Utilizzo di nuovi antibiotici e isolati microbiologici in ospedale: proposta di indicatori di appropriatezza d'uso

Tommaso Manciulli, Silvia Forni, Guglielmo Arzilli, Fabrizio Gemmi
ARS Toscana

Domanda

Come possiamo tener conto dell'epidemiologia delle resistenze nei singoli ospedali per valutare la qualità dell'uso degli antibiotici?

Contesto della domanda

Il monitoraggio dei consumi antibiotici in ambito ospedaliero è una componente essenziale dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* (AMS) e delle strategie di contrasto all'antibiotico-resistenza, come delineato da WHO e dal Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR 2023-2025). Tradizionalmente a livello regionale o di ospedale, l'indicatore utilizzato a fini di valutazione rapporta le Defined Daily Dose (DDD) di antibiotico alle giornate di degenza complessive. Questo indicatore presenta un rilevante limite metodologico: non considera potenziali differenze tra ospedale sia di *case-mix* sia di epidemiologia microbiologica. Non è infatti corretto assumere che i pazienti ricoverati in ospedali o regioni differenti abbiano lo stesso rischio a priori di infezione da patogeni resistenti. Le strutture a più alta complessità (es. Terapie Intensive, Centri Trapianti) o quelle localizzate in territori caratterizzati da maggior circolazione di specifici germi possono presentare consumi di antibiotici non necessariamente legati a inappropriatezza prescrittiva, ma alla maggiore circolazione di germi resistenti.

L'obiettivo del presente lavoro è proporre una nuova misura di consumo di antibiotici in ambiente ospedaliero che tenga conto del rischio epidemiologico locale e sia in grado di riflettere in modo più affidabile la *stewardship* antibiotica ospedaliera. Negli ultimi anni i batteri multiresistenti sono diventati un problema a livello mondiale, in particolare in Toscana è in corso la diffusione di ceppi produttori di metallo-beta-lattamasi, prodotte tipicamente da batteri Gram negativi fermentanti (principalmente *Enterobacterales*) e non fermentanti (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) la cui proliferazione è favorita dall'uso di carbapenemi. Per combattere la crescente minaccia rappresentata dalla diffusione di questi ceppi multiresistenti sono stati recentemente introdotti nuovi inibitori delle betalattamasi accoppiati a betalattamici (nBL/BLI), tra cui si annoverano il ceftazidime/avibactam, il meropenem/

vaborbactam e l'imipenem/relebactam/cilastatina. Contemporaneamente rimangono di enorme rilievo le resistenze presenti nei batteri Gram positivi, in particolare gli stafilococchi meticillino-resistenti.

Come siamo arrivati alla risposta

Gli indicatori proposti sono orientati rispettivamente verso patogeni Gram-negativi, produttori di betalattamasi a spettro esteso (ESBL/Amp-C), resistenti ai carbapenemi, e Gram-positivi resistenti a meticillina/vancomicina. L'idea è di rapportare i consumi alle sole giornate di degenza dei pazienti in cui sono stati rinvenuti isolati microbiologici con profilo di resistenza documentato nel ricovero corrente o in anamnesi integrando a livello individuale i dati delle SDO ai dati relativi ai referti microbiologici dei pazienti ricoverati. Di seguito sono disponibili le schede tecniche di definizione degli indicatori.

Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram negativi in caso di resistenza ai carbapenemi per 100 giorni di degenza eligibili

Razionale: i carbapenemi (imipenem, meropenem, ertapenem) sono i principali agenti utilizzati nella terapia di infezioni gravi sostenute da germi produttori di AmpC/ESBL e il loro consumo è riconosciuto come indicatore di monitoraggio dell'uso di antibiotici a livello ospedaliero. L'indicatore attuale punta a correlare l'uso dei carbapenemi espresso in DDD con i dati di durata della degenza dei pazienti in cui si hanno isolamenti potenzialmente suscettibili.

Numeratore: Numero di DDD distribuite in reparto per consumo in regime ordinario dei seguenti principi attivi: ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam/cilastatina, ceftolozano/tazobactam

Denominatore: Numero di giornate di degenza eligibili: ricoveri ordinari di durata >1 giorno in pazienti con isolamento di un patogeno Gram negativo con resistenza a carbapeneme e non-resistenza ad un Beta-lattamico/Inibitore delle beta-lattamasi (nBL/BLI).

Nota Metodologica:

- Vengono considerati tutti gli isolamenti effettuati da pazienti ricoverati, durante il ricovero o nell'anno precedente. Sono inclusi patogeni Gram negativi (vedi lista) isolati da qualsiasi materiale con resistenza ad almeno un carbapeneme e non-resistenza a nBL/BLI (ceftazidime/avibactam , meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam/cilastatina, ceftolozano/tazobactam).
- Nel caso di isolamenti in cui non è disponibile l'informazione relativa alla resistenza a nBL/BLI tale dato è stato imputato con un modello di regressione statistica
- Se è presente almeno un isolamento durante la degenza viene considerato il primo esame microbiologico positivo effettuato durante la degenza, con precedenza a emocolture. Nel caso di isolamenti solo da materiali diversi da emocoltura le giornate di degenza sono considerate solo se è presente in ricovero la diagnosi di infezione (principale o secondaria).
- Se sono presenti isolamenti esclusivamente nell'anno precedente al ricovero, viene considerato l'ultimo esame microbiologico in ordine temporale. Le relative giornate di degenza sono considerate se presente almeno una diagnosi di infezione (principale o secondaria).
  Un ricovero ordinario di durata maggiore di un giorno viene considerato eligibile se è associato ad un isolamento tra quelli selezionati. Sono esclusi dall'analisi i presidi ospedalieri pubblici con una dotazione di posti letto inferiore a 100 (escluso Meyer e ospedali monospecialistici)

Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso/Amp-C per 100 giorni di degenza eligibili

Razionale: le betalattamasi a spettro esteso (ESBL/Amp-C) rappresentano uno dei maggiori problemi quando si considera il tema della AMR. L'indicatore vuole proporre una metodica di sorveglianza di una categoria di resistenza attualmente non sottoposta a sorveglianza sistematica a livello regionale, incrociando dati da antibiogrammi definitivi e utilizzo dei carbapenemi, molecole principalmente usate per trattare batteri produttori di betalattamasi a spettro esteso.

Numeratore: Numero di DDD distribuite in reparto per consumo in regime ordinario dei seguenti principi attivi: meropenem, ertapenem, imipenem/cilastatina.

Denominatore: Numero di giornate di degenza eligibili: ricoveri ordinari di durata >1 giorno in pazienti con isolamento di un patogeno Gram negativo con resistenza alle cefalosporine di III/IV generazione (ceftriaxone, cefotaxime, cefepime) oppure a piperacillina/tazobactam e non-resistenza ai carbapenemi.

Nota Metodologica:

- Vengono considerati tutti gli isolamenti effettuati da pazienti ricoverati, durante il ricovero o nell'anno precedente. Sono inclusi patogeni Gram negativi (vedi lista) isolati da qualsiasi materiale con resistenza ad almeno uno tra cefalosporine di III/IV generazione (ceftriaxone, cefotaxime, cefepime) oppure a piperacillina/tazobactam e non-resistenza a carbapenemi (meropenem, ertapenem, imipenem/cilastatina).
- Se è presente almeno un isolamento durante la degenza viene considerato il primo esame microbiologico positivo effettuato durante la degenza, con precedenza a emocolture. Nel caso di isolamenti solo da materiali diversi da emocoltura le giornate di degenza sono considerate solo se è presente in ricovero la diagnosi di infezione (principale o secondaria).
- Se sono presenti isolamenti esclusivamente nell'anno precedente al ricovero, viene considerato l'ultimo esame microbiologico in ordine temporale. Le relative giornate di degenza sono considerate se presente almeno una diagnosi di infezione (principale o secondaria).
  Un ricovero ordinario di durata maggiore di un giorno viene considerato eligibile se è associato ad un isolamento tra quelli selezionati. Sono esclusi dall'analisi i presidi ospedalieri pubblici con una dotazione di posti letto inferiore a 100 (escluso Meyer e ospedali monospecialistici).

Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram positivi resistenti alle penicilline anti-Stafilococciche o Enterococciche e alla vancomicina per 100 giorni di degenza eligibili

Razionale: gli antibiotici monitorati in questo indicatore raggruppano molecole ad azione anti MRSA e VRE (patogeni attenzionati da OMS per il loro ruolo critico nel contesto dell'AMR tra i Gram positivi) nonché altri patogeni di rilevante interesse clinico. L'indicatore si prova a esplorare un ambito meno osservato nell'ambito della stewardship antibiotica, in quanto i principali monitoraggi avvengono nel contesto delle infezioni da Gram negativi.

Numeratore: Numero di DDD distribuite in reparto per consumo in regime ordinario dei seguenti principi attivi: vancomicina , daptomicina , linezolid, ceftarolina, ceftobiprolo.

Denominatore: Numero di giornate di degenza eligibili: ricoveri ordinari di durata >1 giorno in pazienti con isolamento di un patogeno Gram positivo con i seguenti profili di resistenza:
Stafilococchi oxacillina-R, Enterococchi ampicillina R, Enterococchi Vanco R (VRE), Streptococchi ceftriaxone R, Corynebacterium penicilline R, Corynebacterium Vanco R.

Nota Metodologica:

- Vengono considerati tutti gli isolamenti effettuati da pazienti ricoverati, durante il ricovero o nell'anno precedente. Sono inclusi patogeni Gram positivi (stafilococchi e Corynebacterium, enterococchi e streptococchi) isolati da qualsiasi materiale. Tali isolamenti sono inclusi se presentano resistenza ad oxacillina per gli stafilococchi e Corynebacterium, alla vancomicina per gli enterococchi e a ceftriaxone per gli streptococchi, associata a sensibilità a linezolid, daptomicina o vancomicina (per gli enterococchi si considera la sola sensibilità al linezolid). Si considerano anche isolamenti effettuati nell'anno precedente limitatamente a MRSA e VRE.
- Se è presente almeno un isolamento durante la degenza viene considerato il primo esame microbiologico positivo effettuato durante la degenza, con precedenza a emocolture. Nel caso di isolamenti da materiali diversi da emocoltura le giornate di degenza sono considerate solo se è presente in ricovero la diagnosi di infezione (principale o secondaria).
- Se sono presenti isolamenti esclusivamente nell'anno precedente al ricovero, viene considerato l'ultimo esame microbiologico in ordine temporale. Le relative giornate di degenza sono considerate se presente almeno una diagnosi di infezione (principale o secondaria).
  Un ricovero ordinario di durata maggiore di un giorno viene considerato eligibile se è associato ad un isolamento tra quelli selezionati. Sono esclusi dall'analisi i presidi ospedalieri pubblici con una dotazione di posti letto inferiore a 100 (escluso Meyer e ospedali monospecialistici).

In assenza di un gold standard in grado di misurare effettivamente la validità delle iniziative di AMS, gli indicatori sono stati valutati in termini di validità e affidabilità. La validità, ossia la capacità dell'indicatore di misurare il fenomeno teorico di interesse, è stata valutata confrontando gli indicatori proposti con quello convenzionale, ovvero rapportato alle 100 giornate di degenza complessive, mediante correlazione di Spearman e Mean Absolute Rank Shift (MARS). È stato inoltre valutato se l'utilizzo di un denominatore più specifico fosse associato a una maggiore variabilità temporale e a una minore affidabilità nella discriminazione tra ospedali, mediante l'Intraclass Correlation Coefficient (ICC). Infine è stata valutata la presenza di bias imputabile a differenti pratiche di campionamento o di screening (testing bias) tra le strutture attraverso la correlazione tra il nuovo indicatore e l'incidenza di infezioni del torrente ematico complessive.

Tutti e tre gli indicatori presentano dei limiti metodologici. Da un lato, in Regione Toscana è presente un programma di sorveglianza per le colonizzazioni rettali da germi multiresistenti che raccoglie i dati su tamponi rettali. Il programma ricerca la presenza di carbapenemasi e di enterococchi vancomicino-resistenti (VRE). La presenza di colonizzazione è spesso utilizzata dai prescrittori per decidere l'impostazione di una terapia empirico-ragionata, e pertanto l'inclusione di questi dati potrebbe avere un ruolo nel raffinare la nostra analisi. I dati non sono tuttavia attualmente disponibili nei flussi dati ARS. Inoltre, un'analisi più raffinata dovrebbe basarsi sulla quantità di antibiotici effettivamente somministrata, mentre i flussi dati ARS consentono di osservare le quantità dispensate ai reperti/presidi ospedalieri analizzati. L'altro limite è legato alla mancanza di possibilità, per ragioni di mancanza di dati, di eseguire un match tra problematica clinica, tipo di campione analizzato e antibiotico prescritto. Un ulteriore limite è sicuramente rappresentato dall'inclusione dei soli ricoveri con una categoria diagnostica in SDO relativa a infezione. Non possiamo escludere, infatti, che in alcuni ricoveri sia stata erogata terapia antibiotica senza che venisse poi codificato un episodio infettivo in SDO. Tuttavia, riteniamo che l'effetto di questi potenziali fattori confondenti sia uniforme su tutta la casistica analizzata, il che ne limiterebbe l'impatto sulla validità degli indicatori.

Nel 2025, la quota di giornate di degenza elegibili è risultata limitata e variabile tra gli ospedali, con valori mediani dell'1,3%, 4,6% e 4,7% rispettivamente per i tre indicatori (**Tabella 1**). Di conseguenza, gli indicatori rapportati alle giornate elegibili assumono valori sostanzialmente differenti rispetto a quelli convenzionali, ovvero rapportati a tutti.

Per gli antibiotici anti-Gram negativi in caso di resistenza ai carbapenemi, il nuovo indicatore ha mostrato un'elevata correlazione con quello convenzionale (p=0,931) e una limitata modifica della graduatoria degli ospedali (MARS=1,73), pur presentando una minore affidabilità temporale (ICC 0,54 vs 0,70).

Per gli antibiotici anti-Gram negativi attivi nei confronti di produttori di ESBL/Amp-C, la correlazione è risultata moderata (p=0,632) e la graduatoria ospedaliera ha subito modifiche non trascurabili (MARS=4,17); l'affidabilità temporale dell'indicatore basato sulle giornate eligibili è risultata lievemente inferiore (ICC 0,65 vs 0,76).

Per gli antibiotici anti-Gram positivi resistenti, la concordanza tra indicatore convenzionale e nuovo indicatore è risultata modesta (p=0,420), con il maggiore cambiamento nella graduatoria degli ospedali (MARS=5,91). In questo caso, l'indicatore basato sulle giornate eligibili ha mostrato un'affidabilità temporale superiore a quella dell'indicatore convenzionale (ICC 0,76 vs 0,69).

Nel complesso, l'impatto del denominatore epidemiologicamente specifico differisce tra le classi di antibiotici. La sua introduzione modifica poco la classificazione degli ospedali per il primo indicatore, mentre produce informazioni sostanzialmente diverse per il secondo e, soprattutto, per il terzo indicatore, senza associarsi uniformemente a una riduzione dell'affidabilità.

Tabella 1
Caratteristiche degli indicatori considerati, anno 2025, Toscana

Indicatore relativo a	antibiotici anti-Gram negativi CARBA-R		antibiotici anti-Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso/Amp-C		antibiotici anti-Gram positivi resistenti alle penicilline anti-Stafilococciche o Enterococciche e alla vancomicina	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR
Ospedali inclusi	23		22		22	
DDD	376,39	[142,49-992,84]	2529,06	[1111,58-4476,26]	6471,79	[1882,58-9089,56]
% GD eligibili	1,3	[1,11-1,84]	4,63	[3,76-5,73]	4,68	[3,28-7,37]
GD totali	84846	[33014-93764]	84792	[31641-93764]	84792	[31641-93764]
GD eligibili	975	[410-1487]	3820	[1547-4523]	4411	[1171-6609]
DDD per 100 GD totali	5,4	[2,8-12,86]	35,7	[26,97-45,47]	79,47	[59,74-108,89]
DDD per 100 GD eligibili	429,68	[209,58-618,59]	768,84	[540,78-1053,69]	1581,34	[1204,13-2373,23]
Rapporto tra indicatore eligibile/totale	77,03	[54,49-89,91]	21,61	[17,45-26,61]	21,37	[13,56-30,47]

DDD: Defined Daily Dose; GD: giornate di degenza;

Tabella 2
Confronto tra indicatori convenzionali (su 100 GD) e nuovi (su 100 GD eligibili), anno 2025, Toscana

Indicatore relativo a	antibiotici anti-Gram negativi CARBA-R	antibiotici anti-Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso/Amp-C	antibiotici anti-Gram positivi resistenti alle penicilline anti-Stafilococciche o Enterococciche e alla vancomicina
Correlazione di Spearman	0,931	0,632	0,393
Mean Absolute Rank Shift (MARS)	1,73	4,17	4,26
Indice di Correlazione Intraclasse:^			
indicatore su 100 GD totali	0,70 (0,54 - 0,82)	0,76 (0,62 - 0,86)	0,69 (0,53 - 0,81)
indicatore su 100 gd eligibili	0,54 (0,36 - 0,71)	0,65 (0,48 - 0,79)	0,76 (0,63 - 0,86)
Correlazione di Spearman tra indicatore nuovo e tasso di BSI	0,0932	-0,1443	0,0751

^ Calcolato sui 5 anni 2020-2026

Figura 1
Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram negativi in caso di resistenza ai carbapenemi per 1000 giorni di degenza elegibili per ospedale, anni 2020-2025, Toscana

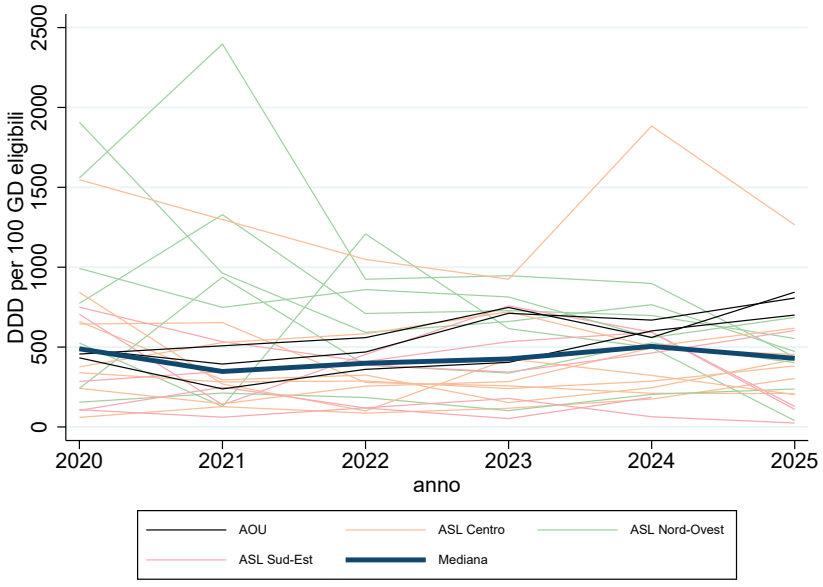


Figura 2
Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso/ Amp-C per 1000 giorni di degenza elegibili per ospedale, anni 2020-2025, Toscana

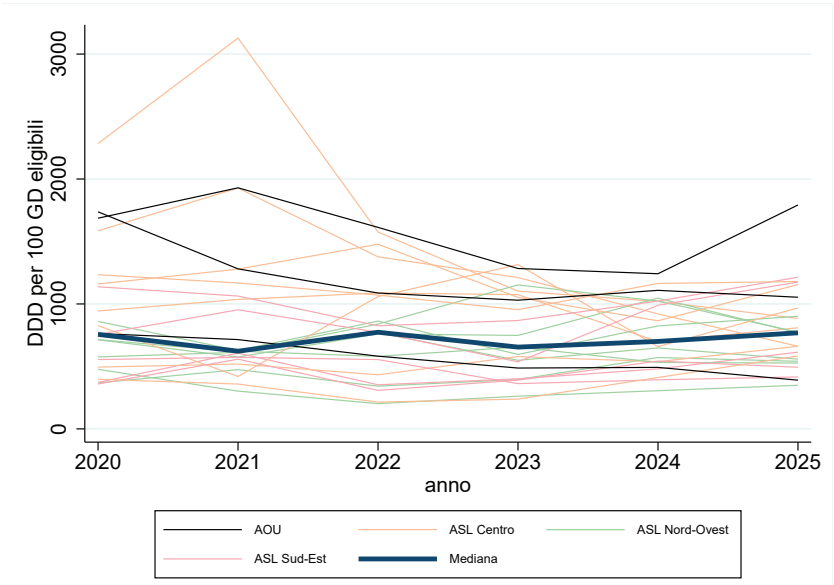
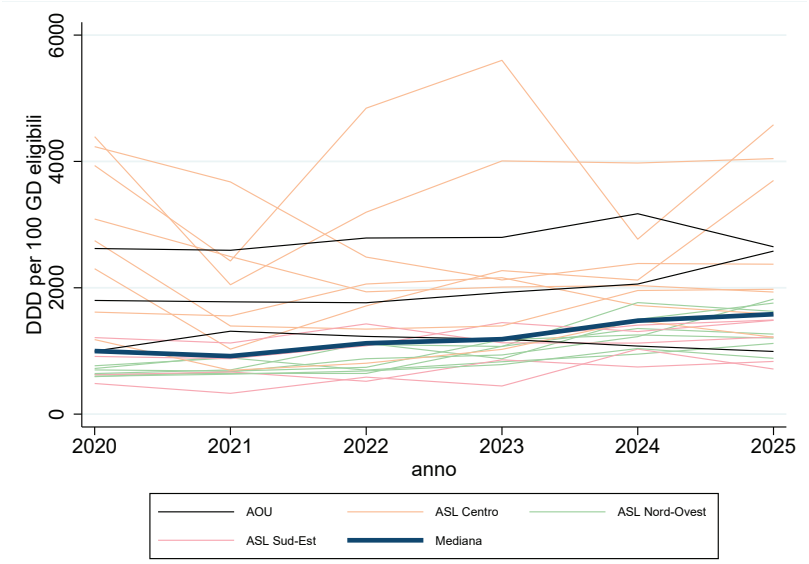


Figura 3
Tasso di utilizzo di antibiotici anti-Gram positivi resistenti alle penicilline anti-Stafilococciche o Enterococciche e alla vancomicina per 100 giorni di degenza eligibili per ospedale, anni 2020-2025, Toscana



Risposta alla domanda

Gli indicatori convenzionali di consumo antibiotico, rapportati a tutte le giornate di degenza, non tengono conto delle differenze tra ospedali nella frequenza di pazienti con infezioni o precedenti isolamenti di microrganismi resistenti. Rapportare il consumo alle giornate di degenza dei pazienti con un profilo microbiologico compatibile con l'impiego degli antibiotici considerati consente di contestualizzare maggiormente il consumo rispetto all'epidemiologia locale. I risultati mostrano che questo approccio può modificare il confronto tra ospedali, soprattutto per alcune classi di antibiotici, mantenendo una buona affidabilità temporale. I nuovi indicatori sviluppati e testati in questo studio possono quindi integrare le misure convenzionali nella valutazione delle attività di *Antimicrobial Stewardship*, fornendo una lettura maggiormente orientata al contesto epidemiologico locale.

Riferimenti bibliografici

[1] World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme, & World Organisation for Animal Health. (2026). Global action plan on antimicrobial resistance 2026–2036. World Health Organization.

[2] Ministero della Salute. (2022). Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025.

[3] World Health Organization (WHO). ATC/DDD Index 2026. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo.

[4] Monnet DL, et al. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe: technical and methodological issues. Euro Surveillance. 2007;12(3):E070322.4.

[5] Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed). L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2024. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2026.

[6] Tavoschi L, Forni S, Porretta A, et al, 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.

Lista dei batteri Gram-negativi:

Achromobacter xylosoxidans, Alcaligenes faecalis, Alcaligenes xylosoxidans, Bacteroides ovatus, Bacteroides vulgatus, Burkholderia cenocepacia, Burkholderia cepacia, Burkholderia gladioli, Burkholderia multivorans, Cedecea lapagei, Chryseobacterium flavum, Chryseobacterium gleum, Chryseobacterium indologenes, Chryseobacterium spp., Citrobacter amalonaticus, Citrobacter braakii, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Cupriavidus gilardii, Cupriavidus pauculus, Delftia acidovorans, Elizabethkingia miricola, Enterobacter spp., Enterobacter asburiae, Enterobacter bugandensis, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Hafnia alvei, Klebsiella aerogenes, Klebsiella ornithinolytica, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella spp., Klebsiella variicola, Morganella morganii, Proteus hauseri, Proteus mirabilis, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas lundensis, Pseudomonas putida, Pseudomonas spp., Ralstonia insidiosa, Serratia marcescens, Sphingomonas paucimobilis, Stenotrophomonas maltophilia, Stutzerimonas stutzeri, Phocaeicola vulgatus, Proteus hauseri, Proteus penneri, Providencia rettgeri, Proteus spp., Providencia stuartii, Proteus vulgaris, Pseudomonas alcaligenes, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas lundensis, Pseudomonas luteola, Pseudomonas oleovorans, Pseudomonas oryzihabitans, Pseudomonas putida, Pseudomonas spp., Pseudomonas synxantha, Ralstonia insidiosa, Ralstonia picketti, Ralstonia spp., Salmonella gruppo b, Salmonella spp., Serratia liquefaciens, Serratia spp., Sphingomonas paucimobilis, Stenotrophomonas acidaminiphila, Stenotrophomonas maltophilia, Stenotrophomonas spp.