



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità


Regione Toscana



L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2022

Documenti
ARS Toscana

giugno
2023 **121**



**L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA
E L'USO DI ANTIBIOTICI
IN TOSCANA NEL 2022**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Lucia Turco

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 2022

A cura di

Silvia Forni¹, Fabrizio Gemmi¹

Autori

Simona Barnini²

Alessandro Bartoloni³

Guglielmo Bonaccorsi⁴

Giacomo Galletti¹

Elisabetta Mantengoli⁵

Valentina Petrini³

Luigi Pisano⁶

Lorenzo Stacchini⁷

1 Agenzia regionale di sanità della Toscana, Osservatorio per la Qualità e l'equità

2 Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

3 Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica

4 Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Scienze della salute

5 Azienda ospedaliero-universitaria Careggi; Regione Toscana, Direz. Sanità, welfare e coesione sociale

6 Azienda USL Toscana Centro

7 Università degli Studi di Firenze, Scuola di specializzazione in Igiene e medicina preventiva

Si ringrazia la Rete SMART – Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana:

Gian Maria Rossolini (AOU Careggi), Tommaso Giani (AOU Careggi), Maria Grazia Cusi (AOU Senese, SIM sez. Toscana), Stefania Cresti (AOU Senese), Simona Barnini (AOU Pisana), Mauro Pistello (AOU Pisana), Maria Nardone (ASL Tosc. Nord-ovest), Domenico Salamone (ASL Tosc. Nord-ovest), Patrizia Petricci (ASL Tosc. Nord-ovest), Patrizia Isola (ASL Tosc. Nord-ovest), Loria Bianchi (ASL Tosc. Centro), Tamara Brunelli (ASL Tosc. Centro), Carlotta Dodi (ASL Tosc. Centro), Annunziata Rebuffat (ASL Tosc. Sud-est), Tiziana Batignani (ASL Tosc. Sud-est), Eva Parisio (ASL Tosc. Sud-est), Silvia Valentini (ASL Tosc. Sud-est), Patrizia Pecile (Amcli sez. Toscana), Silvia Forni (ARS Toscana), Simone Bartolacci (ARS Toscana), Rachele Capocchi (ARS Toscana), Fabrizio Gemmi (ARS Toscana), Barbara Covello (Estar)

Layout, editing e impaginazione

Elena Marchini, Caterina Baldocchi, Silvia Fallani, Barbara Meoni

ARS Toscana, Direzione, PO Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 7
IL DOCUMENTO IN SINTESI	9
PARTE I – LA TOSCANA NEL 2022	
1. PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA IN TOSCANA (Gemmi F, Forni S)	21
2. SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI (Mantengoli E, Gemmi F, Forni S)	45
3. CONSUMO DI ANTIBIOTICI E APPROPRIATEZZA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE AWaRE (Stacchini L, Bonaccorsi G, Gemmi F, Forni S)	55
PARTE II – UNO SGUARDO PIÙ LONTANO	
1. IL DITO A FORMA DI PILLOLA E LA LUNA FORMATO ONE HEALTH (Galletti G)	79
2. VIAGGI INTERNAZIONALI E ANTIBIOTICO-RESISTENZA (Gemmi F)	87
3. ANTIBIOTICO-RESISTENZA E MOVIMENTI DELLE POPOLAZIONI (Bartoloni A)	99
4. <i>CORYNEBACTERIUM</i> , UN GENERE GENEROSO DI VARIETÀ: DALLA DIFTERITE ALL'INFEZIONE DISSEMINATA ALLA COABITAZIONE CON L'UOMO E GLI ANIMALI, CON TANTE SFUMATURE DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA (Barnini S)	107
5. ANTIBIOTICO-RESISTENZE E INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE (Pisano L)	117

INTRODUZIONE

One Health - OH! OH risuona nei discorsi di chiunque si sforzi di esercitare un pensiero sistemico. Comprendere le relazioni che determinano la situazione attuale, tenere il ritmo, guardare allo scenario del 2050 (quando i morti nel mondo per infezioni non trattabili potranno essere 10 milioni ogni anno^{1,2}) come a un futuro non lontano; mancano solo 27 anni, oggi nasce un bambino che sarà già un medico nel 2050: come riuscirà a curare i propri malati?

*Dum Romae consulitur, Saguntum expugnatur*³.

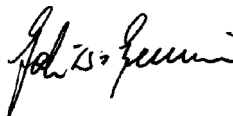
OH non diventi un alibi per non attivarci adesso: stiamo facendo tutto il possibile? Ovvero, facciamo la scelta giusta ogni volta che è possibile scegliere?

OH deve porre una meta ogni giorno, non solo traguardi a lungo termine, che saranno facilmente sconvolti da emergenze zoonotiche, da spostamenti delle persone, da cambiamenti ambientali. OH in ogni decisione, per poter misurare i risultati delle nostre azioni e delle politiche attuate: capire se stiamo facendo bene, benino, male o nulla è di fondamentale importanza.

Questo rapporto sorveglia la materia dell'antimicrobico-resistenza nella nostra regione, impegnata in quest'azione da un decennio: la situazione si modifica di anno in anno. Curare i pazienti con un'infezione critica, oggi, è più facile o più difficile di alcuni anni or sono? Usiamo bene i farmaci che abbiamo a disposizione? Quanto incide tutto questo sulla circolazione dei microrganismi resistenti?

E poi, manteniamo lo sguardo sul mondo, sui movimenti dei popoli, e sulle malattie emergenti, ricordando che *“non esiste salute pubblica senza salute del pianeta”*⁴.

Fabrizio Gemmi
coordinatore Osservatorio per la Qualità e l'equità
ARS Toscana



Riferimenti bibliografici

- 1 O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: Review on Antimicrobial Resistance; 2014.
- 2 United Nations Environment Programme (2023). Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. Geneva.
- 3 Tito Livio, Storie, XXI, 7, 1.
- 4 The Lancet Public Health. No public health without planetary health. Lancet Public Health. 2022 Apr;7(4):e291. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00068-8.

IL DOCUMENTO IN SINTESI

PARTE I – LA TOSCANA NEL 2022

PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA IN TOSCANA

La rete Smart (Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana) dei laboratori di Microbiologia clinica della regione ha raccolto 9.465 emocolture e 87.241 urinocolture nel 2022: rispetto al 2021 gli isolati da emocoltura sono aumentati del 5%, e quelli da urinocoltura del 13%, l'aumento è consistente anche rispetto agli anni precedenti la pandemia. L'aumento degli esami positivi con identificazione dei microrganismi potrebbe essere l'effetto di un miglioramento dell'attenzione alla determinazione eziologica, fondamentale elemento per la qualità della cura.

Nelle **emocolture**, nel 35,6% dei casi è stato isolato un batterio Gram positivo, nel 55,1% un Gram negativo e nel 9,3% una *Candida*. *Escherichia coli* è la specie più frequente (27,2% dei casi); tra le specie monitorate, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Candida* mostrano un aumento del numero di isolamenti; *Streptococcus pneumoniae* aveva mostrato una riduzione nel numero degli isolati dal sangue nel 2020 e nel 2021 rispetto agli anni precedenti, probabilmente come effetto indiretto delle misure di contenimento del contagio attuate in corso di pandemia, e nel 2022 si mostra stabile. Gli isolamenti di *Enterococcus faecalis* e di *Acinetobacter* sono diminuiti di numero rispetto al 2021.

Nelle **urinocolture** le specie isolate più frequentemente sono *E. coli* (51,6%), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Proteus mirabilis*.

Tra i batteri Gram positivi, il trend di diminuzione della **meticillino-resistenza** in *Staphylococcus aureus* (MRSA) iniziato nel 2015 in Toscana continua anche per il 2022; la percentuale attuale è 22,4% contro il 30% dell'Italia nel suo insieme (ultimo dato disponibile, 2021). Meno dello 0,1% degli isolati di *S. aureus* in Toscana risultano resistenti alla **vancomicina**.

Per contro, restando nei Gram positivi, la resistenza alla **vancomicina** in *Enterococcus faecium* (VRE) risulta in notevole aumento rispetto agli anni precedenti (29,4% nel 2022; 16% nel 2021) in Toscana. In Italia la percentuale di VRE era 28,2% (2021), con un trend in aumento.

Dal 2015 al 2021, in Italia le percentuali di isolati di *Streptococcus pneumoniae* resistenti alla **penicillina** (5%) e all'**eritromicina** (24%), sono rimaste stabili. In Toscana (2022) risulta resistente alla penicillina nel 7% dei casi, in diminuzione negli

ultimi tre anni, e all'eritromicina nel 20% (forte riduzione rispetto al 2021 – 37,5% e al 2020 – 30,3%).

Tra i Gram negativi, la percentuale di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai **carbapenemi** risulta inferiore alla media nazionale (26,7% nel 2021, trend in calo) con un andamento in diminuzione dal 2017 al 2022 (18%).

La resistenza alle **cefalosporine di III generazione** (61,2% nel 2022) risulta stabile rispetto agli anni precedenti.

Per *Escherichia coli* la resistenza ai **fluorochinoloni** in Toscana continua a essere presente nel 30,1% delle emocolture e nel 25,6% delle urinocolture nel 2022, con un trend in diminuzione (45,8% nel 2019); anche per l'Italia il trend appare in riduzione dal 2017 (nel 2021 il dato era 32,5%). Tuttavia, la percentuale di *E. coli* multiresistente (**MDR**) nelle emocolture mostra una riduzione in Toscana nel 2022 (8,3%; era 11,2% nel 2021 e 10,2% nel 2020), dato sostanzialmente in linea con quello nazionale.

In *Pseudomonas aeruginosa* la resistenza ai **carbapenemi** risulta più elevata in Toscana nel 2022 (14%) rispetto agli anni precedenti. Questo dato è sostanzialmente in linea con il valore nazionale del 2021 (16,4% con trend in crescita). Anche la multiresistenza (**MDR**) è in aumento in Toscana attestandosi al 9,6% dei casi, dato leggermente inferiore al nazionale del 2021.

Acinetobacter mostra percentuali di resistenza ai **carbapenemi** in riduzione (55,3% nel 2022), dopo il picco di 82,9% del 2021; il valore nazionale nel 2021 era 86,9%.

Nel 14% dei casi le *Candida* isolate in Toscana risultano resistenti al fluconazolo, nel 10% al voriconazolo, nel 2% a caspofungina e micafungina, nell'1% a amfotericina B e anidulafungina.

SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI

In Toscana nel 2022 sono stati segnalati 240 casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) con un'incidenza pari a 6,5 casi ogni 100.000 residenti in diminuzione rispetto all'anno precedente (nel 2021 il tasso era stato 7,01 per 100.000). Per l'Italia, complessivamente, nel 2021 il tasso era 3,3 su 100.000 residenti (valore standardizzato per sesso ed età).

La distribuzione non è omogenea nella nostra regione, nel 2022 si registra un'incidenza di 10,6 su 100.000 residenti per l'Area vasta Nord-ovest (13/100.000 nel 2021) e di 5,2 (4,7 nel 2021) e 2,8 (2,3 nel 2021), rispettivamente, nelle Aree vaste Centro e Sud-est. La grande maggioranza delle batteriemie CRE è causata da *K. pneumoniae* (95%) e solo 12 casi da *E. coli* (5%). Il 64% dei casi segnalati è di sesso maschile (64%), l'età mediana è stata pari a 74,4 anni.

Il 72,4% dei casi era stato ospedalizzato nell'anno precedente ed il 94,2% era stato sottoposto a terapia antibiotica nei sei mesi precedenti. Inoltre, nei 6 mesi precedenti l'isolamento, il 67,8% aveva avuto necessità di un catetere venoso centrale e l'88% di uno urinario, quasi la metà era passato da una terapia intensiva o era stato sottoposto a ventilazione e un terzo aveva subito un intervento chirurgico.

Nell'89,2% dei casi è stato identificato il tipo di carbapenemasi: l'enzima è stato caratterizzato mediante test genotipico, da solo o in associazione con il fenotipo. Nel 49,6% dei casi erano metallo beta-lattamasi, principalmente di tipo New-Delhi (NDM), da sola o in combinazione con un secondo enzima, e nel 40,5% carbapenemasi di tipo KPC. Sono stati identificati 4 ceppi produttori di OXA-48. Nel 2,3% degli isolati è stata riportata la presenza contemporanea di due diverse carbapenemasi. Negli ospedali dell'Area vasta Nord-ovest, nell'81% dei casi, è prodotto un NDM, nelle altre Aree vaste sono più frequenti le KPC. A livello nazionale, carbapenemasi di tipo NDM è stata individuata in 9 regioni, prevalentemente in Toscana e Puglia.

CONSUMO DI ANTIBIOTICI E APPROPRIATEZZA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE AWARE

Prima della pandemia, in Toscana il consumo di antibiotici mostrava un andamento in diminuzione, soprattutto a livello territoriale (15,7 DDD*1.000 abitanti/die nel 2019), mentre la componente ospedaliera risultava sostanzialmente stabile (1,6 DDD*1.000 abitanti/die nel 2019).

Nei due anni pandemici 2020 e 2021 si è osservato un forte calo nei consumi, più netto in ambito territoriale (11,2 nel 2020; 10,5 nel 2021) ma presente anche in ospedale (1,3 nel 2020 e 2021).

Nel 2022, il consumo di antibiotici sistemici è tornato a crescere (14,5 DDD*1.000 abitanti/die; 13,1 a domicilio e 1,4 in ospedale).

Applicando modelli di regressione all'andamento dei consumi pre-pandemici nelle tre ASL e per la Toscana, si osserva che i consumi del 2022 sono in linea con quelli attesi nel caso in cui non ci fosse stata la pandemia, cioè siamo in presenza di un continuo trend di diminuzione di impiego degli antibiotici.

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 5,4 nel 2022 - era 11,5 nel 2017; la media europea nel 2021 era 3,7). Inoltre, dal 2017 si è assistito ad un incremento del rapporto tra consumo di amoxicillina e amoxicillina/acido clavulanico, anche se il dato permane molto lontano dalle raccomandazioni internazionali, che suggeriscono una percentuale dell'80%: anche per il 2022 permane un forte sbilanciamento a

favore dell'associazione amoxicillina/acido clavulanico (l'amoxicillina non associata rappresenta solo il 22% delle prescrizioni).

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 53,1% (2022). In nessuna delle tre ASL si raggiunge il livello consigliato di consumo di antibiotici del gruppo Access, cioè il 60%.

A **livello ospedaliero** i dati della Toscana mostrano che le classi di antibiotici più utilizzate nel 2022 sono state le penicilline in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi (22,88 DDD*100 giornate di degenza), seguite da cefalosporine di terza generazione (15,83 DDD*100 giornate di degenza), cefalosporine di prima generazione (5,89 DDD*100 giornate di degenza), i macrolidi (8,38 DDD*100 giornate di degenza).

Tra il 2017 ed il 2022, sebbene ci sia stata una riduzione importante nel consumo totale degli antibiotici, si rileva un aumento relativo del consumo di molecole Watch e una diminuzione di Access. Inoltre, il consumo di antibiotici del gruppo Reserve è aumentato progressivamente in tutta la Toscana tra il 2017 e il 2021 per poi diminuire nel 2022.

Il principio attivo più prescritto in ambito ospedaliero è il ceftriaxone, cefalosporina di III generazione in classe Watch che da sola rappresenta quasi il 20% di tutti gli antibiotici erogati in ospedale. Tra le prime dieci molecole, quattro sono incluse nel gruppo Access e rappresentano il 23% dei consumi ospedalieri; cinque sono incluse nel gruppo Watch e rappresentano il 49,6% degli antibiotici erogati in ospedale; una molecola, la daptomicina, è inclusa nel gruppo Reserve.

Rispetto ad altri Paesi dello spazio economico europeo l'utilizzo di antibiotici Watch è decisamente superiore: per esempio, mentre in Francia il rapporto di consumo di antibiotici Watch in ambito ospedaliero nel 2021 è stato del 36%, in Italia si è attestato al 55% e, nel 2022, in Toscana al 58,68% (nel 2021 la percentuale era del 59,17%, maggiore del dato italiano).

PARTE II – UNO SGUARDO PIÙ LONTANO

L'antimicrobico-resistenza (AMR) è riconosciuta dall'Organizzazione mondiale della sanità tra i principali ambiti che richiedono una visione globale, insieme al controllo delle zoonosi e alla sicurezza alimentare: ma quanto sono sovrapposti questi tre ambiti? E quali altri fattori devono essere considerati per la comprensione del fenomeno?

One Health, approccio integrato e unificante che mira a “equilibrare e ottimizzare in modo sostenibile la salute di persone, animali ed ecosistemi. Riconosce che la salute dell'uomo, degli animali domestici e selvatici, delle piante e dell'ambiente in generale (ecosistemi inclusi) sono strettamente collegati e interdipendenti. L'approccio One Health spinge molteplici settori, discipline e comunità a vari livelli della società a lavorare insieme per promuovere il benessere e affrontare le minacce per la salute e gli ecosistemi, affrontando al tempo stesso la necessità comune di acqua pulita, energia e aria, alimenti sicuri e nutrienti, contrastando il cambiamento climatico e contribuendo allo sviluppo sostenibile” (OMS, 2021).

Determinanti sociali e politici incidono sui livelli di AMR a livello nazionale e continentale: è stato possibile identificare anche in Europa differenti profili, mettendo in relazione i livelli di resistenza antimicrobica con indici demografici, sanitari, di governance (accountability, stabilità politica, efficacia normativa, controllo della corruzione) e di libertà (libertà civili e diritti politici).

I **viaggi internazionali** svolgono un ruolo importante nella diffusione di microrganismi e fattori genetici di resistenza. La pandemia di COVID-19 ha evidenziato la facilità con cui le malattie infettive possono essere diffuse dai viaggiatori. L'aumento dei viaggi verso e tra paesi con sistemi sanitari vulnerabili e infrastrutture sanitarie pubbliche inadeguate potenzia i rischi di diffusione mondiale di AMR.

La maggior parte degli studi sull'AMR nei viaggiatori internazionali esplora la produzione di **beta-lattamasi a spettro esteso (Esbl)** nelle *Enterobacteriaceae* (Esbl-E), anche se lavori più recenti riguardano ulteriori geni di resistenza, come quelli associati alla resistenza ai **carbapenemi** e alla **colistina**. Nel complesso risulta che l'acquisizione di enterobatteri Esbl produttori si verifica in circa il 30% dei viaggiatori internazionali. Gli studi più recenti hanno anche osservato l'acquisizione di *Enterobacterales* produttori di carbapenemasi (CPE) e di quelli con resistenza alla colistina *mcr*-mediata. 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. L'uso di antibiotici, la diarrea dei viaggiatori e la meta del viaggio sono stati frequentemente indicati come **fattori di rischio** per l'acquisizione di microrganismi AMR nei viaggi internazionali. Il **microbioma intestinale** influenza ed è a sua volta influenzato dall'AMR associata

ai viaggi. Esistono prove del fatto che la ricchezza di specie di *Actinobacteria* prima del viaggio riduca il rischio di acquisizione di ESBL durante il viaggio, e lo studio Voyag-R ha rilevato che una maggiore abbondanza di specie di *Prevotella* è correlata alla diarrea durante il viaggio.

Sebbene il problema risulti diffuso su scala globale, **l'AMR grava in modo sproporzionato sui Paesi a basso e medio reddito** (Low- Middle-Income Countries - LMIC). Le regioni con i più alti tassi di mortalità attribuibili all'AMR si ritrovano in Africa e in Asia meridionale, dove questa minaccia rischia di vanificare anni di progressi verso gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile. Entro il 2030 i LMIC potranno perdere più del 5% del loro prodotto interno lordo a causa dell'AMR e, in assenza di interventi rapidi, altri 24 milioni di persone che vivono nei LMIC potranno essere ridotti in una povertà estrema.

Le popolazioni internazionali di **rifugiati e migranti possono essere particolarmente vulnerabili al fenomeno dell'AMR**. Per queste persone, l'affollamento, la scarsa igiene e la mancanza di accesso all'acqua potabile sono prevalenti non solo lungo le rotte migratorie, ma anche nei campi profughi e negli alloggi destinati ai migranti lavoratori. La prevalenza di soggetti portatori di batteri multiresistenti, o infetti da questi microrganismi, risulta elevata tra rifugiati, richiedenti asilo e comunità ad alto numero di migranti: 25,4%, incluso *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) (7,8%) e batteri Gram negativi (27,2%). È stata rilevata una prevalenza maggiore nei rifugiati e nei richiedenti asilo (33%) rispetto ad altri gruppi di migranti (6,6%) e nelle comunità ad alto numero di migranti (33,1%) rispetto ai migranti ospedalizzati (24,3%).

Per quanto riguarda **l'accesso ai farmaci antibiotici** da parte di rifugiati e migranti, questo può essere diverso al variare dei Paesi di accoglienza. In alcuni di questi l'accesso è equiparabile a quello della popolazione ospitante, mentre in altri può seguire canali diversi. Le popolazioni migranti possono incontrare un accesso limitato ai servizi sanitari, sia per barriere sistemiche legate al loro stato giuridico che per barriere informali, come la lingua e le differenze culturali. Lo sviluppo e la diffusione dell'AMR sono favoriti da condizioni di vita e sanitarie che si associano inevitabilmente allo scoppio e al perdurare di **conflitti armati**. Sovraffollamento, strutture sanitarie danneggiate, carenza di farmaci, risorse insufficienti, mancanza di personale qualificato, malnutrizione, scarsi tassi di vaccinazione e sorveglianza inadeguata del consumo di antimicrobici e della diffusione di resistenze batteriche agli antibiotici costituiscono i presupposti ideali per lo sviluppo dell'AMR.

Particolare attenzione va posta all'AMR correlata alle patologie infettive riemergenti, come la **tubercolosi** (TB) e la **difterite**.

L'incidenza della **TB** resistente ai farmaci è aumentata costantemente negli ultimi anni. Secondo il rapporto OMS, nel 2021 si sono verificati circa 450.000 nuovi casi

di TB resistente ai farmaci, che rappresentano circa il 4% dei casi totali. Rifugiati e migranti sono tra le categorie più a rischio di sviluppare la TB a causa delle loro condizioni di vita e del sovraffollamento negli insediamenti che ne aumentano potenzialmente il rischio. I numeri di nuovi casi di TB notificati restano comunque relativamente bassi nelle nazioni del Nord America e dell'Europa occidentale.

L'incidenza della **difterite** è in aumento in Europa, e si è fatta viva nel nostro Paese e in Toscana nel 2022. *Corynebacterium diphtheriae* non ha mostrato sinora resistenze particolari agli antibiotici, salvo tendenze caratteristiche di specifiche regioni geografiche come la resistenza ad eritromicina in Vietnam, tetracicline in Indonesia e rifampicina in Francia, mentre altre specie come *C. ulcerans* e *C. pseudotuberculosis*, che causano infezioni di origine spesso zoonotica, possono essere resistenti a diversi farmaci, inclusa la penicillina. Resistenze a farmaci come daptomicina e cefalosporine risultano in incremento in specie diverse da *C. diphtheriae* e in casi di difterite cutanea, data l'ecologia di questi batteri e la loro associazione con scarse condizioni igieniche, in Paesi con insufficiente copertura vaccinale. I flussi migratori e i conflitti sradicano popolazioni dalle loro sedi e pongono interrogativi sulla sicurezza sanitaria delle popolazioni residenti: qual è il loro livello di protezione, nonostante le vaccinazioni? Uno studio francese rileva una protezione completa in meno del 50% dei soggetti ed assenza completa di protezione in più del 20%. Intanto, la popolazione occidentale invecchia e *C. diphtheriae*, oltre ad arrivare con immigrati e rifugiati, è già presente: per esempio, risulta tra le specie più abbondanti nel microbiota delle infezioni endodontiche. Anche l'immunità nei soggetti vaccinati è rivolta verso la tossina e non verso il batterio.

Le **infezioni sessualmente trasmesse** (IST) rappresentano un vasto gruppo di malattie infettive a eziologia batterica, virale, protozoaria e parassitaria, in costante aumento a livello globale.

Tra tutte le IST batteriche, la gonorrea è sicuramente quella che negli anni ha sviluppato la resistenza agli antibiotici più forte. *Neisseria gonorrhoeae* ha sviluppato resistenza a tutti gli antimicrobici precedentemente utilizzati come trattamenti di prima linea. La maggior parte dei casi confermati di fallimento terapeutico sono stati riscontrati a livello orofaringeo, dove il ceftriaxone, così come altri antibiotici, raggiungono concentrazioni più variabili. Lo sviluppo di antibiotico-resistenze in *N. gonorrhoeae* è favorito dalla terapia empirica usata nella maggior parte delle infezioni urogenitali. Gonococchi con resistenza a penicillina, tetracicline e sulfamidici sono prevalenti in tutto il mondo, per cui nessuno di questi farmaci è ormai accettabile come terapia empirica in nessun Paese. In Europa, il 57% circa delle infezioni gonococciche sono causate da microrganismi resistenti a ciprofloxacina e altri fluorochinoloni: la percentuale è più alta in MSM (64,9%), più bassa nelle donne (39,7%).

Rispetto al gonococco, *Chlamydia trachomatis* sembra sviluppare meno frequentemente resistenza nei confronti degli antibiotici in uso, anche se negli ultimi anni sono aumentate le segnalazioni di fallimento terapeutico con azitromicina, soprattutto nei soggetti di sesso maschile.

Il *Mycoplasma genitalium* sta emergendo come nuovo *superbug* resistente a tutti gli antibiotici disponibili. Per l'assenza di parete cellulare risulta intrinsecamente resistente ai beta-lattamici. Oltre il 40% dei ceppi di *M. genitalium* sono attualmente resistenti ai macrolidi. Il 15-30% circa dei ceppi risulta inoltre resistente al trattamento di seconda scelta, ovvero i fluorochinoloni, in particolare la moxifloxacina.

La sifilide è la sola IST ad eziologia batterica che continua a non porre significativi problemi di resistenza.



PARTE I

LA TOSCANA NEL 2022



CAPITOLO 1

PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA IN TOSCANA

1. PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA IN TOSCANA

Dopo i primi anni della pandemia, durante i quali molti studi hanno dimostrato un aumento generalizzato dei livelli di antibiotico-resistenza, ci aspettiamo un rientro ai livelli precedenti il 2020 per quasi tutte le specie monitorate^{1, 2, 3, 4}.

In Toscana le attività sanitarie sono in larga parte tornate a livelli di erogazione simili agli ultimi anni pre-pandemici. Gli isolati da sangue e da urine sono in aumento costante, dato che potrebbe anche suggerire un miglioramento della sensibilità dei clinici verso le diagnosi eziologiche.

In questo capitolo presentiamo l'andamento del numero di isolati e delle principali resistenze nella nostra regione.

La rete Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana (Smart) nel 2022 ha raccolto 9.465 emocolture e 87.241 urinocolture.

Tabella 1.1
Urinocolture e emocolture, numero di pazienti, episodi e isolati (esclusi i duplicati) - Toscana 2022 - Fonte: Smart

	Pazienti	Isolati
urinocolture	74.609	87.241
emocolture	9.003	9.465

Rispetto agli anni precedenti, sono aumentati sia il numero degli isolati da emocoltura (7.499 nel 2020; 9.015 nel 2021), sia quelli da urinocoltura (58.746 nel 2020; 75.877 nel 2021)⁵.

- 1 de Carvalho Hessel Dias VM, Tuon F, de Jesus Capelo P, Telles JP, Fortaleza CMCB, Pellegrino Baena C. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *J Hosp Infect.* 2022;120:43-47. doi:10.1016/j.jhin.2021.11.011.
- 2 Bongiovanni M, Barilaro G, Zanini U, Giuliani G. Impact of the COVID-19 pandemic on multidrug-resistant hospital-acquired bacterial infections. *J Hosp Infect.* 2022 May;123:191-192. doi: 10.1016/j.jhin.2022.02.015. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35245646; PMCID: PMC8885440.
- 3 Venkatesan P. Antimicrobial use and resistance in England, 2020-21. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):173. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00014-7. PMID: 35092795.
- 4 Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, Dingle TC, Chen JZ, Tyrrell GJ, Ronksley PE, Barkema HW. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022 Mar 7;11(1):45. doi: 10.1186/s13756-022-01085-z. PMID: 35255988; PMCID: PMC8899460.
- 5 La casistica comprende tutte le urinocolture eseguite dai laboratori della rete Smart, per pazienti ricoverati e per utenti esterni.

Tabella 1.2
Microrganismi monitorati

	Gram negativi	Gram positivi	Miceti
Urinocolture	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Acinetobacter spp</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	
Emocolture	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida krusei</i> altre specie

EMOCOLTURE

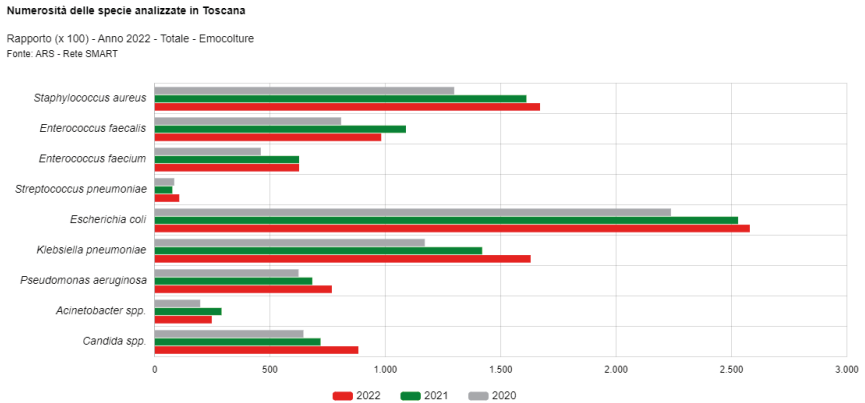
Nel 2022, gli isolamenti di microrganismi oggetto di monitoraggio della rete Smart dal sangue sono stati 9.465, un numero notevolmente aumentato rispetto agli anni precedenti (+4,9% rispetto al 2021).

Nel 35,6% dei casi è stato isolato un Gram positivo, nel 55,1% un Gram negativo e nel 9,3% una *Candida* (Tab. 1.3).

Tabella 1.3
Emocolture, numerosità delle specie sorvegliate - Toscana 2018-2022 - Fonte: ARS - Smart

		2022		2021		2020		2019		2018	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Gram positivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.667	17,6	1.608	18%	1.295	17%	1.312	18%	1.315	17%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	979	10,3	1.086	12%	805	11%	696	9%	740	10%
	<i>Enterococcus faecium</i>	623	6,6	623	7%	457	6%	389	5%	370	5%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	104	1,1	74	1%	82	1%	192	3%	177	2%
Gram negativi	<i>Escherichia coli</i>	2.576	27,2	2.525	28%	2.234	30%	2.503	33%	2.570	34%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.627	17,2	1.416	16%	1.168	16%	1.172	16%	1.050	14%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	765	8,1	680	8%	621	8%	511	7%	516	7%
	<i>Acinetobacter spp.</i>	245	2,6	287	3%	195	3%	170	2%	232	3%
miceti	<i>Candida spp.</i>	880	9,3	716	8%	642	8,6%	541	7%	654	9%
	Totale	9.466		9.015		7.499		7.486		7.624	

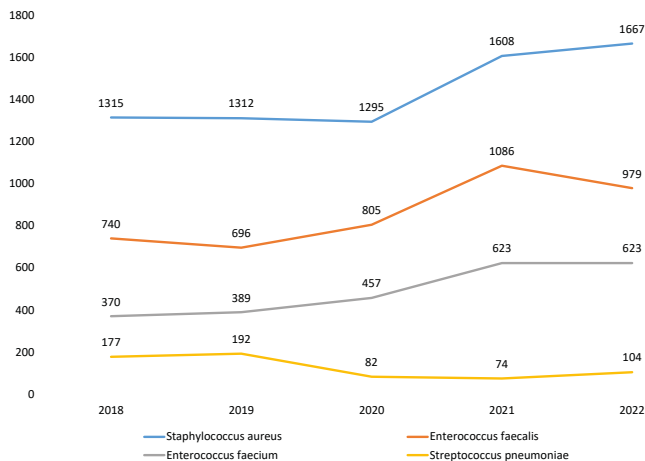
Figura 1.1
Andamento degli isolati da emocoltura - Toscana 2020-2022 - Fonte: ARS - Smart



E. coli è risultata la specie più frequente, con il 27,2% degli isolamenti: il numero di isolati di questa specie è superiore al 2021 e al 2020.

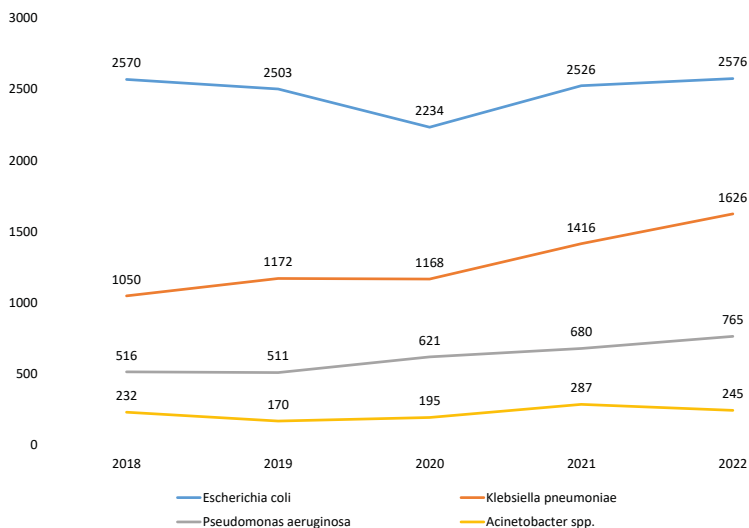
Con l'eccezione degli enterococchi e di *Acinetobacter* (nella maggior parte dei casi *A. baumannii*) risultano aumentati gli isolamenti di tutte le specie monitorate (Figg. 1.2, 1.3). La diminuzione delle batteriemie da *Streptococcus pneumoniae* registrata nel 2020 e 2021 (possibile effetto indiretto delle misure di contenimento del contagio attuate in corso di pandemia⁶).

Figura 1.2
Emocolture, andamento degli isolati di Gram positivi - Toscana 2018-2022 - Fonte: ARS - Smart



6 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. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34216731; PMCID: PMC8245306.

Figura 1.3
Emocolture, andamento degli isolati di Gram negativi - Toscana 2018-2022 - Fonte: ARS - Smart



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

Tabella 1.4
Emocolture, numerosità e tassi/100.000 abitanti delle specie sorvegliate - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart

	specie	2022		2021	
		N	Tasso/100.000	N	Tasso/100.000
Gram positivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.667	45,2	1.608	44,1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	979	26,5	1.086	29,8
	<i>Enterococcus faecium</i>	623	16,9	623	17,1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	104	2,7	74	2,0
Gram negativi	<i>Escherichia coli</i>	2.576	69,7	2.525	69,2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.627	44,0	1.416	38,8
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	765	20,8	680	18,6
	<i>Acinetobacter spp</i>	245	6,6	287	7,9
miceti	<i>Candida spp</i>	880	23,9	716	19,6

Tra le candidi, che mostrano complessivamente un aumento rispetto agli anni precedenti (**Fig. 1.4**), *Candida albicans* rappresenta il 45,6% della casistica (**Tab. 1.5**).

Figura 1.4
Emocolture, andamento degli isolati di *Candida* - Toscana 2018-2022 - Fonte: ARS - Smart

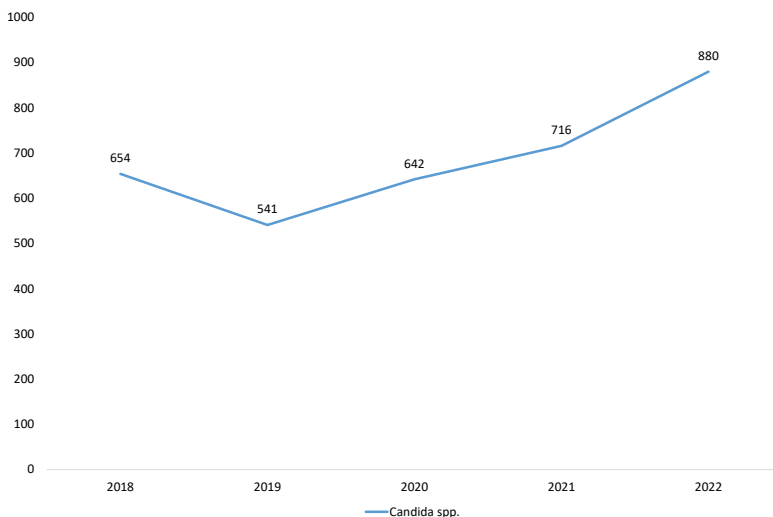


Tabella 1.5
Candidemi - Toscana, anni 2020, 2021 e 2022 - Fonte: ARS - Smart

	2020		2021		2022	
	N	%	N	%	N	%
<i>Candida albicans</i>	326	50,8%	386	53,9%	401	45,6%
<i>Candida parapsilosis</i>	189	29,4%	188	26,3%	295	33,5%
<i>Candida glabrata</i>	58	9,0%	51	7,1%	102	11,6%
<i>Candida tropicalis</i>	42	6,5%	33	4,6%	51	5,8%
<i>Candida krusei</i>	13	2,0%	19	2,7%	15	1,7%
altre specie	14	2,2%	39	5,4%	16	1,8%
Totale	642		716		880	

Le emocolture con isolati polimicrobici costituiscono il 10,8% del totale. La frequenza risulta minore per *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Escherichia coli*, mentre è più alta negli enterococchi, in *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (**Tab. 1.6**).

Tabella 1.6
Emocolture, isolati polimicrobici - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart

tipo	Isolati non ripetuti	Monomicrobici	Polimicrobici	% polimicrobici
Gram positivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.597	70	4,4
	<i>Enterococcus faecalis</i>	806	173	21,5
	<i>Enterococcus faecium</i>	516	107	20,7
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	101	3	3,0
Gram negativi	<i>Escherichia coli</i>	2.409	167	6,9
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.446	181	12,5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	669	96	14,3
	<i>Acinetobacter spp.</i>	202	43	21,3
miceti	<i>Candida spp.</i>	799	81	10,1
Totale		8.545	921	10,8

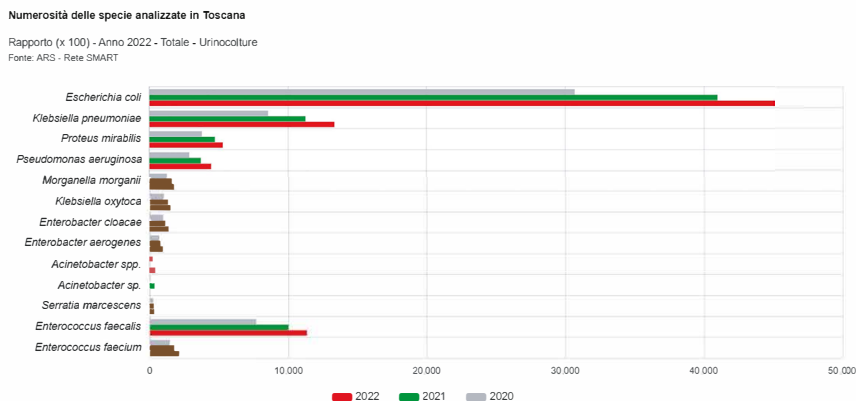
URINOCOLTURE

Nelle urinocolture, le specie isolate più frequentemente sono *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Proteus mirabilis*. 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 (**Tab. 1.7**). *E. coli*, da sola rappresenta il 51,6% degli isolati; complessivamente, le specie Gram negative rappresentano l'84,6% della casistica.

Tabella 1.7
Urinocolture, numerosità delle specie sorvegliate -, Toscana 2018 - 2022 - Fonte: ARS - Smart

	2022		2021		2020		2019		2018	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	45.022	51,6	40.904	53%	30.624	52%	36.991	54%	40.624	56%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13.274	15,2	11.191	14%	8.504	14%	9.623	14%	9.838	13%
<i>Proteus mirabilis</i>	5.236	6	4.667	6%	3.732	6%	4.256	6%	4.389	6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.399	5	3.647	5%	2.827	5%	3.073	5%	3.344	5%
<i>Morganella morganii</i>	1.720	2	1.548	2%	1.215	2%	1.256	2%	1.147	2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1.421	1,6	1.242	2%	954	2%	1.140	2%	1.102	2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1.339	1,5	1.092	1,4%	906	2%	1.043	2%	908	1%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	910	1	752	1,0%	620	1%	760	1%	700	1%
<i>Acinetobacter spp.</i>	352	0,4	308	<1%	197	0%	284	<1%	534	1%
<i>Serratia marcescens</i>	269	0,3	248	<1%	188	0%	191	<1%	232	<1%
<i>Enterococcus faecalis</i>	11.258	12,9	9.934	13%	7.605	13%	8.105	12%	9.012	12%:
<i>Enterococcus faecium</i>	2.041	2,3	1.706	2%	1.374	2,3%	1.226	2,0%	1.163	2%
Totale	87.241		77.239		58.746		67.948		72.993	

Figura 1.5
Andamento degli isolati da urinocoltura - Toscana 2020-2022 - Fonte: ARS - Smart



PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA IN TOSCANA

I paragrafi seguenti mostrano l'andamento dei profili di antibiotico-resistenza in Toscana, ottenuti dalla raccolta dati della rete Smart, a cui partecipano tutti e 13 i laboratori di microbiologia clinica del Servizio sanitario regionale, aggiornati al 2022; al momento della pubblicazione, i confronti con il resto d'Italia e con gli altri Paesi dell'Unione europea sono possibili fino al 2021, e si riferiscono al monitoraggio effettuato dal sistema di sorveglianza dell'Antibiotico-resistenza dell'Istituto superiore di sanità⁷ e al *Surveillance Atlas of Infectious Diseases* dello European Centre for Disease Prevention and Control (Ecdc)⁸.

- **Antibiotico-resistenza in *Staphylococcus aureus***
- **Antibiotico-resistenza in *Streptococcus pneumoniae***
- **Antibiotico-resistenza negli enterococchi**
- **Antibiotico-resistenza negli enterobatteri**
 - **Antibiotico-resistenza in *Klebsiella pneumoniae***
 - **Antibiotico-resistenza in *Escherichia coli***
- **Antibiotico-resistenza in *Pseudomonas aeruginosa***
- **Antibiotico-resistenza in *Acinetobacter***
- **Antimicotico-resistenza nelle infezioni invasive da *Candida***

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**" dalla pagina delle banche dati del sito web ARS Toscana: <https://www.ars.toscana.it/banche-dati/>

- 7 Iacchini S, Pezzotti P, Caramia A, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, Giufrè M, Pantosti A, Maraglino F, Palamara AT, D'Ancona F, Monaco M e il gruppo di lavoro AR-ISS. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-resistenza. Dati 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2022). <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>
- 8 ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC. Consultato in maggio 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>

ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Lo stafilococco aureo 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 2022, in Toscana, lo stafilococco aureo è stato isolato in 1.667 emocolture (tasso di 45,2 /100.000 abitanti); l'aumento di isolamenti rispetto al 2021 è modesto: 59 isolati (+3,7%), ma la crescita dal 2020 corrisponde a 372 isolati (+28,7%).

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

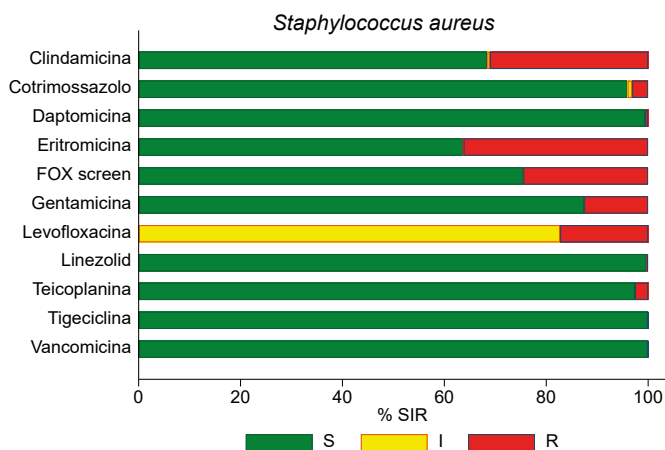
La percentuale di MRSA nell'Unione europea è altamente variabile, da valori tra 0,9 e 2% di Norvegia, Danimarca e Olanda, a percentuali superiori al 25% in Portogallo (25,1%), Italia (30%), Croazia (34,8%), Romania (41%), Grecia (41,9%) e Cipro (42,9%). In Italia l'andamento è in diminuzione dal 2000 (44,3%) al 2021.

In Toscana nel 2022 la percentuale di MRSA⁹ è del 22,4 %, sensibilmente inferiore rispetto all'Italia nel suo insieme, con una netta riduzione dal 2017 (31%).

La resistenza alla vancomicina è <0,1% dei casi.

Rispetto all'anno precedente, la resistenza all'eritromicina si è stabilizzata al valore del 36% (era 38% nel 2020).

Figura 1.6
Profilo di resistenza di *Staphylococcus aureus* nelle emocolture - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart



⁹ 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.

ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

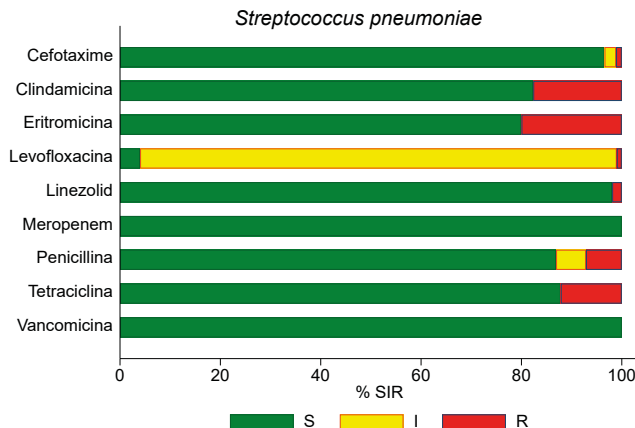
Lo pneumococco è un cocco Gram positivo. È il più frequente agente eziologico di polmoniti batteriche contratte in comunità e di altre malattie non invasive (otite media acuta, bronchite, congiuntivite, sinusite), ma può causare infezioni invasive come sepsi, meningite, endocardite, osteomielite, peritonite, principalmente in soggetti immunodepressi, splenectomizzati, trattati con corticosteroidi e anziani. Nel 2022, in Toscana, pneumococco è stato isolato in 104 emocolture (tasso di 2,7/100.000). Dopo una riduzione degli isolati nei primi due anni pandemici (tasso 1,9 nel 2021; 2,2 nel 2020), anche se non si raggiungono i tassi di prima della pandemia (5,1/100.000 nel 2019), la frequenza delle infezioni invasive è tornata a salire. Una indagine sui ricoverati condotta in Toscana suggeriva che le restrizioni imposte dal lockdown avessero ridotto la circolazione di patogeni diffusibili per droplets⁶.

In Italia, dal 2015 al 2021 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 UE si rileva in percentuali inferiori al 5% nella maggior parte dei Paesi, mentre supera il 10% in Romania, Croazia e Spagna (22,3%). In Italia la resistenza alla penicillina è presente nel 5% dei casi nel 2021. Per la Toscana il valore rilevato nel 2022 è 7%, in lieve diminuzione negli ultimi tre anni.

La resistenza ai macrolidi si rileva in men del 5% degli isolati in Svezia e Paesi Bassi. In Italia, il dato del 2021 era 24%. Valori più alti si riscontrano in Spagna (27,4%), Lussemburgo (28,6%), Polonia (29,1%) e Romania (36%). In Toscana il valore del 2022 è del 20%, in forte riduzione rispetto al 2021 (37,5%) e 2020 (30,3%).

Figura 1.7
Profilo di resistenza di *Streptococcus pneumoniae* nelle emocolture - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart



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 2022 *E. faecalis* è stato isolato in 979 emocolture (tasso 26,5/100.000 ab.; decremento sul 2021 di 107 casi; -9,9%) e in 11.258 urinocolture;

E. faecium è stato isolato dal sangue in 623 pazienti (tasso 16,9/100.000 ab.; stabile rispetto al 2021) e nelle urine in 2.041 pazienti.

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

La frequenza di isolamento di entrambi gli enterococchi nelle emocolture mostra 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 20% in Germania, Irlanda ed in quasi tutti i paesi dell'Europa orientale. In Italia la percentuale è del 28,2% con trend in aumento dal 2009 al 2021.

In Toscana, nel 2022 la percentuale di *E. faecium* vancomicino-resistente nelle emocolture è 29,4% (simile al quella registrata lo scorso anno nel resto d'Italia, e in notevole incremento, dopo una riduzione statisticamente significativa nel 2020 (10,5%). Nelle urinocolture la resistenza alla vancomicina è rilevata nel 26% degli isolati di *E. faecium*.

Figura 1.8
Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle emocolture - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart

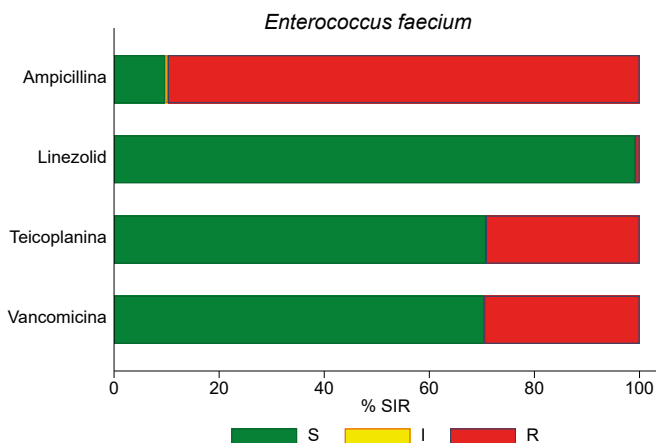
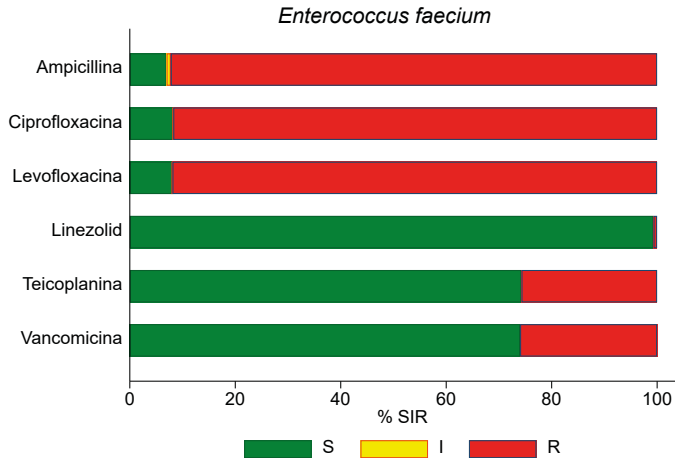


Figura 1.9
Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle urinocolture - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart



Per contro, in *E. faecalis* la resistenza alla vancomicina è più rara: l'Ecdc riporta, per il 2021, le più elevate percentuali di resistenza in Lituania (4,4%), Polonia (4,4%) e Lettonia (10%). In Italia la percentuale rilevata nel 2021 è stata 1,5%.

In Toscana, la percentuale di resistenza alla vancomicina nelle emocolture è stata di 1,3% nel 2022, con una riduzione statisticamente significativa rispetto al 2019 (2,2%). Nelle urine la percentuale di resistenza alla vancomicina è risultata di 1,3%.

Figura 1.10
Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle emocolture - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart

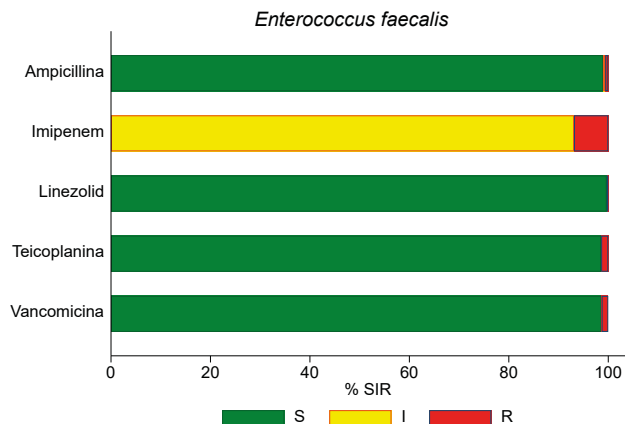
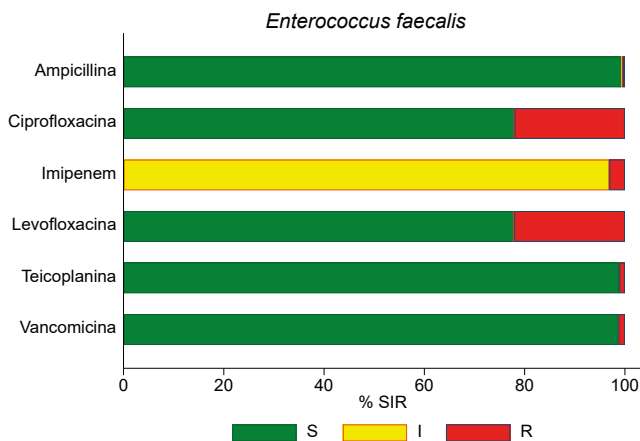


Figura 1.11**Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle urinocolture - Toscana 2021 - Fonte: ARS - Smart**

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*, *Enterobacter aerogenes*, *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 antibiotici*.¹⁰

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

¹⁰ ARS/InfezioniObiettivoZero (IOZ) <https://www.ars.toscana.it/articoli/4932-atlante-antibiotico-resistenza-toscana.html>

Al monitoraggio delle *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi (CPE) e alla persistente diffusione di ceppi produttori di New Delhi Metallo-beta-lattamasi (NDM)^{11, 12, 13, 14, 15} è dedicato un capitolo specifico in questo documento.

Antibiotico-resistenza in *Klebsiella pneumoniae*

In Toscana, *K. pneumoniae* è stata isolata dal sangue in 1.626 pazienti nel 2022, con un tasso di 44/100.000 abitanti. Il numero di isolamenti è in aumento rispetto agli anni precedenti (1.416 casi nel 2021, tasso 38,8/100.000 abitanti; 1.168 casi nel 2020, 31,6/100.000 abitanti).

K. pneumoniae produttrice di carbapenemasi è poco frequente in Europa centro settentrionale e in Spagna, mentre raggiunge percentuali preoccupanti in Italia (26,7%), Croazia (32,9%), Bulgaria (46,3%), Romania (54,5%) e Grecia (73,7%): in tutti questi paesi, tranne l'Italia, la percentuale del 2021 risulta in crescita rispetto agli anni precedenti.

In Italia si è avuta una crescita continua dal 2009 al 2013 (34,3%); dal 2016 si rileva un trend in diminuzione.

In Toscana la percentuale di resistenza ai carbapenemi nelle emocolture risulta inferiore al dato nazionale: nel 2022 si rileva infatti una percentuale di resistenza del 18%: l'andamento è in diminuzione dal 2017, con una marcata riduzione nel 2020 (27,2%) e ancora di più nel 2021 (19,2%).

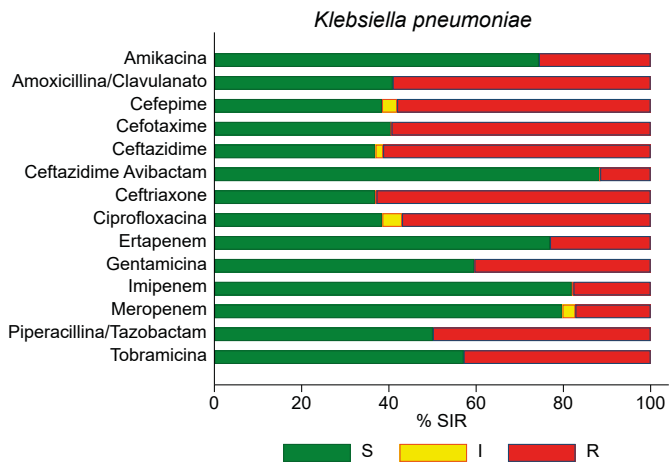
La resistenza alle cefalosporine di III generazione (61,2% nel 2022) risulta stabile rispetto al 2021 (59,5%) e al 2020 (58,7%).

Stabile anche la resistenza ai fluorochinoloni (57%) era 57,1% nel 2021, 58,1% nel 2020; e 62,9% nel 2019.

-
- 11 ECDC, 2019. European Centre for Disease Prevention and Control. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019 – 4 June 2019. ECDC: Stockholm; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/04-Jun-2019-RRR-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf>
 - 12 Tavoschi L, Forni S, Porretta A, Righi L, Pieralli F, Menichetti F, Falcone M, Gemignani G, Sani S, Vivani P, Bellandi T, Tacconi D, Turini L, Toccafondi G, Privitera G, Lopalco P, Baggiani A, Gemmi F, Luchini G, Petrillo M, Roti L, Pezzotti P, Pantosti A, Iannazzo S, Mechi MT, Rossolini GM, On Behalf Of The Tuscan Clinical Microbiology Laboratory Network. Prolonged outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE), Tuscany, Italy, 2018 to 2019. Euro Surveill. 2020 Feb;25(6):2000085. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000085. PMID: 32070467; PMCID: PMC7029447.
 - 13 Falcone M, Giordano C, Barnini S, Tiseo G, Leonildi A, Malacarne P, Menichetti F, Carattoli A. Extremely drug-resistant NDM-9-producing ST147 *Klebsiella pneumoniae* causing infections in Italy, May 2020. Euro Surveill. 2020 Dec;25(48):2001779. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2001779. PMID: 33272354; PMCID: PMC7716400.
 - 14 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/04-Jun-2019-RRR-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf>
 - 15 <https://www.ars.toscana.it/aree-di-intervento/qualita%3CA0-delle-cure/lotta-infezioni/antibiotico-resistenza/425-batterio-new-delhi.html>

Figura 1.12

Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle emocolture - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart



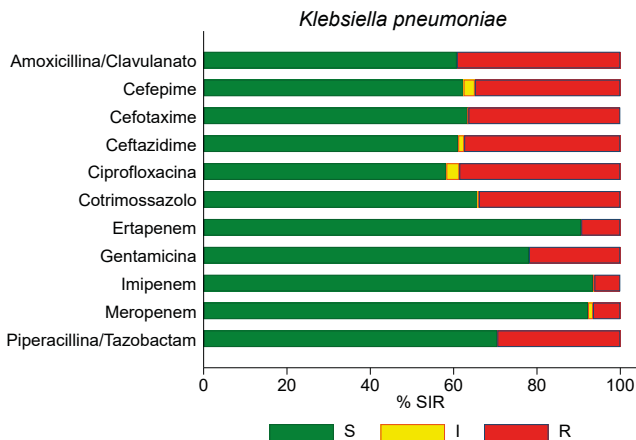
Per gli enterobatteri si parla di organismi *Multi Drug Resistant* (MDR) in presenza di resistenza contemporanea a cefalosporine, aminoglicosidi e fluorochinoloni.

La percentuale di *K. pneumoniae* MDR in Toscana (39,4%) risulta stabile rispetto agli anni precedenti (43,4% nel 2021; 38,2% nel 2020; 39,6% nel 2019) e resta ancora a valori molto più alti dell'Italia nel suo insieme (27,5% nel 2021).

K. pneumoniae è stata isolata da urinocoltura in 13.274 casi. Risulta resistente ai fluorochinoloni nel 38,6% dei casi, alle cefalosporine di III generazione nel 36% e ai carbapenemi nel 9%.

Figura 1.13

Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle urinocolture - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart



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 tossigenici.

Il numero di isolamenti nel sangue nel 2022 è 2.576 (tasso 69,7/100.000), in leggero aumento sul 2021 (2.525, tasso 69,2/100.000) dopo un punto di flessione nel primo anno pandemico (2.234 casi; 60,5/100.000 abitanti nel 2020).

La resistenza ai carbapenemi è riscontrata in bassa percentuale (1%) in tutta l'UE. In Italia la percentuale nel 2021 era 0,4%.

In Toscana, nel 2020 la resistenza era presente nello 0,2% dei casi, è salita a 1,1% nel 2021 ed è tornata a livelli bassi nel 2022: <0.2%.

La resistenza alle cefalosporine di III generazione nelle emocolture è diffusa in UE con livelli superiori al 5% degli isolati, ma nel 2021 raggiunge le maggiori percentuali in Slovacchia (23,1%), Italia (23,8%), Cipro (32,8%) e Bulgaria (37,3%).

Nel nostro paese il trend è in crescita dal 2001 al 2019, mentre dal 2020 si rileva una diminuzione.

La situazione in Toscana è severa ma il trend è in diminuzione dal 2017 al 2020 (28,3%), con accelerazione della riduzione nel 2021(21,5%), con livelli scesi sotto la media nazionale e nel 2022 (20,1%).

La resistenza ai fluorochinoloni in Toscana nel 2022 continua a essere presente nel 30,1% delle emocolture, con un trend in diminuzione (45,8% nel 2019; 41,7% nel 2020; 34,9% nel 2021).

Anche per l'Italia il trend è in riduzione dal 2017: nel 2021 la percentuale è 32,5%, tassi superiori di resistenza si riscontrano in Polonia (33,1%), Bulgaria (33,5%), Grecia (33,9%) e Cipro (51,6%).

E. coli MDR rappresenta l'8,3% degli isolati da sangue nel 2022 in Toscana, con trend in costante diminuzione dal 2017 (16,8%) in linea con il resto d'Italia; infatti la percentuale nazionale del 2021 è 8,3%, con un trend in diminuzione dal 2015 (14,6%); in UE, *E. coli* MDR varia da 1,2% in Danimarca e 1,6% in Norvegia, all'11,9% della Grecia e 14,8% della Bulgaria.

Le urinocolture positive per *E. coli* sono state 45.022 nel 2022 (51,6% del totale degli isolati monitorati). Risulta resistente ai fluorochinolonici nel 25,6% dei casi. La resistenza alle cefalosporine di III generazione è presente nel 15% dei casi; quella al cotrimossazolo nel 25%; risulta resistente all'amoxicillina / acido clavulanico nel 32% dei casi.

I trend della resistenza a fuoroquinolonici e cotrimossazolo sono in diminuzione, tuttavia la frequenza di ceppi resistenti permane a livelli tali da sconsigliare l'uso in

terapia empirica delle infezioni urinarie di questi antimicrobici. Ancora di più, risulta da scoraggiare l'utilizzo empirico di amoxicillina / acido clavulanico, che mostra un trend di resistenza in aumento.

Figura 1.14
Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle emocolture - Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart

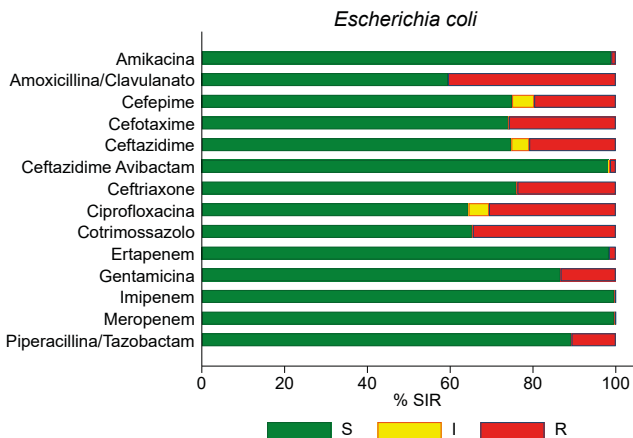
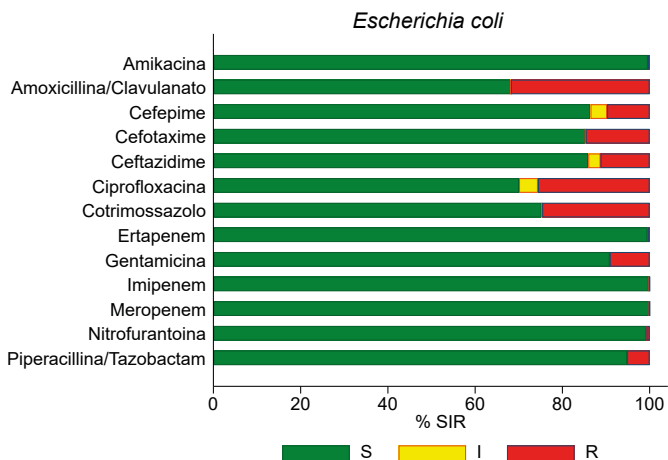


Figura 1.15
Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle urinocolture- Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart



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 2022 è stata isolata dal sangue in 765 casi (20,8/100.000 abitanti); la frequenza di isolamenti è in crescita negli ultimi anni (680 casi, 18/100.000; 621 casi, 16,8/100.000 nel 2020).

In UE la resistenza ai carbapenemi in *Ps. aeruginosa* nelle emocolture registra frequenze molto variabili, nel 2021: da 3,5% in Danimarca, 4,2% in Finlandia e 5,2% nei Paesi Bassi, fino a percentuali molto superiori per l'Europa orientale: 32,5% in Bulgaria, 33,9% in Grecia, 34,3% in Ungheria, 44,2% in Slovacchia e 45,9% in Romania. In Italia la percentuale nel 2021 è 16,4%.

In Toscana nel 2022 la situazione è simile a quella nazionale: 14%; risulta in aumento sia sui dati del 2021 (13%), che, soprattutto, sul 2020 (6,1%) e anni precedenti.

In *Ps. aeruginosa* si definiscono MDR i ceppi resistenti contemporaneamente ad almeno tre antibiotici tra piperacillina-tazobactam, ceftazidime, fluorochinoloni e carbapenemi. Questa multiresistenza, nel 2021 è riscontrata in meno del 4% dei casi nell'Europa settentrionale, mentre le percentuali maggiori si riscontrano in Bulgaria (31,3%), Slovacchia (34%) e Romania (42,1%); e in Italia la percentuale nel 2020 era 11,2%.

Ps. aeruginosa in Toscana risulta MDR nel 9,6% dei casi, in aumento rispetto agli anni precedenti.

Nelle urinocolture, in *Ps. aeruginosa* la resistenza alla ciprofloxacina, si riscontra nel 19% dei casi, dato stabile rispetto agli anni precedenti; in aumento anche la resistenza alla gentamicina (19% dei casi, era stata 13% nel 2021 e 8,6% nel 2020); in aumento la resistenza a piperacillina/tazobactam (21%, era 17,5% nel 2021; 17,1% nel 2020).

Figura 1.16
Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle emocolture- Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart

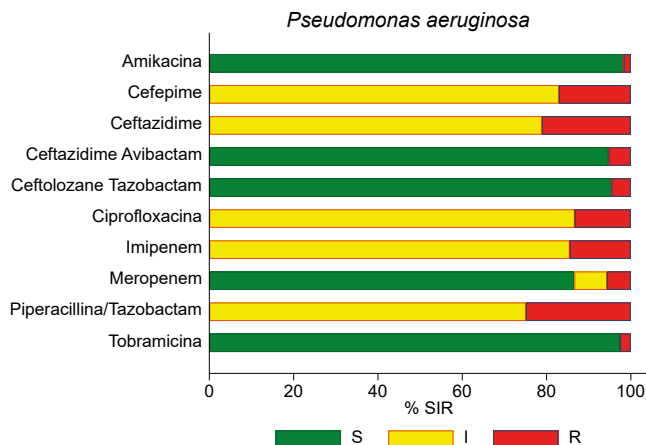
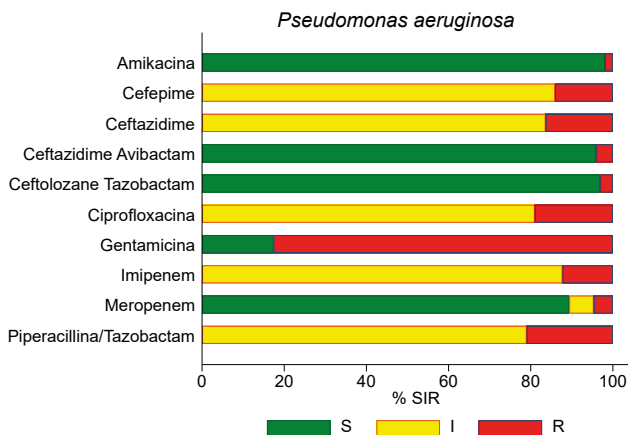


Figura 1.17**Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle urinocolture- Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart**

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.

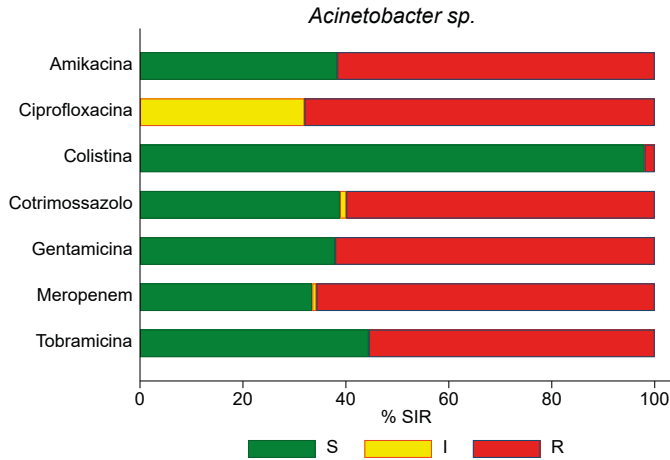
In Toscana, *Acinetobacter* è stato isolato nel 2022 in 245 casi (tasso 6,6/100.000), in riduzione sul 2021 (287 casi; tasso 7,9/100.000).

Negli isolati da emocoltura, nel 2021 la resistenza ai carbapenemi di *Acinetobacter* è registrata con frequenze basse in numerosi paesi dell'Europa centro settentrionale (<1% in Norvegia, Svezia e Paesi Bassi, 1,2% in Belgio, 1,5% in Irlanda, 2,1% in Finlandia, 3,1% in Francia e 4,3% in Germania) mentre raggiunge valori elevatissimi in Italia (86,9%), Cipro (92,1%), Romania (93,5%), Lituania (96,1%), Grecia (96,9%) e Croazia (99,5%).

In Toscana la percentuale di resistenza ai carbapenemi è rientrata a una percentuale del 55,3%, dopo il picco di 82,9% del 2021; nel 2020 la percentuale di resistenza era stata 65,8%, quando si registrava un trend in diminuzione dal 2017.

Figura 1.18

Profilo di resistenza di *Acinetobacter spp* nelle emocolture- Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart



ANTIMICOTICO-RESISTENZA NELLE INFEZIONI INVASIVE DA *CANDIDA*

La rilevanza delle infezioni fungine invasive nelle unità di terapia intensiva è in aumento: le specie di *Candida* sono responsabili di circa l'80% di tali patologie.

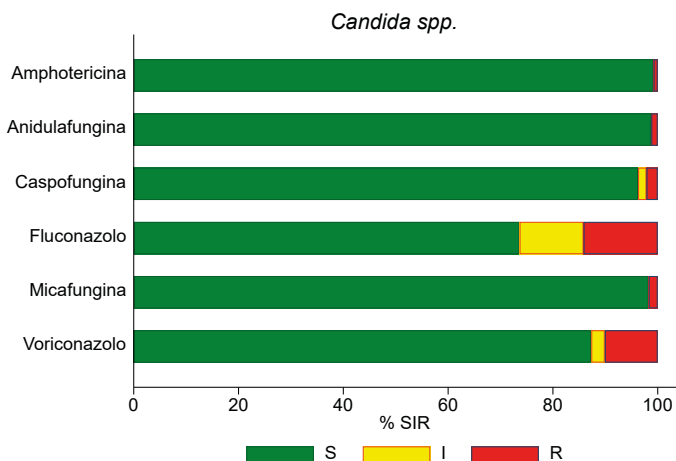
Le infezioni invasive da *Candida* (ICI) si associano a una letalità del 49%, ma questa può aumentare fino al 98% nei pazienti con shock settico con terapia antimicotica ritardata. L'identificazione precoce delle ICI è difficile, e le attuali raccomandazioni indicano di iniziare una terapia antimicotica empirica nei pazienti con sepsi ad alto rischio di ICI. Molte condizioni (comuni e aspecifiche) sono ritenute possibili fattori di rischio per ICI, tra queste, una recente metanalisi ha evidenziato¹⁶: uso di antibiotici ad ampio spettro da più di 72 ore, trasfusione di sangue, colonizzazione da *Candida*, catetere venoso centrale, nutrizione parenterale totale, ventilazione meccanica, batteriemia e sepsi, HIV, terapia renale sostitutiva, shock, chirurgia addominale, malattie ematologiche, neutropenia, trapianto, immunosoppressione, corticosteroidi, malattie renali, tumori maligni, diabete mellito e altre. Da questo risulta che quasi tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva dovrebbero essere considerati a rischio di ICI, ovviamente il giudizio clinico è dirimente in questo tipo di decisioni.

16 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. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673022; PMCID: PMC8941622.

Una ricerca recente¹⁷ riporta che in ricoverati in terapia intensiva, la maggior parte degli isolati di *Candida albicans* era sensibile al voriconazolo (71,4%), all'amfotericina B (62,8%) e al fluconazolo (57,1%). Quasi tre quarti mostravano sensibilità dose-dipendente alla nistatina. Un numero 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; frequente la resistenza al miconazolo (65,6%) e al ketoconazolo (46,7%).

Secondo uno studio recente effettuato in un ospedale universitario italiano¹⁸, *C. albicans* rappresentava il 52% delle specie isolate nei pazienti in terapia intensiva, seguita da *C. parapsilosis* (24%) e *C. glabrata* (14%). La resistenza al fluconazolo era presente nell'1% degli isolati di *C. albicans*, 0% in *C. parapsilosis*, 5% in *C. glabrata* e 25% in *C. tropicalis*. Ad eccezione di un isolato di *C. glabrata* che mostrava una MIC per amfotericina B di 2,0 µg/ml, tutti gli isolati erano sensibili sia a caspofungina che ad amfotericina B.

Figura 1.19
Profilo di resistenza di *Candida spp* nelle emocolture- Toscana 2022 - Fonte: ARS - Smart



17 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.

18 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. PMID: 34038468; PMCID: PMC8153423.

Come già riportato all'inizio di questo capitolo, le candidemie rilevate dalla rete Smart sono in aumento in Toscana, da 654 nel 2017 a 880 nel 2022 (tasso 23,9/100.000): *Candida albicans* rappresenta il 45,6% della casistica, *C. parapsilosis* 29%, *C. glabrata* 9%, *C. tropicalis* 7%, *C. krusei* 2%, altre specie 2%. Per inciso, nel 2022 non era stata ancora rilevata in Toscana la presenza di *C. auris*, patogeno emergente multiresistente per il quale è instaurata una sorveglianza attiva, già segnalato in varie regioni italiane¹⁹.

Nel 14% dei casi le *Candida* isolate in Toscana risultano resistenti al fluconazolo, nel 10% al voriconazolo, nel 2% a caspofungina e micafungina, nell'1% a amfotericina B e anidulafungina.

19 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 microorganismo 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* ecc.), 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 ai carbapenemi, indipendentemente dalla rilevazione della presenza di carbapenemasi e quelle da ceppi produttori di carbapenemasi come dimostrato 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 per enterobatteri produttori di carbapenemasi di tipo NDM. I dati analizzati si basano sulle segnalazioni anonime e individuali segnalate dalle AOU e dalle ASL sul portale dedicato di ARS 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 2022

In Toscana nel 2022 sono stati segnalati 240 casi di batteriemia da CRE con un'incidenza pari a 6,5 batteriemie ogni 100.000 residenti, in diminuzione rispetto all'anno precedente (nel 2021 il tasso era stato 7,01 per 100.000). Tale valore in Italia, nel 2021, era pari a 3,3 su 100.000 residenti (valore standardizzato per sesso ed età)².

Le segnalazioni dei casi sono arrivate da 25 ospedali distribuiti nelle tre Aree vaste presenti in Toscana, inoltre 2 strutture hanno segnalato *zero reporting*. L'incidenza è stata più alta tra i residenti nell'Area vasta Nord-ovest (**Tab. 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 2022.

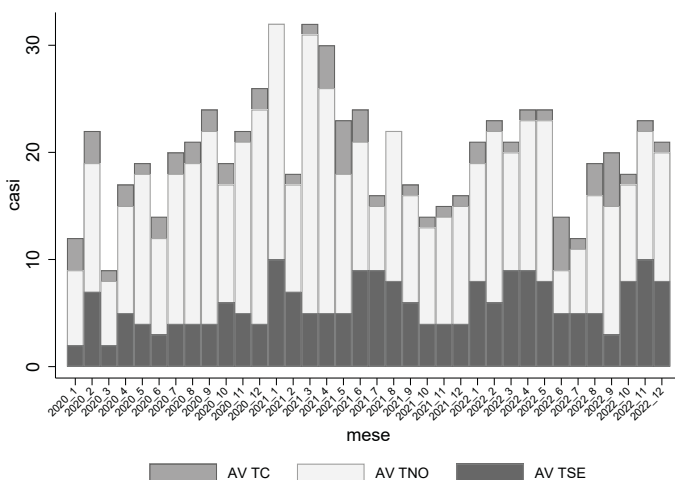
Tabella 2.1

Numero e incidenza di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) per Area vasta, Toscana, 2022 - Fonte: Elaborazione ARS da Sorveglianza CRE

Area vasta	Casi	Popolazione	Tasso per 100.000 residenti
Toscana Centro	84	1.610.792	5,21
Toscana Nord-ovest	133	1.257.722	10,65
Toscana Sud-est	23	824.041	2,79
Toscana	240	3.692.555	6,53

Figura 2.1

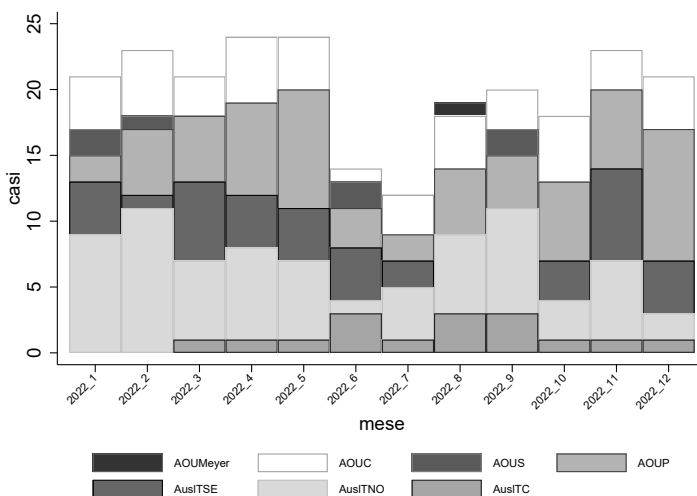
Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) per mese di diagnosi e Area vasta - Toscana 2020-2022 - Fonte: Elaborazione ARS da Sorveglianza CRE



2 https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/RIS-2_2021.pdf

Figura 2.2

Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) per mese di diagnosi e Azienda - Toscana 2022 - Fonte: Elaborazione ARS da Sorveglianza CRE



La quasi totalità delle batteriemie sorvegliate è stata causata da *K. pneumoniae* (228) e solo 12 casi da *E. coli*. In **Tabella 2.2** è riportata una descrizione delle caratteristiche dei casi di batteriemia da CRE diagnosticate nel 2022. I casi segnalati si riferiscono maggiormente a pazienti di sesso maschile (64%), con una percentuale in riduzione rispetto all'anno precedente. L'età mediana è stata pari a 74,4 anni (IQR 64-82 anni). Al momento dell'inizio dei sintomi il 75% dei pazienti si trovava già in ospedale e tra questi il tempo mediano tra l'ingresso in ospedale e il prelievo dell'emocoltura è stato di 17 giorni (IQR 5-31 giorni). L'origine presunta della batteriemia è stata imputabile a catetere venoso centrale (32,9%) e infezione delle vie urinarie (26,3%).

Il 72,4% dei casi era stato ospedalizzato nell'anno precedente ed il 94,2% era stato sottoposto a terapia antibiotica nei sei mesi precedenti. Inoltre, nei 6 mesi precedenti l'isolamento, il 67,8% aveva avuto necessità di un catetere venoso centrale e l'88% di uno urinario, quasi la metà era passato da una terapia intensiva o era stato sottoposto a ventilazione e un terzo aveva subito un intervento chirurgico. Nella **Tabella 2.3** è riportata una descrizione dei fattori di rischio e modalità di isolamento di questi pazienti. Il 75% dei casi risultava posto in isolamento funzionale e il 18% in stanza singola. Il tempo mediano tra prelievo dell'emocoltura e emissione dell'alert è stato di 2 giorni (IQR 1-4 giorni). I reparti di ricovero maggiormente interessati sono stati Medicina Generale/Malattie Infettive (28,7%) seguiti dalla Terapia Intensiva (23,3%).

Tabella 2.2
Caratteristiche dei pazienti con batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)
- Toscana 2021-2022 - Fonte: Elaborazione ARS da Sorveglianza CRE

	2021		2022	
	N	%	N	%
Patogeno				
<i>K. pneumoniae</i>	257	99,2	228	95,0
<i>E. coli</i>	2	0,8	12	5,0
Sesso				
Maschi	185	71,7	153	64,0
Femmine	73	28,3	86	36,0
Classe di età				
0-19	4	1,6	3	1,3
20-39	9	3,5	5	2,1
40-59	52	20,2	33	14,0
60-79	130	50,4	120	51,1
80+	63	24,4	74	31,5
Nazionalità				
Italiana	230	97,5	224	98,7
Altro	6	2,5	3	1,3
Luogo di inizio sintomi				
Ospedale	183	72,6	174	75,0
Domicilio	54	21,4	40	17,2
RSA	15	6	18	7,8
Origine presunta dell'infezione				
Catetere venoso centrale o periferico	102	39,4	79	32,9
Infezione delle vie urinarie	54	20,8	63	26,3
Primitiva	27	10,4	29	12,1
Infezione addominale	24	9,3	14	5,8
Polmonite associata a ventilazione	13	5	16	6,7
Colonizzazione intestinale	143	55	164	68,3
Infezione da ferita chirurgica	5	1,9	4	1,7
Infezione della cute e tessuti molli	4	1,5	5	2,1
Polmonite	0	0	0	0,0

Tabella 2.3

Fattori di rischio e modalità di isolamento dei pazienti con batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) - Toscana 2021-2022 - Fonte: Elaborazione ARS da Sorveglianza CRE

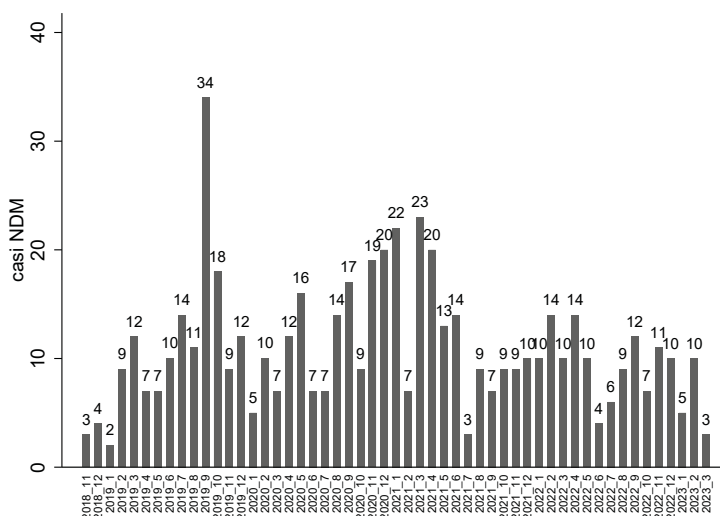
	2021		2022	
	N	%	N	%
Ospedalizzazioni nell'anno precedente				
sì	146	65,8	152	72,4
no	76	34,2	58	27,6
Terapie antibiotiche nei 6 mesi precedenti				
sì	196	92,5	194	94,2
no	16	7,5	12	5,8
Terapia intensiva nei 6 mesi precedenti				
sì	95	44,2	95	47,5
no	120	55,8	105	52,5
Intervento chirurgico nei 6 mesi precedenti				
sì	60	31,1	73	40,3
no	133	68,9	108	59,7
Ventilazione nei 6 mesi precedenti				
sì	91	42,5	73	38,6
no	123	57,5	116	61,4
Catetere venoso nei 6 mesi precedenti				
sì	136	63	137	67,8
no	80	37	65	32,2
Catetere urinario nei 6 mesi precedenti				
sì	167	75,6	198	88,0
no	54	24,4	27	12,0
Modalità di isolamento				
Funzionale	133	52,2	177	75,3
Patient cohorting	18	7,1	10	4,3
Stanza singola	64	25,1	43	18,3
Più di una modalità	40	15,7	5	2,1
Area di ricovero ospedaliero				
Terapia intensiva	96	37,1	56	23,3
Medicina generale/Malattie Infettive	36	13,9	69	28,7
Chirurgia generale o specialistica	9	3,5	10	4,1
Lungodegenza/Geriatria/Riabilitazione			12	5
Altro	34	13,1	24	10,2
Dato mancante	84	32,4	69	28,7

Nell'89,6% dei casi è stato riportato il tipo di carbapenemasi: l'enzima è stato caratterizzato mediante test genotipico da solo o in associazione con il fenotipo. In **Tabella 2.4** sono riportati gli enzimi individuati da test genotipico in Toscana e per Area vasta. Il 49,6% degli enzimi caratterizzati erano metallo beta-lattamasi, principalmente di tipo New-Delhi (NDM), da sola o in combinazione con un secondo enzima e nel 40,5% carbapenemasi di tipo KPC. Sono stati identificati 3 ceppi produttori di OXA-48. Nel 2,1% degli isolati è stata riportata la presenza contemporanea di due diverse carbapenemasi. Da notare come negli ospedali dell'Area vasta Nord-ovest nell'81% dei casi è prodotto un enzima NDM, mentre nelle altre sono è più frequente l'enzima KPC. In **Figura 2.3** è riportato l'andamento degli isolati NDM in Toscana da novembre 2018. A livello nazionale, la carbapenemasi di tipo NDM è stata individuata in 9 regioni, prevalentemente in Toscana e Puglia.

Tabella 2.4
Enzimi responsabili della resistenza ai carbapenemi in batteriemie - Toscana 2022 - Fonte: Elaborazione ARS da Sorveglianza CRE

	Toscana		ASL Toscana Centro		ASL Toscana Nord-ovest		ASL Toscana Sud-est			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Serina proteasi										
KPC	93	38,8	26	66,7	7	10,1	7	43,8		
OXA-48	3	1,3	0	0	0	0	1	6,3		
Metallo beta-lattamasi										
NDM	112	46,7	1	2,6	56	81,2	6	37,5		
VIM	0	0	0	0	0	0	0	0		
IMP	1	0,4	1	2,6	0	0	0	0		
Doppio enzima										
KPC + NDM	1	0,4	1	2,6	0	0	0	0		
KPC + VIM	3	1,3	2	5,1	0	0	0	0		
NDM + OXA-48	1	0,4	1	2,6	0	0	0	0		
Non indicato	26	10,7	7	17,9	5	7,2	2	12,5		
	Toscana		AOU Pisana		AOU Senese		AOU Careggi		AOU Meyer	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Serina proteasi										
KPC	93	38,8	11	17,2	7	100	35	79,5	0	0
OXA-48	3	1,3	0	0	0	0	2	4,5	0	0
Metallo beta-lattamasi										
NDM	112	46,7	43	67,2	0	0	6	13,6	0	0
VIM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IMP	1	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0
Doppio enzima										
KPC + NDM	1	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0
KPC + VIM	3	1,3	0	0	0	0	1	2,3	0	0
NDM + OXA-48	1	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0
Non indicato	26	10,8	10	15,6	0	0	0	0	1	100

Figura 2.3
Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) NDM per mese - Toscana 2018-2023 - Fonte: Elaborazione ARS da Sorveglianza CRE



Per quanto riguarda il profilo di resistenza dei CRE isolati da batteriemie, in Toscana, nel corso del 2022, sono stati segnalati 9 isolati con resistenza contemporanea a colistina e a fosfomicina, il triplo del 2021. Va inoltre segnalato che 16/93 (17,2%) ceppi produttori di KPC presentavano resistenza a ceftazidime-avibactam e 25/42 (59%) ceppi CRE testati per cefiderocol sono stati refertati come resistenti a questa molecola (**Tab. 2.5**).

Tabella 2.5
Profili di resistenza in con batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) - Toscana 2022 -Fonte: Elaborazione ARS da Sorveglianza CRE

Antibiotico	Sensibile	Intermedio	Resistente	Totale	Non testato	n.a
amikacina	51 (25%)	0 (0%)	148 (74%)	199	25	17
cefiderocol	17 (40%)	0 (0%)	25 (59%)	42	182	17
ceftazidime-avibactam	103 (46%)	0 (0%)	119 (53%)	222	3	16
colistina	174 (88%)	3 (1%)	20 (10%)	197	26	18
fosfomicina	52 (61%)	3 (3%)	30 (35%)	85	137	19
gentamicina	86 (38%)	0 (0%)	137 (61%)	223	4	14
meropenem	21 (9%)	27 (11%)	178 (78%)	226	1	14
tigeciclina	38 (65%)	8 (13%)	12 (20%)	58	162	21



CAPITOLO 3

CONSUMO DI ANTIBIOTICI E APPROPRIATEZZA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE AWaRE

3. CONSUMO DI ANTIBIOTICI E APPROPRIATEZZA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE AWaRE

INTRODUZIONE

Il nuovo Piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza (Pncar) 2022-2025 approvato in Conferenza Stato-Regioni il 26 settembre 2022 si propone di fornire le linee strategiche e le indicazioni operative per affrontare l'emergenza dell'antibiotico-resistenza nei prossimi anni, seguendo un approccio multidisciplinare e una visione *One Health*. La sorveglianza del consumo di antibiotici fa parte di 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, suddivisi per obiettivo. In particolare, il secondo obiettivo del sistema di sorveglianza prevede il "Monitoraggio dell'impatto delle azioni del Pncar sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici". Il monitoraggio interessa l'uso degli antibiotici nell'ambito territoriale, ospedaliero e nella popolazione pediatrica. Nella **Tabella 3.1** sono mostrati gli indicatori.

Tabella 3.1

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

Ambito territoriale
<ul style="list-style-type: none">Riduzione $\geq 10\%$ del consumo (DDD*1.000 ab./die) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022Riduzione $\geq 20\%$ del rapporto tra il consumo (DDD*1.000 ab./die) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022
Ambito ospedaliero
<ul style="list-style-type: none">Riduzione $> 5\%$ del consumo (DDD*100 giornate di degenza) di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022Riduzione del consumo (DDD*100 giornate di degenza) di carbapenemi $\geq 10\%$ in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022Riduzione del consumo (DDD*100 giornate di degenza) di fluorochinoloni $\geq 10\%$ in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022
Popolazione pediatrica
<ul style="list-style-type: none">Incremento $\geq 30\%$ ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanicoRiduzione $\geq 10\%$ del consumo (DDD DDD*1.000 ab/die) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022Riduzione $\geq 20\%$ del rapporto tra il consumo (DDD DDD*1.000 ab/die) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022

A livello europeo, i dati sul consumo degli antibiotici sono analizzati dalla Rete europea di sorveglianza del consumo di antimicrobici¹ (Esac-Net), raccolti attraverso lo *European Surveillance System* (Tessy).

Nel 2017, 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) hanno proposto un elenco di indicatori per supportare gli Stati membri dell'UE nella valutazione dei loro progressi nella riduzione dell'uso inappropriato di antibiotici². Sono stati proposti un indicatore primario e due secondari, di cui uno per l'ambito territoriale e uno per le strutture sanitarie.

L'indicatore primario è rappresentato dal consumo totale di antibiotici (antibiotici per uso sistemico in DDD*1.000 abitanti/die), comprendendo sia l'ambito ospedaliero sia quello territoriale.

L'indicatore secondario dell'ambito territoriale e ospedaliero è dato dal rapporto dei consumi tra alcune classi di antibiotici ad ampio spettro e antibiotici a spettro ristretto.

Nel 2017, inoltre, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha sviluppato la classificazione AWaRe degli antibiotici per migliorare e ottimizzare il consumo di antibiotici a livello locale, nazionale e globale. Gli antibiotici vengono suddivisi in tre gruppi principali, *Access*, *Watch* e *Reserve* (da cui deriva l'acronimo *AWaRe*) valutando le linee guida per il trattamento delle più frequenti malattie infettive e l'impatto delle singole molecole e delle relative classi di appartenenza sullo sviluppo della resistenza agli antibiotici. La classificazione più aggiornata è del 2021 e comprende un totale di 258 molecole antibiotiche differenti. L'Aifa ha recentemente pubblicato il *Manuale antibiotici AWaRe*³, edizione italiana del volume presentato dall'OMS a dicembre 2022 (*The WHO AWaRe Antibiotic Book*).

Il gruppo *Access* comprende gli antibiotici da utilizzare come terapia di prima o seconda scelta per ciascuna delle 25 infezioni più comuni. Il gruppo *Watch* comprende principalmente antibiotici ad ampio spettro che dovrebbero essere utilizzati solo per indicazioni specifiche, a causa del loro elevato potenziale di indurre lo sviluppo di

1 European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

2 Ecdc, Efsa Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (Cvmp). Ecdc, Efsa and EMA joint scientific opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. Efsa Journal. 2017;15(10) (<http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5017>, 14 April 2023)

3 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf

resistenza e del loro sfavorevole rapporto beneficio/rischio. Il gruppo Reserve comprende gli antibiotici di ultima linea che dovrebbero essere utilizzati solo se gli altri antibiotici non sono stati efficaci o non sono utilizzabili.

AWaRe è uno strumento utile per indirizzare il consumo di antibiotici, di facile usabilità da parte dei professionisti sanitari nella scelta del giusto antibiotico, che permette di monitorare gli effetti delle azioni implementate a contrasto dell'antibiotico-resistenza. L'obiettivo generale 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. L'OMS ha raccomandato che entro il 2023 almeno il 60% del consumo totale di antibiotici sia costituito da antibiotici del gruppo Access⁴.

In questo capitolo verrà descritto l'uso degli antibiotici in Toscana in ambito territoriale ed ospedaliero declinando la lettura di questo fenomeno secondo la classificazione AwaRe e con riferimento agli indicatori proposti a livello internazionale e ripresi nel Pncar.

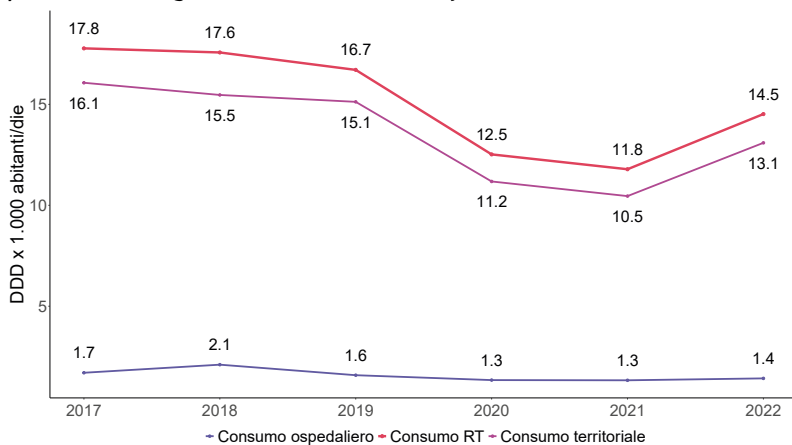
Prima della pandemia il consumo di antibiotici territoriale mostrava un trend in calo, mentre quello ospedaliero era stabile con un picco nel 2018 e una forte riduzione nel 2019. Nei due anni pandemici (2020 e 2021) si è osservato un forte calo nei consumi, più netto in ambito territoriale. Per questo motivo i dati relativi al 2022 verranno messi a confronto con il 2021 e con l'ultimo anno pre-pandemico, ovvero il 2019. Di seguito verranno riportati gli indicatori grezzi e non standardizzati al fine di evidenziare effettive differenze territoriali e temporali nei consumi.

Nel 2022, il consumo di antibiotici sistemici (classe ATC J01) è tornato a crescere, dopo la forte riduzione del consumo di antibiotici che ha caratterizzato gli anni 2020 e 2021 a causa della pandemia da SARS-CoV-2. Nel 2022 il consumo di antibiotici sistemici in Toscana è stato di 14,5 DDD*1.000 abitanti/die (**Fig. 3.1**).

A livello territoriale il dato si assesta a 13,1 DDD*1.000 abitanti/die, con un incremento del 24% nel consumo di antibiotici rispetto al 2021 e rappresenta l'aumento complessivo del consumo di antibiotici a livello regionale. A livello ospedaliero, infatti, il consumo di antibiotici è rimasto invariato rispetto agli anni pandemici ed è diminuito rispetto al dato pre-pandemico del 2019.

4 Adopt AWaRe: handle antibiotics with care. Geneva: World Health Organization; (<https://adoptaware.org/>, 14 April 2023)

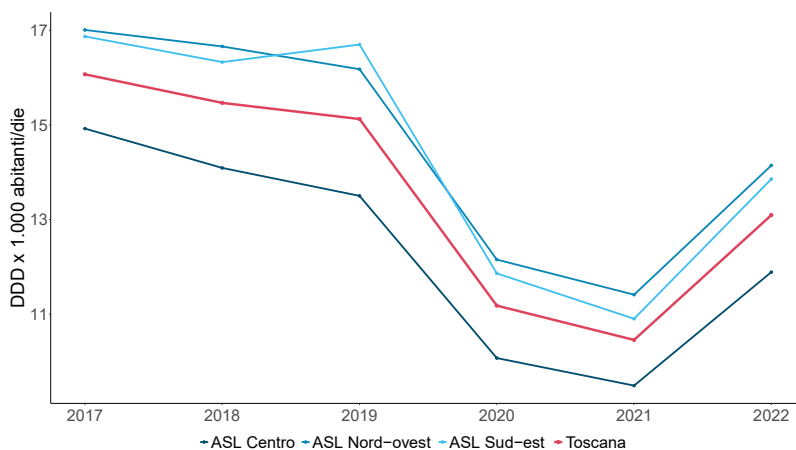
Figura 3.1
Andamento temporale del consumo di antibiotici in Toscana espresso come DDD*1.000 abitanti/die - Consumo generale, territoriale ed ospedaliero



IL CONSUMO TERRITORIALE

I consumi di antibiotici a livello territoriale in Regione Toscana nel 2022 sono diminuiti del 13,4% rispetto al 2019, con l'ASL Sud-est che ha avuto la riduzione percentuale maggiore (-17,02%) e l'ASL Centro quella minore (-11,90%). Per DDD*1000 abitanti/die, l'ASL Nord-ovest ha i consumi maggiori (14,15 DDD*1000 abitanti/die), mentre l'ASL Centro i minori (11,89 DDD*1.000 abitanti/die) (**Fig. 3.2**).

Figura 3.2
Andamento temporale del consumo territoriale di antibiotici in Toscana (in rosso) espresso in DDD*1.000 abitanti/die e per ASL



Rispetto al 2021, tuttavia, il consumo risulta incrementato del 25,24% su base regionale (Tab. 3.2).

Tabella 3.2

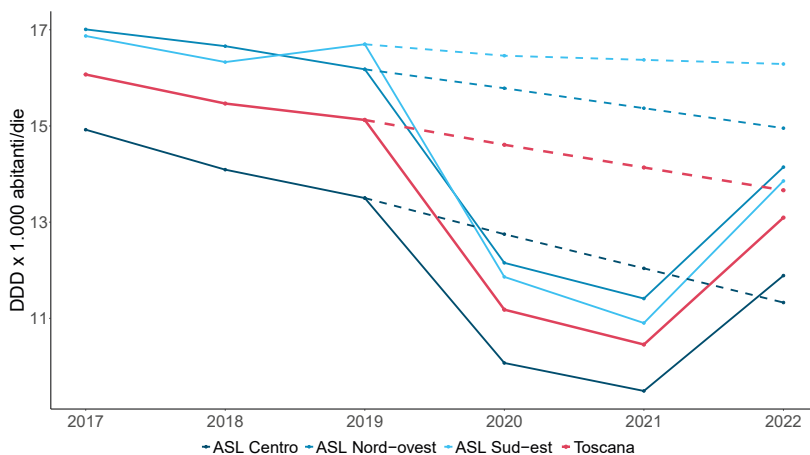
Consumo di antibiotici a livello territoriale in Toscana e per ASL negli anni 2019, 2021 e 2022 e relative differenze di percentuale di utilizzo nel 2022 rispetto al 2019 e al 2021

ASL	DDD*1000 abitanti/die			Δ% 22-19	Δ% 22-21
	2019	2021	2022		
Toscana	15,13	10,46	13,09	-13,44	+25,24
ASL Centro	13,50	9,49	11,89	-11,94	+25,27
ASL Nord-ovest	16,18	11,41	14,15	-12,57	+23,95
ASL Sud-est	16,70	10,90	13,86	-17,02	+27,09

Applicando modelli di regressione per stimare i trend di consumo pre-pandemici per ogni ASL e per la Regione Toscana si osserva che tali consumi nel 2022 in tutte le ASL sono in linea con quelli attesi nel caso in cui non ci fosse stata la pandemia da SARS-CoV-2 (Fig. 3.3).

Figura 3.3

Andamento temporale del consumo di antibiotici in Toscana (in rosso) espresso in DDD*1.000 abitanti/die e per ASL e previsione dei consumi (linee tratteggiate) considerando i consumi negli anni 2017-2019



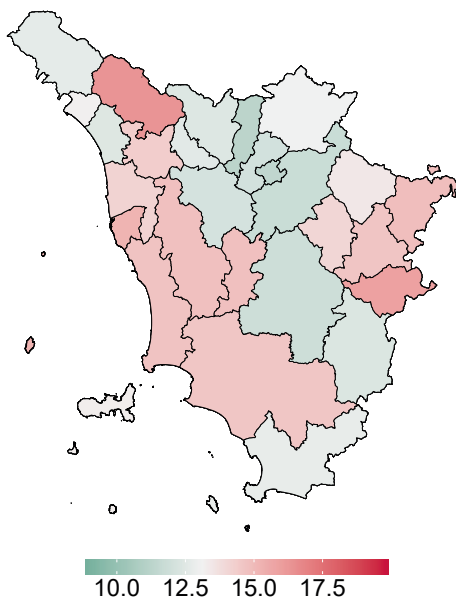
In tutte le zone distretto il consumo nel 2022 è aumentato rispetto al 2021 e diminuito rispetto al 2019. Il consumo degli antibiotici varia notevolmente tra le Zona-Distretto delle singole ASL. In particolare, la Zona-distretto Valle del Serchio ha registrato un consumo di antibiotici sistemici di 16,31 DDD*1000 abitanti/die, con un incremento del 30,05% rispetto al 2021 e una riduzione del 6,57% rispetto

al 2019. Anche la Zona-distretto Val di Chiana aretina ha registrato un consumo di antibiotici elevato (15,85 DDD*1.000 abitanti/die) nel 2022, con un aumento del 29,22% rispetto al 2021 e una riduzione del 18,66% rispetto al 2019.

Nell'anno 2022, la Zona-distretto Pratese registra il consumo minore di antibiotici di tutte le altre Zone-distretto, con 12,44 DDD*1.000 abitanti/die, con un incremento del 27,05% rispetto al 2021 e una riduzione dell'11,52% rispetto al 2019.

La Zona-distretto Versilia ha registrato l'incremento percentuale minore di consumo degli antibiotici rispetto al 2021, attestatosi al 18,79% e registrando il consumo minore del 2022 di tutta l'Area vasta Nord-ovest, pari a 12,4 DDD*1000 abitanti/die (Fig. 3.4).

Figura 3.4
Mappa per zona distretto del consumo di antibiotici nel territorio nel 2022 della Toscana espresso come DDD*1.000 abitanti/die



I dati della Toscana mostrano che le classi antibiotiche più utilizzate nel 2022 sono state le penicilline (5,99 DDD*1.000 abitanti/die), seguite da macrolidi (3,01 DDD*1.000 abitanti/die), cefalosporine (1,49 DDD*1.000 abitanti/die) e chinoloni (1,07 DDD*1.000 abitanti/die).

Dal 2019, il consumo di penicilline, cefalosporine, macrolidi e chinoloni è diminuito, mentre il consumo di sulfamidici è aumentato. Il consumo delle tetracicline, dopo aver raggiunto il picco di utilizzo nel 2021 (0,42 DDD*1.000 abitanti/die), si è ridotto nel 2022 a 0,40 DDD*1.000 abitanti/die (Fig. 3.5).

Figura 3.5
Consumo territoriale di antibiotici in Toscana per classe ATC di terzo livello espresse in DDD*1.000 abitanti/die per anno

β-lattamici, penicilline	6.98	6.86	7.02	4.87	4.58	5.99
Cefalosporine	1.73	1.68	1.82	1.26	1.15	1.49
Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	3.43	3.3	3.37	2.56	2.2	3.01
Chinoloni	2.79	2.46	1.61	1.18	1.05	1.07
Sulfamidici e Trimethoprim	0.33	0.34	0.44	0.41	0.44	0.5
Tetracicline	0.37	0.38	0.39	0.36	0.42	0.4
	2017	2018	2019	2020	2021	2022

IL RAPPORTO TRA CONSUMO DI ANTIBIOTICI AD AMPIO SPETTRO E ANTIBIOTICI A SPETTRO RISTRETTO

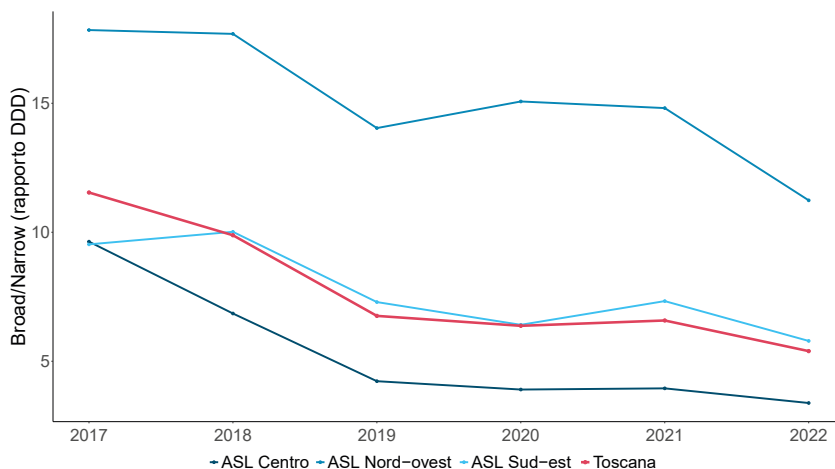
Il rapporto tra i consumi degli antibiotici, espressi in DDD*1.000 abitanti/die, tra antibiotici ad ampio spettro e quelli a spettro esteso è un indicatore definito da ESAC-Net, e ripreso anche dal Pncar⁵.

Dal 2017, il rapporto è andato diminuendo, aumentando, in percentuale, la quota di antibiotici a spettro ristretto e migliorando la qualità delle prescrizioni (Fig. 3.6).

⁵ Gli antibiotici ad ampio spettro sono quelli inclusi nelle categorie J01CR, J01DC, J01DD, J01MA e J01FA, escluso J01FA01 (eritromicina); gli antibiotici a spettro ristretto invece sono inclusi nelle categorie J01CA, J01CE, J01CF, J01DB e J01FA01 (eritromicina).

Figura 3.6

Andamento temporale del rapporto consumo territoriale di antibiotici ad ampio spettro e a spettro ristretto in Toscana per ASL



Dal 2017 al 2022, l'ASL Centro ha riportato la diminuzione maggiore, passando da 9,64 a 3,38, con una riduzione del 64,94%. A livello regionale, nel 2022 il rapporto è arrivato a 5,39: per ogni DDD*1.000 abitanti/die di antibiotico a spettro ristretto sono stati erogati 5,39 DDD*1.000 abitanti/die di antibiotici ad ampio spettro.

Il dato è interessante se confrontato con i Paesi europei e l'Italia. Nel 2021, i Paesi con un rapporto superiore a quello italiano (8,3) erano tre: Malta, Slovacchia e Ungheria. Il trend italiano nel rapporto mostrava un aumento progressivo nel rapporto, risultando in una maggiore erogazione di antibiotici ad ampio spettro; al contrario, la Toscana mostra un indicatore in progressiva diminuzione che risulta migliore del dato italiano. La media europea del rapporto, nel 2021, si era attestata a 3,7, inferiore a quella Toscana (5,39), con un trend in progressivo aumento (Tab. 3.3).

Tabella 3.3

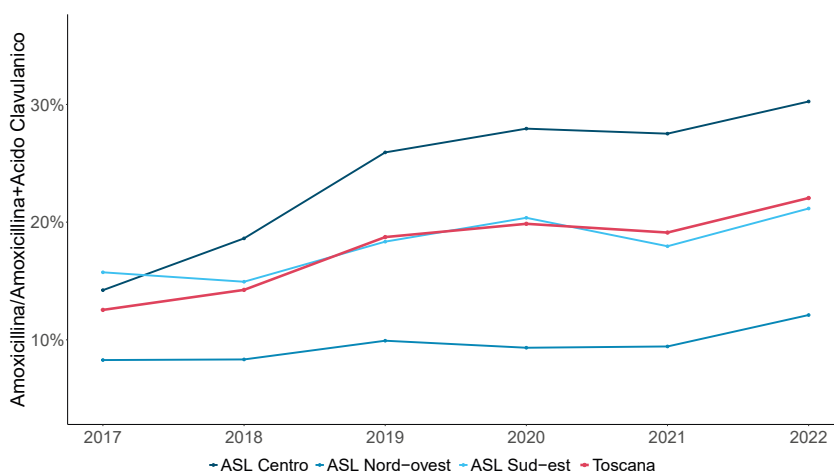
Rapporto tra consumo territoriale di antibiotici ad ampio spettro e antibiotici a spettro ristretto in Toscana e per ASL negli anni 2017-2022 e differenza di percentuale di utilizzo nel 2022 rispetto al 2017

ASL	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Δ% 22-17
Toscana	11,54	9,88	6,76	6,37	6,58	5,39	-53,29%
ASL Centro	9,64	6,85	4,23	3,90	3,95	3,38	-64,94%
ASL Nord-ovest	17,84	17,69	14,04	15,07	14,81	11,24	-37,00%
ASL Sud-est	9,53	10,02	7,29	6,41	7,33	5,79	-39,24%

IL RAPPORTO TRA CONSUMO DI AMOXICILLINA E AMOXICILLINA CON ACIDO CLAVULANICO

Dal 2017 si è assistito ad un incremento del rapporto tra consumo di amoxicillina e amoxicillina con acido clavulanico, anche se il dato permane molto distante dalle raccomandazioni internazionali, che suggeriscono che la percentuale dovrebbe essere l'80%. Anche per il 2022 permane un forte sbilanciamento a favore dell'amoxicillina associata ad acido clavulanico (**Fig. 3.7**).

Figura 3.7
Rapporto di consumo in DDD tra amoxicillina e amoxicillina/clavulanato a livello territoriale in Toscana 2017-2022



Gli anni pandemici non hanno influito significativamente sull'aumento del rapporto tra i consumi di amoxicillina e amoxicillina / acido clavulanico. Rispetto al 2019, il rapporto è aumentato, passando dal 18,73% al 22,05% su base regionale, con notevoli differenze tra le ASL. L'ASL Toscana Centro presenta il rapporto più elevato della Regione Toscana, attestandosi al 30,25%, mentre quella con il rapporto minore rimane l'ASL Toscana Nord-ovest, con un rapporto del 12,11% (**Tab. 3.4**).

Si ricorda che l'utilizzo della formulazione amoxicillina e acido clavulanico comporta un ampliamento dello spettro d'azione non necessario nella maggior parte delle patologie infettive per le quali viene prescritta. L'ampliamento dello spettro d'azione comporta un aumento del rischio di insorgenza di farmaco-resistenza e di reazioni avverse a causa dell'acido clavulanico.

Tabella 3.4

Rapporto tra i consumi di amoxicillina e amoxicillina e acido clavulanico (DDD per 1.000 abitanti/die) a livello territoriale in Toscana e per ASL negli anni 2019, 2021 e 2022 e relative differenze di percentuale di utilizzo nel 2022 rispetto al 2019 e al 2021

Area	DDD*1.000 abitanti/die			$\Delta\%$ 22-19	$\Delta\%$ 22-21
	2019	2021	2022		
Toscana	18,73	19,12	22,05	17,72	15,34
ASL Centro	25,92	27,52	30,25	16,68	9,93
ASL Nord-ovest	9,93	9,44	12,11	21,99	28,29
ASL Sud-est	18,34	17,95	21,16	15,36	17,86

I CONSUMI PER CLASSE AWaRE

Finora, ci siamo limitati ad analizzare il consumo per ASL o Zona di residenza, senza però considerare la categoria degli antibiotici prescritti. Analizzando i dati territoriali, si può osservare che tra il 2019 ed il 2022 gli antibiotici del gruppo Reserve hanno avuto un notevole incremento, in termini percentuali, di consumo territoriale. L'aumento dei consumi osservato tra il 2021 ed il 2022 si verifica in tutte le classi AWaRe degli antibiotici, mentre tra il 2019 ed il 2022 si è registrata una riduzione dei consumi degli antibiotici della classe Access e della classe Watch (**Tab. 3.5**).

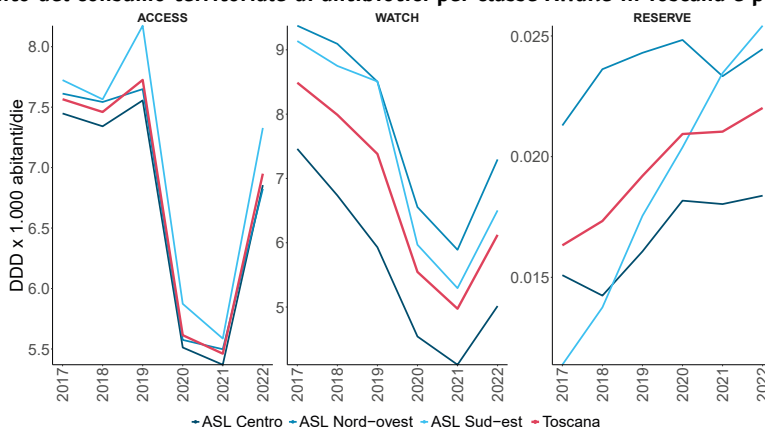
Tabella 3.5

Consumo di antibiotici per classe AWaRe a livello territoriale in Toscana e per ASL negli anni 2019, 2021 e 2022 e relative differenze di percentuale di utilizzo nel 2022 rispetto al 2019 e al 2021

Area	Classe AWaRe	DDD*1000 abitanti/die			$\Delta\%$ 22-19	$\Delta\%$ 22-21
		2019	2021	2022		
Toscana	ACCESS	7,725	5,461	6,950	-10,038	27,258
Toscana	WATCH	7,381	4,974	6,123	-17,045	23,103
Toscana	RESERVE	0,019	0,021	0,022	14,649	4,656
ASL Centro	ACCESS	7,556	5,370	6,855	-9,271	27,666
ASL Centro	WATCH	5,929	4,103	5,016	-15,411	22,245
ASL Centro	RESERVE	0,016	0,018	0,018	14,364	1,926
ASL Nord-ovest	ACCESS	7,649	5,498	6,824	-10,779	24,130
ASL Nord-ovest	WATCH	8,505	5,891	7,296	-14,216	23,852
ASL Nord-ovest	RESERVE	0,024	0,023	0,024	0,641	4,819
ASL Sud-est	ACCESS	8,174	5,586	7,328	-10,344	31,185
ASL Sud-est	WATCH	8,508	5,293	6,503	-23,563	22,852
ASL Sud-est	RESERVE	0,018	0,023	0,025	44,891	8,364

Il fenomeno di aumento del consumo degli antibiotici della classe Reserve è rilevabile a partire dal 2017: il consumo è cresciuto in tutte le ASL, ad eccezione dell'ASL Toscana Centro nel 2018 e dell'ASL Toscana Nord-ovest nel 2021, e in tutta la Toscana (Fig. 3.8).

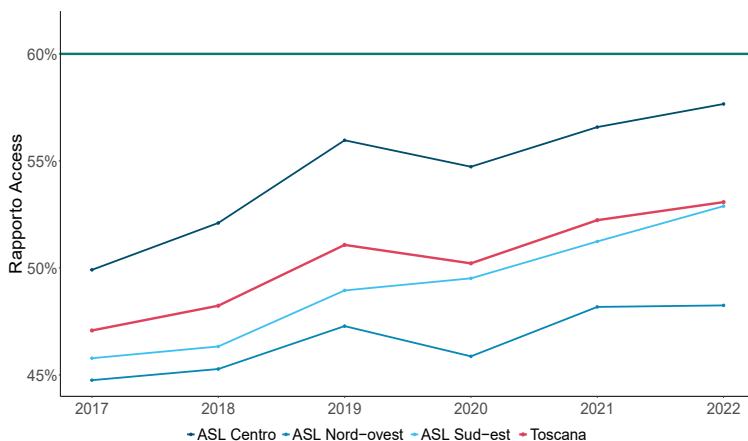
Figura 3.8
Andamento del consumo territoriale di antibiotici per classe AwaRe in Toscana e per ASL



Dal 2017, il rapporto di utilizzo di antibiotici Access è aumentato progressivamente su base regionale, passando dal 47,08% al 53,07%.

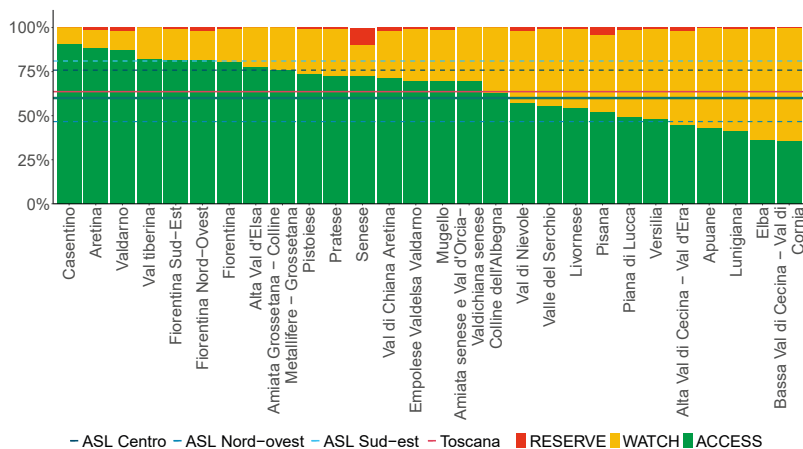
È da notare come nessuna delle tre ASL raggiunga il livello consigliato di consumo di antibiotici del gruppo Access, vale a dire il 60%. L'ASL Toscana Centro ha i consumi che più si avvicinano alla raccomandazione dell'OMS (57,66%), mentre l'ASL Toscana Nord-ovest ha i consumi ancora inferiori al 50% (48,25%) (Fig. 3.9).

Figura 3.9. Andamento del rapporto dei consumi territoriale di antibiotici Access e tutti gli antibiotici prescritti in Toscana e per Area vasta



È possibile analizzare in modo specifico le prescrizioni di antibiotici effettuate alla dimissione da un ricovero per ASL e Zona di residenza dell'individuo. In 17 Zone-distretto su 28, il rapporto tra l'erogazione degli antibiotici Access e tutti gli antibiotici è stato superiore al 60%. Ad eccezione dei residenti nell'ASL Nord-ovest, le altre due ASL mostrano un rapporto superiore al 60%, mentre a livello regionale il rapporto si attesta al 63,60% (**Fig. 3.10**).

Figura 3.10. Consumo di antibiotici prescritti alla dimissione ospedaliera (DDD per 1.000 abitanti/die) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe nel 2022, la linea rossa rappresenta il rapporto di consumo di antibiotici Access in Toscana, le linee tratteggiate rappresentano i consumi per ASL



Con riferimento invece ai farmaci erogati dalle farmacie territoriali, sia private che pubbliche, si nota che solo due delle 28 Zone-distretto di residenza hanno un rapporto tra antibiotici Access e tutti gli antibiotici superiore al 60%. Inoltre, le due Zone-distretto presentano dei consumi minori di antibiotici, in termini di DDD*1.000 abitanti/die, rispetto a quelli toscani, risultando virtuose non solo nell'erogazione ma anche nella qualità della prescrizione.

A livello di ASL, nessuna raggiunge la soglia consigliata del 60%, e a livello regionale la percentuale si attesta al 53,07% (**Fig. 3.11**).

Come negli anni precedenti, anche nel 2022, l'antibiotico più prescritto in Italia è stato l'amoxicillina con inibitori delle beta-lattamasi, rappresentando il 35,57% di tutti i consumi, espressi in DDD*1.000 abitanti/die.

In Toscana, solo 5 tra i primi 20 principi attivi prescritti appartengono alla categoria Access e rappresentano il 52,82% del consumo di antibiotici. La **Tabella 3.6** mostra le percentuali di consumo per singola molecola rispetto al consumo totale di antibiotici per regione e ASL di residenza.

Figura 3.11. Consumo di antibiotici erogati dalle farmacie territoriali (DDD per 1.000 abitanti/die) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe nel 2022, la linea rossa rappresenta il rapporto di consumo di antibiotici Access in Toscana, le linee tratteggiate rappresentano i consumi per ASL

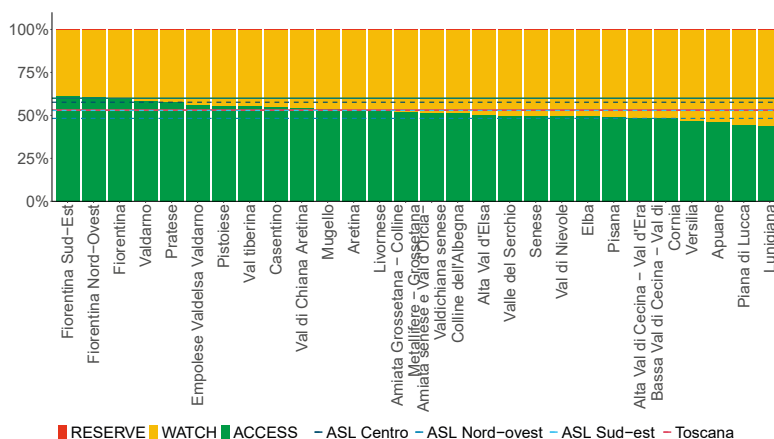


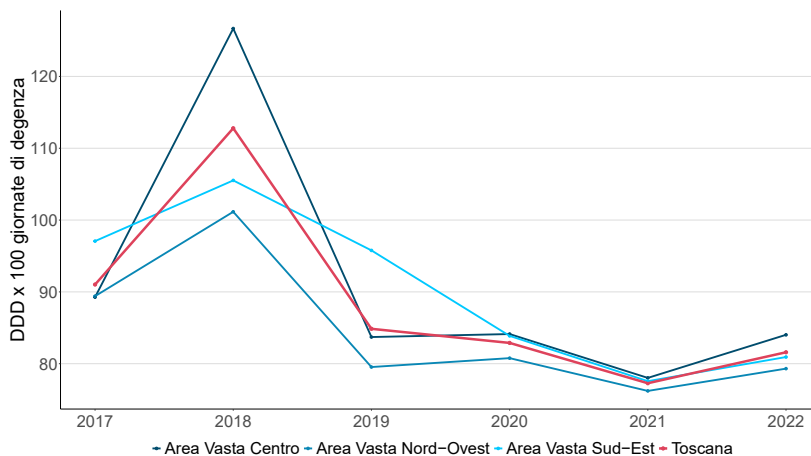
Tabella 3.6. I 20 Principi Attivi più consumati a livello territoriale in termini percentuali rispetto al consumo totale di antibiotici in regione Toscana e ASL di residenza

Codice ATC	Principio Attivo	Toscana (%)	ASL Centro (%)	ASL Nord-ovest (%)	ASL Sud-est (%)
J01CR02	Amoxicillina e inibitori delle beta-lattamasi	35,57	34,44	36,29	36,36
J01FA10	Azitromicina	11,44	10,88	13,03	9,89
J01FA09	Claritromicina	11,29	10,30	12,57	10,95
J01CA04	Amoxicillina	10,06	14,94	5,00	9,76
J01DD08	Cefixime	6,29	5,61	6,60	6,93
J01MA12	Levofloxacin	3,88	3,70	3,72	4,44
J01EE01	Sulfametossazolo e trimetoprim	3,81	4,32	3,34	3,70
J01MA02	Ciprofloxacina	3,79	2,93	4,65	3,91
J01XX01	Fosfomicina	3,06	3,06	2,62	3,73
J01AA02	Doxiciclina	1,97	2,20	1,95	1,63
J01DD16	Cefditoren	1,84	1,56	2,18	1,80
J01DD04	Ceftriaxone	1,62	1,61	1,72	1,48
J01XE01	Nitrofurantoina	1,41	1,51	1,41	1,25
J01AA04	Limeciclina	0,75	0,77	0,82	0,63
J01DC02	Cefuroxime	0,64	0,30	1,13	0,45
J01DD13	Cefpodoxime	0,61	0,23	0,86	0,87
J01AA08	Minociclina	0,36	0,32	0,34	0,45
J01MA17	Prulifloxacin	0,27	0,25	0,28	0,31
J01MA14	Moxifloxacin	0,18	0,15	0,24	0,13
J01DC04	Cefaclor	0,13	0,09	0,16	0,15

IL CONSUMO OSPEDALIERO

Diversamente dal consumo territoriale, il consumo in ambito ospedaliero espresso come DDD per 100 giornate di degenza in regime ordinario è lievemente aumentato rispetto al 2021, risultando comparabile al 2019 (**Figura 3.12**).

Figura 3.12
Andamento temporale del consumo ospedaliero di antibiotici in Regione Toscana (in rosso) espresso in DDD*100 giornate di degenza, e per Area vasta



I consumi sono diminuiti rispetto al 2019, ma sono lievemente aumentati rispetto al 2021 (**Tab. 3.7**).

I dati della Toscana mostrano che le classi di antibiotici più utilizzate nel 2022 sono state le penicilline in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi (22,88 DDD*100 giornate di degenza), seguite da cefalosporine di terza generazione (15,83 DDD*100 giornate di degenza), cefalosporine di prima generazione (5,89 DDD*100 giornate di degenza), i macrolidi (8,38 DDD*100 giornate di degenza) e i fluorochinoloni (3,78 DDD*100 giornate di degenza) (**Fig. 3.13**).

Si può notare come il consumo della classe "Altri antibiotici" (J01XX) sia cresciuto progressivamente dal 2017 al 2022. La classe include nuovi antibiotici, tra cui linezolid e daptomicina e antibiotici più datati che sono stati nuovamente utilizzati a seguito della crescita delle resistenze agli antibiotici, tra cui la fosfomicina. Il consumo delle cefalosporine di quarta generazione è progressivamente aumentato dal 2017 al 2022, passando da 0,37 a 0,55 DDD per 100 giornate di degenza.

Tabella 3.7

Consumo di antibiotici a livello ospedaliero in Toscana e per Area vasta negli anni 2019, 2021 e 2022 e relative differenze di percentuali di utilizzo nel 2022 rispetto al 2019 e al 2021

Area	DDD* 100 giornate di degenza			Δ% 22-19	Δ% 22-21
	2019	2021	2022		
Toscana	84,86	77,89	82,41	-2,89%	5,80%
Area vasta Centro	83,71	78,67	84,98	1,52%	8,02%
Area vasta Nord-ovest	79,54	76,69	79,98	0,55%	4,29%
Area vasta Sud-est	95,77	78,38	81,73	-14,66%	4,27%

Figura 3.13

Consumo ospedaliero di antibiotici in Toscana per classe ATC di quarto livello espresse in DDD* 100 giornate di degenza per anno

Penicilline a spettro esteso	0.4	0.42	0.67	0.74	0.63	0.87
Penicilline sensibili alle β-lattamasi	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.04
Penicilline resistenti alle β-lattamasi	0.87	0.73	0.3	0.01	1.25	1.8
Penicilline e inibitori delle β-lattamasi	25.79	47.8	24.59	21.77	21.48	22.88
Cefalosporine 1ª generazione	5.41	5.59	5.66	5.05	5.25	5.89
Cefalosporine 2ª generazione	0.29	0.29	0.39	0.35	0.26	0.25
Cefalosporine 3ª generazione	15.5	16.08	15.52	15.91	14.77	15.83
Cefalosporine 4ª generazione	0.33	0.34	0.28	0.41	0.45	0.52
Carbapenemi	3.91	3.86	3.52	3.62	3.78	3.64
Macrolidi	8.93	9.91	10.87	11.3	7.72	8.38
Fluoroquinoloni	13.91	12.12	7.39	5.48	3.88	3.78
Glicopeptidi	4.1	3.77	3.56	3.78	3.61	3.72
Polimixine	0.27	0.21	0.16	0.18	0.27	0.11
Derivati dell'imidazolo	3.21	3.24	2.72	2.64	2.41	2.34
Altri antibatterici	2.58	3.02	3.64	4.36	5.17	5.45
	2017	2018	2019	2020	2021	2022

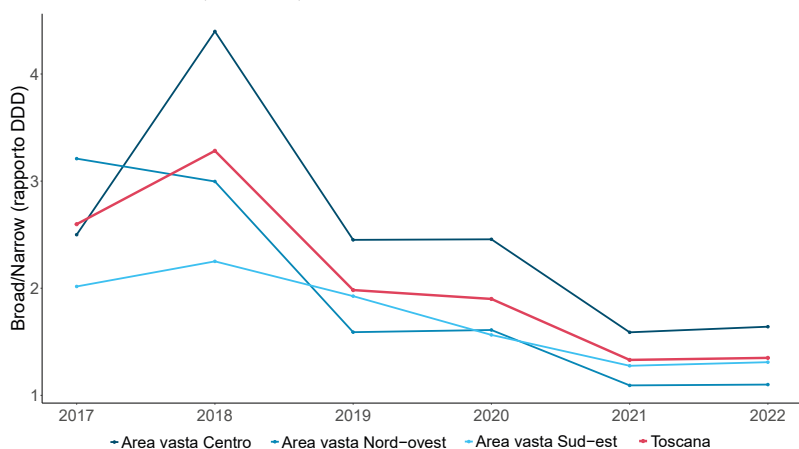
IL RAPPORTO TRA CONSUMO DI ANTIBIOTICI AD AMPIO SPETTRO E ANTIBIOTICI A SPETTRO RISTRETTO

Il rapporto tra i consumi degli antibiotici espressi in DDD per 100 giornate di degenza tra antibiotici ad ampio spettro e antibiotici a spettro ristretto mostra un trend in diminuzione che si mantiene dal 2017 al 2022, con una lieve risalita proprio nell'ultimo anno (**Fig. 3.14**).

Tuttavia, contrariamente all'indicatore precedente, il rapporto di utilizzo non arriva mai a raggiungere 1, mostrando un consumo maggiore di antibiotici ad ampio spettro rispetto a quelli ristretti.

Figura 3.14

Andamento temporale del rapporto consumo ospedaliero di antibiotici ad ampio spettro e a spettro ristretto in Toscana con l'indicatore proposto dalla Rete europea di sorveglianza del consumo di antimicrobici (Esac-Net)



I CONSUMI PER CLASSE AWaRE

Si può osservare che tra il 2017 ed il 2022, con una riduzione importante nel consumo degli antibiotici (**Fig. 3.12**), si rileva un aumento relativo del consumo di antibiotici Watch e una diminuzione di antibiotici Access tra il 2017 e il 2022. Inoltre, si può notare come il consumo gli antibiotici del gruppo Reserve sia aumentato progressivamente tra il 2017 e il 2021 per poi diminuire nel 2022 (**Fig. 3.15**).

In tutte le Aree vaste, dal 2017 c'è stato un progressivo aumento della percentuale di erogazione di antibiotici Reserve. In particolare, la quota di antibiotici Reserve erogata è passata dal 3,38% del 2017 al 7,86% nel 2022, con un aumento del 132,54%. Gli andamenti per ASL vengono mostrati in **Figura 3.16**.

Figura 3.15
Andamento del consumo ospedaliero di antibiotici per classe AWaRe in Toscana e per Area vasta

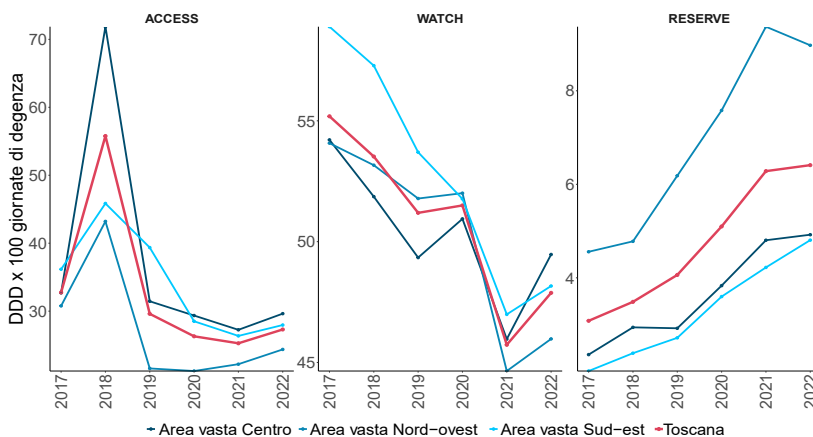
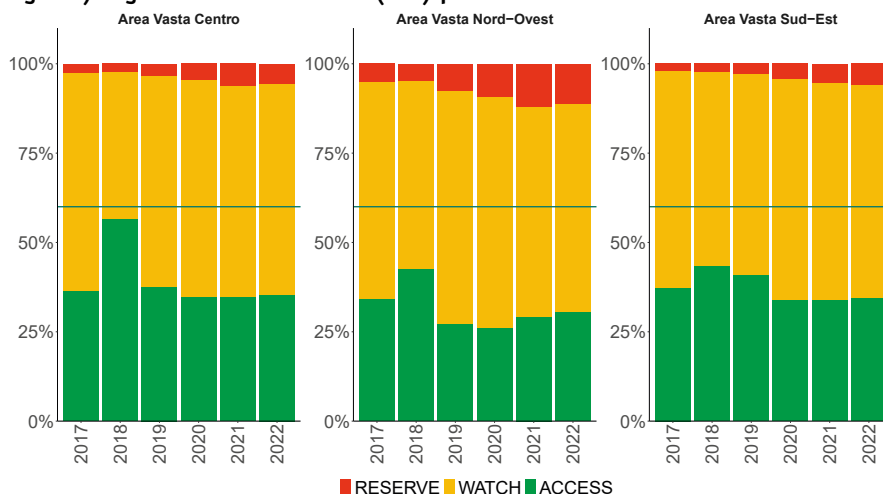


Figura 3.16
Andamento del consumo ospedaliero nelle tre Aree vaste della Toscana (DDD per 100 giornate di degenza) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS



Con riferimento ai primi 20 principi attivi prescritti in ospedale nel 2022, il principio attivo più prescritto in ambito ospedaliero in Toscana è il ceftriaxone, una cefalosporina di terza generazione, in classe Watch che da sola rappresenta quasi il 20% di tutti gli antibiotici erogati in ospedale. Tra i primi 5 principi attivi più usati in Toscana, appartengono al gruppo dei beta-lattamici e rappresentano il 52,58% di tutti i consumi di antibiotici in ospedale. Il quinto antibiotico più utilizzato è la vancomicina, che rappresenta il 4,81% dei consumi ospedalieri (**Tab. 3.8**).

Tra le prime 10 molecole, 4 sono incluse nel gruppo Access e rappresentano il 23,04% dei consumi ospedalieri; 5 sono incluse nel gruppo Watch e rappresentano il 49,63% degli antibiotici erogati in ospedale; una molecola, la daptomicina, è inclusa nel gruppo Reserve.

Rispetto ad altri Paesi dello spazio economico europeo, come la Francia, l'utilizzo di antibiotici Watch è decisamente superiore: mentre in Francia il rapporto di consumo di antibiotici Watch in ambito ospedaliero nel 2021 è stato del 36%, in Italia si è attestato al 55% e, nel 2022, in Toscana, al 58,68% (nel 2021 la percentuale era del 59,17%, maggiore del dato italiano).

Tabella 3.8

I 20 principi attivi più consumati a livello ospedaliero in termini percentuali rispetto al consumo totale di antibiotici in regione Toscana e ASL di residenza

Codice ATC	Principio Attivo	Toscana (%)	ASL Centro (%)	ASL Nord-ovest (%)	ASL Sud-est (%)
J01DD04	Ceftriaxone	19,49	19,80	19,02	20,21
J01CR05	Piperacillina e inibitori delle beta-lattamasi	16,24	17,20	15,68	15,78
J01DB04	Cefazolina	8,56	7,22	9,46	9,79
J01CR02	Amoxicillina e inibitori delle beta-lattamasi	8,29	9,36	6,40	9,69
J01XA01	Vancomicina	4,81	5,96	3,08	5,71
J01DH02	Meropenem	4,59	4,75	4,02	5,39
J01FA10	Azitromicina	4,50	6,55	2,69	3,76
J01XD01	Metronidazolo	3,41	4,23	2,88	2,81
J01XX09	Daptomicina	3,32	2,35	4,65	2,95
J01CF04	Oxacillina	2,78	3,65	1,86	2,61
J01MA12	Levofloxacina	1,63	1,35	1,95	1,67
J01FA09	Claritromicina	1,62	1,00	1,85	2,47
J01AA02	Doxiciclina	1,51	1,06	2,35	0,98
J01AA12	Tigeciclina	1,41	0,55	2,69	0,82
J01EE01	Sulfametossazolo e trimetoprim	1,36	1,53	1,28	1,18
J01XX01	Fosfomicina	1,34	1,41	1,38	1,15
J01CA04	Amoxicillina	1,23	1,13	1,45	1,10
J01XX08	Linezolid	1,23	1,32	1,21	1,13
J01DD02	Ceftazidime	1,23	0,95	1,34	1,59
J01DD08	Cefixime	1,20	0,80	1,58	1,35

CONCLUSIONI

Dal 2017, il consumo totale di antibiotici si è ridotto in ambito ospedaliero e anche in ambito territoriale, sebbene si sia avuto un aumento nel 2022 rispetto al 2021.

È pertanto necessario implementare interventi regionali e nazionali per migliorare l'appropriatezza dell'uso di antibiotici. L'uso inappropriato degli antibiotici, in particolare quelli ad ampio spettro, 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.

I nuovi obiettivi del Pncar dovranno essere valutati nel 2025. Per il 2022 possiamo mostrare i valori da cui partiamo e valutare quale sarà l'obiettivo da raggiungere entro il 2025:

Indicatori	2022	Obiettivo 2025
Ambito territoriale		
Consumo di antibiotici sistemici (DDD*1.000 ab./die)	13,10	11,80
Rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro e molecole a spettro ristretto	5,39	4,31
Ambito ospedaliero		
Consumo di antibiotici sistemici (DDD*100 giornate di degenza)	82,41	78,29
Consumo di carbapenemi (DDD*100 giornate di degenza)	3,64	3,28
Consumo di fluorochinoloni (DDD*100 giornate di degenza)	3,78	3,40



PARTE II

UNO SGUARDO PIÙ LONTANO



CAPITOLO 1

IL DITO A FORMA DI PILLOLA E LA LUNA FORMATO ONE HEALTH

1. IL DITO A FORMA DI PILLOLA E LA LUNA FORMATO ONE HEALTH

LE IMMAGINI DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Qual è la prima immagine che ci viene in mente quando sentiamo la parola "antibiotico-resistenza"?

Ognuno di noi probabilmente avrà un immaginario diverso rispetto ad un concetto che difficilmente può essere tradotto in un qualcosa di concretamente e immediatamente definibile, sempre che abbiamo chiaro cosa significhi e quali siano le implicazioni di un fenomeno definito come antibiotico-resistenza.

Possiamo ipotizzare che una delle immagini più frequentemente richiamata alla mente sia una di quelle promosse nel corso di una delle campagne informative recenti o passate, dove magari apparivano su poster e volantini tante pillole colorate - gli antibiotici - o tanti mostriciattoli nerboruti - i batteri resistenti, appunto.

Poiché è noto che l'utilizzo di antibiotici in generale determini una pressione selettiva verso lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza, il messaggio che ne deriva risulta sicuramente chiaro ed efficace nel rendere le persone più consapevoli dell'utilizzo di tali farmaci, soprattutto identificando l'uso inappropriato come azione negativa.

A dispetto di chiarezza e semplicità, il contenuto di un tale messaggio può risultare tuttavia "controintuitivo", nel contesto di quella che è un po' la rappresentazione contemporanea della malattia, secondo cui se si sta male c'è una medicina o un trattamento che ci cura. Qui la comunicazione va esattamente nella direzione opposta.

In fondo, potrebbe chiederci il vicino di casa, perché non dovrei curarmi il raffreddore con un antibiotico? In una situazione del genere, la spiegazione richiede di far riferimento a concetti quali appropriatezza terapeutica o a terminologie dell'ambito della microbiologia, magari corredati con dati statistici.

Il punto è che partendo da una parola, richiamando un'immagine e immaginando una domanda, abbiamo già costruito uno scenario di complessità, dove interagiscono conoscenze, scienze, culture, comportamenti, e non abbiamo ancora sollevato questioni organizzative o di politica sanitaria.

Il contrasto all'antibiotico-resistenza è un problema complesso, e richiede un approccio ispirato alla complessità.

Ma in cosa consiste un approccio alla complessità?

L'APPROCCIO ONE HEALTH

Secondo il Rapporto 2021¹ del gruppo di esperti *One Health*, questo approccio integrato e unificante mira ad “equilibrare e ottimizzare in modo sostenibile la salute di persone, animali ed ecosistemi. Riconosce che la salute dell’uomo, degli animali domestici e selvatici, delle piante e dell’ambiente in generale (ecosistemi inclusi) sono strettamente collegati e interdipendenti. L’approccio One Health spinge molteplici settori, discipline e comunità a vari livelli della società a lavorare insieme per promuovere il benessere e affrontare le minacce per la salute e gli ecosistemi, affrontando al tempo stesso la necessità comune di acqua pulita, energia e aria, alimenti sicuri e nutrienti, contrastando il cambiamento climatico e contribuendo allo sviluppo sostenibile”.

A proposito di antibiotico-resistenza, l’Organizzazione delle nazioni unite, nella prospettiva di registrare fino a 10 milioni di morti l’anno entro il 2050, e nella constatazione che l’ambiente gioca un ruolo chiave nello sviluppo della resistenza antimicrobica, ha lanciato recentemente un allarme in cui auspica l’adozione proprio di un approccio One Health. A sostegno dell’ipotesi che l’allarme possa essere recepito anche a livello di popolazione generale, e non solo a livello istituzionale, valgono i risultati di un’indagine su un campione rappresentativo della popolazione italiana: il 75% degli intervistati sono consapevoli che uomini, animali e ambiente dipendono l’uno dall’altro per sopravvivere con equilibrio, e ben il 90% cambierebbe il proprio stile di vita per il bene di tutti. Il problema sarà comprendere se il cambiamento di stile di vita varrà anche in relazione al consumo di antibiotici.

In realtà l’approccio One Health si adatta molto bene al problema dell’antibiotico-resistenza, laddove la chiave di lettura proposta è in grado di cogliere quegli aspetti di complessità che diventano manifesti nelle differenze geografiche dei livelli di resistenza ai batteri.

È interessante come sia possibile addirittura stilare tre differenti “profili” di paesi europei mettendo in relazione i livelli di resistenza antimicrobica con gli indici demografici, sanitari, di governance (accountability, stabilità politica, efficacia normativa, controllo della corruzione...) e, addirittura, di libertà (libertà civili e diritti politici), come mostrato da uno studio recente².

Sulla base delle differenze di questi indici, si possono identificare tre gruppi. Il primo, quello con il valore più basso degli indici considerati, comprende Bulgaria, Ungheria, Polonia e Romania; il secondo, con valori medi, include altri 13 paesi

1 <https://www.who.int/publications/m/item/one-health-high-level-expert-panel-annual-report-2021>

2 Maugeri A, Barchitta M, Puglisi F, Agodi A. Socio-economic, governance and health indicators shaping antimicrobial resistance: an ecological analysis of 30 european countries. *Global Health*. 2023 Feb 24;19(1):12. doi: 10.1186/s12992-023-00913-0. PMID: 36829210; PMCID: PMC9951828.

(Croazia, Cipro, Repubblica Ceca, Estonia, Grecia, Italia, Lettonia, Lituania, Malta, Portogallo, Slovacchia, Slovenia e Spagna), mentre il terzo include i restanti 13 paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Islanda, Irlanda, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia, Svezia, Regno Unito) che riportano i valori più alti.

Se tra i tre gruppi non si rivelano differenze significative nel consumo generale di antibiotici, tuttavia, il consumo di altri beta-lattamici e chinoloni risulta il più alto nel primo gruppo e il più basso nel terzo, dove però si consumano di più antibiotici di altre classi.

In generale, tra tutti i domini considerati, la governance nazionale, pur risultando associata sia con il consumo di antibiotici che con i livelli di antibiotico-resistenza, sembra esercitare un effetto di mediazione tale per cui al diminuire del consumo di antibiotici non corrisponde una proporzionale riduzione della resistenza antimicrobica. Ne consegue che puntare alla sola riduzione dell'uso di antibiotici in assenza di iniziative per aumentare l'efficienza della governance a livello globale non sembrerebbe risolvere completamente il problema della resistenza antimicrobica.

Questo studio rende evidente come affrontare l'antibiotico-resistenza in chiave One Health richieda necessariamente un approccio sistemico, attento alle differenze non solo dei livelli di contagio, ma anche dei contesti stessi in cui si manifesta.

Ma c'è di più: se i contesti stessi all'interno dei quali individuare i determinanti dell'antibiotico-resistenza sono molti e diversi, le fasi processuali che mirano al contenimento del fenomeno dal punto di vista sanitario sono inferiori di numero, ma non di complessità.

Una bozza di un documento dell'OMS si sforza di centrare l'approccio sulle persone proponendo 13 interventi di alto livello che abbracciano quattro pilastri fondamentali del contrasto all'antibiotico-resistenza: la prevenzione delle infezioni, l'accesso ai servizi sanitari essenziali, diagnosi tempestiva e accurata e il trattamento appropriato e di qualità garantita. A sostegno dei pilastri ci sono una governance efficace, la ricerca e la sorveglianza.

La risposta alla resistenza antimicrobica prevede pertanto azioni a livello di comunità, di cure primarie poi, fino ad arrivare all'assistenza sanitaria.

DAGLI SCENARI ALLE AZIONI

Dopo queste premesse, ripensiamo alla domanda da cui siamo partiti: qual è la prima immagine che ci viene in mente quando sentiamo la parola "antibiotico-resistenza"?

È chiaro che ora pillole e superbatteri appaiono più sfumati, forse come particolari che connotano un paesaggio più ampio e affollato, quasi come fossero personaggi non necessariamente in primo piano di un quadro molto più, appunto, complesso.

Questa operazione di “arricchimento” del paesaggio è necessaria per iniziare a pensare come affrontare il problema in modo concreto e operativo, cercando di evitare di farsi condizionare da quel “bias di disponibilità” - o “paradosso del lampione”³ - che ci induce a focalizzare l’attenzione laddove abbiamo disponibilità di dati. In altri termini, se abbiamo facile accesso ai dati sul consumo di antibiotici e a quelli sui livelli di antibiotico-resistenza, saremo fortemente attratti dall’idea di correlarli.

Ma poi? E se la correlazione non funziona? E se funziona solo per alcuni contesti geografici o livelli locali? E se le correlazioni sono statisticamente significative ma i coefficienti misurano un effetto esiguo?

Date le premesse, la risposta a queste domande è pura retorica. Non si tratta più di retorica quando si tratta però di “aggredire operativamente” la complessità, dal momento che un approccio One Health su larga scala richiede necessariamente una consapevolezza condivisa a livello multiprofessionale e multidisciplinare, una strategia di azione complementare e coerente, una capacità di intervento e di monitoraggio armonicamente diffusa. In altri termini, al di fuori di un ipotetico contesto in cui l’OMS predispose gli strumenti di intervento e fa da regia alle azioni intraprese dalle istituzioni sanitarie nazionali e infra-nazionali, condividendo conoscenze, dati e buone pratiche, è necessario scegliere un campo d’azione più delimitato che renda possibile però agire concretamente sulla prevenzione e contrasto dell’antibiotico-resistenza. Bisogna, cioè, immaginare uno schema di intervento.

UNO SCHEMA DI INTERVENTO TRA MACRO-DETERMINANTI E CICLO DI DEMING

Per delimitare il campo di intervento può essere utile provare a schematizzare la complessità, a partire da quelli che possono essere individuati come i possibili fattori determinanti dell’antibiotico resistenza. Si potrebbe partire da 6 macro-determinanti:

clinici, epidemiologici, organizzativi, geografici, istituzionali, socio-culturali, comportamentali-relazionali.

Per ogni macro-determinante andranno a quel punto individuati i singoli aspetti problematici, ognuno dei quali può essere banalmente approcciato applicando il processo della qualità di Deming, il classico *Plan, Do, Check, Act*.

Il *Plan* riguarderà ovviamente la raccolta di dati e informazioni a proposito del singolo determinante da approcciare, e la conseguente valutazione circa la rilevanza in ottica di antibiotico-resistenza a seconda del livello geografico analizzato; il valore di

³ Un poliziotto vede un ubriaco che cerca qualcosa vicino ad un lampione e gli chiede cosa abbia perso. Un mazzo di chiavi, risponde l’interpellato. Il poliziotto allora decide di aiutarlo, ma dopo alcuni minuti di ricerca infruttuosa chiede all’ubriaco se sia sicuro di aver perso le chiavi vicino al lampione. L’ubriaco risponde di no, e che in realtà le ha perse nel parco. Perché le cerchi qui allora, chiede il poliziotto. ... ma perché qui è illuminato! L’effetto lampione o *street light effect*, è un tipo di distorsione osservativa che consiste nel cercare qualcosa dove è più facile trovarla. Questo tipo di ricerca viene anche detto “ricerca dell’ubriaco”.

questa fase processuale sarà assicurato dalla possibilità di accedere ai dati di interesse, in particolar modo ai flussi sanitari correnti, sia dalla capacità di promuovere indagini qualitative o quantitative per la raccolta delle informazioni mancanti.

A questo punto, la fase *Do* sarà caratterizzata dall'analisi di fattibilità di specifiche azioni e la loro progettazione operativa, mirando in particolare agli aspetti dell'informazione, della comunicazione, del cambiamento comportamentale e di quello organizzativo; il valore di questa fase processuale è rappresentato non solo dalle capacità progettuali, ma anche dalla multiprofessionalità e multidisciplinarietà delle competenze coinvolte.

L'efficacia di un intervento non potrà essere ovviamente attestata senza la disponibilità di strumenti di monitoraggio idonei a dare valore alla fase *Check*, mentre per la fase *Act*, la messa a sistema delle soluzioni individuate, si renderà ovviamente necessaria l'adozione delle misure proposte da parte dei soggetti competenti.

In altri termini, questo schema di intervento non fa che replicare in modo semplificato un sistema di gestione del rischio, attraverso le sue fasi di analisi del contesto interno ed esterno, individuazioni dei rischi e dei fattori abilitanti, l'analisi dei rischi e la proposta di azioni correttive.

UNA GRANDE LUNA IN FORMATO ONE HEALTH

In realtà, l'obiettivo di questo documento non è assolutamente quello di proporre schemi di intervento. Non è nelle intenzioni degli autori dire come devono essere affrontati i problemi dell'antibiotico-resistenza e quali soluzioni debbano essere adottate. Il riferimento ad uno schema d'intervento non era altro che un modo per riorganizzare informazioni complesse in una prospettiva di azione.

È invece quello che sta dietro allo schema d'intervento che rappresenta l'idea alla base di questo testo, ovvero proporre una chiave di lettura del fenomeno in termini multidimensionali, secondo l'ispirazione dell'approccio One Health, corredandola di tutte le informazioni utili a ispirare opportune modalità di intervento a seconda delle specifiche capacità e risorse degli eventuali interessati.

Se i capitoli che seguiranno riusciranno a fornire elementi per consolidare la consapevolezza dell'antibiotico-resistenza come fenomeno complesso che richiede di essere affrontato con competenze multidisciplinari, tali da spingere l'attenzione al di fuori dell'alone luminoso circoscritto all'interno del quale ognuno di noi sarebbe naturalmente condotto dai propri bias a cercare le soluzioni, il nostro obiettivo sarà raggiunto.

Se sarà chiaro che immaginare l'antibiotico-resistenza come pillole e superbatteri significa guardare al dito del problema, quando la luna riflette ben altri e diversi scenari, allora saremo riusciti a confezionare lenti un po' più adatte a scrutare la grande luna dell'antibiotico-resistenza, una grande luna in formato One Health.



CAPITOLO 2

VIAGGI INTERNAZIONALI E ANTIBIOTICO-RESISTENZA

2. VIAGGI INTERNAZIONALI E ANTIBIOTICO-RESISTENZA

I viaggi internazionali svolgono un ruolo importante nella diffusione di microrganismi e fattori genetici di resistenza. La pandemia di Covid-19 ha evidenziato la facilità con cui le malattie infettive possono essere diffuse dai viaggiatori¹.

Fatta eccezione per il rallentamento associato alla pandemia, i viaggi internazionali sono in costante aumento 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)².

In base a questa definizione, i Paesi sono classificati come *Sustainable*, *Stable*, *Warning* e *Alert*; solo i paesi elencati come Sustainable sono considerati in grado di rispondere in maniera adeguata alle minacce infettivologiche. Attualmente, l'84% della popolazione mondiale vive nei paesi qualificati come Warning o Alert. Il maggior incremento dei viaggi dal 2010 è stato proprio nei viaggi in arrivo e in partenza dai paesi Alert, con un aumento dei viaggi in uscita di 326.765 passeggeri all'anno. La diffusa presenza globale di sistemi sanitari vulnerabili potenzia i rischi di resistenza antimicrobica (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 reddito³.

La maggior parte degli studi sull'antimicrobico-resistenza nei viaggiatori internazionali esplora la produzione di beta-lattamasi a spettro esteso (Esbl) nelle *Enterobacteriaceae* (Esbl-E), anche se lavori più recenti riguardano ulteriori geni di resistenza, come quelli associati alla resistenza ai carbapenemi e alla colistina.

Uno studio prospettico su 430 viaggiatori finlandesi tra il 2008 e il 2010 ha eseguito lo screening per Esbl e *Enterobacterales* produttori di carbapenemasi (CPE)

-
- 1 Sridhar S, Turbett SE, Harris JB, LaRocque RC. Antimicrobial-resistant bacteria in international travelers. *Curr Opin Infect Dis*. 2021 Oct 1;34(5):423-431. doi: 10.1097/QCO.0000000000000751. PMID: 34267046; PMCID: PMC8452315.
 - 2 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.
 - 3 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.

prima e dopo il viaggio⁴. L'Africa subsahariana era la destinazione più frequente, seguita dal Sud-est asiatico. Il 21% dei viaggiatori mostrava di aver acquisito Esbl, principalmente *Escherichia coli*, mentre non furono riscontrati *Enterobacteriales* produttori di carbapenemasi. Dei viaggiatori che hanno acquisito Esbl-E, nessuno risultava positivo dopo un anno.

Risultati analoghi sono stati forniti dallo studio Combat (*Carriage Of Multiresistant Bacteria After Travel*) del 2010. Si è trattato di uno studio multicentrico di coorte longitudinale che ha esaminato in modo prospettico campioni di feci di viaggiatori olandesi e dei loro familiari (che non avevano partecipato ai viaggi) da novembre 2012 a novembre 2013 per indagare sull'acquisizione di *Enterobacteriales* AMR⁵. Le destinazioni più visitate erano Sud-est asiatico, Africa orientale e Asia meridionale. Il 34% dei viaggiatori aveva acquisito Esbl-E, principalmente veicolata da *E. coli*. Una recente analisi trasversale dell'acquisizione di Esbl-E prima e dopo il viaggio all'interno della coorte Combat ha rilevato livelli significativi di co-resistenza ad altri antimicrobici in Esbl-E da viaggiatori di ritorno rispetto a Esbl-E isolati da campioni prima del viaggio. Anche in questo studio non è stata identificata la comparsa della resistenza ai carbapenemi. Lo studio Combat ha anche rilevato l'8% di trasmissione di enterobatteri Esbl dai viaggiatori positivi a membri della famiglia.

Lo studio Voyag-R ha seguito per 12 mesi 574 viaggiatori francesi tra il 2012 e il 2013, con la ricerca di Esbl-E, CPE e resistenza alle cefalosporine mediata da plasmidi AmpC (pAmpC)⁶. Le mete dei viaggi erano principalmente Asia, Africa sub sahariana e America Latina. Il 51% dei viaggiatori ha acquisito un organismo AMR, il 92% dei quali era portatore di Esbl, prevalentemente *E. coli*. Dopo un mese dal viaggio il 16% dei soggetti risultava ancora colonizzato; questa percentuale si dimezzava ogni mese. Un'analisi più recente di 43 partecipanti alla coorte Voyag-R ha studiato la composizione del microbiota prima e dopo il viaggio, scoprendo che la diarrea durante il viaggio era associata a una maggiore abbondanza di *Prevotella copri*

-
- 4 Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K, Pakkanen SH, Ollgren J, Antikainen J, Kirveskari J. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum beta lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):837-46. doi: 10.1093/cid/ciu957. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25613287; PMCID: PMC4345818.
- 5 Arcilla MS, van Hattem JM, Bootsma MC, van Genderen PJ, Goorhuis A, Schultsz C, Stobberingh EE, Verbrugh HA, de Jong MD, Melles DC, Penders J. The Carriage Of Multiresistant Bacteria After Travel (Combat) prospective cohort study: methodology and design. *BMC Public Health*. 2014 Apr 28;14:410. doi: 10.1186/1471-2458-14-410. PMID: 24775515; PMCID: PMC4020574.
- 6 Ruppé E, Armand-Lefèvre L, Estellat C, Consigny PH, El Mniai A, Boussadia Y, Goujon C, Ralaimazava P, Campa P, Girard PM, Wyplosz B, Vittecoq D, Bouchaud O, Le Loup G, Pialoux G, Perrier M, Wieder I, Moussa N, Esposito-Farèse M, Hoffmann I, Coignard B, Lucet JC, Andreumont A, Matheron S. High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant *Enterobacteriaceae* After Travel to the Tropics. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 15;61(4):593-600. doi: 10.1093/cid/civ333. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25904368.

(batterio Gram negativo, costituente del microbiota orale, vaginale e intestinale) ma a una minore ricchezza complessiva di specie di microbiota⁷.

Diversi studi successivi, condotti in viaggiatori internazionali a partenza da Germania, Francia e Brasile, hanno confermato l'alta frequenza di colonizzazione intestinale da parte di enterobatteri Esbl produttori (prevalentemente *E. coli*) e un rischio relativamente ridotto di colonizzazione da CPE.

Uno studio più recente, condotto su 608 viaggiatori statunitensi (Global TraviEpiNet - Gten) tra il 2017 e il 2019, ha ricercato enterobatteri Esbl, CPE e *Enterobacterales* con resistenza alla colistina *mcr*-mediata (MCR)⁸. Le mete più frequenti erano, in questo caso, Sud Africa, India e Perù. La colonizzazione da enterobatteri Esbl al rientro è stata riscontrata nel 38% dei casi; il 30% di questi risultava ancora colonizzato dopo tre mesi e il 10% dopo in anno. CPE e MCR risultavano meno frequenti (CPE in meno dell'1% dei casi, MCR nel 5%), e la colonizzazione è stata riscontrata sia in pazienti con Esbl che non⁹.

Nel complesso risulta chiaro che l'acquisizione di enterobatteri Esbl produttori si verifica in circa il 30% dei viaggiatori. Gli studi più recenti hanno anche osservato l'acquisizione di CPE e MCR. 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 aumentato di essere colonizzato 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 sanitario¹⁰.

Gli isolati di *Staphylococcus aureus* meticillino resistenti (MRSA) sono incrementati a partire dal primo decennio del 2000, e non risultano documentati prima del 1990.

Una recente metanalisi (Bokhary et al, 2021³) mostra che, in Europa, la maggior parte degli MRSA di importazione è di provenienza asiatica (45%) o da altri paesi europei (22%). La quasi totalità di infezioni causate da ceppi di *Acinetobacter*

7 Leo S, Lazarevic V, Gaïa N, Estellat C, Girard M, Matheron S, Armand-Lefèvre L, Andremont A The Voyag-R study group, Schrenzel J, Ruppé E. The intestinal microbiota predisposes to traveler's diarrhea and to the carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* after traveling to tropical regions. Gut Microbes. 2019;10(5):631-641. doi: 10.1080/19490976.2018.1564431. Epub 2019 Feb 3. PMID: 30714464; PMCID: PMC6748584.

8 Worby CJ, Earl AM, Turbett SE, et al. Acquisition and long-term carriage of multidrug-resistant organisms in US international travelers. Open Forum Infect Dis 2020; 7:ofaa543.

9 Mellon G, Turbett SE, Worby C, Oliver E, Walker AT, Walters M, Kelly P, Leung DT, Knouse M, Hagmann S, Earl A, Ryan ET, LaRocque RC. Acquisition of Antibiotic-Resistant Bacteria by U.S. International Travelers. N Engl J Med. 2020 Apr 2;382(14):1372-1374. doi: 10.1056/NEJMc1912464. PMID: 32242366.

10 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.

baumannii e di *Pseudomonas aeruginosa* riportati come associati ai viaggi internazionali sono per spostamenti a scopo sanitario. Tra questi, il 33% dei casi di *Acinetobacter* e il 35% di *Pseudomonas* risultano MDR.

FATTORI DI RISCHIO

L'uso di antibiotici, la diarrea dei viaggiatori e la meta del viaggio sono stati frequentemente indicati come fattori di rischio per l'acquisizione di microrganismi AMR nei viaggi internazionali (figura 1).

La prescrizione di antibiotici a viaggiatori internazionali a partenza dagli Stati Uniti che consultano i centri di medicina dei viaggi è risultata una pratica molto frequente¹¹.

In oltre 120.000 consultazioni presso le sedi Global TraviEpiNet (Gten), tra il 2009 e il 2018 sono stati prescritti antimicrobici nel 78% dei casi; azitromicina (41%) e fluorochinoloni (35%) sono stati le scelte più frequenti.

Nello studio Combat è stato rilevato che l'uso di antibiotici, in particolare beta lattamici, nei tre mesi precedenti il viaggio era predittivo per l'acquisizione di enterobatteri Esbl.

Una meta-analisi dei fattori di rischio di acquisizione di *Enterobacterales* MDR durante il viaggio ha rilevato che il fattore di rischio principale era il consumo di antimicrobici con un Odd Ratio di 2,38 [intervallo di confidenza al 95% 1,88-3,0]¹².

L'acquisizione di *Enterobacterales* MDR è inoltre correlata con il tipo di antibiotico utilizzato. Per esempio, la resistenza alla ciprofloxacina è stata riscontrata nel 29% dei viaggiatori brasiliani che hanno consumato ciprofloxacina rispetto all'11% che non ne ha fatto uso.

La multiresistenza di E. coli risulta essere la resistenza più comunemente acquisita nei viaggi, tuttavia la presenza di resistenze differisce in base alla meta del viaggio.

Sud-est asiatico, Asia meridionale e Nord Africa sono stati identificati come le destinazioni più rischiose per l'acquisizione di AMR.

Diversi studi hanno mostrato che l'acquisizione di organismi con resistenza alla colistina *mcr*-mediata è acquisita più frequentemente nei viaggi in Perù, anche se è segnalata in viaggiatori diretti in Cina, Sud-est asiatico e altre destinazioni.

11 Gandhi AR, Rao SR, Chen LH, Nelson MD, Ryan ET, LaRocque RC, Hyle EP. Prescribing Patterns of Antibiotics for the Self-Treatment of Travelers' Diarrhea in Global TravEpiNet, 2009-2018. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Aug 26;7(10):ofaa376. doi: 10.1093/ofid/ofaa376. PMID: 33072808; PMCID: PMC7545114.

12 Furuya-Kanamori L, Stone J, Yakob L, et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant Enterobacterales among international travellers: a synthesis of cumulative evidence. *J Travel Med* 2019; 27:1-10.

Una ricerca per individuare potenziali fattori di rischio per la colonizzazione da *E. coli* Esbl, condotta su un ampio campione di viaggiatori a partenza da Germania, Paesi Bassi e Romania (1183 partecipanti) è stata pubblicata nel 2022¹³. I viaggi in Nord Africa (odds ratio aggiustato, aOR 4,03, CI 1,67–9,68), Africa subsahariana (aOR 4,60, 95% CI 1,60–13,26) e Asia (aOR 4,08, 95% CI 1,97– 8.43) sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti per il trasporto di Esbl-E.

La presenza di diarrea dei viaggiatori è stata identificata come un fattore di rischio.

Nella coorte dello studio finlandese citato, il 68% dei partecipanti aveva avuto diarrea, e tra questi la percentuale di coloro che aveva acquisito AMR era molto alta, indipendentemente dall'uso di antibiotici (Kantele et al, 2015⁴). La stessa correlazione è stata riscontrata nello studio statunitense (Worby et al, 2020⁸), che mostra che diarrea dei viaggiatori e uso di antibiotici rappresentano fattori di rischio indipendenti.

La multiresistenza in specie di *Salmonella* costituisce argomento di preoccupazione per quanto riguarda i viaggi internazionali. In due studi recenti è stata osservata da questo punto di vista l'enterite febbrile associata ai viaggi. Sono stati segnalati 68 casi di infezione da *Salmonella* Esbl (*S. enterica* serovar. *typhi* e *paratyphi*) importati nel Regno Unito tra il 2017 e il 2020, nella maggior parte al rientro dal Pakistan^{14, 15}.

Un successivo studio su 889 viaggiatori con enterite febbrile (il 59% dei quali ha richiesto il ricovero ospedaliero) ha rilevato che il 65% degli isolati di serovar *typhi* era resistente a più classi di antimicrobici; solo il 10% dei casi aveva ricevuto un vaccino contro la febbre tifoide¹⁶. Sono stati analizzati i dati demografici e di suscettibilità antimicrobica dei viaggiatori. La maggior parte dei pazienti (41%) aveva viaggiato per visitare amici e parenti (visit friends and relatives - VFR), principalmente in Asia meridionale (71%).

La presentazione clinica dei viaggiatori con enterite febbrile è simile a malattie come la malaria, la dengue o l'influenza, e questo può causare un ritardo nella diagnosi.

13 Rodríguez-Molina D, Berglund F, Blaak H, Flach CF, Kemper M, Marutescu L, Pircalabioru Gradisteanu G, Popa M, Spießberger B, Wengenroth L, Chifiriuc MC, Larsson DGJ, Nowak D, Radon K, de Roda Husman AM, Wieser A, Schmitt H. International Travel as a Risk Factor for Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a Large Sample of European Individuals-The AWARE Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 14;19(8):4758. doi: 10.3390/ijerph19084758. PMID: 35457624; PMCID: PMC9029788.

14 Nizamuddin S, Ching C, Kamal R, et al. Continued outbreak of ceftriaxone-resistant *Salmonella enterica* serotype *Typhi* across Pakistan and assessment of knowledge and practices among healthcare workers. *Am J Trop Med Hyg* 2021; 104:1265–1270.

15 Klemm EJ, Shakoor S, Page AJ, et al. Emergence of an extensively drug resistant *Salmonella enterica* serovar *typhi* clone harboring a promiscuous plasmid encoding resistance to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins. *mBio* 2018; 9:1–10.

16 Hagmann SHFF, Angelo KM, Huits R, et al. Epidemiological and clinical characteristics of international travelers with enteric fever and antibiotic resistance profiles of their isolates: a GeoSentinel analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64:1–10.

Il sistema GeoSentinel¹⁶ suggerisce che la febbre tifoide e il paratifo presentino gravità simile in questa popolazione. I viaggiatori con febbre tifoide differiscono per alcuni aspetti importanti da quelli con infezioni da paratifo. La febbre tifoide risulta più frequente nei VFR, che raramente hanno richiesto una consulenza prima del viaggio, viceversa, il paratifo è diagnosticato più comunemente nei turisti, anche se nella metà dei casi anche questi viaggiano senza un consulto prima del viaggio. Questa differenza probabilmente riflette l'impatto della consultazione prima del viaggio sull'uso del vaccino contro la febbre tifoide.

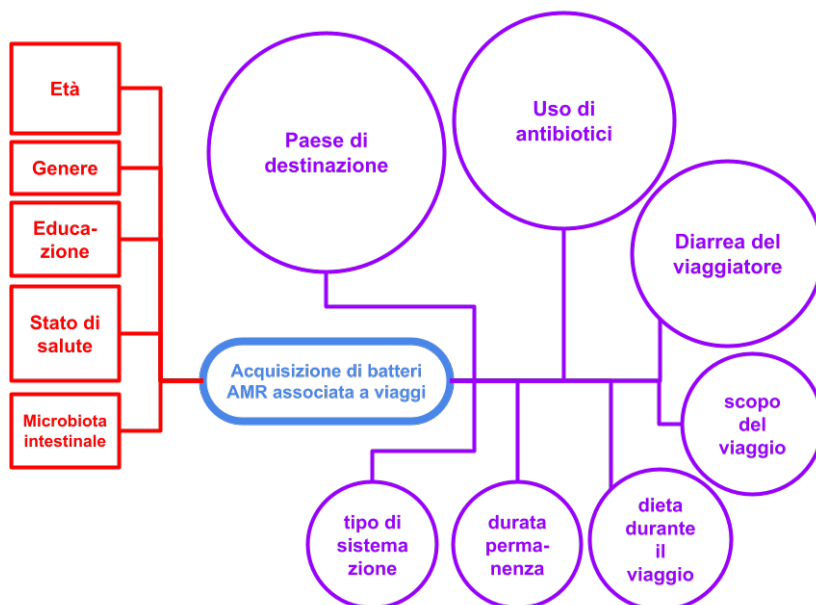
Molti viaggiatori internazionali diretti in regioni ad alto rischio non chiedono consigli di tipo sanitario prima della partenza, e i VFR sono ancora meno propensi di altri viaggiatori a farlo. La mancanza di consapevolezza del rischio, le barriere finanziarie all'assistenza prima del viaggio, l'accessibilità al vaccino contro il tifo, 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.

Figura 2.1

Fattori di rischio per AMR associata ai viaggi. I tre fattori di rischio più comunemente identificati sono la destinazione, l'uso di antimicrobici durante il viaggio e il verificarsi di diarrea dei viaggiatori. La dimensione delle forme è una approssimazione dell'importanza relativa dei fattori (rielaborata da Sridhar et al, 2021)

fattori di rischio preesistenti

fattori di rischio correlati al viaggio



La febbre enterica infetta principalmente i bambini nelle regioni endemiche, ma può anche colpire i piccoli viaggiatori. Il 41% delle enteriti febbrili nei viaggiatori riguarda bambini, che hanno un rischio elevato di infezione nei viaggi internazionali in regioni ad alto rischio. In particolare, i bimbi fino a 5 anni di età contraggono più frequentemente la febbre tifoide, e viaggiano come VFR, senza consultazione medica prima del viaggio. Invece, i teenager con enterite febbrile hanno effettuato più frequentemente il viaggio per scopi turistici.

La resistenza agli antibiotici è risultata differente per le var. *typhi* e *paratyphi* (fluorochinoloni, 65% e 56%, rispettivamente; cotrimoxazolo, 13% e 0%; macrolidi, 8% e 16%). Due isolati di *typhi* (1,5%) dall'India non erano sensibili alle cefalosporine di terza generazione. La resistenza ai fluorochinoloni in *typhi* risultava più probabile se l'infezione era stata acquisita in Asia meridionale (78%) e nell'Africa subsahariana (60%).

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 sfide della resistenza antimicrobica e ciò rende urgente un aumento degli sforzi per monitorare e combattere la resistenza antimicrobica.

Molti studi di sorveglianza genomica hanno monitorato la diffusione della New Delhi Metallo-beta-lattamasi (NDM) e più recentemente la diffusione di *mcr-1*, dimostrando che questi elementi di resistenza si sono diffusi geograficamente e sono diventati endemici in alcune parti del mondo^{17,18}. Un esempio recente sono plasmidi di *E. coli* quasi identici rinvenuti in Canada e Pakistan con *blaNDM-5* e *qepA*¹⁹. Nuovi sforzi di sorveglianza genomica sono stati implementati durante la pandemia di Covid-19 e dare la priorità allo sviluppo e al supporto di tale infrastruttura è cruciale anche per gli sforzi di controllo globale dell'AMR.

Un'altra lacuna da colmare è capire come il microbioma intestinale influenza ed è a sua volta influenzato dall'AMR associata ai viaggi. L'acquisizione di *Enterobacterales* Esbl ha dimostrato di essere un fenomeno dinamico, ma non è chiaro quali siano le conseguenze di ciò rispetto al rischio di infezione. Esistono prove del fatto che la ricchezza di specie di *Actinobacteria* prima del viaggio riduca il rischio di acquisizione di Esbl durante il viaggio, e lo studio Voyag-R ha rilevato che una maggiore abbondanza di specie di *Prevotella* è correlata alla diarrea durante il viaggio.

17 Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J Med Microbiol* 2013; 62:499–513.

18 von Wintersdorff CJH, Wolfs PFG, van Niekerk JM, et al. Detection of the plasmid-mediated colistin-resistance gene *mcr-1* in faecal metagenomes of Dutch travellers. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:3416–3419.

19 Baloch Z, Lv L, Yi L, et al. Emergence of almost identical f36:A-:B32 plasmids carrying *blaNDM-5* and *qepA* in *Escherichia coli* from both Pakistan and Canada. *Infect Drug Resist* 2019; 12:3981–3985.

In una ricerca recente, condotta su viaggiatori europei diretti in Africa o Asia, il microbioma intestinale è stato profilato utilizzando il sequenziamento del metagenoma²⁰. È stato utilizzato un approccio basato sul concetto di specie metagenomica per determinare la composizione microbica prima della partenza e il modo in cui viene essa si modifica con il viaggio. Di 179 viaggiatori precedentemente negativi, 103 (57,5%) hanno acquisito enterobatteri Esbl. Dai campioni di questi 103 viaggiatori al ritorno sono stati isolati in totale 148 ceppi Esbl produttori: per la maggior parte (91,9%) si trattava di *E. coli*, 6,1% erano *Klebsiella pneumoniae* e nei restanti 3 ceppi si trattava di *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* e *Klebsiella ornithinolytica*. In questo studio, né le caratteristiche del microbiota (*ricchezza microbica, diversità e la struttura della comunità*) prima del viaggio, né le successive modifiche di queste misure sono risultati predittivi per l'acquisizione di Esbl. Tuttavia si è rilevato che l'aumento dell'abbondanza di *Citrobacter freundii* e due diversi *Bacteroides* esercitavano una possibile azione protettiva rispetto al rischio di essere colonizzati.

Nonostante sia spesso richiamata la necessità di unire competenze microbiologiche a quelle proprie delle scienze sociali per una comprensione dell'AMR, mancano ancora studi che utilizzino questo approccio. Le scienze sociali esplorano pratiche, legate all'acquisizione e alla diffusione di questi batteri, che potrebbero fornire spiegazioni aggiuntive rispetto alle discipline biomediche. Tuttavia, i due campi del sapere rimangono disconnessi sia a livello metodologico che concettuale.

Uno studio di un gruppo di ricerca olandese propone una metodologia denominata *stool and stories* ("feci e storie") combinando metodi di analisi di microbiologia e sociologia, per giungere a una sintesi collaborativa della resistenza antimicrobica²¹. La ricerca ha coinvolto 64 studenti di università Olandesi e Canadesi, che avevano partecipato a un corso di formazione in Sanità pubblica della durata di due settimane in India meridionale.

Dalla ricerca risulta che le relazioni tra resistenza antimicrobica e viaggio vengono affrontate in modo differente con i metodi microbiologici e sociologici. Lo studio delle storie ha mostrato che i partecipanti sono consapevoli e ben comprendono l'AMR come risultato dell'uso di antibiotici, mentre non hanno percepito, come rischio in sé, il viaggio da un territorio all'altro. L'analisi delle feci solleva interrogativi sulle pratiche che potrebbero aver contribuito all'acquisizione di geni di resistenza, come il consumo di antibiotici, la diarrea dei viaggiatori e le diverse scelte alimentari.

20 Davies M, Galazzo G, van Hattem JM, Arcilla MS, Melles DC, de Jong MD, Schultsz C, Wolffs P, McNally A, Schaik WV, Penders J. Enterobacteriaceae and Bacteroidaceae provide resistance to travel-associated intestinal colonization by multi-drug resistant *Escherichia coli*. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2060676. doi: 10.1080/19490976.2022.2060676. PMID: 35388735; PMCID: PMC8993065.

21 Kamenshchikova A, Wolffs PFG, Hoebe CJPA, Penders J, Park HY, Kambale MS, Horstman K. Combining stool and stories: exploring antimicrobial resistance among a longitudinal cohort of international health students. *BMC Infect Dis*. 2021 Sep 27;21(1):1008. doi: 10.1186/s12879-021-06713-4. PMID: 34579656; PMCID: PMC8474840.

Per contro, i dati sociologici hanno mostrato che i viaggiatori erano consapevoli dei rischi di resistenza antimicrobica legati al consumo di antibiotici.

Riflettendo sui risultati dell'analisi sociologica, la comprensione dei partecipanti in merito all'AMR risulta allineata con i principi dei documenti internazionali, come il piano d'azione globale e il piano d'azione europeo *One Health*. È l'analisi delle feci che ha gettato una luce diversa sulle storie: le pratiche individuali di uso di antibiotici potrebbero non essere il fattore chiave dell'acquisizione di geni di resistenza da parte dei partecipanti e si dovrebbe prestare maggiore attenzione ai contesti ambientali più ampi all'interno dei quali avviene la contaminazione e la conseguente colonizzazione. Lo studio olandese lascia presumere che anche soggetti scientificamente istruiti, nel corso del viaggio abbiano una scarsa percezione del rischio di diventare portatori di germi resistenti, quasi come se la loro individualità li proteggesse e non fossero calati nel contesto a rischio che, pure, hanno studiato.



CAPITOLO 3

ANTIBIOTICO-RESISTENZA E MOVIMENTI DELLE POPOLAZIONI

3. ANTIBIOTICO-RESISTENZA E MOVIMENTI DELLE POPOLAZIONI

La resistenza antimicrobica (AMR) è una sfida globale complessa con implicazioni significative per la salute umana, il benessere sociale e lo sviluppo economico. Sebbene lo sviluppo di resistenza ai farmaci antimicrobici nei microrganismi possa considerarsi un fenomeno naturale e inevitabile, l'emergenza dell'AMR è stata accelerata da decenni di uso eccessivo di antimicrobici in tutti i settori^{1,2}, riducendo prematuramente l'efficacia di questi farmaci nel trattamento delle infezioni comuni³. Le conseguenze della diffusione di AMR nella popolazione batterica sono drammatiche, con questo fenomeno che ha rappresentato la terza principale causa di morte nel 2019, con 1,27 milioni di morti direttamente attribuibili e 4,95 milioni di decessi associati all'AMR⁴. Nel prossimo decennio, l'AMR potrebbe comportare un deficit del PIL di almeno 3,4 trilioni di dollari l'anno e spingere oltre 24 milioni di persone nella povertà estrema⁵; entro il 2050 il costo globale dell'AMR ha il potenziale per raggiungere 100 trilioni di dollari⁶.

Sebbene il problema risulti diffuso su scala globale, l'AMR grava in modo sproporzionato sui Paesi a basso e medio reddito (*Low- Middle-Income Countries - Lmic*)⁷. Le regioni con i più alti tassi di mortalità attribuibili all'AMR si ritrovano in Africa e in Asia meridionale, dove questa minaccia rischia di vanificare anni di progressi verso gli Obiettivi di sviluppo sostenibile (*Sustainable Development Goals*)⁸. Entro il 2030 i Lmic potranno perdere più del 5% del loro prodotto interno lordo a causa dell'AMR e, in assenza di interventi rapidi, altri 24 milioni di persone che vivono nei Lmic potranno essere ridotti in una povertà estrema.

- 1 McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial resistance: a One Health perspective. *Microbiol Spectr.* 2018;6(2). doi:10.1128/microbiolspec.ARBA0009-201.
- 2 Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2016;387(10014):176–87. doi:10.1016/S0140-6736(15)00473-0.
- 3 Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(7):465–78. doi:10.1038/nrmicro3270.
- 4 Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–55. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- 5 UNEP. Bracing for Superbugs: strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance 2023.
- 6 O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: the review on antimicrobial resistance. London: Government of the United Kingdom; 2016 (https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf).
- 7 Spinicci M, Giani T, Rossolini GM, Bartoloni A. Antibiotic resistance. Global overview and global control strategies. *Quaderni della Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale* 2020; 5:89-91.
- 8 Gajdács M, Urbán E, Stájer A, Baráth Z. Antimicrobial resistance in the context of the Sustainable Development Goals: a brief review. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 2021;11(1):71–82. doi:10.3390/ejihpe11010006.

Le popolazioni internazionali di rifugiati e migranti possono essere particolarmente vulnerabili al fenomeno dell'AMR.

Si definiscono rifugiati le persone che si trovano fuori dal loro Paese e non possono tornare a causa di un fondato timore di persecuzione a causa della loro razza, religione, nazionalità, opinioni politiche o appartenenza a un particolare gruppo sociale, mentre i migranti sono definiti come persone o familiari che si trasferiscono in un altro Paese o regione per migliorare le loro condizioni materiali o sociali e migliorare le prospettive di vita per sé o la loro famiglia. Secondo il quarto rapporto dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), serie *Global Evidence Review on Health and Migration*⁹, il numero di migranti e rifugiati a livello globale è cresciuto in modo significativo dall'inizio degli anni 2000. Nel 2020, i migranti rappresentavano quasi il quattro per cento della popolazione mondiale, con un numero stimato di persone pari a 281 milioni¹⁰.

Per queste persone, condizioni favorevoli all'emergenza e la trasmissione di malattie infettive, quali l'affollamento, la scarsa igiene e la mancanza di accesso all'acqua potabile, sono prevalenti non solo lungo le rotte migratorie, ma anche nei campi profughi e negli alloggi destinati ai migranti lavoratori. I risultati di una recente revisione sistematica e di una meta-analisi condotta per definire il problema della AMR nei migranti presenti in Europa mostrano come la prevalenza di soggetti portatori di batteri multiresistenti, o infetti da questi microrganismi, sia elevata tra rifugiati, richiedenti asilo e comunità ad alto numero di migranti¹¹.

In particolare, la prevalenza è risultata pari al 25,4% (IC95% 19,1–31,8), incluso *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) (7,8%, IC95% 4,8–10,7) e batteri gram-negativi resistenti (27,2%, IC95% 17,6–36,8). È stata rilevata una prevalenza maggiore nei rifugiati e nei richiedenti asilo (33,0%, IC95% 18,3–47,6) rispetto ad altri gruppi di migranti (6,6%, IC95% 1,8–11,3) e nelle comunità ad alto numero di migranti (33,1%, IC95% 11,1–55,1) rispetto ai migranti ospedalizzati (24,3%, IC95% 16,1–32,6).

Secondo questo studio, i microrganismi resistenti agli antibiotici risultano essere acquisiti durante il percorso migratorio nei Paesi di transito o in quelli ospitanti, suggerendo che la trasmissione avvenga durante o dopo la migrazione, dalle popolazioni locali ai migranti o tra migranti. Nessuna evidenza è invece emersa riguardo alla possibile trasmissione successiva da parte dei migranti alle popolazioni ospitanti, fenomeno che potrebbe essere in parte attribuibile alla segregazione sociale.

9 WHO (2022). Capturing the evidence on access to essential antibiotics in refugee and migrant populations. Geneva: World Health Organization; (Global Evidence Review on Health and Migration (GEHM) series).

10 Batalova, Jeanne (2022). Top Statistics on Global Migration and Migrants. Migration Policy Institute, <https://rb.gy/evkzv>.

11 Nellums LB, Thompson H, Holmes A, Castro-Sánchez E, Otter JA, Norredam M et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(7):796–811. doi:10.1016/S1473-3099(18)30219-6.

Una menzione particolare deve essere posta nei confronti della tubercolosi (TB); l'incidenza della TB resistente ai farmaci è aumentata costantemente negli ultimi anni, minacciando l'obiettivo di porre fine alla pandemia di TB. Secondo il rapporto OMS¹², a livello globale, nel 2021 si sono verificati circa 450.000 nuovi casi (IC 95% 399.000–501.000) di TB resistente ai farmaci (MDR-TB) che rappresentano circa il 4% dei casi totali. Rifugiati e migranti sono tra le categorie più a rischio di sviluppare la TB a causa delle loro condizioni di vita e del sovraffollamento negli insediamenti che ne aumentano potenzialmente il rischio. L'impatto della migrazione sull'epidemiologia della TB è elevato e la diffusione globale della MDR-TB è stata strettamente collegata alla migrazione umana. I numeri di nuovi casi di TB notificati restano comunque relativamente bassi nelle nazioni del Nord America e dell'Europa occidentale e in genere variano al di sotto di 25 per 100.000 persone¹³. In questi contesti, precedenti trattamenti con farmaci anti-tubercolari e lo stato di nato all'estero sono i maggiori fattori di rischio per MDR-TB. I frequenti trasferimenti e le barriere linguistiche e culturali acuiscono le difficoltà per il tracciamento dei contatti nelle popolazioni migranti per cui si rendono necessarie strategie specifiche per il controllo della TB nei Paesi di accoglienza.

Nella prospettiva, inoltre, di definire al meglio la problematica dell'AMR nella popolazione migrante e poter sviluppare azioni di contrasto, è necessario conoscere la situazione riguardo all'accesso ai farmaci antibiotici e il loro consumo.

Per quanto riguarda l'accesso ai farmaci antibiotici essenziali da parte di rifugiati e migranti, questo può essere diverso al variare dei Paesi di accoglienza. In alcuni di questi l'accesso è equiparabile a quello della popolazione ospitante, mentre in altri può seguire canali diversi. Le popolazioni migranti possono infatti incontrare un accesso limitato ai servizi sanitari e quindi anche ai farmaci antibiotici, sia per barriere sistemiche legate al loro stato giuridico che per barriere informali, come la lingua e le differenze culturali^{14, 15}.

Studi che confrontano i tassi di prescrizione di antibiotici nei nati all'estero e nelle popolazioni ospitanti in Europa suggeriscono che i pazienti nati all'estero ne ricevono

12 Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

13 MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, Maloney S, Floyd K. Global epidemiology of tuberculosis and Progress toward achieving global targets - 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;**68**(11):263–266. doi: 10.15585/mmwr.mm6811a3.

14 Nellums LB, Thompson H, Holmes A, Castro-Sánchez E, Otter JA, Norredam M et al. Antimicrobial resistance among migrants in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;**18**(7):796–811. doi:10.1016/S1473-3099(18)30219-6.

15 Common health needs of refugees and migrants: literature review. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/346743>).

un numero significativamente maggiore^{16, 17, 18, 19, 20} o comparabile^{21, 22} rispetto ai pazienti nativi per un'ampia gamma di infezioni. Al contrario, l'unico studio condotto negli USA ha messo in evidenza come i pazienti nati all'estero avevano avuto meno prescrizioni di antibiotici per infezioni cutanee rispetto ai pazienti statunitensi, nonostante tassi comparabili di infezioni da MRSA in entrambi i gruppi e tassi più elevati di *S. aureus* meticillino-sensibili in pazienti nati all'estero²³.

Se numerose sono le evidenze di un esteso uso non necessario o inadeguato di antibiotici nella popolazione generale tanto nei Paesi ad alto reddito (High Income Countries - HIC) come nei Lmic, limitate sono le informazioni per quel che riguarda rifugiati e migranti. Le evidenze disponibili suggeriscono comunque che la prescrizione non necessaria o errata di antibiotici per pazienti rifugiati e migranti è comune^{24, 25}.

Uno studio condotto in Emilia-Romagna con lo scopo di valutare i comportamenti prescrittivi dei pediatri ha rilevato che i bambini con genitori nati all'estero avevano maggiori possibilità di ricevere prescrizioni di antibiotici per condizioni che era improbabile che fossero di origine batterica²⁰. Allo stesso modo, un'indagine nazionale condotta in Germania ha rilevato che essere un bambino migrante o avere genitori migranti è significativamente associato all'uso di antibiotici prescritti per il trattamento di raffreddori comuni o infezioni del tratto respiratorio superiore¹⁹.

Alcuni studi evidenziano come la popolazione migrante risulti poco aderente alle terapie antibiotiche prescritte, spesso interrompendo l'assunzione degli antibiotici al

- 16 Hogenhuis C, Grigoryan L, Numans M, Verheij T. Differences in antibiotic treatment and utilization of diagnostic tests in Dutch primary care between natives and non-western immigrants. *Eur J Gen Pract.* 2010;16(3):143–7. doi:10.3109/13814788.2010.505266.
- 17 Banatvala N, Davies GR, Abdi Y, Clements L, Rampton DS, Hardie JM et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* metronidazole resistance in migrants to east London: relation with previous nitroimidazole exposure and gastroduodenal disease. *Gut.* 1994;35(11):1562–6. doi:10.1136/gut.35.11.1562.
- 18 McMahon J, Murphy AW, Cantillon P, Avalos G, MacFarlane A. A survey of asylum seekers' general practice service utilisation and morbidity patterns. *Ir Med J.* 2007;100(5):461–4. PMID: 17727121.
- 19 Eckel N, Sarganas G, Wolf I, Knopf H. Pharmacoepidemiology of common colds and upper respiratory tract infections in children and adolescents in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:44. doi:10.1186/2050-6511-15-44.
- 20 Moro ML, Marchi M, Gagliotti C, Di Mario S, Resi D, for the "Progetto Bambini a Antibiotici" Regional Group. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. *BMC Pediatr.* 2009;9:69. doi:10.1186/1471-2431-9-69.
- 21 Gmünder M, Brandenberger J, Buser S, Pohl C, Ritz N. Reasons for admission in asylum-seeking and non-asylum-seeking patients in a paediatric tertiary care centre. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20252. doi:10.4414/smw.2020.20252.
- 22 Hedin K, Andre M, Håkansson A, Mölsted S, Rodhe N, Petersson C. A population-based study of different antibiotic prescribing in different areas. *Br J Gen Pract.* 2006;56:680–5. PMID: 16954000.
- 23 Jenks N, de la Gandara M, D'Orazio B, da Rosa J, Kost R, Khalida C et al. Differences in prevalence of community-associated MRSA and MSSA among US and non-US born populations in six New York community health centers. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(6):551–60. doi:10.1016/j.tmaid.2016.10.003.
- 24 Kleinert E, Hillermann N, Jablonka A, Happel C, Müller F, Simmenroth A. Prescription of antibiotics in the medical care of newly arrived refugees and migrants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30:1074–83. doi:10.1002/pds.5254.
- 25 Bonniface M, Nambatya W, Rajab K. An evaluation of antibiotic prescribing practices in a rural refugee settlement district in Uganda. *Antibiotics.* 2021;10(2):172. doi:10.3390/antibiotics10020172.

miglioramento dei sintomi senza rispettare la durata raccomandata dal medico^{26, 27, 28}. Un altro fenomeno che rientra nell'ambito dell'uso inappropriato degli antibiotici è il ricorso all'auto-trattamento. Anche in questo caso, gli studi riportano di percentuali rilevanti di rifugiati e migranti che vivono in HIC e che si autotrattano con farmaci antimicrobici.

È necessario infine ricordare che lo sviluppo e la diffusione dell'AMR sono favoriti da condizioni di vita e sanitarie che si associano inevitabilmente allo scoppio e al perdurare di conflitti armati. Sovraffollamento, strutture sanitarie danneggiate, carenza di farmaci, risorse insufficienti, mancanza di personale qualificato, malnutrizione, scarsi tassi di vaccinazione e sorveglianza inadeguata del consumo di antimicrobici e della diffusione di resistenze batteriche agli antibiotici costituiscono i presupposti ideali per lo sviluppo dell'AMR²⁹. Ferite da esplosivi o ustioni possono essere facilmente contaminate da batteri con il personale sanitario che, durante tali emergenze, finisce per occuparsi esclusivamente della stabilizzazione della condizione acuta e non della cura a lungo termine. Quanto sopra elencato insieme a diagnosi inadeguate e utilizzo di farmaci scaduti o obsoleti, potrebbe contribuire all'aumento dei tassi di AMR nelle aree oggetto di conflitto armato³⁰.

In conclusione, possiamo affermare, sulla base delle evidenze disponibili, che le popolazioni migranti sono vulnerabili all'AMR e evidenziano la necessità di migliorare le condizioni di vita, garantire l'accesso all'assistenza sanitaria e promuovere le iniziative per facilitare l'individuazione e il trattamento appropriato delle infezioni sostenute da germi resistenti agli antibiotici durante il percorso migratorio e nei Paesi ospitanti. Programmi di prevenzione e controllo delle infezioni e di sorveglianza dell'AMR dovrebbero essere integrate in tutti gli aspetti dell'assistenza sanitaria e dovrebbero essere accessibili per tutti i gruppi di migranti.

Infine occorre ricordare come la riduzione del numero di infezioni ottenibile con l'implementazione di programmi di vaccinazione costituisca un approccio efficace per la

-
- 26 Hu J, Wang Z. Knowledge, attitudes and perceptions regarding antibiotic use and self-medication: a cross-sectional study among Australian Chinese migrants. *Healthc Infect.* 2015;20(1):23–8. doi:10.1071/HI14034.
 - 27 Shehnaz SI, Khan N, Sreedharan J, Arifulla M. Drug knowledge of expatriate adolescents in the United Arab Emirates and their attitudes towards self-medication. *Int J Adolesc Med Health.* 2014;26(3):423–31. doi:10.1515/ijamh-2013-0315.
 - 28 Özcebe H, Üner S, Karadag O, Daryani A, Gershuni O, Czabanowska K et al. Perspectives of physicians and pharmacists on rational use of antibiotics in Turkey and among Turkish migrants in Germany, Sweden and the Netherlands: a qualitative study. *BMC Prim Care.* 2022;23(1):29. doi:10.1186/s12875-022-01636-8.
 - 29 Antimicrobial resistance in the protracted Syrian conflict: halting a war in the war Marwan Osman , Rayane Rafei , Mohamad Bachar Ismail , Sarah Al Omari , Hassan Mallat , Fouad Dabboussi , Casey Cazer , Nabil Karah , Aula Abbara & Monzer Hamze Published Online:5 Jul 2021<https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0040>.
 - 30 Abou Fayad A, Rizk A, El Sayed S, et al. Antimicrobial resistance and the Iraq wars: armed conflict as an underinvestigated pathway with growing significance. *BMJ Global Health* 2023;7:e010863. doi:10.1136/bmjgh-2022-010863.

riduzione dell'uso di antibiotici e di conseguenza della pressione selettiva per lo sviluppo di AMR³¹. Le popolazioni di rifugiati e migranti dovrebbero essere incluse nei programmi vaccinali utilizzando strategie adeguate alla condizione di popolazioni fragili da raggiungere.

31 Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: review on antimicrobial resistance. Review on antimicrobial resistance, 2016.

CAPITOLO 4

***CORYNEBACTERIUM,*
UN GENERE GENEROSO
DI VARIETÀ: DALLA DIFTERITE
ALL'INFEZIONE DISSEMINATA
ALLA COABITAZIONE CON
L'UOMO E GLI ANIMALI,
CON TANTE SFUMATURE
DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA**

4. *CORYNEBACTERIUM*, UN GENERE GENEROSO DI VARIETÀ: DALLA DIFTERITE ALL'INFEZIONE DISSEMINATA ALLA COABITAZIONE CON L'UOMO E GLI ANIMALI, CON TANTE SFUMATURE DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA

INTRODUZIONE

Nella piena estate dello scorso anno, 2022, la sonnacchiosa routine di un laboratorio di microbiologia a servizio di un grande ospedale universitario per cure complesse, laboratorio attivo ventiquattro ore su ventiquattro sette giorni su sette per le emergenze microbiologiche, fu scossa da un rinvenimento a dir poco inaspettato. Gli occhi dei microbiologi si spalancarono, le scommesse (pratica scoraggiata dal direttore ma tollerata *ob torto collo* per il mantenimento dell'attenzione in tempi di vacche anoressiche), raggiunsero l'acme, con poste mai raggiunte: pizze a scelta e croissant per la colazione a centinaia, che dico, a decine, talvolta: persino un paio!

Mi si passi l'esordio d'effetto e totalmente menzognero (tranne la storia delle scommesse), ma un *Corynebacterium diphtheriae* non lo si era mai visto. Studiato, e basta. Un grande classico mandato in pensione dal vaccino da così tanto tempo che neanche i più anziani fra noi lo avevano mai visto. Così vivo e rorido, formante colonie, su una bella piastra di agar sangue. Allora esiste! Come svegliarsi su un ramo del lago di Como mentre stai mandando un messaggio whatsapp sull'inattendibilità del meteo e sentire Renzo che dice a Lucia "Oh, è umido, eh?!"

Eppure, è accaduto^{1, 2, 3}. Mentre per scrupolo (infatti, dato il momentaneo imperversare del vaiolo delle scimmie, la diagnosi più gettonata era quella) eseguivamo accertamenti batteriologici su lesioni cutanee e tampone faringeo di un rifugiato, con una storia pesantissima di esodo, prigionia e persino tortura, tanto che fu difficile rassicurarlo a sufficienza perché accondiscendesse al prelievo faringeo, trovammo ben vitale il fossile sepolto nei primi capitoli di microbiologia speciale. Privi di terreni differenziali, come tutti ormai da mezzo secolo, solo la curiosità vinse sulla apparente

1 Gemmi F., Barnini S. A volte ritornano! La difterite, patologia riemergente negli anni Venti del Duemila, IOZ, 27 gennaio 2023 <https://www.infezionibiottivozero.info/8-infezioni/167-a-volte-ritornano-la-difterite-patologia-riemergente-negli-anni-venti-del-duemila>.

2 Galfo V, Riccardi N, Leonildi A, Falcone M, Barnini S. Pharyngeal and cutaneous diphtheria: a tail of a refugee. Infection. 2023 Jan 31. doi: 10.1007/s15010-023-01990-4. Epub ahead of print. PMID: 36719633.

3 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-23-29-october-2022-week-43>

placidità delle colonie neanche troppo caratteristiche, che erano causa sia di difterite respiratoria che cutanea, nel nostro caso. Sempre benedetta, la curiosità! E allora, via! Ci si rimette a studiare!

INFEZIONI INVASIVE

Il bacillo difterico (tralascio le tipicità che conosciamo, descritte nelle voci bibliografiche da 1 a 3 indicate in precedenza, incluso il caso descritto nell'introduzione) è un paradigma di come un batterio possa uccidere senza spendersi troppo, senza affannarsi a riprodursi: perché affaticarsi, quando ospiti un fago che produce una tossina efficacissima nel distruggere soprattutto cellule del miocardio, per tacere delle complicanze autoimmuni dovute alla somiglianza tra la subunità B della tossina difterica e il dominio extracellulare del recettore per il fattore di crescita dell'epidermide (Egfr)? Tuttavia, dove è scritto che ci siano limiti, quando la plasticità genetica lo consente e le occasioni si presentano? E così, arrivano le infezioni invasive provocate da ceppi non tossigeni. L'invasività sarebbe dovuta ad un meccanismo *zipper-like*, recettore-mediato, sulla membrana cellulare di cellule respiratorie umane⁴, la porta d'entrata potrebbe essere rappresentata da lesioni cutanee o dentali, mentre i possibili fattori di virulenza sarebbero la capacità di produrre biofilm e le adesine^{5, 6}. Sono stati descritti anche i cosiddetti Nttb (*non-toxigenic tox-bearing*) *C. diphtheriae*, che hanno il gene per la tossina ma non la esprimono, per via di mutazioni. Appartengono al biotipo *mitis* e ribotipo Mosca (sono stati ampiamente riscontrati in Russia tra il 1994 e il 2002), considerati irrilevanti dal punto di vista clinico, ma rilevanti biologicamente, come serbatoio di gene *tox* che potrebbe ridiventare funzionale per conversione lisogenica⁷. Questi ceppi provocano infezioni invasive; il rischio di acquisizione correla con diabete, abuso di alcol e droghe e stato di senzadimora⁸.

4 Bertuccini, L., Baldassarri, L. & von Hunolstein, C. Internalization of non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* by cultured human respiratory epithelial cells. *Microb. Pathog.* 37, 111–118 (2004).

5 Zasada, A. A., Zaleska, M., Podlasin, R. B. & Seferynska, I. The first case of septicemia due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in Poland: case report. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 4, 8 (2005).

6 Mattos-Guaraldi, A. L., Duarte Formiga, L. C. & Pereira, G. A. Cell surface components and adhesin in *Corynebacterium diphtheriae*. *Microbes Infect.* 2, 1507–1512 (2000).

7 Zakikhany, K., Neal, S. & Efstratiou, A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic *tox* gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* biovar *mitis* in the United Kingdom, 2003–2012. *Eurosurveillance* 19, 20819 (2014).

8 Romney, M. G. et al. Emergence of an invasive clone of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver, Canada. *J. Clin. Microbiol.* 44, 1625–1629 (2006).

ANTIBIOTICO RESISTENZA, PREVENZIONE E CURA

Quest'anno, 2023, Eucast ha emanato *breakpoint* per *C. diphtheriae* e altre specie di *Corynebacterium*⁹. Il fatto che sia un organo europeo a farlo, racconta che in un continente ritenuto molto ben presidiato quanto a immunità, ci possano essere immissioni di infezioni, ma anche riflessioni su quanto vaccinazioni ormai storiche possano ancora difendere la popolazione residente. *C. diphtheriae*, patogeno tipicamente umano, non ha mostrato sinora resistenze particolari agli antibiotici, salvo tendenze caratteristiche di specifiche regioni geografiche a causa di particolari pressioni da antibiotico, come la resistenza ad eritromicina in Vietnam, tetracicline in Indonesia e rifampicina in Francia^{10, 11, 12}, mentre altre specie, come *C. ulcerans* e *C. pseudotuberculosis*, che causano infezioni di origine spesso zoonotica, possono essere resistenti a diversi farmaci, inclusa la penicillina^{13, 14}. Non sorprende come resistenze ai farmaci (daptomicina, cefalosporine) siano segnalate più di frequente, e in incremento, in specie diverse da *C. diphtheriae* e in casi di difterite cutanea^{15, 16, 17}, data l'ecologia di questi batteri e la loro stretta associazione a condizioni igieniche miserevoli, in Paesi a scarsa copertura vaccinale^{3, 18}.

I dati più recenti sull'efficacia del vaccino derivano dalla epidemia negli anni '90 nei paesi dell'ex Unione Sovietica. Questi dati suggeriscono che tra i fattori che

9 https://www.eucast.org/clinical_breakpoints (v 13.0)

10 Kneen, R. et al. Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheria. *Clin. Infect. Dis.* 27, 845–850 (1998).

11 Rockhill, R. C., Sumarmo, Hadiputranto, H., Siregar, S. P. & Muslihun, B. Tetracycline resistance of *Corynebacterium diphtheriae* isolated from diphtheria patients in Jakarta, Indonesia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21, 842–843 (1982).

12 Patey, O. et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. *Coryne Study Group. J. Clin. Microbiol.* 35, 441–445 (1997).

13 Soriano, F., Zapardiel, J. & Nieto, E. Antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species and other non-spore-forming Gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 208–214 (1995).

14 Camello, T., Mattos-Guaraldi, A., Duarte, F. & Marques, E. Nondiphtherial *Corynebacterium* species isolated from clinical specimens of patients in a University Hospital, Rio de Janeiro, Brazil. *Braz. J. Microbiol.* 34, 39–44 (2003).

15 Fricchione, M. J. et al. Non-toxicogenic penicillin and cephalosporin-resistant *Corynebacterium diphtheriae* endocarditis in a child: a case report and review of the literature. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 3, 251–254 (2013).

16 Neemuchwala, A. et al. In vitro antibiotic susceptibility pattern of non-diphtheriae *Corynebacterium* isolates in Ontario, Canada, from 2011 to 2016. *Antimicrob. Agents Chemother.* 62, (2018).

17 FitzGerald, R. P., Rosser, A. J. & Perera, D. N. Non-toxicogenic penicillin-resistant cutaneous *C. diphtheriae* infection: a case report and review of the literature. *J. Infect. Public Health* 8, 98–100 (2015).

18 Masawe AE, Nsanzumuhire H. Scabies and other skin diseases in pre-school children in Ujamaa villages in Tanzania. *Trop Geogr Med.* 1975 Sep;27(3):288-94. PMID: 810929.

contribuiscono all'epidemia ci siano l'accumulo di individui suscettibili tra adulti e bambini e fattori sociali, come un gran numero di migranti¹⁹. La difterite viene contrastata con la precoce somministrazione di antitossina difterica (DAT) e di antibiotici (penicillina ed eritromicina), sino ad eliminazione del batterio dai tessuti dell'ospite, per alcune settimane, ma questo si effettua dove è possibile, ossia dove questi presidi sono disponibili, come termina il lavoro sull'epidemia tra i rifugiati Rohingya: "L'imprevedibile natura della difterite richiede lo stoccaggio di DAT di qualità garantita. Chiaramente, la strategia più efficiente sarà quella di garantire una copertura universale con la vaccinazione contro la difterite attraverso l'ampliamento dei programmi di immunizzazione"²⁰.

Il lavaggio con acqua e sapone è già un buon deterrente contro la difterite cutanea, e fa parte integrante delle cure²¹. Probabilmente, è proprio la circolazione in aree ad alta promiscuità, scarsa igiene ed uso intermittente di antibiotici a causare l'insorgenza di resistenze in questi batteri.

Sono molto interessanti gli studi condotti sui rimedi antibatterici naturali, che potrebbero tornare assai utili, sinché la copertura vaccinale della popolazione umana mondiale non sarà assicurata in modo omogeneo: uno studio sulle piante amazzoniche riporta che *Piper reticulatum*, *Inga heteroptera*, *Clusia venusta* e *Rhus juglandifolia* mostrano buona attività antibatterica proprio nei confronti di *C. diphtheriae* e fornirebbero una fonte di farmaci nuovi o alternativi²². Anche i derivati della propoli sono attivi contro il bacillo difterico, e le api sono in tutto il mondo²³. Le piante acquatiche studiate in Turchia, invece, si sono mostrate inefficaci²⁴. Gli olii essenziali sono stati descritti come risolutivi in un caso clinico di infezione cutanea da *C. diphtheriae*, cronicizzata in ascesso a dispetto di varie cure antibiotiche orali²⁵. L'enterocina S760, proposta come agente antimicrobico in medicina, veterinaria e industria alimentare, è prodotta da *Enterococcus faecium* e sembra in grado di inibire

-
- 19 World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper — August 2017. Wkly Epidemiol. Rec. 92, 417–435 (2017).
- 20 Rahman, M. R. & Islam, K. Massive diphtheria outbreak among Rohingya refugees: lessons learnt. J. Travel Med. 26, 1–3 (2019).
- 21 <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/bacilli-gram-positivi/difterite>
- 22 Guerrero RO, Rivera SM, Rivera S, Sueiro LA. Bioassay screening of Amazonian plants. P R Health Sci J. 2003 Sep;22(3):291-7. PMID: 14619457.
- 23 Gendrolis A, Pavilonis A, Lasinskaite-Cerkasina A, Ivanauskas L. Prokalmento tirpalo antimikrobinio aktyvumo tyrimai [The antimicrobiological analysis of procalment solution]. Medicina (Kaunas). 2005;41(3):221-5. Lithuanian. PMID: 15827389.
- 24 Ozbay H, Alim A. Antimicrobial activity of some water plants from the northeastern Anatolian region of Turkey. Molecules. 2009 Jan 12;14(1):321-8. doi: 10.3390/molecules14010321. PMID: 19145212; PMCID: PMC6253950.
- 25 Steflitsch W. Wundbehandlung mit ätherischen Ölen nach operativer Sanierung eines chronischen Abszesses [Wound care with essential oils after enucleation of a chronic abscess]. Forsch Komplementmed. 2009 Dec;16(6):400-3. German. doi: 10.1159/000252815. Epub 2009 Nov 6. PMID: 20090353.

la crescita di moltissimi microrganismi, sensibili o resistenti agli antibiotici, fra i quali *C. diphtheriae*²⁶.

Il tentativo di creare un vaccino trivalente (difterite-pertosse-tetano) commestibile, trasformando *Agrobacterium* con geni sintetici per gli epitopi protettivi delle varie esotossine batteriche e, mediante questo, producendo pomodori transgenici²⁷ è un impiego affascinante della tecnologia OGM e racchiude immense promesse per la distribuzione globale dell'immunità.

I flussi migratori e i conflitti che sradicano popolazioni dalle loro sedi verso l'occidente pongono interrogativi sulla sicurezza sanitaria degli occidentali residenti: qual è il loro livello di protezione, nonostante le vaccinazioni generalizzate? Uno studio francese, datato ma foriero di riflessioni²⁸, rileva una protezione completa in meno del 50% dei soggetti esaminati ed assenza completa di protezione in più del 20%, sottolineando come l'immunità si rarefaccia col progredire dell'età. Intanto, la popolazione occidentale invecchia, pandemie permettendo, e *C. diphtheriae*, oltre ad arrivare con immigrati e rifugiati, ci fa compagnia: nel microbiota delle infezioni endodontiche, ad esempio²⁹, sia di persone HIV-positivo che HIV-negative. Anzi, in queste ultime, è tra le specie quantitativamente più abbondanti. Questo non ci deve stupire, dato che, come è stato opportunamente osservato³⁰, anche qualora l'immunità sia ben presente nei soggetti vaccinati, si tratta di immunità anti-tossina, e non anti-batterio. Sono numerose le osservazioni di infezione in bambini e in soggetti immunocompromessi, nelle quali è costante il pleomorfo tropismo cardiaco

-
- 26 Svetoch ÉA, Eruslanov BV, Levchuk VP, Mitsevich EV, Mitsevich IP, Kovalev IuN, Fursova NK, Teimurazov MG, Stepanshin IuG, Volodina LI, Diatlov IA. [Antimicrobial activity of bacteriocin S760 produced by *Enterococcus faecium* strain LWP760]. *Antibiot Khimioter*. 2011;56(1-2):3-9. Russian. PMID: 21780664.
- 27 Soria-Guerra RE, Rosales-Mendoza S, Márquez-Mercado C, López-Revilla R, Castillo-Collazo R, Alpuche-Solís AG. Transgenic tomatoes express an antigenic polypeptide containing epitopes of the diphtheria, pertussis and tetanus exotoxins, encoded by a synthetic gene. *Plant Cell Rep*. 2007 Jul;26(7):961-8. doi: 10.1007/s00299-007-0306-y. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17619922.
- 28 Bricaire F. Diphthérie: à propos d'une épidémie [Diphtheria: apropos of an epidemic]. *Presse Med*. 1996 Mar 2-9;25(8):327-9. French. PMID: 8685176.
- 29 Brito LC, Sobrinho AP, Teles RP, Socransky SS, Haffajee AD, Vieira LQ, Teles FR. Microbiologic profile of endodontic infections from HIV- and HIV+ patients using multiple-displacement amplification and checkerboard DNA-DNA hybridization. *Oral Dis*. 2012 Sep;18(6):558-67. doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01908.x. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22335194; PMCID: PMC4148015.
- 30 Compagnoni G, Giraldi L, Maestrini P, De Togni A, Quartaroli G. Indagine batteriologica su di un gruppo di scolari di un comitato sanitario di zona [Bacteriological findings in a group of students from designated health sector]. *Arch Sci Med (Torino)*. 1983 Jul-Sep;140(3):335-9. Italian. PMID: 6426439.

di questo batterio, sia in valvole cardiache protesiche, che in cuori malati^{31, 32, 33, 34, 35, 36, 37}.

I corinebatteri sono davvero tanti, nel suolo, nelle acque, negli esseri viventi, e vengono grossolanamente distinti in due gruppi: uno composto da batteri commensali e da patogeni per l'uomo e gli animali, e uno da patogeni solamente (ma forse ne sappiamo ancora poco) per le piante. E in questi gruppi ci sono batteri cutanei lipofili (che mostrano un marcato stimolo alla crescita in presenza di lipidi) e non lipofili, con interessanti differenze: ad esempio *C. diphtheriae*, nei biotipi *gravis*, *mitis* e *belfanti* non è lipofilo, mentre il biotipo *intermedius*, il meno comune, lo è. Lipofilia (di alcuni) e ricchezza in acidi micolici sono di aiuto contro la pressione antibiotica, costituendo una vera e propria micomembrana³⁸.

Di solito i corinebatteri sono sensibili ai diversi antibiotici, a parte *C. jeikeium* e *C. urealyticum*, che restano sensibili ai glicopeptidi ma hanno mostrato resistenza per quasi tutti gli altri antibiotici. Il primo è molto diffuso sia nella flora cutanea di soggetti sani, sia in persone ospedalizzate. Negli ospedali, infatti è molto diffuso, anche nel personale sanitario e sulle superfici degli arredi. Le infezioni che provoca

-
- 31 Lehnert F, Mortier E, Mousseaux E, Ollitrault J, Goldstein F, Carpentier A, Acar JF, Pauly-Lauby C. Endocardite à *Corynebacterium diphtheriae* compliquée d'arthrites septiques et d'abcès cérébral [*Corynebacterium diphtheriae* endocarditis complicated by septic arthritis and cerebral abscess]. Arch Mal Coeur Vaiss. 1995 Jun;88(6):899-901. French. PMID: 7646303
 - 32 Breton D. Septicémie avec endocardite à *Corynebacterium diphtheriae* non toxigène chez un adulte antérieurement sain. Première observation et revue de la littérature [Non-toxic *Corynebacterium diphtheriae* septicemia with endocarditis in an earlier healthy adult. First case and review of the literature]. Presse Med. 1994 Dec 17;23(40):1859-61. French. PMID: 7899317
 - 33 Zasada AA, Zaleska M, Podlasin RB, Seferynska The first case of septicemia due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in Poland: case report. I. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005 May 5;4:8. doi: 10.1186/1476-0711-4-8. PMID: 15876349 Free PMC article.
 - 34 Marcus JC, Spector I, Chin WW, Levin SE. Infective endocarditis due to non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in a child. A case report. S Afr Med J. 1983 Feb 19;63(8):285-7. PMID: 6218629
 - 35 Patris V, Argiriou O, Konstantinou C, Lama N, Georgiou H, Katsanevakis E, Argiriou M, Charitos C. *Corynebacterium diphtheriae* endocarditis with multifocal septic emboli: can prompt diagnosis help avoid surgery? Am J Case Rep. 2014 Aug 25;15:352-4. doi: 10.12659/AJCR.890855. PMID: 25153519 Free PMC article.
 - 36 Lin RV, Lim SC, Yew FS, Tan SY, Tey BH. *Corynebacterium diphtheriae* endocarditis in an adult with congenital heart disease: a case report. J Trop Med Hyg. 1994 Jun;97(3):189-91. PMID: 8007061
 - 37 Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG, Munro R. Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: report of seven cases and review. Clin Infect Dis. 1993 Feb;16(2):271-5. doi: 10.1093/clind/16.2.271. PMID: 8443306 Review.
 - 38 Burkovski, A. The role of corynomycolic acids in *Corynebacterium*-host interaction. Antonie van Leeuwenhoek 111, 717–725 (2018).

sono soprattutto negli immunocompromessi, ma il rischio di infezione, pressoché di qualsiasi tipo, correla direttamente con la durata della degenza. *C. urealyticum* ha spiccata affinità per il tratto urinario: la sua capacità di produrre ureasi giocherebbe un ruolo chiave nella patogenesi delle infezioni urinarie, ma può provocare anch'esso una varietà ampia di infezioni. Entrambe le specie sono lipofile. In ospedale, possono essere anche responsabili di piccole epidemie³⁹.

E poi troviamo corinebatteri nei suini (*C. ammoniagenes*), nel bove (*C. bovis*), nei primati (*C. matruchotii*), nella cute umana e persino nelle mani dei chirurghi dopo il lavaggio (*C. minutissimum*, che mi fu insegnato, nel secolo scorso, essere ineliminabile dalle pliche epidermiche, anche dopo spazzolamento e che, fosse stato anche solo per la sua presenza, i guanti erano indispensabili) e tanti, tanti altri...

Per concludere questo piccolo discorso, che ha solo l'ambizione di voler suscitare interesse verso questo genere (ma sarà poi davvero un solo genere?) nel suo insieme, per la ricchezza di varietà che racchiude, non diamo mai per scontato un *Corynebacterium*, quando lo troviamo in un campione o in un referto: prima di liquidarlo con la frase "è solo un contaminante", pensiamoci sopra, al batterio e al paziente.

39 Chandra R. Diphtheroids-important nosocomial pathogens. J Clin Diagn Res. 10. DC28-DC31 (2016).



CAPITOLO 5

ANTIBIOTICO-RESISTENZE E INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE

5. ANTIBIOTICO-RESISTENZE E INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE

Le infezioni sessualmente trasmesse (IST) rappresentano un vasto gruppo di malattie infettive, ad eziologia batterica, virale, protozoaria e parassitaria, in costante aumento a livello globale.

Tra le IST ad eziologia batterica, quindi curabili, secondo i dati forniti dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), nel 2020 al primo posto avevamo l'infezione da *Chlamydia trachomatis* (129 milioni), seguita da gonorrea (82 milioni) e sifilide (7,1 milioni).

Anche nell'ambito delle IST batteriche, abbiamo assistito negli ultimi anni ad una rapida crescita del fenomeno delle resistenze antimicrobiche, finendo per costituire una vera e propria emergenza di sanità pubblica.

Il venir meno dello spettro dell'Aids, per la crescente consapevolezza della efficacia delle nuove terapie antiretrovirali combinate, assieme alla più recente evidenza secondo cui un soggetto HIV-positivo in terapia, con viremia costantemente soppressa, ha una probabilità azzerata di contagiare altre persone (*undetectable = untransmittable*, U = U), hanno sicuramente favorito il dilagare di comportamenti sessuali ad alto rischio. A ciò si deve aggiungere la diffusione, in anni più recenti, della profilassi pre-esposizione (PrEP), per lo più tra maschi omosessuali HIV-negativi ma con comportamenti sessuali a rischio di contrarre HIV. La PrEP pone al riparo dai contagi da HIV ma non da altre IST. Si stima infatti un incremento del 25% circa di IST nei soggetti che fanno uso di PrEP, sebbene questo dato possa essere alimentato anche da un elemento fittizio, dato dal fatto che coloro che accedono alla profilassi pre-esposizione fanno test più regolarmente rispetto alla popolazione generale, ogni 3-4 mesi, incluso tamponi per le IST batteriche in siti extra-genitali, anche in assenza di franche manifestazioni cliniche: ciò comporta un maggior riscontro di infezioni asintomatiche o paucisintomatiche, soprattutto a livello orofaringeo e anrettale.

Tra tutte le IST batteriche, la gonorrea è sicuramente quella che negli anni ha sviluppato la resistenza agli antibiotici più ampia.

Le infezioni gonococciche sono le seconde IST batteriche più diffuse in Europa e nel mondo, dopo l'infezione da *Chlamydia trachomatis*. Il numero di casi segnalati è aumentato negli ultimi 20 anni in tutto il territorio europeo: solo nel 2019 è stato riportato un incremento del 19,2% rispetto all'anno precedente. Tuttavia, i tassi di infezione variano considerevolmente da Paese a Paese, con tassi più elevati segnalati nel nord Europa. Nel 2019 oltre la metà (54%) dei casi sono stati riportati in maschi che fanno sesso con maschi (MSM) (Centro europeo per il controllo e la prevenzione

delle malattie - Ecdc). L'aumento dei casi segnalati in MSM può essere correlato all'aumento di comportamenti sessuali a rischio. Contrariamente al *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* ha sviluppato resistenza a tutti gli antimicrobici precedentemente utilizzati come trattamenti di prima linea. La crescente diffusione di infezioni orofaringee e anorettali sembra giocare un ruolo importante nello sviluppo di ceppi resistenti per lo scambio di materiale genetico con altri microrganismi "commensali" di questi distretti anatomici. La maggior parte dei casi confermati di fallimento terapeutico sono stati riscontrati proprio a livello orofaringeo, dove il ceftriaxone, così come altri antibiotici, raggiungono concentrazioni più variabili. Tra gli altri fattori favorenti lo sviluppo di antibiotico-resistenze da parte di *N. gonorrhoeae* non possiamo non considerare il fatto che spesso le infezioni urogenitali, gonococciche e non gonococciche, vengono trattate in maniera empirica, soprattutto negli ambulatori di medicina generale e in pronto soccorso, con antibiotici non specifici o a dosaggi non appropriati.

I gonococchi con mutazioni cromosomiche o trasportate da plasmidi che conferiscono resistenza assoluta o relativa a penicillina, tetracicline e sulfamidici sono prevalenti in tutto il mondo, per cui nessuno di questi farmaci è ormai accettabile come terapia empirica in nessun Paese. Secondo dati aggiornati al 2019, in Europa, il 57% circa delle infezioni gonococciche sono causate da microrganismi resistenti a ciprofloxacina e altri fluorochinoloni: la percentuale è più alta in MSM (64,9%), più bassa in donne (39,7%). Pertanto, tali antibiotici non sono più utilizzabili di routine nel trattamento delle infezioni gonococciche, a meno che dati locali aggiornati dimostrino bassi livelli di resistenza.

Se fino a pochi anni fa, la maggior parte delle istituzioni, come OMS, CDC, Ecdc e Iusti, raccomandavano la duplice terapia con ceftriaxone 250-500 mg per via intramuscolare insieme ad azitromicina, 1 grammo, in monosomministrazione per orale, le nuove linee guida CDC 2021 hanno modificato la raccomandazione da terapia duplice a terapia *single-shot* con ceftriaxone ad alto dosaggio di 500-1000 mg (in base al peso corporeo). Nei casi in cui non può essere esclusa una concomitante infezione da *Chlamydia trachomatis*, al ceftriaxone dovrebbe essere associata non più l'azitromicina, a causa dell'aumento di resistenze nei confronti dei macrolidi che in molti paesi europei superano il 5%, ma la doxiciclina al dosaggio di 200 mg/die per 7 giorni.

La progressione della resistenza di *Neisseria gonorrhoeae* in Europa è un pericolo realistico. Ad aprile 2022 è stato isolato in Austria un ceppo con alti livelli di resistenza nei confronti di azitromicina e resistente anche a ceftriaxone, ultimo caposaldo della terapia antibiotica della gonorrea. Il batterio isolato in un uomo austriaco di ritorno dalla Cambogia era resistente anche ad altri antibiotici comuni, ovvero cefixima, cefotaxime, ciprofloxacina e tetraciclina: si trattava dunque di un ceppo di *Neisseria*

gonorrhoeae ampiamente resistente ai farmaci (XDR), già precedentemente isolato nel Regno Unito e in Australia, oltre che nel Sud-est asiatico, potenzialmente in grado di innescare malattie incurabili in assenza di nuovi ed efficaci antibiotici.

Di fronte ad un paziente che lamenta sintomi riconducibili ad una infezione urogenitale sessualmente trasmessa, la raccomandazione è quella di effettuare sempre, là dove possibile, un tampone per la corretta identificazione del microrganismo responsabile del quadro clinico; al test molecolare (PCR), che rappresenta attualmente il gold standard diagnostico, dovrebbe essere sempre affiancata la coltura che consente di ottenere informazioni, utili sia dal punto di vista clinico che epidemiologico, sulla sensibilità ai farmaci antimicrobici e sulla presenza di eventuali resistenze.

Al fine di ottenere migliori informazioni diagnostiche sui ceppi di gonococco resistenti, è stata progettata una PCR *real time* in grado di rilevare il DNA genomico dei ceppi di *N. gonorrhoeae* che ospitano alleli con un mosaicismo di *penA*, i quali codificano per alterazioni associate alla resistenza del gonococco nei confronti di ceftriaxone. Il ceftriaxone, in mono- o in duplice terapia, è il cardine del trattamento dei pazienti con una diagnosi confermata di infezione gonococcica; pertanto, l'identificazione di eventuali ceppi che esibiscono resistenza nei confronti di tale farmaco è di notevole importanza per la salute pubblica.

Sono stati condotti studi su nuovi antibiotici, come zoliflodacina e geopotidacina, con risultati positivi per le infezioni urogenitali e rettali non complicate, meno efficaci invece nel trattamento delle infezioni faringee.

Dobbiamo quindi considerare le infezioni uro-genitali non gonococciche, causate principalmente da *Chlamydia trachomatis* (<50% delle uretriti non gonococciche – UNG - negli USA) e *Mycoplasma genitalium* (10-25% delle UNG negli USA).

L'infezione da *Chlamydia* rappresenta la IST batterica più frequente a livello europeo e nel mondo. Più colpite le donne nella fascia di età 15-24 anni, anche se negli ultimi anni sono aumentate le notifiche in maschi omosessuali HIV-negativi, in particolar modo tra coloro che hanno aderito a programmi di prevenzione con PrEP, presumibilmente anche per la maggior frequenza con cui vengono eseguiti i test di screening pur in assenza di sintomi.

L'infezione da *Chlamydia*, se non riconosciuta e trattata tempestivamente, può portare a sequele molto importanti, soprattutto nel sesso femminile, tra cui malattia infiammatoria pelvica (PID), gravidanza ectopica, aborto spontaneo e infertilità.

Rispetto al gonococco, *Chlamydia trachomatis* sembra sviluppare meno frequentemente resistenza nei confronti degli antibiotici in uso, anche se negli ultimi anni sono aumentate le segnalazioni di fallimento terapeutico con azitromicina, soprattutto nei soggetti di sesso maschile. La doxiciclina rimane pertanto il trattamento di prima linea, soprattutto nel caso di infezioni orofaringee e anorettali, dove raggiunge tassi di guarigione del 100% mentre azitromicina si ferma al 74%.

Nel caso dell'infezione da *C. trachomatis*, le principali cause di fallimento terapeutico rimangono la scarsa compliance, la mancata *partner notification* con conseguente reinfezione (effetto pingpong) e, non ultimo, l'esecuzione troppo precoce del tampone di controllo (a meno di 4 settimane dalla fine del trattamento antibiotico), in quanto la continua presenza di microrganismi non vitali può portare a risultati falsi positivi.

Il *Mycoplasma genitalium* sta emergendo come nuovo *superbug* resistente a tutti gli antibiotici disponibili. Per le sue caratteristiche strutturali (assenza di parete cellulare) risulta intrinsecamente resistente ai beta-lattamici (penicilline e cefalosporine).

Oltre il 40% dei ceppi di *Mycoplasma genitalium* sono attualmente resistenti ai macrolidi, fino ad oggi considerati il trattamento di prima linea di questo tipo di infezione. Il 15-30% circa dei ceppi risulta inoltre resistente al trattamento di seconda scelta, ovvero i fluorochinoloni, in particolare la moxifloxacina.

Dal momento che il *M. genitalium* è un microrganismo a crescita estremamente lenta (la coltura può richiedere fino a sei mesi), sono stati sviluppati dei test molecolari in grado di rilevare simultaneamente la presenza di *M. genitalium* ma anche le più comuni mutazioni associate alla resistenza ai macrolidi e ai fluorochinoloni. I test di resistenza possono orientare una scelta di trattamento appropriata secondo i principi della *Resistance Guided Therapy*, riducendo i tempi necessari per la guarigione, impedendo la rapida trasmissione dell'agente infettivo e migliorando la gestione dei pazienti in generale. Laddove però non siano disponibili i test molecolari di resistenza, le linee guida CDC 2021 consigliano una terapia empirica *two-step* con doxiciclina seguita da moxifloxacina o azitromicina, ed esecuzione "obbligatoria" del tampone di controllo a 21 giorni. L'utilizzo della sola azitromicina non è più raccomandato per il concreto rischio di selezione di ceppi resistenti nei confronti dei macrolidi. D'altra parte, *M. genitalium* si localizza elettivamente a livello nucleare mentre l'azitromicina si accumula principalmente a livello citoplasmatico e solo in basse concentrazioni nel nucleo delle cellule eucariotiche. I tassi di guarigione con azitromicina in monoterapia sono passati nell'arco di 10 anni dall'84% (2005) al 40% (2013).

La ricerca futura dovrebbe guardare allo sviluppo di nuovi antimicrobici e algoritmi di gestione adeguati. Il trattamento basato sull'eziologia sarà una soluzione definitiva a questa resistenza antimicrobica emergente dovuta all'uso improprio di antibiotici come parte della gestione sindromica delle IST.

Per concludere, la sifilide è la sola IST ad eziologia batterica che continua a non porre significativi problemi di resistenza.

Dal momento che il *Treponema pallidum*, l'agente eziologico della sifilide, si divide molto lentamente (30 – 33 ore, contro i 30 minuti di *Escherichia coli*), devono essere mantenuti adeguati livelli treponemicidi di farmaco per almeno 10-14 giorni per curare la sifilide precoce, o fino a 30 giorni per la sifilide tardiva. Una singola dose dell'attuale penicillina benzatina G (BPG) fornisce livelli efficaci di farmaco per almeno 2 – 3 settimane.

L'analisi della sequenza genomica ha rivelato che *T. pallidum* manca di elementi genetici, quali plasmidi, batteriofagi e trasposoni, comunemente associati al trasferimento genico orizzontale, meccanismo importante di acquisizione di eventuali resistenze agli antibiotici. Questo è il motivo fondamentale per cui il *Treponema* rimane estremamente suscettibile alla penicillina. Durante oltre sei decenni di utilizzo, non sono mai stati documentati casi di reale resistenza alla penicillina.

In pazienti allergici alla penicillina o laddove non sia disponibile la penicillina, doxiciclina e ceftriaxone continuano ad essere considerate valide alternative alla penicillina G benzatina per il trattamento della sifilide.

A causa dell'emergere negli USA, a partire dal 2007-2009, di ceppi di *T. pallidum* portatori di una mutazione puntiforme a carico del gene 23s RNA in posizione A2058, in grado di conferire resistenza ai macrolidi, eritromicina e azitromicina non sono più raccomandati come regimi alternativi alla penicillina. Sembra plausibile pensare che tale resistenza abbia avuto origine endogena attraverso una mutazione cromosomica spontanea a bassa frequenza in grado di conferire un vantaggio di sopravvivenza ai treponemi esposti ai macrolidi.

L'assenza di documentata resistenza alla penicillina in *T. pallidum* dopo oltre 60 anni di utilizzo per il trattamento della sifilide suggerisce che l'eventuale futuro sviluppo di resistenza richiederà presumibilmente una mutazione multi-livello, un processo molto complesso la cui probabilità di insorgenza è sicuramente molto più rara di quella di isolate mutazioni puntiformi responsabili della resistenza ai macrolidi. Tuttavia, non possiamo escludere che tale evenienza non emerga in un prossimo futuro, con il continuo aumento di casi di sifilide e la rapida diffusione di ceppi resistenti ai macrolidi su scala globale.



www.ars.toscana.it