Bacterial Infection in COPD: A Concise Review. *Front Immunol*. 2018 Oct 16;9:2345).
3. Wachterman MW, Pilver C, Smith D, Ersek M, Lipsitz SR, Keating NL. Quality of end-of-life care provided to patients with different serious illnesses. *JAMA internal medicine*. 2016; 176(8):1095-1102).
4. [Antimicrobials at the End of Life: An Opportunity to Improve Palliative Care and Infection Management.](#) Juthani-Mehta M, Malani PN, Mitchell SL. *JAMA*. 2015 Nov 17;314(19):2017-8.



CAPITOLO 6

RESIDENZE SANITARIE ASSISTITE: PAZIENTI, ISOLAMENTI E PROFILI DI RESISTENZA

6. RESIDENZE SANITARIE ASSISTITE: PAZIENTI, ISOLAMENTI E PROFILI DI RESISTENZA

Nelle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) le persone anziane hanno un rischio di contrarre un'infezione che è ormai sovrapponibile a quello dei pazienti ricoverati in ospedale, anche in ragione dei crescenti bisogni sanitari di questo gruppo di popolazione [1].

Secondo la letteratura scientifica, le RSA sono infatti luoghi ad alto rischio di infezioni [2–5]. In Europa, ad esempio, la prevalenza di infezioni nelle RSA è del 3,4%. [6] Da un recente studio europeo promosso dall'ECDC HALT-3, a cui ha partecipato anche la Toscana, nel 2017 la prevalenza di infezioni correlate all'assistenza è risultata pari al 4,3%, mentre la prevalenza registrata in Italia è stata complessivamente pari al 3,9% [7, 8].

Gli anziani che vivono in RSA presentano, oltre ai rischi di infezione legati alle loro condizioni di base e all'esposizione a procedure invasive, anche rischi correlati al contesto specifico in cui vivono. Sempre più spesso le RSA ricoverano pazienti in fase di post-acuzie, provenienti dall'ospedale, che necessitano di assistenza infermieristica specializzata e/o di riabilitazione. In passato questi pazienti sarebbero rimasti in ospedale. Tali soggetti sono spesso sottoposti a procedure invasive e posizionamento di devices (es. catetere vescicale, cateteri vascolari, nutrizione parenterale, tracheostomia, sondino nasogastrico, gastrostomia endoscopica percutanea PEG). Inoltre, i residenti sono frequentemente sottoposti a trattamenti antibiotici sia a scopo terapeutico che di profilassi.

Tra i fattori che concorrono ad aumentare il rischio di Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) vi sono anche alcune caratteristiche della struttura, quali l'alto turnover del personale, la scarsità di personale disponibile, i frequenti trasferimenti da e per l'ospedale, l'elevato grado di intensità dell'assistenza sanitaria prestata. A ciò si aggiungono altri due elementi molto importanti: la presenza di diversi medici di medicina generale che afferiscono alla struttura, che può rendere difficile il coordinamento dell'assistenza medica e disomogeneo l'approccio alla gestione e trattamento di una patologia infettiva; la carenza di supporti diagnostici all'interno della struttura (laboratorio, radiologia), che può rendere meno tempestiva e accurata la diagnosi di infezione, con il conseguente rischio di trasmissione di infezioni non prontamente riconosciute.

Le RSA e le strutture per malati in fase acuta differiscono per un altro aspetto chiave: le RSA sono strutture residenziali. Nelle RSA devono essere assicurati ai residenti

momenti di socializzazione attraverso attività di gruppo. Queste attività sono essenziali per promuovere la salute fisica e mentale dell'ospite, ma possono aumentare il rischio di esposizione e trasmissione di malattie infettive. Negli anziani in RSA si verifica quindi un maggior rischio di trasmissione da ospite a ospite, trattandosi di anziani non autosufficienti che vivono in ambienti comuni e che spesso sono affetti da comorbidità che li espongono ad un maggior rischio di infezioni gravi. Conseguentemente, gli antibiotici sono tra i farmaci più comunemente somministrati a questi soggetti. Gli effetti collaterali degli antibiotici possono essere particolarmente pericolosi per i pazienti anziani fragili ed includono il rischio di diarrea severa da *Clostridium difficile*, eventi avversi, interazioni con altri farmaci e sviluppo di infezioni da parte di microrganismi resistenti agli antimicrobici. Purtroppo, secondo alcuni studi, circa il 50% degli antibiotici prescritti non risultano essere necessari, e anche quando clinicamente indicati, risultano avere uno spettro troppo ampio o sono mantenuti per più tempo rispetto a quello necessario per eradicare l'infezione [9]. In particolare, i quadri clinici in cui più spesso vengono prescritte terapie antibiotiche inappropriate sono le infezioni respiratorie virali e le batteriurie asintomatiche [10].

Lo scopo di questo lavoro è di approfondire il tema delle infezioni nel setting delle RSA esaminando il numero di ricoveri ospedalieri avvenuti per cause infettive e per sepsi¹ durante la permanenza in RSA e analizzando tutti i campioni biologici prelevati su sangue e urine risultati positivi sia durante il ricovero ospedaliero che durante la permanenza in RSA. Infine, sono stati individuati il numero di germi isolati non ripetuti, ovvero si fa riferimento al primo isolato non ripetuto nei 28 giorni. L'analisi è stata effettuata sugli 11.800 posti letto coperti dal Sistema sanitario regionale che rappresentano il 91% dei posti letto totali delle 322 RSA presenti sul territorio toscano.

RICOVERI IN OSPEDALE ED ESAMI DI LABORATORIO

- La popolazione in studio è costituita da tutti i soggetti con età maggiore o uguale a 65 anni residenti in Toscana, ospiti di in una RSA nel 2017 o 2018 per un periodo di almeno quattro giorni consecutivi. Nel biennio 2017 -2018 sono transitati nelle RSA toscane 9.121 residenti. Il 70% erano di sesso femminile e l'età media era di 84,6 anni. La permanenza in RSA complessiva di questi anziani è stata di 3.767.297 giorni.
- Sono stati esaminati il numero di ricoveri ospedalieri avvenuti dopo l'ingresso in RSA oppure entro 3 giorni dall'uscita dalla RSA e il 34,8% dei residenti ha necessitato di almeno un ricovero ospedaliero. In particolare, nel 18,5% dei casi per cause infettive e nel 4% per sepsi (**Figura 1**).

1 Agenzia Regionale di Sanità Toscana. Lista infezioni: https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Col-lana_ARS/2019/lista_ICD9CM_infezioni.

- Il tasso di ricovero per 10.000 giorni di permanenza in RSA è di 14,1, quello per cause infettive di 6,1 e quello per sepsi di 1,1 (**Tabella 2**).
- Ben il 21 % dei residenti ha avuto almeno una **urinocoltura** positiva, per un totale di 3.211 germi isolati (si fa riferimento al primo isolato non ripetuti nei 28 giorni). In particolare, 1.502 (46,8%) di questi **germi** sono stati **isolati** da esami effettuati ai residenti in RSA durante la permanenza in struttura e 1.709 (53,2%) sono stati isolati da esami effettuati durante un ricovero in ospedale. I principali germi identificati sono stati *Escherichia coli* con una frequenza del 41,78%, *Klebsiella pneumoniae* con il 13,39%, *Proteus mirabilis* con il 12,51%, *Enterococcus faecalis* con l'11,47% e *Pseudomonas aeruginosa* con il 6,02% (**Tabella 3 e Figura 2**).
- Le urinocolture prescritte ed effettuate durante la permanenza in RSA, sono risultati **resistenti** ai carbapenemi il 15,8% dei ceppi di *K. pneumoniae*, percentuale significativamente inferiore rispetto ai residenti che si trovavano ricoverati in ospedale (29,9%). Situazione inversa è stata riscontrata rispetto agli isolati di *Escherichia coli*.

Sempre durante i giorni di permanenza in RSA, gli anziani sono risultati nel 61,8% dei casi resistenti alle cefalosporine di terza generazione contro il 35% nel setting ospedaliero. I resistenti ai fluorochinoloni riguardano il 76,4% dei ceppi analizzati di *Escherichia coli* durante la permanenza in RSA contro il 48,4% rilevato negli anziani residenti durante un ricovero ospedaliero.

Infine, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per gli isolati di *K. pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di terza generazione (60,3 vs 58,3) e per gli isolati di *Enterococcus faecium* resistenti alla vancomicina (18,5 vs 21,8%) (**Tabella 4 e Figura 3**).

Nel 4% dei residenti è stato riscontrato almeno un isolamento su **emocolture**, per un totale di 473 **germi isolati** (si fa riferimento al primo isolato non ripetuto nei 28 giorni). 98 di questi germi sono stati isolati grazie a un esame prescritto durante la permanenza in RSA (20,72%) e 375 sono stati isolati durante un ricovero ospedaliero (79,18%).

I principali germi isolati sono *Escherichia coli* con una frequenza del 21,95%, *Staphylococcus epidermidis* con il 12,2%, *Staphylococcus hominis* con il 10,2%, *Proteus mirabilis* con il 7,1%, *Staphylococcus aureus* con il 7,1% e *Klebsiella pneumoniae* con il 6,43% (**Tabella 5 e Figura 5**).

- Gli **isolati** di *Klebsiella* analizzati **nelle emocolture** degli anziani residenti sono risultati nell'85,7% dei casi resistenti alle cefalosporine di terza generazione durante la loro permanenza in RSA, mentre durante una degenza ospedaliera in misura significativamente minore (62%).

Gli isolati di *Escherichia coli* analizzati sono risultati nel 65,7 % dei casi resistenti alle cefalosporine di terza generazione negli anziani residenti durante la permanenza in RSA, quando invece si trovano in ospedale per un ricovero, anche in questo caso la percentuale riscontrata è significativamente inferiore (39,1 %). Per quanto riguarda la resistenza ai fluorochinoloni sono invece risultati resistenti il 78,8 % dei ceppi analizzati di *Escherichia coli* in RSA; in ospedale la percentuale di resistenti è stata significativamente minore (50,9%).

I germi isolati di *Staphylococcus aureus* analizzati sono risultati nel 56,3% dei casi multiresistenti tra coloro che erano in RSA e nel 30% dei casi tra coloro che si trovavano in ospedale, percentuale ancora una volta significativamente inferiore rispetto a quando l'anziano residente si trova in RSA.

Per quanto riguarda le percentuali di resistenze ai carbapenemi e alla vancomicina sono nettamente inferiori rispetto a quelle sopra descritte e non risultano differenze statisticamente significative tra i due setting (**Tabella 4 e Figura 4**).

Figura 1. Percentuale di residenti in RSA che hanno necessitato di almeno un ricovero ospedaliero dopo l'ingresso in struttura oppure entro 3 giorni dall'uscita, anni 2017-2018

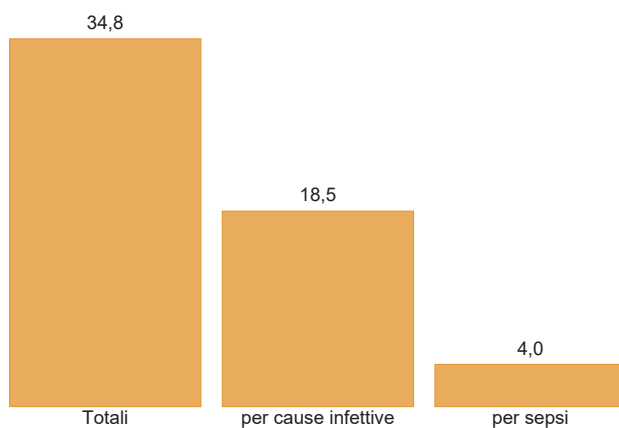


Tabella 2. Ricoveri nei residenti in RSA

Ricoveri in ospedale	
Numero di ricoveri	5.270
Giorni in ospedale	40.949
Tasso di ricoveri per 10.000 gg di permanenza in RSA	14,1
Ricoveri in ospedale per cause infettive	
Numero di ricoveri	2.280
Tasso di ricoveri per 10.000 gg di permanenza in RSA	6,1
Ricoveri in ospedale per sepsi	
Numero di ricoveri	395
Tasso di ricoveri per 10.000 gg di permanenza in RSA	1,1

Tabella 3. Batteri isolati nelle urinocolture

Batterio isolato	Frequenza	Percentuale	Cumulativa
<i>Escherichia coli</i>	1326	41,8	41,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	425	13,4	55,2
<i>Proteus mirabilis</i>	397	12,5	67,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	364	11,5	79,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	191	6,0	85,2
<i>Providencia stuartii</i>	157	4,9	90,1
<i>Morganella morganii</i>	58	1,8	91,9
<i>Enterococcus faecium</i>	53	1,7	93,6
<i>Candida albicans</i>	28	0,9	94,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	22	0,7	95,2
<i>Acinetobacter sp.</i>	19	0,6	95,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	18	0,6	96,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	0,5	96,9
<i>Citrobacter koseri</i>	15	0,5	97,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	13	0,4	97,8
Altri	71		

Figura 2. Batteri isolati nelle urinocolture

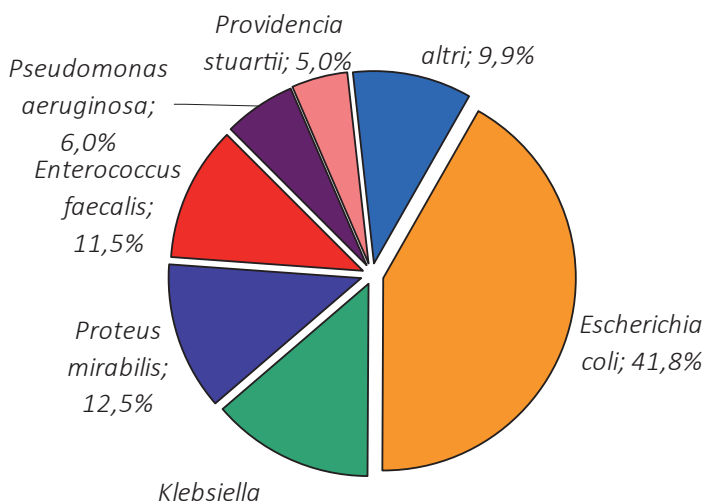


Figura 3. Resistenza isolate in urinocolture di anziani residenti in RSA durante la permanenza in struttura e durante un ricovero ospedaliero. 3rd generation ceph-R: Resistente a cefalosporine di terza generazione; Carbapenem-R: Resistente ai carbapenemi; Vanco-R: Resistente alla vancomicina.

*differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (test chi2)

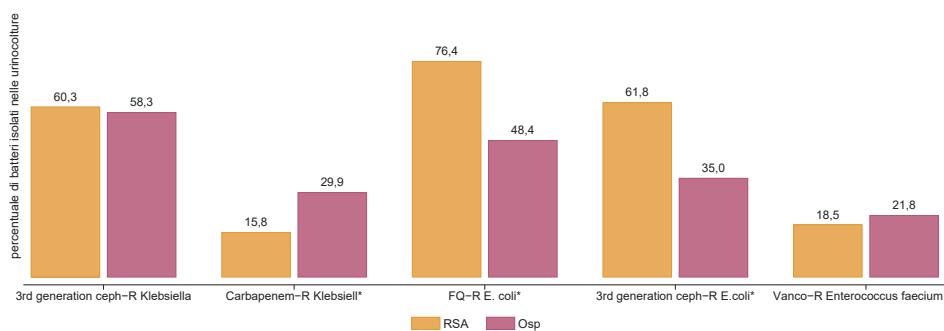


Tabella 4. Batteri isolati nelle emocolture.

Batteri isolati	Frequenza	Percentuale	Cumulata
<i>Escherichia coli</i>	99	21,9	21,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	55	12,2	34,1
<i>Staphylococcus hominis</i>	46	10,2	44,3
<i>Proteus mirabilis</i>	32	7,1	51,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	7,1	58,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29	6,4	65,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	24	5,3	70,3
<i>Staphylococcus capitis</i>	24	5,3	75,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	5,1	80,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	16	3,5	84,3
<i>Candida albicans</i>	8	1,8	86,0
<i>Enterococcus faecium</i>	8	1,8	87,8
<i>Candida glabrata</i>	7	1,5	89,4
<i>Candida tropicalis</i>	5	1,1	90,5
<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	3	0,7	91,1
<i>Staphylococcus warneri</i>	3	0,7	91,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	0,7	92,5
<i>Acinetobacter sp.</i>	2	0,4	92,9
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	0,4	93,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	0,4	93,8
<i>Morganella morganii</i>	2	0,4	94,2
<i>Providencia stuartii</i>	2	0,4	94,7
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,4	95,1
<i>Streptococcus anginosus</i>	2	0,4	95,6
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	2	0,4	96,0
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	0,4	96,4
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1	0,2	96,7
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0,2	96,9
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0,2	97,1
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	1	0,2	97,3
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	0,2	97,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,2	97,8
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0,2	98,0
<i>Micrococcus luteus</i>	1	0,2	98,2
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1	0,2	98,4
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	0,2	98,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,2	98,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,2	99,1
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	0,2	99,3
<i>Streptococcus mitis</i>	1	0,2	99,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0,2	99,8
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	0,2	100
Totale	451	100	

Figura 4. Batteri isolati nelle emocolture

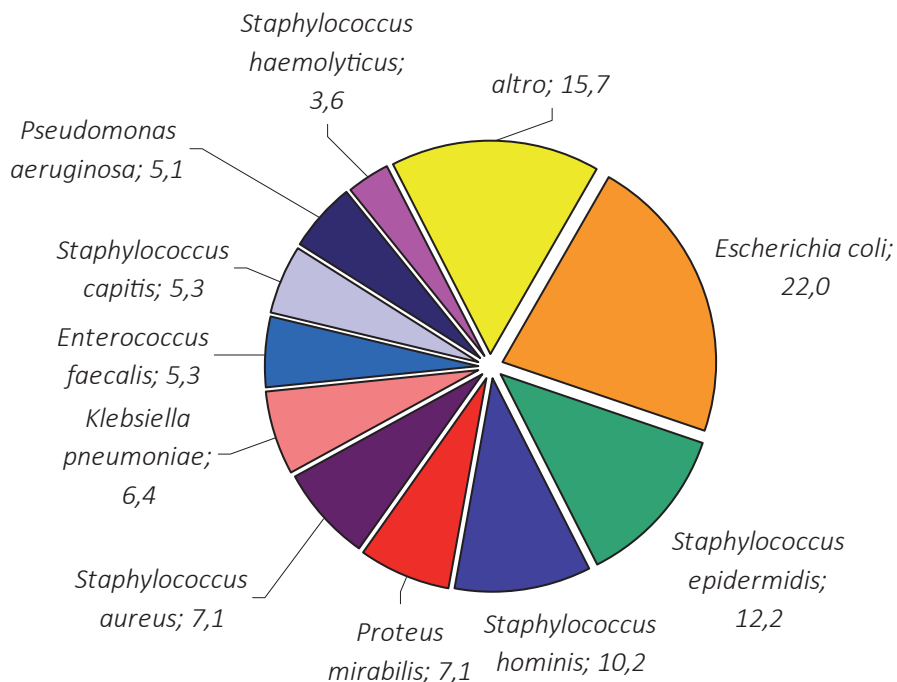
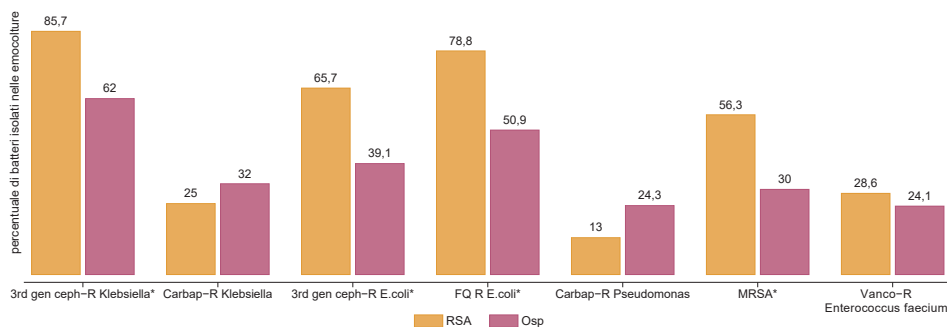


Figura 5. Resistenze riscontrate su emocolture in RSA e in ricoverati. 3rd generation ceph-R: Resistente a cefalosporine di terza generazione; Carbapenem-R: Resistente ai carbapenemi; MRSA: Staphylococcus aureus resistente alla meticillina; Vanco-R: Resistente alla vancomicina

**differenza statisticamente significativa (test chi2)



DISCUSSIONE

Il lavoro di quest'anno si è concentrato sul carico delle malattie infettive come causa di ricovero fra i residenti delle RSA toscane nel biennio 2017-2018. Il 34,8% dei residenti è stato soggetto ad almeno un ricovero, in particolare il 18,5% per cause infettive. Questo dato dimostra la centralità e la rilevanza del fenomeno infettivo nel contesto delle RSA toscane: il 4,01% dei residenti viene ricoverato per sepsi, ovvero la forma più grave di infezione. Secondo uno studio, la diagnosi di sepsi è molto più comune fra gli anziani residenti in RSA rispetto agli anziani domiciliati presso la propria abitazione, così come maggiori sono i tassi di ammissione alle unità di terapia intensiva, la lunghezza del periodo di ospedalizzazione e la mortalità [11].

Inoltre, sono stati analizzati i risultati delle emocolture e urinocolture effettuati dai residenti.

Il 4% del totale dei residenti ha registrato delle emocolture positive e i germi isolati sono coerenti con i principali patogeni associati a sepsi. I principali microrganismi isolati sono stati *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*.

Per quanto riguarda le urinocolture sono stati isolati dei germi nel 21% dei residenti, una prevalenza importante in linea con l'alta frequenza delle infezioni del tratto urinario nelle RSA. [12, 13] I germi isolati sono quelli classici che contraddistinguono questo tipo di infezioni, in particolare sono stati rilevati *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis* [14].

I risultati degli esami di antimicrobico resistenza hanno evidenziato un'alta frequenza di batteri resistenti. È interessante fare un confronto descrittivo delle resistenze riscontrate nelle emocolture dei pazienti delle RSA toscane, durante la loro permanenza in tal luogo o durante un ricovero, con i dati relativi alle resistenze registrate in tutti i pazienti ricoverati in regime di degenza ospedaliera in regione Toscana nel 2017 e 2018 [6].

Da tale confronto, emerge che la resistenza verso le cefalosporine di terza generazione risulta maggiore nelle emocolture degli anziani residenti prelevate durante la loro permanenza in RSA, minore nei ricoverati nei presidi ospedalieri in Toscana e ancora minore negli anziani residenti durante un ricovero (*Escherichia coli*: 65,7%, 43,8% e 39,1% rispettivamente nei tre gruppi; *Klebsiella pneumoniae*: 85,7%, 72,9% e 62% per questa classe di antibiotici). Anche per la resistenza di *Escherichia coli* ai fluorochinoloni vale analoga considerazione: questa è maggiore nelle analisi dei residenti fatte durante la permanenza in RSA (78,8%), minore nei reperti dei ricoverati nei presidi ospedalieri della Toscana (55,9%) e ancora minore nei residenti durante un ricovero (50,9%).

Lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina ha fatto registrare lo stesso trend distributivo: la maggiore frequenza è stata ritrovata nei residenti durante la permanenza in RSA (56,3%), poi nei ricoverati in presidi ospedalieri toscani (38%) e per finire

nei residenti durante un ricovero (30%). Invece per quanto riguarda la resistenza ai carbapenemi è stato riscontrato un quadro diverso con una maggiore frequenza nei ricoverati toscani e nei residenti durante un ricovero. Nel caso di *Klebsiella pneumoniae*, la resistenza maggiore è stata trovata nei ricoverati in presidi ospedalieri in Toscana (42,6%), poi nei residenti durante un ricovero (32%) e quella minore nei residenti durante la permanenza in RSA (25%). Situazione analoga nel caso di *Pseudomonas aeruginosa* dove la resistenza è maggiore nei ricoverati in Toscana (25,5%), poi nei residenti durante un ricovero (24,3%) e per finire nei residenti durante la permanenza in RSA (13%). In un recente studio, Papadimitriou et al. hanno monitorato la resistenza di *Klebsiella pneumoniae* dopo l'introduzione di un nuovo farmaco (ceftazidime/avibactam) nella pratica clinica, concludendo che il suo utilizzo può causare la selezione di germi resistenti [15] e offrendo un esempio di come tramite pressione selettiva un antibiotico possa modificare l'epidemiologia delle resistenze di un batterio.

I carbapenemi in Italia sono utilizzati solo in setting ospedaliero, esercitando quindi solo in tale contesto una pressione selettiva. Questa dovrebbe essere la ragione delle maggiori resistenze ai carbapenemi riscontrate nei ricoverati e ciò sarebbe supportato anche dai risultati dello studio precedentemente discusso. Inoltre, è interessante notare come, anche per le altre tipologie di antibiotici sopra considerati, le resistenze siano più simili fra i pazienti ricoverati in Toscana e i residenti in RSA ricoverati, rispetto a quanto si verifica fra i residenti in RSA ricoverati e i non ricoverati.

Per quanto riguarda i risultati delle resistenze nelle urinocolture non è possibile fare un confronto analogo in quanto non sono disponibili i dati della Rete di Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-resistenza Toscana.

È possibile in ogni caso confrontare le differenze fra le resistenze riscontrate nelle urinocolture dei residenti in RSA reperite durante la loro permanenza in tal luogo o durante un ricovero ospedaliero.

Per quanto riguarda *Escherichia coli*, la resistenza ai fluorochinoloni è stata trovata significativamente maggiore nei residenti quando analizzata durante la loro permanenza in RSA (76,4%) rispetto che durante un ricovero (48,4%). Anche per le cefalosporine di terza generazione la maggiore resistenza è stata trovata nei residenti durante la permanenza (61,5%) rispetto che durante un ricovero (35%), differenza anche in questo caso statisticamente significativa.

Gli esami di resistenza negli isolati di *K.pneumoniae* hanno rilevato una simile distribuzione della frequenza di resistenza alle cefalosporine di terza generazione maggiore fra i residenti durante la permanenza in RSA (60,3%) e durante un ricovero (58,3%). Per quanto riguarda la resistenza ai carbapenemi invece questa è stata maggiore nei residenti quando esaminata durante un ricovero (29,9%) rispetto a durante la permanenza in RSA (15,8%).

In linea con quanto accade in altre aree geografiche del cosiddetto Primo Mondo, questa analisi ha evidenziato che il problema delle malattie infettive nelle strutture residenziali di assistenza sta acquisendo un peso sempre maggiore anche sul territorio toscano.

Nelle RSA della regione Toscana, infatti, è presente un alto tasso di ricoveri dovuto a infezioni. Esse sono in tutto e per tutto equiparabili a infezioni correlate all'assistenza, analogamente a quanto avviene in altri setting assistenziali, e come tali sono in parte prevenibili tramite l'utilizzo di adeguate precauzioni universali standard. Infine, è emerso che all'alto consumo di antibiotici è associata un'alta percentuale di resistenze, le quali possono essere diminuite attraverso un utilizzo più appropriato e mirato degli antimicrobici.

BIBLIOGRAFIA

1. Mongardi M. L'assistenza all'anziano ospedale, territorio, domicilio. McGrawHill Education, 2011.
2. Lautenbach E, Han J, Santana L et al. Colonization with Extended Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Long-Term Care Facility Residents . *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2012; 33(3): 302–304.
3. Nicolle LE. Preventing Infections in Non-Hospital Settings : Long-Term Care. *Emerging Infectious Disease* 2001; 7(2): 205–207.
4. Viau R; Hujer A, Marshall M et al. 'Silent' dissemination of *klebsiella pneumoniae* isolates bearing K. pneumoniae carbapenemase in a long-term care facility for children and young adults in Northeast Ohio. *Clin. Infect. Dis.* 2012 54(9): 1314–1321.
5. Prabaker K, Lin M, McNally M et al. Transfer from High-Acuity Long-Term Care Facilities Is Associated with Carriage of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing Enterobacteriaceae : A Multihospital Study . *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2012 33(12): 1193–1199.
6. Agenzia Regionale di Sanità Toscana. Documento 103 - L'Antibiotico-Resistenza E L'Uso Di Antibiotici in Toscana. Maggio 2019. https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Collana_ARS/2019/MB_2019_doc_103_rev_18_giu.pdf
7. Agenzia Regionale di Sanità Toscana. Prevalenza di infezioni e uso di antibiotici nelle strutture residenziali per anziani : i risultati del progetto HALT-3 in Toscana - Report 2017. Giugno 2018. https://www.ars.toscana.it/images/publicazioni/Rapporti/2018/Report_Halt3_giugno_2018web.pdf
8. Università degli studi di Torino. Report italiano HALT3 2016/2017. Studio di prevalenza europeo sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'utilizzo di antibiotici nelle strutture di assistenza sociosanitaria extraospedaliera, 2017. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2790_allegato.pdf
9. Daneman N, Gruneir A, Newmann A et al. Antibiotic use in long-term care facilities. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011 66(2): 2856–2863.
10. Loeb M, Bentely L, Bradley S et al. Development of Minimum Criteria for the Initiation of Antibiotics in Residents of Long-Term–Care Facilities: Results of a Consensus Conference. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2001; 22(02): 120–124.

11. Moser A, Range K. Impact of Older Age and Nursing Home Residence on Clinical Outcomes of U.S. Emergency Department Visits for Severe Sepsis *Adit. J. Crit. Care* 2013; 28(5): 606–611.
12. Haque M, Sartelli M, Mckimm J & Abu Bakar M. Health care-associated infections-an overview. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11: 2322– 2333.
13. Nicolle L. Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clin. Geriatr. Med.* 2016; 32(3): 523–538.
14. Mandracchia V, Hayes D, Yoho R et al. Diagnosis, Differential and Treatment Options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2000; 13(3): 269–284.
15. Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Lambropoulou A et al. Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from blaKPC-to blaVIM-harbouring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019 74(7): 2051–2054.



CAPITOLO 7

L'USO DEGLI ANTIBIOTICI NELL'OTTICA DI GENERE

7. L'USO DEGLI ANTIBIOTICI NELL'OTTICA DI GENERE

Le donne sono le maggiori consumatrici di molte classi di farmaci (per es. antidolorifici, antidepressivi, antibiotici) e rispondono in maniera diversa rispetto all'uomo ai farmaci per differenze fisiologiche, anatomiche e ormonali. Le donne sono soggetti più spesso alle reazioni avversi

I fattori che possono concorrere sia alla frequenza sia a una maggiore gravità delle ADRs sono la maggiore suscettibilità della donna a specifiche condizioni patologiche farmacoindotte, diversità farmacocinetiche, farmacodinamiche e maggiori interazioni farmacologiche per politerapie. Le posologie inoltre sono studiate per soggetti di sesso maschile (spesso giovani volontari sani) e di peso medio intorno ai 70 kg. Nelle donne andrebbero inoltre considerate le fluttuazioni ormonali in relazione alle fasi della vita riproduttiva.

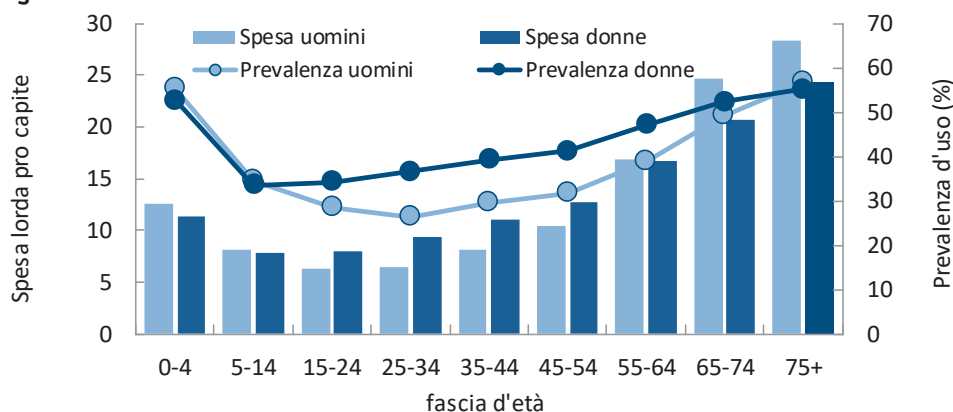
Infine, vi è ancora carenza di studi preclinici e clinici *gender-oriented*. Le donne consumano più farmaci e alle donne spesso vengono prescritti più farmaci, e tra questi anche gli antibiotici, soprattutto al di sopra dei 20 anni mentre verso i 60 anni questa differenza si annulla. Il motivo non è chiaro considerando che le donne non si ammalano di più di infezioni batteriche rispetto agli uomini, anche se hanno più infezioni urinarie (cistiti acute, post-partum, ecc). Si tratta di un problema a cui va assegnata la massima priorità. L'Italia è il quinto paese europeo nella prescrizione di antibiotici e sul tema dell'antibiotico -resistenza dobbiamo affrontare la questione anche in una prospettiva di genere.

Il Rapporto nazionale sull'uso di antibiotici in Italia – anno 2018- mette in evidenza un consumo superiore alla media europea nonostante il trend in riduzione con una notevole variabilità tra le regioni, con valori più elevati al Sud e nelle Isole e inferiori al Nord. Circa il 90% del consumo di antibiotici a carico del SSN pari a 16,1 DDD/1000 ab die, viene erogato in regime di assistenza convenzionata, confermando che gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene a seguito della prescrizione del Medico di medicina generale o del Pediatra di libera scelta.

Su base nazionale, l'analisi del profilo di utilizzo del farmaco per fascia d'età e genere ha confermato un maggior consumo di antibiotici nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita (prevalenza d'uso 54,6% nei maschi e 52,0% nelle femmine) e dopo i 75 anni (prevalenza d'uso 50,7% negli uomini e 50,4% nelle donne fino ad arrivare a una prevalenza di 64,3% negli uomini e 58,1% nelle donne nella popolazione con età uguale o superiore agli 85 anni); si riscontra anche un

più frequente utilizzo di antibiotici per le donne nelle fasce d'età intermedie e per gli uomini in quelle estreme (**Figura 1**).

Figura 1. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2018 di antibiotici in regime di assistenza convenzionata



L'uso consapevole degli antibiotici è una condizione essenziale per contrastare il fenomeno sempre più preoccupante dell'antibiotico-resistenza e fare in modo che questi farmaci possano continuare ad essere efficaci nel tempo ed inoltre ci consente di monitorare l'andamento dei consumi e della spesa in Toscana.

L'OMS raggruppa gli antibiotici in tre categorie, access, watch e reserve, allo scopo di guidarne la prescrizione e ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche (The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use). Gli antibiotici del gruppo "access" (penicilline ad ampio spettro e derivati nitrofurantici, come la nitrofurantoina) dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni.

Il gruppo "watch" (es. cefalosporine di III generazione, macrolidi e fluorochinoloni) con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici.

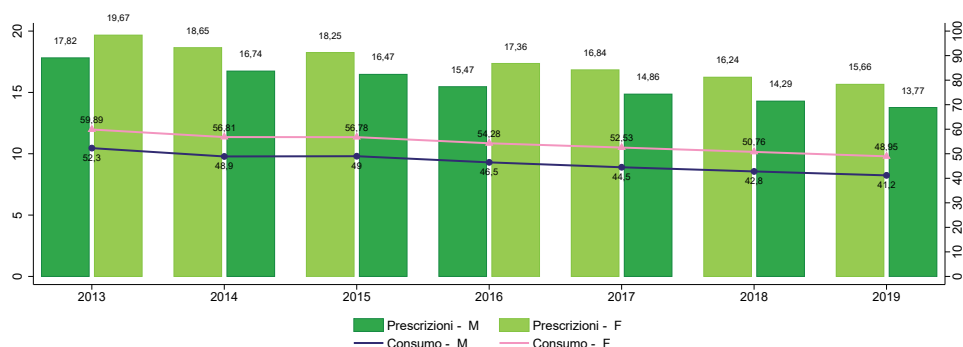
Il terzo gruppo "reserve" (es. cefalosporine di IV generazione) di ultima istanza, utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come per esempio per le infezioni multi-resistenti.

L'analisi ad hoc sulla classe dei fluorochinoloni si è concentrata sui consumi di due sottopopolazioni numericamente rilevanti (le donne con età compresa tra i 20 e 59 anni e gli anziani con età ≥ 75 anni), scelte in base alla frequenza di uso inappropriato di fluorochinoloni e al profilo di rischio associato. La prevalenza di prescrizione e i consumi dei fluorochinoloni nei due gruppi di popolazione considerati hanno raggiunto livelli estremamente elevati. Negli anziani il valore è stato pari a 22,5% a livello nazionale, con un picco del 31,4%.

Dall'analisi della distribuzione del consumo di antibiotici sistemici in base alla classificazione OMS emerge che quasi il 50% delle prescrizioni non ha riguardato un antibiotico di prima scelta. L'incidenza del consumo di antibiotici classificati nel gruppo "reserve" è minima anche perché sono molecole di uso esclusivamente ospedaliero.

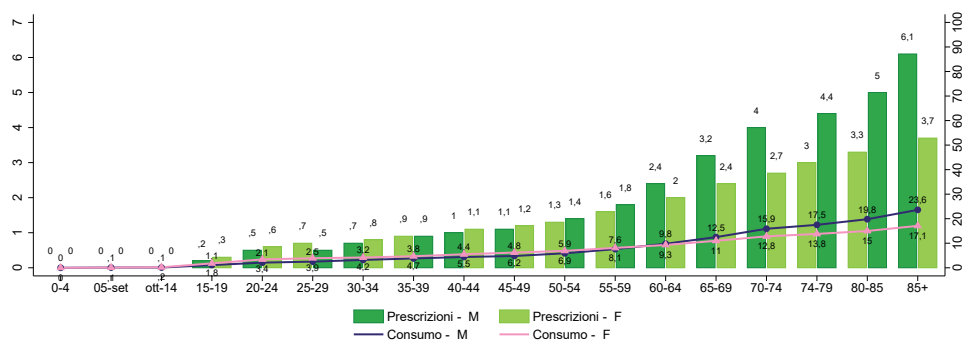
I dati forniti dall'Agenzia Regionale di Sanità mettono in evidenza i consumi in regime di assistenza convenzionata relativi al periodo gennaio 2013-dicembre 2019 (Figura 2).

Figura 2. Consumo e prevalenza d'uso di antimicrobici ad uso sistemico (ATC J01) per anno e sesso, Toscana 2013-2019



Innanzitutto si conferma anche nella nostra regione, il fenomeno già rilevato a livello nazionale, di una maggior prescrizione di questa categoria di farmaci nel sesso femminile rispetto al sesso maschile.

La prevalenza di un maggior uso nelle donne si mantiene invariata durante i sette anni di monitoraggio nonostante la prescrizione tenda annualmente a diminuire. La differenza fra i due sessi diventa più evidente nelle fasce di età dai 20-25 anni fino a quella tra i 65-70 anni; successivamente si verifica una lieve prevalenza d'uso nel sesso maschile. Passando ad esaminare il consumo e la prevalenza d'uso dei fluorochinoloni, considerati come la classe di antibiotici maggiormente induttori di resistenze batteriche, relativamente al 2019 possiamo notare come la loro prescrizione vari in funzione delle classi di età mostrando una maggiore prevalenza nel sesso femminile dai 15 fino ai 49 anni ed invece un maggior uso in quello maschile dai 50 fino agli 85 anni ed oltre. Considerato che i fluorochinoloni sono gli antibiotici più prescritti nelle infezioni urinarie, queste prevalenze sono spiegate dalla maggior incidenza delle cistiti nella donna in età fertile e delle prostatiti nell'uomo con età superiore ai 50 anni (Figura 3). Il fenomeno in generale di un maggior uso degli antibiotici nelle donne non è una prerogativa solo italiana ma la possiamo registrare in molti altri paesi europei, come è dimostrato da alcune pubblicazioni abbastanza recenti.

Figura 3. Consumo e prevalenza d'uso di fluorochinoloni (ATC J01MA) per sesso e classe di età, Toscana 2019

La discussione sui motivi di quello che possiamo definire un potenziale uso scorretto, se non un abuso prescrittivo è presente in letteratura. Viene innanzitutto chiamata in causa la maggior frequenza delle pazienti di sesso femminile degli ambulatori del medico di medicina generale e quindi in generale di una maggior richiesta di farmaci. La maggior incidenza di infezioni urinarie nelle donne non sembrerebbe l'unica causa di iper-prescrizione in quanto spesso gli antibiotici vengono loro prescritti per le infezioni respiratorie. A fronte del fenomeno di maggior consumo di antibiotici nel sesso femminile che sembra riguardare molti paesi nel mondo, si nota il fatto che non esistano dati di differenze di antibiotico -resistenza fra i due sessi nella letteratura internazionale. Poter conoscere questo dato sarebbe estremamente interessante, perché potrebbe indirizzare ad esempio comportamenti terapeutici diversi nei due sessi in caso di infezioni gravi da germi multi-resistenti.

BIBLIOGRAFIA

1. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). (https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf)
2. No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections, aprile 2019 (https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-futurefrom-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6)
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report 2017. Stockholm: ECDC; 2018.
4. Osservatorio Italiana del Farmaco, 2018, (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed.
5. Differenze nella prescrizione dei farmaci M/F in Sweden, D. Loikas et al., BMJ Open , Dec 3, 2013
6. Gender differences in antibiotic prescribing in the community: a systematic review and meta analysis; Wiebke Schroder, Harriet Sommer, Beryl Primrose Gladstone, Federico Foschi, Evelina Tacconelli, J Antimicrob Chemother, Advance Access published April 3, 2016.

SITI DI RIFERIMENTO

www.regione.toscana.it → sito ufficiale Regione Toscana

<https://www.regione.toscana.it/-/centro-di-coordinamento-salute-e-medicina-di-genero> → CRSMG

<https://www.ars.toscana.it> → Agenzia Regionale di Sanità Toscana

<https://www.iss.it> → Istituto Superiore di Sanità

<https://newsletter.iss.it> → Newsletter Istituto Superiore di Sanità

Italiana del Farmaco, 2018. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed



APPENDICE

METODI

METODI

Fonte dei dati

Per la costruzione delle misure sono stati utilizzati i seguenti flussi dati amministrativi:

- **SPF:** farmaci erogati da farmacie sia private che pubbliche, dispensati su presentazione della ricetta medica, nei limiti delle prestazioni erogabili a carico del SSN.
- **FED:** prestazioni farmaceutiche erogate direttamente dalle strutture pubbliche.

Sono oggetto di rilevazione di questo flusso:

1. farmaci erogati direttamente dalle strutture pubbliche ad utenti in dimissione da ricovero (l. 405/01 art. 8 lett. c);
 2. farmaci erogati direttamente dalle strutture pubbliche a seguito di visita specialistica (l. 405/01 art. 8 lett. c);
 3. farmaci erogati da strutture pubbliche per assistenza domiciliare;
 4. farmaci erogati in assistenza residenziale e semi-residenziale;
 5. farmaci per emofilia somministrati ad utenti ricoverati;
 6. distribuzione per conto: farmaci erogati attraverso le farmacie territoriali convenzionate in base a specifici accordi;
 7. farmaci erogati direttamente all'utente, non compresi nelle voci precedenti (es: DM 537/93, farmaci di fascia H; DM 22/12/2000, farmaci erogabili in duplice via; deliberazione G.R. 135/2002, integrazione elenco Principi attivi per i farmaci erogabili in duplice via di distribuzione);
 8. farmaci somministrati in corso di prestazioni ambulatoriali;
 9. farmaci oncologici somministrati a utenti ricoverati o ambulatorialmente.
- **Assistenza domiciliare/RSA (AD/RSA):** ossia il complesso integrato di interventi, procedure e attività sanitarie erogate a persone non autosufficienti in regime residenziale, semi-residenziale o domiciliare.
 - **Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO):** contiene informazioni inerenti alla struttura di ricovero (ospedale, reparto, ecc.), alle caratteristiche anagrafiche del soggetto ricoverato (età, sesso, residenza, ecc.) e del ricovero (diagnosi, regime, durata, ecc.).
 - **Pronto soccorso (EMUR):** Per ogni accesso al Pronto soccorso sono oggetto di rilevazione le informazioni relative a:
 - identificazione della struttura erogatrice
 - dati relativi all'accesso ed alla dimissione
 - identificazione dell'assistito
 - dati relativi alle diagnosi ed alle prestazioni erogate
 - dati relativi alla valorizzazione economica dell'accesso.

- **Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana (SMART):** contiene informazioni su ceppi batterici da sangue o liquor o da urine e i relativi risultati dei test di sensibilità su un set di antibiotici per i 13 laboratori pubblici presenti in regione Toscana. Oltre a tali informazioni sono presenti dati relativi al paziente (sesso ed età) e al campione (luogo e data del prelievo). Questo consente di adottare criteri di analisi che ricalcano quelli proposti da EARS-net [1], in particolare di individuare gli isolati non duplicati per la stessa persona (stessa specie e stesso antibiotico, isolati a distanza maggiore di 28 giorni). Tale sorveglianza è stabilita dalla regione Toscana con la delibera DGDS 1258/2012.
- **Database per la Sorveglianza dei casi di NDM.**

In occasione dell'outbreak infettivo di NDM in Toscana iniziato ad aprile 2019 è stato istituito un sistema informativo di raccolta di tutte le segnalazioni di casi di NDM: le aziende delle regione Toscana hanno segnalato ad ARS retrospettivamente o poi in modo prospettico i casi di primo isolamento da tampone, sangue o altro campione per ogni paziente con cadenza quindicennale. Successivamente da dicembre 2019 è stato predisposto un database finalizzato alla informatizzazione delle "Scheda di indagine epidemiologica per caso di portatore di enterobatteri produttori di carbapenemasi CRE/CPE" che prevede la raccolta di

La scheda va compilata per ogni paziente a seguito di:

- prima positività microbiologica in batteriemia per enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE).
- prima infezione in materiale diverso da sangue o colonizzazione da tampone rettale, se non preceduta da batteriemia, per enterobatteri con meccanismo di resistenza NDM

Eventi successivi alla prima colonizzazione e/o prima infezione da materiale diverso da sangue durante lo stesso ricovero vanno opportunamente inseriti nella stessa scheda.

La scheda si compone di quattro sezioni: dati paziente, dati episodio di ricovero, dati microbiologici, dati inchiesta epidemiologica. Se il paziente presenta batteriemia positiva, deve essere compilata anche la sezione aggiuntiva in linea con i contenuti della sorveglianza nazionale delle batteriemie da CPE/CRE.

- **Anagrafe sanitaria degli assistiti.**

La fonte dei dati per i dati di popolazione residente in Toscana al primo gennaio 2018 è ISTAT.

POPOLAZIONE IN STUDIO E ANALISI STATISTICHE

Per valutare il **consumo di antimicrobici** si fa riferimento al sistema di classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) usato per la classificazione sistematica dei farmaci e controllato dall'Organizzazione mondiale della sanità. Il gruppo di antimicrobici considerati nella presente relazione è quello afferente alla gruppo terapeutico principale J01, ossia 'antibatterici per uso sistemico'. Un'ulteriore classificazione è possibile utilizzando il terzo e il quarto livello gerarchico del sistema (codice ATC a 4 e 5 cifre), ossia quello che definisce il sottogruppo chimico-terapeutico farmacologici e quello che fornisce l'informazione relativa alla singola sostanza chimica.

Dettagli gli indicatori calcolati sono disponibili al link:

https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintioz-profili-di-antibiotico-resistenza-per-patogeni-nella-sorveglianza-ECDC-e-ISS-per-area-vasta-e-zona-distretto-della-regione-toscana?provenienza=home_ricerca&dettaglio=ric_geo_ioz&par_top_geografia=090

Anche con riferimento all'analisi dei profili di resistenza. I dettagli degli indicatori calcolati sono disponibili al link:

https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintioz-profili-di-antibiotico-resistenza-per-patogeni-nella-sorveglianza-ECDC-e-ISS-per-area-vasta-e-zona-distretto-della-regione-toscana?provenienza=home_ricerca&dettaglio=ric_geo_ioz&par_top_geografia=090

LA SEPSI NEONATALE E PEDIATRICA

La popolazione in studio è data dai ricoveri in SDO dei bambini di età compresa tra 0-14 anni in una delle strutture ospedaliere della Regione Toscana tra il 1 gennaio 2017 e il 31 dicembre 2018 con DRG corrispondente a sepsi/shock settico (diagnosi principale o secondaria). Sono stati esclusi i pazienti con identificativo univoco non corretto.

Di tali pazienti sono state quindi analizzate retrospettivamente le emocolture e le urinocolture positive effettuate durante il ricovero, inviate ai laboratori afferenti alle Aziende Sanitarie della Regione Toscana.

Per la valutazione dei profili di antibiotico-resistenza è stato utilizzato il Sistema di Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana (SMART); i dati microbiologici sono stati linkati attraverso l'identificativo univoco del soggetto al dato sul ricovero ospedaliero.

I soggetti in studio sono stati suddivisi in classi di età e per tutte le categorie sono riportate analisi concernenti numerosità, sesso, indice di Charlson, durata della degenza, passaggio in Terapia intensiva (TI). Sono inoltre riportati dati di esito come mortalità.

Viene analizzata la presenza nel ricovero in studio di urinocolture e emocolture positive e sono descritti gli isolati da sangue e urine non ripetuti entro 28 giorni, con i relativi profili di resistenza.

LA SEPSI E BATTERIEMIA NEL FINE VITA

La popolazione in studio comprende tutti i residenti in Toscana di età maggiore di 18 anni deceduti nel periodo tra il 1 gennaio 2018 e il 31 Dicembre 2018 con una storia clinica di tumore, malattia cronica o entrambe (tumore-malattia cronica). Considerando che per coloro che hanno entrambe le patologie, la malattia oncologica diventa più rilevante e determina un piano terapeutico ed assistenziale maggiormente scandito nel tempo è stato deciso di accorpate questo terzo gruppo al primo ottenendo così la coorte dei pazienti terminali oncologici e dei cronici.

Nella **tabella 1** si riportano i dettagli dei criteri di selezione della popolazione in studio.

Tabella 1. Criteri di selezione della popolazione in studio

CRITERI DI INCLUSIONE	<p>Soggetti deceduti nel 2018 Età ≥ 18 anni Soggetti che hanno effettuato un ricovero per acuti nei 36 mesi precedenti il decesso con codici di diagnosi ICD-9-CM in qualsiasi posizione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TUMORI: 14x.xx – 20x.xx • PATOLOGIE CRONICHE (Scompenso cardiaco, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) : 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 425.4-425.9, 428.xx, 410.xx-414.xx, 416.8, 416.9, 490.xx-505.xx, 515, 518.83, 518.84
CRITERI DI ESCLUSIONE	<p>Decessi per traumatismi in ospedale o Pronto soccorso: ricoveri con diagnosi di traumatismo e accessi in PS con esito di decesso lo stesso giorno dell'ingresso.</p> <p>Eventi di Infarto miocardico acuto: ricoveri nell'ultimo anno di vita del paziente con codici diagnosi ICD-9-CM 410.xx-414.xx</p> <p>Codici ICD-9-CM 425.4-425.9, 416.8, 416.9, 500.xx-505.xx, 515 non associati a 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 428.x, 49x.xx, 518.83, 518.84</p>

Nella coorte dei pazienti deceduti oncologici e cronici è stata verificata la presenza di sepsi o batteriemia attraverso il linkage con i dati della rete SMART e con le SDO. Con riferimento all'ultimo evento infettivo osservato prima del decesso, i pazienti sono stati quindi classificati in due gruppi a seconda della presenza di una sepsi o batteriemia negli ultimi tre mesi di vita.

In entrambi i gruppi e per tutti i periodi temporali considerati sono state condotte analisi descrittive relativamente a sesso, età media e indice di Charlson. Inoltre sono stati calcolati i seguenti indicatori separatamente per pazienti oncologici e cronici e per pazienti con e senza sepsi degli ultimi tre mesi di vita:

- Percentuale di pazienti con accesso al pronto soccorso nell'ultimo mese di vita
- Percentuale di pazienti ospedalizzati sottoposti a interventi di supporto vitale intensivo nell'ultimo mese di vita
- Percentuale di pazienti ospedalizzati con passaggio in terapia intensiva nell'ultimo mese di vita
- Percentuale di pazienti deceduti in ospedale
- Percentuale di pazienti deceduti in Terapia intensiva

Per tutti i pazienti che presentavano un batteriemia sono riportati, le numerosità degli isolati da sangue non ripetuti entro 28 giorni, e i relativi profili di resistenza, suddividendo le analisi per i gruppi in studio.

LA RSA: I PAZIENTI, GLI ISOLAMENTI E I PROFILI DI RESISTENZA

La popolazione in studio è data dai residenti in RSA nel 2017 e 2018 per un periodo almeno pari a 3 giorni consecutivi. Sono esclusi i soggetti con identificativo univoco regionale non corretto. Per i pazienti così selezionati è stata verificata la presenza di esami colturali attraverso il link con i dati della Rete SMART. Inoltre eventuali ricoveri durante la permanenza in RSA oppure nei tre giorni successivi all'uscita sono stati identificati tramite linkage con SDO.

Nel report sono descritte le caratteristiche della popolazione in studio in termini di età, sesso. Sono calcolate le percentuali di residenti che durante la permanenza in RSA accedono almeno una volta all'ospedale separatamente per tutte le cause, cause infettive e sepsi e i relativi tassi di ospedalizzazione. Viene analizzata la presenza nel periodo di permanenza in RSA di urinocolture e emocolture positive e sono descritti gli isolati da sangue e urine non ripetuti entro 28 giorni, con i relativi profili di resistenza.

NDM

Per il presente rapporto, sono stati considerati casi di NDM-CRE degli utenti delle strutture del SSR Toscano per i quali è stata confermata microbiologicamente la presenza di NDM-CRE in materiale biologico come: tamponi rettali di sorveglianza, emocolture, o altri campioni clinici, cioè broncoaspirato, urine o altri campioni ottenuti per scopo diagnostico. Ai fini della valutazione clinica ed epidemiologica in pazienti con isolamento da più sedi durante lo stesso episodio di ricovero è stata

considerata la positività clinicamente più rilevante, laddove è stato possibile collegare le informazioni relative a diverse positività per lo stesso soggetto (ad es. In caso di positività dell'emocultura e del tampone rettale è stata considerata più rilevante l'infezione ematica). I dati relativi ai casi di NDM-CRE sono stati collegati alle SDO e all'Anagrafe sanitaria al fine di verificare stato in vita e eventuali ricoveri nell'anno precedente a quello in studio.

Nel report sono descritte le caratteristiche della popolazione in studio in termini di età, sesso, luogo di isolamento, valutazione epidemiologica, tempo tra isolamento e ricovero. Infine sono valutate le riammissioni in ospedale e la sopravvivenza a 1 anno.

L'indice di Charlson misura il grado di complessità assistenziale utilizzando i dati del flusso informativo SDO. Per ogni paziente in studio, sono ricercati i ricoveri precedenti (fino a 36 mesi) ed è verificata la presenza di codici di diagnosi relativi a 17 patologie croniche (infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, malattia vascolare periferica, demenza, malattia cerebrovascolare, malattia polmonare cronica, malattia del tessuto connettivo, ulcera, diabete, epatopatia, emiplegia, malattia renale moderata o grave, diabete con danno d'organo, tumore, leucemia, linfoma, sindrome dell'immunodeficienza acquisita). L'indice è definito da una somma pesata di tali patologie croniche: un valore uguale a 0 indica che la malattia per quel paziente ha una complessità standard (complessità implicita nella malattia stessa); un valore uguale a 1 indica che la malattia ha una complessità aumentata di poco rispetto alla malattia stessa; infine un indice pari o superiore a 2 indica che la malattia presenta un'elevata complessità.

BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas. Antimicrobial resistance in Europe 2017, Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
2. Angus DC et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 7, pp. 1303–1310, 2001.
3. Cox D, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman and Hall; 1984.
4. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative, databases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(6):613-619.