

## ANTIBIOTICORESISTENZA: PROPOSTE CONDIVISE PER AFFRONTARE L'EMERGENZA

*L'antibioticoresistenza rappresenta una vera e propria priorità di sanità pubblica a livello mondiale, non soltanto per le importanti implicazioni cliniche (aumento della morbidità, letalità, durata della malattia, possibilità di sviluppo di complicanze, possibilità di epidemie), ma anche per la ricaduta economica dovuta al costo aggiuntivo richiesto per l'impiego di farmaci e procedure più costose e per l'allungamento dei tempi di degenza. La comparsa di patogeni multifarmaco-resistenti (MDR, multidrug resistance) sta riducendo progressivamente la possibilità di un trattamento efficace delle ICA (Infezioni Correlate all'Assistenza) con pronostici preoccupanti sull'indicatore della mortalità da qui al 2050.*

*Dopo un lungo periodo in cui la ricerca non ha fatto registrare progressi nell'antibiotico terapia, oggi finalmente si dispone di associazioni di antibiotici e nuove molecole che si pongono come strumenti preziosi in un armamentario 'spuntato' di opzioni terapeutiche, in particolare: fluorochinoloni, cefalosporine di II e III generazione, associazioni di penicilline e, più recentemente, persino i carbapenemici. Riprendendo i temi anticipati dall'intervista a Tonino Aceti in apertura del fascicolo, proponiamo ai nostri lettori in questo dossier una panoramica delle posizioni degli interlocutori istituzionali e delle società scientifiche, e un approfondimento dedicato alla Regione Campania e alla Regione Puglia.*

### ► ISTITUZIONI

#### Italia maglia nera per antimicrobicoresistenza: serve un impegno condiviso per innescare un cambiamento

A colloquio con **Giovanni Rezza**

Direttore del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità

**Professor Rezza, può descriverci la situazione epidemiologica in Italia per quanto riguarda lo sviluppo delle resistenze agli antibiotici?**

L'Italia rimane uno dei Paesi più problematici in Europa. Veniamo dopo la Romania e la Bulgaria: in una situazione peggiore rispetto a quella del nostro Paese si trova solo la Grecia.

Segnali positivi si registrano solo per quanto riguarda lo stafilococco, in quanto la prevalenza di ceppi batterici resistenti è leggermente scesa. Tuttavia persiste il grave problema dei batteri GRAM negativi, come *Acinetobacter*, *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae*: un batterio presente in maniera consistente nei reparti di terapia intensiva, che ha già mostrato resistenze alle cefalosporine e ai carbapenemi e che oggi viene trattato, come ultima possibilità, con antibiotici ritenuti desueti, come la colistina, considerata ormai un salvavita. Purtroppo però si sono già registrate evidenze di ceppi resistenti anche a questo farmaco.

Questa è la situazione rilevata dall'ultimo rapporto dell'European Center for Diseases Control, confermata anche dalla delegazione che ha visitato tre Regioni italiane a gennaio 2018, secondo la quale resta ancora molto da fare per giungere a una reale armonizzazione delle strategie in atto nel nostro Paese per combattere il fenomeno. Infatti, accanto a realtà virtuose e da anni impegnate nelle attività di sorveglianza e controllo dell'antibioticoresistenza e delle infezioni correlate all'assistenza, ve ne sono altre in cui le misure di contrasto sono poco organizzate e poco efficaci. Per fare fronte a questa problematica, il Ministero della Salute ha messo a punto un Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR), i cui effetti potranno essere valutati nel tempo.

**Lo scenario attuale, che vede un progressivo aumento delle resistenze e una conseguente perdita di efficacia degli antibiotici attualmente a disposizione, può essere reversibile?**

Lo scenario potrebbe essere reversibile. Lo dimostrano i casi dell'Inghilterra, che ha saputo instaurare politiche efficaci per gestire le resistenze da Stafilococco, così come hanno fatto l'Olanda e altri Paesi del Nord Europa. Naturalmente servono programmi efficaci che consentano di garantire il rispetto di protocolli severi riguardo, ad esempio, all'igiene. Lavarsi accuratamente le mani e cambiare i guanti prima di intraprendere una qualsiasi procedura medica su un paziente dovrebbe essere una norma inderogabile. Un altro aspetto fondamentale è l'applicazione della *stewardship* antimicrobica, ossia dell'appropriatezza nella prescrizione degli antibiotici, in particolare in ambito ospedaliero, che è il contesto principale nel quale si generano le resistenze. E poi, naturalmente, è auspicabile un aumento degli investimenti in Ricerca e Sviluppo, perché è certamente importante preservare, per il maggior tempo possibile, l'efficacia degli antibiotici a disposizione, ma la storia insegna anche che lo sviluppo delle resistenze è inevitabile e solo l'introduzione di nuovi antibiotici può rispondere a questa impellente necessità. ■ ML

## FREQUENZA DI RESISTENZE IN ISOLAMENTI DA EMOCOLTURE IN ITALIA, DATI EARS-NET 2015 E TREND 2006-2015

	Italia 2015 (%) (categoria)§	Media europea 2015 (%) (categoria)§	Trend 2012-15*
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>			
resistente a cefalosporine III generazione	55,9 (6)	30,3 (5)	>
resistente agli aminoglicosidi	34,0 (5)	22,5 (4)	
resistente ai carbapenemi	33,5 (5)	8,1 (3)	
MDR (R a cefalosporine di III generazione + aminoglicosidi + fluorochinoloni)	29,7 (5)	18,6 (4)	
<b><i>Escherichia coli</i></b>			
resistente a cefalosporine III generazione	30,1 (5)	13,1 (4)	>
resistente a fluorochinoloni	44,4 (5)	22,8 (4)	>
resistente agli aminoglicosidi	20,2 (4)	10,4 (4)	
MDR (R a cefalosporine di III generazione + aminoglicosidi + fluorochinoloni)	14,6 (4)	5,3 (3)	
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>			
resistente a piperacillina-tazobactam	29,5 (5)	18,1 (4)	
resistente a ceftazidime	21,7 (4)	13,3 (4)	
resistente agli aminoglicosidi	17,2 (4)	13,3 (4)	<
resistente a carbapenemi	23,0 (4)	17,8 (4)	
<b><i>Acinetobacter spp.</i></b>			
resistente a carbapenemi	78,3 (7)	Non riportata	
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>			
resistente alla meticillina	34,1 (5)	16,8 (4)	
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>			
NS alla penicillina	12,3 (4)	Non riportata	
NS ai macrolidi	24,5 (4)	Non riportata	<#
<b><i>Enterococcus faecium</i></b>			
resistente ai glicopeptidi (VRE)	11,2 (4)	8,3 (3)	>

§ Categoria 1: <1%; Categoria 2: 1% - <5%; Categoria 3: 5% - <10%; Categoria 4: 10% - <25%; Categoria 5: 25% - <50%; Categoria 6: 50% - <75%; Categoria 7: >= 75%

\* > trend in aumento statisticamente significativo (# non statisticamente significativo se si considerano solo gli ospedali presenti da più tempo nel database); < trend in riduzione statisticamente significativo

MDR: multidrug resistance; NS: non sensibile.

## Piano nazionale per il contrasto all'antibioticoresistenza: a che punto siamo?

A colloquio con **Claudio D'Amario**

Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria  
del Ministero della Salute

**Si stima che la resistenza antimicrobica sia responsabile di circa 25.000 decessi all'anno solo nell'Unione Europea e di ben 700.000 decessi a livello globale: il Ministero della Salute non ha sottovalutato il problema, tanto è vero che nel novembre dello scorso anno è stato licenziato il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza. Può fornirci un aggiornamento sullo stato di implementazione del PNCAR?**

All'approvazione del PNCAR è seguita l'istituzione, con Decreto del Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria del 3 novembre 2017, di un Gruppo Tecnico di Coordinamento (GTC) nazionale della strategia di contrasto dell'antimicrobicoresistenza, che riunisce le istituzioni centrali e regionali e le maggiori società scientifiche e federazioni coinvolte nella problematica. Il GTC si è dato un metodo di azione per Gruppi di Lavoro (GdL), coincidenti con le aree del PNCAR, e ha approvato il proprio regolamento nonché le linee di indirizzo per il Governo.

Alle Regioni e Province Autonome è stato chiesto di identificare i referenti regionali per le diverse aree del PNCAR che devono, come previsto nel Piano, costituire il Gruppo regionale di coordinamento della strategia di contrasto, e di informare la Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute sullo stato di recepimento del PNCAR a livello regionale.

Quasi tutti i GdL sono stati attivati e stanno portando avanti le attività previste dal Piano, avendo in mente le scadenze che sono

state stabilite. In particolare, è stata predisposta la bozza del nuovo Protocollo AR-ISS per la sorveglianza dell'AMR e sono in corso diverse attività, quali:

1. la revisione della Sorveglianza CPE (Enterobatteri produttori di carbapenemasi);
2. l'individuazione dei requisiti dei laboratori appartenenti alla rete per la sorveglianza;
3. il censimento delle iniziative di comunicazione da parte di Regioni e società scientifiche;
4. il censimento delle linee guida su uso antibiotici e prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA);
5. la predisposizione di piani specifici riguardo alla comunicazione, all'uso appropriato degli antibiotici e alla sorveglianza delle infezioni ospedaliere;
6. la revisione, insieme con AIFA, degli indicatori per il monitoraggio del consumo e dell'uso appropriato di antibiotici.

**Quali sono i risultati che, come Direttore della Direzione della Prevenzione del Ministero della Salute, si attende dalla completa messa in atto del provvedimento?**

I risultati che ci attendiamo prevedono la risoluzione delle varie criticità evidenziate, e in particolare:

- la stabilizzazione e capillarizzazione delle sorveglianze,
- la messa a regime delle buone pratiche in buona parte del Paese,
- il mantenimento di un coordinamento centrale per contrastare il fenomeno dell'AMR a livello nazionale,
- una esercitazione fattuale dell'approccio multisettoriale One Health attraverso l'integrazione di tutti i settori interessati,
- la diminuzione della frequenza delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici e il calo della frequenza di infezioni associate all'assistenza sanitaria in ospedale e comunità.

**Con il PNCAR potremo quindi davvero scongiurare, per il nostro Paese, il preoccupante allarme lanciato dall'OMS nel 2015 sull'incidenza di mortalità da infezioni batteriche nel 2050?**

Noi ci stiamo muovendo in questa direzione, che è quella indicata anche dall'OMS, e ci stiamo impegnando con l'obiettivo di migliorare il panorama per il nostro Paese, ma è intuibile che l'impatto complessivo dipenderà dall'attuazione di una strategia globale che coinvolge organizzazioni internazionali e tutti i governi in quanto nel campo delle malattie infettive nessun Paese o regione può illudersi di vincere la battaglia da solo, proprio perché i germi non conoscono confini geografici o geopolitici. Non per nulla l'AMR è stata identificata tra le minacce a natura transfrontaliera che necessitano, per il loro contrasto, sforzi congiunti degli Stati.

■ ML

## ► SOCIETÀ SCIENTIFICHE

### Favorire programmi di controllo e adottare un infettivologo in ogni struttura

A colloquio con **Massimo Andreoni**

Direttore scientifico SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

**Viviamo un'epoca particolarmente fortunata per quanto riguarda il contrasto alle infezioni: abbiamo antibiotici e vaccini che ci consentono di prevenire e curare moltissime patologie una volta ad altissima mortalità. Tuttavia si parla di oltre 7000 morti l'anno, solo in Italia, per infezioni contratte in ospedale. I farmaci che abbiamo non bastano più? Cosa sta accadendo?**

I progressi conseguiti in ambito medico consentono oggi la sopravvivenza di pazienti profondamente immunodepressi, aumentando, quindi, il rischio di gravi infezioni. Infatti, il miglioramento nella prognosi di pazienti gravi, ad esempio i pazienti oncologici, la sempre maggiore diffusione di nuove tecnologie sanitarie quali il trapianto di midollo o di organi solidi, l'ampio ricorso alla chemioterapia, i progressi conseguiti nell'assistenza ai neonati patologici, il sempre più largo ricorso alla chirurgia protesica e a procedure invasive, il raggiungimento di età sempre più avanzate, fa sì che ci dobbiamo confrontare con pazienti sempre più fragili che necessitano frequentemente di terapie antibiotiche, soggetti quindi all'infezione di germi multiresistenti.

**Sappiamo che l'Università di Tor Vergata sta implementando dei protocolli di stewardship antibiotica per le infezioni da batteri resistenti: potrebbe parlarci della sua esperienza e dell'implementazione di questi protocolli?**

Negli Stati Uniti, lo Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC) ha dimostrato che adottando programmi efficaci di controllo (cioè programmi dotati di un sistema di sorveglianza, di un'infermiera addetta al controllo delle infezioni ogni 250 posti letto e di un medico infettivologo addetto, etc) sono in grado di prevenire fino al 35% delle infezioni ospedaliere globalmente considerate. Le infezioni maggiormente prevenibili sono le infezioni delle vie urinarie in pazienti cateterizzati (41%), le infezioni della ferita chirurgica (41%) e le batteriemie (35%).

Presso il Policlinico di Tor Vergata è stato avviato un programma di stewardship antibiotica e di *infection control* con il quale si cerca di contrastare globalmente il fenomeno delle infezioni correlate

all'assistenza e quello dell'antibioticoresistenza fin dall'ingresso del paziente nel pronto soccorso e durante tutto il percorso diagnostico terapeutico. In particolare nel programma vengono utilizzati degli 'score' che permettono di valutare i pazienti e le condizioni a maggior rischio per lo sviluppo di infezioni gravi.

**Cosa è indispensabile fare secondo lei per affrontare questa emergenza?**

È indispensabile che le diverse professionalità impegnate al contrasto delle infezioni siano potenziate in tutte le diverse strutture sanitarie. La medicina oggi si deve confrontare con pazienti sempre più complessi che necessitano di alta specializzazione; in questo scenario non è più pensabile che la gestione della terapia antimicrobica non sia governata dagli infettivologi e quindi questa figura professionale deve essere presente in tutti gli ospedali. ■ ML

#### Il piano di azioni raccomandate dagli esperti dell'European Center for Diseases Prevention and Control all'Italia per combattere il fenomeno della resistenza antimicrobica (AMR)

- Considerare l'AMR come una "rilevante minaccia per la salute pubblica del Paese".
- Approvare e implementare un Piano d'azione nazionale.
- Individuare indicatori per l'AMR da inserire nel monitoraggio annuale dei LEA.
- Stimare i costi e rendere disponibili, sia a livello nazionale che regionale, budget appropriati.
- Creare un coordinamento intersettoriale.
- Istituire un gruppo di lavoro dedicato all'AMR all'interno del Ministero della Salute.
- Nominare specialisti AMR regionali.
- Garantire una supervisione centrale.
- Costruire un sistema di incentivi.
- Migliorare la raccolta centralizzata dei dati di sorveglianza.
- Prevedere un sistema di accreditamento dei laboratori di microbiologia con l'individuazione di criteri minimi.
- Definire indicatori strutturali minimi per la prevenzione e il controllo efficace delle infezioni e per la gestione antimicrobica a livello ospedaliero.
- Aumentare il numero di professionisti ospedalieri specializzati nella prevenzione e controllo delle infezioni e le risorse per la formazione.
- Pubblicare linee guida nazionali sull'uso degli antibiotici.
- Verificare l'adeguatezza degli antibiotici erogati dalle farmacie.
- Organizzare una campagna nazionale di sensibilizzazione sull'uso degli antibiotici.

Fonte: Country Visit Report - ECDC Country visit to Italy to discuss antimicrobial resistance issues, 2018.

## Infection control e appropriata prescrizione degli antibiotici per la prevenzione e la gestione delle infezioni ospedaliere

A colloquio con **Matteo Bassetti**

Vice Presidente SITA - Società Italiana Terapia Antinfettiva

**La stewardship antimicrobica è considerata sinonimo di utilizzo ottimale degli antibiotici. Cosa significa dunque usare meglio gli antibiotici?**

Il primo passo è capire che un migliore utilizzo degli antibiotici significa non usarli se non ce n'è davvero bisogno. Questo vale per i medici, ma anche per gli utilizzatori, ovvero i pazienti, i quali non devono trovare nell'antibiotico la prima soluzione quando gli si diagnostica un raffreddore, un'influenza, delle bronchiti blande o l'urina torbida. Allo stesso tempo non bisogna nemmeno lanciare il messaggio che non vadano utilizzati.

In sostanza, se non servono non bisogna usarli, se invece servono, nel loro utilizzo bisogna seguire una serie di regole, le stesse alla base della cosiddetta *stewardship*: dare il farmaco giusto, alla giusta dose, per la giusta durata e con il giusto ritmo di somministrazione. Sembrano concetti semplici ma in realtà non lo sono: basti pensare a cosa succede abitualmente anche fuori dall'ospedale, con pazienti che autonomamente sospendono la terapia antibiotica quando non la ritengono più utile, o cambiano i dosaggi e i tempi di somministrazione; tutto ciò non è utile e, al contrario, fa sì che i batteri sviluppino resistenza, perché non trattati adeguatamente. Purtroppo la corretta *stewardship* non viene applicata spesso nemmeno in ambito ospedaliero; per questa ragione i germi più forti, più potenti e aggressivi proliferano proprio in ospedale. Non c'è dunque una regola unica o un'unica azione da compiere; il presupposto di partenza è non pensare che gli antibiotici siano l'origine di tutti i mali, e quindi prescriberli o usarli quando serve, ma tenere in considerazione allo stesso tempo che c'è una serie di situazioni in cui non vanno utilizzati.

**Le infezioni contratte in ospedale sono prevenibili? Se sì, quali strumenti abbiamo a disposizione per prevenirle?**

Le infezioni ospedaliere sono per definizione prevenibili, ma non eliminabili. Questo è un concetto molto importante, dato che oggi si fa molto ricorso alle cause giuridiche nei confronti dell'ospedale per casi di infezione contratta. Il rischio infettivologico è uno di quelli ammessi nelle procedure ospedaliere, così come il rischio anestesivologico o quello tromboembolico. È considerato tollerabile fino al 4-5% dei casi, per cui lo sforzo da fare è quello di rima-

## Il governo della strategia nazionale di contrasto dell'AMR: obiettivi del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020

### OBIETTIVO/I GENERALE/I

- Assicurare l'avvio, il mantenimento nel tempo e il monitoraggio della strategia nazionale.

### OBIETTIVI A BREVE TERMINE (2017-2018)

- Assicurare il contributo delle diverse istituzioni centrali (Ministero della Salute, ISS, AIFA, AGENAS, Centri di Referenza Nazionali/Laboratori Nazionale di Riferimento, altre che verranno eventualmente individuate) e regionali (Conferenza delle Regioni, Tavoli tecnici inter-regionali) alla implementazione e al coordinamento delle attività previste dal Piano.
- Definire e reperire le risorse necessarie.
- Assicurare il monitoraggio del Piano e il suo aggiornamento periodico.

### OBIETTIVI A LUNGO TERMINE (2017-2020)

- Garantire che tutte le Regioni, in tutti i contesti appropriati, abbiano avviato programmi di contrasto dell'AMR secondo le indicazioni del Piano.
- Promuovere l'inter-settorialità delle azioni di contrasto dell'AMR tra gli Assessorati regionali coinvolti nella gestione della tematica e, a livello locale, nelle Aziende Sanitarie, in particolare tra medicina umana e veterinaria, tra i diversi servizi, sia preventivi che assistenziali a livello ospedaliero e territoriale, includendo anche il settore zootecnico e quello degli animali da compagnia.

neri vicini a questa percentuale. Cosa si può fare per prevenire le infezioni ospedaliere? Si possono mettere in atto alcuni accorgimenti: *in primis* usare in maniera appropriata gli antibiotici (i prontuari per un'adeguata *stewardship* sono solo uno degli strumenti che noi abbiamo a disposizione); in secondo luogo bisogna seguire le misure di *infection control*, che comprendono non solo il lavaggio delle mani, ma anche l'isolamento dei pazienti infetti o colonizzati dai germi multiresistenti, la gestione del sovraffollamento delle corsie, il tentativo di ricoverare i pazienti in stanze singole o comunque di tenerli a una adeguata distanza reciproca. Anche la gestione del personale è un passaggio fondamentale; in particolare in aree critiche come la terapia intensiva o l'ematologia, avere un numero congruo di medici e di infermieri consente anche un'assistenza adeguata. Un passaggio fondamentale riguarda comunque la presa di consapevolezza del fatto che gli antibiotici possono favorire la resistenza batterica, e che proprio per questo vanno utilizzati correttamente. In conclusione si può affermare che non è corretto ragionare sul singolo paziente, ma piuttosto sulla comunità di un medesimo ambiente. ■ ML

## Antibiotici: sarebbe auspicabile allocare maggiori risorse

A colloquio con **Francesco Menichetti**

Presidente GISA, Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica

**Il Gruppo Italiano per la Stewardship antimicrobica, che lei presiede, ha messo a punto un "Decalogo per il corretto uso degli antibiotici e per il contenimento delle resistenze batteriche in Italia". La stewardship antimicrobica è considerata, infatti, sinonimo di "utilizzo ottimale degli antibiotici". Cosa significa usare meglio gli antibiotici?**

"Utilizzo ottimale degli antibiotici" significa combattere l'empirismo e prediligere l'appropriatezza prescrittiva. A tal fine è necessario ottimizzare la diagnosi microbiologica rapida, che limita la necessità di somministrare antibiotici a chi non ne ha necessità; ma significa anche scegliere l'antibiotico giusto per il paziente e per la sede d'infezione, e somministrarlo alle dosi adeguate e per il tempo necessario.

**Negli ultimi anni, i rischi correlati alla resistenza agli antibiotici (e la parziale perdita di efficacia degli antibiotici disponibili) stanno venendo alla luce in maniera sempre più evidente. Secondo lei, sta maturando un'effettiva consapevolezza in merito? Questa consapevolezza è sufficiente?**

L'Italia è uno strano paese: troppa diffidenza nei confronti dei vaccini ed eccessiva confidenza nei confronti degli antibiotici. A causa di ciò, troppo spesso la gente ricorre ad autoprescrizione e autosomministrazione di farmaci che hanno sì un elevato indice terapeutico ed elevata maneggevolezza, ma che, se usati a sproposito, contribuiscono ad alimentare il fenomeno della resistenza. In generale manca una sufficiente consapevolezza.

**Se potesse fare una richiesta al governo su questo tema, quale sarebbe?**

Si è giustamente affermato il diritto di libero accesso alle cure per l'epatite C, patologia per la quale sono disponibili farmaci innovativi e per la quale vengono allocate risorse, ma per i nuovi antibiotici, che rappresentano un presidio salvavita per i pazienti con gravi infezioni in ospedale persistono invece importanti restrizioni. Penso sia necessario che le società scientifiche interessate al tema delle infezioni da batteri antibiotico-resistenti debbano in modo armonico porre il problema agli interlocutori istituzionali. ■ ML



## Fare sistema per vincere la lotta all'antibioticoresistenza

A colloquio con **Carla Fontana**

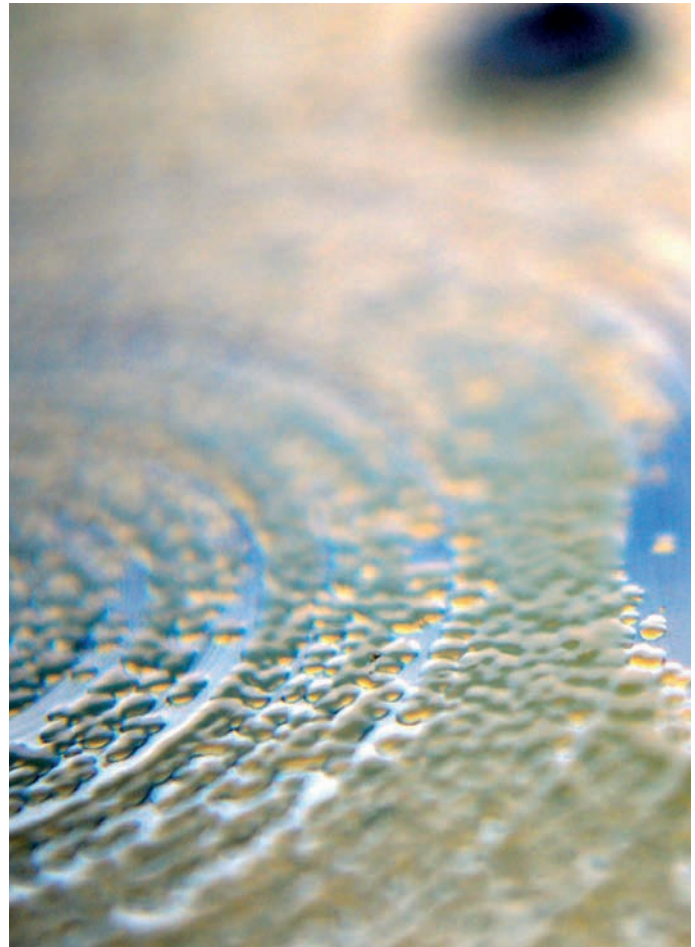
Delegato Regione Lazio AMCLI, Associazione Microbiologi Clinici Italiani

### Cosa significa esattamente 'resistenza antimicrobica'?

L'antimicrobico-resistenza è un fenomeno noto e antico. I batteri sono presenti sulla terra da alcuni miliardi di anni e sono dotati di incredibili capacità di adattamento. Tra queste, la capacità di resistere agli antimicrobici sia attraverso mutazioni spontanee sia mediante acquisizione di elementi genetici mobili, ossia trasferibili. Sono, infatti, descritti in letteratura batteri *multi drug resistant* isolati in Antartide, alcuni dei quali presentavano resistenze a tre o più famiglie di antibiotici noti ai nostri giorni. La stessa scoperta è stata fatta anche in alcune mummie. L'abuso/misuso degli antibiotici, ossia quello che in linguaggio tecnico chiamiamo pressione selettiva, ha accelerato ed amplificato il fenomeno. Anche l'uso indiscriminato di antibiotici in zootecnia e in agricoltura ha fatto sì che la circolazione di batteri MDR sia un fenomeno comune nell'ambiente, che ha assunto dimensioni globali. Gli ospedali, ove si parla molto di infezioni da germi MDR, fanno solo da cassa di risonanza, ma nella comunità così come nei nosocomi il problema è serio e deve essere affrontato con energia.

### Il ruolo della microbiologia è fondamentale nel contrasto all'AMR, non solo in termini di ricerca, ma anche per quanto riguarda la diagnostica. Perché la diagnostica è così importante nella lotta alle resistenze?

Negli ultimi anni la microbiologia clinica ha assistito a una vera e propria rivoluzione tecnologica che ha reso possibile lo stravolgimento delle procedure di coltura tradizionali verso metodologie che hanno consentito di produrre risultati microbiologici in tempi molto contenuti. Si è passati da un *turn around time* (TAT) di alcuni giorni a poche ore, quelli che oggi chiamiamo *Rapid Diagnostic Tests* (RDTs). Considerando che l'impatto dei nostri risultati sulle scelte cliniche è inversamente proporzionale al tempo di reporting, questo fenomeno si traduce nel fatto che l'utilizzo dei test di ultima generazione consente al clinico di impostare con estrema precocità una terapia mirata. Per farlo, bisogna impostare un'equazione molto semplice: *RDTs + terapia appropriata = migliore outcome*. Questo significa salvare vite, ridurre la pressione selettiva e l'uso non appropriato degli antibiotici, contrastare l'AMR. In breve questo significa difendere la nostra difesa: gli antibiotici. In termini tecnici significa parlare di *diagnostic & antimicrobial stewardship*. L'introduzione di nuovi antibiotici non



sfugge all'equazione. I nuovi farmaci ancora di più necessitano di una diagnostica rapida perché il loro uso in molti casi è vincolato all'assenza di marcatori genici che, identificati precocemente, consentono di mirare la scelta terapeutica. Stiamo cioè passando dall'antibiogramma tradizionale (che richiede almeno 18 h) a quello molecolare o genetico (che richiede poche ore).

### Quale sarebbe la sua proposta per migliorare le cose?

Il microbiologo è solo uno degli attori della *stewardship* assieme a clinici, infettivologi, farmacologi ed infermieri. Per vincere questa lotta dobbiamo fare sistema, e il 'sistema' ha un costo, umano e tecnologico, che non si può sostenere a 'iso-risorse'. Occorrono, quindi, investimenti. Purtroppo la microbiologia è uno dei primi settori ove, con poca lungimiranza, si operano i tagli. Quello che non si comprende è che in questo modo, forse nell'immediato, ogni singolo ospedale porterà a casa un risparmio di qualche decina di migliaia di euro, ma nel lungo periodo il costo sanitario e sociale di un fenomeno non contrastato e su cui non si è investito sarà molto pesante per tutti noi e per le generazioni future senza esclusione e senza distinzioni. ■ ML

## ▶ LE REGIONI

### La best practice della Regione Campania per contrastare l'antibioticoresistenza si basa sull'informazione

A colloquio con **Giovanni Battista Gaeta**  
Ordinario e Direttore UOC Malattie Infettive  
dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli

**Vuole descriverci i punti salienti delle linee guida che avete sviluppato in Campania per il contrasto alla resistenza antimicrobica?**

Per lo sviluppo delle linee guida, siamo partiti considerando l'elevata presenza di germi multiresistenti sia nelle aziende ospedaliere sia sul territorio.

Abbiamo quindi deciso di dare seguito a quanto previsto dal PNCAR, lavorando alla formulazione di raccomandazioni legate alla terapia antibiotica in particolare su pazienti in stato febbrile e con sintomi di infezione. In seguito abbiamo promulgato queste raccomandazioni sul Bollettino regionale per le sindromi infettive quali infezioni addominali, endocarditi, polmoniti (queste ultime hanno un'alta incidenza sul nostro territorio e in ospedale).

Il lavoro non è finito qui.

È, infatti, iniziato il processo di 'disseminazione' delle informazioni. Stiamo, ad esempio, lavorando alacremente per mettere a disposizione una FAD gratuita, della durata di un anno, rivolta ai medici sul territorio, ai medici ospedalieri, ai farmacisti e ai microbiologi.

Il processo di condivisione di informazioni, che ho definito di 'disseminazione', è fondamentale ed è il primo step di una catena di eventi che prevederà anche il coinvolgimento dei medici sul territorio, dei farmacisti, e non da ultimo un'opera di sensibilizzazione delle persone.

Spesso, infatti, sono i pazienti stessi che premono per la terapia antibiotica o che recuperano gli antibiotici rimasti a disposizione da precedenti terapie, utilizzandoli quindi in maniera impropria e favorendo l'aumento delle resistenze.

Per avere un'idea del problema vi posso dire che in Campania il 40% di *Streptococcus pneumoniae* è resistente ai più comuni antibiotici come i macrolidi. Invece i chinolonici risultano spesso inefficaci perché i ceppi di *Escherichia Coli* che circolano sul territorio hanno una resistenza nel 40-50% dei casi.

**Vuole dare un consiglio, un'indicazione da rivolgere a chi, nelle altre Regioni d'Italia, volesse implementare un'iniziativa analoga alla vostra?**

Noi abbiamo messo a punto un modello che rimane perfezionabile: ben venga, dunque, che altre Regioni utilizzino il risultato del nostro lavoro per migliorarlo. La nostra è un'operazione ancora in fase iniziale. Per essere sviluppata e migliorata richiederà il contributo di tutti.

**Qual è la difficoltà maggiore che avete incontrato nello sviluppo di queste linee guida?**

La difficoltà rimane in quello che ho definito il "processo di disseminazione". Sarebbe utile, in questo senso, che venga fatta anche una corretta opera di sensibilizzazione rivolta ai media, in modo da generare una consapevolezza maggiore su questi temi anche nel medio-lungo periodo. ■ ML

### Regione Puglia: il contributo della farmacia ospedaliera della Asl di Taranto all'antimicrobial stewardship

A colloquio con **Rossella Mosconi**  
Direttore Dipartimento Farmaceutico, Asl di Taranto  
e Componente del Gruppo Tecnico regionale Antimicrobico  
Resistenza (GTr-AMR), Regione Puglia

**Come governare le somministrazioni di antibiotici in ambito ospedaliero per limitare l'insorgenza di resistenze?**

La farmacia ospedaliera è un partner indispensabile nel processo di *governance* delle terapie antibiotiche in ambito locale, ha un ruolo preminente nella raccolta delle reazioni avverse, nel monitoraggio del *place in therapy* corretto degli antibiotici in base alle schede di prescrivibilità Aifa — prevenendo utilizzi *off-label* diffusi e ingiustificati —, nel monitoraggio della stabilità delle somministrazioni e, infine, svolge un ruolo di monitoraggio complessivo dei consumi identificando eventuali fenomeni di sovrautilizzo.

Le note Aifa e le singole schede di prescrivibilità dei farmaci non sono però sufficienti per incardinare sistemi virtuosi di *antimicrobial stewardship*, intendendo con quest'ultimo termine il processo multidisciplinare volto "al monitoraggio e all'orientamento dell'utilizzo degli antimicrobici in ospedale, attraverso un approccio standardizzato *evidence-based*, al fine di ridurre la selezione e la diffusione di germi resistenti, gli effetti avversi correlati all'uso di antibiotici e infine contenere i costi".

La Asl di Taranto si caratterizza per la presenza di un sistema puntuale ed altamente informatizzato di microbiologia che consente

non solo la rapida refertazione degli antibiogrammi, ma anche analisi puntuali dei pattern di resistenza degli isolati. Grazie a questa tecnologia, la Farmacia del Presidio Ospedaliero Centrale di Taranto ha potuto ad esempio predisporre, già anni or sono, una scheda di richiesta personalizzata per la somministrazione di carbapenemici che ne prevede l'evasione solo se corredata da antibiogramma. Ciò, auspicabilmente, consentirà all'Asl di Taranto di limitare la diffusione delle resistenze a questa classe, fenomeno esplosivo nel corso degli ultimi 5 anni.

La Farmacia avvia anche campagne di informazione tramite opuscoli specifici sull'argomento e sistematiche analisi retrospettive sui consumi degli antibiotici in terapia e profilassi. Sistematizzati, infine, sono i controlli dei consumi in DDD e a valore che vengono riportati in periodici report da IMS/IQVIA nel rispetto della convenzione stipulata con la ASL già da diversi anni.

### **Quali sono dunque i veri ostacoli all'avvio di un sistema locale di antimicrobial stewardship?**

L'aumento delle resistenze è sotto gli occhi degli operatori del sistema, tanto dei medici che vedono protrarsi i ricoveri e fallire le terapie che dei farmacisti che assistono all'impostazione di terapie inappropriate, eccessivamente protratte e costose. Nonostante ciò, clinico, farmacista e direzione sanitaria difficilmente si trovano a tracciare un chiaro percorso comune che definisca gli standard delle prestazioni – ovvero, protocolli terapeutici ideali redatti anche alla luce dei pattern di resistenza locali – e indicatori (KPI) di inappropriatezza, rappresentati da pochi e semplici campanelli di allarme, come, ad esempio, sovradosaggi in empirica, mancata *de-escalation* o sospensione della terapia dopo 8-10 gg dall'intervento.

Questa mancanza di reale convergenza si deve alla trasversalità dell'antibiotico-terapia e quindi delle resistenze. Il CIO è l'organo preposto al controllo e alla prevenzione delle infezioni. Tuttavia non raggiunge tutti i prescrittori interni ad un presidio e non sempre è la sede idonea per assegnare 'poteri straordinari' all'infettivologo per affrontare la lotta alle resistenze. Obiettivi divergenti non trovano un reale terreno di incontro, i clinici non vogliono vedere alterata la propria autonomia prescrittiva, la direzione sanitaria continua ad assegnare obiettivi di spesa conservativi per ogni classe di farmaco: come può una Farmacia farsi carico sia dell'appropriatezza che del contenimento della spesa in questo contesto?

### **Perché vede l'appropriatezza e il contenimento della spesa inconciliabili nel contesto dell'antibiotico-terapia?**

Occorre definire cos'è l'uso appropriato degli antibiotici in ambito ospedaliero e valutare se maggiori margini di appropriatezza porteranno anche dei risparmi. Sebbene l'antibiotico-terapia non sia l'unico fattore di aumento delle resistenze, è assodata

la correlazione fra sovrautilizzo (incluso uso inappropriato in terapia empirica e il prolungarsi della terapia antibiotica) e aumento del pattern delle resistenze. Perciò ogni azione volta a preservarne le corrette DDD e la durata andrà nella direzione dell'appropriatezza.

Secondo, occorre pensare all'appropriatezza in termini più ampi, come la prevenzione di nuove resistenze e quindi la preservazione dell'efficacia delle molecole di cui disponiamo. Le resistenze antibiotiche in ambito ospedaliero rappresentano non solo un rischio concreto per la salute dell'infetto ma anche un indicatore di qualità negativo per la reputazione del nosocomio, sia in termini clinici che in termini economici. L'appropriatezza prescrittiva va quindi pensata non solo in termini di scelta del miglior antibiotico per ciascun paziente ma anche, a livello 'ecologico' ospedaliero, come il ricorso all'antibiotico che previene l'insorgenza di resistenze nel malato e lo sviluppo di resistenze verso questa molecola in ospedale. In sostanza, per mantenere la pressione selettiva di alcune molecole, in particolare le nuove molecole, dobbiamo disporre di più farmaci e usarli dove maggiore è il rischio di fallimento terapeutico di altre classi. Per fare ciò il ritorno informativo della microbiologia è fondamentale, ma i pattern di resistenza sono ben noti: l'incremento delle resistenze in Italia è relativo soprattutto ai fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e aminoglicosidi in *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. L'aumento è stato rilevato anche per piperacillina + tazobactam, ceftazidime, aminoglicosidi nel trattamento dello *Pseudomonas aeruginosa*. Le ultime stime dell'ECDC e dell'ISS non catturano ancora del tutto, invece, la resistenza al meropenem che costituisce una vera emergenza.

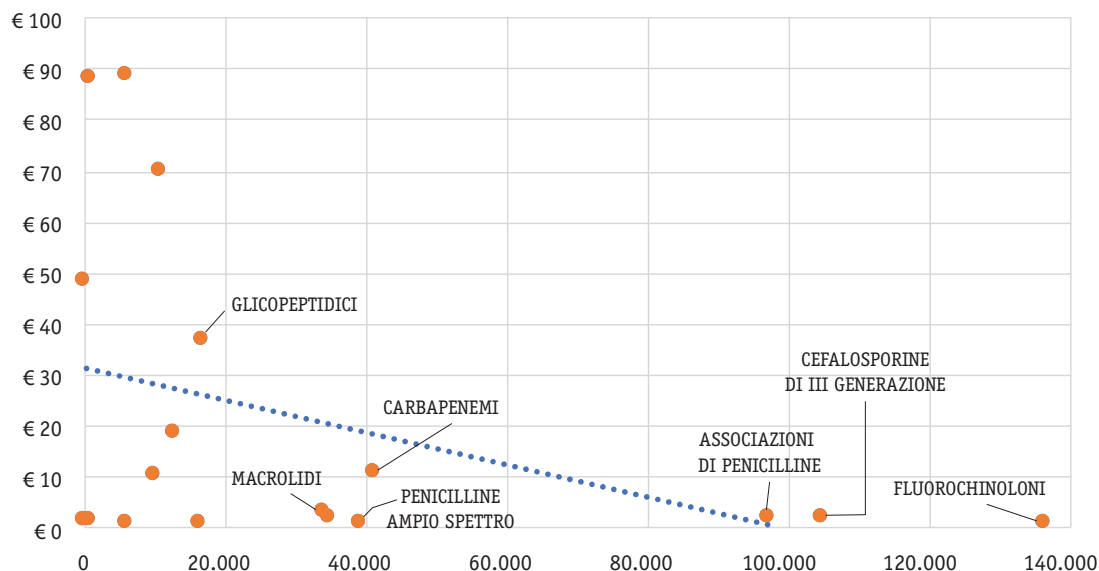
A livello centrale il recente PNCAR (Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza) fissa due target relativi al maggior uso appropriato degli antibiotici secondo un approccio *One Health* intervenendo su tutti gli ambiti: riduzione dell'impiego di antibiotici entro il 2020 superiore al 10% in ambito territoriale e oltre il 5% in ambito ospedaliero e un taglio di oltre il 30% nel settore veterinario (rispetto ai livelli 2016). In ambito ospedaliero il target è specifico solo per i fluorochinoloni, le cui DDD devono calare del 10%. Le molecole per le quali ci sono resistenze endemiche (fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione) hanno un costo medio DDD così basso da non essere oggetto di attenzione da parte di clinici e amministratori. Considerando che il costo medio delle DDD di antibiotici per i quali ci sono resistenze endemiche (fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione) è di 0,6 e 1,9 euro rispettivamente, si comprende che non sarà il taglio delle DDD a portare risparmi. Di fatto la spesa per le terapie antibiotiche sta già aumentando, un driver è l'aumento delle DDD, l'altro è il costo medio maggiore per DDD. Nell'Asl di Taranto le DDD degli antibiotici (Jo1) hanno registrato nel primo quadrimestre del 2018 un aumento del 14,9% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente con un aumento di spesa del 6%.

La spesa per antibiotici rappresenta però solo il 5% della spesa per la classe ATC J; sino ad un 70% di questa spesa negli ultimi anni è



Frequenza dei consumi DDD per molecola e loro costo medio, anno 2017. Elaborazione personale su dati IMS 2017.

### Valore prezzo medio ponderato 2017



assorbito dai nuovi DAA, ai quali seguono le terapie antiretrovirali e, più recentemente, i vaccini e le immunoglobuline.

#### **L'uso inappropriato di antibiotici in questo senso è anche un problema di mercato?**

Per rispondere a questa domanda bisognerebbe conoscere ciò che porta ciascun medico (il 'consumatore' in questo esempio) ad utilizzare un determinato antibiotico. Dalla Farmacia possiamo solo osservare la relazione fra il costo delle DDD e la frequenza delle prescrizioni. Utilizzando il dato IMS del 2017, si osserva chiaramente come le prescrizioni diminuiscano all'aumentare dei costi.

Questa associazione è comune nella pratica clinica ed è dovuta da un lato al maggior costo delle molecole di ultima generazione, coperte ancora da brevetto e aventi una collocazione altamente selettiva nel trattamento delle infezioni, dall'altro all'usanza da parte dei medici di ricorrere, in via preferenziale, ad antibiotici meno costosi con l'obiettivo di contenerne la spesa (Figura).

Nel 2011 l'Osservatorio Osmed ha effettuato un focus sui risparmi ottenibili dal ricorso ad antibiotici più economici a parità di efficacia nel contesto italiano. Il quadro che emerse fu che un uso più prudente degli antibiotici e un contenimento del loro costo avrebbe condotto a un risparmio a livello nazionale del 3,7% della spesa convenzionata, con entità ancor più rilevanti per le tre Regioni a maggior sfondamento del tetto di spesa territoriale. Tra queste vi era anche la Regione Puglia, per la quale si stimava che il risparmio in questo ambito avrebbe risolto ben il 43% dello sfondamento del tetto<sup>1</sup>.

È tuttavia anche riconosciuto che le resistenze agli antibiotici sono causate da diversi fattori concomitanti, fra cui: il vasto utilizzo di antibiotici nelle produzioni animali, la mancanza di adeguata regolamentazione delle prescrizioni, l'assenza di nuove molecole efficaci per diversi decenni, l'iperprescrizione da parte dei medici, in particolare in ambito distrettuale, indotta anche dalla percezione del basso costo degli antibiotici<sup>2</sup>.

Il nesso causale fra costo delle molecole e loro scelta è indubbiamente complesso da dimostrare e trova il razionale succitato del contenimento della spesa. Purtroppo però, l'abbassamento del costo delle molecole all'indomani delle scadenze brevettuali ha l'indubbio effetto di costituire un fattore incentivante alla prescrizione ed è ipotizzabile che questa sia una delle cause dell'estrema facilità con cui si ricorre all'uso dei fluorochinoloni e delle penicilline.

Questa riflessione vuole solo arricchire il dibattito sull'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, mostrando quale sia il costo delle alternative terapeutiche disponibili, fra cui si annoverano anche alcune nuove molecole ad alto costo, aiutando il prescrittore nella scelta delle terapie. Un sistema di *governance* della spesa antibiotica è quello che riesce nel tempo a limitarne l'utilizzo, indipendentemente dal basso costo, e a qualificare la spesa per gli antibiotici utilizzando molecole ad alto costo solo nell'ambito di terapie mirate e di *escalation therapy*. ■ ML

<sup>1</sup>Cangini A, Folino Gallo P, Rasi G. Sovraconsumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2010; 12 (3): 133-141.

<sup>2</sup>Ventola CL. The antibiotic resistance crisis. Part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics* 2015; 40 (4): 277-283.