



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana



L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2024

Documenti
ARS Toscana

giugno
2025 **126**



L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2024

Per citare questo volume:

AA.VV. *L'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana nel 2024*, Forni S, Gemmi F (a cura di), Firenze, Agenzia regionale di sanità della Toscana, 2025, Collana dei Documenti ARS, 126, ISSN stampa 1970-3244.

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Fabrizio Gemmi

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 NEL 2024

A cura di

Silvia Forni¹

Fabrizio Gemmi¹

Autori

Guglielmo Arzilli^{1,3}

Angelo Baggiani^{2,3}

Francesco Baglivo³

Simona Barnini²

Simone Bartolacci¹

Luigi De Angelis³

Marco Falcone^{2,4}

Serena Fondelli³

Giulia Gemignani²

Cesira Giordano²

Antonella Lupetti^{2,3}

Elisabetta Mantengoli⁵

Manuela Pogliaghi²

Andrea Davide Porretta^{2,3}

Caterina Rizzo^{2,3}

Marcello Settembrini⁶

Claudia Szasz¹

Benedetta Tuvo²

¹ Agenzia regionale di sanità della Toscana

² Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

³ Università di Pisa, dipartimento di Ricerca traslazionale e nuove tecnologie in medicina e chirurgia

⁴ Università di Pisa, dipartimento di Medicina clinica e sperimentale

⁵ Azienda ospedaliero-universitaria Careggi; Regione Toscana, Direz. Sanità, Welfare e Coesione sociale

⁶ Università di Firenze, Scuola di specializzazione in Igiene e Medicina preventiva

Ringraziamenti

Rete SMART (Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana)*
Coordinatori aziendali della Rete AID (Antimicrobial, Infection prevention, and Diagnostic integrated stewardship model)^

* Tommaso Giani (AOU Careggi), Gian Maria Rossolini (AOU Careggi), Simona Barnini (AOU Pisana), Mauro Pistello (AOU Pisana), Stefania Cresti (AOU Senese), Maria Grazia Cusi (AOU Senese, SIM sezione Toscana), Simone Bartolacci (ARS Toscana), Silvia Forni (ARS Toscana), Fabrizio Gemmi (ARS Toscana), Loria Bianchi (AUSL Toscana Centro, AMCLI sezione Toscana), Tamara Brunelli (AUSL Toscana Centro), Carlotta Dodi (AUSL Toscana Centro), Elisabetta Andreoli (AUSL Toscana Nord-ovest), Patrizia Isola (AUSL Toscana Nord-ovest), Maria Nardone (AUSL Toscana Nord-ovest), Genny Meini (AUSL Toscana Sud-est), Eva Maria Parisio (AUSL Toscana Sud-est), Silvia Valentini (AUSL Toscana Sud-est), Maico Coltelli (ESTAR), Patrizia Pecile (Referente strutture private/private accreditate)

^ Fabrizio Niccolini (AOU Careggi), Giulia Gemignani (AOU Pisana), Raffaella Olivieri (AOU Senese), Luisa Galli (AOU Meyer), Monica Baroni (Fondazione Monasterio), Anna Patrizia Poli (AUSL Toscana Centro), Paola Vivani (AUSL Toscana Nord-ovest), Silvana Pilia (AUSL Toscana Sud-est)

Layout, editing e impaginazione

Elena Marchini¹, Barbara Meoni¹, Silvia Fallani¹

INDICE

PREFAZIONE	pag. 7
------------	--------

IL DOCUMENTO IN SINTESI	9
-------------------------	---

PARTE I - LA TOSCANA NEL 2024

1. PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA (Arzilli G, Forni S, Bartolacci S, Szasz C, Gemmi F)	23
2. SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI (Mantengoli E, Forni S, Gemmi F)	49
3. CONSUMO DI ANTIBIOTICI (Settembrini M, Forni S, Szasz C, Gemmi F)	57

PARTE II - APPROFONDIMENTI

1. AMR DISUGUALE: DOMANDE E RISPOSTE (Gemmi F)	75
2. <i>CANDIDA AURIS</i> : CLUSTER INTRAOSPEDALIERO PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (Gemignani G, Fondelli S, Porretta AD, Barnini S, Tuvo B, Lupetti A, Pogliaghi M, Falcone M, Rizzo C, Baggiani A)	87
3. RSA E OSPEDALE: PERCORSI DI TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI (Collini F, Casigliani V, Arzilli G, Szasz C, Forni S)	97
4. INCIDENZA DELLE BATTERIEMIE IN DEGENZA (Forni S, Arzilli G)	107
5. RISULTATI E RIFLESSIONI SULLA RISCOPERTA DI UN POTENTE ANTIBATTERICO: LA GLICINA (Barnini S, Giordano C)	117
6. APPLICAZIONE DEI <i>LARGE LANGUAGE MODELS</i> NELLA SORVEGLIANZA E NEL CONTRASTO ALL'ANTIMICROBICO-RESISTENZA (De Angelis L, Baglivo F, Arzilli G, Porretta AD, Rizzo C)	127

PREFAZIONE

Il contrasto all'antimicrobico-resistenza è un impegno che mette a dura prova la tenuta dei sistemi sanitari di tutti i Paesi, pur manifestando un'evoluzione differenziata tra le varie regioni del mondo.

Per affrontare l'AMR in modo efficace e organizzare una risposta mirata, è fondamentale **disporre di dati aggiornati e specifici per la nostra area**. È proprio per questo che l'Agenzia regionale di sanità (ARS) raccoglie sistematicamente le analisi dei laboratori di microbiologia clinica toscani in un database unico, grazie alla rete collaborativa **SMART** (Sorveglianza microbiologica e dell'antimicrobico-resistenza Toscana).

Tale approccio consente una valutazione favorevole dell'operato della **rete AID** (*stewardship* antimicrobica, controllo delle infezioni e *stewardship* diagnostica), attivata nell'ambito del Servizio sanitario regionale, nella gestione di una situazione caratterizzata da dinamiche evolutive continue. Infatti, parallelamente ai risultati positivi ottenuti nel contenimento della resistenza agli antibiotici carbapenemici - con una riduzione delle percentuali di resistenza del 50% dal 2016 - si profilano nuove condizioni da affrontare. Un esempio lampante è la comparsa, anche nella nostra Regione, della temuta *Candida auris*, che ha già generato focolai epidemici di difficile controllo nelle Regioni limitrofe.

La complessità di questa materia impone un impegno su più fronti. In primo luogo, ogni sistema sanitario deve adoperarsi per **diminuire la selezione delle resistenze promuovendo un uso responsabile degli antibiotici** (sia in medicina umana che in veterinaria, per gli allevamenti e gli animali da compagnia), implementando azioni coordinate e continuative di sorveglianza e di prevenzione e contenimento delle infezioni, e attivando programmi di formazione e campagne educative. In secondo luogo, è imprescindibile acquisire la consapevolezza che la problematica trascende i confini nazionali, coinvolgendo istituzioni sovranazionali. Tale prospettiva richiede un approccio integrato, che contempli sia il supporto alla ricerca di strategie farmacologiche innovative (quali vaccini, nuovi antimicrobici, anticorpi monoclonali, batteriofagi e molecole in grado di indurre modificazioni nelle caratteristiche microbiche), sia aspetti di politica internazionale volti al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e alla riduzione del carico di infezioni nei Paesi a basso reddito.

Come ogni anno, questa pubblicazione della collana Documenti ARS offre un quadro aggiornato dell'antimicrobico-resistenza e dell'uso degli antibiotici nella nostra Regione. Al contempo, fornisce ai lettori approfondimenti su temi di rilevanza internazionale, sulle relazioni tra AMR e modelli di cura, e sulle nuove opportunità offerte dalla ricerca indipendente e dall'applicazione delle tecnologie digitali da parte di ricercatori esperti.

Federico Gelli
direttore Sanità, Welfare e Coesione sociale - Regione Toscana
commissario ARS Toscana

IL DOCUMENTO IN SINTESI

PARTE I - LA TOSCANA NEL 2024

I PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

La rete SMART (Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana) dei laboratori di Microbiologia clinica della regione ha raccolto 9.648 emocolture e 97.627 urinocolture nel 2024: rispetto al 2023 le emocolture positive sono aumentate dell'1,3%.

Nelle **emocolture**, nel 32,7% dei casi è stato isolato un batterio Gram positivo, nel 58,3% un Gram negativo e nel 9% una *Candida*.

Escherichia coli risulta la specie più frequente (28,2% dei casi): gli isolamenti di questa specie sono stabili dal 2023. Sono in aumento gli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*.

Nelle **urinocolture** le specie isolate più frequentemente sono *E. coli* (50,9%), *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Ps. aeruginosa*.

Continua il trend di diminuzione della **meticillino-resistenza** in *Staphylococcus aureus* (MRSA) iniziato nel 2015; la percentuale attuale è 18,9% contro il 26,6% dell'Italia nel suo insieme (ultimo dato disponibile: 2023). Lo 0,1% degli isolati di *S. aureus* in Toscana risultano resistenti alla **vancomicina**.

Dal 2015 al 2023, in Italia la percentuale di isolati di *Streptococcus pneumoniae* resistenti alla **penicillina** (12,9%) e all'**eritromicina** (26,2%) è rimasta stabile. In Toscana (2024) risulta resistente alla penicillina nell'1,6% dei casi, in diminuzione negli ultimi 4 anni, e all'eritromicina nel 17,1%.

Restando nei Gram positivi, la resistenza alla **vancomicina** in *Enterococcus faecium* (VRE) è presente nel 35,5% dei casi, con un trend complessivo di incremento negli anni (16% nel 2021). In Italia la percentuale di VRE nel 2023 era 32,5%, con un trend in aumento.

Tra i Gram negativi, la percentuale di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai **carbapenemi** mostra in Toscana una forte diminuzione dal 2017 al 2022, con successiva stabilizzazione nel 2023 e 2024 (19,7%). Questa percentuale è inferiore alla media nazionale (26,5% nel 2023, trend in calo dal 2016).

La resistenza alle **cefalosporine di III generazione** (64% nel 2024) mostra un trend in aumento dal 2020.

Per *Escherichia coli* la resistenza ai **fluorochinoloni** in Toscana continua a essere presente nel 32,2% delle emocolture e nel 25,3% delle urinocolture nel 2024, con un trend in diminuzione (45,8% nel 2019); anche per l'Italia il trend appare in riduzione dal 2017 (nel 2022 il dato era 31,6%). La percentuale di *E. coli* multiresistente (**MDR**) nelle emocolture mostra un trend sostanzialmente stabile in Toscana (8,2% nel 2023; era 11,2% nel 2021), dato sostanzialmente in linea con quello nazionale.

In Toscana nel 2024 sono stati segnalati 231 casi di **batteriemia da CRE**, con un'incidenza pari a 6,3 casi ogni 100.000 residenti, in diminuzione rispetto all'anno precedente (8,1 per 100.000). Per l'Italia, complessivamente, nel 2023 il tasso era 5,4 su 100.000 residenti.

A livello nazionale, la carbapenemasi di tipo NDM è stata individuata in 13 regioni.

In *Pseudomonas aeruginosa* la resistenza ai **carbapenemi** risulta più elevata in Toscana nel 2023 (13,8%), valore stabile rispetto al 2023 e in aumento sugli anni precedenti (6,1% nel 2020). Questo dato è sostanzialmente in linea con il valore nazionale del 2023 (16% con trend in crescita). La multiresistenza (**MDR**) in Toscana è rilevata nel 6,7% dei casi, in diminuzione, il dato è inferiore a quello nazionale del 2023 (12%).

Acinetobacter mostra percentuali di resistenza ai **carbapenemi** inferiori a quelle nazionali (75,9% nel 2023): in Toscana è presente nel 63,8% dei casi nel 2024, in riduzione rispetto agli anni precedenti.

Le *Candida* isolate in Toscana risultano resistenti al fluconazolo nel 18,8%, nel 12,2% al voriconazolo, nello 0,3% a caspofungina, 0,5% a micafungina, 0,5% a amfotericina B e 0,4% ad anidulafungina.

IL CONSUMO DI ANTIBIOTICI

Dopo una sostanziale riduzione del consumo di antibiotici in corso di pandemia da SARS-CoV-2, si è osservato un aumento negli anni 2022 e 2023 mentre per il 2024 si nota una sostanziale stabilità, con un valore di 16,3 DDD*1.000 ab.

Dal 2017, nell'**uso domiciliare** degli antibiotici, il rapporto tra molecole ad ampio spettro e quelle a spettro ristretto è andato riducendosi, per l'aumento percentuale della quota di farmaci a spettro ristretto, testimoniando un miglioramento della qualità delle prescrizioni (valore di 4,9 nel 2024 - era 15,2 nel 2017) con un forte avvicinamento alla media europea (nel 2022 era 4).

Nel 2017 l'Organizzazione mondiale della sanità ha adottato la classificazione **AWaRe** (*Access, Watch, Reserve*) per migliorare il consumo di antibiotici a livello locale, nazionale e globale. Gli antibiotici vengono suddivisi in tre gruppi principali,

Access, Watch e Reserve, valutando le linee guida per il trattamento delle malattie infettive più frequenti e l'impatto potenziale delle singole molecole e delle relative classi di appartenenza sullo sviluppo della resistenza.

L'utilizzo di antibiotici **Access** è aumentato progressivamente su base regionale, passando dal 47,1% (2017) al 54,4% (2023). Il valore della ASL Toscana Centro è del 60,25%, ed è l'ambito territoriale che più si avvicina al livello ottimale individuato dall'ECDC (65%).

A **livello ospedaliero** i dati della Toscana mostrano che le classi di antibiotici più utilizzate nel 2024 sono state le penicilline in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi (25,7 DDD*100 giornate di degenza), seguite da cefalosporine di III generazione (15,1 DDD*100 gg di degenza) e macrolidi (9,1 DDD*100 gg di degenza).

PARTE II - APPROFONDIMENTI

AMR DISUGUALE

L'antimicrobico-resistenza (AMR) è un problema sanitario globale in crescita, con stime che indicano un impatto sempre più rilevante. Le proiezioni del 2016 del rapporto O'Neil, sebbene sorprendenti all'epoca, sono state solo in parte riviste. Si stimava che nel 2050 l'AMR avrebbe causato 10 milioni di decessi all'anno, superando i tumori maligni. Dati più recenti del 2022 e 2024 (GBD AMR collaborators) hanno affinato queste stime, indicando che nel 2019 ci sono stati quasi 5 milioni di morti associate all'AMR, di cui 1,27 milioni direttamente attribuibili. Le proiezioni per il **2050** indicano 1,91 milioni di decessi direttamente causati dall'AMR e 8,22 milioni di morti associate.

L'impatto dell'AMR **non è uniforme a livello globale**. I Paesi a basso e medio reddito (LMICs), in particolare l'Africa subsahariana, il Subcontinente indiano e il Sud Est asiatico, sono i più colpiti. Questo è dovuto a fattori come l'alta densità di popolazione, le scarse condizioni igieniche, il limitato controllo delle infezioni e l'uso inappropriato di antibiotici.

Le fasce d'età più vulnerabili sono i bambini sotto i 5 anni e gli anziani. Nei neonati, l'AMR compromette l'efficacia delle terapie per la sepsi neonatale, che causa circa 200.000 decessi annui. Negli anziani, l'AMR aggrava la suscettibilità alle infezioni, in particolare quelle nosocomiali, e minaccia l'efficacia dei trattamenti per malattie croniche e interventi chirurgici. Anche i pazienti oncologici sono ad alto rischio a causa dei trattamenti e dell'aumentata suscettibilità alle infezioni.

La **prevenzione delle infezioni** è cruciale ma spesso sottovalutata. Migliorare l'accesso all'acqua potabile, i servizi igienico-sanitari e le vaccinazioni potrebbe prevenire centinaia di migliaia di decessi legati all'AMR, specialmente nelle LMICs. L'inefficacia dei meccanismi regolatori e la scarsa disponibilità di antibiotici di qualità nelle LMICs contribuiscono al problema.

La diffusione dell'AMR avviene attraverso uomo, animali e ambiente. I batteri resistenti possono radicarsi in strutture sanitarie, comunità e catene alimentari, diffondendosi globalmente se non controllati. L'uso eccessivo di antibiotici negli allevamenti e la dispersione di antimicrobici nell'ambiente aggravano il fenomeno, richiedendo un approccio di tipo **One Health**. Sebbene molti Paesi abbiano piani nazionali contro l'AMR, solo una parte li sta attuando efficacemente.

Anche la **crisi climatica** gioca un ruolo: l'aumento delle temperature favorisce lo sviluppo e la diffusione di meccanismi di resistenza batterica. Infine, i **viaggi internazionali** sono un veicolo significativo per la diffusione di microrganismi resistenti, specialmente verso e da paesi con sistemi sanitari vulnerabili. I viaggiatori, in particolare quelli che tornano in visita ai Paesi di origine, spesso non sono consapevoli dei rischi e non richiedono consultazione specialistica sanitaria prima di partire.

CANDIDA AURIS: CLUSTER INTRAOSPEDALIERO PRESSO L'AOU PISANA

Per combattere la diffusione di *Candida auris*, patogeno emergente che per il momento ha presentato andamento sporadico nella nostra Regione, è fondamentale implementare protocolli di sanificazione ambientale potenziata, in presenza di ogni rilevazione. Nella gestione a medio termine dei cluster si è dimostrato cruciale stabilire un collegamento efficace tra ospedale e territorio. Questa collaborazione garantisce una gestione integrata e continuativa dei pazienti colonizzati o infetti da *C. auris*, contrastando la propagazione del patogeno una volta che il paziente lascia la struttura ospedaliera.

L'esperienza descritta ha dimostrato che una risposta rapida multidisciplinare costituisce un modello da perseguire. Si sottolinea come l'investimento in prevenzione, sorveglianza e qualità dell'assistenza siano essenziali per affrontare patogeni emergenti con spiccata capacità di contaminare ambienti e soggetti.

RSA E OSPEDALE: PERCORSI DI TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI

Le persone anziane, specialmente quelle che risiedono in RSA, sono particolarmente vulnerabili alle infezioni correlate all'assistenza sanitaria (ICA) e al rischio di un decorso grave, a causa di condizioni croniche, politerapie e malnutrizione. Queste infezioni non solo causano elevata morbosità e mortalità, ma rappresentano anche

un costo significativo per la sanità e possono fungere da serbatoi per la diffusione di patogeni AMR).

Gli studi europei e italiani (come HALT-3) evidenziano una prevalenza di ICA nelle RSA tra il 2,2% e il 4,4%. Circa un terzo dei microrganismi identificati mostra antibiotico-resistenza, in particolare a cefalosporine, carbapenemi e oxacillina. La fragilità degli anziani spesso li porta a ricoveri ospedalieri, creando un circolo vizioso di trasmissione di patogeni multiresistenti tra ospedali e RSA.

Lo studio presentato si propone di analizzare le dinamiche di trasmissione delle ICA tra ospedali e RSA, identificando percorsi e gruppi di pazienti a rischio per sviluppare strategie di prevenzione mirate. L'obiettivo secondario è definire e testare indicatori di circolazione delle infezioni basati su flussi amministrativi correnti. Nel 2023, la popolazione in studio ha incluso 12.299 anziani (età mediana 86 anni, 70,5% donne) residenti in oltre 318 RSA. Il Charlson Comorbidity Index mostra che il 20,1% dei residenti presenta una polipatologia di elevata complessità.

I dati ottenuti mostrano una forte interazione tra RSA e ospedali. **Il 42,2% dei residenti in RSA ha avuto almeno un accesso al Pronto soccorso e il 20,1% è stato ricoverato in ospedale.** Di questi, le malattie infettive hanno causato il 27,84% degli accessi al PS e il 55,75% dei ricoveri ospedalieri.

Le infezioni respiratorie sono la causa principale sia degli accessi al PS che dei ricoveri, seguite dalle infezioni urinarie e dalla sepsi. In media, si registrano circa 1,22 accessi al PS e 1,25 ricoveri pro-capite per cause infettive.

È stata evidenziata una forte eterogeneità tra le diverse RSA riguardo agli accessi al PS e ai ricoveri, in particolare per le infezioni urinarie e respiratorie. Un piccolo gruppo di RSA (5,6%) ha mostrato tassi significativamente più elevati, suggerendo la necessità di indagare fattori organizzativi, strutturali o gestionali specifici che possano influenzare questa variabilità.

INCIDENZA DELLE BATTERIEMIE IN DEGENZA

L'ECDC ha lanciato il progetto *Surveillance from Electronic Health Data (SUREHD)*, in cui l'ISS è partner per l'Italia, coinvolgendo Toscana, Emilia-Romagna e Lombardia. Queste regioni dispongono già di sistemi avanzati che integrano dati microbiologici dai laboratori con le Schede di dimissione ospedaliera.

Il progetto SUREHD ha quattro obiettivi principali:

- misurare l'incidenza delle infezioni del torrente ematico (BSI) correlate all'assistenza sanitaria;
- identificare rapidamente casi sospetti di resistenza pan-farmaco (PDR);
- monitorare patogeni emergenti come *Candida auris* e altri microrganismi multiresistenti;

- produrre indicatori di AMR aggiornati e tempestivi secondo i criteri EARS-Net.

Questo nuovo approccio mira a trasformare la sorveglianza delle BSI da un modello retrospettivo a uno predittivo, integrato e prospettico.

In Toscana, i dati preliminari di BSI e HA-BSI (BSI acquisite in ospedale) tra il 2019 e il 2023, basati sull'integrazione della rete SMART e delle SDO, mostrano quanto segue:

- **BSI Complessive:** dopo un aumento tra il 2019 e il 2021, nel 2023 si è registrato un lieve calo, con 11.008 casi (4,7 per 1.000 giornate di degenza), seppur ancora superiori ai livelli pre-pandemici (9.582 casi nel 2019).
- **HA-BSI** (BSI acquisite in ospedale): anche per queste si è osservata una diminuzione dal 2022 al 2023, passando da un picco di 6.754 casi (2,8 per 1.000 giornate di degenza) nel 2021 a 5.755 casi (2,4 per 1.000 giornate di degenza) nel 2023.

L'incidenza delle HA-BSI varia significativamente in base alla tipologia di reparto:

- Le Aree critiche e le Riabilitazioni hanno costantemente registrato i tassi più elevati. Le Aree critiche hanno raggiunto un picco nel 2021 (7,2/1.000 giornate di degenza), per poi scendere a 4,7/1.000 nel 2023. Le Riabilitazioni hanno mostrato un trend simile, raggiungendo un picco di 5,4/1.000 nel 2021 e addirittura superando le aree critiche nel 2023 con 5,3/1.000.
- I reparti di Medicina e di Chirurgia hanno visto un aumento dei tassi fino al 2021, con successiva riduzione nel 2022-2023. Nel 2023, la Medicina ha registrato 2,4/1.000 e la Chirurgia 1,9/1.000.
- Pediatria e Ostetricia/Ginecologia mantengono tassi stabilmente bassi (0,4/1.000 in pediatria e 0,2/1.000 in ostetricia/ginecologia nel 2023).

La metodologia in fase di sperimentazione si sta dimostrando efficace nel monitorare l'incidenza delle batteriemie acquisite in degenza per ospedale e per aree assistenziali, evidenziando le criticità nel tempo. Saranno necessari ulteriori studi per standardizzare le metodologie e considerare le variazioni nel profilo di rischio dei pazienti.

RISULTATI E RIFLESSIONI SULLA RISCOPERTA DI UN POTENTE ANTIBATTERICO: LA GLICINA

Il capitolo ripercorre la storia e l'attuale riscoperta della glicina come potenziale agente antimicrobico, evidenziando un suo possibile ruolo nel contrastare l'AMR.

Alte concentrazioni di glicina possono indurre lisi o alterazioni morfologiche nei batteri, come la trasformazione in forma L, effetti simili e additivi a quelli della penicillina. La glicina agisce principalmente interferendo con la sintesi della parete cellulare, in particolare inibendo gli enzimi DL- e DD-carbossipeptidasi, essenziali per la formazione del peptidoglicano reticolato. Questa azione non solo inibisce la crescita batterica, ma può anche potenziare l'efficacia degli antibiotici beta-lattamici, ripristinando la suscettibilità in ceppi altrimenti resistenti.

Lo studio più recente in tale ambito (Giordano e Barnini, 2024) ha testato l'effetto della glicina su 154 patogeni nosocomiali multiresistenti, dimostrandone un'attività dose-dipendente e battericida. È stata osservata un'efficacia additiva tra glicina e antibiotici di ultima linea come meropenem, cefiderocol e colistina contro ceppi resistenti di *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. La crescita di diversi ceppi di *K. pneumoniae* è stata inibita dalla glicina in modo concentrazione-dipendente. Si è dimostrato un ripristino fenotipico della suscettibilità agli antibiotici beta-lattamici in ceppi di *K. pneumoniae* in presenza di glicina, evidenziando il suo potenziale come co-farmaco.

La riscoperta della capacità della glicina di ripristinare la suscettibilità agli antibiotici rappresenta un'opportunità di enorme importanza nell'attuale era della proliferazione di microrganismi multiresistenti (MDR). Essendo un composto naturale a basso costo e già utilizzato in clinica, la glicina potrebbe avere un impatto significativo, specialmente nelle aree più povere del mondo.

APPLICAZIONE DEI *LARGE LANGUAGE MODELS* NELLA SORVEGLIANZA E NEL CONTRASTO ALL'AMR

L'Intelligenza artificiale (AI), in particolare con i *Large Language Models* (LLMs), offre nuove e promettenti soluzioni per lo sviluppo di nuovi antibiotici, la sorveglianza della resistenza e l'ottimizzazione dell'uso degli antimicrobici. Inizialmente, l'AI è stata applicata all'AMR tramite il *Machine Learning* (ML) tradizionale, che richiede dati strutturati e un intenso lavoro di pre-elaborazione. Questi modelli sono specifici per un singolo compito e hanno una capacità limitata di generalizzazione, rendendoli poco flessibili di fronte a nuove sfide epidemiologiche.

L'avvento degli LLMs ha rivoluzionato il campo. Basati su architetture *transformer* e pre-addestrati su enormi quantità di testo, gli LLMs apprendono rappresentazioni linguistiche e concettuali altamente generalizzabili. Possono essere riutilizzati per una vasta gamma di compiti (es. analizzare referti, estrarre informazioni da cartelle cliniche, generare ipotesi di trattamento) con semplice *prompt engineering* o *fine-tuning*, offrendo una flessibilità senza precedenti. I più recenti LLMs sono anche capaci di integrare e analizzare simultaneamente diversi tipi di dati (testo, immagini,

sequenze genomiche), aprendo nuove prospettive per una sorveglianza integrata e più accurata dell'AMR.

Sviluppo di Nuovi Antimicrobici (Drug Discovery). Il ML tradizionale aveva limiti nella generazione di nuove sequenze peptidiche a causa di dataset piccoli e la tendenza a replicare strutture già note. Lo sviluppo di software come *AlphaFold* ha aperto nuove possibilità. I LLMs sono impiegati per il design de novo di peptidi antimicrobici. *AMP-Designer*, un modello basato su AMP-GPT pre-addestrato su 600.000 sequenze peptidiche, ha dimostrato di generare nuovi candidati con alta attività antibatterica e bassa tossicità in tempi rapidissimi (18 molecole attive contro Gram-negativi in 11 giorni, con successo del 94,4% in vitro). Questo approccio promette di accelerare drasticamente la ricerca di nuovi farmaci e di esplorare una maggiore diversità di molecole.

Sorveglianza dell'AMR negli ospedali. Le metodologie tradizionali di sorveglianza delle infezioni ospedaliere sono onerose e soggette a variabilità. Il ML ha migliorato l'accuratezza, ma la sensibilità rimane una limitazione. Gli LLMs promettono di automatizzare e velocizzare la sorveglianza, come dimostrato dall'integrazione di un sistema basato su ChatGPT per l'identificazione retrospettiva delle CLABSI, con ridotti tempi di analisi. Tuttavia, in questo caso l'adozione è frenata dalla mancanza di solide evidenze di efficacia clinica e dalla necessità di superare sfide implementative, regolatorie ed etiche.

Supporto all'Antimicrobial Stewardship. *Clinical Decision Support Systems* (CDSS) basati su ML hanno già migliorato l'uso degli antibiotici, riducendo le terapie inappropriate e promuovendo l'aderenza alle linee guida. Gli LLMs, con la loro capacità di analizzare grandi volumi di testo, potrebbero supportare decisioni complesse nella scelta della terapia antibiotica, riducendo il carico di lavoro dei clinici. Tuttavia, gli studi mostrano risultati disomogenei: sebbene efficaci in casi semplici, gli LLMs commettono errori in scenari clinici complessi e possono generare "allucinazioni". La supervisione umana e la standardizzazione delle metodologie di valutazione sono indispensabili prima di un'ampia adozione.

Il futuro dell'AI nella lotta all'AMR è promettente, con sviluppi che potrebbero superare le attuali limitazioni. Un esempio è una piattaforma cinese che usa LLMs e *quantum computing* per predire la resistenza in *Salmonella*, convertendo dati genomici in formato testuale.

Nonostante le possibilità tecnologiche, i principali ostacoli all'adozione clinica non saranno tecnici, ma legati a aspetti di sicurezza, affidabilità, trasparenza, integrazione

in ecosistemi complessi, autonomia decisionale del medico, etici e regolatori. Sarà fondamentale investire in standard di validazione rigorosi, framework di governance adeguati e formazione per i professionisti sanitari. Solo un approccio multidisciplinare, che unisca innovazione tecnologica, rigore scientifico ed etica, potrà massimizzare il potenziale dell'AI nel contrastare l'AMR.



PARTE I

**LA TOSCANA NEL
2024**



CAPITOLO 1

PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

1. PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Nel 2024, le emocolture positive per l'isolamento dei microrganismi sottoposti a monitoraggio della rete di Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana (SMART) risultano aumentate del 1,3%. Sono oggetto di sorveglianza i principali batteri e miceti patogeni rilevanti dal punto di vista clinico ed epidemiologico, inclusi quelli monitorati a livello nazionale, dal sistema di sorveglianza AR-ISS dell'Istituto superiore di sanità [1], e a livello europeo, dall'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [2] (**Tabella 1.1**).

Tabella 1.1
Microrganismi monitorati dalla rete SMART

	Gram negativi	Gram positivi	Miceti
Urinocolture	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</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 albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Nakaseomyces glabratus</i> (<i>Candida glabrata</i>) <i>Candida tropicalis</i> <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>) altre specie

Nota: * indica le specie monitorate dalle reti di sorveglianza AR-ISS e EARS-NET.

In questo capitolo presentiamo l'andamento del numero di isolati da sangue e da urine, insieme alle percentuali di resistenza agli antimicrobici rilevate nella nostra Regione.

Nel 2024, la rete SMART ha raccolto 9.648 emocolture positive (isolati, esclusi i duplicati) e 97.627 urinocolture (**Tabella 1.2**).

Tabella 1.2
Urinocolture e emocolture, numero di pazienti e isolati (esclusi i duplicati) - Rete SMART, Toscana 2024

	Pazienti	Isolati
Urinocolture	83.453	97.627
Emocolture	9.132	9.648

Rispetto al 2023, si è osservato un aumento delle emocolture positive (erano 8.147 nel 2020; 9.340 nel 2021, 9.585 nel 2022, 9.521 nel 2023). Le urinocolture, invece, mostrano una lieve flessione dopo un trend in crescita negli anni precedenti (68.204 nel 2020; 77.657 nel 2021, 87.360 nel 2022, 100.593 nel 2023 e 97.627 nel 2023)¹.

Tutti i profili di antibiotico-resistenza delle specie monitorate per la Toscana, con trend temporale e dettaglio per Zona-distretto sono disponibili per la consultazione cliccando su "**Infezioni Obiettivo Zero**" (IOZ) dalla pagina delle banche dati del sito web ARS Toscana: <https://bit.ly/3K2CdVH>

¹ La raccolta comprende tutte le urinocolture eseguite dai laboratori della rete SMART, per pazienti ricoverati e per utenti esterni.

EMOCOLTURE

Nel 2024, gli isolamenti da sangue di microrganismi oggetto di monitoraggio della rete SMART sono stati 9.648 con un incremento dell'1,3% rispetto al 2023 e dello 0,7% rispetto al 2022.

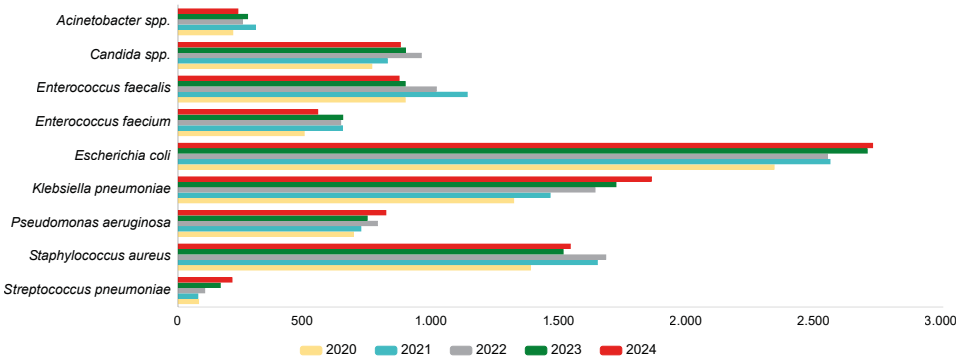
Nel 32,7% dei casi è stato isolato un Gram positivo, nel 58,3% un Gram negativo e nel 9% una *Candida* (Tabella 1.3 e Fig. 1.1).

Tabella 1.3
Emocolture, numerosità delle specie sorvegliate - Toscana 2020-2024 - Fonte: ARS-SMART

		2024		2023		2022		2021		2020	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gram positivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.536	15,9%	1.508	15,8%	1.675	17,5%	1.642	17,6%	1.380	16,9%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	865	9,0%	889	9,3%	1.011	10,5%	1.132	12,1%	889	10,9%
	<i>Enterococcus faecium</i>	546	5,7%	644	6,8%	636	6,6%	643	6,9%	493	6,1%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	210	2,2%	164	1,7%	103	1,1%	76	0,8%	79	1,0%
Gram negativi	<i>Escherichia coli</i>	2.721	28,2%	2.700	28,4%	2.544	26,5%	2.554	27,3%	2.335	28,7%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.854	19,2%	1.715	18,0%	1.633	17,0%	1.457	15,6%	1.314	16,1%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	813	8,4%	740	7,8%	780	8,1%	715	7,7%	686	8,4%
	<i>Acinetobacter spp.</i>	233	2,4%	271	2,8%	251	2,6%	302	3,2%	213	2,6%
Miceti	<i>Candida spp.</i>	870	9,0%	890	9,3%	952	9,9%	819	8,8%	758	9,3%
Totale		9.648		9.521		9.585		9.340		8.147	

Figura 1.1
Andamento degli isolati da emocoltura - Toscana 2020-2024 - Fonte: ARS SMART

Numero - Anno 2024 - Totale - Emocolture
Fonte: Rete SMART



E. coli è risultata la specie più frequente, con il 28.2% degli isolamenti: il numero di isolati di questa specie è simile al 2023 e in aumento sugli anni precedenti.

Rispetto al 2023 sono aumentati i casi di *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*; le altre specie monitorate risultano diminuite.

L'andamento degli isolamenti negli anni 2020-2024 suddivisa tra Gram positivi e Gram negativi è riportato nelle seguenti immagini (Figure 1.2 e 1.3).

Figura 1.2
Emocolture, andamento degli isolati di Gram positivi - Toscana 2020-2024 - Fonte: ARS-SMART

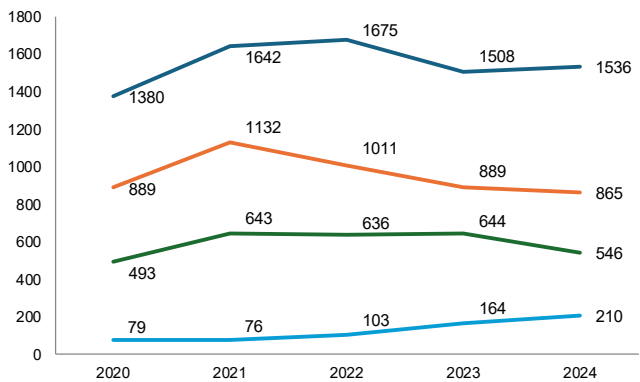
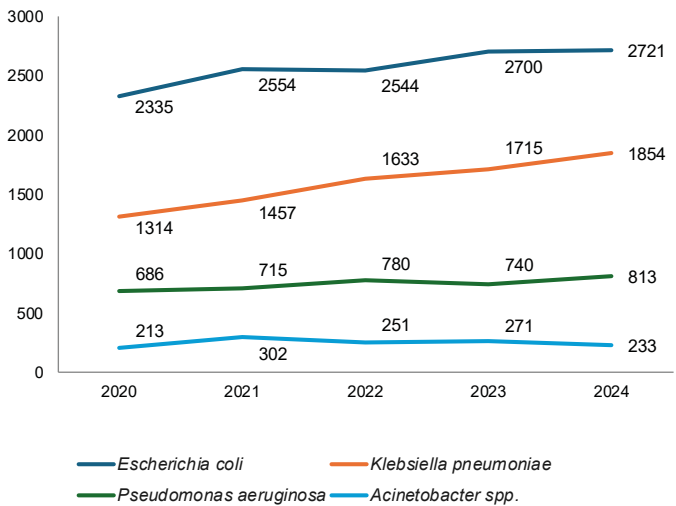


Figura 1.3
Emocolture, andamento degli isolati di Gram negativi - Toscana 2020-2024 - Fonte: ARS-SMART



La tabella seguente mostra la frequenza delle varie specie come tasso su 100.000 abitanti (**Tabella 1.4**).

Tabella 1.4
Emocolture, numerosità e tassi (su 100.000 abitanti) delle specie sorvegliate - Toscana 2023-2024 - Fonte: ARS-SMART

Specie		2024		2023	
		n	Tasso/100.000	n	Tasso/100.000
Gram positivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.536	42	1.508	41,2
	<i>Enterococcus faecalis</i>	865	23,6	889	24,3
	<i>Enterococcus faecium</i>	546	14,9	644	17,6
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	210	4,3	164	2,8
Gram negativi	<i>Escherichia coli</i>	2.721	74,3	2.700	73,7
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.854	50,6	1.715	46,8
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	813	22,2	740	20,2
	<i>Acinetobacter spp</i>	233	6,4	271	7,4
Miceti	<i>Candida spp</i>	870	23,8	890	24,3

Tra le candidi, che mostrano complessivamente una lieve diminuzione rispetto al 2023 (**Figura 1.4**), *Candida albicans* rappresenta il 41% della casistica, seguita da *C. parapsilosis* (35,3%); nel marzo 2023 si è registrato un primo caso di candidemia da *C. auris* in Toscana (**Tabella 1.5**) [4].

Figura 1.4
Emocolture, andamento degli isolati di *Candida* - Toscana 2020-2024 - Fonte: ARS-SMART

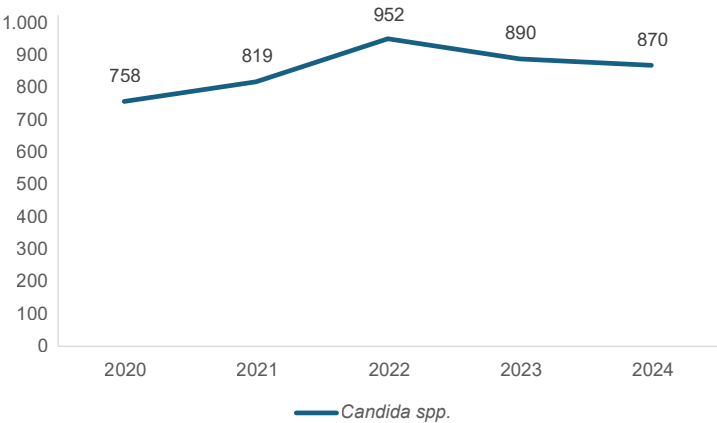


Tabella 1.5
Candidemie - Toscana 2020-2024 - Fonte: ARS-SMART

	2020		2021		2022		2023		2024	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i>	369	48,70%	431	52,60%	412	43,30%	366	41,10%	357	41,00%
<i>Candida parapsilosis</i>	228	30,10%	209	25,50%	322	33,80%	334	37,50%	307	35,30%
<i>Nakaseomyces glabratus</i> (<i>Candida glabrata</i>)	76	10,00%	94	11,50%	119	12,50%	101	11,30%	111	12,80%
<i>Candida tropicalis</i>	53	7,00%	38	4,60%	53	5,60%	49	5,50%	46	5,30%
<i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)	14	1,80%	23	2,80%	13	1,40%	13	1,50%	13	1,50%
<i>Candida auris</i>	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,10%	1	0,10%
Altre specie	18	2,40%	24	2,90%	33	3,50%	26	2,90%	35	4,00%
Totale	758		819		952		890		870	

URINOCOLTURE

Nelle urinocolture, le specie isolate più frequentemente sono *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Tutti i laboratori della rete SMART operano in ambito ospedaliero; pertanto, la casistica microbiologica esaminata riguarda sia pazienti ricoverati che utenti domiciliari: questo ha evidenti ripercussioni sulla frequenza delle varie specie microbiche (**Tabella 1.6** e **Figura 1.5**).

E. coli, da sola rappresenta il 50,9% degli isolati; complessivamente, le specie Gram negative rappresentano l'84,2% della casistica.

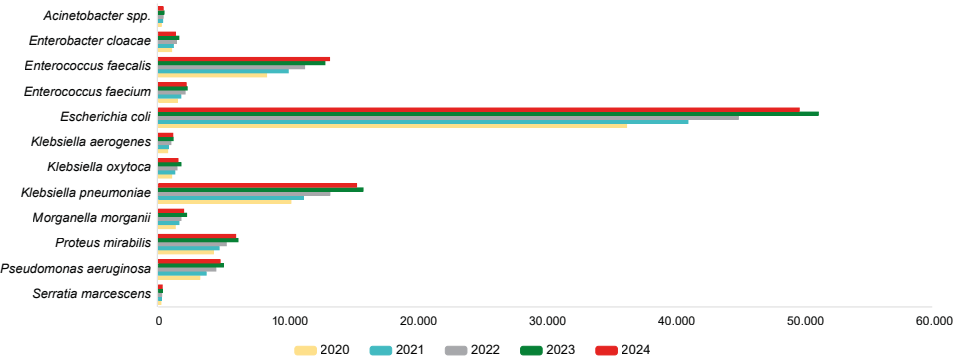
Tabella 1.6
Urinocolture, numerosità delle specie sorvegliate - Toscana 2020-2024 - Fonte: ARS-SMART

	2024		2023		2022		2021		2020	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	49.657	50,9%	51.136	50,8%	44.939	51,4%	41.028	52,8%	36.272	53,2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15.344	15,7%	15.847	15,8%	13.276	15,2%	11.224	14,4%	10.256	15,0%
<i>Proteus mirabilis</i>	5.973	6,1%	6.153	6,1%	5.246	6,0%	4.690	6,0%	4.251	6,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.772	4,9%	5.025	5,0%	4.438	5,1%	3.687	4,7%	3.194	4,7%
<i>Morganella morganii</i>	1.940	2,0%	2.170	2,2%	1.734	2,0%	1.576	2,0%	1.292	1,9%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1.504	1,5%	1.735	1,7%	1.427	1,6%	1.256	1,6%	1.012	1,5%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1.308	1,3%	1.570	1,6%	1.383	1,6%	1.144	1,5%	1.008	1,5%
<i>Klebsiella aerogenes</i> (*)	1.099	1,1%	1.127	1,1%	953	1,1%	763	1,0%	700	1,0%
<i>Acinetobacter spp.</i>	359	0,4%	423	0,4%	353	0,4%	314	0,4%	214	0,3%
<i>Serratia marcescens</i>	280	0,3%	300	0,3%	238	0,3%	223	0,3%	179	0,3%
<i>Enterococcus faecalis</i>	13.250	13,6%	12.890	12,8%	11.317	13,0%	10.048	12,9%	8.369	12,3%
<i>Enterococcus faecium</i>	2.141	2,2%	2.217	2,2%	2.056	2,4%	1.722	2,2%	1.457	2,1%
Totale	97.627		100.593		87.360		77.675		68.204	

Nota *: in precedenza denominata *Enterobacter aerogenes*.

Figura 1.5
Andamento degli isolati da urinocoltura - Toscana 2020-2024 - Fonte: ARS SMART

Numero - Anno 2024 - Totale - Urinocolture
Fonte: Rete SMART



1. PROFILI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA

I paragrafi seguenti mostrano l'andamento dei profili di antibiotico-resistenza in Toscana, ottenuti dalla raccolta dati della rete della Sorveglianza microbiologica e dell'antimicrobico-resistenza in Toscana (SMART), a cui partecipano tutti i 13 laboratori di microbiologia clinica del Servizio sanitario regionale, aggiornati al 2024; al momento della pubblicazione, i confronti con il resto d'Italia e con gli altri Paesi dell'Unione europea sono possibili fino al 2023, e si riferiscono al monitoraggio effettuato dal sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza dell'Istituto superiore di sanità (AR-ISS) e al *Surveillance Atlas of Infectious Diseases* dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)[1,5]:

- 1.1 Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus*
- 1.2 Antibiotico-resistenza in *Streptococcus pneumoniae*
- 1.3 Antibiotico-resistenza negli enterococchi
- 1.4 Antibiotico-resistenza negli enterobatteri
 - 1.4.1 Antibiotico-resistenza in *Klebsiella pneumoniae*
 - 1.4.2 Antibiotico-resistenza in *Escherichia coli*
- 1.5 Antibiotico-resistenza in *Pseudomonas aeruginosa*
- 1.6 Antibiotico-resistenza in *Acinetobacter*
- 1.7 Antimicotico-resistenza nelle infezioni invasive da *Candida*

1.1 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Staphylococcus aureus è un cocco Gram positivo. Tipicamente è agente eziologico di infezioni cutanee, ascessi, osteomieliti, polmoniti, endocarditi, artriti settiche e sepsi, oltre a causare patologie correlate alla produzione di esotossine. È una frequente causa di infezioni correlate all’assistenza (ICA), specialmente in soggetti con impianti protesici. Nel 2024, in Toscana, lo stafilococco è stato isolato in 1.536 emocolture (tasso di 42/100.000 abitanti), mantenendosi vicino agli isolati del 2023 (+28 casi; +0,1%).

Il profilo di antibiotico-resistenza di maggior rilevanza è quello connesso alla resistenza alla meticillina (MRSA – *Methicillin Resistant Staph. aureus*).

La percentuale di MRSA nell’Unione europea è altamente variabile, da valori tra 1,1 e 2% di Norvegia, Danimarca e Paesi Bassi, a percentuali superiori al 25% in Portogallo (23,1%), Spagna (25,9%), Italia (26,6%), Croazia (30%), Romania (39,4%), Grecia (41,2%), e Cipro (51,1%) nel 2023. In Italia l’andamento è in diminuzione dal 2000 (44,3%) al 2023.

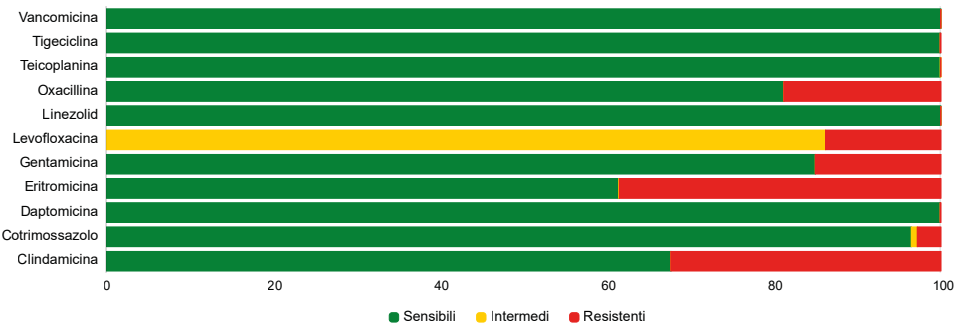
In Toscana nel 2024 la percentuale di MRSA² è del 18,9%, sensibilmente inferiore rispetto all’Italia nel suo insieme, con una netta riduzione dal 2020 (30,4%).

La resistenza alla vancomicina è 0,1% dei casi mentre non sono stati registrati casi resistenti alla teicoplanina.

Come per gli anni precedenti, la resistenza all’eritromicina si è stabilizzata al valore del 38.5%.

Figura 1.6
Profilo di resistenza di *Staphylococcus aureus* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture
Fonte: Rete SMART



2 Nel profilo di antibiotico-resistenza di *S. aureus*, FOX screen indica la ricerca di resistenza alla meticillina (MRSA) provocata dal gene *mecA*.
ECDC, Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2022. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) surveillance data for 2021.

1.2 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Lo pneumococco è un cocco Gram positivo. È il più frequente agente eziologico di polmoniti batteriche contratte in comunità, e di altre malattie non invasive (otite media acuta, bronchite, congiuntivite, sinusite), ma può causare infezioni invasive come sepsi, meningite, endocardite, osteomielite, peritonite, principalmente in soggetti immunodepressi, splenectomizzati, trattati con corticosteroidi e anziani. Nel 2024, in Toscana, lo pneumococco è stato isolato in 210 emocolture (tasso 5,7/100.000 ab.), con un incremento del 28% rispetto al 2023 (164 casi; 4,5/100.000). Dopo una riduzione degli isolati nei primi due anni pandemici (tasso 2,1 nel 2021; 2,1 nel 2020), sono stati superati i tassi precedenti alla pandemia (4,8/100.000 nel 2019) e la frequenza delle infezioni invasive è tornata a salire. La diminuzione osservata durante la pandemia può essere dovuta alle restrizioni imposte dal lockdown, con conseguente riduzione della circolazione di patogeni diffusibili per droplet³.

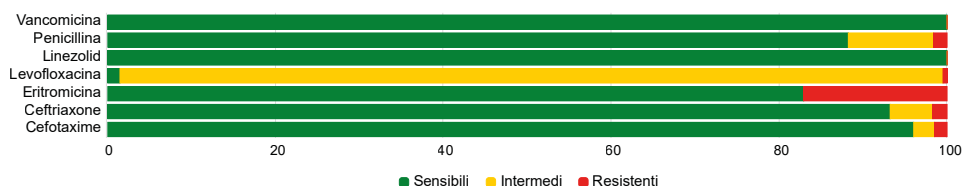
In Italia, dal 2015 al 2023 si è osservata una stabilità della percentuale di isolati di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina e all'eritromicina, che corrispondono alle resistenze con maggiore importanza clinica.

La resistenza alla penicillina in EU si rileva in percentuali inferiori al 10% nella maggior parte dei paesi, mentre supera il 25% in Francia, Romania, Malta e Grecia. In Italia la resistenza alla penicillina è presente nel 12,9% dei casi nel 2023. Per la Toscana il valore rilevato nel 2024 è 1,6%, in diminuzione rispetto agli anni precedenti.

La resistenza ai macrolidi si rileva in meno del 5% degli isolati in Danimarca e Paesi Bassi. In Italia, il dato del 2023 era 26,2%. Valori più alti si riscontrano in Romania (30,0%), Bulgaria (35,5%) e Malta (53,8%). In Toscana il valore del 2024 è del 17,1%, in diminuzione rispetto al 2023.

Figura 1.7
Profilo di resistenza di *Streptococcus pneumoniae* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture
Fonte: Rete SMART



1.3 ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEGLI ENTEROCOCCHI

Gli enterococchi sono Gram positivi commensali dell'intestino umano. Possono essere agenti di infezioni, incluse endocarditi, infezioni urinarie, prostatiti, celluliti, infezioni intra addominali, di ferite e sepsi. Le specie più importanti in patologia umana sono *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*.

In Toscana, nel 2024 *E. faecalis* è stato isolato in 865 emocolture (tasso 23,6/100.000 ab.; -2,7% sul 2023) e in 13.250 urinocolture;

E. faecium è stato isolato dal sangue in 546 emocolture (tasso 14,9/100.000 ab.; -15,2% sul 2023) e nelle urine in 2.141 casi.

E. faecium è meno frequente ma presenta i profili di antibiotico-resistenza più severi.

La frequenza di isolamento di entrambi gli enterococchi nelle emocolture nel 2024 rimane sostanzialmente stabile rispetto al 2023, dopo un trend in crescita dal 2015.

Il profilo di resistenza clinicamente più rilevante negli enterococchi è verso la vancomicina (VRE).

In UE la resistenza alla vancomicina in *E. faecium* si riscontra in percentuali superiori al 25% in quasi tutti i paesi dell'Europa orientale. In Italia la percentuale è del 32,5%, con trend in aumento dal 2009 al 2023.

In Toscana, nel 2024 la percentuale di *E. faecium* vancomicino-resistente nelle emocolture è 35,5%, notevolmente incrementato rispetto allo scorso anno, dopo una riduzione statisticamente significativa nel 2020 (10,6%). Nelle urinocolture la resistenza alla vancomicina è rilevata nel 33,3% degli isolati di *E. faecium*.

Figura 1.8
Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture
Fonte: Rete SMART

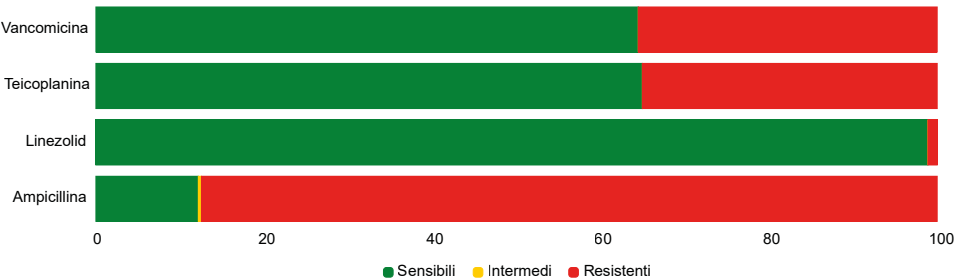
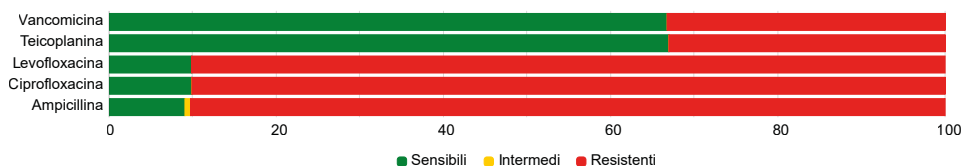


Figura 1.9**Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle urinoculture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART**

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Urinoculture



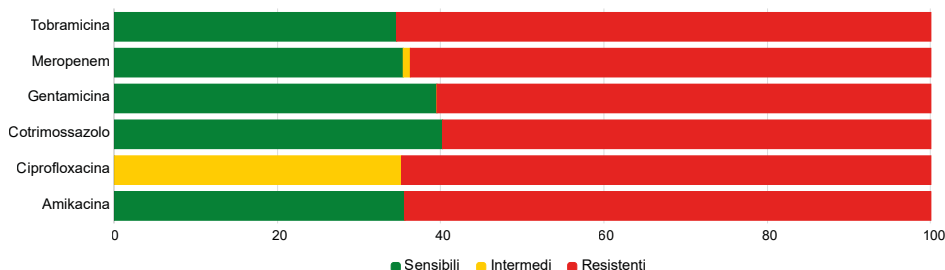
Per contro, in *E. faecalis* la resistenza alla vancomicina è più rara: l'ECDC riporta, per il 2023, le più elevate percentuali di resistenza in Polonia (5,3%), Grecia (6,5%) e Lettonia (6,1%). In Italia la percentuale rilevata nel 2023 è stata 1,8%.

In Toscana la percentuale di resistenza alla vancomicina nelle emocolture è stata 1,8% nel 2024. Nelle urine la percentuale di resistenza alla vancomicina è risultata 1,1%.

Figura 1.10**Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART**

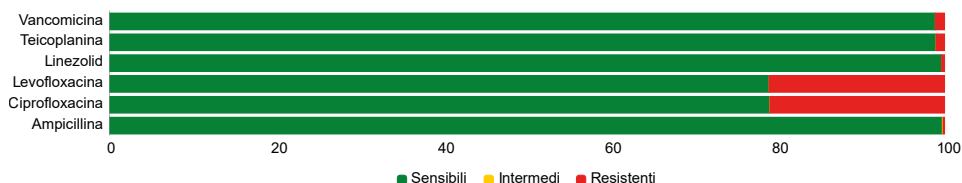
Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture

Fonte: Rete SMART

**Figura 1.11****Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle urinoculture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART**

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Urinoculture

Fonte: Rete SMART



1.4 ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEGLI ENTEROBATTERI

Con il termine "enterobatteri" si indicano le specie comprese nell'ordine *Enterobacterales*, che comprende molte specie di batteri Gram negativi, a forma di bastoncello, provvisti di fimbrie filamentose (pili) e in molti casi di flagelli, il cui habitat è costituito principalmente dall'intestino degli animali, e che in anaerobiosi sono in grado di fermentare gli zuccheri. La famiglia comprende molti generi, tra i quali *Klebsiella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*.

Le specie di *Enterobacterales* oggetto di monitoraggio sono *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* nel sangue e *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella aerogenes*³, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* nelle urine. I profili di resistenza in Toscana per tutti questi germi sono pubblicati online da ARS sull'Atlante dell'antibiotico-resistenza e uso degli antibiotici⁴.

La resistenza ai carbapenemi negli enterobatteri costituisce attualmente uno dei maggiori problemi per l'*infection prevention and control* in Italia e anche in Toscana. La specie più frequentemente coinvolta è *Klebsiella pneumoniae*.

1.4.1 Antibiotico-resistenza in *Klebsiella pneumoniae*

In Toscana, *K. pneumoniae* è stata isolata dal sangue in 1.854 casi nel 2024, con un tasso di 50,6/100.000 abitanti. Il numero di isolamenti è aumentato rispetto al 2023 (1.715 casi; 46,8/100.000) dopo una diminuzione registrata nel 2022.

Nel 2023, *K. pneumoniae* produttrice di carbapenemasi è risultata essere poco frequente in Europa centro settentrionale e in Spagna, mentre raggiunge percentuali preoccupanti in Italia (26,5%), Cipro (33,6%), Romania (52,8%), Bulgaria (56,8%) e Grecia (69,7%): in tutti questi paesi, tranne Cipro e la Grecia, la percentuale del 2023 risulta inferiore all'anno precedente, dopo un trend generale di crescita continua.

In Italia, dopo un aumento nel 2019 e 2020, ed una diminuzione negli anni 2021-2022, si è osservato nel 2023 un nuovo lieve aumento della percentuale di isolati di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi.

³ In precedenza denominato *Enterobacter aerogenes*.

⁴ https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintioz-aggiornamenti-e-novita-sulle-attivita-di-prevenzione-e-controllo-delle-infezioni-quali-meningite-antibiotico-resistenza-vaccinazioni-infezioni-multi-resistenti?provenienza=home_tasti&dettaglio=ric_geo_iozemo&par_top_combo=1

In Toscana la percentuale di resistenza ai carbapenemi nelle emocolture risulta inferiore al dato nazionale: nel 2024 si rileva infatti una percentuale di resistenza del 19,7%: l'andamento è in diminuzione dal 2017, con una marcata riduzione nel 2021 (19,7%) e ancora di più nel 2022 (18,1%), ma la percentuale del 2024 supera quella rilevata nel 2023 (19,9%).

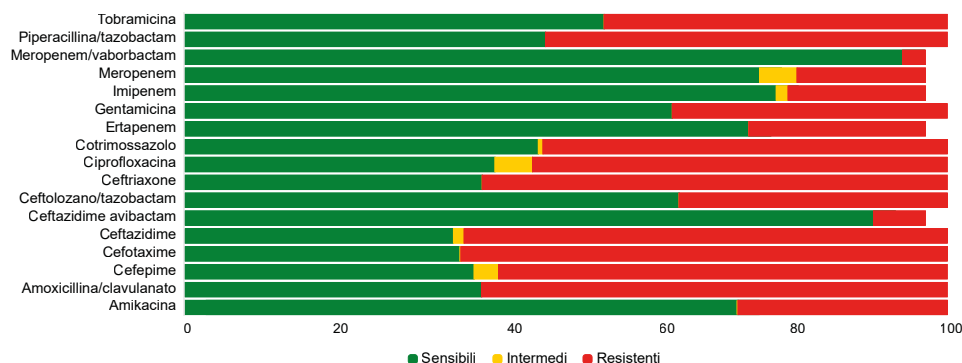
La resistenza alle cefalosporine di III generazione (64% nel 2024) mostra un trend in aumento dal 2022 (2022 62,6% e 2023 63,1%).

Trend in lievissima crescita anche per la resistenza ai fluorochinoloni (54,4%); era 55,9% nel 2023, 57,3% nel 2022, 57,2% nel 2021 e 59,6% nel 2020.

Figura 1.12

Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture
Fonte: Rete SMART



Per gli enterobatteri si parla di organismi *multi-drug resistant* (MDR) in presenza di resistenza contemporanea a cefalosporine, aminoglicosidi e fluorochinoloni.

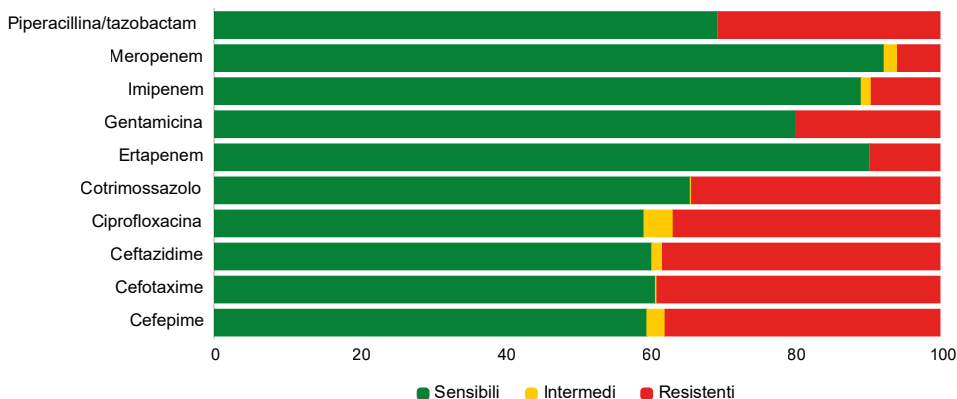
La percentuale di *K. pneumoniae* MDR in Toscana (36,7%) risulta superiore rispetto al 2023 (35,9%) ma in calo rispetto agli anni precedenti (39,7% nel 2022, 42,8% nel 2021; 42,1% nel 2020) e resta ancora a valori molto più alti dell'Italia nel suo insieme (29,8% nel 2023).

K. pneumoniae è stata isolata da urinocoltura in 15.344 casi. Risulta resistente ai fluorochinoloni nel 36,8% dei casi, alle cefalosporine di III/IV generazione nel 38,3% e ai carbapenemi nell'8%.

Figura 1.13**Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle urinocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART**

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Urinocolture

Fonte: Rete SMART



1.4.2 Antibiotico-resistenza in *Escherichia coli*

E. coli è il batterio più comunemente isolato sia nel sangue che nelle urine. Componente stabile della flora batterica dell'intestino degli animali omeotermi; ceppi di *E. coli* sono agenti eziologici di malattie intestinali, infezioni del tratto urinario, meningite, peritonite, sepsi e polmonite. Alcuni ceppi di *E. coli* sono tossigeni.

Il numero di isolamenti nel sangue nel 2024 è 2.721 (74,3/100.000 ab.), simile al 2023 (2.700; 73,7/100.000) e in aumento sul 2022 (2544, tasso 69,4/100.000).

La resistenza ai carbapenemi è riscontrata in bassa percentuale (1%) in tutta l'UE. In Italia la percentuale nel 2023 era 0,4%.

In Toscana, nel 2020 la resistenza era presente nello 0,3% dei casi, è scesa a 0,2% nel 2021, nel 2022 (<0,1%) e nel 2023 (0,1%).

La resistenza alle cefalosporine di III generazione nelle emocolture è diffusa in UE con livelli superiori al 5% degli isolati: nel 2023 raggiunge le maggiori percentuali in Grecia (22,8%), Lituania (25,4%), Italia (26,7%), Cipro (34,7%) e Bulgaria (37,3%).

Nel nostro Paese il trend è stato in diminuzione nel periodo 2019-2022, mentre dal 2023 si rileva un nuovo aumento degli isolati.

La situazione in Toscana è severa ma il trend è risultato in diminuzione dal 2017 al 2022 (25,9%), con un leggero aumento nel 2023 (27,3%) proseguito nel 2024 (27,8%).

La resistenza ai fluorochinoloni in Toscana nel 2024 continua a essere presente nel 32,2% delle emocolture, sostanzialmente stabile rispetto all'anno precedente (32,7%), dopo anni che il trend era stato in diminuzione (47% nel 2019; 42,3% nel 2020; 34,8% nel 2021; 30,5% nel 2022).

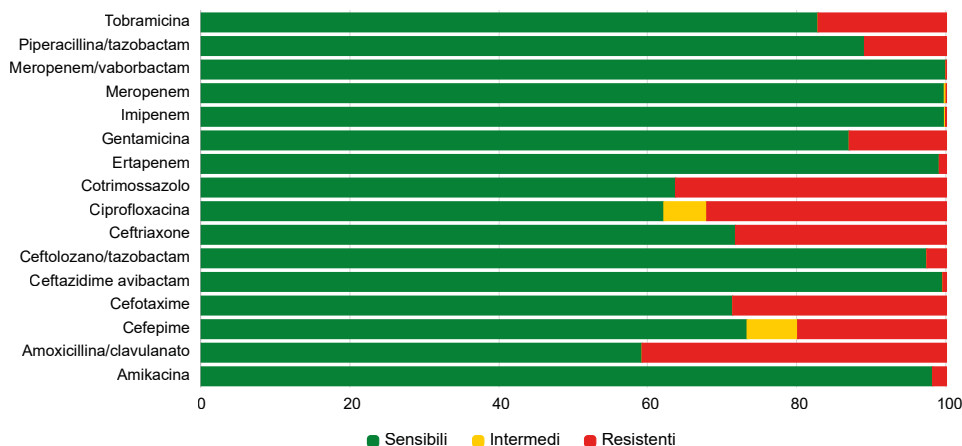
Dopo un periodo (2017-2022) in calo, il trend per l'Italia è tornato a salire: nel 2023, la percentuale è 34,1%, tassi superiori di resistenza si riscontrano in Grecia (37,8%), Bulgaria (39,9%) e Cipro (42,9%).

E. coli MDR rappresenta l'8,2% degli isolati da sangue nel 2024 in Toscana, in contrasto al trend in costante diminuzione dal 2019 (14,2%) al 2023 (7,7%) in linea con il resto d'Italia; infatti la percentuale nazionale del 2023 è 10,2%, con un trend in aumento dal 2021 (8,6%); in UE, *E. coli* MDR varia da 1,6% in Danimarca e 1,3% in Norvegia, al 12,7% di Cipro, al 12,9% della Lituania e 17,6% della Bulgaria.

Figura 1.14
Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture

Fonte: Rete SMART

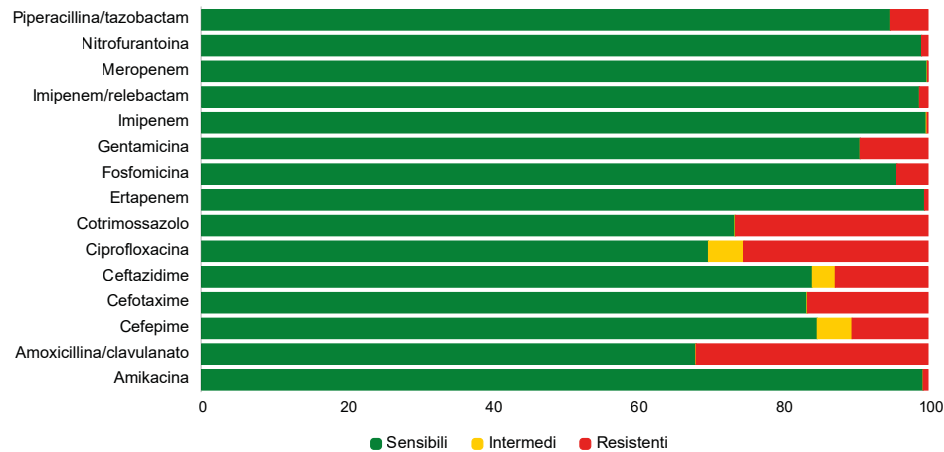


Le urinocolture positive per *E. coli* sono state 49.657 nel 2024 (50,3% del totale degli isolati monitorati). Risulta resistente ai fluorochinoloni nel 25,3% dei casi. La resistenza alle cefalosporine di III generazione è presente nel 12,8% dei casi; quella al cotrimossazolo nel 26,5%; risulta resistente all'amoxicillina/acido clavulanico nel 31,9% dei casi.

I trend della resistenza a fluorochinoloni, amoxicillina/acido clavulanico e cotrimossazolo sono stabili rispetto allo scorso anno: la frequenza di ceppi resistenti permane a livelli tali da sconsigliare l'uso in terapia empirica delle infezioni urinarie di questi antimicrobici.

Figura 1.15
Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle urinocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Urinocolture
Fonte: Rete SMART



1.5 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram negativo, patogeno opportunisto di origine ambientale che predilige i substrati umidi e causa frequentemente infezioni correlate all'assistenza, specialmente in pazienti ventilati, ustionati e debilitati.

In Toscana, nel 2024 è stata isolata dal sangue in 813 casi (22,2/100.000 abitanti); la frequenza di isolamenti è aumentata rispetto all'anno scorso, dopo un trend di crescita (740 casi, 20,2/100.000 ab. nel 2023; 780 casi, 21,3/100.000 nel 2022; 715 casi, 19,4/100.000 nel 2021; 686 casi, 18,6/100.000 nel 2020).

In UE la resistenza ai carbapenemi in *Ps. aeruginosa* nelle emocolture registra frequenze molto variabili, nel 2023: da 3,3% in Danimarca, 6,6% nei Paesi Bassi e 6,8% in Finlandia, fino a percentuali molto superiori per l'Europa orientale: 33,3% in Bulgaria, 43,4% in Slovacchia, 52,7% in Romania e 53,4% in Grecia. In Italia la percentuale nel 2023 è 16,0%.

In Toscana la resistenza ai carbapenemi mostra valori in linea con quella nazionale: 13,8% nel 2024, in calo rispetto al 2023 (14,7%), 2022 (14%), ma lievemente aumentato rispetto al 2021 (12,9%) e al 2020 (12,6%).

In *Pseudomonas* si definiscono *multi-drug resistant* (MDR) i ceppi resistenti contemporaneamente ad almeno tre antibiotici tra piperacillina-tazobactam, ceftazidime, fluorochinoloni e carbapenemi. Questa multiresistenza, nel 2023 è riscontrata in meno del 4% dei casi in Scandinavia, Islanda e Paesi Bassi, mentre le percentuali maggiori si riscontrano in Bulgaria (31%), Slovacchia (31,2%), Grecia (48,5%) e Romania (49,5%); in Italia la percentuale nel 2023 era 12%.

Ps. aeruginosa in Toscana risulta multiresistente nel 6,7% dei casi, in lieve calo rispetto agli anni precedenti.

Figura 1.16
Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

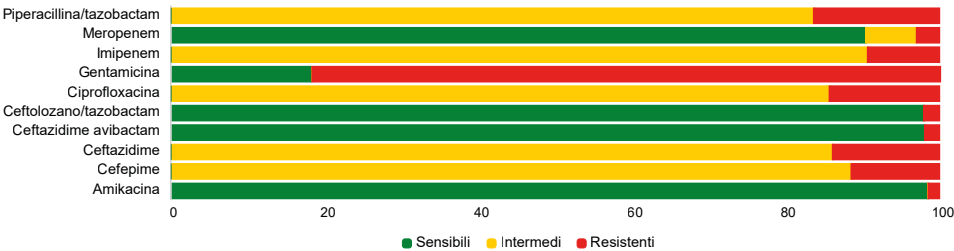
Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture
Fonte: Rete SMART



Nelle urinocolture, in *Ps. aeruginosa* la resistenza alla ciprofloxacina si riscontra nel 14,4% dei casi, dato stabile rispetto agli anni precedenti; stabile la resistenza a piperacillina / tazobactam (16,4% nel 2024; era 18,5% nel 2023).

Figura 1.17
Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle urinocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Urinocolture
Fonte: Rete SMART



1.6 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *ACINETOBACTER*

Acinetobacter identifica un genere di batteri Gram negativi presenti nell'acqua e nel suolo. È anche un commensale sulla cute umana e può causare infezioni opportunistiche. Alle caratteristiche microbiologiche e al controllo di questo genere è dedicato un capitolo in questo documento.

In Toscana, *Acinetobacter* è stato isolato da sangue in 233 casi nel 2024 (6,4/100.000); il dato è inferiore al 2023 (271 casi; 7,4/100.000) e in riduzione sul 2021 (302 casi; 8,2/100.000).

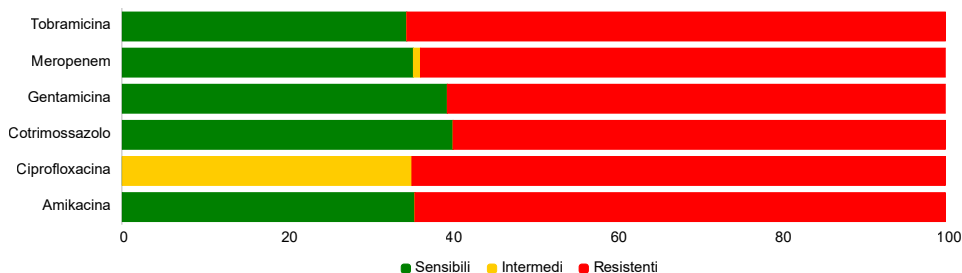
Negli isolati da emocoltura, in Europa nel 2023 la resistenza ai carbapenemi di *Acinetobacter* risulta in crescita. È registrata con frequenze ancora basse in numerosi paesi dell'Europa centro settentrionale: 1,4% nei Paesi Bassi (1% nel 2022), 4,1% in Belgio (2,4% nel 2022), 0% in Irlanda (2,6% nel 2022), 1,9% in Svezia (2,7% nel 2022), 0% in Norvegia (2,9% nel 2022); raggiunge valori elevatissimi in Italia (75,9%; 88,5 nel 2022), Lituania (92,6% 88,7 nel 2022), Romania (86,9%, 89,3 nel 2022), Cipro (86,6%, 94,6 nel 2022), Bulgaria (86,3%, 79,3% nel 2022) Grecia (95,3%, 95,9 nel 2022) e Croazia (95,8%, 98,6 nel 2022).

In Toscana, pur con percentuali di resistenza ai carbapenemi molto elevate, la situazione appare migliore di quella nazionale: nel 2024 è risultata essere 63,8% in linea con il 2023 dove era 63,3% ma in calo rispetto al 2022 (65,6%) e al 2021 (81,7%).

Figura 1.18

Profilo di resistenza di *Acinetobacter spp* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture
Fonte: Rete SMART



1.7 ANTIMICOTICO-RESISTENZA NELLE INFEZIONI INVASIVE DA *CANDIDA*

Le infezioni invasive da *Candida* (ICI) sono associate a una letalità del 49%, che può salire fino al 98% nei pazienti in shock settico quando la terapia antimicotica viene avviata in ritardo. L'identificazione precoce delle ICI è complessa, motivo per cui le attuali raccomandazioni indicano di iniziare una terapia antimicotica empirica nei pazienti con sepsi ad alto rischio di ICI. Numerose condizioni (comuni e aspecifiche) sono ritenute possibili fattori di rischio per ICI. Una recente metanalisi ha evidenziato tra i principali l'uso di antibiotici ad ampio spettro da più di 72 ore, trasfusione di sangue, colonizzazione da *Candida*, presenza di catetere venoso centrale, nutrizione parenterale totale, ventilazione meccanica, batteriemia e sepsi, infezione da HIV, terapia renale sostitutiva, shock, chirurgia addominale, patologie ematologiche, neutropenia, trapianto, immunosoppressione, trattamento con corticosteroidi, malattie renali, tumori maligni, diabete mellito e altre. Di conseguenza, quasi tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva dovrebbero essere considerati a rischio di ICI, anche se ovviamente il giudizio clinico resta dirimente in questo tipo di decisioni [6].

Uno studio condotto su paziente ricoverati in terapia intensiva ha mostrato che la maggior parte degli isolati di *Candida albicans* risultava sensibile al voriconazolo (71,4%), all'amfotericina B (62,8%) e al fluconazolo (57,1%). Quasi tre quarti presentavano una sensibilità dose-dipendente alla nistatina, mentre una quota importante di isolati era resistente al miconazolo (51,4%) e al ketoconazolo (37,1%). Gli isolati di *Candida non-albicans* (NAC) mostravano analoghe caratteristiche: 80% di sensibilità al voriconazolo, quasi due terzi all'amfotericina B e al fluconazolo, mentre erano frequenti le resistenze al miconazolo (65,6%) e al ketoconazolo (46,7%) [7].

Una recente ricerca effettuata in un ospedale universitario italiano ha rivelato che *C. albicans* rappresentava il 52% delle specie isolate nei pazienti in terapia intensiva, seguita da *C. parapsilosis* (24%) e *C. glabrata* (14%) [8]. La resistenza al fluconazolo era presente nell'1% degli isolati di *C. albicans*, assente in *C. parapsilosis*, presente nel 5% in *C. glabrata* e 25% in *C. tropicalis*. Tutti gli isolati erano sensibili alla caspofungina e all'amfotericina B, ad eccezione di un ceppo di *C. glabrata* con una MIC di 2,0 µg/ml per l'amfotericina B.

Le candidemie rilevate dalla rete SMART in Toscana sono diminuite nel 2024 (870 casi, 23,8/100.000) e nel 2023 (890 casi, 24,3/100.000) dopo un trend in aumento, da 758 nel 2020 a 952 casi (26/100.000) nel 2022.

Candida albicans rappresenta il 41% della casistica, *C. parapsilosis* 35,3% (era 37,5% nel 2023), *Nakaseomyces glabratus* o *C. glabrata* 12,8%, *C. tropicalis* 5,3%.

Nel marzo 2023 si è verificato il primo caso di infezione invasiva da *C. auris* in Toscana. Questo patogeno emergente multiresistente, per il quale è instaurata una sorveglianza attiva, era già stato segnalato in varie regioni italiane [4,9].

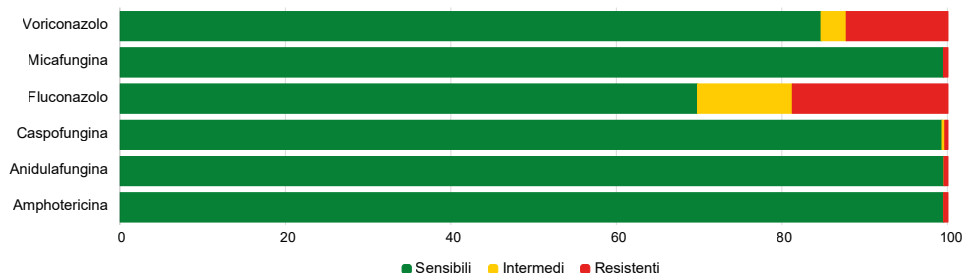
Le *Candida* isolate in Toscana nel 2024 risultano resistenti al fluconazolo nel 18,8%, al voriconazolo nel 12,2%, a caspofungina nello 0,3, a micafungina nello 0,5%, a amfotericina B nello 0,5% e ad anidulafungina nello 0,4%.

Figura 1.19

Profilo di resistenza di *Candida spp* nelle emocolture - Toscana 2024 - Fonte: ARS-SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale - Emocolture

Fonte: Rete SMART



Riferimenti

- [1] <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss> consultato a maggio 2025
- [2] <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>
- [3] Lastrucci V, Bonaccorsi G, Forni S, D'Arienzo S, Bachini L, Paoli S, Lorini C, Gemmi F. The indirect impact of COVID-19 large-scale containment measures on the incidence of community-acquired pneumonia in older people: a region-wide population-based study in Tuscany, Italy. *Int J Infect Dis.* 2021 Aug;109:182-188. doi: 10.1016/j.ijid.2021.06.058
- [4] Erica De Vita, Guglielmo Arzilli, Lara Tavošchi, Simona Barnini, Giulia Gemignani, Antonella Lupetti, Angelo Baggiani, Andrea Davide Porretta, Caterina Rizzo. Malattie invasive da *Candida auris*. In Francesco Innocenti (a cura di) La sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana 2022. Collana dei Rapporti Ars, n. 5, 26 ottobre 2023: <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/5019-sorveglianza-epidemiologica-malattie-infettive-toscana-2022.html>
- [5] <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> consultato maggio 2025
- [6] Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2022 Feb;161(2):345-355. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.081
- [7] Ahmad S, Kumar S, Rajpal K, Sinha R, Kumar R, Muni S, Kumari N. Candidemia Among ICU Patients: Species Characterisation, Resistance Pattern and Association With Candida Score: A Prospective Study. *Cureus.* 2022 Apr 29;14(4):e24612. doi: 10.7759/cureus.24612. PMID: 35651467; PMCID: PMC9138890
- [8] Mazzanti S, Brescini L, Morroni G, Orsetti E, Pocognoli A, Donati A, Cerutti E, Munch C, Montalti R, Barchiesi F. Candidemia in intensive care units over nine years at a large Italian university hospital: Comparison with other wards. *PLoS One.* 2021 May 26;16(5):e0252165. doi: 10.1371/journal.pone.0252165
- [9] ECDC, 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: *Candida auris* outbreak in healthcare facilities in northern Italy, 2019-2021. ECDC: Stockholm; 2022: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-candida-auris-outbreak-healthcare-facilities-northern-italy>



CAPITOLO 2

SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI

2. SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA

La sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) è stata istituita con circolare del Ministero della salute del 2013 “Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)”, in cui si richiedeva la segnalazione di tutti i pazienti con emocoltura positiva per *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* in cui il microrganismo isolato non fosse sensibile a imipenem e/o meropenem o fosse dimostrata la produzione di carbapenemasi mediante test di conferma fenotipica e/o genotipica. Sebbene altre specie di enterobatteri resistenti ai carbapenemi possano causare infezioni gravi in pazienti ricoverati in strutture sanitarie nel nostro Paese (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, etc.), la sorveglianza è dedicata esclusivamente a *K. pneumoniae* ed *E. coli*. Questa è stata successivamente aggiornata con circolare del Ministero della salute del 6/12/2019 “Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)” in cui viene adottata la definizione CRE anziché CPE, per cui devono essere segnalate tutte le batteriemie da ceppi resistenti ad almeno un carbapenemico (ertapenem, imipenem o meropenem), indipendentemente dalla rilevazione della presenza/produzione di carbapenemasi e le batteriemie da ceppi produttori di carbapenemasi (dimostrata da test fenotipici o genotipici), indipendentemente dalla sensibilità ai carbapenemi. La Regione Toscana, con il decreto n. 12772 del 26/07/2019¹, ha inserito nella sorveglianza anche le infezioni in materiale diverso da sangue e le colonizzazioni rettali da enterobatteri produttori di carbapenemasi di tipo NDM. I dati analizzati si basano sulle segnalazioni anonime e individuali segnalate dagli Ospedali/Aziende ospedaliere e dalle Unità sanitarie locali sul portale ARS dedicato che alimenta, in maniera automatica e periodica, il sistema dell'Istituto superiore di sanità (ISS).

1 “Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di Enterobacterales produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi” approvato con il Decreto n. 12772 del 26/07/2019

I DATI DEL 2024

I dati relativi all’anno 2024 non sono consolidati, da un raffronto tra le segnalazioni di CRE e il numero di enterobatteri resistenti ai carbapenemi da rete SMART si evidenzia una sottonotifica dei casi del 40% imputabile alla mancata adesione alla sorveglianza di alcuni ospedali.

In Toscana, nel 2024, sono stati segnalati 231 casi di batteriemia da CRE con un’incidenza pari a 6,3 batteriemie ogni 100.000 residenti in diminuzione rispetto all’anno precedente (nel 2023 era stata pari a 8,1 per 100.000). Tale valore in Italia nel 2023 era pari a 5,4 su 100.000 residenti (valore standardizzato per sesso ed età)².

Le segnalazioni dei casi sono arrivate da 24 ospedali distribuiti nelle tre Aree vaste presenti in Toscana, l’incidenza è stata più alta tra i residenti nell’Area vasta Nord-ovest (**Tabella 2.1**). In **Figura 2.1** è riportato l’andamento delle segnalazioni per anno e mese per Area vasta e in **Figura 2.2** è riportato il dettaglio per azienda sanitaria relativo al 2024.

La quasi totalità dei casi è stata causata da *Klebsiella pneumoniae* (224) e solo 7 casi sono da *Escherichia coli*. I casi segnalati si riferiscono maggiormente a pazienti di sesso maschile (63%). L’età mediana è pari a 68 anni (in riduzione rispetto all’anno precedente) con un range interquartilico che varia tra 54 e 81 anni. Al momento dell’inizio dei sintomi il 51% dei pazienti si trovava già in ospedale, percentuale in calo rispetto agli anni precedenti. Tra questi pazienti, in particolare, il tempo mediano tra l’ingresso in ospedale e il prelievo è risultato di 18 giorni con un range interquartilico che varia tra 6 e 39 giorni. L’origine presunta della batteriemia è nel 36% dei casi imputabile a un’infezione delle vie urinarie e nel 24% da catetere venose centrale. Il 73% dei casi presentava una colonizzazione intestinale (**Tabella 2.2**).

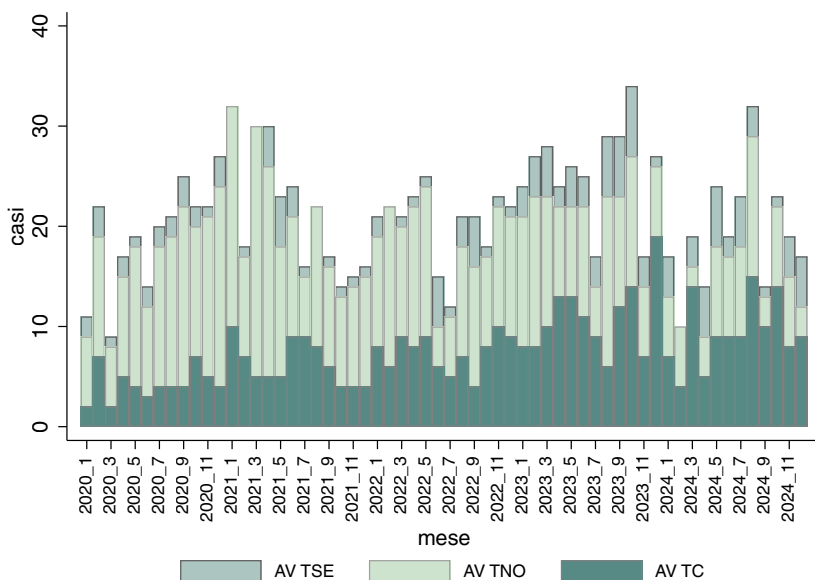
Tabella 2.1
Numero e incidenza di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) per Area vasta - Toscana 2023

Area vasta	Casi	Popolazione	Tasso per 100.000 residenti
Toscana Centro	113	1.604.409	7,04
Toscana Nord-ovest	79	1.246.330	6,34
Toscana Sud-est	39	811.242	4,81
Toscana	231	3.661.981	6,31

2 https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/RIS-3_2023.pdf

Figura 2.1

Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) o produttori di carbapenemasi (CPE) per mese di diagnosi e Area vasta dell'Azienda sanitaria - Toscana 2020-2024

**Figura 2.2**

Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) o produttori di carbapenemasi (CPE) per mese di diagnosi e Azienda sanitaria - Toscana, 2024

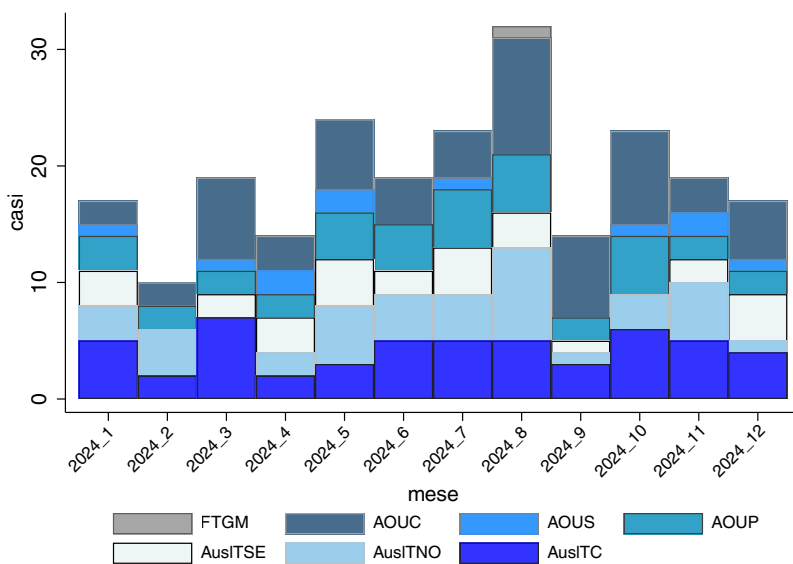


Tabella 2.2**Caratteristiche dei pazienti con batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) - Toscana 2021-2023**

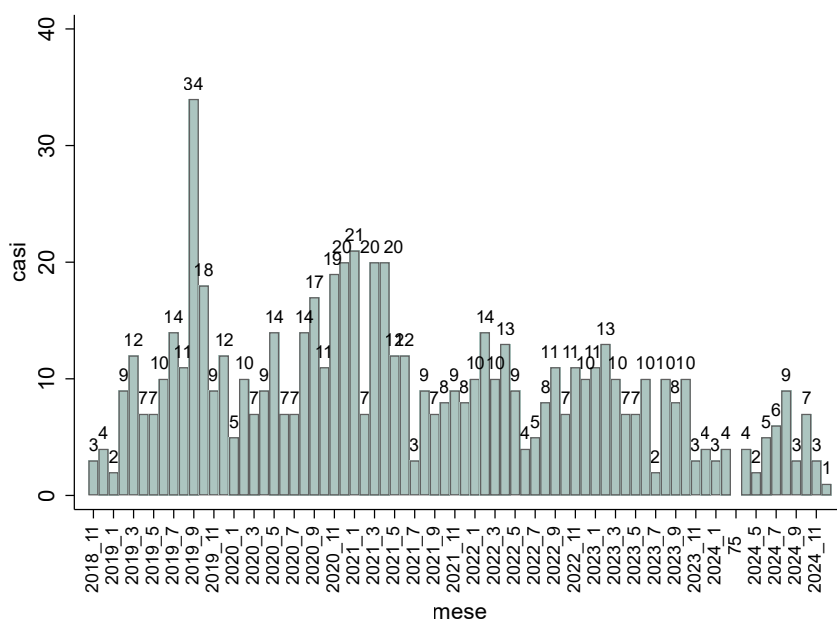
	2021		2022		2023		2024	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patogeno								
K. pneumoniae	257	99,2	228	95	289	97,6	224	97,0
E. coli	2	0,8	12	5	6	2,0	7	3,0
Genere								
Maschile	185	71,7	153	64	206	69,6	146	63,2
Femminile	73	28,3	86	36	90	30,4	85	36,8
Classe di età								
0-19	4	1,6	3	1,3	5	1,7	1	0,4
20-39	9	3,5	5	2,1	7	2,4	10	4,3
40-59	52	20,2	33	14	54	18,2	33	14,3
60-79	130	50,4	120	51,1	143	48,3	113	49,1
80+	63	24,4	74	31,5	87	29,4	73	31,7
Nazionalità								
Italiana	230	97,5	224	98,7	284	97,6	220	96,5
Altro	6	2,5	3	1,3	7	2,4	8	3,5
Luogo di inizio sintomi								
Ospedale	183	72,6	174	75	164	56,9	119	52,9
Domicilio	54	21,4	40	17,2	84	29,2	81	36,0
RSA	15	6	18	7,8	40	13,9	25	11,1
Origine presunta dell'infezione								
Catetere venoso centrale/periferico	102	39,4	79	32,9	70	23,6	55	23,8
Infezione delle vie urinarie	54	20,8	63	26,3	110	37,2	82	35,5
Primitiva	27	10,4	29	12,1	40	13,5	21	9,1
Infezione addominale	24	9,3	14	5,8	28	9,5	7	3,0
Polmonite associata a ventilazione	13	5	16	6,7	7	2,4	9	3,9
Infezione da ferita chirurgica	5	1,9	4	1,7	7	2,4	5	2,2
Infezione della cute e tessuti molli	4	1,5	5	2,1	10	3,4	3	1,3
Polmonite	0	0	0	0	0	0,0	11	4,8
Colonizzazione intestinale	143	55	164	68,3	215	72,6	167	72,3

Il 27,1% degli enzimi caratterizzati erano metallo beta-lattamasi, principalmente di tipo New-Delhi metallo beta-lattamasi (NDM) e nel 74,3% carbapenemasi di tipo KPC, da soli o in combinazione con altri enzimi. Nel 4,2% degli isolati in cui sono stati caratterizzati gli enzimi è stata riportata la presenza contemporanea di più carbapenemasi diverse. Solo 12 ceppi sono risultati produttori di enzima OXA-48, da sola o in combinazione con altre carbapenemasi. Nel 2022 e nel 2023, le metallo-beta-lattamasi erano prodotte, rispettivamente, dal 55% e dal 37,3% degli isolati. Negli ospedali dell'AUSL Toscana Nord-ovest e AOU Pisana rimane prevalente la quota di NDM, mentre nelle altre aree vaste le KPC sono i casi più frequenti. In **Figura 2.3** è riportato l'andamento delle batteriemie da ceppi produttori di carbapenemasi

di tipo NDM in Toscana dal 2019. A livello nazionale, come riportato nel report dell'ISS del 2022, la carbapenemasi di tipo NDM è stata individuata in 13 regioni, prevalentemente in Toscana.

Negli ospedali dell'AUSL Toscana Nord-ovest la quota di NDM ha raggiunto il 57% dei casi e in AOUP il 74%, mentre nelle altre aree vaste le KPC sono i casi più frequenti.

Figura 2.3
Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) NDM per mese - Toscana 2019-2024





CAPITOLO 3

CONSUMO DI ANTIBIOTICI

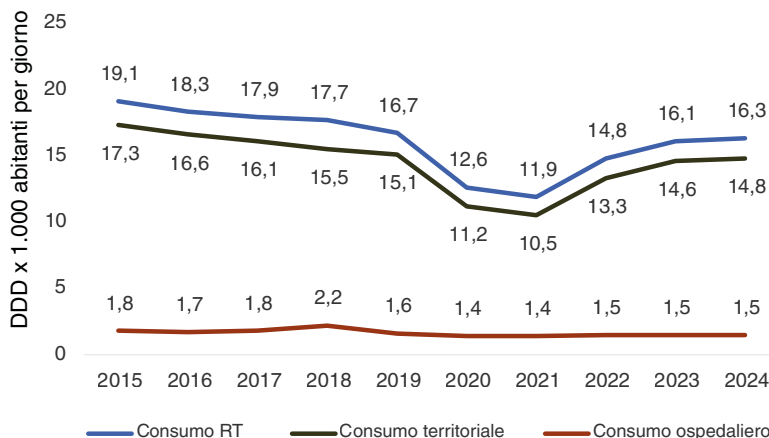
3. CONSUMO DI ANTIBIOTICI

Dopo una sostanziale riduzione del consumo di antibiotici durante il biennio 2020-2021 in corso di pandemia da SARS-CoV-2, si è osservato un aumento negli anni 2022 e 2023, mentre per il 2024 si nota una sostanziale stabilità.

Il valore complessivo regionale nel 2024 è stato di 16,3 DDD $\times$ 1.000 abitanti per giorno, tendenzialmente in linea con il valore osservato nel 2023.

Figura 3.1

Andamento temporale del consumo di antibiotici espresso come DDD $\times$ 1.000 abitanti per giorno
Consumo regionale, territoriale e ospedaliero - Toscana 2015-2024



Nel 2024, a livello territoriale il dato si attesta a 14,8 DDD $\times$ 1.000 abitanti per giorno e rappresenta il 90,8% del consumo totale. Il consumo ospedaliero rapportato alla popolazione residente in Toscana è stato pari a 1,5 DDD $\times$ 1.000 abitanti per giorno, come nel 2023 (**Figura 3.1**).

Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) monitorano l'uso degli antibiotici sia per quantità che per qualità. Come indicatore di quantità è stato definito il consumo totale di antibiotici per uso sistemico espresso in DDD $\times$ 1.000 abitanti per giorno [1]. Il rapporto ECDC utilizza questa unità di misura sia per l'ambito territoriale che per quello ospedaliero. Tuttavia, è da sottolineare come l'ECDC, nei prossimi anni, preveda di cambiare l'indicatore ospedaliero esprimendolo in DDD $\times$ 100 giornate di degenza [1, 2], indicatore già utilizzato dall'ARS e dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Per

questo motivo, di seguito il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero viene calcolato sia rapportandolo alla popolazione residente, al fine di un confronto col dato ECDC, sia sulle giornate di degenza.

Come ulteriori indicatori, vengono osservati il consumo di antibiotici *Access* secondo la classificazione AWaRe e il consumo di antibiotici ad ampio spettro, con un indicatore differente tra ospedale e territorio.

La classificazione AWaRe è uno strumento utile per indirizzare il consumo di antibiotici, di facile utilizzo da parte dei professionisti sanitari per la scelta della giusta molecola, in modo da ridurre la diffusione dell'AMR e migliorare l'appropriatezza prescrittiva [3]. Secondo questa classificazione gli antibiotici sono suddivisi in tre categorie: *Access*, *Watch* e *Reserve*.

Gli antibiotici del gruppo *Access* sono quelli indicati come prima o seconda scelta per le 25 infezioni più comuni. Questi antibiotici dovrebbero essere sempre disponibili, accessibili e a prezzi economici. Spesso questi antibiotici sono a spettro ristretto, pertanto hanno un minore potenziale di indurre AMR. Fanno parte di questo gruppo l'amoxicillina, il cotrimossazolo (sulfametossazolo + trimetoprim), la doxiciclina e l'eritromicina. Alcuni di questi principi attivi sono indicati anche in seconda scelta, come l'amoxicillina + acido clavulanico.

Il gruppo *Watch* include la maggior parte degli antibiotici di importanza critica per la medicina umana e l'uso veterinario. Questi antibiotici sono indicati per un numero limitato di specifiche patologie infettive. Sono generalmente farmaci ad ampio spettro, quindi con elevato potenziale di indurre AMR. Fanno parte di questo gruppo la piperacillina, il ceftriaxone, i macrolidi ed i fluorochinoloni.

Gli antibiotici *Reserve* sono tutte quelle molecole ad azione antibiotica che dovrebbero essere utilizzate solo quando strettamente necessario, in base alla sensibilità del germe isolato e alla situazione clinica: infatti, questi antibiotici dovrebbero essere usati su pazienti altamente selezionati (infezioni pericolose per la vita dovute a batteri multiresistenti) ed il loro uso dovrebbe essere strettamente monitorato. Gli antibiotici *Reserve* dovrebbero essere prioritariamente destinatari di programmi di *stewardship* per garantirne l'efficacia in futuro. Alcune delle molecole incluse in questo gruppo sono la tigeciclina, la fosfomicina parenterale, il linezolid, la colistina, la daptomicina e alcuni carbapenemi compresi quelli in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi.

L'obiettivo generale di questa classificazione è quello di ridurre l'uso degli antibiotici del gruppo *Watch* e *Reserve* e di aumentare l'uso relativo e la disponibilità degli antibiotici del gruppo *Access*.

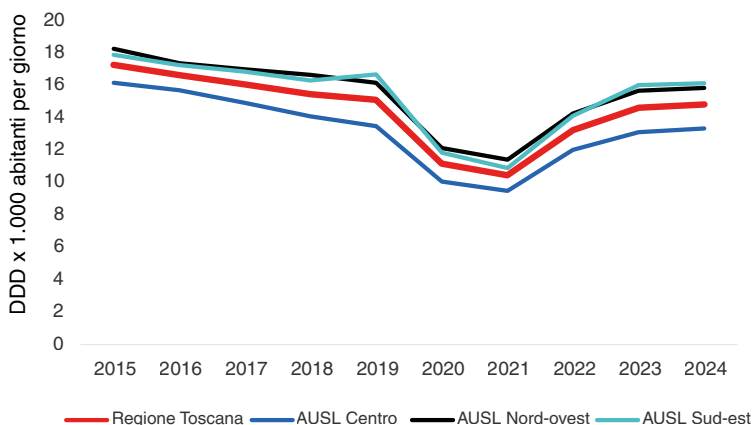
All'interno dell'elenco degli indicatori proposti dall'ECDC, dall'EFSA e dall'EMA per supportare gli stati membri dell'UE nella riduzione dell'uso inappropriato di

antibiotici, sono stati proposti, oltre ad un indicatore primario relativo al consumo complessivo di antibiotici, ulteriori indicatori secondari, sia per l'ambito territoriale che per le strutture ospedaliere. I dati relativi sono analizzati dalla Rete europea di sorveglianza del consumo di antimicrobici (ESAC-Net) [4].

AMBITO TERRITORIALE

I consumi di antibiotici a livello territoriale nel 2024 sono aumentati dell'1,2% rispetto al 2023. Rispetto al 2019, prima della pandemia, i valori di consumo permangono inferiori (**Figura 3.2**).

Figura 3.2
Andamento temporale del consumo di antibiotici espresso in DDD × 1.000 abitanti per giorno Toscana e AUSL 2015-2024



Le classi antibiotiche più utilizzate nel 2024 sono state le penicilline (7,5 DDD × 1.000 abitanti per giorno), le associazioni di penicilline (5,3 DDD × 1.000 abitanti per giorno), i macrolidi (3,0 DDD × 1.000 abitanti per giorno), le cefalosporine (1,6 DDD × 1.000 abitanti per giorno) e i chinoloni (0,9 DDD × 1.000 abitanti per giorno).

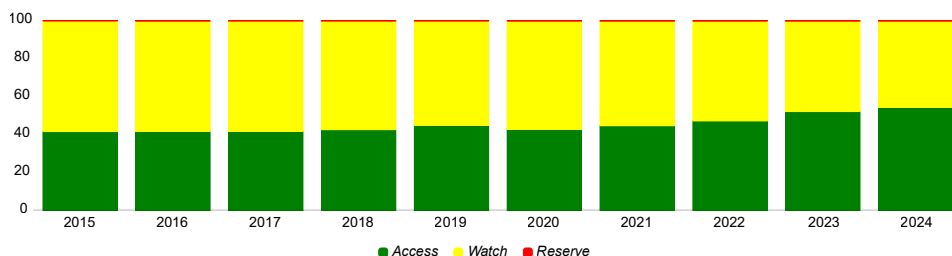
Il consumo di antibiotici *Access* è uno degli indicatori monitorati dall'ECDC. Secondo la raccomandazione del Consiglio europeo del 22 giugno 2023 (2023/C 220/01) i Paesi dell'UE/EEA dovranno raggiungere una percentuale di consumo di antibiotici *Access* pari al 65% del consumo totale entro il 2030.

La percentuale di molecole *Access* prescritte in Toscana è passata dal 41,6% nel 2015 al 54,4% nel 2024, mostrando un tendenziale aumento. Ancora molto dovrà essere fatto per raggiungere il 65% raccomandato, ma i risultati sono incoraggianti, perché il valore è migliorato di 2,5 punti percentuali nell'ultimo anno (**Figura 3.3**).

Figura 3.3
Consumo di antibiotici per classe AWaRe a livello territoriale - Toscana 2015-2024

Rapporto (x 100) - Totale

Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED)



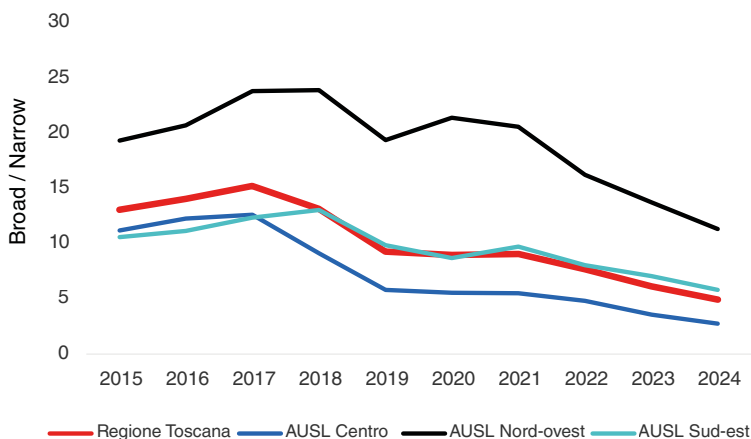
Tra le strategie proposte nella lotta alla resistenza antibiotica ricordiamo l'importanza di utilizzare molecole con spettro di azione ristretto come prima scelta nella terapia empirica di infezioni batteriche. L'indicatore che descrive il consumo di antibiotici nelle cure primarie è il rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro (che includono penicilline ad ampio spettro, cefalosporine di seconda e terza generazione, macrolidi - esclusa l'eritromicina e fluorochinoloni) e consumo di molecole a spettro ristretto (penicilline a spettro ristretto, cefalosporine di prima generazione ed eritromicina): l'indicatore è espresso come rapporto tra consumo di *DDD broad* su *DDD narrow*, valori inferiori di questo rapporto indicano una migliore appropriatezza. Tale indicatore, ripreso anche dal PNCAR, va ad integrare lo strumento della classificazione *AWaRe* nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e risulta soprattutto utile nel confronto tra diverse realtà e Paesi.

Secondo il rapporto fornito dall'ECDC, il trend italiano di questo indicatore mostra un peggioramento progressivo negli anni fino al 2022 e una stabilità nel 2023 su un valore pari a 9,5; al contrario, i dati della Toscana mostrano che dal 2017 il rapporto è diminuito, passando da 15,2 a 4,9 nel 2024. Dal 2019 dunque il valore del dato toscano si sta rapidamente avvicinando alla media dei Paesi europei, pari a 4,0 nel 2022 (**Figura 3.4**).

I tre Paesi con un rapporto superiore a quello italiano risultano Ungheria (97,8), Malta (20,84) e Slovacchia (12,9). I Paesi scandinavi e la Francia mostrano un rapporto *broad/narrow* inferiore a 1, mentre la Germania mostra un rapporto di poco superiore ad 1, seguita dalla Spagna (2,2). L'indicatore per questi Paesi risulta inferiore alla media europea (4,0).

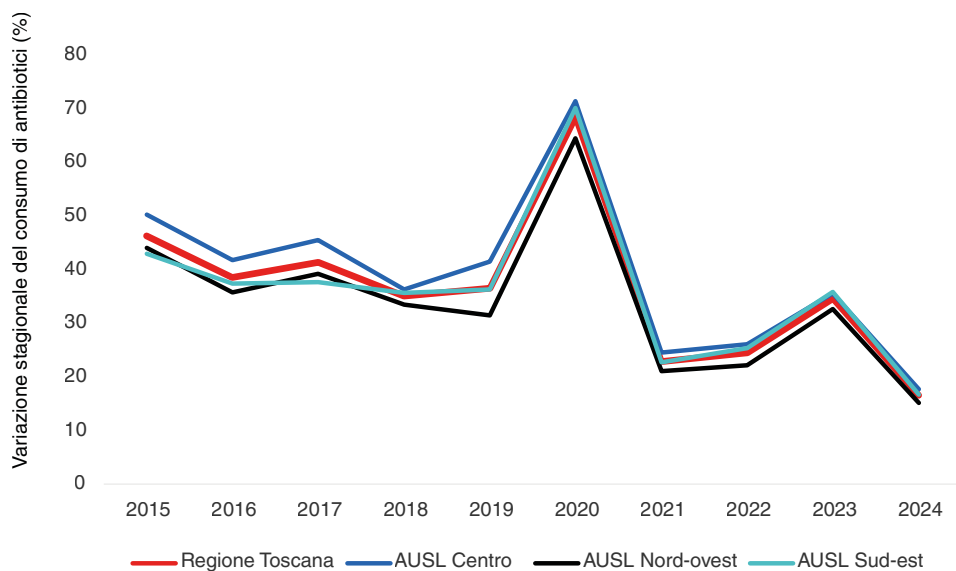
Figura 3.4

Andamento temporale del rapporto consumo territoriale di antibiotici ad ampio spettro e a spettro ristretto - Toscana e AUSL 2015-2024



Un ulteriore indicator monitorato dall'ARS è la variazione stagionale del consumo di antibiotici. Esso esprime, in percentuale, la variazione del consumo di antibiotici tra la stagione invernale (gennaio-marzo e ottobre-dicembre) e la stagione estiva (aprile-settembre). L'indicatore ha lo scopo di stimare la quantità di prescrizioni potenzialmente inappropriate nel periodo di maggior incidenza di patologie a eziologia virale. Secondo un articolo pubblicato su Eurosurveillance nel 2020 [4], la variazione stagionale dovrebbe risultare sempre inferiore al 20%. In Toscana, l'indicatore è risultato inferiore al 20% nel 2024, anno in cui si è registrata per la prima volta un'importante riduzione (16,5%). In particolare, tra il 2015 ed il 2019 la percentuale era compresa tra il 46,3% ed il 36,5%. Dopo una riduzione durante il 2021 (22,8%) ed il 2022 (24,5%), nel 2023 la percentuale (34,6%) era tornata ai valori del periodo pre-pandemico (**Figura 3.5**).

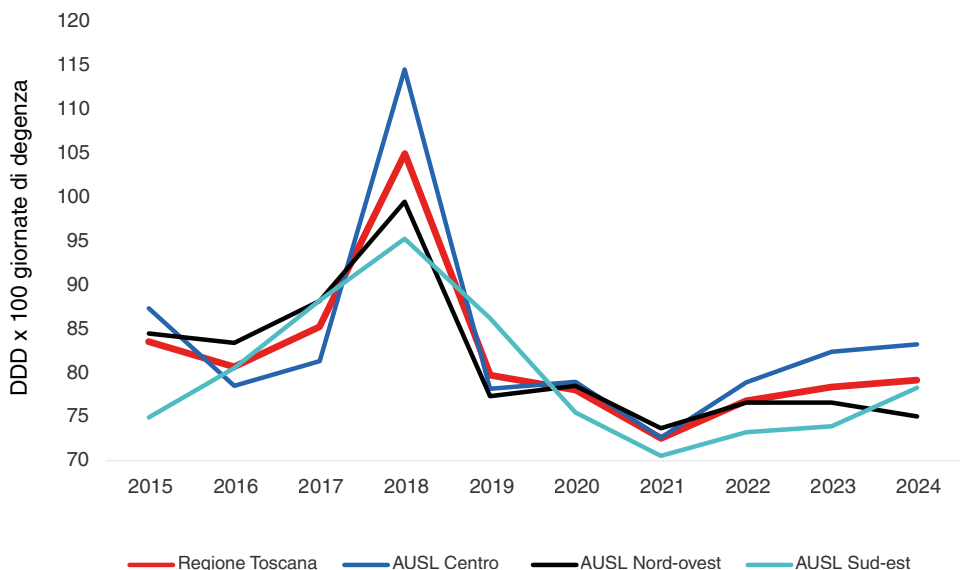
Figura 3.5
Andamento temporale della variazione stagionale del consumo di antibiotici - Toscana e AUSL
2015-2024



AMBITO OSPEDALIERO

Nel 2024 si osserva un lieve aumento del consumo di antibiotici espresso come $\text{DDD} \times 100$ giornate di degenza rispetto al 2023. L'indicatore è passato da 78,4 nel 2023 a 79,2 quest'anno (**Figura 3.6**).

Figura 3.6
Andamento temporale del consumo ospedaliero di antibiotici espresso in $\text{DDD} \times 100$ giornate di degenza - Toscana e Aree vaste 2015-2024

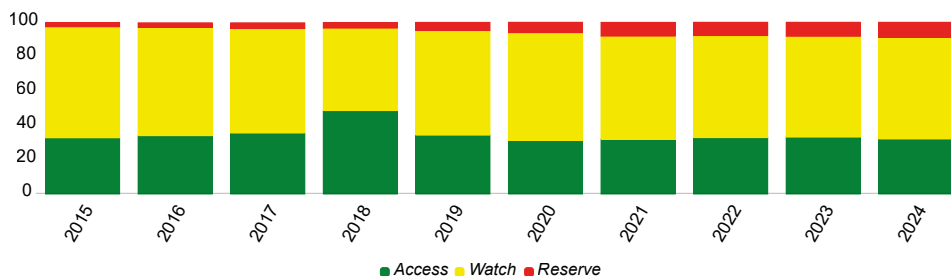


Le classi di antibiotici più utilizzate nel 2024 sono state le penicilline in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi (25,7 $\text{DDD} \times 100$ giornate di degenza), seguite da cefalosporine di terza generazione (15,1 $\text{DDD} \times 100$ giornate di degenza) e dai macrolidi (9,1 $\text{DDD} \times 100$ giornate di degenza).

Anche in ambito ospedaliero viene monitorato il consumo di antibiotici *Access*, insieme a un ulteriore indicatore secondario riferibile al consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo totale ospedaliero (**Figura 3.7**).

Figura 3.7 Consumo di antibiotici per classe AWaRe a livello territoriale - Toscana 2015-2024

Rapporto (x 100) - Anno 2024 - Totale
Fonte: RT Farmaci erogati dalle strutture (FES)



In Toscana la percentuale di consumo di *Access* in ambito ospedaliero nel 2023 si è attestato al 33,3%. Tale valore per l'Italia è 38,1%, simile a quello della Spagna (36,7%), ed inferiore a quello del Portogallo (41,6%) e della Francia (61,3%). Il dato italiano è uno dei più bassi dell'Europa meridionale, superiore solo al dato della Grecia (24,6%).

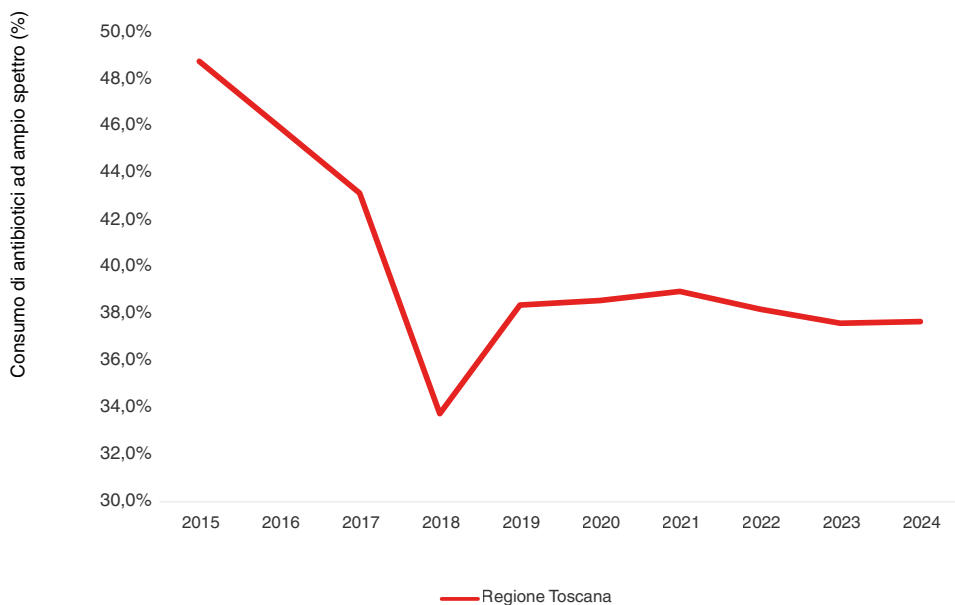
Tuttavia, per meglio interpretare i dati del consumo della classe *Access*, dovrebbero essere tenute in considerazione le differenti caratteristiche dell'organizzazione ospedaliera locale. Infatti, si registrano notevoli differenze tra gli indicatori di performance delle varie aree geografiche (degenze medie, tassi standardizzati di ospedalizzazione, indice di *case-mix* e indice comparativo di performance).

Gli antibiotici considerati ad ampio spettro per l'ambito ospedaliero sono i glicopeptidi, le cefalosporine di terza e quarta generazione, i monobattami, i carbapenemi, i fluorochinoloni, le polimixine, la piperacillina in associazione ad inibitori enzimatici, il linezolid, il tedizolid e la daptomicina. ECDC monitora l'uso di antibiotici attraverso la percentuale derivante dal rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro e il consumo ospedaliero totale espressi in DDD.

Tale indicatore è sostanzialmente rimasto simile durante gli anni mostrati e nel 2024 si è attestato al 37,7% mentre nel 2015 era il 48,8% (**Figura 3.8**).

Figura 3.8

Andamento temporale del consumo ospedaliero di antibiotici a spettro esteso rispetto al consumo ospedaliero - Toscana 2015-2024



CONCLUSIONI

Il consumo totale di antibiotici risulta leggermente aumentato sia in ambito territoriale che in ospedale rispetto allo scorso anno. È importante continuare a monitorare sia le quantità che gli indicatori di qualità per capire come intervenire per migliorare l'appropriatezza dell'uso di antibiotici. Ricordiamo, infatti, che l'uso inappropriato degli antibiotici favorisce la selezione di ceppi resistenti che determinano un aumento del carico assistenziale sul sistema sanitario e un incremento della durata della degenza, della mortalità e dei costi associati all'assistenza, senza apportare alcun beneficio all'assistito.

I dati presentati devono essere letti anche considerando il **Piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza** (PNCAR) 2022-2025, che fa della sorveglianza del consumo di antibiotici uno dei tre pilastri dedicati ai principali interventi di prevenzione e controllo dell'antibiotico-resistenza. Il PNCAR fornisce anche gli indicatori per monitorare il consumo degli antibiotici e l'obiettivo da raggiungere per il 2025 per tre ambiti: territoriale, ospedaliero e pediatrico. Nella tabella seguente sono mostrati gli indicatori (**Tabella 3.1**).

Tabella 3.1

Indicatori per il monitoraggio del consumo di antibiotici secondo il Piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza

Ambito territoriale

Riduzione $\geq 10\%$ del consumo ($DDD \times 1.000$ abitanti per giorno) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022

Riduzione $\geq 20\%$ del rapporto tra il consumo ($DDD \times 1.000$ abitanti per giorno) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022

Ambito ospedaliero

Riduzione $> 5\%$ del consumo ($DDD \times 100$ giornate di degenza) di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022

Riduzione del consumo ($DDD \times 100$ giornate di degenza) di carbapenemi $\geq 10\%$ in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022

Riduzione del consumo ($DDD \times 100$ giornate di degenza) di fluorochinoloni $\geq 10\%$ in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022

Gli obiettivi del PNCAR dovranno essere raggiunti entro il 2025. Nella tabella seguente mostriamo anche i valori del 2022 che sono quelli da considerare per il calcolo degli obiettivi minimi previsti da raggiungere entro il 2025 (**Tabella 3.2**).

Tabella 3.2
Indicatori monitorati secondo il PNCAR - Valori di partenza (2022), valori nel 2024

Indicatori	2022	2024
Ambito territoriale		
Consumo di antibiotici sistemici (DDD × 1.000 abitanti per giorno)	13,3	14,4
Rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro e molecole a spettro ristretto	7,7	4,9
Ambito ospedaliero		
Consumo di antibiotici sistemici (DDD × 100 giornate di degenza)	76,9	79,2
Consumo di carbapenemi (DDD × 100 giornate di degenza)	3,4	3,4
Consumo di fluorochinoloni (DDD × 100 giornate di degenza)	3,5	2,8

Riferimenti

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023
- [2] Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jun 1;73(suppl_6):vi50-vi8. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dky118>
- [3] AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>)
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023
- [5] Thilly Nathalie, Pereira Ouarda, Schouten Jeroen, Hulscher Marlies EJL, Pulcini Céline. Proxy indicators to estimate appropriateness of antibiotic prescriptions by general practitioners: a proof- of-concept cross-sectional study based on reimbursement data, north-eastern France 2017. *Euro Surveill.* 2020;25(27):pii=1900468. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.27.1900468>



PARTE II

APPROFONDIMENTI



CAPITOLO 1

AMR DISUGUALE: DOMANDE E RISPOSTE

1. AMR DISUGUALE: DOMANDE E RISPOSTE

Ormai da diversi anni le proiezioni sull'impatto globale dell'antimicrobico resistenza (AMR) presentano un fenomeno in espansione, e nel 2016 le stime del rapporto O'Neil colsero di sorpresa, affermando che nel 2050 le persone morte ogni anno nel mondo a causa di infezioni resistenti agli antibiotici saranno 10 milioni, superando quelle per i tumori maligni [1].

In Italia la diffusione di enterobatteri resistenti ai carbapenemi ha richiamato l'attenzione di tutti i livelli dell'organizzazione sanitaria, la necessità di contenere la propagazione intraospedaliera di specifici ceppi microbici non più trattabili con antibiotici considerati fino ad allora come le armi più avanzate a disposizione [2, 3]. Anche la pandemia COVID-19 ha contribuito a modificare la percezione del problema dell'AMR: il nostro pianeta è strettamente interconnesso e gli agenti infettivi lo possono attraversare rapidamente, insieme alle persone.

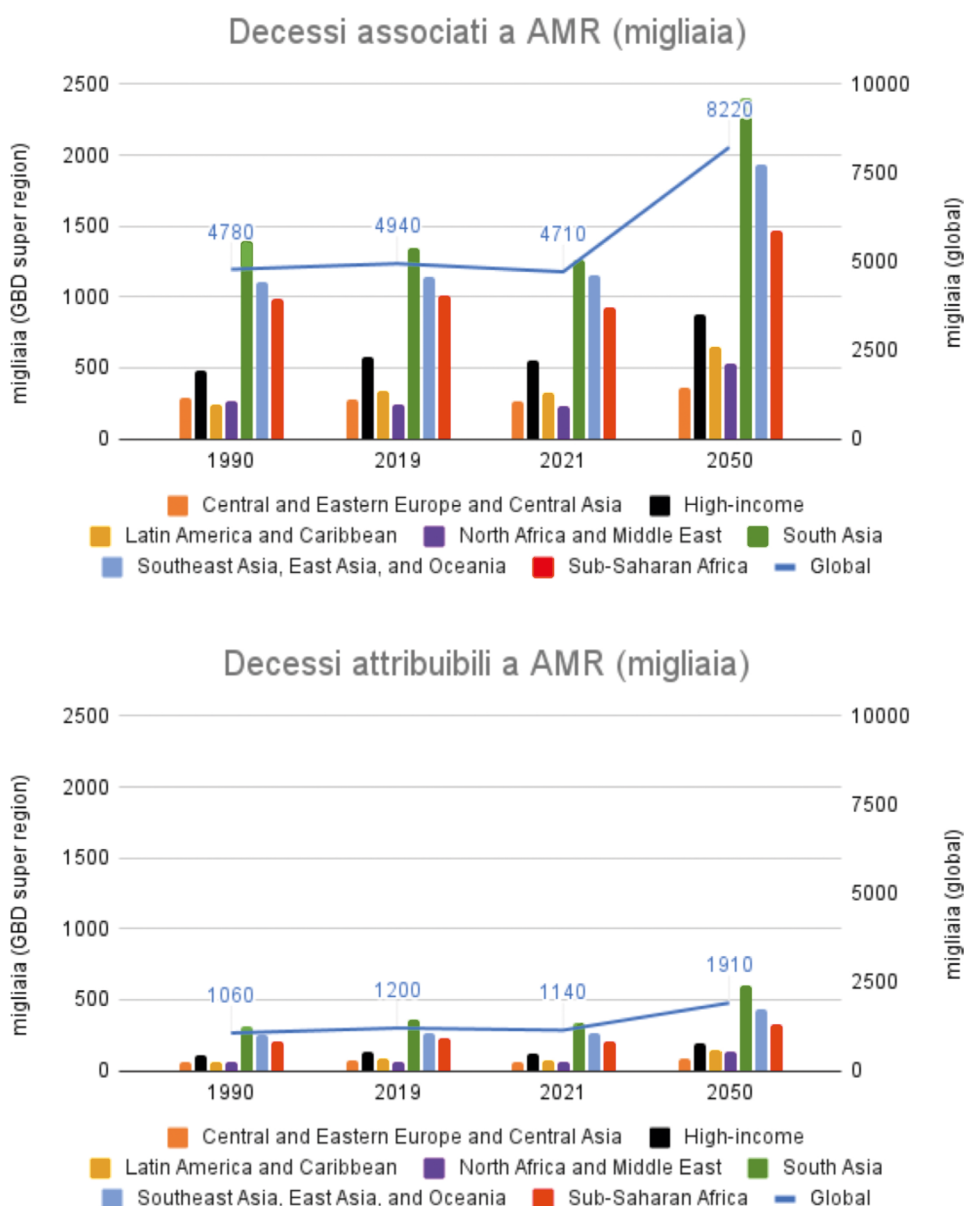
Le proiezioni per il 2050 pubblicate quasi un decennio fa sono ancora valide?

Le stime sull'andamento dell'AMR sono state sottoposte a revisione dal Global Burden of Diseases (GBD) AMR collaborators, che in una pubblicazione del 2022 riportava una stima di 4.950.000 di morti associate all'AMR nel mondo nel 2019, comprese 1,270.000 decessi direttamente attribuibili a AMR [4].

In un'analisi sistematica successiva, pubblicata nel 2024, lo stesso gruppo di studio ha confermato la proiezione per il 2050 del numero di vite perse a causa di infezioni AMR, distinguendo tra 1.910.000 morti direttamente causate da germi resistenti (decessi attribuibili) e 8.220.000 morti associate a AMR (casi nei quali l'infezione ha un ruolo nell'aggravamento di altre condizioni patologiche [5] (**Figura 1.1**).

Figura 1.1

Decessi attribuibili e associati a AMR, stime per gli anni 1990, 2019, 2021 e 2050, per super regione GBD - *Global Burden of Disease* - Fonte dati: GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators, Lancet 2024

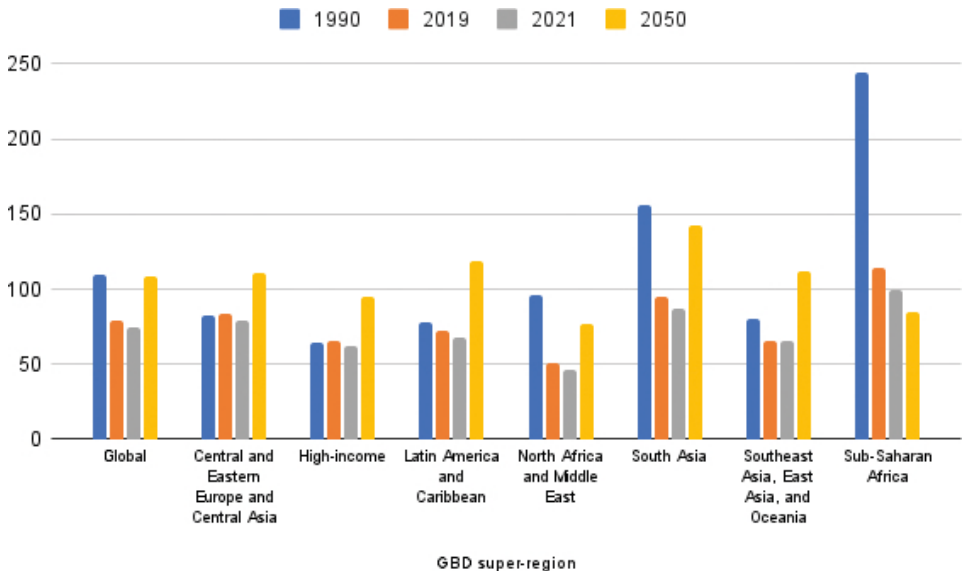


L'impatto dell'AMR sarà omogeneamente distribuito nella popolazione mondiale?

Mentre la preoccupazione dei sistemi sanitari dei Paesi ad alto reddito (*High Income Countries* - HIC) è rivolta principalmente ai problemi quotidianamente affrontati nei reparti ospedalieri, risulta evidente che i batteri resistenti mietono vittime soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito (*Low and Middle Income Countries* - LMIC), e le proiezioni per il 2050 mostrano una amplificazione di questo divario. L'Africa subsahariana, il Subcontinente indiano e il Sud-est asiatico mostrano le cifre più elevate. La crescita batterica in generale e lo sviluppo dei ceppi resistenti si avvantaggiano dell'alta densità di popolazione, delle condizioni igieniche insufficienti, dello scarso controllo delle infezioni, delle alte temperature ambientali, dell'elevato uso di antibiotici nell'ambiente e negli allevamenti e dell'insufficiente disponibilità di questi farmaci per la cura dei malati. Gli stessi dati, rapportati alle modificazioni della popolazione, mostrano proiezioni della mortalità in aumento per tutte le super regioni, con l'eccezione dell'Africa subsahariana (**Figura 1.2**).

Figura 1.2

Decessi attribuibili + associati a AMR (tassi / 100.000 di popolazione) stime per gli anni 1990, 2019, 2021 e 2050, per super regione GBD - *Global Burden of Disease* - Fonte dati: GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators, Lancet 2024



L'incidenza delle infezioni nelle diverse fasce di età influisce sulla distribuzione globale dell'AMR?

L'AMR impedisce il raggiungimento di vari obiettivi sanitari. Le età della vita più colpite sono i bambini e gli anziani.

Nei bambini sotto i 5 anni è stato ottenuto un calo dei decessi del 50% tra il 2000 e il 2013 grazie alla disponibilità di acqua sicura, al miglioramento nei servizi igienico-sanitari di base, alle vaccinazioni e ad altri interventi di sanità pubblica. Tuttavia, un terzo dei decessi neonatali è attribuibile alle infezioni e, sempre più spesso, i patogeni sono resistenti agli antibiotici più facilmente disponibili [6]. Sebbene adesso un numero maggiore di pazienti abbia accesso agli antibiotici, l'AMR ha reso meno efficaci i farmaci precedentemente validi e l'accesso a molecole di seconda linea è quindi diventato più importante. Mentre gli antimicrobici di prima linea, quelli presenti nella lista *Access* nella classificazione *AWaRe* dell'Organizzazione mondiale della sanità, tra la metà e la fine del ventesimo secolo costituivano il pilastro della gestione delle infezioni neonatali, quelli di seconda linea (liste *Watch* e *Reserve* dell'OMS) risultano oggi sempre più utilizzati [7]. In oltre un terzo dei neonati la terapia delle infezioni inizia con regimi antibiotici presenti nella *Watch List*, e il 25% di quelli che hanno assunto antibiotici *Access* o *Watch* è dovuta passare a farmaci di livello più avanzato entro 24 ore a causa del peggioramento delle condizioni o dell'indicazione di resistenza nei risultati di laboratorio. Pertanto, i regimi antimicrobici empirici raccomandati per la sepsi neonatale risultano spesso inefficaci a causa della resistenza.

La sepsi neonatale è una causa di morte comune nei neonati con tassi elevati negli LMIC. I neonati con sepsi a esordio precoce potrebbero essere infettati prima o durante il parto a causa della rottura prematura delle membrane, mentre la sepsi a esordio tardivo (tra 3 e 28 giorni) rappresenta un'infezione correlata all'assistenza (ICA): in questo caso spesso si sviluppano epidemie di batteri resistenti. I neonati nati in una struttura sanitaria possono beneficiare di cure ostetriche o neonatali d'urgenza, ma le ICA potrebbero annullare tali miglioramenti nella sopravvivenza infantile. L'AMR limita la gestione della sepsi neonatale: in uno studio condotto in 11 paesi, il 18% dei neonati con emocolture positive non è sopravvissuto nonostante la terapia antimicrobica empirica [8]. Si stima che oltre 200.000 decessi neonatali ogni anno, a livello globale, siano attribuibili a sepsi da batteri AMR. *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter* ed *Escherichia* sono le cause eziologiche più comuni di sepsi neonatale, soprattutto negli LMIC. Inoltre, *Streptococcus agalactiae* acquisito durante il parto è una causa comune di sepsi neonatale a esordio precoce anche in Paesi ad alto reddito. Nei neonati, il rischio reale e percepito di infezioni da batteri resistenti ha portato a un uso eccessivo di antibiotici carbapenemici e a un aumento dei tassi di resistenza. I medici devono spesso ricorrere a farmaci di ultima istanza, che presentano effetti avversi più gravi rispetto ai farmaci empirici di prima linea e i cui effetti a lungo termine sui neonati sono in gran parte incerti.

Per le fasce anziane della popolazione, le comorbidità e l'immunosenescenza aggravano la suscettibilità alle infezioni, in particolare a quelle resistenti agli antibiotici. Circa un decimo della popolazione mondiale ha più di 65 anni: questa percentuale è destinata a raddoppiare entro il 2050. I progressi nel trattamento delle malattie non trasmissibili (come patologie croniche e cancro) sono minacciati dalla resistenza antimicrobica. Anche se le ICA possono essere contratte a qualsiasi età, gli anziani corrono un rischio rilevante a causa delle condizioni di salute e della permanenza prolungata in strutture sanitarie. Nonostante i miglioramenti nella prevenzione e nel controllo delle infezioni, i costi dei trattamenti continuano ad aumentare. L'AMR allunga i tempi di trattamento delle infezioni, richiede farmaci più costosi e mette a rischio la vita dei pazienti. L'evidenza suggerisce che alcuni interventi chirurgici in età avanzata sono considerati a rischio proprio per la possibilità di contrarre un'infezione incurabile. L'AMR compromette inoltre il trattamento delle malattie croniche lungo tutto il corso della vita, pregiudicando l'efficacia e il valore dei trapianti di organi, delle protesi articolari, della chemioterapia antitumorale e del trattamento delle malattie non trasmissibili. La gestione delle malattie non trasmissibili potrebbe risultare sub ottimale a causa dell'AMR: infatti, questa complica il trattamento delle malattie renali croniche, del diabete (a causa delle infezioni delle vie urinarie e delle vasculopatie), della broncopneumopatia cronica ostruttiva e della cirrosi epatica.

I pazienti oncologici presentano un rischio particolarmente elevato di infezione e i trattamenti (dispositivi medici invasivi, interventi chirurgici, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia) possono aumentare il rischio di infezione. L'uso di antibiotici per prevenire le infezioni nei pazienti oncologici può quindi selezionare agenti infettivi resistenti. I patogeni ESKAPE resistenti (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacter spp*) sono frequentemente implicati nelle ICA in pazienti oncologici. Si stima una riduzione di un terzo dell'efficacia della profilassi antibiotica in interventi chirurgici e trattamenti oncologici.

La prevenzione delle infezioni gioca un ruolo nel contrasto all'AMR?

La prevenzione è ormai riconosciuta come elemento chiave per la riduzione delle infezioni e conseguentemente dell'uso di antibiotici, ma non è sufficientemente considerata come fattore strategico nel contrasto all'AMR. Tuttavia l'alta incidenza di infezioni determina l'uso degli antibiotici, e le difficoltà di accesso a terapie antibiotiche di buona qualità, insieme all'inefficacia di meccanismi regolatori negli LMIC favoriscono il cattivo uso degli antibiotici [9]. Il carico globale delle infezioni batteriche e l'AMR stessa sono un risultato della diseguità di salute e non possono essere tenute sotto controllo con un'agenda basata essenzialmente sugli HIC.

Le infezioni batteriche sono la seconda causa di morte nel mondo e i problemi di accesso agli antibiotici uccide attualmente più persone dell'AMR. Lo sviluppo delle misure di prevenzione delle infezioni, come la disponibilità di acqua potabile, i vaccini, la sanificazione e l'igiene delle strutture sanitarie potrebbe evitare 750 mila morti associate all'AMR ogni anno negli LMIC.

La maggior parte degli antibiotici di recente introduzione non sono registrati (e quindi non possono essere utilizzati) negli LMIC: processi efficaci per la loro registrazione e possibile utilizzo sono presenti in 5 su 113 LMIC. Il budget destinato ai test diagnostici e vaccini contro batteri appartenenti alla lista dei patogeni prioritari individuati dall'Organizzazione mondiale della sanità è ancora più scarso di quello per gli antibiotici.

Le analisi dei trend relativi all'AMR indicano un aumento delle infezioni da batteri Gram negativi nell'ultimo decennio. In Europa, nel periodo 2019-2021, sono stati segnalati tassi crescenti di resistenza, in particolare *Acinetobacter* resistente ai carbapenemi, che causa batteriemie e focolai epidemici nelle strutture. Le proiezioni per gli HIC prevedono un aumento di più di due volte della resistenza agli antimicrobici di ultima istanza entro il 2035, rispetto al 2005.

Per quali vie i microrganismi AMR possono diffondersi a livello globale?

I batteri resistenti vengono diffusi dall'uomo, dagli animali e dall'ambiente. Tali ceppi microbici possono radicarsi nelle strutture sanitarie, nella comunità e permeare le catene alimentari; se non vengono individuati rapidamente e bloccati con strategie controllo delle infezioni, questi ceppi possono diffondersi in tutto il mondo [10].

L'AMR minaccia la salute globale anche attraverso l'uso eccessivo di antibiotici negli allevamenti e la dispersione di antimicrobici e prodotti di degradazione dotati di attività antibatterica nell'ambiente con la selezione di ceppi resistenti e l'esposizione di popolazioni umane e animali al rischio di diffusione di infezioni non trattabili. L'AMR rappresenta quindi una sfida *One Health* che richiede sorveglianza e interventi in tutti i settori: umano, animale e ambientale. Secondo l'OMS, 178 Paesi hanno sviluppato piani nazionali di contrasto all'AMR nel 2023, ma solo un quarto di questi li sta effettivamente implementando e monitorando.

Dal 2016, l'Organizzazione mondiale per la salute animale (World Organisation for Animal Health - WOAH) ha raccolto dati sulle vendite di antibiotici per il bestiame in oltre 150 paesi. Tra il 2016 e il 2018, ha segnalato un calo dell'uso di antimicrobici da 92.269 a 69.455 tonnellate a livello globale (in gran parte attribuibile alla Cina, dove il consumo è sceso da 44.186 a 29.774 tonnellate). Per il 2020, una stima indicava Cina, Brasile, India e Stati Uniti come i primi quattro Paesi utilizzatori. Dal 2017 al 2020, l'impiego è diminuito nei suini da 193 a 173 mg (unità corrette per la popolazione) e nel pollame da 68 a 35 mg.

Le stime presuppongono che le dichiarazioni sui principi attivi riportate sulle etichette dei farmaci siano accurate, ma si presume che il 10% degli antimicrobici commercializzati negli LMIC abbia una etichettatura poco accurata. Inoltre, gli antibiotici possono essere trasportati e conservati in modo errato, causando (soprattutto in climi caldi) una degradazione fisica e chimica che ne compromette la durata di conservazione e l'efficacia. L'etichettatura non corretta degli antimicrobici è comune quando la regolamentazione e il controllo delle catene di approvvigionamento sono deboli e il carico di infezioni (e quindi la domanda) è elevato. Oltre a confondere le stime di consumo, i farmaci di qualità scadente potrebbero esacerbare la selezione di organismi resistenti, anche se utilizzati secondo la prescrizione, attraverso vari meccanismi. Gli antimicrobici di scarsa qualità compromettono anche la valutazione del raggiungimento degli obiettivi di contrasto alla resistenza. Nel complesso, a causa dell'inerzia e delle difficoltà di documentazione, a livello globale l'uso degli antimicrobici nella medicina veterinaria e in agricoltura è gravemente sottostimato.

Anche la crisi climatica è responsabile della diffusione di agenti patogeni emergenti o riemergenti, in grado di produrre nuovi meccanismi di resistenza [11]. Un'indagine condotta negli Stati Uniti ha rilevato che a un incremento di 10°C nella media delle temperature minime corrisponde un aumento dell'AMR del 4,2% in *Escherichia coli* e del 2,2% in *Klebsiella pneumoniae* [12]: questi dati sono stati confermati anche per i Paesi europei [13]. Una volta che i meccanismi di difesa dei batteri si sono sviluppati, il trasferimento orizzontale di geni diventa un elemento chiave nell'evoluzione batterica. Tra le diverse modalità di propagazione dell'AMR, la coniugazione, che consente il passaggio di plasmidi attraverso i pili della superficie batterica, è sicuramente rilevante per il trasferimento di geni dell'AMR, come nel caso della diffusione di geni di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). La temperatura ottimale facilita sia la coniugazione batterica, sia la trasformazione batterica, attraverso l'assunzione di materiale genetico liberato nell'ambiente circostante. La correlazione esistente tra temperatura dell'ambiente e AMR suggerisce che la diffusione delle specie resistenti possa essere potenziata dall'incremento delle temperature locali.

I viaggi internazionali svolgono un ruolo importante nella diffusione di microrganismi e fattori genetici di resistenza [14]. A eccezione del rallentamento associato alla pandemia, i viaggi internazionali sono in aumento costante da decenni. Nel 2019 ci sono stati 1,46 miliardi di arrivi di turisti internazionali, con un aumento del 4% rispetto all'anno precedente. Questo aumento complessivo dei viaggi comprende un concomitante aumento degli spostamenti verso e tra paesi con sistemi sanitari vulnerabili e infrastrutture sanitarie pubbliche inadeguate, valutati secondo uno specifico indice: *Fragile States Index* - FSI [15]. Attualmente, l'84% della popolazione mondiale vive nei paesi qualificati come *Warning* o *Alert*. Il maggior incremento dal 2010 riguarda proprio i viaggi in arrivo e in partenza dai paesi *Alert*,

con un aumento dei viaggi in uscita di oltre 300.000 passeggeri ogni anno. La diffusa presenza di sistemi sanitari vulnerabili potenzia i rischi di AMR associata ai viaggi. I paesi ad alto reddito risultano avere maggiori probabilità di essere destinatari di AMR provenienti da paesi a medio e basso reddito [16].

Nel complesso risulta che l'acquisizione di enterobatteri produttori di beta lattamasi a spettro esteso (ESBL - *Extended Spectrum Beta Lactamase*) si verifica in circa il 30% dei viaggiatori. Studi più recenti hanno anche osservato l'acquisizione di enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) e resistenza alla colistina. Questi risultati suggeriscono una continua evoluzione dell'AMR e un aumento dei geni di resistenza circolanti, che possono essere facilmente acquisiti e trasmessi dai viaggiatori. Nei viaggi per scopo sanitario, il rischio di essere colonizzati da organismi multiresistenti risulta maggiore rispetto ai viaggi per altri motivi. L'AMR correlata a questi viaggi produce un rischio significativo che la resistenza possa essere introdotta in un sistema sanitario in cui prima era assente [17].

L'uso di antibiotici, la diarrea dei viaggiatori e la meta del viaggio sono stati frequentemente indicati come fattori di rischio indipendenti per l'acquisizione di microrganismi AMR nei viaggi internazionali.

La multiresistenza di *E. coli* risulta essere quella più comunemente acquisita nei viaggi, tuttavia la presenza di resistenze differisce in base alla meta: Sud-est asiatico, Asia meridionale e Nord Africa sono stati identificati come le destinazioni più rischiose per l'acquisizione di AMR.

Molti viaggiatori internazionali diretti in regioni ad alto rischio non chiedono consigli di tipo sanitario prima della partenza, e quelli classificati come *visiting friends and relatives* (VFR) sono ancora meno propensi di altri viaggiatori a farlo. La mancanza di consapevolezza del rischio, le barriere finanziarie all'assistenza prima del viaggio le barriere culturali e linguistiche e, spesso, la partenza con breve preavviso possono spiegare questo comportamento. Di conseguenza, sono necessari programmi educativi e di sensibilizzazione sulla salute dei viaggiatori, in particolare per i VFR.

Rimangono molte lacune nella nostra comprensione dell'AMR associata ai viaggi. L'interruzione dell'assistenza sanitaria regolare dovuta a COVID-19 potrebbe aver esacerbato le minacce della resistenza antimicrobica e ciò rende urgente un aumento degli sforzi per monitorare e combattere la resistenza antimicrobica in ogni parte del mondo.

Riferimenti

- [1] O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance; London: 2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations
- [2] 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; 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 Feb;25(6):2000085. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000085. PMID: 32070467; PMCID: PMC7029447
- [3] Linee Guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie. Ministero della Salute. 2020. Licenza CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- [4] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet.* 2022 Oct 1;400(10358):1102. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02653-2. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637
- [5] GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet.* 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39299261; PMCID: PMC11718157
- [6] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385: 430–40
- [7] Web Annex C. WHO AWaRe (access, watch, reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. In: The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.04). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- [8] Russell NJ, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med.* 2023 Jun 8;20(6):e1004179. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179. PMID: 37289666; PMCID: PMC10249878
- [9] The Lancet. Antimicrobial resistance: an agenda for all. *Lancet.* 2024 Jun 1;403(10442):2349. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01076-6. Epub 2024 May 23. PMID: 38797177
- [10] Okeke IN, de Kraker MEA, Van Boeckel TP, Kumar CK, Schmitt H, Gales AC, Bertagnolio S, Sharland M, Laxminarayan R. The scope of the antimicrobial resistance challenge. *Lancet.* 2024 Jun 1;403(10442):2426-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00876-6. Epub 2024 May 23
- [11] Barnini S, Gemmi F. Antimicrobico resistenza e clima: a qualcuno piace caldo. In S. Forni, F. Gemmi (a cura di). L'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana nel 2023. Collana Documenti

- ARS Toscana, 2024; 122. ISSN stampa 1970-3244; ISSN on-line 1970-3252. https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana_ARS/2024/Documento_ATB-resistenza_2023xweb.pdf
- [12] MacFadden DR, McGough SE, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. Antibiotic Resistance Increases with Local Temperature. *Nat Clim Chang*. 2018 Jun;8(6):510-514. doi: 10.1038/s41558-018-0161-6
- [13] McGough SE, MacFadden DR, Hattab MW, Mølbak K, Santillana M. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill*. 2020 Nov;25(45):1900414. doi: 10.2807/1560-7917
- [14] Gemmi F. Viaggi internazionali e antibiotico-resistenza. in Forni S, Gemmi F (a cura di). L'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana nel 2022. Collana Documenti ARS Toscana, 2023; 121. ISSN stampa 1970-3244; ISSN on-line 1970-3252. https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana_ARS/2023/Documento_ARS_121/Documento_ATB-resistenza_web_final.pdf
- [15] Tuite AR, Bhatia D, Moineddin R, Bogoch II, Watts AG, Khan K. Global trends in air travel: implications for connectivity and resilience to infectious disease threats. *J Travel Med*. 2020 Jul 14;27(4):taaa070. doi: 10.1093/jtm/taaa070. PMID: 32374834
- [16] Bokhary H, Pangesti KNA, Rashid H, Abd El Ghany M, Hill-Cawthorne GA. Travel-Related Antimicrobial Resistance: A Systematic Review. *Trop Med Infect Dis*. 2021 Jan 16;6(1):11. doi: 10.3390/tropicalmed6010011. PMID: 33467065; PMCID: PMC7838817
- [17] Rogers, B.A.; Aminzadeh, Z.; Hayashi, Y.; Paterson, D.L. Country-to-Country Transfer of Patients and the Risk of Multi-Resistant Bacterial Infection. *Clin. Infect. Dis*. 2011, 53, 49–56



CAPITOLO 2

***CANDIDA AURIS*: CLUSTER INTRAOSPEDALIERO PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO- UNIVERSITARIA PISANA**

2. *CANDIDA AURIS*: CLUSTER INTRAOSPEDALIERO PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA

Candida auris è stata isolata per la prima volta nel 2009 dal condotto uditivo esterno di un paziente in Giappone [1]. Da allora si è rapidamente diffusa a livello globale, con casi segnalati in oltre 45 Paesi distribuiti in sei continenti [2], emergendo come patogeno nosocomiale di rilevanza internazionale.

Questo microrganismo mostra un particolare tropismo per la cute dove può persistere per lunghi periodi colonizzando contemporaneamente più sedi corporee, come narici, dita, palmi delle mani, ascelle, solchi inguinali [3]. *C. auris* è in grado di contaminare le superfici ambientali degli ospedali, dove può sopravvivere per settimane o mesi grazie alla formazione di biofilm, facilitando così la trasmissione nosocomiale [4].

I principali fattori di rischio per la colonizzazione o infezione da *C. auris* sono sovrapponibili a quelli noti per altre specie di *Candida* e comprendono: età avanzata, presenza di dispositivi medici invasivi (es: cateteri venosi centrali e vescicali), comorbidità (es: diabete mellito, neoplasie, insufficienza renale), nutrizione parenterale totale, ventilazione meccanica, emodialisi, e condizioni di immunodepressione o immunosoppressione (es: neutropenia, terapia steroidea, trapianto d'organo). I pazienti colonizzati o infetti da *C. auris* presentano frequentemente degenze prolungate, in particolare in terapia intensiva [5,6].

La rilevanza clinica di *C. auris* è legata anche ai suoi profili di resistenza agli antifungini: circa il 90% degli isolati clinici risulta resistente al fluconazolo e in molti casi è stata documentata resistenza anche ad altri agenti antifungini, inclusi polieni ed echinocandine [7].

La colonizzazione da *C. auris* può avvenire in assenza di sintomi clinici. I siti corporei che sono più frequentemente coinvolti comprendono solchi ascellari ed inguinali e narici. In caso di infezione, *C. auris* può determinare quadri di candidemia, con diffusione ematogena a vari organi e tessuti. Il microrganismo è stato isolato in numerosi distretti corporei, tra cui liquidi biologici (pericardico, cerebrospinale, pleurico e peritoneale), urine, materiale osseo, ferite e secrezioni auricolari [2,8]. Sono stati inoltre descritti casi di infezione da *C. auris* trasmessa da donatore in seguito a trapianto d'organo solido (donor-derived) [9]. In Italia, la diffusione di *C. auris* è stata documentata a partire dal 2019, inizialmente nelle regioni del Nord (Liguria, Piemonte, Emilia-Romagna e Veneto), con successiva estensione ad altre aree del paese, tra cui Lazio, Lombardia, Marche, Toscana e Puglia [10,11,12,13]. La pandemia

da SARS-CoV-2 ha probabilmente contribuito a un aumento della suscettibilità dei pazienti in relazione alla maggiore fragilità clinica e alla durata delle degenze. Nel 2022 l'ECDC ha classificato il rischio di diffusione di *C. auris* come elevato a livello nazionale, pur evidenziando un impatto moderato in presenza di efficaci misure di prevenzione e controllo, e finché restano disponibili, seppur limitate, opzioni terapeutiche [14].

In questo contesto, descriviamo un cluster di colonizzazione/infezione da *C. auris* verificatosi tra settembre 2024 e marzo 2025 presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Pisana (AOUP), coinvolgendo tre reparti (Chirurgia A, Chirurgia B e Terapia intensiva – UTI), situati su piani differenti ma nello stesso edificio ospedaliero.

DESCRIZIONE DEL CLUSTER

Caso indice: Paziente Zero

Uomo di 69 anni, viene trasferito in AOUP, per una neoplasia pancreatica ad agosto 2024 da un ospedale toscano situato in prossimità di una regione con documentata diffusione di *C. auris*. A distanza di 28 giorni dal ricovero in Chirurgia A, effettua intervento di duodenocefalopancreasectomia (DCP), e splenectomia con successivo trasferimento in UTI in postazione X dove rimane degente per tutta la successiva durata del ricovero.

A 12 giorni dall'intervento e 39 giorni dal ricovero, nell'ambito dello screening routinario dei microrganismi multi-resistenti (MDR) effettuata a cadenza settimanale nell'UTI, viene isolata *C. auris* da tampone rettale e successivamente anche da drenaggio addominale, tampone ascellare e inguinale.

Il paziente è deceduto circa un mese dopo, per complicanze post-operatorie. Il profilo di sensibilità antimicotica ha evidenziato costante sensibilità a caspofungina, anidulafungina e micafungina (MALDI-TOF; breakpoints CLSI).

Paziente Uno

Uomo di 77 anni, ricoverato inizialmente in Medicina generale, poi in Chirurgia B per DCP. Dopo un breve passaggio in UTI nel post-operatorio, nella postazione X, il paziente rientra in UTI dopo una decina di giorni nella stessa postazione. È in questo secondo periodo che *C. auris* viene isolata da urinocoltura, tampone cutaneo e rettale. In seguito, è stata isolata da emocoltura e da broncoaspirato. L'antimicogramma ha mostrato un'evoluzione del profilo di sensibilità: inizialmente sensibile alle echinocandine, ha poi sviluppato resistenza a tutte e tre (caspofungina, anidulafungina, micafungina) da campioni di urina, mantenendo la sensibilità negli altri campioni.

Il paziente è deceduto dopo 143 giorni di degenza, per complicanze sistemiche.

Paziente Due

Donna di 70 anni ricoverata in Chirurgia A a novembre 2024 per DCP. Ha soggiornato due giorni nella postazione X in UTI, precedentemente occupata dal Paziente Uno. *C. auris* è stata isolata da urinocoltura 19 giorni dopo il ricovero. È stata trasferita in Malattie infettive e poi dimessa a domicilio in buone condizioni cliniche. L'unico contatto stretto generato nel corso della sua permanenza in AOUP dalla Paziente Due è la Paziente Tre.

Paziente Tre

Donna di 66 anni, ricoverata in Chirurgia A per DCP e splenectomia, con passaggio in postazione X prima della Paziente Due. È stata identificata come contatto stretto e positiva per *C. auris* solo alla PCR su tampone cutaneo; la coltura è risultata negativa. È stata dimessa in assenza di segni infettivi.

Tabella 2.1
Caratteristiche dei casi

Paziente	Intervento	Terapie antimicrobiche	Degenza (giorni) Alla diagnosi	Tempo da intervento a isolamento	Esito	Tipo di isolamento
Zero	DCP + splenectomia	Sì	39	12	Decesso	Colonizzazione (cute, drenaggio, rettale)
Uno	DCP	Sì	24	12	Decesso	Infezione (sangue, urine, broncoaspirato)
Due	DCP	Sì	19	18	Dimessa	Colonizzazione (urine)
Tre	DCP + splenectomia	Sì	25	24	Dimessa	Colonizzazione (cutanea – solo PCR)

MISURE DI PREVENZIONE E CONTROLLO

A seguito dell'identificazione del primo caso, sono state attuate tempestivamente le seguenti misure:

- **Isolamento e precauzioni da contatto** per i casi confermati. Purtroppo, non è stato sempre possibile l'isolamento in stanza singola, pertanto si è provveduto a spostare i pazienti più vicini ai casi lasciando un'area di almeno 1 metro fra un letto e l'altro nella stanza in UTI.
- **Tracciamento e screening dei contatti** definiti come pazienti esposti >4 ore negli stessi spazi: tutti negativi.
- **Sorveglianza attiva** in tutto l'edificio ospedaliero con tamponi cutanei ascellari e inguinali bilaterali all'inizio bi-settimanalmente e poi una volta alla settimana.
- **Rinforzo della sanificazione ambientale**, con prodotti della Lista P del CDC (12/05/2024) [16] e presidi fissi per le superfici high-touch.

- **Campionamento ambientale mirato** in UTI: *C. auris* è stata isolata da carrello, testiera letto e pulsantiera nella postazione X.
- **Sanificazione intensiva dell'UTI** attraverso atomizzazione, 18 cicli UV-C; tutti i campionamenti successivi negativi.
- **Audit osservazionale sull'igiene delle mani** secondo i 5 momenti OMS, per una settimana.

DISCUSSIONE

Il cluster di colonizzazione/infezione da *Candida auris* descritto presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Pisana rappresenta un episodio di particolare interesse epidemiologico e clinico, sia per il contesto in cui si è verificato (un unico edificio, con reparti ad alta complessità assistenziale), sia per le modalità di identificazione e gestione che sono state messe in atto tempestivamente.

Un elemento centrale emerso nell'analisi di questo cluster è la presenza di un possibile "punto critico ambientale", identificato nella postazione X della Terapia intensiva, comune a tutti i pazienti coinvolti. *C. auris* è nota per la sua capacità di persistere a lungo negli ambienti ospedalieri, grazie alla formazione di biofilm e alla resistenza a disinfettanti di uso comune. In questo cluster, la contaminazione ambientale è stata confermata dal ritrovamento del microrganismo su superfici high-touch (carrelli, pulsantiera, testiere letto), suggerendo un ruolo attivo dell'ambiente nella trasmissione. Sebbene alcuni pazienti abbiano condiviso la stessa postazione in momenti diversi, l'assenza di casi tra i degenti transitati tra le varie fasi suggerisce che la trasmissione non sia stata lineare né continua, ma probabilmente intermittente e legata a specifiche condizioni ambientali e assistenziali.

Un altro elemento di rilievo è l'assenza di un chiaro link epidemiologico diretto tra tutti i pazienti. Solo la Paziente Due e la Paziente Tre risultano effettivamente correlate tramite esposizione diretta e temporale. Per gli altri casi, si deve considerare una possibile trasmissione indiretta, mediata da operatori sanitari o strumenti condivisi, oppure legata a una persistenza ambientale prolungata. Questa ipotesi è coerente con quanto descritto in letteratura, dove *C. auris* è stata identificata anche settimane dopo il decesso o la dimissione dei pazienti colonizzati, soprattutto in ambienti intensivi non adeguatamente decontaminati [1,3].

Tutti i pazienti coinvolti nel cluster presentavano fattori di rischio noti per colonizzazione o infezione da *C. auris*, tra cui degenze prolungate, chirurgia addominale maggiore (in particolare duodenocefalopancreasectomia), immunocompromissione e utilizzo estensivo di antibiotici e/o antifungini. In tutti i casi sono stati documentati co-isolamenti di patogeni MDR, tra cui *Klebsiella pneumoniae* produttori di

carbapenemasi (NDM/VIM), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus* spp. e altre specie di *Candida*. Questo quadro conferma il carattere opportunistico e multifattoriale dell'infezione da *C. auris*, che si inserisce spesso in contesti clinici già complessi.

Di particolare interesse è il caso del Paziente Uno, in cui si è osservato un cambiamento del profilo di sensibilità antifungina nel tempo, con la comparsa di resistenza secondaria alle echinocandine in isolati urinari, pur in presenza di sensibilità conservata negli altri campioni. Questo dato suggerisce una possibile pressione selettiva legata alla terapia antifungina prolungata, un meccanismo già descritto in letteratura [4-6] e che sottolinea l'importanza del monitoraggio dinamico del profilo di suscettibilità, soprattutto in pazienti con colonizzazione/infezione persistente.

La gestione del cluster ha richiesto un'immediata attivazione di strategie multidisciplinari coordinate dal Team AID tra: microbiologia, infettivologia, controllo delle infezioni e direzione sanitaria. Le misure messe in atto, inclusi il tracciamento esteso dei contatti, la sorveglianza ambientale e la sanificazione intensiva, si sono dimostrate efficaci nel contenere la diffusione, come dimostrato dall'assenza di nuovi casi dopo la morte del Paziente Uno. In particolare, la sanificazione terminale dell'UTI (comprensiva di atomizzazione, cicli UV-C, sostituzione materassi e cuscini) ha rappresentato un intervento cruciale per l'eradicazione del microrganismo dall'ambiente.

Il cluster ha inoltre evidenziato la necessità di integrare l'igiene ambientale con il controllo dell'aderenza alle buone pratiche assistenziali, in primis l'igiene delle mani. L'osservazione strutturata effettuata nei reparti coinvolti, secondo i "5 momenti" dell'OMS, ha avuto valore educativo e rafforzativo per il personale. Questo approccio è essenziale, considerata la documentata trasmissione tramite contatto diretto o indiretto in contesti simili [7-9].

Un'ulteriore riflessione riguarda l'utilizzo di strumenti diagnostici molecolari, come la PCR, che hanno consentito l'identificazione precoce di soggetti colonizzati (es. Paziente Tre) anche in assenza di positività colturale. Ciò ha permesso di attivare tempestivamente misure di contenimento, contribuendo a evitare una potenziale diffusione.

Infine, il cluster descritto sottolinea l'importanza di preparare e mantenere attivi protocolli di sorveglianza e risposta in ambito ospedaliero, soprattutto in reparti ad alta complessità. *Candida auris* rappresenta una sfida crescente per i sistemi sanitari a causa del suo comportamento epidemiologico, della resistenza farmacologica e dell'impatto in termini di mortalità e morbidità, specie nei pazienti critici. La tempestiva identificazione, la comunicazione interna tra servizi e la flessibilità organizzativa sono elementi essenziali per affrontare eventi simili.

CONCLUSIONI

L'esperienza maturata nella gestione del cluster di colonizzazione/infezione da *Candida auris* presso l'Azienda ospedaliero-universitaria Pisana ha evidenziato le sfide associate alla presenza di questo patogeno in ambito ospedaliero. La capacità di *C. auris* di colonizzare la cute per lunghi periodi, contaminare le superfici ambientali, resistere ai disinfettanti e sviluppare rapidamente resistenze agli antifungini rappresenta una combinazione di caratteristiche che la rende particolarmente insidiosa dal punto di vista del controllo delle infezioni.

Un elemento distintivo dell'intervento è stata l'azione tempestiva e coordinata tra microbiologia, team del controllo delle infezioni, direzione sanitaria e clinici dei reparti coinvolti. Il ricorso combinato a sorveglianza microbiologica e ambientale, tracciamento dei contatti, sanificazione intensiva e monitoraggio dell'igiene delle mani e delle misure di isolamento da contatto dei pazienti, ha permesso non solo di contenere la diffusione, ma anche di rafforzare la cultura della prevenzione tra gli operatori.

Tuttavia, la gestione efficace di *C. auris* non si esaurisce con l'uscita del paziente dall'ospedale. La colonizzazione può persistere per mesi o anni, rendendo essenziale un'attenta pianificazione del rientro a domicilio o del trasferimento in strutture assistenziali, in conformità con le indicazioni ministeriali. È fondamentale:

- informare il paziente e i familiari sulla natura della colonizzazione e sulle misure preventive da adottare a domicilio, come l'igiene delle mani, la pulizia e disinfezione quotidiana delle superfici con prodotti efficaci contro *C. auris*, l'uso preferenziale di materiale monouso o dedicato, e il lavaggio separato della biancheria a temperature elevate con l'aggiunta di disinfettanti adeguati;
- comunicare tempestivamente lo status di colonizzazione o infezione da *C. auris* al medico di Medicina generale o alle strutture sanitarie e assistenziali coinvolte nel percorso di cura del paziente, per garantire la continuità assistenziale e l'adozione delle necessarie precauzioni;
- fornire documentazione informativa chiara e dettagliata al paziente e ai caregiver, per facilitare la comprensione delle misure da adottare e promuovere comportamenti responsabili nella gestione quotidiana.

In prospettiva, l'esperienza descritta sottolinea l'importanza di:

- Mantenere una sorveglianza attiva e costante, soprattutto nei reparti ad alta intensità di cura.
- Garantire una pronta accessibilità a strumenti diagnostici rapidi (colturali e molecolari).

- Rafforzare la formazione continua del personale sanitario sul rischio infettivo emergente e sulle corrette pratiche di prevenzione.
- Assicurare protocolli di sanificazione ambientale potenziata in caso di sospetto o conferma di contaminazione da *C. auris*.
- Stabilire un collegamento efficace tra ospedale e territorio, per garantire una gestione integrata e continuativa dei pazienti colonizzati o infetti da *C. auris*.

Il cluster descritto rappresenta un modello di risposta rapida e multidisciplinare, utile come riferimento per altre strutture sanitarie che potrebbero trovarsi ad affrontare situazioni analoghe. L'esperienza dell'AOU P conferma che, anche di fronte a patogeni complessi e resistenti, l'investimento nella prevenzione, nella sorveglianza e nella qualità dell'assistenza può fare la differenza.

Riferimenti

- [1] Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp.nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009; 53;41-4
- [2] Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 64;134-40
- [3] Proctor DM, Dangana T, Sexton DJ, Fukuda C, Yelin RD, et al. Integrated genomic, epidemiologic investigations of *Candida auris* skin colonization in a skilled nursing facility. *Nat Med*. 2021; 27; 1401-9
- [4] Huang X, Hurabielle C, Drummond RA, Bouladoux N, Desai JV, et al. Murine model of colonization with fungal pathogen *Candida auris* to explore skin tropism, host risk factors and therapeutic strategies. *Cell Host Microbe* 2020;29;210-21
- [5] Rossow J, Ostrowsky B, Adams E, et al. Factors associated with *Candida auris* colonization and transmission in skilled nursing facilities with ventilator units. *Clin Infect Dis* 2021;72; e753-e760.
- [6] Lionakis MS, Chowdhary A. *Candida auris* infection. *N Engl J Med* 2024; 391; 1924-35
- [7] Garcia-Bustos V, et al. What do we know about *Candida auris*? State of art, knowledge gaps, and future directions. *Microrganism* 2021; 9;2177
- [8] Jeffrey-Smith A, Taori SK, Schelenz S et al. *Candida auris*: a review of the literature. *Clin Microbiol Rev* 2017; 31(1): e00029-17
- [9] Azar MM, Turbett SE, Fishman JA, Pierce VM. Donor-derived transmission of *Candida auris* during lung transplantation. *Clin Infec Dis* 2017; 65: 1040-1042

- [10] Codda G, Willison E et al. In vivo evolution to echinocandin resistance and increasing clonal heterogeneity in *Candida auris* during a difficult-to-control hospital outbreak, Italy, 2029-2022. Euro Surveill.2023 Apr; 28(14)
- [11] Di Pilato et al. Molecular epidemiological investigation of nosocomial cluster of *C. auris*: evidence of a recent emergence in Italy and ease of transmission during COVID-19 pandemic. J Fungi (Basel). 2021 Feb 15; 7(2):140
- [12] Ferrari, E; Vecchi, E; Mattei, G. Casi di infezione/colonizzazione da *Candida auris* in Emilia-Romagna: un aggiornamento del quadro epidemiologico. Journal of Preventive Medicine and Hygiene. - ISSN 2421-4248. - 63:2 (supplement 1 June 2022), pp. 202-202
- [13] Di Lorenzo A, Triggiano F, Lopuzzo M, et al. *Candida auris* cluster in a large third level Italian hospital: a case series. IJID Regions, Volume 13, December 2024
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: *Candida auris* outbreak in healthcare facilities in northern Italy, 2019-2021. ECDC: Stockholm; 2022
- [15] Circolare del Ministero della Salute N°19/06/2023: “Aggiornamento della situazione epidemiologica e delle indicazioni relative ai casi di *Candida auris*, 25 maggio 2023”
- [16] Center for Disease Control and Prevention (CDC). EPA's Registered Antimicrobial Products Effective Against *Candida auris* [List P]. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/epas-registered-antimicrobial-products-effective-against-candida-auris-list>



CAPITOLO 3

RSA E OSPEDALE: PERCORSI DI TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI

3. RSA E OSPEDALE: PERCORSI DI TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI

INTRODUZIONE

Le persone anziane hanno un rischio maggiore di contrarre un'infezione e di andare incontro a un decorso di malattia più grave in seguito all'infezione stessa rispetto ad altri gruppi di età, a causa di malattie croniche sottostanti, politerapie e stati di malnutrizione.

Gli anziani fragili residenti in strutture di assistenza a lungo termine (RSA) sono particolarmente a rischio di contrarre infezioni correlate all'assistenza sanitaria (ICA) a causa della loro dipendenza dalle cure e della condivisione delle strutture con altri residenti. Le infezioni nei residenti delle RSA sono state associate ad alti tassi di morbilità e mortalità, oltre che a notevoli costi sanitari.

Questi aspetti hanno implicazioni sul sistema sanitario in generale, anche in termini di numero di pazienti che richiedono cure acute. Inoltre, le strutture residenziali assistite possono fungere da serbatoi per i patogeni resistenti agli antimicrobici potendo quindi amplificarne la diffusione in tutto il sistema sanitario. Inoltre, le terapie indicate per le ICA nelle strutture per anziani possono favorire l'aumento dell'antimicrobico-resistenza (AMR)

Numerosi studi sulle ICA in strutture di assistenza a lungo termine in diversi Paesi europei hanno riportato incidenze di ICA tra 2,7 e 11,8 per 1.000 giorni di degenza e una prevalenza tra il 2,2% e il 4,4%. Secondo lo studio HALT-3, condotto all'interno del framework disegnato dall'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), la prevalenza di ICA nelle RSA è pari al 3,9% in Italia, mentre in Toscana risulta essere al 4,3%. Le infezioni più rappresentate sono quelle del tratto respiratorio (36,6%), seguite dalle infezioni urinarie (26%), della cute (15,7%) e quelle gastrointestinali (7,7%).

Nel 26% delle infezioni registrate viene coinvolto il laboratorio di microbiologia nel processo diagnostico, e questo ha consentito di evidenziare forme di antibiotico-resistenza in circa un terzo dei microrganismi. Nello specifico, è stata osservata resistenza soprattutto nei confronti di cefalosporine, carbapenemi e oxacillina.

Le persone residenti in RSA sono inoltre a rischio, a causa della loro condizione di fragilità, di ricorrere a cure ospedaliere, setting nel quale possono acquisire o trasmettere patogeni multiresistenti. Si possono così creare delle catene di trasmissione fra ospedali

e RSA. Indagare le modalità e la dinamica di trasmissione di patogeni multiresistenti è fondamentale per mettere in atto opportune strategie di prevenzione e controllo.

Lo studio ha come obiettivo principale quello di analizzare i percorsi di trasmissione delle infezioni, in particolare delle ICA, ricostruendo la circolazione dei pazienti portatori e/o infetti, per identificare la dinamica e i pattern di trasmissione tra gli ospedali e le strutture residenziali socio-sanitarie. Inoltre, questo si pone l'obiettivo secondario di identificare gruppi di pazienti e/o percorsi di cura a particolare rischio di diffusione di infezioni e/o di colonizzazioni per pianificare attività specifiche per la riduzione del rischio. Obiettivo specifico è definire e testare degli indicatori di circolazione di infezioni e patogeni in differenti setting assistenziali (RSA e ospedale), utilizzando dati correnti. Lo studio è parte del progetto finanziato CCM - Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie - dal titolo "La tutela della salute nelle strutture residenziali socio-sanitarie: un impegno condiviso per prevenire e controllare le infezioni correlate all'assistenza".

METODOLOGIA

Per lo svolgimento dell'indagine sono stati utilizzati come fonte dati i flussi amministrativi correnti regionali per creare un sistema di monitoraggio sostenibile e affidabile delle reti di trasmissione delle infezioni. Sono state utilizzate le seguenti fonti dati: flusso Schede di dimissione ospedaliera (SDO) per i ricoveri ospedalieri, flusso Pronto soccorso (PS) per gli accessi in PS, il Registro di mortalità regionale (RMR) per la mortalità regionale, in modo da definire più accuratamente i periodi di degenza, e il flusso Assistenza residenziale e semiresidenziale (FAR) per gli accessi in RSA. In una seconda fase dello studio saranno utilizzati anche i dati del flusso informativo dei laboratori per identificare i percorsi dei patogeni con le relative resistenze e il flusso cure intermedie (RFC 118) per aggiungere questo livello assistenziale.

Sulla base di questi dati, è stato creato un set di indicatori (**Tabella 3.1**) che descrivono il carico assistenziale legato alle malattie infettive nella popolazione residente in RSA e di conseguenza il livello di interazione tra ospedale e RSA.

Per ogni indicatore è stata costruita una scheda in cui sono indicati il razionale dell'indicatore, il livello di disaggregazione, la popolazione in studio, le fonti dei dati utilizzati, la definizione del numeratore e del denominatore e le note tecniche per effettuarne il calcolo. Tale schema è stato redatto per permettere la replicabilità del calcolo degli indicatori anche in altre regioni.

Ai fini di questa analisi è stato preso in esame l'anno 2023, per evitare un effetto confondente della pandemia da COVID-19 e per utilizzare dati consolidati.

La popolazione in studio è stata definita come i soggetti con almeno un periodo

di residenza in una RSA durante l'anno in studio, includendo sia soggetti ammessi negli anni precedenti sia nuovi ingressi nel corso dell'anno in esame. Si considerano quindi tutti i soggetti non autosufficienti anziani (età ≥ 65 anni) residenti in RSA, che per definizione risultano avere un bisogno complesso e richiedono una degenza in struttura permanente o temporanea (definiti anche ricoveri di sollievo).

LE CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

Nel 2023 12.299 soggetti erano residenti in oltre 318 RSA. Più del 90% dei soggetti ha effettuato un unico accesso in RSA, dove la degenza ha una durata di quasi un anno (mediana: 327 giorni); nella maggioranza dei casi l'ingresso era avvenuto precedentemente al periodo preso in esame in questo studio. Una quota residuale di soggetti (6,5%) ha effettuato da 2 a 4 accessi nell'arco dell'anno in periodi distinti, per lo più riconducibili a ricoveri di sollievo con durata di circa 30 giorni, oppure legati a spostamenti di struttura.

L'età mediana di coloro che hanno avuto accesso in RSA è stata di 86 anni e nel 70,5% dei casi erano donne. Considerando i livelli di intensità di cura, l'85,99% dei soggetti è stato inserito in moduli base (R3), mentre il restante 14% in moduli specialistici, come i nuclei Alzheimer, stati vegetativi o moduli di recupero funzionale (R1, R2, R2D).

È stata valutata la gravità clinica dei residenti in RSA per patologia cronica associata con il *Charlson Comorbidity Index*¹ che misura il grado di complessità assistenziale. Nel 64,33% della casistica la malattia ha mostrato una complessità standard (complessità implicita nella malattia stessa, valore uguale a zero), nel 15,57% la complessità è risultata aumentata di poco rispetto alla malattia stessa (valore uguale a 1) e infine, nel 20,1% dei casi, la malattia si è presentata con un'elevata complessità (valore uguale a 2 o più).

1 L'indice è stato calcolato utilizzando i dati del flusso informativo SDO. Per ogni paziente in studio, sono ricercati i ricoveri precedenti (fino a 36 mesi) e conteggiati, attraverso le diagnosi, le patologie croniche per una massimo di 17 patologie (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). Riferimento bibliografico: Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data-bases. J Clin Epidemiol. 1992;45(6):613-619.

Tabella 3.1
Indicatori

Indicatore	Significato	Numeratore	Denominatore	Anno in esame
Percentuale di residenti in RSA che fanno almeno un accesso in PS per cause infettive sul totale dei soggetti che fanno almeno un accesso	Determinare il peso della malattia infettiva nei soggetti residenti in RSA nel ricorso al PS rispetto al totale degli accessi	N. di soggetti residenti in RSA con almeno un accesso al PS per cause infettive* nell'anno in esame	N. di soggetti residenti in RSA che hanno effettuato almeno un accesso in PS per tutte le cause nell'anno in esame	1/1/2023 - 31/12/2023
Percentuale di residenti in RSA che fanno almeno un ricovero in ospedale per cause infettive sul totale dei soggetti che fanno almeno un ricovero	Determinare il peso della malattia infettiva nei soggetti residenti in RSA nel ricorso all'ospedale rispetto al totale dei ricoveri	N. di soggetti residenti in RSA con almeno un ricovero per cause infettive* nell'anno in esame	N. di soggetti residenti in RSA che hanno effettuato almeno un accesso in PS per tutte le cause nell'anno in esame	1/1/2023 - 31/12/2023
Percentuale di residenti in RSA con almeno un accesso in PS per cause infettive	Misurare la distribuzione delle patologie infettive nei soggetti residenti in RSA che accedono al PS	N. di soggetti residenti in RSA con almeno un accesso al PS per cause infettive* nell'anno in esame	N. di soggetti residenti in RSA nell'anno in esame	1/1/2023 - 31/12/2023
Percentuale di residenti in RSA con almeno un ricovero in ospedale per cause infettive	Determinare una misura di frequenza delle cause infettive determinate dai ricoveri dei soggetti residenti in RSA	N. di soggetti residenti in RSA con almeno un ricovero per cause infettive* nell'anno in esame	N. di soggetti residenti in RSA nell'anno in esame	1/1/2023 - 31/12/2023
Numero medio di accessi in PS per cause infettive	Determinare il peso della malattia infettiva nei soggetti residenti in RSA nel ricorso al PS per specifiche cause infettive	N. di accessi al PS per cause infettive* effettuati dai soggetti residenti in RSA nell'anno in esame	N. di soggetti residenti in RSA con almeno un accesso al PS per cause infettive* nell'anno in esame	1/1/2023 - 31/12/2023
Numero medio di ricoveri in ospedale per cause infettive	Determinare il peso della malattia infettiva nei soggetti residenti in RSA nel ricorso all'ospedale per specifiche cause infettive	N. di ricoveri in ospedale per cause infettive* effettuati dai soggetti residenti in RSA nell'anno in esame	N. di soggetti residenti in RSA con almeno un ricovero in ospedale per cause infettive* nell'anno in esame	1/1/2023 - 31/12/2023
Tasso di accessi in PS per cause infettive per 100.000 soggetti a rischio	Misurare il carico delle patologie infettive nei soggetti residenti in RSA che accedono al PS	N. di accessi al PS per cause infettive* nell'anno in esame	N. di giorni di permanenza in RSA dei soggetti residenti nell'anno in esame	1/1/2023 - 31/12/2023
Tasso di ricoveri per cause infettive per 100.000 soggetti a rischio	Misurare il carico delle patologie infettive nei soggetti residenti in RSA che richiedono il ricovero	N. ricoveri in ospedale per cause infettive* nell'anno in esame	N. di giorni di permanenza in RSA dei soggetti residenti nell'anno in esame	1/1/2023 - 31/12/2023

*Presente almeno un codice ICD9 in tutte le diagnosi SD0.

INDICATORI DI CIRCOLAZIONE DI INFEZIONI

Nel 2023, il 42,2% dei soggetti che risiedevano in RSA aveva effettuato almeno un accesso in PS per tutte le cause e, tra questi, nel 27,84% dei casi, era a causa di una malattia infettiva (**Figura 3.1**). Considerando anche eventuali accessi ripetuti al PS da parte dello stesso individuo, il numero medio di accessi in PS per cause infettive è risultato pari a 1,22 accessi pro-capite.

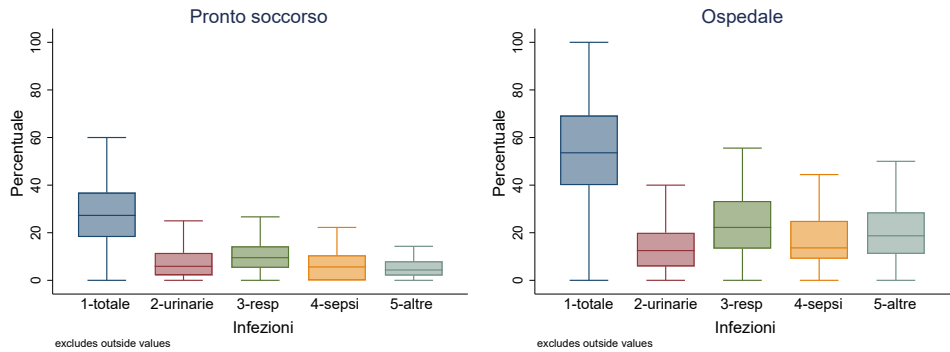
Molti meno sono coloro che risiedono in RSA che hanno effettuato almeno un ricovero in ospedale considerando tutte le cause (2.470/12.293; 20,1%). Tra questi, il 55,75% riportava una causa infettiva (**Figura 3.1**). Il numero medio di ricoveri in ospedale per cause infettive è pari a 1,25 ricoveri pro-capite.

Nella **Tabella 3.2** sono riportati i valori di tutti gli indicatori con i relativi numeratori e denominatori.

Tabella 3.2
Riepilogo risultati indicatori - Regione Toscana, anno 2023

N. indicatore	Nome indicatore	Numeratore	Denominatore	Indicatore
1	Percentuale di residenti in RSA che fanno almeno un accesso in PS per cause infettive sul totale dei soggetti che fanno almeno un accesso	1.447	5.197	27,84
2	Percentuale di residenti in RSA che fanno almeno un ricovero in ospedale per cause infettive sul totale dei soggetti che fanno almeno un ricovero	1.377	2.470	55,75
3	Percentuale di residenti in RSA con un almeno un accesso in PS per cause infettive	1.447	12.293	11,77
4	Percentuale di residenti in RSA con un almeno un ricovero in ospedale per cause infettive	1.377	12.293	11,2
5	Numero medio di accessi in PS per cause infettive	1.763	1.447	1,22
6	Numero medio di ricoveri in ospedale per cause infettive	1.718	1.377	1,25
7	Tasso di accessi in PS per cause infettive per 100.000 soggetti residenti in RSA a rischio	1.763	2.957.274	59,62
8	Tasso di ricoveri per cause infettive per 100.000 soggetti residenti in RSA a rischio	1.718	2.957.274	58,09

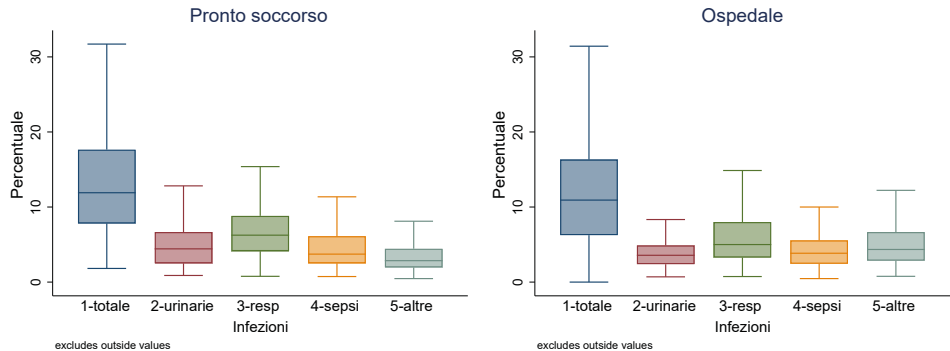
Figura 3.1
Percentuale di soggetti residenti in RSA che effettuano almeno un accesso in PS/ un ricovero in ospedale per cause infettive tra coloro che accedono almeno una volta in PS/in ospedale per tutte le cause, anno 2023



L'11,77% dei residenti in RSA ha effettuato almeno un accesso al PS per cause infettive (**Tabella 3.2**). L'infezione respiratoria è stata la causa principale degli accessi in PS, seguita da infezioni alle vie urinarie e sepsi (**Figura 3.2**).

Quasi la stessa percentuale di soggetti (11,20%) ha effettuato almeno un ricovero ospedaliero per cause infettive, suggerendo che nella maggioranza dei casi i soggetti che effettuano un accesso in PS per cause infettive vengono poi ricoverati in un reparto ospedaliero. In questo *setting* l'infezione respiratoria rimane la causa più frequente. Tuttavia, la sepsi passa al terzo posto dopo le altre tipologie di infezioni; solo per ultima viene indicata l'infezione delle vie urinarie.

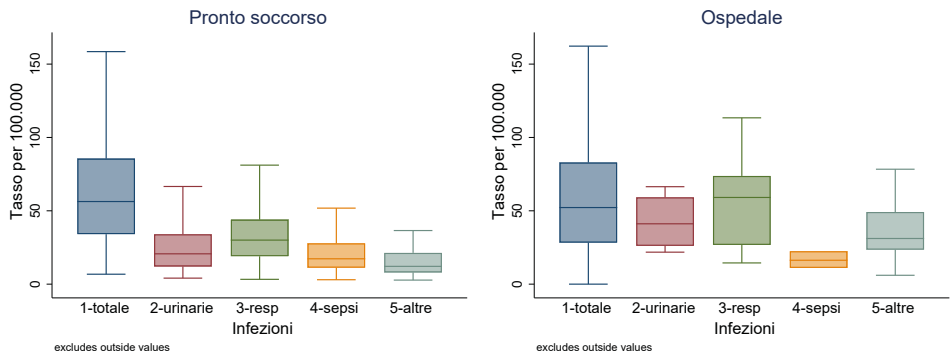
Figura 3.2
Percentuale di soggetti residenti in RSA che effettuano almeno un accesso in PS/un ricovero in ospedale per cause infettive, anno 2023



Infine, per misurare il carico delle patologie infettive che richiedono ricorso al PS e/o all'ospedale nella popolazione in studio sono stati calcolati sia il tasso di accesso in Pronto soccorso (PS) per cause infettive che il tasso di ospedalizzazione per cause infettive; sono risultati rispettivamente pari a 59,62 ogni 100mila giorni/persona a rischio e 58,09 ogni 100mila giorni/persona a rischio (**Figura 3.3**).

Figura 3.3

Tasso di accessi in PS/ricoveri per cause infettive per 100.000 soggetti residenti in RSA a rischio, anno 2023



Questi risultati ci mostrano che l'interazione tra ospedale e RSA è molto forte, con più del 40% dei residenti in RSA che fa almeno un accesso in PS in un anno e circa 1 su 5 che viene ricoverato.

In questo carico assistenziale legato ai residenti in RSA, le malattie infettive costituiscono un elemento significativo, soprattutto per i ricoveri dove una malattia infettiva è registrata in diagnosi principale o secondaria in più della metà dei casi, con una prevalenza maggiore di infezioni respiratorie.

Un altro elemento da evidenziare è l'elevata eterogeneità riscontrata tra le diverse strutture per entrambe le tipologie di accesso. L'eterogeneità più marcata emerge invece per tipologia di malattia infettiva: è più elevata per le infezioni urinarie e respiratorie rispetto alla sepsi. Infine, l'analisi ha messo in evidenza un gruppo di 18 RSA (5,6% delle RSA totali) con tassi significativamente elevati di accesso in PS e ricovero ospedaliero, che risultano essere *outlier* rispetto al resto delle strutture (dati non mostrati). Emerge quindi la necessità di indagare le cause di tale variabilità tra le RSA, che potrebbe essere legata a fattori organizzativi, strutturali o gestionali specifici di ciascuna struttura.

Questi risultati sono fondamentali per progettare interventi mirati alla riduzione delle infezioni in RSA, in particolare per comprendere meglio i fattori che contribuiscono a questi pattern e per sviluppare strategie di prevenzione più efficaci.

Riferimenti

- [1] Castle SC (2000). Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clinical Infectious Diseases* 31, 578–58
- [2] Furmenti MF, Rossello P, Bianco S, Olivero E, Thomas R, Emelurumonye IN, et al. Healthcare-associated infections and antimicrobial use in long-term care facilities (HALT3): an overview of the Italian situation. *Journal of Hospital Infection*. 2019;102(4):425–430. pmid:30790605
- [3] Strausbaugh LJ (2001). Emerging health care-associated infections in the geriatric population. *Emerging Infectious Diseases* 7, 268–271
- [4] Ricchizzi E, Latour K, Kärki T, Buttazzi R, Jans B, Moro ML, et al. Antimicrobial use in European long-term care facilities: Results from the third point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Eurosurveillance*. 2018;23(46). pmid:30458913
- [5] Koch AM et al. (2009). Severe consequences of healthcare-associated infections among residents of nursing homes: a cohort study. *Journal of Hospital Infection* 71, 269–274
- [6] Vicentini C, Quattrocchio F, D'Ambrosio A, Corcione S, Ricchizzi E, Moro ML, et al. Point prevalence data on antimicrobial usage in Italian acute-care hospitals: Evaluation and comparison of results from two national surveys (2011–2016). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(5):579–584. pmid:32043437
- [7] Eikelenboom-Boskamp A et al. (2019) Prevalence of healthcare-associated infections in Dutch nursing homes: follow-up 2010–2017. *Journal of Hospital Infection* 101, 49–52
- [8] Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities 2016–2017. ECDC2023



CAPITOLO 4

INCIDENZA DELLE BATTERIEMIE IN DEGENZA

4. INCIDENZA DELLE BATTERIEMIE IN DEGENZA

INTRODUZIONE

La resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta una delle principali sfide di sanità pubblica nel nostro Paese con tassi di resistenza tra i più alti d'Europa rendendo urgente il rafforzamento delle strategie di sorveglianza, prevenzione e controllo.

Il Piano nazionale per il contrasto dell'antibiotico-resistenza (PNCAR) 2022–2025 affronta l'AMR con un approccio sistemico, multidisciplinare e ispirato al tema della *One Health* [1]. La sorveglianza viene riconosciuta come uno degli strumenti fondamentali per guidare l'azione pubblica e orientare le politiche sanitarie. In Italia, la sorveglianza nazionale dell'AMR è affidata dal 2001 al sistema AR-ISS, coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS) [2]. Attraverso AR-ISS, l'Italia partecipa alla sorveglianza europea EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) [3] coordinata dall'ECDC (che raccoglie dati di antibiotico-resistenza relativi a un selezionato gruppo di patogeni isolati da sangue e liquor da 30 (27 UE e 3 Area economica europea) Paesi europei attraverso la piattaforma informatica EpiPulse [3,4]. AR-ISS raccoglie dati di suscettibilità antimicrobica da una rete di laboratori ospedalieri, sulla base dell'attività routinaria di laboratorio. Sebbene rappresenti una fonte preziosa per la comprensione delle tendenze nazionali, il sistema presenta alcune carenze, tra cui l'assenza di collegamenti strutturati con le informazioni cliniche, l'impossibilità di identificare i pazienti in modo univoco e la raccolta dati su base annuale che limita la tempestività nella rilevazione di fenomeni emergenti. Inoltre, la frammentazione dei sistemi informativi e la scarsa rappresentatività delle strutture territoriali indeboliscono ulteriormente la qualità complessiva del dato.

Il sistema di sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza attualmente definito in Italia dal PNCAR si articola su differenti attività di sorveglianza attiva in ambiti prioritari o su pazienti ad alto rischio. Le sorveglianze previste si basano essenzialmente su quelle proposte da ECDC in questo ambito come PPS e Snich [5,6].

ECDC ha pubblicato nel 2023 il *Long-term Surveillance Framework 2021–2027* [7], in cui è descritta la visione di lungo termine per lo sviluppo della sorveglianza. In particolare, il documento descrive gli obiettivi da perseguire per creare un sistema integrato, sostenibile e tempestivo di monitoraggio delle malattie trasmissibili. Nell'ambito delle iniziative che puntano a migliorare i sistemi di sorveglianza integrando le fonti di dati, incluse le cartelle cliniche elettroniche (EHR), ECDC ha lanciato un progetto europeo Surveillance from Electronic Health Data (SUREHD),

attivo dal marzo 2023 specifico per la sorveglianza delle infezioni del sangue (Blood stream infections - BSI) nei Paesi dell'UE/SEE. Partner del progetto per l'Italia è l'ISS che nella sua realizzazione si è avvalsa della collaborazione di tre regioni, Toscana, Emilia-Romagna e Lombardia. In queste Regioni, infatti, è presente un sistema avanzato di sorveglianza dell'AMR che prevede l'integrazione dei dati microbiologici provenienti dai sistemi informativi di laboratorio (LIS) in un unico sistema informativo centralizzato.

Il progetto SUREHD si articola intorno a quattro obiettivi specifici:

- misurare l'incidenza delle BSI correlate all'assistenza sanitaria;
- identificare tempestivamente casi sospetti di resistenza pan-farmaco (PDR);
- monitorare patogeni emergenti responsabili di infezioni del flusso sanguigno, come *Candida auris* e altri microrganismi multiresistenti;
- produrre indicatori aggiornati di AMR secondo i criteri EARS-Net, in modo più tempestivo.

Questo approccio rappresenta un salto di qualità nella sorveglianza delle BSI in ambito ospedaliero, spostandosi da una logica descrittiva e ritardata a una prospettiva predittiva, integrata e proattiva. L'automatizzazione dell'analisi, l'integrazione dei dati e l'inclusione di nuove variabili (fenotipiche e genotipiche) offriranno strumenti più efficaci per il contrasto dell'AMR, con benefici diretti sulla gestione clinica, sulla prevenzione delle infezioni e sull'uso prudente degli antibiotici.

Il rafforzamento della sorveglianza delle BSI e della resistenza antimicrobica nei contesti ospedalieri è quindi un obiettivo strategico, coerente con le indicazioni del PNCAR e con gli standard internazionali, e rappresenta un'opportunità per rendere più efficiente e reattivo il sistema sanitario italiano di fronte a una delle più gravi minacce sanitarie del nostro tempo.

Di seguito sono riportate per la Toscana le prime stime di incidenza delle BSI complessive e contratte in degenza (HA-BSI) tra il 2019 e il 2023. I dati presentati hanno l'obiettivo di fornire una prima descrizione a livello regionale degli indicatori in via di definizione per ambito assistenziale.

METODI

Sono state misurate le BSI e le HA-BSI a partire dal 2019 fino al 2023 in pazienti ricoverati in regime ordinario nelle strutture ospedaliere pubbliche della regione Toscana. In linea con il protocollo in via di definizione col progetto SUREHD, i risultati sono basati su dati correnti e su analisi automatizzate e replicabili non appena

sono disponibili dati aggiornati. In particolare, si basano sull'integrazione dei dati della rete SMART (Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana) integrati con le schede di dimissione ospedaliera. Sono state considerate HA-BSI i casi in cui la BSI è insorta dopo 48 ore rispetto all'accesso alla struttura sanitaria. Sono stati calcolati i tassi di incidenza su 1000 giornate di degenza in regime ordinario nel corso degli anni e stratificati per tipologia di reparto di ammissione. È stata definita come BSI qualsiasi isolamento da sangue non ripetuto entro trenta giorni.

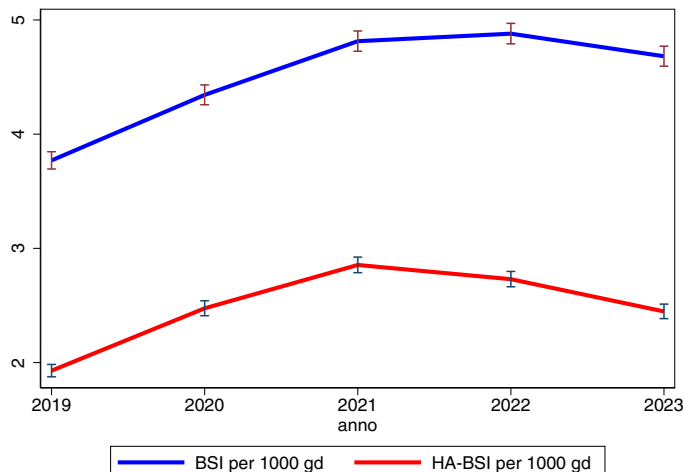
LE HA-BSI IN TOSCANA NEGLI ANNI

In Toscana, dopo un trend in crescita osservato a partire dal 2019, nel 2023 si è registrata una diminuzione dei casi di BSI. Nello specifico, nel 2023 i casi sono stati 11.008 (4,7 per 1.000 giornate di degenza), in lieve calo rispetto al 2022 (11.453; 4,9 per 1.000 giornate di degenza) e al 2021 (11.389; 4,8 per 1.000 giornate di degenza). Nonostante questa flessione, i valori restano superiori a quelli del periodo pre-pandemico, quando nel 2019 si contarono 9.582 casi (3,8 per 1.000 giornate di degenza).

Tra i pazienti con diagnosi di BSI, sono stati identificati anche i casi insorti durante il ricovero, definiti come HA-BSI. Anche per questa categoria si conferma un andamento in diminuzione, già avviato nel 2022. Dopo un incremento progressivo dal 2019 (4.903 casi; 1,9 per 1.000 giornate di degenza), al 2020 (5.495; 2,5) e al 2021 (6.754; 2,8), nel 2022 si è osservata una prima riduzione a 6.408 casi (2,7), consolidata ulteriormente nel 2023 con 5.755 casi (2,4 per 1.000 giornate di degenza) (**Figura 4.1**).

Figura 4.1

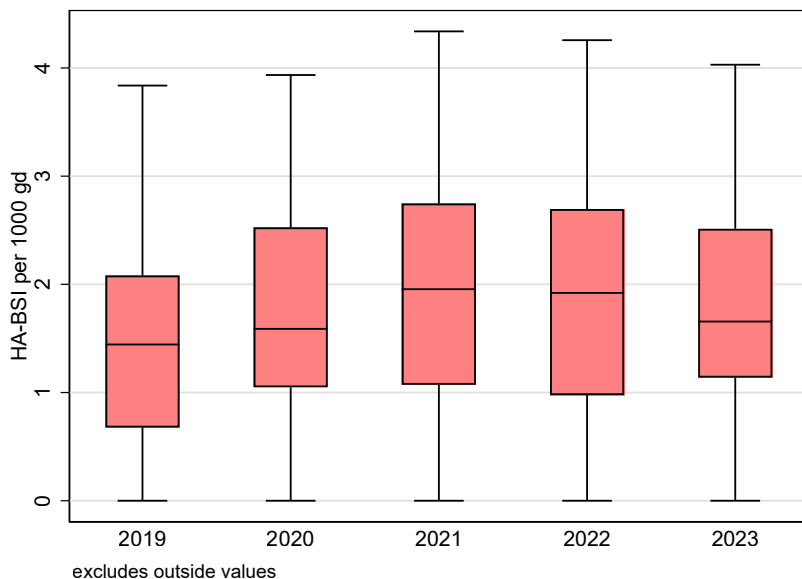
Densità di incidenza dei casi di BSI e HA-BSI - Toscana 2019-2023 - Fonte: ARS-SMART



L'analisi dei tassi annuali per 1.000 giornate di degenza conferma questa tendenza. Il tasso complessivo di HA-BSI è passato da 2,48 per 1.000 giornate di degenza nel 2020 (IC 95%: 2,41–2,54) a 2,85 nel 2021 (IC 95%: 2,79–2,92), per poi diminuire nel 2022 (2,73; IC 95%: 2,66–2,80) e ancora nel 2023 (2,45; IC 95%: 2,39–2,51) (**Figura 4.2**).

Figura 4.2

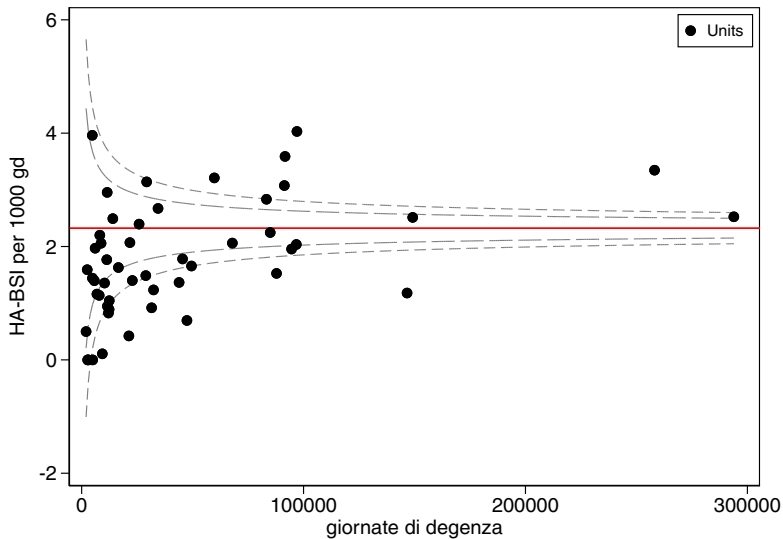
Dettaglio densità di incidenza dei casi di HA-BSI - Toscana 2019-2023 - Fonte: ARS-SMART



Per valutare la variabilità dell'incidenza di HA-BSI tra le strutture sanitarie coinvolte, è stato costruito un funnel plot che mette in relazione la densità di incidenza delle infezioni con il volume di attività, calcolato in base al numero totale di giornate di degenza per ciascun ospedale. Ogni punto nel grafico rappresenta una singola struttura ospedaliera. La linea rossa orizzontale indica il valore medio regionale, mentre le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di confidenza attesi per effetto della variabilità casuale. La **Figura 4.3** evidenzia che la maggior parte delle strutture con un basso volume di giornate di degenza presenta tassi di incidenza inferiori rispetto alla media regionale. Le due strutture collocate all'estremità destra del grafico, corrispondenti a due Aziende ospedaliero-universitarie, mostrano tassi di HA-BSI prossimi al valore medio, con una minore variabilità, coerente con l'elevato volume di attività.

Figura 4.3

Funnel plot che riporta come i casi di HA-BSI si sono distribuiti negli ospedali e nelle strutture riabilitative coinvolte - Toscana 2019-2023 - Fonte: ARS-SMART



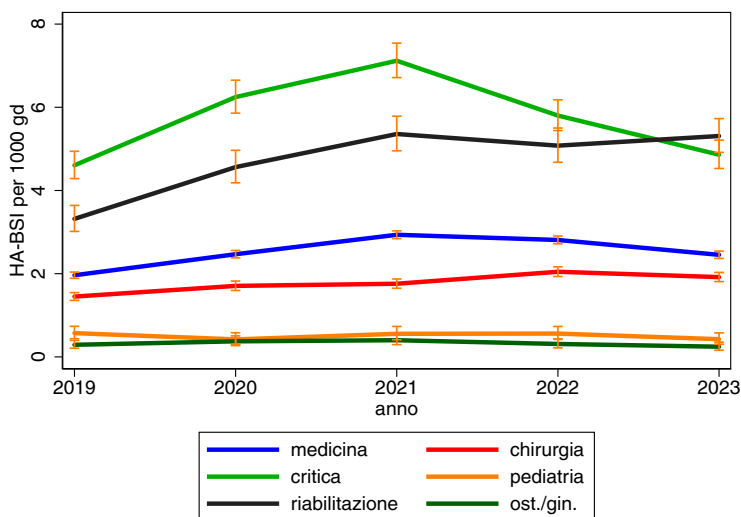
Analizzando i casi di HA-BSI in relazione alla tipologia di reparto di dimissione, si osserva una variazione dei tassi in base all'area di assistenza. In particolare, le Aree critiche e i reparti di Riabilitazione sono quelli che, nel corso degli anni, hanno registrato i tassi più elevati per 1.000 giornate di degenza. Per entrambi i setting si evidenzia un trend in crescita fino al 2021. Nell'Area critica, i casi sono passati da 769 nel 2019 (4,6/1.000 giornate di degenza), a 970 nel 2020 (6,2/1.000 giornate di degenza), fino a 1.152 nel 2021 (7,2/1.000 giornate di degenza). Le Riabilitazioni, pur con valori leggermente inferiori, mostrano un andamento analogo: 444 casi nel 2019 (3,3/1.000 giornate di degenza), 536 nel 2020 (4,6/1.000 giornate di degenza) e 651 nel 2021 (5,4/1.000 giornate di degenza). A partire dal 2022 si osserva una riduzione dei casi in entrambi i contesti: nelle Aree critiche i casi scendono a 961 (5,8/1.000 giornate di degenza) e nelle Riabilitazioni a 597 (5,1/1.000 giornate di degenza).

Anche nei reparti di Medicina interna e nelle Chirurgie si registra una dinamica simile, con un aumento dei tassi fino al 2021 e una successiva riduzione nel 2022. In medicina, i casi passano da 2.656 nel 2019 (2,0/1.000 giornate di degenza), a 3.019 nel 2020 (2,5/1.000 giornate di degenza), fino a 3.881 nel 2021 (2,9/1.000 giornate di degenza), per poi scendere a 3.549 nel 2022 (2,8/1.000 giornate di degenza). Nei reparti chirurgici, si parte da 933 casi nel 2019 (1,4/1.000 giornate di degenza), con un lieve incremento nel 2020 (1,7/1.000 giornate di degenza) e nel 2021 (1,8/1.000

giornate di degenza), fino a un picco nel 2022 con 1.212 casi (2,0/1.000 giornate di degenza).

Nei reparti pediatrici e in Ostetricia/Ginecologia i tassi si mantengono su livelli stabilmente bassi. In Pediatria si oscilla tra 0,4 e 0,6 per 1.000 giornate di degenza nel periodo 2019–2022. Nei reparti ostetrico-ginecologici, i valori restano costantemente contenuti attorno a 0,3–0,4 per 1.000 giornate di degenza.

Figura 4.4
Densità di incidenza di HA-BSI stratificato per reparto di ammissione - Toscana 2019-2023 -
Fonte: ARS-SMART



Nel 2023, i dati confermano il persistere di differenze rilevanti tra i diversi contesti assistenziali. Le Aree critiche registrano ancora i valori più elevati (4,7/1.000 giornate di degenza), con un totale di 798 casi, in ulteriore calo rispetto agli anni precedenti. Le Riabilitazioni, invece, mostrano un nuovo aumento, con 671 casi e un tasso pari a 5,3 per 1.000 giornate di degenza, superando per la prima volta i tassi delle aree critiche.

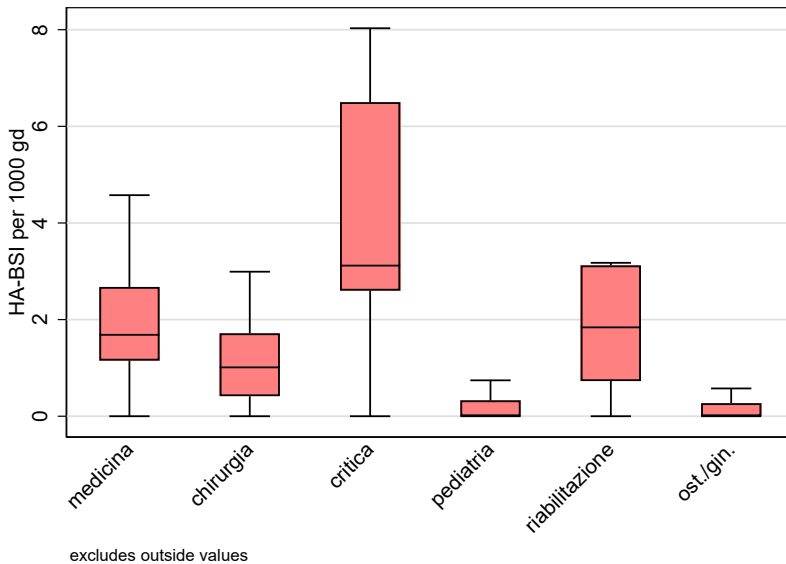
Nei reparti di Medicina il numero di casi si attesta a 3.031, con un tasso di 2,4 per 1.000 giornate di degenza, confermandosi il setting con i tassi più elevati tra quelli non intensivi/riabilitativi, anche se in lieve diminuzione rispetto al 2022. Nei reparti chirurgici si registrano 1.187 casi (1,9/1.000), con una lieve riduzione rispetto al picco dell'anno precedente.

Nei reparti pediatrici i numeri rimangono contenuti, con 41 casi complessivi e un tasso di 0,4 per 1.000 giornate di degenza. Infine, nei reparti di Ostetricia e

Ginecologia si confermano i livelli più bassi in assoluto, con 27 casi e un tasso pari a 0,2 per 1.000 giornate di degenza, mantenendosi su valori stabili e significativamente inferiori rispetto agli altri setting.

Figura 4.5

Dettaglio densità di incidenza di HA-BSI osservato nell'anno 2023 stratificato per reparto di ammissione - Toscana - Fonte: ARS-SMART



Concludendo, la metodologia in via di sperimentazione pare un grado monitorare l'incidenza di batteriemie contratte in degenza per ospedale e per aree assistenziali evidenziando eventuali criticità nell'andamento temporale. Approfondimenti sono necessari per sviluppare metodologie di standardizzazione che tengano conto di eventuali cambiamenti del tempo nel profilo di rischio dei pazienti ricoverati.

Riferimenti

- [1] Ministero della salute, Piano nazionale di contrasto dell'antibiotico-resistenza (PNCAR) 2022–2025, Roma, Ministero della Salute, 2022, [online], disponibile su: <https://www.salute.gov.it>
- [2] Istituto superiore di sanità, Il sistema di sorveglianza AR-ISS. [online], disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>
- [3] ECDC, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>
- [4] ECDC, EpiPulse - the European surveillance portal for infectious diseases, disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/epipulse-european-surveillance-portal-infectious-diseases>
- [5] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – Protocol version 6.1, Stoccolma, ECDC, 2022, [online], disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/point-prevalence-survey-healthcare-associated-infections-and-antimicrobial-use-vs-6-1>
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Protocol for the surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals – Version 2.3, Stoccolma, ECDC, 2023, [online], disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surgical-site-infections-protocol-surveillance-2-3.pdf>
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control. Long-term surveillance framework 2021–2027. Stockholm: ECDC; 2023, disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/long-term-surveillance-framework-2021-2027>



CAPITOLO 5

RISULTATI E RIFLESSIONI SULLA RISCOPERTA DI UN POTENTE ANTIBATTERICO: LA GLICINA

5. RISULTATI E RIFLESSIONI SULLA RISCOPERTA DI UN POTENTE ANTIBATTERICO: LA GLICINA

GLI ANTEFATTI

Un secolo fa, Wyon e McLeod, studiando la nutrizione batterica, notarono che un eccesso di alcuni amminoacidi aveva paradossalmente un effetto inibitorio sulla crescita dei batteri [1]. Nel 1943, Snell e Guirad riferirono sull'inibizione della crescita di *Streptococcus lactis* da parte della glicina e la neutralizzazione di questa inibizione da parte dell'alanina, ma non da parte di altri amminoacidi [2]. Nel 1948, Maculla e Cowles pubblicarono esperimenti sulla lisi di cellule batteriche dopo l'aggiunta di glicina a colture in brodo [3]. Gordon e colleghi descrissero nel 1951 la cinetica della lisi di *Bacterium coli* da parte della glicina, suggerendo che il processo di lisi potesse essere una reazione chimica [4]. Nel 1968, Fung e Winter si riferirono a diversi effetti sia della penicillina che della glicina sui glicopeptidi della parete cellulare di *Vibrio fetus*, supportando l'affermazione che la glicina in concentrazioni eccessive inibisce l'aggiunta dell'alanina iniziale all'uridina difosfato-N-acetilmuramico (UDP-MurNAC), come già riportato da Strominger e Birge nel 1965 [5,6]. Nel 1971, gli studi condotti da Hishinuma e colleghi rappresentarono un punto di svolta: dimostrarono gli effetti della glicina su diverse specie batteriche, sia Gram-positive che Gram-negative, aerobie ed anaerobie, riferendo che l'inibizione della crescita batterica da parte della glicina era dovuta all'inibizione dell'UDP-MurNAC-L-alanina sintetasi (enzima che aggiunge L-alanina), che incorpora glicina nell'UDP-MurNAC invece della corretta L-alanina, causando così un blocco nella costruzione della parete batterica [7]. Il residuo di glicina è unico tra gli amminoacidi poiché la sua catena laterale è composta solo da atomi di idrogeno, il che conferisce grande libertà conformazionale e flessibilità ai residui adiacenti; inoltre, è più piccolo dell'alanina. Minami e colleghi (2004) condussero uno studio per determinare l'effetto della glicina su *Helicobacter pylori*: dimostrarono che l'inibizione della proliferazione di *H. pylori* dipendeva dalla concentrazione di glicina e suggerirono un effetto sinergico tra glicina e amoxicillina nell'azione sul peptidoglicano [8].

Più recentemente, il lavoro di Minami è stato confermato da Javanbakhat e collaboratori (2023) [9]. Nel 2024, abbiamo condotto un'indagine sperimentale presso l'Azienda ospedaliero-universitaria di Pisa, dimostrando l'attività della glicina su microrganismi multiresistenti e il ripristino dei pattern di suscettibilità di antibiotici di ultima linea saggiati in combinazione con la glicina (Giordano e Barnini, 2024) [10].

Figura 5.1

La prima pagina del lavoro di Wyon e McLeod, che annunciano, nel 1923, l'effetto inibente di alcuni aminoacidi sulla crescita batterica, mentre molti scienziati ne studiano l'effetto opposto

376

PRELIMINARY NOTE ON INHIBITION OF BACTERIAL GROWTH BY AMINO-ACIDS¹.

By G. A. WYON, M.D., B.Sc. AND J. W. MCLEOD, M.B.

(With 2 Charts.)

A GOOD deal of Pasteur's earlier work was carried out with various forms of bouillon prepared from meat, *i.e.* media containing appreciable percentages of amino-acids. Subsequently the percentage of amino-acid in bacteriological media was increased by reinforcements of the meat extract by soluble protein in the form of peptone.

But recently the value of amino-acids, as such, in promoting bacterial growth has been much investigated.

One of the first important investigations with regard to the value of different forms of nitrogenous food, for bacterial nutrition, was that of Bainbridge (1911). He demonstrated the incapacity of most bacteria to digest pure proteins and as a corollary emphasised the importance of products of protein disintegration. These results were confirmed and amplified by Rettger, Berman and Sturges (1916) and Berman and Rettger (1918). During the last six or seven years an increasing stress has been laid upon the importance of amino-acids in promoting bacterial growth and tryptic digests have been generally recommended and very largely used in the preparation of bacterial culture media (Douglas (1914), Cole and Onslow (1916), Cunningham (1918)). But in view of our own observations there is a surprising lack of any reference to inhibition of bacterial growth by excess of amino-acids. It is true that a short period of tryptic digestion is recommended in Douglas' method but little detail is given about the amino-acid content of such media by the author.

A careful study of the effects of tryptic digests on the growth of *B. typhosus* has been contributed by Norris (1918) and if he had not chosen for his observation one of a group of bacilli which is amongst the least sensitive to considerable concentrations of amino-acid the phenomena which we are about to describe would not have escaped him. In any case he points out that the products of prolonged hydrolysis by tryptic ferments or even of 24 hours hydrolysis at raised temperature (55° C.) are inferior in their growth promoting powers to the products of digestion for shorter periods. He also points out that using hydrolysates of different substrates he did not find any close relationship between growth promoting power and amino-acid content.

Long (1919), however, in a careful study of the chemical composition of media necessary for the growth of tubercle bacilli points out that as an addition

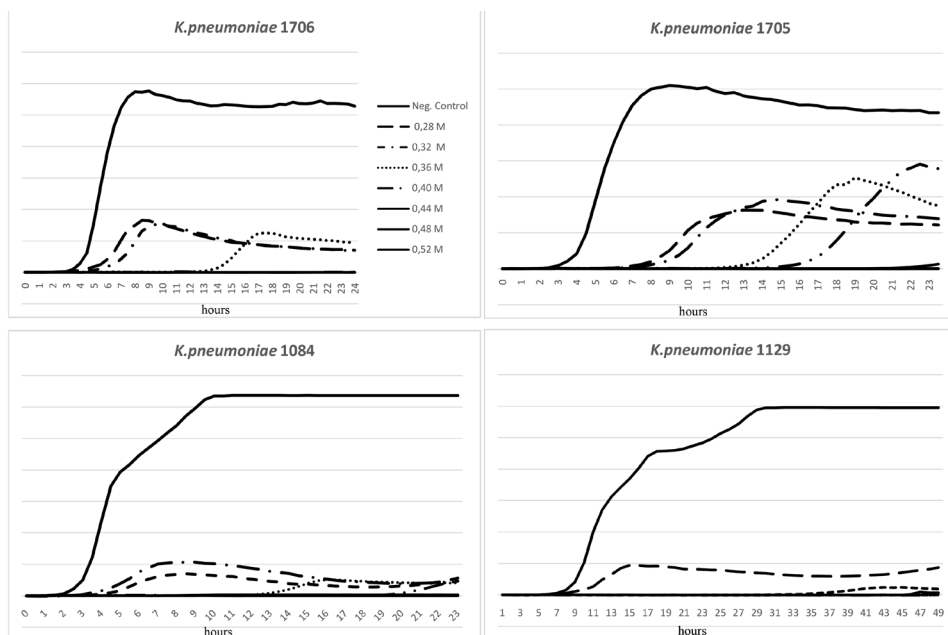
¹ Much of the work was done under the terms of a grant from the Medical Research Council, to whom we take this opportunity of expressing our thanks.

LA GLICINA COME AGENTE ANTIBATTERICO

Alte concentrazioni di glicina inducono batteriolisi o alterazioni morfologiche, inclusa la trasformazione in forma L, in vari batteri. Questi effetti sono simili e additivi agli effetti della penicillina e della D-cicloserina (Welsch, 1958; Welsch e Osterrieth, 1958) [11,12]. In saccarosio ipertonico, si verifica la formazione di sferoplasti in *Escherichia coli*, presumibilmente a causa di qualche interferenza con la sintesi della parete cellulare [11,12]. La glicina induce anche l'accumulo di composti di acetilammino zuccheri di uridina difosfato (UDP), presumibilmente precursori della parete cellulare, in *Staphylococcus aureus* (Park et al., 1958) [13]. Poiché gli effetti morfologici della glicina sono simili a quelli della penicillina, cioè allungamento cellulare e formazione di sferoplasti, fu ipotizzato che la parete cellulare sia il principale sito di azione della glicina (Strominger et al., 1965). Uno studio più dettagliato sull'inibizione dell'enzima che aggiunge L-alanina da parte della glicina è stato condotto da Hishinuma e colleghi. D'altra parte, Hammes e colleghi hanno dimostrato che la glicina sostituisce non solo la L-alanina ma anche la D-alanina e che è quest'ultima sostituzione a causare l'inibizione della crescita e le aberrazioni morfologiche.

Figura 5.2

Curve di crescita di due ceppi di *Klebsiella pneumoniae* ATCC, 1706 e 1705, e di due isolati clinici appartenenti a ST512 (1084) e a ST307 (1129) in presenza di glicina a diverse concentrazioni



In assenza di glicina, i quattro ceppi hanno mostrato comportamenti simili, con una durata della fase di latenza di 3,5 ore per *K. pneumoniae* ATCC 1706, *K. pneumoniae* ATCC 1705 e *K. pneumoniae* 1129 e di 3 ore per *K. pneumoniae* 1084. È stata osservata una completa uccisione a una concentrazione di glicina compresa tra 0,36 e 0,44.

L'inibizione della crescita batterica da parte della glicina è dovuta all'inibizione dell'UDPMurNAc-L-alanina sintetasi (l'enzima che aggiunge L-alanina), che incorpora glicina nell'UDPMurNAc invece di L-alanina, causando così un blocco nella costruzione della parete batterica. Gli effetti della glicina sulla parete batterica sono simili a quelli delle penicilline e sono additivi a questi; tuttavia, il sito di azione è diverso, poiché la glicina e la penicillina danno origine a prodotti diversi nelle cellule trattate. La sintesi della parete cellulare coinvolge numerosi enzimi attivi disponibili, come le DD- e DL-carbossipeptidasi, essenziali per la formazione del peptidoglicano legato alla parete cellulare. È stato suggerito che l'effetto modificante della glicina sulla sintesi della parete cellulare non sia dovuto solo all'inibizione delle DL-carbossipeptidasi ma anche delle DD-carbossipeptidasi, necessarie per la sintesi del peptidoglicano reticolato, aumentando l'efficacia antimicrobica degli antibiotici β -lattamici. Pertanto, la glicina sostituisce la L-alanina in posizione 1 così come la D-alanina nelle posizioni 4 e 5. Nel nostro recente studio (Giordano e Barnini, 2024), abbiamo saggiato la glicina su 154 patogeni nosocomiali isolati nella pratica clinica di routine. In dettaglio, sono stati valutati i valori di MIC per 10 isolati di *Escherichia coli*, 10 di *Proteus mirabilis*, 4 di *Proteus vulgaris*, 6 di *Morganella morganii*, 1 di *Raoultella ornithinolytica*, 60 di *Klebsiella pneumoniae*, 7 di *Acinetobacter baumannii*, 4 di *Klebsiella oxytoca*, 10 di *Pseudomonas aeruginosa*, 10 di *Stenotrophomonas maltophilia*, 10 di *Enterobacter cloacae*, 5 di *Enterobacter aerogenes*, 6 di *Citrobacter freundii*, 10 di *Serratia marcescens*, 1 di *Yersinia enterocolitica* e 1 di *Enterococcus faecalis* produttore di VanA. I seguenti ceppi: *K. pneumoniae* ATCC 1705, *K. pneumoniae* ATCC 1706 ed *E. faecalis* ATCC 51922, sono stati utilizzati come riferimento per misurare l'interazione della glicina con meropenem, cefiderocol e colistina, utilizzando il metodo "checkerboard" in micro diluizione.

L'attività sinergica tra glicina e meropenem è stata valutata per 10 isolati clinici di *K. pneumoniae* produttori di KPC (KPC) e 30 *K. pneumoniae* produttori di New Delhi MBL, precedentemente sequenziati mediante sequenziamento dell'intero genoma (Giordano et al., 2018) [14]. La combinazione di glicina e cefiderocol è stata valutata in 5 *Klebsiella pneumoniae* produttrici di carbapenemasi NDM resistenti al cefiderocol e 5 *Acinetobacter baumannii* resistenti al cefiderocol. L'interazione tra glicina e colistina solfato è stata valutata per 2 *Acinetobacter baumannii* resistenti alla colistina e 4 *Klebsiella pneumoniae* resistenti alla colistina (Giordano et al., 2019) [15]. In assenza di glicina, le curve di crescita di ceppi diversi appaiono molto simili mentre, aggiungendo glicina, la

crescita dei ceppi era significativamente diversa ($p < 0.05$), misurando l'inizio della fase esponenziale. Il meccanismo d'azione della glicina influisce sul processo di replicazione in modo caratteristico di ciascun ceppo. L'effetto cooperativo della glicina, inteso come induttore dell'efficacia antimicrobica degli antibiotici β -lattamici, è dovuto principalmente alla sua inibizione del sistema enzimatico delle DL-carbossipeptidasi e delle DD-carbossipeptidasi ed è così efficace da causare il ripristino fenotipico della suscettibilità agli antibiotici testati in tutti i ceppi batterici MDR esaminati. Da questi esperimenti emerge un'attività dose-dipendente della glicina sui batteri e se ne evince l'attività battericida anche sui batteri MDR. Inoltre, appare l'efficacia additiva tra meropenem, cefiderocol o colistina e glicina nei confronti di batteri patogeni nosocomiali.

Figura 5.3

Un esempio di ripristino fenotipico della suscettibilità ad antibiotici beta-lattamici, in presenza di glicina, da parte di un ceppo nosocomiale di *K. pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae, isolato clinico, ST512, KPC3, resistente a colistina

<i>antibiotico</i>	<i>MIC mg/L</i>	<i>SIR</i>	<i>antibiotico + glicina</i>	<i>MIC mg/L</i>	<i>SIR</i>
amikacina	>16		amikacina	8	
amoxicillina/clavulanato	>8/2	R	amoxicillina/clavulanato	>8/2	R
ampicillina/sulbactam	32/16	R	ampicillina/sulbactam	32/16	R
cefepime	2	S	cefepime	<1	S
cefotaxime	>4	R	cefotaxime	0.06	S
ceftazidime	64	R	ceftazidime	1	S
ciprofloxacina	>2	R	ciprofloxacina	>2	R
colistina	>8	R	colistina	<0.5	S
doripenem	>8	R	doripenem	<0.5	S
ertapenem	>1	R	ertapenem	<1	S
fosfomicina	16		fosfomicina	16	
gentamicina	2		gentamicina	2	
imipenem	8	R	imipenem	<1	R
meropenem	64	R	meropenem	0.12	S
piperacillina/tazobactam	>128/4	R	piperacillina/tazobactam	<2	S
tigeciclina	0.12		tigeciclina	0.12	
trimetoprim-sulfametossazolo	>76/4	R	trimetoprim-sulfametossazolo	32/2	S

CONCLUSIONI E RIFLESSIONI

Il ripristino della suscettibilità ad antibiotici ben noti mediante un composto naturale, già utilizzato per scopi clinici, è certamente di massima importanza in un'era di proliferazione di microrganismi MDR, e l'impiego in vivo di questo amminoacido negli esseri umani dovrebbe essere ulteriormente studiato per valutarne l'efficacia contro l'infezione e/o la colonizzazione. In prospettiva futura, sarà interessante valutare l'uso della glicina come antibatterico in studi in vivo, concentrandosi su diversi siti e diverse vie di somministrazione. La sua caratteristica più importante è che la sua efficacia non dipende dal tipo di batterio, ma dal sito di azione dell'antibiotico, la cui attività può essere potenziata sino al ripristino della suscettibilità da parte di stipti batterici altrimenti resistenti all'antibiotico stesso.

La glicina è indubbiamente una molecola caleidoscopica, nonostante la semplicità della sua struttura chimica: gli usi che se ne fanno sono vari, sia in condizioni di salute che di malattia, ma in questa sede ci interessano soprattutto gli effetti antimicrobici di una molecola a basso costo che può avere un notevole impatto, soprattutto nelle aree più povere del mondo, in un'era in cui la presenza di microrganismi multiresistenti è sempre più diffusa.

Fa riflettere l'attitudine umana a dimenticare quanto la scienza abbia già acquisito: nella nostra regione e, particolarmente, nell'Area vasta Nord-ovest, in poco più di 15 anni abbiamo assistito alla rapida affermazione e diffusione di batteri con meccanismi di resistenza ai carbapenemi, soprattutto *Klebsiella pneumoniae* KPC prima ed NDM poi, che hanno provocato vere e proprie epidemie, stabilendosi poi in modo endemico nella popolazione e nei nostri ospedali. Abbiamo invocato nuovi antibiotici e preparato cocktail con le poche molecole efficaci che restavano disponibili, ma la memoria scientifica non ci ha assistito, nel recuperare armi già note. Tant'è, gli autori di questo scritto si sono imbattuti per caso nelle vecchie pubblicazioni riguardanti il metabolismo batterico degli amminoacidi e solo la curiosità ha portato a scoprirne il nuovo impiego contro i batteri MDR. Allo stesso modo dimentichiamo i presidi che difendevano i nostri antenati nell'era pre-antibiotica, come l'igiene personale, l'attenzione nei contatti col malato, il lavaggio delle mani, al punto che dobbiamo imparare di nuovo questi principi di base e facciamo intense campagne di sensibilizzazione agli operatori sanitari. Non si hanno più le attenzioni ai primi sintomi di raffreddamento, i rimedi tradizionali, come quelli fitoterapici, vengono ritenuti solo folklore o peggio, ciarlataneria. Ottant'anni di disponibilità di antibiotici hanno cambiato la nostra vita e le nostre abitudini e adesso che, anche nei Paesi a più elevato benessere, gli antibiotici efficaci scarseggiano, ci chiediamo come arrestare il dilagare dell'AMR, dimenticando l'arma più potente: prevenire l'infezione, che preverrà l'impiego dell'antibiotico, che preverrà l'insorgere della resistenza. Eppure,

nei batteri ritrovati nel permafrost canadese, in campioni risalenti a trentamila anni fa, si sono rinvenute resistenze ad antibiotici β -lattamici, tetracicline e glicopeptidi (Perry et al. 2016): i batteri non dimenticano, loro [16].

Riferimenti

- [1] Wyon GA, McLeod JW. 1923. Preliminary note on inhibition of bacterial growth by aminoacids. *Epidemiol Infect* 21:376–385. doi:10.1017/S0022172400031570 - DOI - PMC - Pubmed
- [2] Snell EE, Guirard BM. 1943. Some interrelationships of pyridoxine, alanine and glycine in their effect on certain lactic acid bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 29:66–73. doi:10.1073/pnas.29.2.66 - DOI - PMC - Pubmed
- [3]. Maculla ES, Cowles PB. 1948. The use of glycine in the disruption of bacterial cells. *Science* 107:376–377. doi:10.1126/science.107.2780.376 - DOI - Pubmed
- [4] Gordon J, Hall RA, Stickland LH. 1949. A comparison of the degree of lysis by glycine of normal and glycine resistant organisms. *J. Pathol* 61:581–585. doi:10.1002/path.1700610409 - DOI
- [5] Fung PH, Winter AJ. 1968. Effects of penicillin and glycine on cell wall glycopeptides of the two varieties of *Vibrio fetus*. *J Bacteriol* 96:1889–1894. doi:10.1128/jb.96.6.1889-1894.1968 - DOI - PMC - Pubmed
- [6] Strominger JL, Birge CH. 1965. Nucleotide accumulation induced in *Staphylococcus aureus* by glycine. *J Bacteriol* 89:1124–1127. doi:10.1128/jb.89.4.1124-1127.1965 - DOI - PMC - Pubmed
- [7] Hishinuma F, Izaki K, Takahashi H. 1971. Inhibition of L-alanine adding enzyme by glycine. *Agricul Biol Chem* 35:2050–2058. doi:10.1271/bbb1961.35.2050 - DOI
- [8] Minami M, Ando T, Hashikawa S-N, Torii K, Hasegawa T, Israel DA, Ina K, Kusugami K, Goto H, Ohta M. 2004. Effect of glycine on *Helicobacter pylori* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 48:3782–3788. doi:10.1128/AAC.48.10.3782-3788.2004 - DOI - PMC - Pubmed
- [9] Javanbakhat P, Mohsen Arzanlou, Mohsen Arzanlou, Abbas yazdanbod, Roghayeh Teimourpour. Evaluation inhibitory effect of glycine on *Helicobacter pylori* in experimental condition. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3236652/v1. August 2023
- [10] Giordano C, Barnini S. Glycine restores the sensitivity to antibiotics in multidrug-resistant bacteria. *Microbiol Spectr*. 2024 Aug 6;12(8):e0016424. doi: 10.1128/spectrum.00164-24. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38888315; PMCID: PMC11302245.
- [11] Welsch, M. 1958. Formation de protoplasts d'*Escherichia coli* sous l'influence de la glycine et d'autres acides amines. *Schweiz. Z. Allg. Pathol. Bacteriol.* 21:741-768.
- [12] Welsch, M., and P. Osterrieth. 1958. A comparative study of the transformation of gram-negative rods into "protoplasts" under the influence of penicillin and lycine. *Antonie van Leeuwenhoek J. Microbiol. Serol.* 24:257-272.
- [13] Park, J. T. et al., 1958. Inhibition of cell wall synthesis in *Staphylococcus aureus* by chemicals which cause accumulation of wall precursors. *Biochem.J.* 70:2P.

- [14] Giordano C, Barnini S, Tsioutis C, Chlebowicz MA, Scoulica EV, Gikas A, Rossen JW, Friedrich AW, Bathoorn E. 2018. Expansion of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various *mgrB* mutations giving rise to colistin resistance: the role of ISL3 on plasmids. *Int J Antimicrob Agents* 51:260–265. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.10.011 - DOI - Pubmed
- [15] Giordano C, Klak A, Barnini S, et al. Reduced Fitness Costs of *mcr-1.2* Compared to Mutated *pmrB* in Isogenic Colistin-Resistant KPC-3-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *MSphere*. 2019;4(6):e00551-19
- [16] Perry J., Waglechner N., Wright G. – The Prehistory of Antibiotic Resistance – Cold Spring Harb Perspect Med. – 6 Jun, 2016



CAPITOLO 6

APPLICAZIONE DEI *LARGE LANGUAGE MODELS* NELLA SORVEGLIANZA E NEL CONTRASTO ALL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

6. APPLICAZIONE DEI *LARGE LANGUAGE MODELS* NELLA SORVEGLIANZA E NEL CONTRASTO ALL'ANTIMICROBICO-RESISTENZA

INTRODUZIONE

L'antimicrobico-resistenza (AMR) costituisce una delle principali minacce alla salute pubblica globale, con un impatto crescente sulla mortalità, sulla durata delle degenze ospedaliere e sui costi sanitari. L'esigenza di strumenti innovativi per prevenire, rilevare e contrastare l'AMR è oggi più pressante che mai. In questo contesto, l'Intelligenza artificiale (AI) si sta rapidamente affermando come una tecnologia promettente, capace di trasformare profondamente le modalità con cui si sviluppano nuovi antibiotici, si sorveglia l'evoluzione della resistenza nei contesti clinici e si ottimizza l'uso degli antimicrobici.

Questo capitolo esplorerà come l'AI, e in particolare i più recenti *Large Language Models* (LLMs), possano essere integrati nelle strategie di contrasto all'AMR, offrendo una panoramica sulle principali applicazioni e sulle opportunità future.

EVOLUZIONE DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE: DAL *MACHINE LEARNING* TRADIZIONALE AI *LARGE LANGUAGE MODELS*

L'applicazione dell'AI alla gestione dell'antimicrobico-resistenza è iniziata con l'impiego delle tecniche di *Machine Learning* (ML) tradizionale. I primi approcci si basavano principalmente su algoritmi supervisionati, come la regressione logistica e gli alberi decisionali, o su metodi non supervisionati, come il clustering. Tali metodiche di ML richiedono dataset strutturati e un intenso lavoro preliminare di selezione e codifica delle variabili (*feature engineering*). Nel *Machine Learning* tradizionale, ciascun modello viene addestrato a un compito ben definito e, generalmente, limitato. Ad esempio, tramite ML è possibile addestrare modelli per prevedere la resistenza ad un determinato antibiotico da parte di un certo microrganismo basandosi su dati clinici e microbiologici storici in formato tabulare oppure predire la colonizzazione da parte di patogeni multi-resistenti.

Ogni nuovo task richiede, di fatto, una nuova raccolta di dati, una nuova fase di addestramento e il disegno di uno studio per validare il modello. La capacità di

generalizzare a scenari diversi da quelli presenti nel dataset di training è modesta, rendendo questi approcci poco flessibili di fronte a mutamenti dell'epidemiologia o all'emergere di nuovi patogeni resistenti. Inoltre, la gestione di dati non strutturati, come i testi liberi dei referti clinici o delle lettere di dimissione ospedaliera, risulta complessa con necessità di sviluppare modelli di *Natural Language Processing* (NLP) tradizionale, basati su regole o parole chiave.

Con l'avvento degli LLM si è assistito a una rivoluzione nel campo dell'AI. Gli LLM sono reti neurali di grandi dimensioni, basate sull'architettura transformer, capaci di elaborare direttamente testi non strutturati. Attraverso il pre-addestramento su quantità massive di dati testuali il modello apprende rappresentazioni linguistiche e concettuali altamente generalizzabili, senza necessità di essere vincolato a un singolo compito specifico. A differenza dell'ML tradizionale, un LLM è capace di essere riutilizzato su una vasta gamma di task senza dover essere addestrato da zero. Attraverso l'adattamento (*fine-tuning*) o persino la semplice modulazione tramite istruzioni (*prompt engineering*), lo stesso modello può analizzare referti microbiologici, estrarre informazioni da cartelle cliniche elettroniche, generare ipotesi di trattamento o sintetizzare linee guida terapeutiche, dimostrando una flessibilità senza precedenti.

Con le evoluzioni più recenti, gli LLM si stanno spingendo verso capacità multimodali, cioè la possibilità di integrare e analizzare simultaneamente dati di natura diversa, come testo, immagini diagnostiche, sequenze genomiche e dati strutturati. I modelli multimodali sono in grado di correlare informazioni provenienti da fonti eterogenee, ad esempio analizzando contemporaneamente la descrizione testuale di una coltura positiva, l'immagine microscopica associata e il profilo genomico del patogeno isolato. Questo apre nuove prospettive nella sorveglianza integrata dell'AMR, consentendo analisi più complete e accurate dei fenomeni clinici complessi.

Tabella 6.1
Principali differenze tra ML tradizionale e LLM

	<i>Machine Learning</i> tradizionale	<i>Large Language Models</i>
Tipo di dati gestiti	Dati strutturati	Dati strutturati e non strutturati (testi, immagini, genomica)
Feature engineering	Necessario, manuale e specifico per ogni task	Non necessario: il modello apprende autonomamente rappresentazioni complesse
Capacità di generalizzazione	Limitata a compiti specifici	Estesa: un modello può essere riadattato a diversi compiti
Flessibilità	Modello addestrato per uno specifico problema	Modello riutilizzabile su compiti diversi mediante prompting o fine-tuning
Adattabilità	Richiede nuovo addestramento	Possibile rapido riadattamento attraverso prompt o fine-tuning su piccoli set di dati
Capacità multimodale	Limitata o assente	Presente nei modelli più recenti (testo, immagini, dati tabulari)
Scalabilità	Limitata dalla necessità di nuovo training	Elevata: il modello può scalare su compiti e domini diversi

APPLICAZIONI DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE NELLO SVILUPPO DI NUOVI ANTIMICROBICI

L'AI ha mostrato un impatto crescente anche nel *drug discovery*, area particolarmente rilevante per l'AMR per la necessità di sviluppare nuovi composti antimicrobici. Usando approcci di ML supervisionati, addestrati su dataset etichettati di peptidi antimicrobici noti, i ricercatori hanno tentato di generare nuove sequenze di peptidi con proprietà terapeutiche. Tuttavia, questi metodi, seppur innovativi, presentavano diverse limitazioni.

Una criticità importante era la dipendenza da dataset relativamente piccoli ed etichettati, che riducevano la capacità dei modelli di esplorare in modo efficace l'immenso spazio delle sequenze peptidiche possibili. Inoltre, l'apprendimento supervisionato tradizionale tendeva a favorire la generazione di sequenze molto simili a quelle già conosciute, riducendo il grado di innovatività delle strutture molecolari ottenute.

Un progresso determinante è stato rappresentato dallo sviluppo di modelli di intelligenza artificiale basati sull'analisi strutturale delle proteine, come AlphaFold (software il cui inventore ha vinto il Premio Nobel per la Chimica nel 2024), che ha rivoluzionato la capacità di prevedere la struttura tridimensionale delle proteine a partire dalla sola sequenza amminoacidica, ottenendo accuratizie paragonabili a quelle della cristallografia a raggi X. Sebbene il suo obiettivo primario non fosse inizialmente il design di antimicrobici, AlphaFold ha aperto nuove prospettive per il *drug discovery* in generale, consentendo la progettazione di molecole che interagiscono con target biologici proteici complessi, compresi i bersagli legati all'AMR.

Proseguendo lungo questa strada, si è giunti all'impiego diretto degli LLM per il design *de novo* di peptidi antimicrobici. Un esempio emblematico di questa nuova generazione di strumenti è il modello AMP-Designer (*Antimicrobial Peptide-Designer*), recentemente pubblicato. AMP-Designer si basa su un modello linguistico pre-addestrato, denominato AMP-GPT, che è stato addestrato su oltre 600mila sequenze di peptidi naturali provenienti dal database UniProt. AMP-Designer ha dimostrato di poter generare nuove sequenze di peptidi antimicrobici con caratteristiche mirate, come elevata attività antibatterica, bassa tossicità e buona stabilità plasmatica. In particolare, il modello ha prodotto, in soli 11 giorni di elaborazione computazionale, 18 candidati peptidici attivi contro batteri Gram-negativi. Le validazioni in vitro hanno mostrato un tasso di successo del 94,4%, con due candidati – KW13 e AI18 – che hanno dimostrato efficacia significativa sia contro batteri resistenti in colture, sia in modelli murini di polmonite da *Klebsiella pneumoniae* multiresistente. Una delle innovazioni principali di AMP-Designer è la capacità di operare efficacemente anche

in condizioni di scarsità di dati etichettati (*Few-shot Learning*). Ad esempio, è stato possibile progettare AMP attivi contro *Cutibacterium acnes* utilizzando meno di 20 sequenze etichettate, ottenendo candidati con valori di MIC (*Minimale Inhibitory Concentration*) estremamente favorevoli [1].

L'esperienza di AMP-Designer evidenzia come l'integrazione di LLM nel *drug discovery* non solo consenta un'accelerazione drastica dei tempi di sviluppo, ma anche una maggiore esplorazione e diversificazione delle sequenze peptidiche, superando l'annoso compromesso tra novità e validità funzionale. In prospettiva, tali tecnologie potranno contribuire non solo alla scoperta di nuovi antimicrobici, ma anche al design mirato di peptidi con proprietà immunomodulatorie, anti-biofilm o antivirali, aprendo nuovi fronti nella lotta contro l'antimicrobico-resistenza.

AI PER LA SORVEGLIANZA DELL'ANTIMICROBICO-RESISTENZA NEI CONTESTI OSPEDALIERI

Le metodologie tradizionali di sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria basate prevalentemente sulla revisione manuale di cartelle cliniche e dati microbiologici, risultano spesso onerose in termini di risorse, soggette a variabilità tra osservatori e complessivamente inefficienti. Negli ultimi anni, la progressiva digitalizzazione dei dati clinici e lo sviluppo dell'AI hanno aperto nuove prospettive per l'automazione dei processi di sorveglianza. Una recente metanalisi ha confermato che, sebbene l'accuratezza media dei modelli di ML applicati alla sorveglianza delle infezioni sia elevata (AUC media 0,864), le prestazioni variano considerevolmente a seconda del tipo di infezione analizzata. Inoltre, nonostante buoni livelli di accuratezza e specificità, la sensibilità resta un problema critico, riducendo il rischio di sovrastima, ma aumentando quello di sottodiagnosi [2].

L'arrivo degli LLM può ulteriormente trasformare l'approccio alla sorveglianza. L'esperienza recente di integrazione di un sistema basato su ChatGPT, all'interno di un sistema ospedaliero per l'identificazione retrospettiva delle CLABSI (*Central Line-Associated Infections*) ha dimostrato il potenziale di questi strumenti per semplificare e velocizzare le attività di sorveglianza. Il modello ha ottenuto una concordanza del 57,5% rispetto alla revisione manuale parziale, risparmiando tempo: 5 minuti contro i 75 della procedura standard [3].

Una recente revisione sistematica ha sottolineato come, nonostante oltre un decennio di sviluppo, solo una minoranza degli strumenti basati su AI per la sorveglianza delle infezioni è stata realmente testata in pratica clinica [2]. L'adozione rimane ostacolata da sfide di implementazione, incertezza sui reali benefici in termini di riduzione del carico di lavoro e dei costi, e dalla mancanza di solide evidenze di miglioramento degli outcome clinici. Questo vale per i modelli basati su ML, ma ancor di più per i

più recenti LLM. In conclusione, per una integrazione dell'AI nella sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza da patogeni multiresistenti sarà necessario produrre evidenze solide di sicurezza ed efficacia e superare sfide organizzative, regolatorie ed etiche più che tecnologiche.

AI A SUPPORTO DELLE STRATEGIE DI *ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP*

L'adozione di modelli di ML, in particolare attraverso sistemi di supporto decisionale clinico (*Clinical Decision Support Systems* – CDSS), ha mostrato risultati concreti nella promozione di pratiche antibiotiche più appropriate. Alcuni studi hanno documentato miglioramenti nella previsione della resistenza antimicrobica, riduzioni nell'uso inappropriato di antibiotici ad ampio spettro, e una maggiore aderenza alle linee guida cliniche. In particolare, ha consentito di anticipare la transizione da terapia endovenosa a terapia orale e di favorire la de-escalation precoce delle terapie antibiotiche, contribuendo così sia alla sicurezza del paziente sia alla limitazione della pressione selettiva sui microbi [4].

Tuttavia, la recente attenzione si è spostata sull'utilizzo degli LLM per supportare decisioni complesse in ambito infettivologico, come la scelta empirica e mirata della terapia antibiotica. In teoria, gli LLM, grazie alla loro capacità di analizzare e sintetizzare grandi volumi di testi clinici e scientifici, potrebbero ridurre il lavoro dei clinici, offrendo suggerimenti terapeutici basati sulle informazioni più aggiornate e complete. In scenari ideali, un LLM integrato nel *workflow* ospedaliero potrebbe sintetizzare la storia clinica, suggerire opzioni terapeutiche personalizzate e monitorare automaticamente nuovi risultati microbiologici o clinici rilevanti per la gestione dell'antibiotico-terapia.

Nella pratica, tuttavia, gli studi disponibili evidenziano importanti limitazioni. Diversi esperimenti che hanno valutato le capacità di LLM, come GPT-4, di proporre scelte antibiotiche appropriate hanno mostrato risultati disomogenei: mentre in casi semplici il livello di accuratezza è stato soddisfacente, in scenari clinici complessi si sono osservati tassi elevati di errori. In particolare, la gestione di infezioni complicate, come le batteriemie, le endocarditi o le infezioni in pazienti vulnerabili, ha evidenziato criticità nella capacità dei modelli di aderire alle linee guida cliniche consolidate. Inoltre, è stato documentato il fenomeno delle “allucinazioni”, ovvero la generazione da parte del modello di informazioni inesatte o inventate, che in contesti ad alto rischio clinico può avere conseguenze gravi.

La mancanza di standardizzazione nella metodologia di valutazione degli LLM costituisce un ulteriore ostacolo. Attualmente non esistono protocolli condivisi su come costruire i prompt, come valutare la ripetibilità delle risposte, né su quali metriche utilizzare per misurare l'appropriatezza e la sicurezza delle raccomandazioni antibiotiche. Iniziative come il progetto CHART (*Chatbot Assessment Reporting Tool*)

mirano a colmare questo gap proponendo criteri metodologici per la valutazione rigorosa degli strumenti AI destinati al supporto clinico [5].

Un altro nodo cruciale riguarda il bilanciamento tra il beneficio individuale – garantire al singolo paziente una terapia efficace e tempestiva – e il beneficio collettivo – minimizzare l'emergere di resistenze attraverso scelte terapeutiche appropriate su scala di popolazione. Questo doppio livello di responsabilità rende la valutazione delle raccomandazioni degli LLM particolarmente complessa: in alcuni casi, privilegiare la massima sensibilità terapeutica può essere appropriato (es. shock settico), mentre in altri contesti un approccio più prudente potrebbe essere preferibile per limitare l'uso non necessario di antibiotici ad ampio spettro.

In ogni caso, emerge chiaramente che l'adozione di LLM per supportare l'*Antimicrobial Stewardship* non può prescindere da una rigorosa supervisione umana. Gli esperti di malattie infettive, i microbiologi, i farmacisti, gli specialisti in Igiene e medicina preventiva e tutti gli altri attori coinvolti rimangono essenziali per validare, correggere e contestualizzare i suggerimenti generati dai modelli, soprattutto nei casi ad alta complessità clinica. Prima dell'adozione diffusa, sarà necessario sviluppare benchmark specifici per la valutazione dell'accuratezza, della sicurezza e dell'impatto degli LLM in questo contesto [5].

PROSPETTIVE FUTURE E SFIDE NELL'USO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER IL CONTRASTO ALL'AMR

Le opportunità offerte dall'AI in generale e dagli LLM nel contesto dell'AMR sono molteplici e, considerando il ritmo di sviluppo di questa tecnologia, molte delle limitazioni attuali saranno verosimilmente superate a breve termine. Un esempio affascinante in tal senso è rappresentato da una piattaforma, recentemente sviluppata all'università di Sichuan in Cina, che, per predire la resistenza antimicrobica della *Salmonella*, converte dati genomici in un formato testuale analizzabile da un LLM (*SARPLLM*) ottimizzato tramite una tecnica di *quantum computing* [6].

Nel campo dello sviluppo di nuovi antimicrobici, l'abilità di questi modelli di esplorare enormi spazi di sequenze molecolari e di proporre candidati terapeutici con proprietà ottimizzate prometterà di accelerare notevolmente la pipeline di ricerca, contribuendo a colmare il gap critico nella disponibilità di nuove opzioni contro i patogeni resistenti.

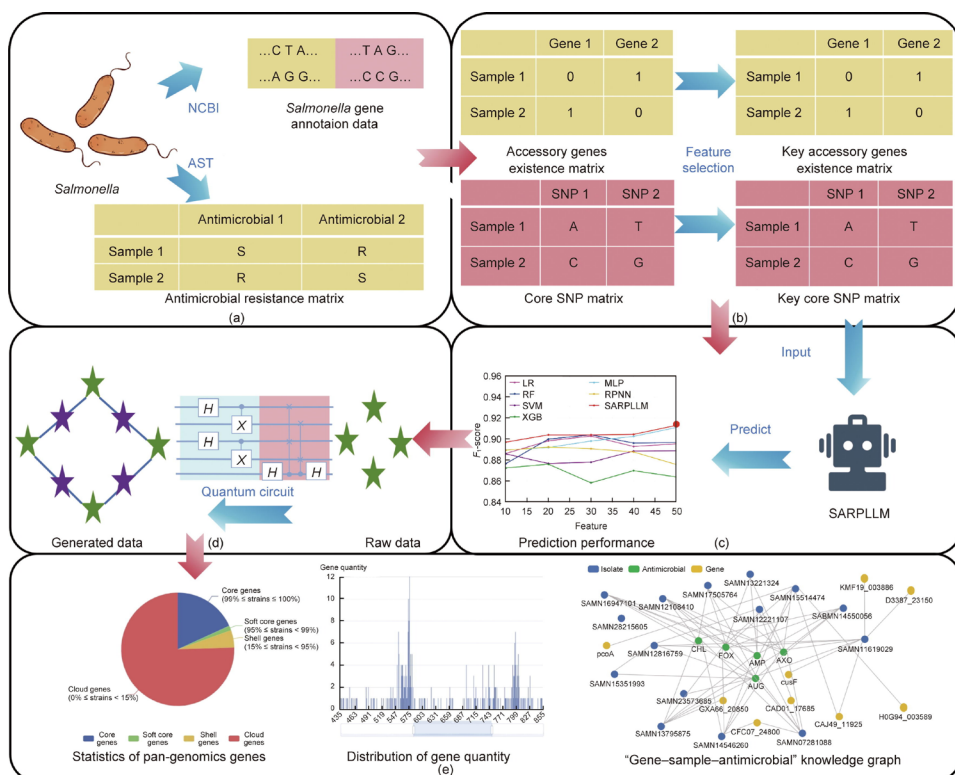
Al contrario, per quanto riguarda l'implementazione clinica quotidiana di strumenti AI a supporto delle decisioni terapeutiche e la sorveglianza epidemiologica, le principali barriere non saranno di natura strettamente tecnica. Le sfide maggiori

deriveranno da questioni legate alla sicurezza, all'affidabilità ed alla chiarezza delle raccomandazioni, alla trasparenza dei modelli e, soprattutto, alla necessità di integrare tali strumenti in ecosistemi clinici complessi, senza compromettere l'autonomia decisionale del medico né la qualità delle cure. Aspetti etici, regolatori e di accettazione culturale da parte degli operatori sanitari emergeranno come fattori determinanti per il successo o il fallimento di queste tecnologie.

Sarà dunque indispensabile investire nello sviluppo di standard rigorosi per la validazione dei modelli, costruire framework di governance adeguati e promuovere programmi formativi volti a fornire ai professionisti sanitari le competenze necessarie per utilizzare criticamente e responsabilmente l'AI. Solo un approccio multidisciplinare, che sappia combinare innovazione tecnologica, rigore scientifico e sensibilità etica, consentirà di sfruttare appieno il potenziale trasformativo dell'intelligenza artificiale nella lotta globale contro l'antimicrobico-resistenza.

Figura 6.1

Schema riassuntivo della piattaforma predittiva per l'identificazione di ceppi di *Salmonella* multiresistenti - Addattato da: *Developing a Predictive Platform for Salmonella Antimicrobial Resistance Based on a Large Language Model and Quantum Computing*. You et al. (2025)



Riferimenti

- [1] Wang M, Zhang X, Wu Z, Hsieh C-Y, Jiang Z, Kang Y, Deng Y, Feng J, Ge J, Wang Y, et al. Discovery of antimicrobial peptides with notable antibacterial potency by an LLM-based foundation model. *Sci Adv* 2025;11:eads8932. doi:10.1126/sciadv.ads8932.
- [2] Cozzolino C, Mao S, Bassan F, Bilato L, Compagno L, Salvò V, Chiusaroli L, Cocchio S, Baldo V. Healing with hierarchy: Are AI-based surveillance systems for healthcare-associated infections ready for clinical practice? A systematic review and meta-analysis. *Artif Intell Med* 2025. doi:10.1016/j.artmed.2025.103137.
- [3] Wu JT, Langford BJ, Shenoy ES, Carey E, Branch-Elliman W. Chatting new territory: large language models for infection surveillance from pilot to deployment. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2025;46:224–226. doi:10.1017/ice.2025.20.
- [4] AlGain S, Marra AR, Kobayashi T, Marra PS, Celeghini PD, Hsieh MK, Shatari MA, Althagafi S, Alayed M, Ranavaya JI, Boodhoo NA, Meade NO, Fu D, Huddleston BS, Salinas JL. Can we rely on artificial intelligence to guide antimicrobial therapy? A systematic literature review. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2025;5:e90. doi:10.1017/ash.2025.47.
- [5] Giacobbe DR, Marelli C, La Manna B, Padua D, Malva A, Guastavino S, Signori A, Mora S, Rosso N, Campi C, Piana M, Murgia Y, Giacomini M, Bassetti M. Advantages and limitations of large language models for antibiotic prescribing and antimicrobial stewardship. *NPJ Antimicrob Resist* 2025;3:14. doi:10.1038/s44259-025-00084-5.
- [6] You Y, Tan K, Jiang Z, Zhang Le. Developing a Predictive Platform for Salmonella Antimicrobial Resistance Based on a Large Language Model and Quantum Computing. *Engineering* 2025. doi:doi.org/10.1016/j.eng.2025.01.013



www.ars.toscana.it