AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA
Città della Salute e della Scienza di Torino

Progetto *Protocollo aziendale carbapenem-sparing nel Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica*

Il progetto si propone di portare ad una riduzione del 15-20% del consumo di carbapenemici nei reparti del Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica in 18 mesi, senza peggiorare la mortalità, applicando un protocollo aziendale carba-sparing che individualizza la terapia antibiotica per gravità clinica e rischio di ESBL/ MDR.

Sintesi del progetto

Voce	Contenuto
Titolo	Protocollo aziendale carbapenem-sparing nel Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica
Proponente	Dott. Luca Scaglione, Direttore del Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica della CDSS di Torino, con il gruppo multidisciplinare di Stewardship antimicrobica aziendale (dr C Silvestre, prof F De Rosa, dr L Scaglione, dr A Curtoni, prof C Costa, dr T Lupia, dr.ssa L Chasseur, dr S Mornese, dr.ssa E Pagano)
Coordinatore del Progetto	Prof. Francesco De Rosa
Direzione Sanitaria	dr.ssa I Raciti - SC Qualità e Risk Management Accreditamento
Gruppo di Lavoro	Un medico di ogni struttura di degenza del Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, referente della S.C. Farmacia Ospedaliera, referente S.C. Microbiologia
Popolazione	Adulti ricoverati nel Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica con sospetta infezione o sepsi
Durata e fasi	18 mesi: 3 di avvio, 12 di applicazione, 3 di valutazione
Obiettivo	Definire una strategia carbapenem-sparing nella terapia antibiotica empirica e mirata delle infezioni da Gram-negativi nell'adulto ospedalizzato. Riduzione del consumo di carbapenemici (espresso in DDD/100 giornate di degenza)
Allineamento	PNCAR 2022–2025, PRCAR 2025 e programmi aziendali di *stewardship antimicrobica*

Razionale e contesto

Il consumo ospedaliero di carbapenemici in Italia è cresciuto del 55,4% tra 2019 e 2024, in direzione opposta al target PNCAR di −10% al 2025 rispetto al 2022 (AIFA, Rapporto antibiotici 2024) [1,2]. Il Nord resta l'area a minor consumo (2,8 DDD/100 giornate di degenza contro 4,8–4,9 di Centro e Sud), ma il trend nazionale è in salita.

Indicatore (Italia, 2024)	Valore	Fonte
K. pneumoniae resistente ai carbapenemi (batteriemie)	24,0% (26,5% nel 2023)	AR-ISS [3]
E. coli resistente alle cefalosporine di 3ª generazione	27,7% (26,7% nel 2023)	AR-ISS [3]
Consumo ospedaliero totale di antibiotici	83,5 DDD/100 gg degenza	AIFA 2024 [1]
Variazione consumo carbapenemici 2023→2024	+10,1%	AIFA 2024 [1]

Nel presidio Molinette della CDSS, nel 2025 le emocolture eseguite all'ingresso e positive per batteri Gram negativi (E. coli, K. pneumoniae) hanno una percentuale di ceppi produttori di ESBL vicina al 25%; nel dipartimento di Medicina la situazione è analoga (SC Microbiologia U e SC Epidemiologia U).
L'uso dei carbapenemici è il principale motore di selezione delle Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE) [4]. Percentuali così elevate di ESBL nei pazienti che si presentano alla CDSS spingono verso un loro uso empirico estensivo, spesso non necessario.

In Piemonte il PRCAR 2025, prorogato al 31/12/2026, richiama i programmi di *antimicrobial stewardship* e il monitoraggio del consumo ospedaliero, senza fissare target aziendali sui carbapenemici (DGR 31-1878 del 24/11/2025) [5].

Con percentuali di ESBL così elevate, è importante avere una strategia di antimicrobial stewardship che permetta di utilizzare i carbapenemici in modo responsabile senza privarne i pazienti che potenzialmente ne possono beneficiare. Il progetto definisce un modello operativo misurabile e replicabile in altre ASR per ridurre il consumo di carbapenemici attraverso una strategia carbapenem-sparing nella terapia antibiotica empirica e mirata delle infezioni da Gram-negativi nell'adulto ospedalizzato. Gli interventi di stewardship mirati ai carbapenemici ne riducono il consumo e, in alcuni setting, l'incidenza di Gram-negativi carbapenem-resistenti [6,7].

Obiettivi

Obiettivo generale.

Definire una strategia carbapenem-sparing nella terapia antibiotica empirica e mirata delle infezioni da Gram-negativi nell'adulto ospedalizzato. Riduzione del consumo di carbapenemici.

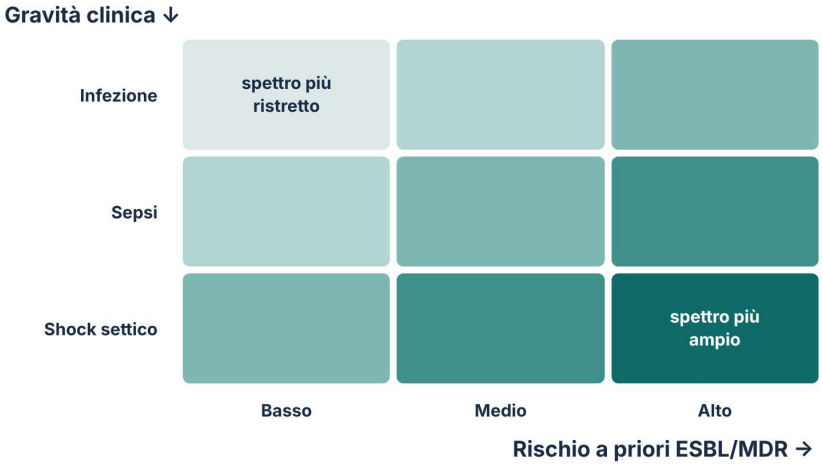
Outcome: Riservare i carbapenemici ai pazienti che ne traggono un beneficio reale, riducendo la pressione selettiva senza compromettere l'adeguatezza della terapia e l'esito clinico.

Obiettivi specifici

1. Ridurre del 15-20% il consumo di carbapenemici (DDD/100 giornate di degenza) nei reparti aderenti rispetto ai 12 mesi pre-intervento.
2. Applicare la stratificazione gravità × rischio ESBL/MDR (score di Tumbarello) in almeno l'80% delle terapie empiriche per sospetta infezione non-CAP.
3. Portare ad almeno il 70% la quota di batteriemie da Gram-negativi con rivalutazione documentata e de-escalation entro 72 ore, quando possibile [8].
4. Riservare le nuove BL/BLI anti-CRE ai germi carbapenem-resistenti e cefepime-enmetazobactam alla terapia mirata di alcuni casi di infezione sostenuta da ESBL.
5. Produrre e aggiornare annualmente l'antibiogramma cumulativo aziendale per timing di acquisizione e area.

Descrizione dell'intervento

L'intervento applica il protocollo aziendale su tre assi: terapia empirica stratificata all'ingresso, de-escalation ed escalation controllata, terapia mirata con sostituzione selettiva dei carbapenemici.



La terapia empirica adeguata precoce è prognostica nella sepsi, ma l'ampiezza di spettro ha un costo ecologico. Una **copertura più ampia** è indispensabile dove il costo di una terapia inadeguata è massimo: shock settico, alto rischio ESBL/MDR (non è accettabile attendere 48 ore per correggere la terapia). Una **copertura più ristretta** è accettabile nel paziente stabile e rischio basso/moderato di ESBL.

1. Terapia empirica stratificata. La scelta incrocia la gravità clinica con il rischio ESBL/MDR stimato con lo score di Tumbarello (**basso** <3, **intermedio** 3–5, **alto** ≥6 oppure pregressa infezione/colonizzazione ESBL nei 12 mesi) [9,10]. La matrice è tarata sull'**antibiogramma cumulativo** basato sugli isolati <48 ore dall'ingresso in DEA del Dipartimento di Medicina, con lo stesso razionale delle linee guida olandesi SWAB 2021 [11,12]. L'utilizzo dell'antibiogramma cumulativo è suggerito dalle più importanti società scientifiche [11,13].

Gli antibiotici selezionati conferiscono una buona efficacia empirica anche nei confronti degli isolati Gram positivi (esclusi ceppi oxacillino-resistenti); vengono forniti suggerimenti specifici per identificare i casi in cui è consigliata la copertura per questi ultimi.

Matrice per paziente non Immunocompromesso, senza CAP entro le 48 ore dall'ingresso (Bozza)			
Quadro clinico	**Rischio ESBL basso**	**Rischio ESBL intermedio**	**Rischio ESBL alto**
Infezione non grave	Ceftriaxone	Ceftriaxone	Pip/tazo ± amikacina (Amikacina se pregressa infez/colonizz ESBL)
Sepsi senza shock	Pip/tazo	Pip/tazo ± amikacina	Pip/tazo + amikacina (Meropenem se pregressa infez/colonizz ESBL o se eGFR<30/AKI)
Sepsi e ipotensione **Shock settico**	Pip/tazo + amikacina (Meropenem se eGFR<30/AKI)	Meropenem	Meropenem + amikacina

Il carbapenemico empirico è riservato allo shock settico a rischio intermedio-alto e alla sepsi con ESBL documentato. L'amikacina, in dose unica giornaliera per massimo 72 ore, funge da "salvagente" empirico al posto del carbapenemico dove è sicuro farlo [14,15].

Nei pazienti **immunocompromessi** (neutropenico ed equiparato; non neutropenico) e in quelli con **infezione ad esordio dopo le 48 ore dal ricovero** si utilizza una matrice analoga (gravità clinica – rischio ESBL) con opportune variazioni delle scelte antibiotiche; la CAP segue un percorso dedicato.

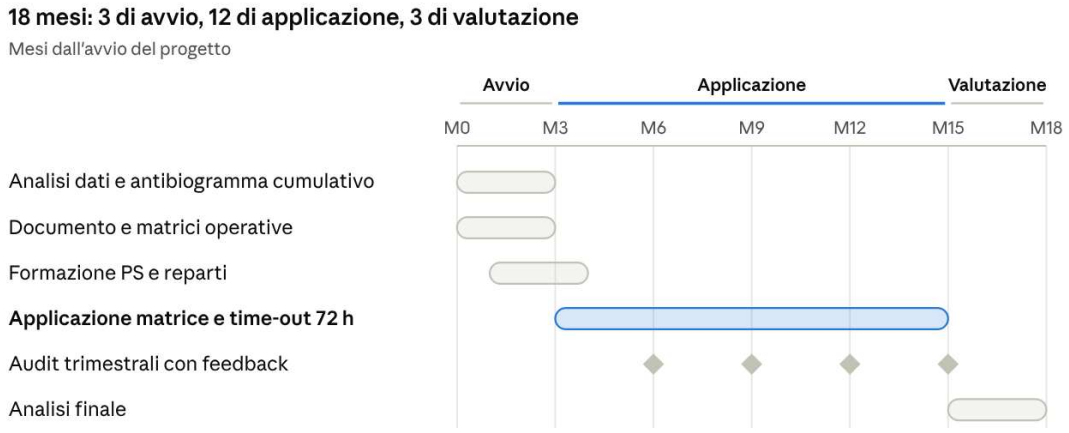
2. De-escalation ed escalation controllata. A 48–72 ore, con identificazione e antibiogramma, si passa alla molecola attiva a spettro più ristretto. Tre regole bloccano l'escalation riflessa al carbapenemico:

- la febbre persistente nel paziente stabile non è da sola indicazione a escalare;
- prima di cambiare terapia si escludono le cause non legate allo spettro (sorgente non drenata, dispositivi, PK/PD, cause non batteriche);
- PCR o PCT in rialzo non giustificano da sole l'escalation.

L'escalation, quando necessaria, è guidata dai dati microbiologici e dall'antibiogramma cumulativo, non dalla cascata ceftriaxone→pip/tazo→meropenem [16].

3. Terapia mirata. Piperacillina/tazobactam non è un'alternativa affidabile nella batteriemia ESBL grave (trial MERINO [17]; coorte Nord Italia [18]). In questi pazienti la prima scelta rimane il carbapenemico [19,20] con la possibilità di utilizzare – su indicazione infettivologica - cefepime-enmetazobactam in una parte dei casi (strategia carba-sparing) con ESBL a origine urinaria o biliare nel paziente stabile-moderato (trial ALLIUM [21]).

Fasi e cronoprogramma



La fase di avvio comprende l'analisi dei dati, l'antibiogramma cumulativo, la stesura del documento e delle matrici operative e la formazione; gli indicatori della sezione successiva sono rilevati ogni trimestre.

Indicatori e monitoraggio

Ogni indicatore è misurato nei 12 mesi pre-intervento (baseline) e poi ogni trimestre, con analisi finale per serie temporale interrotta.

Tipo	Indicatore	Fonte	Target
Esito	Consumo di carbapenemici (DDD/100 gg degenza)	Farmacia	−15–20% vs baseline
Esito	Consumo e spesa delle nuove BL/BLI (DDD, costo per episodio)	Farmacia	Uso solo su indicazione validata
Esito	Incidenza di batteriemie da CRE (per 10.000 gg degenza)	Microbiologia, sorveglianza CPE	Stabile o in calo
Sicurezza	Terapia empirica adeguata rispetto all'antibiogramma	Audit su emocolture positive	Non inferiore alla baseline
Sicurezza	Mortalità a 30 giorni nelle batteriemie da Gram-negativi	Cartella clinica, SDO	Non superiore alla baseline
Processo	Score di Tumbarello documentato in cartella	Audit a campione	≥80%
Processo	De-escalation entro 72 ore nelle batteriemie da Gram-negativi	Audit su emocolture positive	≥70% dei casi eleggibili
Processo	Emocolture eseguite prima della prima dose	PS e reparti	≥90%
Processo	Carbapenemico senza isolamento con motivazione documentata	Audit prospettico con feedback	100%

Risorse, risultati attesi e trasferibilità

Risorse richieste

- Un medico dedicato a tempo parziale (data manager clinico) per audit, raccolta dati e feedback.
- Ore di consulenza infettivologica dedicate al time-out a 72 ore.
- Supporto informatico: estrazione automatica di consumi DDD, emocolture e antibiogramma, e campo strutturato in cartella per score e motivazione del carbapenemico.
- Formazione: incontri per medici di PS e reparti, materiale sintetico (matrice tascabile, flowchart).

Risultati attesi

- Riduzione del consumo di carbapenemici, con contributo al target PNCAR di ≥10%.
- Minore pressione selettiva su CRE e riduzione attesa nel medio periodo delle batteriemie da CRE.
- Uso appropriato e tracciato delle nuove BL/BLI, con contenimento della spesa.
- Antibiogramma cumulativo disponibile come strumento stabile per l'Azienda.

Trasferibilità. Protocollo, matrici, scheda di raccolta dati e indicatori sono adattabili ad altre Aziende piemontesi, previa taratura sul loro antibiogramma cumulativo.

Bibliografia essenziale

Riferimenti scientifici verificati su PubMed; la bibliografia completa è nel protocollo aziendale v4.

1. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale anno 2024. Roma: AIFA; 2025. Sintesi ISS-EpiCentro
2. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022–2025. EpiCentro
3. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza AR-ISS, dati 2024. EpiCentro
4. Corcione S, Lupia T, Maraolo AE, et al. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(6):663-673. doi:10.1097/QCO.0000000000000598
5. Regione Piemonte. DGR n. 31-1878 del 24/11/2025: proroga al 31/12/2026 del PRCAR 2025. BUR Piemonte
6. Álvarez-Marín R, López-Cerero L, Guerrero-Sánchez F, et al. Do specific antimicrobial stewardship interventions have an impact on carbapenem resistance in Gram-negative bacilli? A multicentre quasi-experimental ecological study. J Antimicrob Chemother. 2021;76(7):1928-1936. doi:10.1093/jac/dkab073
7. Son HJ, Bae S, Cho K, et al. Impact of carbapenem-targeted antimicrobial stewardship interventions: an interrupted time-series analysis. J Hosp Infect. 2023;140:132-138. doi:10.1016/j.jhin.2023.07.019
8. Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking how antibiotics are prescribed: incorporating the 4 moments of antibiotic decision making into clinical practice. JAMA. 2019;321(2):139-140. doi:10.1001/jama.2018.19509
9. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3485-3490. doi:10.1128/AAC.00009-11

10. Rottier WC, Bamberg YR, Dorigo-Zetsma JW, et al. Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis. Clin Infect Dis. 2015;60(11):1622-1630. doi:10.1093/cid/civ121
11. Sieswerda E, Bax HI, Hoogerwerf JJ, et al. The 2021 Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guidelines for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults. BMC Infect Dis. 2022;22(1):687. doi:10.1186/s12879-022-07653-3
12. Chang CM, Hsieh MS, Yang CJ, et al. Effects of empiric antibiotic treatment based on hospital cumulative antibiograms in patients with bacteraemic sepsis: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2023;29(6):765-771. doi:10.1016/j.cmi.2023.01.004
13. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-e77. doi:10.1093/cid/ciw118
14. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-e1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337
15. Deelen JWT, Rottier WC, Buiting AGM, et al. Short-course aminoglycosides as adjunctive empirical therapy in patients with Gram-negative bloodstream infection, a cohort study. Clin Microbiol Infect. 2021;27(2):269-275. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.041
16. Teitelbaum D, Elligsen M, Katz K, et al. Introducing the escalation antibiogram: a simple tool to inform changes in empiric antimicrobials in the nonresponding patient. Clin Infect Dis. 2022;75(10):1763-1771. doi:10.1093/cid/ciac256
17. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with E coli or Klebsiella pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. JAMA. 2018;320(10):984-994. doi:10.1001/jama.2018.12163
18. Capsoni N, Bettina M, Bellone B, et al. Empirical piperacillin/tazobactam vs carbapenems to treat bloodstream infections due to ESBL Enterobacterales: a propensity score-matched observational study conducted in an emergency department in Northern Italy. Infect Dis (Lond). 2026;58(5):495-506. doi:10.1080/23744235.2025.2600010
19. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. Clin Infect Dis. 2024. doi:10.1093/cid/ciae403
20. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):521-547. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.025
21. Kaye KS, Belley A, Barth P, et al. Effect of cefepime/enmetazobactam vs piperacillin/tazobactam on clinical cure and microbiological eradication in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. JAMA. 2022;328(13):1304-1314. doi:10.1001/jama.2022.17034