



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana



www.ars.toscana.it

L'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana

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

Documenti
ARS Toscana

giugno 2021 **112**



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

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

Pubblicazione a cura di:

Silvia Forni¹

Sara D'Arienzo¹

Fabrizio Gemmi¹

Autori:

Guglielmo Arzilli⁸

Simona Barnini⁴

Massimiliano Biamonte³

Nicolò Binelli⁵

Giulio Camarlinghi¹²

Francesca Collini¹

Paolo D'Ancona¹⁰

Sara D'Arienzo¹

Silvia Forni¹

Giacomo Galletti¹

Fabrizio Gemmi¹

Tommaso Giani⁷

Duccio Giorgetti³

Cristina Orsini¹

Silvia Panicacci¹³

Eva Parisio¹²

Andrea Porretta^{4,8}

Lorenzo Righi²

Gian Maria Rossolini^{6,7}

Emiliano Sessa¹

John Stelling⁹

Lara Tivoschi⁸

Giulio Toccafondi¹¹

¹ Agenzia regionale di sanità della Toscana, Osservatorio qualità ed equità

² Regione Toscana Giunta Regionale, Direzione Diritti di cittadinanza e coesione sociale, Settore Qualità dei servizi e reti cliniche

³ Università degli Studi di Firenze, Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina preventiva

⁴ Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

⁵ London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londra, UK.

⁶ Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

⁷ Università di Firenze, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica

⁸ Università di Pisa, Dipartimento di Ricerca traslazionale e nuove tecnologie in Medicina e chirurgia

⁹ World Health Organization Collaborating Center for Surveillance of Antibiotic Resistance,

for Surveillance of Antimicrobial Resistance, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

¹⁰ Istituto Superiore di Sanità (ISS)

¹¹ Centro gestione rischio clinico e sicurezza del paziente della Regione Toscana

¹² AUSL Toscana Nord-Ovest

¹³ Università degli studi di Pisa, Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Si ringrazia la rete SMART - Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana:

GM Rossolini (AOU Careggi); MG Cusi (AOU Senese, SIM sezione Toscana); S Cresti (AOU Senese); S Barnini M Pistello (AOU Pisana); E Parisio, D Salamone, P Petricci, C Vettori (AUSL Toscana Nord-Ovest); L Bianchi, T Brunelli, C Dodi (AUSL Toscana Centro); A Rebuffat, T Batignani, I Galanti, S Valentini (AUSL Toscana Sud-Est); S Forni, S D'Arienzo, F Gemmi (ARS Toscana); P Pecile (AMCLI sez. Toscana); B Covello (ESTAR)

Editing e impaginazione

Caterina Baldocchi, Elena Marchini .O.P Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica (ARS Toscana)

INDICE

IL DOCUMENTO IN SINTESI pag. 7

PARTE I - L'ANNO DELLA PANDEMIA

1. L'IMPATTO DELLA PANDEMIA SULL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E SULL'USO DI ANTIBIOTICI (Forni S, D'Arienzo S, Gemmi F) 17
2. L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA (Gemmi F, D'Arienzo S, Forni S) 31
3. I PROFILI DI RESISTENZA NEI BRONCOASPIRATI (Parisio E, Camarlinghi G, Giani T, D'Arienzo S) 53
4. L'OUTBREAK DI NEW DELHI METALLO-BETA-LATTAMASI NEGLI OSPEDALI TOSCANI AL TEMPO DEL COVID-19: ANDAMENTO EPIDEMIOLOGICO DURANTE LA PANDEMIA (Arzilli G, Tavošchi L, Righi L, Porretta A, Forni S, Barnini S) 63
5. RIDURRE LA DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI DA NDM NEGLI OSPEDALI ATTRAVERSO L'APPLICAZIONE DELLE SCIENZE COMPORTAMENTALI (Galletti G) 77
6. IL CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN OSPEDALE E NEL TERRITORIO (Giorgetti D, Biamonte M, Collini F, D'Arienzo S, Forni S, Gemmi F) 87

PARTE II - BATTERI CONNESSI

1. BATTERI, ANTIBIOTICI, PAZIENTI - MANIFESTO DELL'ORNITORINCO (Gemmi F, Barnini S, Toccafondi G) 111
2. L'IMPIEGO DEL SOFTWARE WHONET-SATSCAN PER L'IDENTIFICAZIONE DI CLUSTER DI BATTERI MULTIRESISTENTI. NUOVE FRONTIERE NELLA SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA (Binello N, Stelling J, D'Ancona P) 121
3. L'EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI POLIMICROBICHE DEL TORRENTE CIRCOLATORIO (PBSI) IN TOSCANA (Giani T, Rossolini GM, Parisio E, Camarlinghi G, D'Arienzo S) 135
4. OSSERVAZIONE DELLE DINAMICHE DI DIFFUSIONE DI PATOGENI CRE-NDM IN TOSCANA TRA IL 2018 E IL 2020 ATTRAVERSO LA SOCIAL NETWORK ANALYSIS (Panicacci S, Giorgetti D, Biamonte M, Collini F, D'Arienzo S, Forni S, Gemmi F) 145

IL DOCUMENTO IN SINTESI

PARTE I: L'ANNO DELLA PANDEMIA

1. L'impatto della pandemia sull'antibiotico-resistenza e sull'uso di antibiotici

Nella cura dei pazienti con patologia da SARS-CoV2 è stata immediatamente chiara l'importanza di adottare estreme misure di igiene e infection control, al fine di ridurre il rischio di contagio tra operatori e tra pazienti.

L'attenzione all'igiene delle mani e al corretto utilizzo dei dispositivi individuali di protezione sono ritenuti di fondamentale importanza, così come le misure di disinfezione. D'altro canto l'utilizzo di misure di protezione individuale per lunghi turni di lavoro assieme all'attenzione a proteggere se stessi dal virus può aver in alcune circostanze comportato difficoltà a gestire la trasmissione di batteri tra pazienti, compresi i germi multiresistenti. Sono stati frequentemente prescritti antibiotici a ampio spettro per questi pazienti, nonostante l'incidenza di coinfezioni batteriche non sembri molto elevata.

2. L'antibiotico-resistenza in Toscana

Dopo l'inizio della pandemia, l'attività ospedaliera in Toscana ha subito una radicale modifica, con una drastica riduzione dei ricoveri per far fronte alla "prima ondata", seguita da una ripresa e mantenimento delle attività a partire dall'estate. Rispetto al 2019 si osserva un numero simile di batteriemie in area medica, con notevole aumento in terapia intensiva, ma anche in area chirurgica e riabilitativa.

In *Staphylococcus aureus* la percentuale di MRSA è del 27,5 % con una netta riduzione dal 2015. La resistenza alla vancomicina è rilevata nello 0,2% dei casi. Rispetto all'anno precedente, si rileva una crescita statisticamente significativa della percentuale di resistenza a eritromicina (38%; 33,4% nel 2019) e rifampicina (4,9%; 2,5% nel 2019).

La resistenza alla vancomicina in *E. faecium* in Italia è presente nel 21,3%, con trend in aumento dal 2009 al 2019. In Toscana la percentuale di *E. faecium* vancomicino resistente nelle emocolture è del 10,5% (nel 2019 era 15,7%). Nelle urinocolture la resistenza alla vancomicina è rilevata nel 14,6% degli isolati di *E. faecium*.

La percentuale di *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi (KPC) nelle emocolture ha un andamento in diminuzione dal 2017 al 2019 e una marcata riduzione nel 2020 (29,4%). Anche la resistenza alle cefalosporine di terza generazione appare in diminuzione (58,7% nel 2020 contro 63,4% nel 2019), come quella ai fluorochinoloni (58,1% nel 2020; 62,9% nel 2019).

Escherichia coli è il batterio più comunemente isolato sia nel sangue che nelle urine. La resistenza alle cefalosporine di III generazione ha un trend in diminuzione dal 2017 al 2019 (32,8%), con una riduzione ancora più marcata nel 2020 (28,3%). La resistenza ai fluorochinoloni continua a essere presente nel 41,7% dei ceppi isolati da emocoltura, la riduzione rispetto al 2019 (45,8%) è statisticamente significativa. Nelle urinocolture, *E. coli* risulta resistente alla ciprofloxacina nel 30,6% dei casi e alla levofloxacina nel 23,6%, in diminuzione dal 2019 (rispettivamente 32,7% e 25,5%). Nonostante la diminuzione, la resistenza ai fluorochinoloni permane a livelli tali da sconsigliare l'uso in terapia empirica. *E. coli* MDR rappresenta il 10,2% degli isolati da sangue nel 2020, con una marcata riduzione dall'anno precedente (13,6%).

Pseudomonas aeruginosa risulta resistente ai carbapenemi nel 6% dei casi in Toscana; dal 2017 al 2019 questa resistenza risulta dimezzata. *Ps. aeruginosa* in Toscana risulta MDR nel 7,3% dei casi, con una forte riduzione dal 2017 al 2019.

3. I profili di resistenza nei Broncoaspirati

Per la prima volta, quest'anno sono stati esaminati i profili di antibiotico-resistenza nei broncoaspirati. I pazienti con polmonite nosocomiale hanno un maggior rischio di contrarre polmonite da batteri MDR (Multi Drug Resistant) come enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* e *S. aureus* meticillino resistente (MRSA); questo dipende da diversi fattori di rischio, come ad esempio l'uso di terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni, l'essere stato ricoverato almeno 5 giorni prima della comparsa di polmonite ed aver avuto uno shock-settico.

Tra i Gram + si rileva una sensibilità alla ciprofloxacina del 37,7% in *Streptococcus pneumoniae*; la meticillino resistenza (MRSA) è rilevata nel 25% dei ceppi di *S. aureus*; sensibilità all'eritromicina è presente nel 61,1% dei ceppi di *S. aureus* e nel 41,7% in *Str. pneumoniae*, che presenta pertanto elevati livelli di resistenza. Tra i Gram -, *Pseudomonas aeruginosa* risulta non sensibile a ceftazidime, ciprofloxacina e piperacillina tazobactam, mentre è sensibile in elevata percentuale di casi agli aminoglicosidi (amikacina 92,7%, gentamicina 85,8%), a meropenem (76,3%), a ceftazidime avibactam (88,6%) e ceftolozane tazobactam (87,7%). *Klebsiella pneumoniae* presenta frequente resistenza alle cefalosporine di III generazione (sensibilità nel 35,7% dei casi a cefotaxime e 38,6% a ceftazidime) e alla ciprofloxacina (sensibilità 39,4%); la resistenza ai carbapenemi (KPC) è presente nel 25,8%. *Escherichia coli* risulta sensibile in elevata percentuale agli aminoglicosidi (amikacina 91%, gentamicina 87,7%), ai carbapenemi (ertapenem 97,5%, meropenem 99,3%) a piperacillina tazobactam (86,6%), la resistenza alle cefalosporine di III generazione è 36%, quella alla ciprofloxacina 33,2%.

4. L'outbreak di New Delhi metallo- beta-lattamasi negli ospedali Toscani al tempo del COVID-19: andamento epidemiologico durante la pandemia

La pandemia del SARS-CoV-2 ha generato un drastico cambiamento delle procedure operative condotte all'interno dei reparti, compresa la sorveglianza dei patogeni multiresistenti. A partire dal mese di marzo 2020, gli ospedali toscani hanno visto un improvviso afflusso di pazienti COVID-19 in un breve periodo di tempo. La struttura organizzativa e i protocolli di gestione dei pazienti sono stati modificati per rispondere alle esigenze cliniche, anche attraverso la creazione di reparti dedicati.

La recente letteratura riporta molteplici isolamenti di NDM-CRE in vari paesi europei. Le dimensioni del fenomeno hanno portato l'ECDC ad emettere il 4/06/2019 un Rapid Risk Assessment. Alla fine del 2018, la Toscana ha visto un aumento del numero degli isolati NDM-CRE, e ha istituito un Gruppo Tecnico dedicato. Le azioni intraprese hanno incluso l'estensione degli screening per i ricoverati, con una ricerca attiva dei casi di colonizzazione o infezione. Nel periodo dal 1° maggio 2019 al 31 dicembre 2020 sono stati identificati 2856 pazienti con almeno un campione microbiologico positivo per NDM-CRE. Di questi, 1726 sono stati identificati nel periodo precedente alla pandemia mentre 1130 sono stati identificati dopo il 1° marzo 2020. In 2416 pazienti (85%) il campione era costituito da un tampone rettale, in 239 (8%) da un'emocoltura e in 201 (7%) da altro campione clinico). In particolare, i tamponi rettali che hanno identificato NDM-CRE in periodo pandemico sono stati 944 (il 39% di tutti i tamponi positivi considerati), di cui 139 appartenenti a pazienti COVID+, 129 le emocolture (50% di tutte le emocolture positive) di cui 32 di pazienti COVID+ e 66 (33% su tutti gli altri campioni clinici) rilevati su un altro campione clinico, di cui 13 di COVID+.

Durante il periodo pandemico il numero di campioni positivi rapportato alle giornate di degenza è rimasto invariato rispetto ai mesi precedenti.

La maggior parte dei casi NDM-CRE segnalati tra maggio 2019 e dicembre 2020 (2416; 84,6%) si sono concentrati nella Area Vasta Nord-Ovest. Nella Area Vasta Centro e Sud-Est sono stati segnalati un numero moderato di casi, rispettivamente 239 (8%) e 201 (7%), durante l'intero periodo. Tale andamento non presenta significative differenze nel periodo pre-pandemico e pandemico.

La densità d'incidenza dei casi NDM-CRE per 100.000 giornate di degenza ospedaliera dei pazienti è stata significativamente più alta nei pazienti affetti da COVID-19 rispetto ai pazienti non affetti. La stessa densità d'incidenza è cambiata nel periodo pandemico: fino a marzo 2020 il numero di casi per 100.000 giornate era di 90,9 casi/100.000 giorni paziente, più alto rispetto ai pazienti non COVID-19 nel periodo pandemico (83 casi/100.000 giorni paziente) ma più basso dei pazienti non COVID (105,6 casi/100.000 giorni paziente).

5. Ridurre la diffusione delle infezioni da NDM negli ospedali attraverso l'applicazione delle scienze comportamentali

Quali barriere impediscono di adottare efficacemente i comportamenti indicati dalle linee guida per il contenimento delle infezioni da NDM in ambiente ospedaliero? A questa domanda si cerca di rispondere utilizzando le scienze comportamentali. Le linee guida infatti, stabilendo i requisiti cui conformarsi, non specificano le modalità utili a facilitare l'adeguamento dei comportamenti laddove sia necessario apporre cambiamenti organizzativi.

I comportamenti sono invece oggetto di indagine da parte delle scienze che studiano le modalità attraverso cui gli individui, sulla base di processi di ragionamento caratterizzati da scorciatoie mentali talvolta imperfette, conseguono risultati sub ottimali rispetto al livello individualmente o socialmente desiderato.

Lo studio su come vengono prese le decisioni in ambienti complessi partono dal presupposto che gli individui non sono sempre in grado di fare attenzione alle raccomandazioni laddove le modalità organizzative delle attività quotidiane non ne facilitino l'adeguamento. È a questo punto che è possibile persuadere gli individui ad assumere comportamenti vantaggiosi attraverso le "spinte gentili" o *nudge*. Le spinte gentili mirano a cambiare l'architettura delle scelte degli individui in modo da facilitare l'adozione del comportamento socialmente desiderato.

6. Uso di antibiotici in Toscana

Il consumo complessivo degli antibiotici ha seguito un trend di riduzione dal 2013 al 2020 in Toscana, da 20,6 a 16,2 DDD per 1.000 abitanti/die. Nel 2020 la deflessione è stata accentuata, scendendo a 12,5 DDD per 1.000 abitanti/die. Questa importante riduzione è verosimilmente da correlare all'insieme di fattori conseguenti all'arrivo della pandemia da SarsCov-2. Il distanziamento sociale, l'utilizzo di dispositivi di protezione e di attenzioni igieniche maggiori hanno ridotto i tassi di incidenza di numerose patologie infettive a trasmissione aerea, droplets o da contatto che forniscono occasione, talvolta inappropriata, per l'impiego di antibiotici. La riduzione osservata nell'ultimo anno si mantiene anche scomponendo i dati tra impiego ospedaliero (1,4 DDD per 1.000 abitanti /die) e territoriale (11,1 DDD per 1.000 abitanti/die). L'utilizzo di antibiotici in comunità rappresenta circa il 90% dell'impiego complessivo di questi farmaci.

PARTE II: BATTERI CONNESSI

1. Batteri, antibiotici, pazienti - *Manifesto dell'ornitorinco*

Essere in buona salute significa poter cadere malati e risollevarsene: è un lusso biologico. La persona in condizioni patologiche ha, invece, ridotte possibilità di rispondere con un nuovo equilibrio all'azione patogena di un agente infettivo e anche agli effetti antibatterici di un antibiotico. L'uomo malato è un ecosistema nel quale una nicchia ecologica non può rimanere scoperta: tolto di mezzo un occupante, un altro organismo ne prenderà il posto.

I batteri si difendono da agenti tossici dall'inizio della loro storia, e l'antibiotico-resistenza esiste a priori; sono capaci di diventare resistenti anche ad uno ione; funghi e batteri producono naturalmente antibiotici; batteri, funghi, virus e parassiti vivono abitualmente dentro e sopra di noi.

Ogni parte del corpo umano a contatto con l'ambiente esterno ha una sua flora residente composta ed attiva, che contrasta l'impianto di microrganismi diversi, potenzialmente patogeni. Questa flora residente, denominata microbiota, varia da un distretto corporeo ad un altro e da individuo a individuo. L'assetto genetico dell'individuo e i microrganismi che lo colonizzano concorrono a determinare le difese immunitarie innate. Esiste interdipendenza tra l'organismo umano, i suoi batteri (ambiente intimo) e l'ambiente esteriore (superfici, strumenti, mani, dispositivi medici, arredi, ecc.). Una delle maggiori sfide per la medicina moderna è l'invecchiamento della popolazione. Interventi medici più invasivi e intensivi aumenteranno il numero di infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Tali infezioni sono spesso causate da componenti del microbiota del paziente. A causa dei processi di selezione, della trasmissione epidemica di cloni specifici, e della disponibilità di una nicchia ecologica sguarnita, microrganismi multi resistenti diventano parte del microbiota del paziente e possono successivamente causare infezioni difficili o addirittura impossibili da trattare.

2. L'impiego del software WHONET-SaTScan per l'identificazione di cluster di batteri multiresistenti. Nuove frontiere nella sorveglianza dell'antibiotico-resistenza

Il software WHONET-SaTScan è stato applicato per la prima volta su scala regionale. In particolare, con la supervisione tecnica del *WHO Collaborating Center for Antimicrobial Resistance*, è stato organizzato un progetto di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Regionale di Sanità Toscana volto a raccogliere e analizzare i dati microbiologici disponibili provenienti da tutti i 42 ospedali della Regione Toscana nel periodo compreso tra il 2018 e il 2020. Il software WHONET-SaTScan costituisce uno strumento flessibile e innovativo per l'identificazione di *clusters* da patogeni multi-resistenti. La sua applicazione non può limitarsi all'analisi

retrospettiva di dati secondari, ma deve essere estesa e implementata in senso prospettico per consentirne l'uso in tempo reale e guidare tempestivamente le decisioni cliniche e di sanità pubblica.

3. L'epidemiologia delle infezioni polimicrobiche del torrente circolatorio (pBSI) in Toscana

Paragonando i pazienti con infezioni polimicrobiche del torrente circolatorio (pBSI) con quelli con infezioni monomicrobiche (mBSI), non si registrano differenze significative in termini di età e sesso, mentre l'indice di Charlson risulta più alto in un maggior numero di casi. I dati raccolti nel nostro territorio regionale confermano, in linea con quanto riportato in letteratura, un aumento, nei pazienti con pBSI, della durata media della degenza (da 21,3 a 28,3 giorni, $p < 0,001$) e della mortalità a 30 giorni (da 26,2% a 36,6%, $p < 0,001$). Per le pBSI batteriche la durata media della degenza è di 25,1 mentre per le mBSI sempre batteriche è di 20,1 ($p < 0,001$); per la mortalità a 30 giorni nel primo caso si ha un valore del 25% mentre nel secondo del 24,5% ($p < 0,001$).

Enterococcus faecalis, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Candida spp.* sono stati i microrganismi più rappresentati con le combinazioni più frequenti. Quasi la metà delle pBSI (45.2%) è rappresentata dalla combinazione di un bacillo Gram-negativo (con *E. coli* come microrganismo più frequente) e un cocco Gram-positivo (*E. faecium* come microrganismo più frequente), seguite dalla combinazione di due Gram-negativi (24.3% dei casi). Nel 20,8% dei casi, la pBSI era contribuita da un Gram-negativo e/o un Gram-positivo più un micete del genere *Candida*.

4. Osservazione delle dinamiche di diffusione di patogeni CRE-NDM in Toscana tra il 2018 e il 2020 attraverso la Social Network Analysis

I CRE-NDM sono caratterizzati da una mutazione specifica, e per questo identificabile rispetto alle altre *Enterobacteriaceae*, favorendo così la possibilità di effettuare un tracciamento. Il sistema di sorveglianza della regione Toscana alimenta un database dei dati su colonizzazioni e infezioni da CRE-NDM gestito da ARS.

Obiettivo di questa analisi è di analizzare i pattern di diffusione di questi patogeni, tra ospedali e all'interno di essi, in Toscana dall'inizio dell'*outbreak*, attraverso la *social network analysis*. Tale metodo nasce dall'ambito degli studi sociologici per l'analisi delle interazioni tra individui e guarda alle relazioni sociali dal punto di vista della teoria delle reti, sulla base della quale le relazioni sono rappresentabili da collegamenti (archi) tra individui (nodi) che possono essere mostrati attraverso grafi. Il metodo è stato applicato anche ad altri ambiti e in particolare anche a quello relativo alle malattie infettive e recentemente allo studio della diffusione dell'infezione da SARS -Cov-2.

L'Atlante dell'antibiotico-resistenza in Toscana sul portale Infezioni Obiettivo Zero

**Profili
di antibiotico-resistenza**

Emocolture Urinocolture

Tutti i patogeni

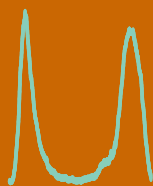
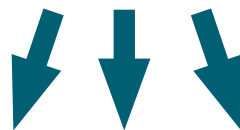
**Consumo di antibiotici
nel territorio**

**Consumo di antibiotici
in ospedale**

Grafici e tabelle
con andamenti
e variabilità
territoriale,
mappe per Zona-
distretto, anche
a livello europeo
per i profili
monitorati dall'ECDC

Grafici e tabelle
con andamenti
e variabilità
territoriali per le
principali classi
antibiotiche, mappe
per Zona-distretto
confrontabili anche
a livello italiano ed
europeo

Indicatori espressi
in DDD per 1.000
abitanti/die
confrontabili
a livello italiano
ed europeo e in DDD
per 100 giornate di
degenza per Area
vasta e Presidio
ospedaliero
di erogazione





PARTE I

L'ANNO DELLA PANDEMIA



CAPITOLO 1

L'IMPATTO DELLA PANDEMIA SULL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E SULL'USO DI ANTIBIOTICI

1. L'IMPATTO DELLA PANDEMIA SULL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E SULL'USO DI ANTIBIOTICI

1.1 ANALISI DEL CONTESTO

La Pandemia da SARS-Cov2 fin dall'inizio a marzo 2020 ha comportato radicali cambiamenti nelle modalità di erogare assistenza sanitaria, oltre a importanti cambiamenti nel modo di vivere delle persone.

A fronte della repentina diffusione di questa nuova patologia i sistemi sanitari si sono dovuti adattare per trattare i pazienti con SARS-CoV2. In particolare gli ospedali si sono dovuti organizzare per rispondere alle peculiari necessità di cura e assistenza di questi pazienti, riducendo la possibilità di accogliere e trattare pazienti con altre patologie. Inoltre la prevenzione e il trattamento della nuova e poco conosciuta patologia da SARS-CoV2 hanno reso necessarie misure estreme di *infection prevention*.

Contemporaneamente la necessità di ridurre la diffusione del SARS-CoV2 ha comportato l'assunzione di politiche di mitigazione del rischio di contagio che vanno dall'imposizione dell'uso delle mascherine, alla chiusura di scuole, cancellazione di eventi pubblici, limitazione dei viaggi, fino al lockdown totale vissuto in Italia tra marzo e maggio del 2020. Tra queste vi è anche una limitazione nell'erogazione delle prestazioni assistenziali territoriali e l'introduzione repentina di modalità organizzative innovative, come telemedicina e prescrizione elettronica.

Questi radicali cambiamenti nella vita delle persone, nell'accesso a prestazioni mediche e nelle modalità di erogazione vanno conosciute al fine di leggere in modo corretto gli indicatori relativi alle resistenze antibiotiche e al consumo di antibiotici. Tale passaggio è indispensabile per comprendere il problema e valutare possibili impatti e andamenti futuri (Monnet 2020, Rusic 2021).

Tabella 1.1.1. Fattori relativi alla pandemia da SARS-Cov-2 che possono avere un impatto sull'andamento della resistenza antibiotica (Fonte: Rusic 2021)

<i>Fattori che possono favorire l'emergenza relativa all'antibiotico-resistenza</i>	<i>Fattori che possono contrastare l'emergenza relativa all'antibiotico-resistenza</i>
Aumento nell'utilizzo di agenti biocidi nell'ambiente	Aumento dell'attenzione all'igiene della mani
Stop della ricerca per le altre patologie infettive	Distanziamento sociale
Utilizzo al di fuori delle indicazioni di alcuni agenti	Ridotta mobilità delle persone
Automedicazioni alimentate da comunicazioni dei media circa potenziali terapie	Riduzione dell'incidenza di altre patologie infettive
Carenza di dispositivi individuale di protezione e di alcune farmaci	Attenzione dell'opinione pubblica sul tema delle infezioni
Aumento delle terapie empiriche per il trattamento di patologie respiratorie	Introduzione di nuovi biomarcatori
Sovraccarico del sistema sanitario	Riduzione nelle prescrizioni di antibiotici a seguito nel minor numero di visite mediche
Aumento del ricorso alla telemedicina nella assistenza territoriale (con potenziali effetti positivi e negativi)	

1.2 POLITICHE DI MITIGAZIONE DEL RISCHIO

Le varie nazioni nel corso del 2020 hanno intrapreso politiche di mitigazione del rischio di contagio con intensità differenti a seconda dell'andamento dell'epidemia. Queste misure includono (Rusic 2021): restrizione nelle possibilità di assembramento tra persone; chiusura delle scuole, dei luoghi di lavoro e del trasporto pubblico; cancellazione di eventi pubblici; indicazioni di uso di mascherine facciali e di restare a casa; campagne di informazione; restrizioni nei movimenti interni al paese e controlli nei viaggi internazionali. A queste vanno sommate le iniziative di test e tracciamenti dei casi, le indicazioni relative a isolamenti domiciliari dei contatti e, solo recentemente, l'attuazione della campagna vaccinale. In questo periodo l'Italia è stata tra le nazioni europee che ha scelto politiche di restrizione più severe, in particolare nel periodo marzo-maggio 2020.

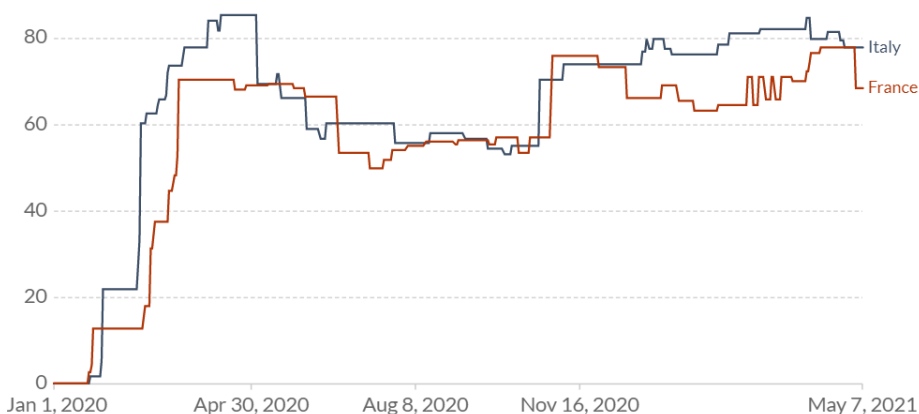
Figura 1.1.1. Andamento delle misure di contenimento in Italia e Francia durante la pandemia (Fonte: Hale 2021)

COVID-19: Containment and Health Index



This is a composite measure based on thirteen policy response indicators including school closures, workplace closures, travel bans, testing policy, contact tracing, face coverings, and vaccine policy rescaled to a value from 0 to 100 (100 = strictest). If policies vary at the subnational level, the index is shown as the response level of the strictest sub-region.

+ Add country



Source: Hale, Angrist, Goldszmidt, Kira, Petherick, Phillips, Webster, Cameron-Blake, Hallas, Majumdar, and Tatlow (2021). "A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker)." *Nature Human Behaviour*. - Last updated 9 May, 09:18 (London time)
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Vari studi stanno mettendo in luce come queste misure di distanziamento e igiene hanno comportato una importante riduzione dell'incidenza di altre patologie infettive, tra cui ad esempio l'influenza stagionale (Roser 2020). Come si evince dai dati pubblicati dall'ISS in tutte le regioni Italiane l'incidenza di infezioni per la stagione 2020-2021 è stata oltre 5 volte inferiore a quella attesa sulla base degli andamenti negli anni precedenti. Possiamo dunque ipotizzare che tale riduzione si sia osservata anche con riferimento a infezioni batteriche conseguenti a infezioni virali come l'influenza in popolazioni fragili, come gli anziani. A supporto di questo abbiamo osservato come in Toscana una riduzione dei ricoveri per polmoniti comunitarie nel periodo marzo-luglio 2020 rispetto agli anni precedenti (Rapporto Influnet).

1.3 L'ASSISTENZA OSPEDALIERA

La risposta della rete ospedaliera alle necessità di assistenza dei pazienti con SARS-CoV2 in Toscana è stata declinata nelle tre Aree Vaste, ciascuna delle quali è stata strutturata per fornire le cure necessarie a tali pazienti per tutti i livelli di intensità di assistenza secondo un modello concettuale già collaudato per tutte le reti cliniche (ad

esempio le reti per le patologie tempo-dipendenti, come infarto, ictus, grandi traumi, e la rete oncologica).

Ciascuna Area Vasta è articolata per la risposta alla pandemia in tre tipologie di ospedale (Ordinanza n. 8 del 6 marzo 2020).

Un *ospedale Core-A*, corrispondente all'Azienda ospedaliero universitaria che insiste su quel territorio (Careggi per l'Area Vasta Centro, Pisana per la Nord-Ovest e Senese per la Sud-Est). Questi ospedali garantiscono il maggior numero di posti letto per pazienti COVID-19, sia in Area medica (compresi reparti di malattie infettive), sia in Terapia intensiva, inoltre mantengono la continuità nelle funzioni preesistenti per le reti tempo dipendenti, l'oncologia e l'alta specialità. L'AOU Meyer ha invece valenza regionale, per i casi pediatrici.

Ospedali Core-B, che corrispondono ai maggiori ospedali per acuti dell'AUSL di Area Vasta. Questi garantiscono tutte le funzioni per i pazienti COVID-19 e mantengono la continuità delle funzioni per l'oncologia e le reti tempo dipendenti, individuate in precedenza. Sono dotati di un numero di posti letto in terapia intensiva tale da creare un'Unità COVID-19 e assicurando al tempo stesso posti letto intensivi per altri pazienti; spesso sono sede di un reparto di malattie infettive, o in alternativa garantiscono la presenza dello specialista. Fanno parte di questo livello anche ospedali in precedenza utilizzati per funzioni specialistiche programmate (chirurgia protesica ortopedica, day surgery), non dotati di terapia intensiva, che assicurano un bacino di posti letto per pazienti non critici affetti da COVID-19.

Gli *ospedali No Core*, non dispongono di terapia intensiva o hanno solo piccoli reparti intensivi, che non consentono di destinare una porzione a pazienti con COVID-19. Garantiscono la continuità dell'assistenza per altri trattamenti non rinviabili. Si tratta di numerosi piccoli ospedali del Sistema sanitario e delle Case di Cura private.

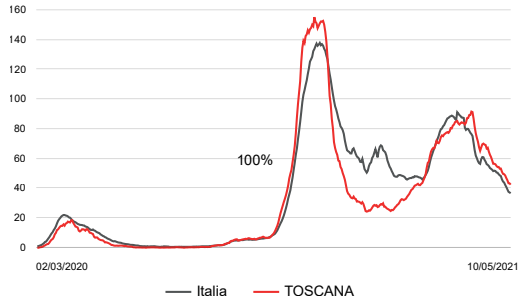
Nel complesso durante il 2020 gli ospedali toscani hanno erogato 13.870 ricoveri e 177.707 giornate di degenza per l'assistenza ai pazienti SARS-CoV2, con un andamento differenziato nei mesi dell'anno a seconda delle ondate pandemiche (**Figura 1.1.2**).

Figura 1.1.2. Andamento del numero di casi positivi per giorno e giornate di degenza erogate per pazienti COVID complessive e in area critica per mese nel 2020 in Toscana

- A) Numero di casi positivi
- B) Giornate di degenza per pazienti COVID
- C) Giornate di degenza per pazienti COVID in area critica

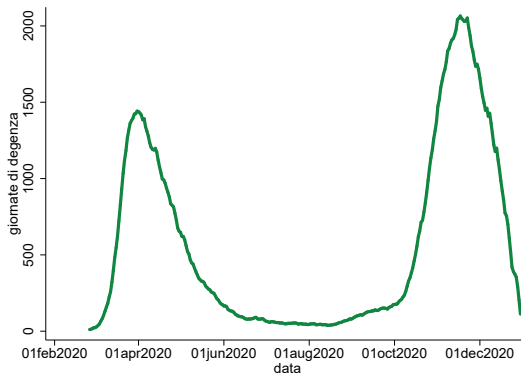
Casi positivi incidenti per 100.000 residenti

Tasso grezzo (x 100000) - Totale
Fonte: Protezione Civile

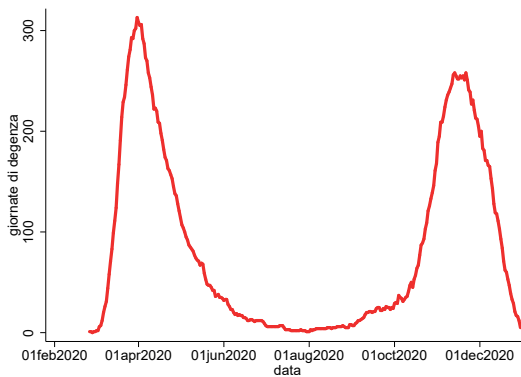


A)

dati aggiornati al: 10/05/2021



B)



C)

La pandemia sta avendo anche un impatto indiretto sugli altri percorsi di cura; nel 2020 in Toscana sono stati erogati 353.723 ricoveri in regime ordinario e 95.100 in day-hospital, con una variazione rispetto alla media dei due anni precedenti pari a $-17,2$ e $-25,5$ rispettivamente). Questo in conseguenza delle riorganizzazioni degli ospedali sopra descritte e delle indicazioni normative a sospendere alcune attività, come la chirurgia programmata differibile durante il primo lockdown (Ordinanza n. 8 del 6 marzo 2020). Dunque la tipologia dei pazienti trattati in ospedale nel 2020 è profondamente differente rispetto agli anni precedenti e varia durante i periodi pandemici (**Figura 1.1.3**): Parallelamente anche gli accessi ai PS si sono ridotti, in particolare durante la prima ondata della pandemia, ed è da attendersi che patologie a rischio non siano state trattate con ricadute ancora da valutare.

Figura 1.1.3. Andamento del numero di giornate di degenza in regime ordinario complessive e in area medica, chirurgica e critica, erogate nel 2020 verso la media 2018-19, Toscana

- A) Totale
- B) Area Medica
- C) Area Chirurgica
- D) Area Critica

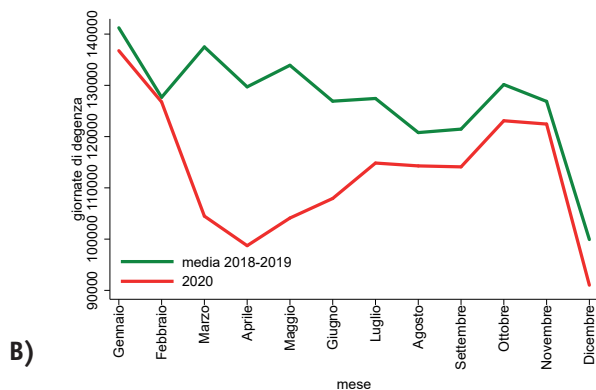
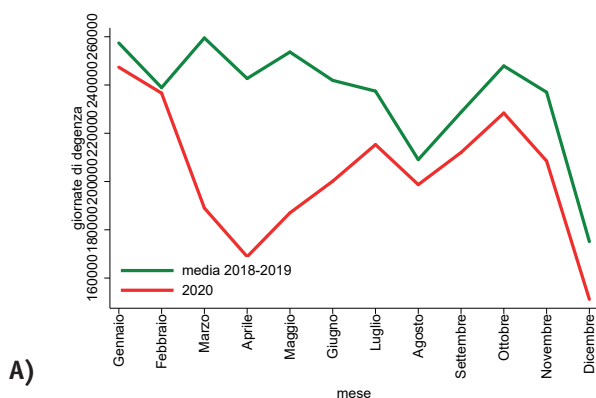
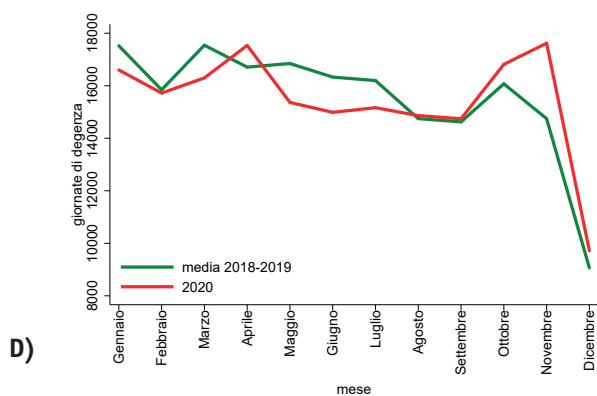
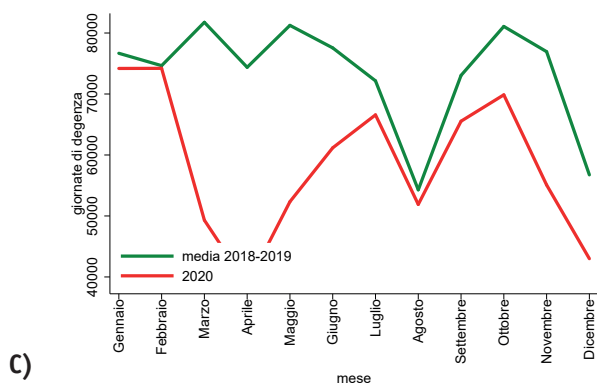


Figura 1.1.3. (segue) Andamento del numero di giornate di degenza in regime ordinario complessive e in area medica, chirurgica e critica, erogate nel 2020 verso la media 2018-19, Toscana

- A) Totale
- B) Area Medica
- C) Area Chirurgica
- D) Area Critica



Con riferimento invece alla cura dei pazienti con SARS-CoV2 è stata immediatamente chiara l'importanza di adottare misure di igiene e *infection control* molto attente al fine di ridurre il rischio di contagio tra operatori e tra pazienti. Attenzione a azioni come igiene delle mani e corretto utilizzo dei dispositivi individuali di protezione sono certamente aumentati così come l'attenzione a misura di disinfezione. D'altro canto l'utilizzo di misure di protezione individuale per lunghi turni di lavoro assieme all'attenzione a proteggere se stessi dal virus può aver in alcune circostanze comportato difficoltà a gestire la trasmissione di batteri tra pazienti (Porretta 2020).

Altra questione è relativa alle terapie farmacologiche utilizzate per i pazienti COVID, in particolare con riferimento all'uso degli antibiotici (Rusic 2021). All'inizio

della pandemia è emersa, sebbene non supportata da chiara evidenza, l'indicazione ad utilizzare l'azitromicina come possibile farmaco per trattare questi pazienti. Inoltre sono stati frequentemente prescritti antibiotici a ampio spettro per questi pazienti, nonostante l'incidenza di coinfezioni batteriche non sembri molto elevata.

1.4 L'ASSISTENZA TERRITORIALE

Con la pandemia infine l'assistenza territoriale e specialistica sono profondamente cambiate: il ricorso da parte dei medici di medicina generale a consultazioni telefoniche è aumentato così come il ricorso a prescrizioni elettroniche. Questo cambiamento nelle modalità organizzative dell'assistenza da parte dei medici di medicina generale ha certamente impattato nelle prescrizioni di terapie antibiotiche. Complessivamente la Toscana come altre regioni ha visto una contrazione nel numero di antibiotici prescritti rispetto all'anno precedente. Se questo possa essere effettivamente letto come un aumento di appropriatezza prescrittiva è materia di dibattito scientifico (van de Pol 2021, Armitage 2020).

L'erogazione di assistenza territoriale in termini di visite e diagnostica ha visto una contrazione nel 2020. Da un'indagine CATI (Computer Assisted Telephone Interview) condotta da ARS tra la fine di novembre 2020 e l'inizio di gennaio 2021 su 2500 residenti in Toscana è emerso che nell'anno precedente il 22,7% ha dovuto rinunciare ad una visita pur avendone bisogno e il 37,2% di questi dichiara che il motivo della rinuncia è per annullamento dell'appuntamento causa COVID (Gualdani 2021). Tale riduzione in parte è stata colmata dall'introduzione delle televisite normate in Toscana dal 6 aprile 2020. (DRG n.464 del 6 aprile 2020).

In questo contesto l'accesso a prestazioni diagnostiche come l'esame colturale del sangue e dell'urina si sono verosimilmente ridotte, a scapito di terapie antibiotiche mirate a livello territoriale.

Figura 1.1.4. Andamento dei casi COVID e nel numero di visite specialistiche ambulatoriali nel 2019 e 2020 (A) e del numero di televisite di controllo (B) in Toscana (Fonte: Fanti 2021)

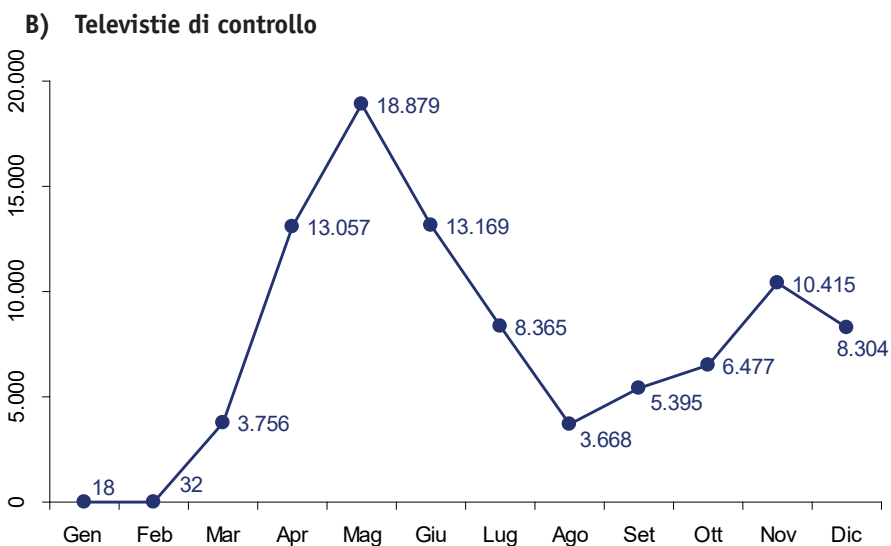
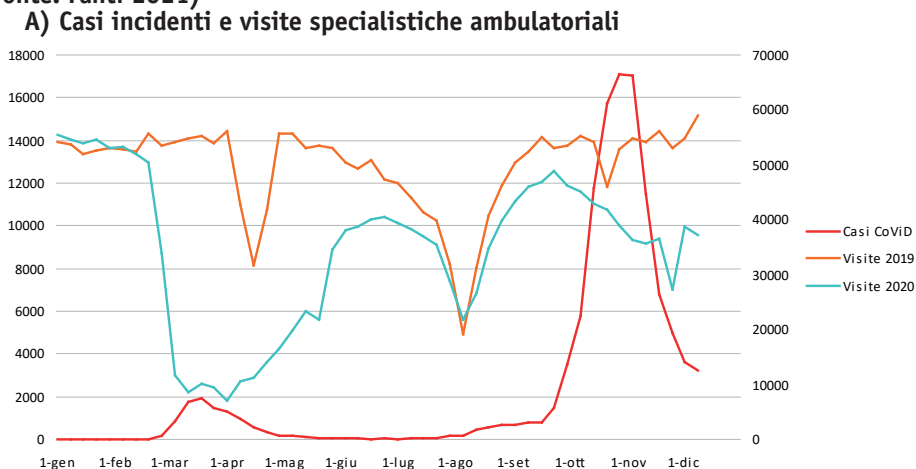
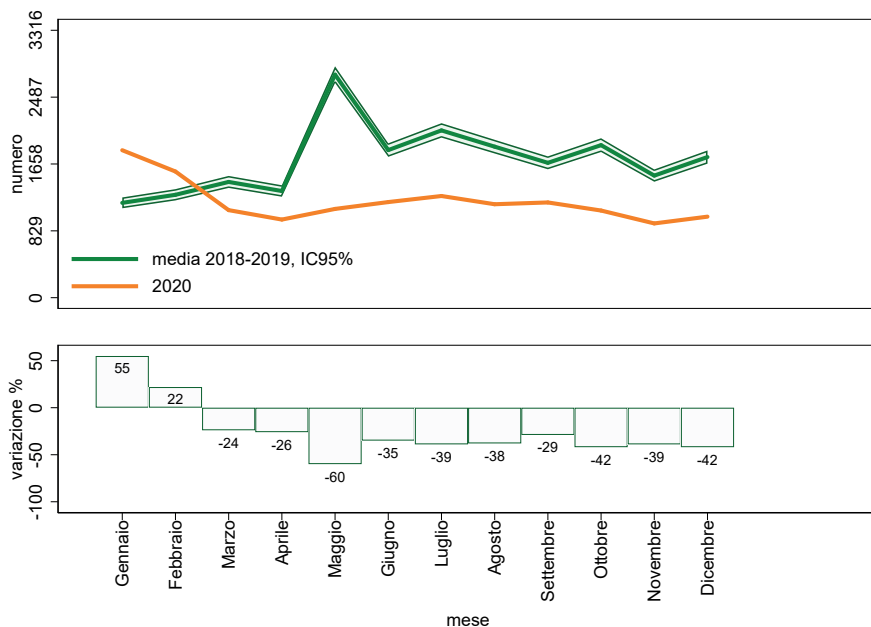
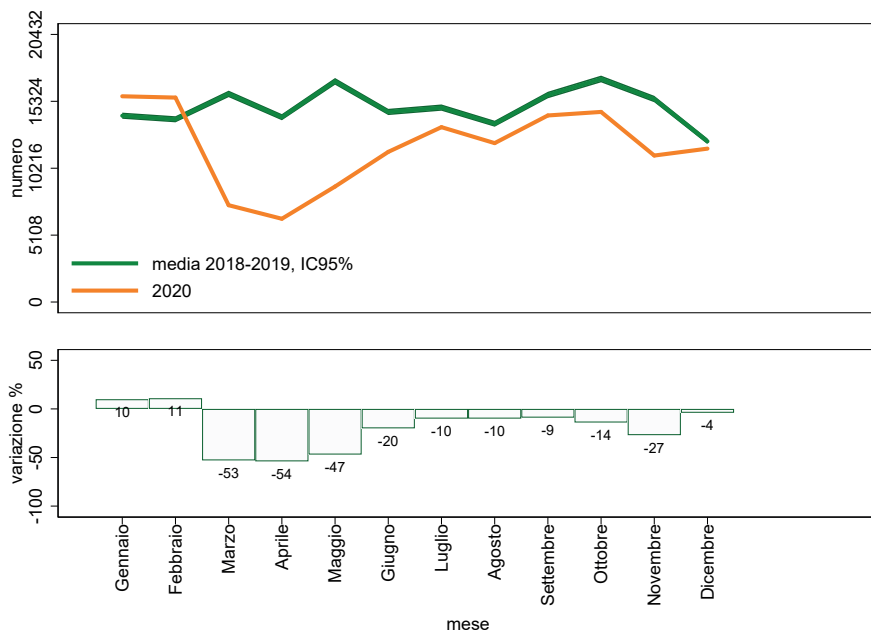


Figura 1.1.5. Andamento del numero di esami culturali in assistenza territoriale, erogate nel 2020 verso la media 2018-19, Toscana

A) Esame culturale del sangue



B) Esame culturale delle urine



1.5 LEGGERE I DATI TRA CONTESTI E SCENARI

I dati precedentemente riportati concorrono quindi a definire un'analisi di un contesto generale caratterizzato da alterazioni di entità eccezionali dei trend di erogazione delle prestazioni sanitarie nel corso del 2020, e il cui impatto è tutto da stimare.

Non è ancora per niente chiaro cosa accadrà nei prossimi mesi.

È verosimile che in tempi rapidi gli ospedali vengano sgravati dalla necessità di assistere pazienti COVID, rendendo possibile il ritorno alla presa in carico delle necessità di cura lasciate indietro, come chirurgia non urgente etc... La riorganizzazione delle attività di cura potrà addirittura mantenere e consolidare le innovazioni introdotte durante la pandemia, come le prescrizioni elettroniche e le televisite. Infine, alcune modifiche nei comportamenti individuali, come il distanziamento e l'uso delle mascherine, potrebbero essere mantenuti in qualche misura anche per il futuro, riflettendo una maggior consapevolezza sui rischi infettivi in generale.

Tra l'analisi del contesto e gli scenari possibili, tuttavia, non è ancora possibile leggere con chiarezza quale impatto possa aver subito l'andamento della resistenza antibiotica. È all'interno però di questo contesto anomalo – tra passato prossimo e futuro a medio e lungo termine - che ci troveremo a leggere le incidenze delle batteriemie, i profili di resistenza e l'uso di antibiotici sia in ospedale che nel territorio.

Ed è da queste letture che dovremo comprendere quali opportunità e quali minacce le attività di prevenzione e controllo delle infezioni si troveranno ad affrontare nei mesi e negli anni venturi, pandemia o non pandemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Monnet DL, Harbarth S. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Euro Surveill.* 2020 Nov;25(45):2001886. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886. PMID: 33183403; PMCID: PMC7667630.
2. Rusic D, Vilovic M, Bukic J, Leskur D, Seselja Perisin A, Kumric M, Martinovic D, Petric A, Modun D, Bozic J. Implications of COVID-19 Pandemic on the Emergence of Antimicrobial Resistance: Adjusting the Response to Future Outbreaks. *Life (Basel).* 2021 Mar 10;11(3):220. doi: 10.3390/life11030220. PMID: 33801799; PMCID: PMC8000815.
3. Hale T, Angrist N, Goldszmidt R, Kira B, Petherick A, Phillips T, Webster S, Cameron-Blake E, Hallas L, Majumdar S, and Tatlow H. (2021). "A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker)." *Nature Human Behaviour.* <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01079-8>.
4. Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at [OurWorldInData.org](https://ourworldindata.org). Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource]

5. Rapporto InffluNet, Aggiornamento del 1 maggio 2021 Settimana 2021-16 (dal 19 al 25 aprile 2021) [<https://w3.iss.it/site/RMI/infflunet/pagine/rapportoInfflunet.aspx>]
6. Lastrucci V, Bonaccorsi G, Forni S, et al, The indirect impact of COVID-19 large-scale containment measures on the incidence of community-acquired pneumonia in the elderly: a region-wide population-based study in Tuscany, Italy, *International Journal of Infectious Diseases* [submitted]
7. Ordinanza del Presidente della Giunta Regionale N° 8 del 6 Marzo 2020 “Ulteriori Misure per la prevenzione, e gestione dell'emergenza epidemiologica da COVID-19. Ordinanza ai sensi dell'art. 32, comma 3, della legge 23 dicembre 1978, n. 833 in materia di igiene e sanità pubblica”. [http://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5246172&nomeFile=Ordinanza del Presidente n.8 del 06-03-2020](http://www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5246172&nomeFile=Ordinanza_del_Presidente_n.8_del_06-03-2020)
8. Porretta AD, Baggiani A, Arzilli G, Casigliani V, Mariotti T, Mariottini F, Scardina G, Sironi D, Totaro M, Barnini S, Privitera GP. Increased Risk of Acquisition of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacterales (NDM-CRE) among a Cohort of COVID-19 Patients in a Teaching Hospital in Tuscany, Italy. *Pathogens*. 2020 Aug 5;9(8):635. doi: 10.3390/pathogens9080635. PMID: 32764228; PMCID: PMC7459993.
9. van de Pol AC, Boeijen JA, Venekamp RP, Platteel T, Damoiseaux RAMJ, Kortekaas MF, van der Velden AW. Impact of the COVID-19 Pandemic on Antibiotic Prescribing for Common Infections in The Netherlands: A Primary Care-Based Observational Cohort Study. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Feb 18;10(2):196. doi: 10.3390/antibiotics10020196. PMID: 33670657; PMCID: PMC7922191.
10. Armitage R, Nellums LB. Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Dec 1;S1473-3099(20)30917-8. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30917-8. Epub ahead of print. PMID: 33275941.
11. Galdani E, Il quadro complessivo: i risultati dell'indagine telefonica sul ricorso ai servizi sanitari, presentazione in L'assistenza specialistica al tempo del CoViD, Webinar, 29 aprile 2021 <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4543-assistenza-specialistica-al-tempo-del-covid.html>
12. DGR n. 464 del 6 aprile 2020 la Regione Toscana ha fornito alle Aziende Sanitarie indicazioni sulle modalità di prescrizione, accesso, erogazione, registrazione e individuazione della spesa per le attività di Televisita e di Teleconsulto relative a 83 prestazioni sanitarie
13. Fanti E, Il contributo delle televisite di controllo, presentazione in L'assistenza specialistica al tempo del CoViD, Webinar, 29 aprile 2021 <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4543-assistenza-specialistica-al-tempo-del-covid.html>



CAPITOLO 2

L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA

2. L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA

La caratteristica *sindemica* nella pandemia di SARS CoV-2 è stata posta sotto i riflettori nel settembre 2020 da Richard Horton in un articolo su Lancet. “Una sindemia non è semplicemente una comorbidità. Le sindemie sono caratterizzate da interazioni biologiche e sociali tra condizioni e stati, interazioni che aumentano la suscettibilità di una persona a danneggiare o peggiorare i loro risultati di salute.” (R Horton, 2020). Le caratteristiche dell'antibiotico-resistenza hanno risentito del fenomeno pandemico? Nel capitolo precedente abbiamo descritto le interazioni tra COVID-19 e infezioni correlate all'assistenza, sostenute da germi multiresistenti. Qui proveremo a vedere il problema partendo dagli agenti infettivi.

La rete SMART (Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana) ha raccolto nel 2020 7.499 emocolture e 58.746 urinocolture.

Tabella 1.2.1. Urinocolture e emocolture, Numero di pazienti, episodi e isolati (esclusi i duplicati). Rete SMART, Toscana 2020

	Pazienti	Episodi	Isolati (escluso replicati)
urinocolture	47.185	48.622	58.746
emocolture	6.260	6.745	7.499

Nel 2019 il numero degli isolati da emocoltura era stato simile (7.486; -0,2%) mentre quelli delle urinocolture erano stati più numerosi (67.948; +15,6%).

Tabella 1.2.2. Microrganismi monitorati

	Gram -	Gram +	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> <i>altre specie</i>

2.1 URINOCOLTURE

Nelle urinocolture, le specie isolate più comunemente sono *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Proteus mirabilis*. Poiché tutti i laboratori della rete SMART operano in ambito ospedaliero, la casistica microbiologica riguarda sia pazienti ricoverati che utenti domiciliari: questo ha delle evidenti ripercussioni sulla composizione della casistica (**Tabella 1.2.3**). *E. coli* rappresenta oltre la metà degli isolati (52%); complessivamente, le specie Gram - rappresentano l'85% della casistica.

Tabella 1.2.3. Urinocolture, numerosità delle specie sorvegliate, Toscana 2018-2020 (Fonte: ARS-SMART)

SPECIE	2020		2019		2018	
	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	30624	52%	36991	54%	40624	56%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8504	14%	9623	14%	9838	13%
<i>Proteus mirabilis</i>	3732	6%	4256	6%	4389	6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2827	5%	3073	5%	3344	5%
<i>Morganella morganii</i>	1215	2%	1256	2%	1147	2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	954	2%	1140	2%	1102	2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	906	2%	1043	2%	908	1%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	620	1%	760	1%	700	1%
<i>Acinetobacter spp.</i>	197	0%	284	<1%	534	1%
<i>Serratia marcescens</i>	188	0%	191	<1%	232	<1%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7605	13%	8105	12%	9012	12%
<i>Enterococcus faecium</i>	1374	2,3%	1226	2,0%	1163	2%
TOTALE	58746	100%	67948	100%	72993	100%

2.2 EMOCOLTURE

Le emocolture (batteriemie e candidemie) risultate positive per i microrganismi monitorati dalla rete SMART nel 2020 sono state 7.499. Nel 35% dei casi è stato isolato un Gram +, nel 56% un Gram - e nell'8,6% una Candida (**Tabella 1.2.4**).

E. coli è risultata la specie più frequente, con il 30% degli isolamenti: un numero leggermente inferiore degli anni precedenti. Sostanzialmente stabili risultano gli isolamenti di *Staphylococcus aureus* (17%), *Klebsiella pneumoniae* (16%) e *Acinetobacter spp.* (3%).

Gli enterococchi sono isolati in maggior quantità rispetto all'anno scorso, specialmente *Enterococcus faecalis* (11%). Anche *Pseudomonas aeruginosa* mostra un aumento di isolamenti (8%).

Tabella 1.2.4. Emocolture, numerosità delle specie sorvegliate, Toscana 2018-2020 (Fonte: ARS-SMART)

SPECIE	2020		2019		2018		
	n	%	n	%	n	%	
GRAM +	<i>Staphylococcus aureus</i>	1295	17%	1312	18%	1315	17%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	805	11%	696	9%	740	10%
	<i>Enterococcus faecium</i>	457	6%	389	5%	370	5%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	82	1%	192	3%	177	2%
GRAM -	<i>Escherichia coli</i>	2234	30%	2503	33%	2570	34%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1168	16%	1172	16%	1050	14%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	621	8%	511	7%	516	7%
	<i>Acinetobacter spp.</i>	195	3%	170	2%	232	3%
	<i>Candida spp.</i>	642	8,6%	541	7%	654	9%
TOTALE	7499	100%	7486	100%	7624	100%	

La tabella seguente mostra la frequenza delle varie specie come tasso ogni / 100.000 abitanti (**Tabella 1.2.5**).

Tabella 1.2.5. Emocolture, numerosità e tassi/100.000 abitanti delle specie sorvegliate, Toscana 2020 (Fonte: ARS-SMART)

ISOLATO	EMOCOLTURE		
	Specie	n	Tasso per 100.000 abitanti
GRAM +	<i>Staphylococcus aureus</i>	1295	35,1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	805	21,8
	<i>Enterococcus faecium</i>	457	12,4
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	82	2,2
GRAM -	<i>Escherichia coli</i>	2234	60,5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1168	31,6
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	621	16,8
	<i>Acinetobacter spp.</i>	195	5,3
	<i>Candida spp.</i>	642	17,4

Tra le candidi, che mostrano complessivamente un aumento rispetto all'anno scorso, *Candida albicans* rappresenta il 51% della casistica (**Tabella 1.2.6**).

Tabella 1.2.6. Candidemie, Toscana 2020 (Fonte: ARS-SMART)

SPECIE	n	%
<i>Candida albicans</i>	326	51%
<i>Candida parapsilosis</i>	189	29%
<i>Candida glabrata</i>	58	9%
<i>Candida tropicalis</i>	42	7%
<i>Candida krusei</i>	13	2%
altre specie	14	2%
TOTALE	642	100%

2.3 ANDAMENTO DELLE BATTERIEMIE E DELLE CANDIDEMIE

Dopo l'inizio della pandemia, l'attività ospedaliera in Toscana ha subito una radicale modifica, con una drastica riduzione dei ricoveri per far fronte alla "prima ondata", seguita da una ripresa e mantenimento delle attività a partire dall'estate¹. La presente analisi mostra l'andamento degli isolati da emocoltura nei mesi da marzo a novembre del 2020, confrontati con lo stesso periodo del 2019. Per rendere omogenea la lettura, i dati delle batteriemie e delle candidemie (SMART) e della prescrizione di antibiotici in ospedale (flusso FES) sono confrontati in rapporto alle giornate di degenza in regime ordinario (flusso SDO).

In valore assoluto, nel periodo in esame si rileva una riduzione dei casi di batteriemia dal 2019 al 2020, soprattutto nei ricoveri in area medica, mentre in terapia intensiva si registra un aumento; l'utilizzo degli antibiotici segue lo stesso andamento, mentre le candidemie aumentano sia in intensiva che in area medica (**Tabella 1.2.7**).

¹ Relativamente all'andamento dei ricoveri per COVID - 19 in Toscana, consideriamo come "prima ondata" il periodo dal 3 marzo al 3 maggio e come "seconda ondata" il periodo dal 28 settembre al 27 dicembre.

Tabella 1.2.7. Batteriemie, candidemie e prescrizione di antibiotici in ospedale, Toscana marzo novembre 2019 e 2020 (Fonte: ARS-SMART, SDO, FES)

Area	Giornate di degenza in regime ordinario		Batteriemie		Candidemia		Prescrizioni atb in H in regime ordinario (DDD)	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Medica	1.113.845	968.968	4183	3587	258	280	1.025.749	848.529
Intensiva	141.161	143.230	620	734	93	126	133.662	163.365
Chirurgica	604.730	458.187	395	385	61	49	354.590	287.931
Lungodegenza e riabilitazione	104.092	92.855	203	201	27	28	37.652	29.063
Totale	1.957.844	1.657.859	5401	4907	439	483	1.551.655	1.328.890

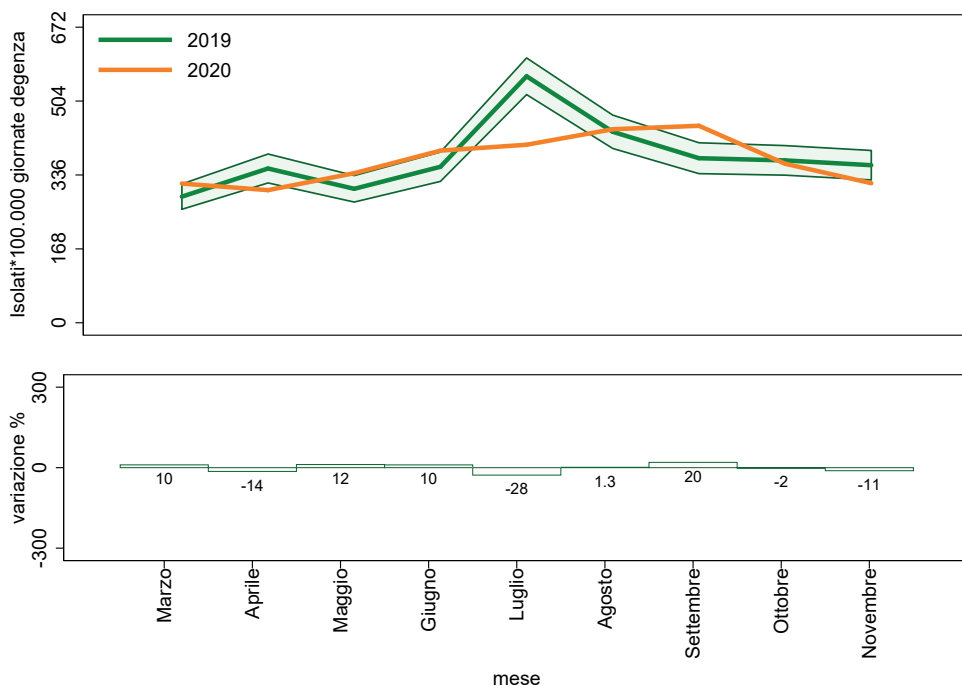
Tuttavia, i tassi rapportati a 100.000 giornate di degenza mostrano un numero simile di batteriemie in area medica, con notevole aumento in terapia intensiva, ma anche in area chirurgica e riabilitativa. Le candidemie risultano aumentate in tutti i livelli di cura, tranne l'area chirurgica (**Tabella 1.2.8**).

Complessivamente, come tasso / 100.000 gg deg, batteriemie, candidemie e prescrizioni aumentano rispettivamente del 7,3%, del 29,9% e dell'1,1%.

Tabella 1.2.8. Batteriemie, candidemie e prescrizione di antibiotici in ospedale / 100.000 giornate di degenza, Toscana marzo novembre 2019 e 2020 (Fonte: ARS-SMART, SDO, FES)

Area	Giornate di degenza in regime ordinario		Batteriemie *100.000 giornate di degenza		Candidemie *100.000 giornate di degenza		Prescrizioni atb in H in regime ordinario*100 giornate di degenza (DDD)	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Medica	1.113.845	968.968	375,5	370,2	23,2	28,9	92,1	87,6
Intensiva	141.161	143.230	439,2	512,5	65,9	88,0	94,7	114,1
Chirurgica	604.730	458.187	65,3	84,0	10,1	10,7	58,6	62,8
Lungodegenza e riabilitazione	104.092	92.855	195,0	216,5	25,9	30,2	36,2	31,3
Totale	1.957.844	1.657.859	275,9	296,0	22,4	29,1	79,3	80,2

In area medica le batteriemie hanno un andamento in crescita da marzo a settembre 2020, seguito da una stabilità del dato in ottobre e novembre, senza differenze significative dagli stessi mesi del 2019, fatta eccezione per i mesi di luglio (che aveva mostrato un picco nel 2019) e di settembre (+20% nel 2020) (**Figura 1.2.1**).

Figura 1.2.1 Andamento mensile delle batteriemie in area medica, Toscana, periodo marzo-novembre 2019 (IC 95%) e 2020 (Fonte: ARS-SMART, SDO)

Le batteriemie e le candidemie in terapia intensiva hanno mostrato un netto incremento rispetto al 2019 nei mesi in cui si sono registrati i picchi di presenze dei ricoveri per COVID-19: aprile, maggio e novembre (F Gemmi, L Bachini, S Forni, 2021).

In questo livello di cura, l'incremento delle batteriemie è stato del 92% in aprile, del 35% in maggio e del 138% in novembre, mentre le candidemie hanno mostrato incrementi del 112%, del 138% e del 700% negli stessi mesi (**Figure 1.2.2 e 1.2.3**).

Figura 1.2.2 Andamento mensile delle batteriemie in terapia intensiva, Toscana, periodo marzo-novembre 2019 (IC 95%) e 2020 (Fonte: ARS-SMART, SDO)

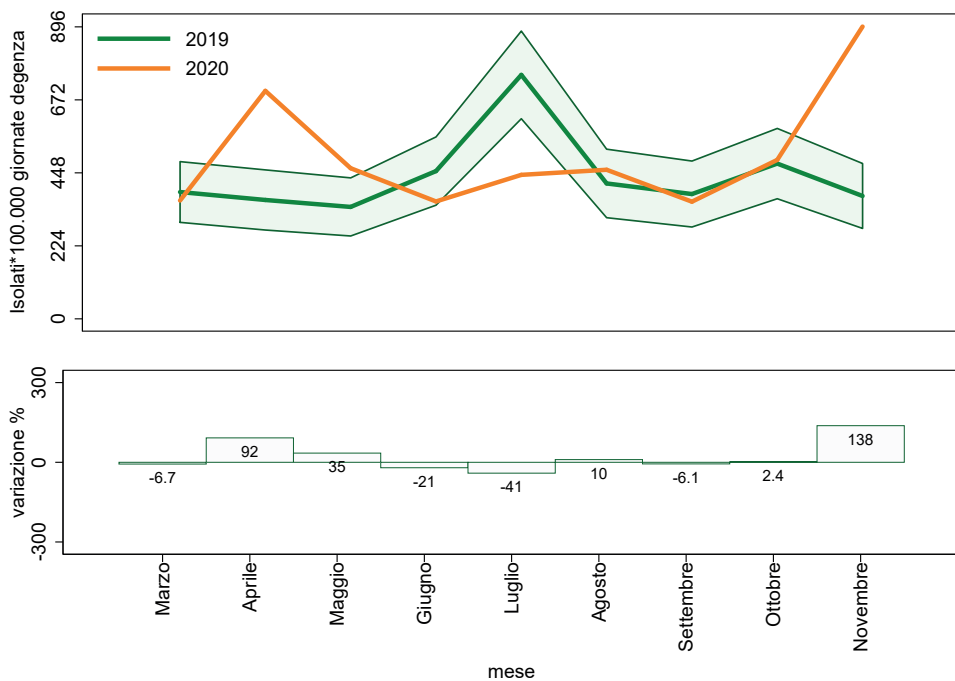
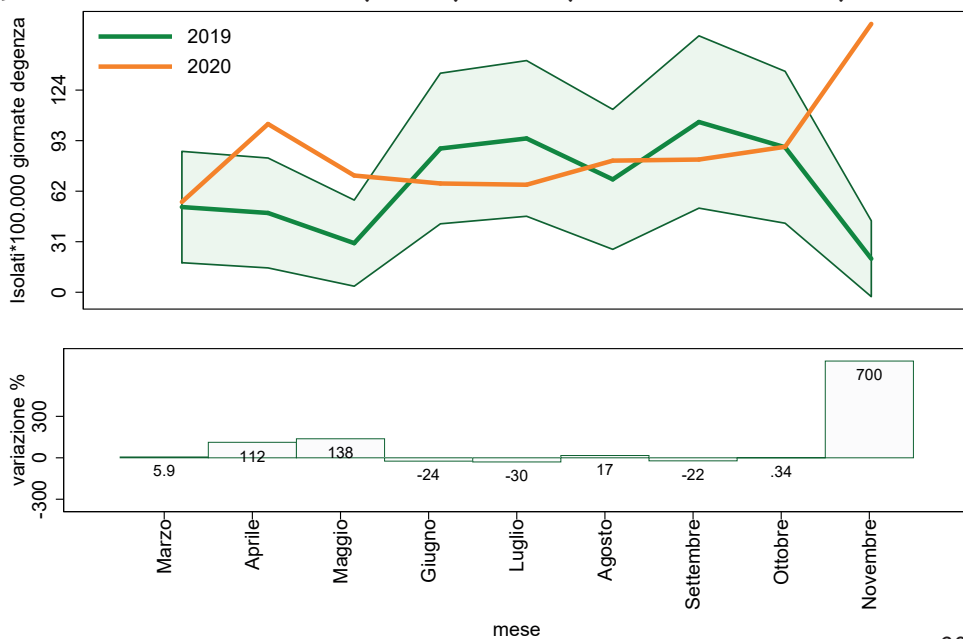
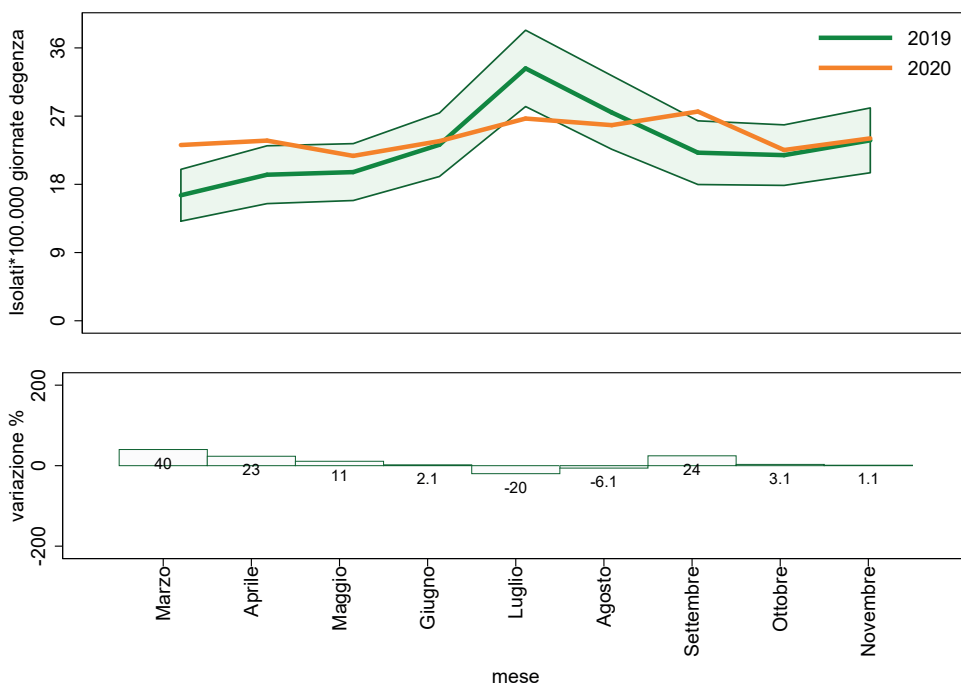


Figura 1.2.3 Andamento mensile delle candidemie in terapia intensiva, Toscana, periodo marzo-novembre 2019 (IC 95%) e 2020 (Fonte: ARS-SMART, SDO)



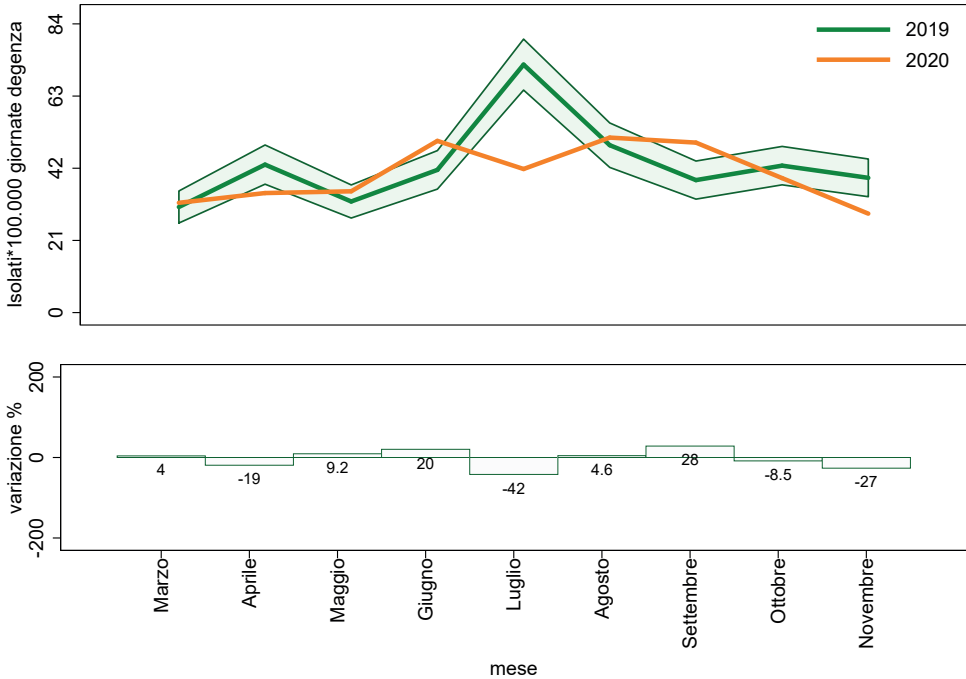
In terapia intensiva, le batteriemie sostenute da *Klebsiella pneumoniae* hanno fatto registrare un aumento in marzo (+40%), aprile (+23%), maggio (+11%) e settembre (+24%), e una riduzione un luglio (-20%), rispetto al 2019 (Figura 1.2.4).

Figura 1.2.4. Andamento mensile batteriemie da *Klebsiella pneumoniae* in terapia intensiva, Toscana, periodo marzo-novembre 2019 (IC 95%) e 2020 (Fonte ARS-SMART, SDO)



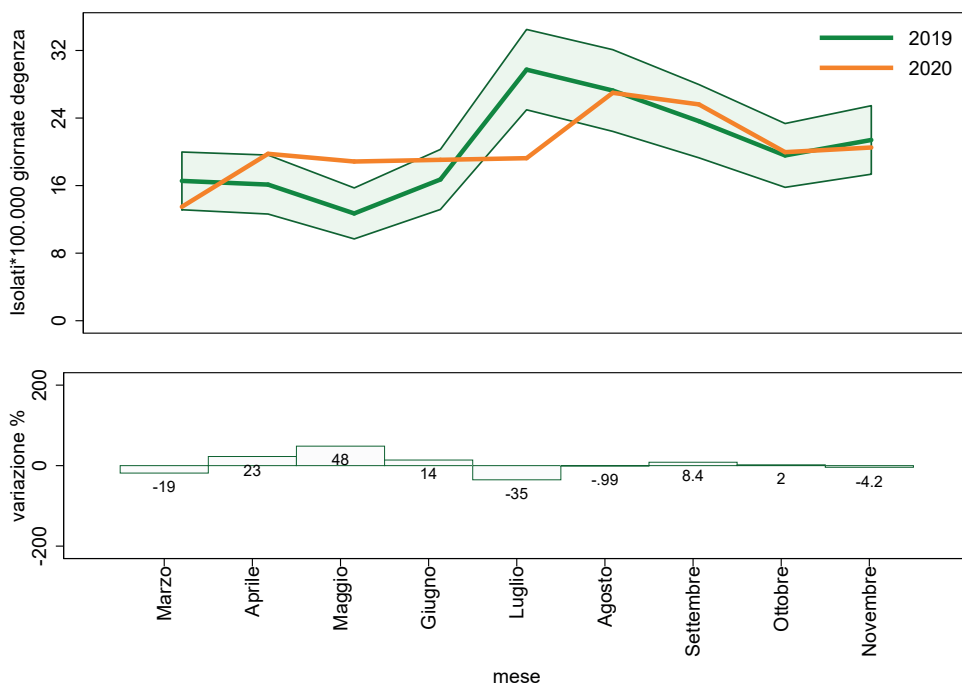
Diversamente, sempre in terapia intensiva, *Escherichia coli* ha mostrato incremento rispetto al 2019 in giugno (+20%) e settembre (+28%) e riduzione in aprile (-19%), luglio (-42%) e novembre (-27%) (Figura 1.2.5).

Figura 1.2.5. Andamento mensile batteriemie da *Escherichia coli* in terapia intensiva, Toscana, periodo marzo-novembre 2019 (IC 95%) e 2020 (Fonte ARS-SMART, SDO)



Le batteriemie sostenute da *Staphylococcus aureus* in terapia intensiva mostrano tassi per 100.000 giornate di degenza maggiori del 2019 in aprile (+23%) e maggio (+48%) e inferiori in luglio (-35%) (**Figura 1.2.6**).

Figura 1.2.6. Andamento mensile batteriemie da *Staphylococcus aureus* in terapia intensiva, Toscana, periodo marzo-novembre 2019 (IC 95%) e 2020 (Fonte: ARS-SMART, SDO)



2.4 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Nel 2020, in Toscana (rete SMART) lo stafilococco aureo è stato isolato da emocolture in 1.295 pazienti (tasso di 35,1 /100.000 abitanti)

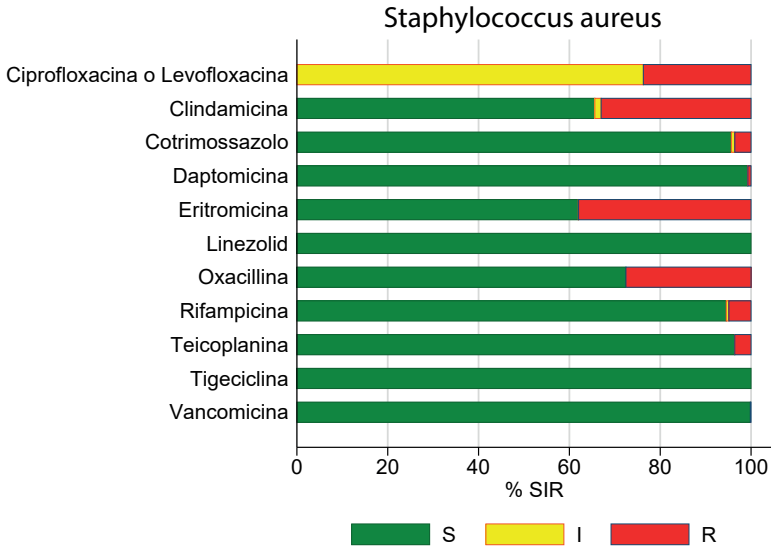
Il profilo di antibiotico-resistenza di maggior rilevanza è quello connesso alla resistenza alla meticillina (MRSA – *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*).

La percentuale di MRSA in Europa è altamente variabile, da valori tra 1 e 2% dei paesi scandinavi e dell'Olanda a percentuali superiori al 25% in Slovacchia (27,2%), Portogallo (34,8%), Italia (35,6%), Cipro (36,2%), Grecia (37,6%) e Romania (46,7%). In Italia l'andamento è in lieve diminuzione dal 2000 al 2019 (ECDC. 2019).

In Toscana nel 2020 la percentuale di MRSA è del 27,5 % con una netta riduzione dal 2015. La resistenza alla vancomicina è rilevata nello 0,2% dei casi.

Rispetto all'anno precedente, si rileva una crescita statisticamente significativa della percentuale di resistenza a eritromicina (38%; 33,4% nel 2019) e rifampicina (4,9%; 2,5% nel 2019).

Figura 1.2.7. Profilo di resistenza di *Staphylococcus aureus* nelle emocolture, 2020 Toscana, fonte ARS-SMART



2.5 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *ENTEROCOCCUS FAECALIS* ED *ENTEROCOCCUS FAECIUM*

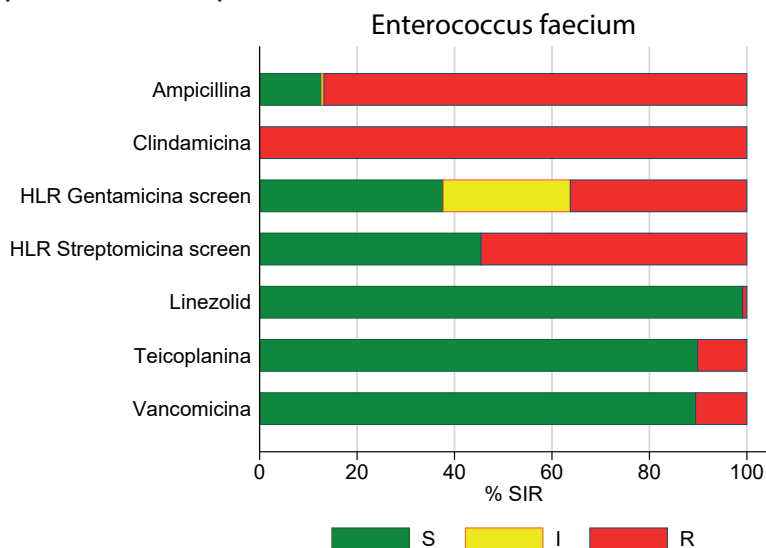
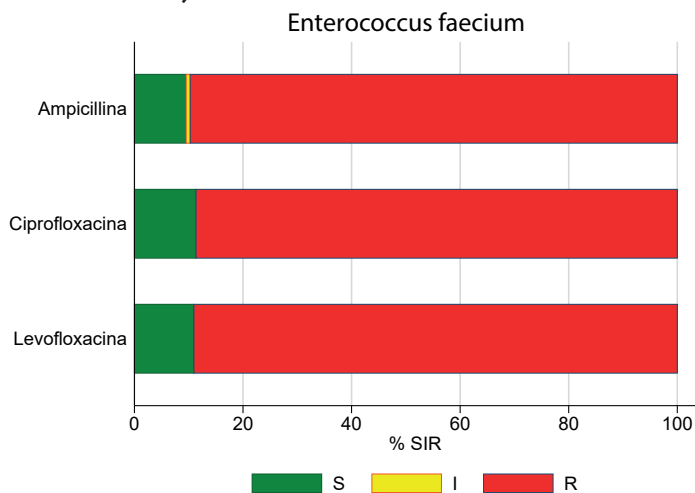
Gli enterococchi sono Gram positivi, commensali dell'intestino umano. Possono essere agenti di infezioni incluse endocardite, infezioni urinarie, prostatiti, celluliti, infezioni intra addominali, di ferite e sepsi. Le specie più importanti in patologia umana sono *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus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

In Toscana, nel 2020 (rete SMART) *E. faecalis* è stato isolato in 805 emocolture (tasso 21,8 / 100.000 ab.) e in 7.605 urinocolture; *E. faecium* è stato isolato dal sangue in 457 pazienti (tasso 12,4 / 100.000 ab.) e nelle urine in 1.374 pazienti. *E. faecium* è meno frequente ma presenta i profili di antibiotico-resistenza più severi. Il trend di isolamento di entrambi gli enterococchi nelle emocolture è in crescita dal 2015.

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

In Europa la resistenza alla vancomicina in *E. faecium* si riscontra in percentuali superiori al 20% in Germania, Irlanda e in quasi tutti i paesi dell'Europa orientale. In Italia la percentuale è del 21,3%, in UK del 22,2%. In Italia il trend è in aumento dal 2009 al 2019 (ECDC, 2019).

In Toscana la percentuale di *E. faecium* vancomicino resistente nelle emocolture è 10,5% (con una riduzione statisticamente significativa rispetto al 2019 (15,7%). Nelle urinocolture la resistenza alla vancomicina è rilevata nel 14,6% degli isolati di *E. faecium*.

Figura 1.2.8. Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle emocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)**Figura 1.2.9. Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle urinocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)**

Per contro, in *E. faecalis* la resistenza alla vancomicina è più rara, tuttavia l'ECDC riporta per il 2019 percentuali di resistenza di 8,1% in Lettonia, 5,6% in Lituania, 2,7% a Cipro, 2,5% in Polonia, 1,7% in Italia.

In Toscana la percentuale di resistenza alla vancomicina nelle emocolture è stata 0,7% nel 2020, con una riduzione statisticamente significativa rispetto al 2019 (2,2%). Nelle urine la percentuale di resistenza alla vancomicina è risultata 2%.

Figura 1.2.10. Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle emocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)

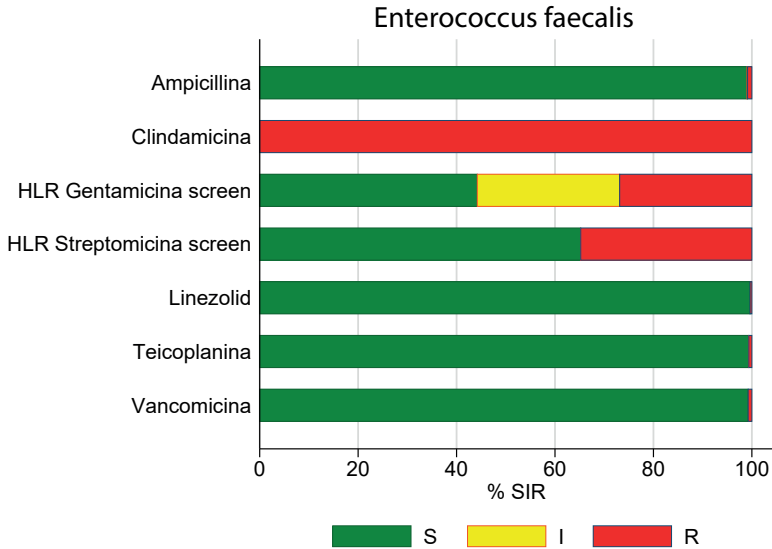
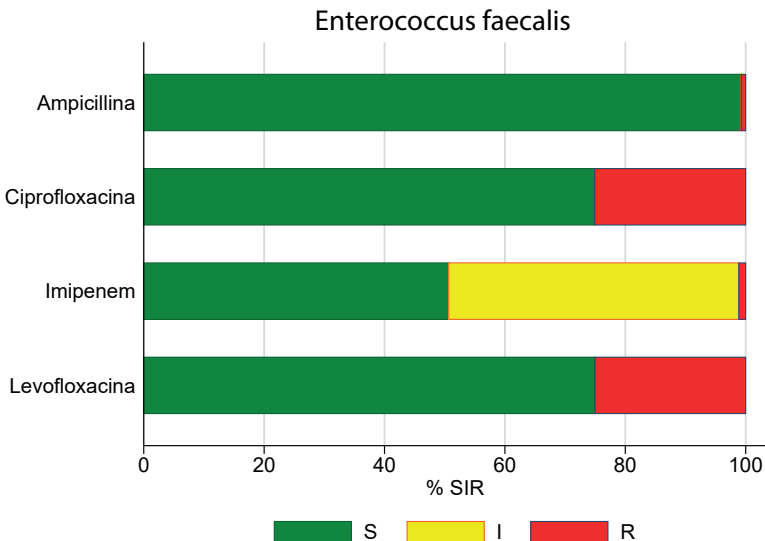


Figura 1.2.11. Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle urinocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)



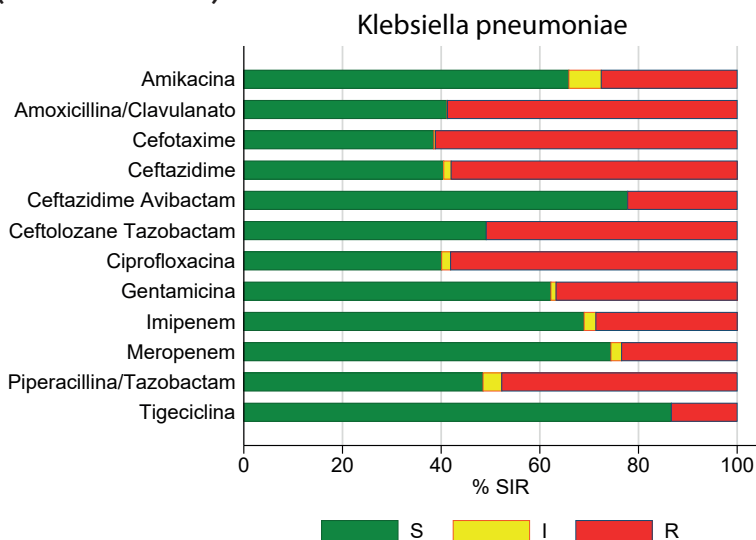
2.6 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

K. pneumoniae produttrice di carbapenemasi (KPC) è poco frequente in Europa centro settentrionale e in Spagna, mentre raggiunge percentuali preoccupanti in Bulgaria (27%), Italia (28,5%), Romania (32,3%) e Grecia (58,3%). In Italia si è avuta una crescita continua dal 2009 al 2013, mentre dal 2016 il trend mostra una leggera diminuzione (ECDC, 2019).

In Toscana la percentuale di KPC nelle emocolture risulta ancora maggiore della media nazionale (ultimo dato disponibile 2019) con un andamento in diminuzione dal 2017 al 2019 e una marcata riduzione nel 2020 (29,4%); la riduzione dal 2019 risulta statisticamente significativa per le resistenze a ertapenem e imipenem, ma non per meropenem.

Anche la resistenza alle cefalosporine di terza generazione appare in diminuzione (58,7% nel 2020 contro 63,4% nel 2019), come pure la resistenza ai fluorochinoloni (58,1% nel 2020; 62,9% nel 2019).

Figura 1.2.12. Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle emocolture, 2020 Toscana (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 appare in lieve diminuzione (38,2% nel 2020; 39,6% nel 2019) ma resta ancora a valori più alti dell'Italia nel suo insieme (30,3% nel 2019, ultimo dato disponibile) e dell'Europa (19,3%) (ECDC, 2019).

2.7 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *ESCHERICHIA COLI*

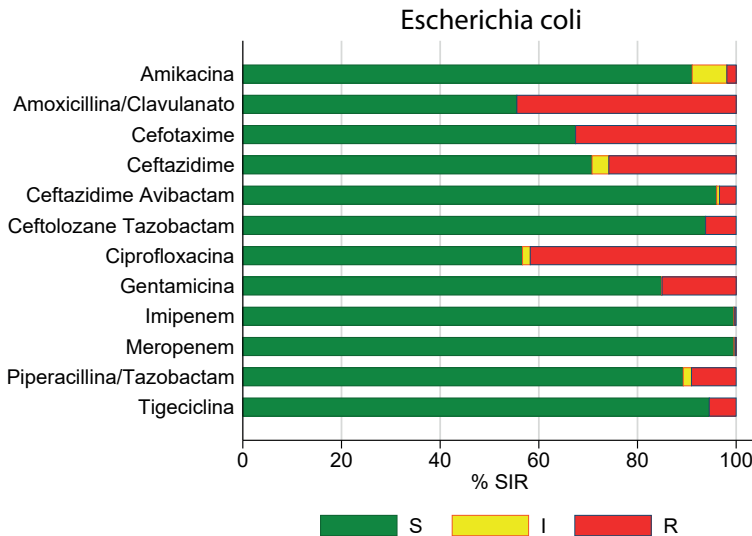
E. coli è il batterio più comunemente isolato sia nel sangue che nelle urine.

La resistenza alle cefalosporine di III generazione nelle emocolture è diffusa in Europa con livelli superiori al 5% degli isolati, ma raggiunge le percentuali massime in Italia (30,9%) e Bulgaria (38,6%). Nel nostro Paese il trend è in continua crescita dal 2001 al 2019. La situazione in Toscana è severa ma il trend è in diminuzione dal 2017 al 2019 (32,8%), con una riduzione ancora più marcata nel 2020 (28,3%).

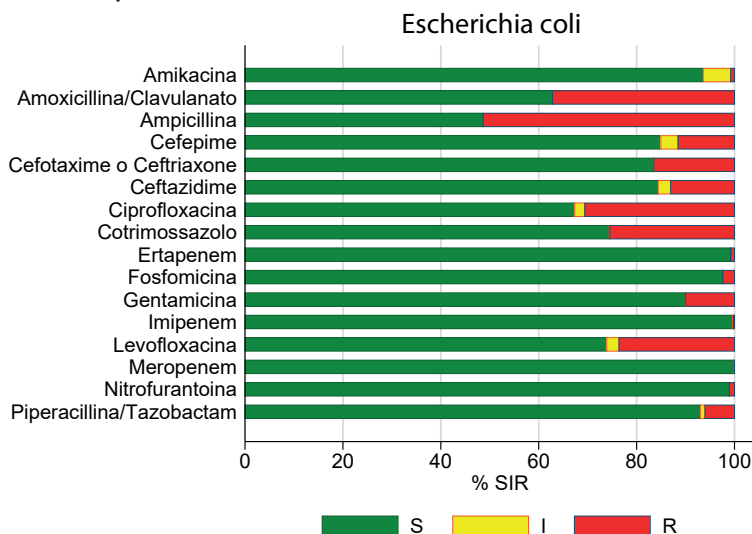
La resistenza ai fluorochinoloni continua a essere presente nel 41,7% dei ceppi isolati da emocoltura, anche se la riduzione rispetto al 2019 (45,8%) è statisticamente significativa. In Italia nel 2019 il dato era del 40,6% mentre in Europa si registra il 23,8% (ECDC).

E. coli MDR rappresenta il 10,2% degli isolati da sangue nel 2020, con una marcata riduzione dall'anno precedente (13,6%); in Italia la percentuale del 2019 è 11,6%, mentre in Europa si rileva il 5,9% (ECDC).

Figura 1.2.13. Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle emocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)



Nelle urinocolture, *E. coli* risulta resistente alla ciprofloxacina nel 30,6% dei casi e alla levofloxacina nel 23,6%, con riduzioni statisticamente significative dal 2019 (rispettivamente 32,7% e 25,5%). Nonostante la diminuzione, la resistenza ai fluorochinoloni permane a livelli tali da sconsigliarne l'uso in terapia empirica.

Figura 1.2.14. Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle urinocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)

2.8 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

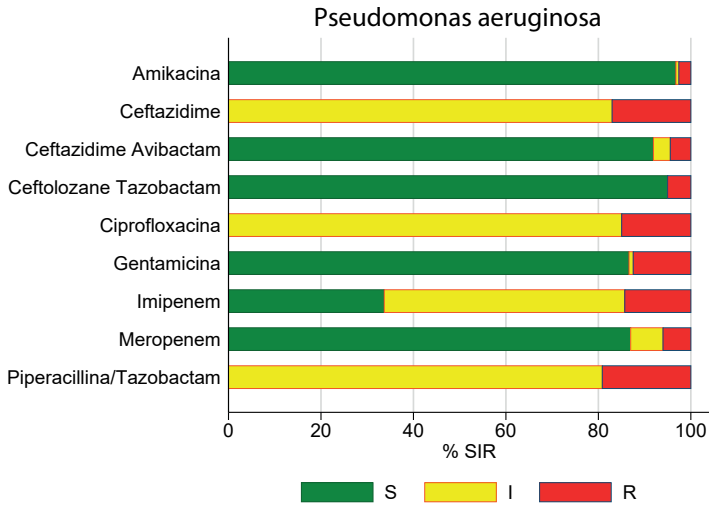
Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram-, patogeno opportunisto di origine ambientale che predilige i substrati umidi e causa frequentemente infezioni correlate all'assistenza, specialmente in pazienti ventilati, ustionati e debilitati.

Nelle emocolture, risulta resistente ai carbapenemi nel 3,3% dei casi in Danimarca, mentre le percentuali variano dal 6 al 25% nel resto d'Europa, ma con percentuali superiori per l'Europa dell'Est. In Italia la percentuale è 13,7% (ECDC, 2019).

In Toscana nel 2020 la percentuale è inferiore (6,0%) rispetto al resto del Paese, e dal 2017 al 2019 risulta dimezzata.

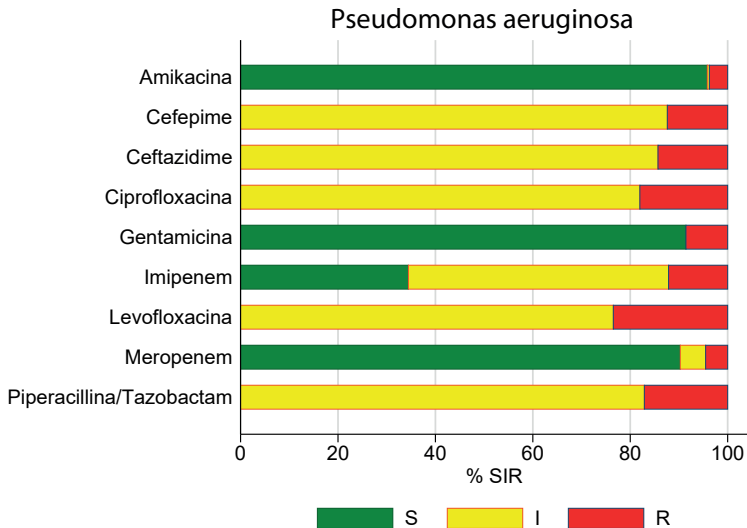
In *Ps. aeruginosa* si definiscono MDR i ceppi resistenti contemporaneamente ad almeno tre antibiotici tra piperacillina-tazobactam, ceftazidime, fluorochinoloni e carbapenemi. Questa multiresistenza è riscontrata in meno del 5% dei casi nell'Europa settentrionale, mentre le percentuali maggiori si riscontrano in Bulgaria (30,8%), Grecia (44,7%) e Romania (49,7%); in Italia la percentuale è 13,1% (ECDC, 2019). *Ps. aeruginosa* in Toscana risulta MDR nel 7,3% dei casi, con una forte riduzione dal 2017 al 2019.

Figura 1.2.15. Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle emocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)



Nelle urinocolture, in Toscana *Ps. aeruginosa* mostra una riduzione significativa della resistenza alla ciprofloxacina (18,0% nel 2020; 22,3% nel 2019), alla gentamicina (8,6% nel 2020; 10,9% nel 2019) e alla piperacillina / tazobactam (17,1% nel 2020; 20,0% nel 2019).

Figura 1.2.16. Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle urinocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)



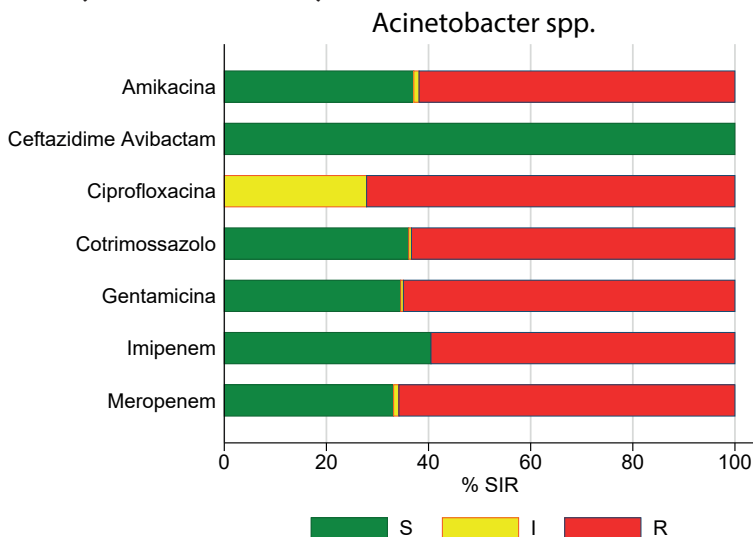
2.9 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *ACINETOBACTER SPP*

Acinetobacter identifica un genere di batteri Gram - presenti nell'acqua e nel suolo. È anche un commensale sulla cute umana e può causare infezioni opportunistiche.

Negli isolati da emocoltura, la resistenza ai carbapenemi di *Acinetobacter* è assente in numerosi paesi dell'Europa settentrionale (Norvegia, Finlandia, Danimarca, Olanda, Belgio) mentre raggiunge valori elevatissimi in Italia (79,2%), Lettonia (84,8%), Lituania (85,2%), Cipro (87,5%), Romania (88,3%), Croazia (92,3%) e Grecia (92,3%), (ECDC, 2019).

In Toscana la percentuale di resistenza ai carbapenemi è del 65,8% nel 2020, più bassa della media nazionale, con un trend in diminuzione dal 2017.

Figura 1.2.17. Profilo di resistenza di *Acinetobacter spp* nelle emocolture, 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)



BIBLIOGRAFIA

- ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC. Consultato in maggio 2021. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>
- Gemmi F, Bachini L, Forni S. I ricoveri per COVID-19 in Toscana nell'anno 2020. Aprile 2021, Approfondimenti ARS. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4552-ricoveri-covid-19-in-toscana-2020-ars-2021.html>
- Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. The Lancet 2020; 10255 (396): 874. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32000-6).



CAPITOLO 3

I PROFILI DI RESISTENZA NEI BRONCOASPIRATI

3. I PROFILI DI RESISTENZA NEI BRONCOASPIRATI

Circa l'80% di tutte le infezioni ospedaliere riguarda quattro sedi principali: il tratto urinario, le ferite chirurgiche, l'apparato respiratorio, le infezioni sistemiche (sepsi, batteriemie). Le più frequenti sono le infezioni urinarie, che da sole rappresentano il 35-40% di tutte le infezioni ospedaliere. Tuttavia, negli ultimi quindici anni si sta assistendo a un calo di questo tipo di infezioni (insieme a quelle della ferita chirurgica) e a un aumento delle infezioni del torrente circolatorio e delle basse vie respiratorie (Epicentro – ISS).

Secondo il Global Health Observatory (GHO) dell'Oms nel 2019 le infezioni della basse vie respiratorie rappresentano al livello mondiale la quarta causa di morte e di riduzione di aspettativa di vita corretta per disabilità. Per questo motivo rivestono un ruolo importante tra le malattie infettive trasmissibili. Inoltre i cambiamenti nelle caratteristiche della popolazione come l'invecchiamento e il numero crescente di pazienti immunocompromessi hanno portato a un aumento dei fattori di rischio.

I principali quadri clinici delle infezioni respiratorie sono rappresentati da processi infettivi a carico del parenchima polmonare (polmoniti) e dei bronchioli (bronchioliti) oltre che da pleurite, empiema, ascesso polmonare e mediastinite. Le polmoniti in particolare si possono classificare in base a criteri istopatologici (alveolare, interstiziale, lobare), eziologici (batteriche, virali, fungine o causate da protozoi) ed epidemiologici (comunitarie o nosocomiali).

In base ai criteri epidemiologici le due forme più rilevanti sono le polmoniti acquisite in comunità (CAP) e le polmoniti nosocomiali, acquisite durante la degenza (HCAP). Le HCAP per definizione sono le forme di polmonite che si verificano in pazienti ospedalizzati per almeno due giorni nei tre mesi precedenti, oppure provenienti da strutture di lungodegenza o sottoposti a procedure mediche (emodialisi, trattamento di ferite, terapie endovenose).

Nelle ultime linee guida IDSA (Infectious Diseases Society of America) le polmoniti acquisite in ospedale sono di due tipi: HAP (Hospital-Acquired Pneumonia) quelle forme cliniche che si realizzano quando il paziente presenta polmonite dopo almeno 48 ore dal ricovero e VAP (Ventilator Associated Pneumonia) quelle forme che si osservano dopo almeno 48 ore dall'intubazione endotracheale (Andre, 2016). Nonostante i progressi nella comprensione delle cause e nella loro prevenzione, le HAP e le VAP continuano ad essere le complicazioni più frequenti delle cure ospedaliere: rappresentano più del 20% delle infezioni acquisite in ospedale (Magill, 2014). Circa il 10% dei pazienti con ventilazione meccanica sviluppano una VAP, percentuale stabile da almeno dieci anni (Wang, 2005-2011); questo causa tempi prolungati di degenza e costi sanitari elevati oltre che rischi per la vita del paziente. Inoltre il 15% dei pazienti con VAP sviluppano sepsi e sono a più alto rischio di morbilità e mortalità (Agbaht, 2007).

La diagnosi eziologica di polmonite riveste un ruolo fondamentale per il trattamento antibiotico adeguato dei pazienti, soprattutto per le forme ospedalizzate. Per le CAP il ruolo del laboratorio rimane controverso sia per le limitazioni diagnostiche (Bartlett, 2000) sia perché vengono per lo più valutate dal medico di Medicina generale o dal medico di Pronto soccorso e l'approccio terapeutico consegue esclusivamente alla valutazione radiologica del torace (Karen, 2002).

3.1 AGENTI EZIOLOGICI DI POLMONITE

Nella **tabella 1.3.1** vengono elencati i principali batteri associati a polmonite e isolati da coltura di materiali respiratori con le relative frequenze di isolamento (Karen, 2002). I pazienti con HCAP hanno un maggior rischio di contrarre polmonite da batteri MDR (Multi Drug Resistant) come enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* e *S. aureus* meticillino resistente (MRSA); questo dipende da diversi fattori di rischio, come ad esempio l'uso di terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 gg, l'essere stato ricoverato almeno 5 gg prima della comparsa di polmonite ed aver avuto uno shock-settico (Depuydt, 2008).

Tabella 1.3.1. Principali batteri associati a CAP e HCAP e frequenza di isolamento (Fonte: Karen, 2002), escluso *Mycobacterium tuberculosis*

Tipologia di polmonite e patogeno	% di isolamento
CAP	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	66
<i>Haemophilus influenzae</i>	1-12
<i>Klebsiella species</i>	3-14
Altri <i>Enterobacterales</i>	6-9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3-14
HCAP	
Bacilli Gram-negativi	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
<i>Enterobacter species</i>	11
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
Altri <i>Enterobacterales</i>	9
<i>Acinetobacter</i>	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	0-2
Cocchi Gram-positivi	
<i>Staphylococcus aureus</i>	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2-20

Streptococcus pneumoniae è un batterio Gram-positivo che colonizza il tratto respiratorio superiore e che se raggiunge i bronchioli e prolifera può dare origine ad un processo infiammatorio degli spazi alveolari che porta alla tipica polmonite lobare. È l'agente eziologico maggiormente responsabile delle CAP.

Haemophilus influenzae è un batterio Gram-negativo che può essere presente nella normale flora dell'orofaringe dell'uomo. Causa frequentemente polmoniti in pazienti con broncopneumopatie croniche (BPCO), etilisti e nei bambini.

Klebsiella pneumoniae è un batterio Gram-negativo normalmente presente nel tratto gastrointestinale dell'uomo, ma anche come commensale nella bocca e sulla pelle. L'aspirazione a livello polmonare può provocare danni alveolari con conseguente polmonite soprattutto in ambito ospedaliero. L'importanza delle infezioni dovute a *K. pneumoniae* è dovuto alla presenza di meccanismi di resistenza agli antibiotici acquisiti negli anni, soprattutto carbapenemasi (KPC e NDM)

Staphylococcus aureus è un batterio Gram-positivo. È considerato il patogeno umano più importante del genere *Staphylococcus*. Le polmoniti da *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) sono per la maggior parte HCAP, ma sono state riscontrate anche tra le CAP in soggetti di giovane età e possono essere anche molto gravi.

Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram-negativo, considerato il primo patogeno opportunistico che causa il 10% di tutte le infezioni nosocomiali. Le polmoniti da *P. aeruginosa* sono spesso causa di VAP in quanto associate all'utilizzo di ventilazione assistita.

Acinetobacter spp sono batteri Gram-negativi che agiscono principalmente come patogeni opportunisti, infettando pazienti già affetti da patologie gravi. Sono raramente presenti nella normale flora cutanea. Le HCAP da *Acinetobacter* sono le infezioni più comuni causate dal gruppo, soprattutto da *Acinetobacter baumannii* multiresistente che evidenzia resistenza alla maggior parte delle classi di antibiotici, compresi i carbapenemi.

Gli altri *Enterobacterales* responsabili di polmoniti sono, al pari di *K. pneumoniae*, citata in precedenza, batteri Gram-negativi presenti nella flora intestinale dell'uomo e associati ad HCAP. Alcuni, come *Serratia marcescens* ed *Enterobacter cloacae complex*, sono importanti per l'acquisizione di geni di resistenza agli antibiotici.

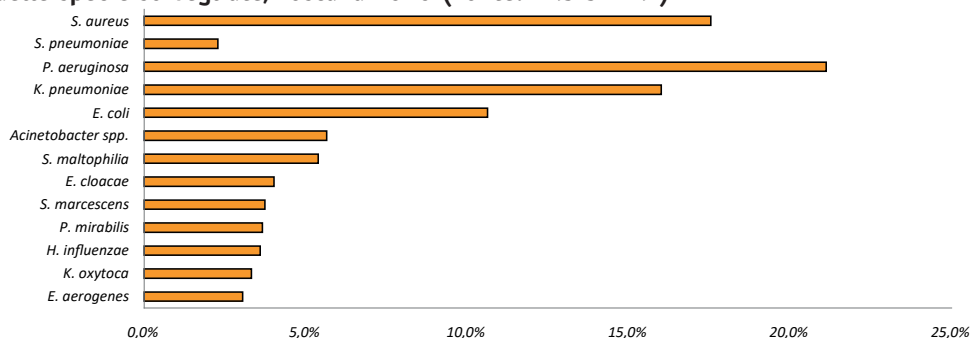
Per l'anno 2020 ARS ha analizzato i dati dei principali isolati batterici isolati da broncoaspirati e lavaggi broncoalveolari, con particolare riguardo alle resistenze antibiotiche; per l'interpretazione del fenotipo di resistenza batterica sono utilizzati i *break-point* forniti da EUCAST (Eucast).

3.2 ANALISI PER SPECIE

Tabella 1.3.2 Broncoaspirato (BAS) e lavaggio broncoalveolare (BAL), numerosità delle specie sorvegliate, Toscana 2020 (Fonte: ARS-SMART)

	SPECIE	2020	
		n	%
GRAM +	<i>Staphylococcus aureus</i>	977	17,5%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	127	2,3%
GRAM -	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1176	21,1%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	892	16,0%
	<i>Escherichia coli</i>	592	10,6%
	<i>Acinetobacter spp.</i>	315	5,7%
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	300	5,4%
	<i>Enterobacter cloacae</i>	224	4,0%
	<i>Serratia marcescens</i>	208	3,7%
GRAM -	<i>Proteus mirabilis</i>	204	3,7%
	<i>Haemophilus influenzae</i>	200	3,6%
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	185	3,3%
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	170	3,1%
TOTALE		5570	100%

Figura 1.3.1 Broncoaspirato (BAS) e lavaggio broncoalveolare (BAL), numerosità delle specie sorvegliate, Toscana 2020 (Fonte: ARS-SMART)



Confrontando i dati per aree geografiche si nota che:

1. *P. aeruginosa* ha una frequenza di isolamento totale del 21%. Tra le singole aree, Pistoia raggiunge una % di isolamento del 49%, seguita da Livorno 34%.
2. *S. aureus* ha una frequenza di isolamento totale del 17,5%, senza evidenti differenze fra le singole aree.
3. *K. pneumoniae* ha una frequenza di isolamento totale del 16%. L'area di Lucca ha una percentuale di isolamento del 25%.
4. *E. coli* ha una frequenza di isolamento totale del 10,6%. L'area di Siena mostra una percentuale di isolamento del 25%.
5. *Acinetobacter spp* ha una frequenza di isolamento totale del 5,7%. Tra le diverse aree geografiche Arezzo, Prato e Pontedera hanno una percentuale di isolamento dell'11%.

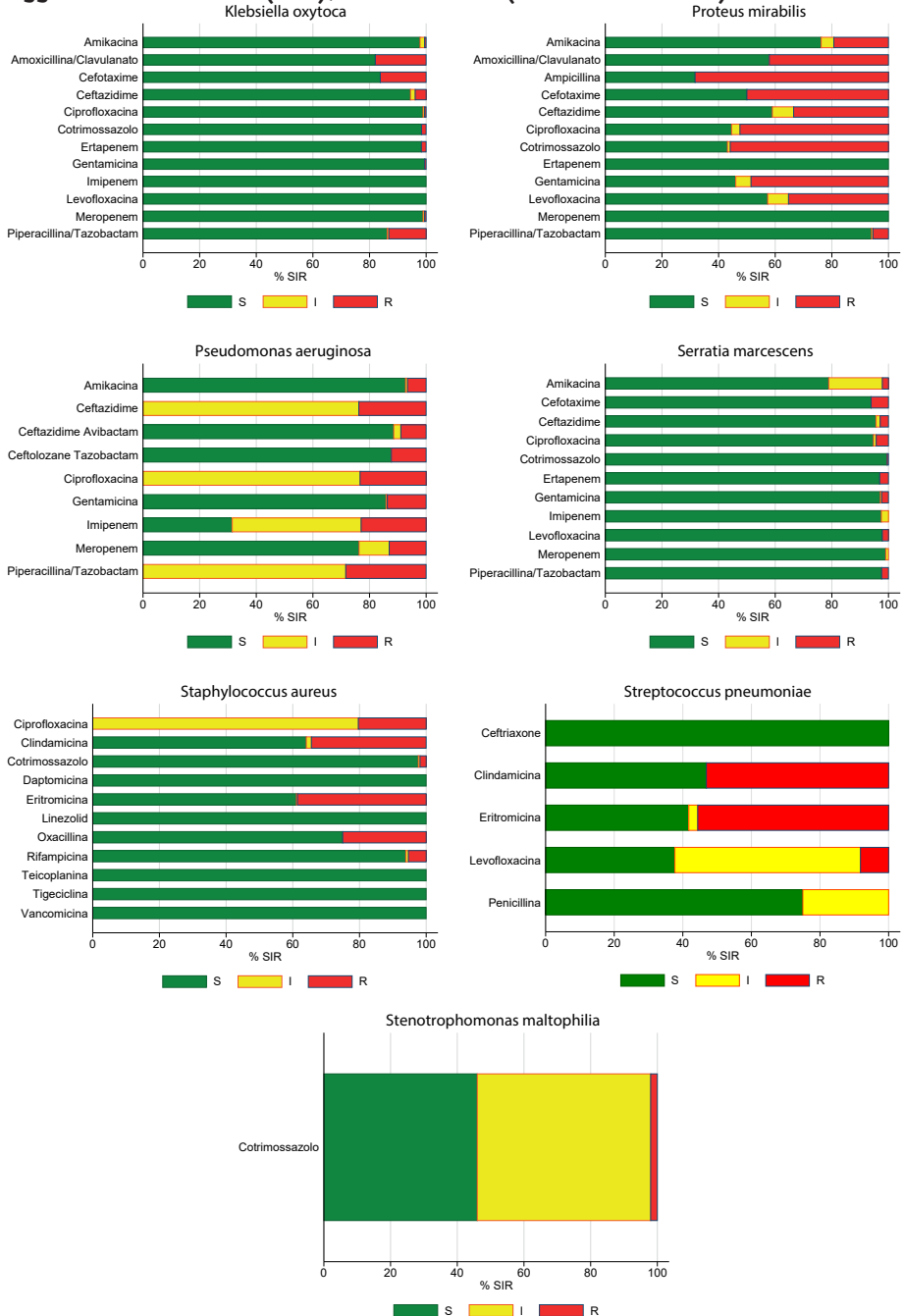
Esaminando i profili di resistenza (**Figura 1.3.2**), tra i Gram+ si rileva una ridotta frequenza di sensibilità ai fluorochinoloni (37,7% in *Streptococcus pneumoniae*); la meticillina resistenza (MRSA) è rilevata nel 25% dei ceppi di *S. aureus*; sensibilità all'eritromicina è presente nel 61,1% dei ceppi di *S. aureus* e nel 41,7% in *Str. pneumoniae*, che presenta pertanto elevati livelli di resistenza.

Tra i Gram-, *Pseudomonas aeruginosa* risulta non sensibile a ceftazidime, ciprofloxacina e piperacillina tazobactam, mentre è sensibile in elevata percentuale di casi agli aminoglicosidi (amikacina 92,7%, gentamicina 85,8%), a meropenem (76,3%), a ceftazidime avibactam (88,6%) e ceftolozane tazobactam (87,7%). *Klebsiella pneumoniae* presenta frequente resistenza alle cefalosporine di III generazione (sensibilità nel 35,7% dei casi a cefotaxime e 38,6% a ceftazidime) e alla ciprofloxacina (sensibilità 39,4%); nel 77,2% dei casi si rileva sensibilità per ceftazidime avibactam; la resistenza ai carbapenemi (KPC) è presente nel 25,8%. *Escherichia coli* risulta sensibile in elevata percentuale agli aminoglicosidi (amikacina 91%, gentamicina 87,7%), ai carbapenemi (ertapenem 97,5%, meropenem 99,3%) a piperacillina tazobactam (86,6%), la resistenza alle cefalosporine di III generazione è 36%, quella alla ciprofloxacina 33,2%.

Figura 1.3.2. Profili di resistenza degli isolati da broncoaspirato (BAS) e lavaggio broncoalveolare (BAL), 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)



Figura 1.3.2. (segue) Profili di resistenza degli isolati da broncoaspirato (BAS) e lavaggio broncoalveolare (BAL), 2020 Toscana (Fonte: ARS-SMART)



BIBLIOGRAFIA

1. Andre C. Kalil, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society
2. Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare Associated Infections Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:2542–3.
3. Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005–2011. *N Engl J Med* 2014; 370:341–51.
4. Agbaht K, Diaz E, Munoz E, et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: a study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35:2064–70.
5. Depuydt P, Benoit D, Vogelaers D, et al. Systematic surveillance cultures as a tool to predict involvement of multidrug antibiotic resistant bacteria in ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:675–82.
6. Bartlett, J. G., S. F. Dowell, L. A. Mandell, T. M. File, D. M. Musher, and M. J. Fine. 2000. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 31:347–382
7. Karen C. Carroll. Laboratory Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections: Controversy and Conundrums. *Journal of Clinical Microbiology*, Sept. 2002, p. 3115–3120
8. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf



CAPITOLO 4

L'OUTBREAK DI NEW DELHI METALLO- BETA-LATTAMASI NEGLI OSPEDALI TOSCANI AL TEMPO DEL COVID-19:

**ANDAMENTO EPIDEMIOLOGICO
DURANTE LA PANDEMIA**

4. L'OUTBREAK DI NEW DELHI METALLO- BETA-LATTAMASI NEGLI OSPEDALI TOSCANI AL TEMPO DEL COVID-19: ANDAMENTO EPIDEMIOLOGICO DURANTE LA PANDEMIA

La pandemia del nuovo SARS-CoV-2 ha generato un drastico cambiamento delle procedure operative condotte all'interno dei presidi ospedalieri, comprese quelle di sorveglianza dei patogeni multi-resistenti. A partire dal mese di marzo 2020, gli ospedali toscani hanno visto un improvviso afflusso di pazienti COVID-19 in un breve periodo di tempo (ARS, 2020). La struttura organizzativa e i protocolli di gestione dei pazienti sono stati modificati per rispondere alle esigenze cliniche, anche attraverso la creazione di reparti dedicati specificatamente a pazienti COVID-19.

La New Delhi metallo-beta-lattamasi (NDM) è in grado di idrolizzare quasi tutti gli antibiotici della classe dei beta-lattamici e non è inibita dagli inibitori delle beta-lattamasi disponibili attualmente. I batteri Enterobacterales resistenti ai carbapenemi con meccanismo di resistenza NDM (NDM-CRE) sono state descritte per la prima volta in Svezia nel 2008 in un paziente proveniente dall'India e si sono gradualmente diffuse in Europa (Albiger, 2015; D'Andrea, 2011). Le recenti evidenze dalla letteratura hanno riportato molteplici isolamenti di NDM-CRE in vari Paesi europei, confermando questa tendenza (Baraniak, 2019; Politi, 2019; Ludden, 2020). Alla fine del 2018, la regione Toscana ha visto un aumento del numero degli isolati NDM-CRE che ha poi portato all'emissione di un Rapid Risk Assessment in collaborazione con l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) nel giugno 2019. Per contrastare il fenomeno è stato creato un Gruppo Tecnico dedicato ed è stato sviluppato il Decreto nr.12772 del 26.07.2019 "Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di *Enterobacterales* produttori di metallo-beta-lattamasi di tipo New-Delhi" (Regione Toscana, 2019). Le azioni intraprese hanno incluso l'estensione degli screening per i pazienti ricoverati, con una ricerca attiva dei casi di colonizzazione/infezione. In particolar modo lo screening dei pazienti ricoverati o trasferiti è stato esteso a più tipologie di reparti rispetto a quanto praticato in precedenza. Sono state standardizzate e diffuse le modalità di gestione dei pazienti colonizzati/infetti, oltre alle modalità di raccolta e gestione dei dati epidemiologici, con un mandato all'ARS per la realizzazione e gestione del database. Ai fini del monitoraggio epidemiologico sono state impostate una scheda di raccolta dati ed un database regionale, comprendenti informazioni relative alle caratteristiche demografiche e cliniche del paziente, dei fattori di rischio e dei dati microbiologici.

Lo scopo di questo studio è di mostrare come la pandemia da SARS-CoV-2 ha influito sull'andamento dei casi NDM-CRE mettendo a confronto andamento e caratteristiche dei casi CRE-NDM nei 10 mesi precedenti il periodo pandemico e nei primi 10 mesi di pandemia. Inoltre sono stati confrontati i casi CRE-NDM con infezione da SARS-CoV-2 verso gli altri.

4.1 POPOLAZIONE IN STUDIO E FONTI INFORMATIVE

I casi considerati comprendono i primi casi con conferma microbiologica della presenza di NDM-CRE in materiale biologico come tamponi rettali di sorveglianza, emocolture, broncoaspirato, urine o altri campioni ottenuti per scopo diagnostico isolati in laboratori pubblici della Regione Toscana tra maggio 2019 e dicembre 2020. Tale periodo è stato suddiviso in due: da maggio 2019 a febbraio 2020 periodo pre-pandemico e marzo-dicembre 2020, periodo pandemico.

Ai fini della valutazione clinica ed epidemiologica in pazienti con isolamento da più sedi, è stata considerata quella clinicamente più rilevante (ad es. in caso di contemporanea positività dell'emocoltura e del tampone rettale è stata considerata più rilevante l'infezione ematica). Nel caso di più isolamenti nel periodo in studio da stesso materiale è stato preso in considerazione il primo in ordine temporale.

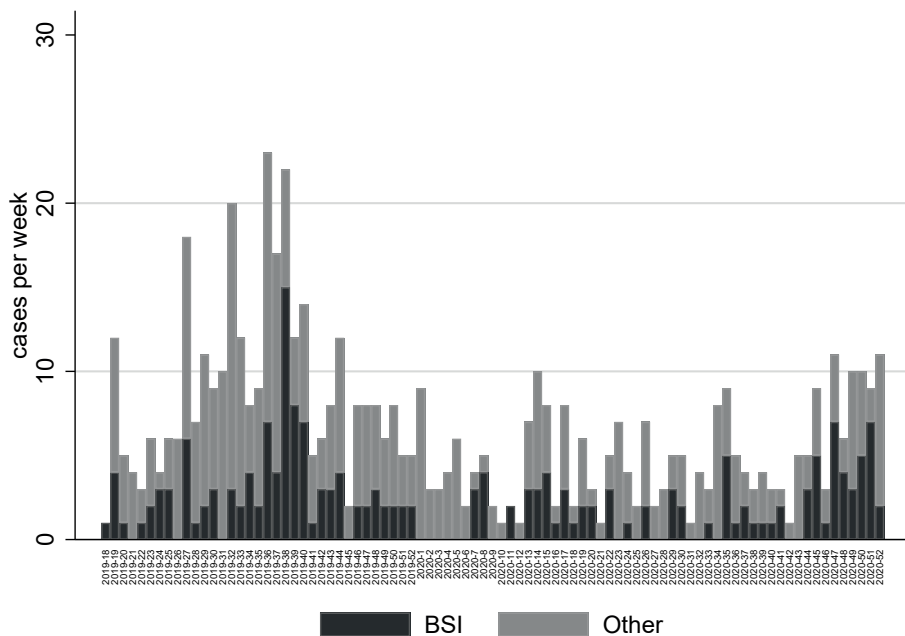
Con riferimento ai casi in studio per cui è stato possibile ricondurre l'informazione relativa alla scheda di dimissione ospedaliera (SDO) è stato possibile definire i "casi COVID+" sulla base della diagnosi ICD-9-CM.

4.2 ANDAMENTO TEMPORALE DEI CASI NDM-CRE

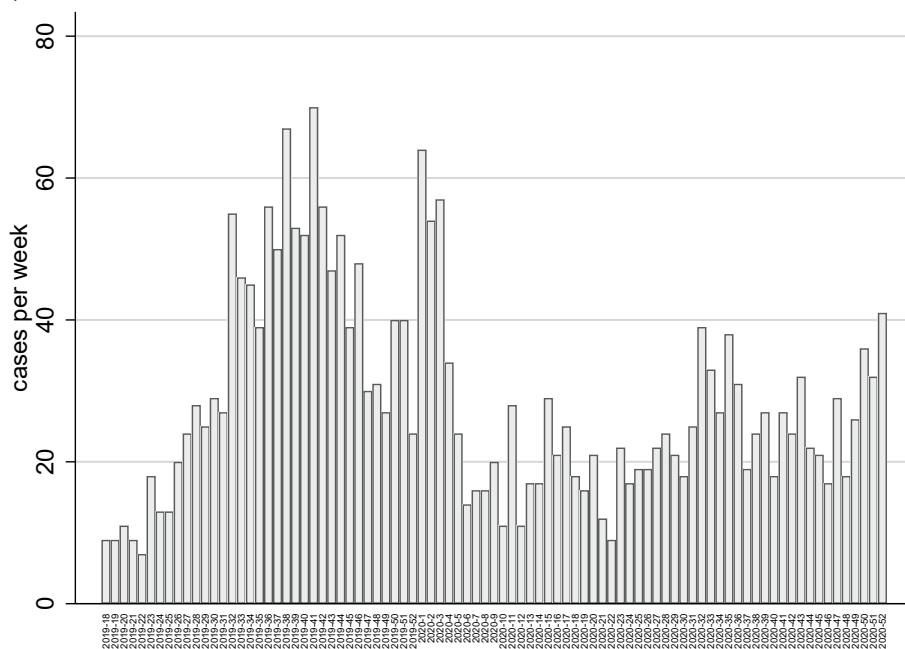
Nel periodo dal 1° maggio 2019 al 31 dicembre 2020 sono stati identificati 2856 pazienti con almeno un campione microbiologico positivo per NDM-CRE. Di questi 1726 sono stati identificati nel periodo precedente alla pandemia mentre 1130 sono stati identificati dopo il 1° marzo 2020: di questi ultimi 184 risultavano positivi al SARS-CoV-2. In 2416 pazienti (85%) il campione era costituito da un tampone rettale, in 239 (8%) da un'emocoltura e in 201 (7%) da altro campione clinico (**Figura 1.4.1**). In particolare, i tamponi rettali che hanno identificato NDM-CRE in periodo pandemico sono stati 944 (il 39% di tutti i tamponi positivi considerati), di cui 139 appartenenti a pazienti COVID+, 129 le emocolture (50% di tutte le emocolture positive) di cui 32 di pazienti COVID+ e 66 (33% su tutti gli altri campioni clinici) rilevati su un'altra tipologia di campione clinico, di cui 13 di COVID+.

Analizzando il numero di casi confermati con emocoltura positiva, è possibile notare come durante il periodo pandemico il numero di campioni positivi rapportato alle giornate di degenza sia rimasto invariato rispetto ai mesi precedenti (**Figura 1.4.2**).

Figura 1.4.1. Curva epidemica dei casi di NDM-CRE per campioni clinici e settimana di diagnosi nel periodo maggio 2019-dicembre 2020

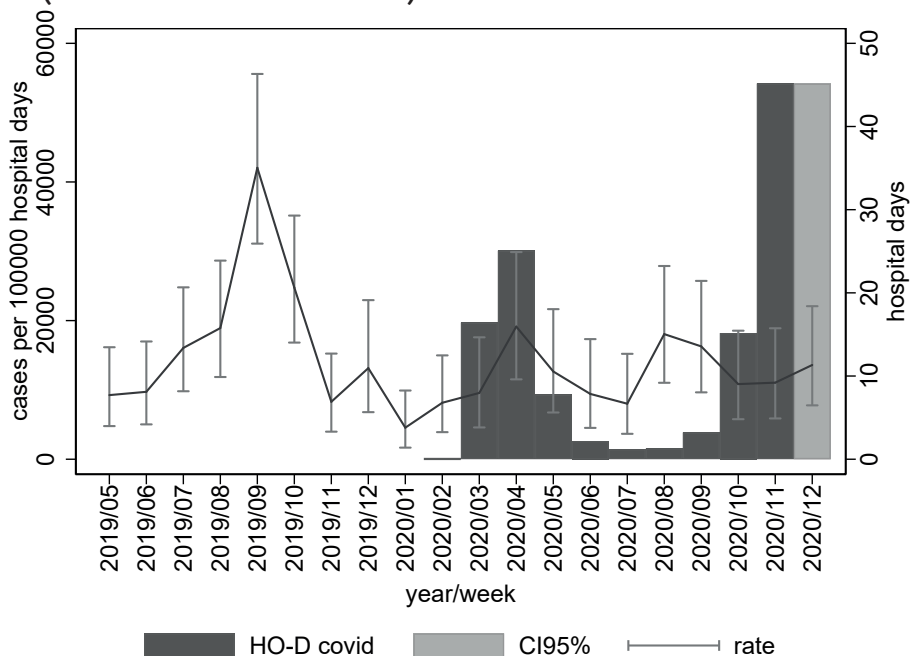


A) Emocolture e altri campioni clinici



B) Tamponi rettali

Figura 1.4.2. Tasso di emocolture positive per 100.000 giornate di degenza ospedaliera in regime ordinario e giornate di degenza COVID nel periodo maggio 2019 - dicembre 2020 (dato di dicembre 2020 stimato)

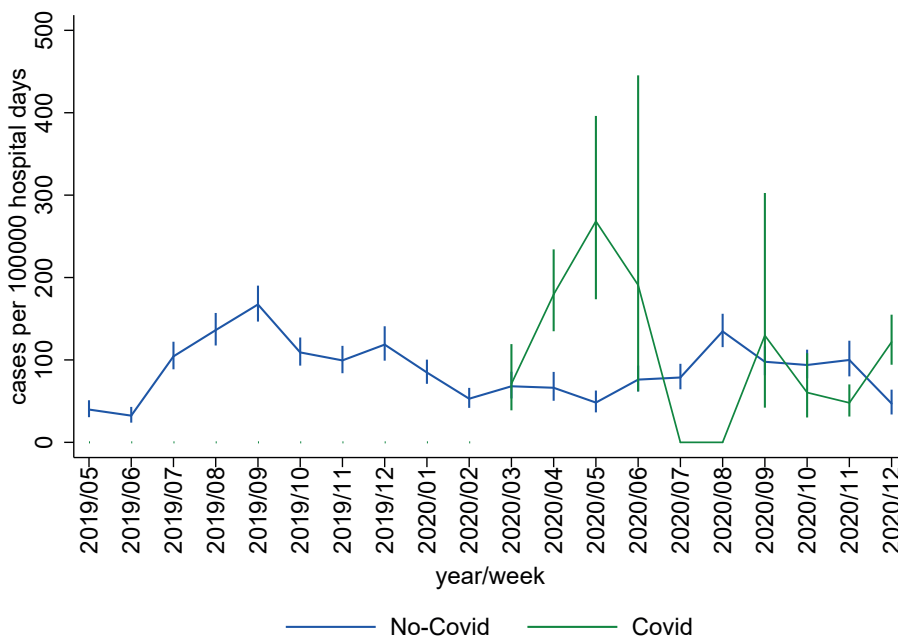


4.3 DISTRIBUZIONE TERRITORIALE E ANDAMENTO TEMPORALE DEI CASI NDM-CRE VERSO COVID-19

La maggior parte dei casi NDM-CRE segnalati tra maggio 2019 e dicembre 2020 (2416; 84,6%) si sono concentrati nell'Area Vasta Nord-Ovest. Nelle Aree Vaste Centro e Sud-Est sono stati segnalati un numero moderato di casi, rispettivamente 239 (8%) e 201 (7%), durante l'intero periodo. Tale andamento non presenta significative differenze nel periodo pre-pandemico e pandemico.

Il numero dei casi regionali di pazienti identificati come portatori/infetti da NDM-CRE ha seguito un andamento caratterizzato dall'ingresso in periodo pandemico: come riportato in Figura 1.4.3, i casi colonizzati NDM-CRE hanno subito un calo a partire da febbraio 2020, in controtendenza al numero di casi identificati di COVID-19.

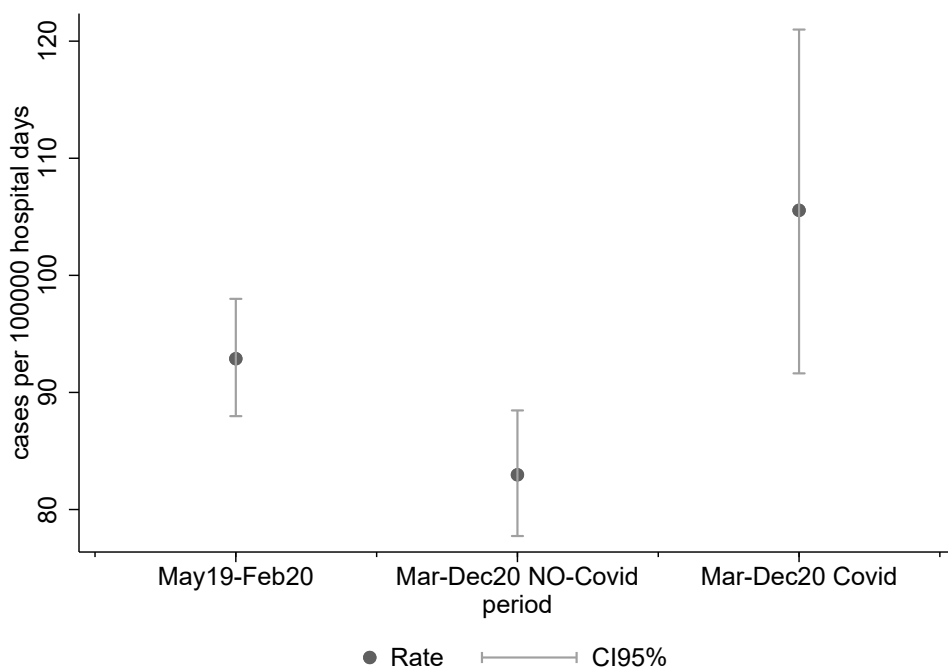
Figura 1.4.3. Incidenza dei casi di NDM-CRE per 100.000 giornate di degenza in regime ordinario per pazienti COVID-19 e NON COVID-19 per mese, maggio 2019 - dicembre 2020 (dato di dicembre 2020 stimato)



La densità d'incidenza dei casi NDM-CRE per 100.000 giornate di degenza ospedaliera dei pazienti è stata significativamente più alta nei pazienti affetti da COVID-19 rispetto ai pazienti non affetti (**Figura 1.4.4**).

La stessa densità d'incidenza è cambiata nel periodo pandemico: fino a marzo 2020 il numero di casi per 100.000 giornate era di 90,9 casi/100.000 giorni paziente, più alto rispetto ai pazienti non COVID-19 nel periodo pandemico (83 casi/100.000 giorni paziente) ma più basso dei pazienti COVID+ (105,6 casi/100.000 giorni paziente).

Figura 1.4.4. Incidenza dei casi di NDM-CRE per 100.000 giornate di degenza in regime ordinario nel periodo pre-pandemia e durante la pandemia per pazienti COVID-19 e NON COVID-19, maggio 2019 - dicembre 2020 (dato di dicembre 2020 stimato)



4.4 CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI RICOVERATI E FATTORI DI RISCHIO

Con riferimento ai 2856 casi in studio considerati, per 2273 (80%) dei casi è stato possibile disporre di informazioni relative al ricovero durante cui è avvenuto l'isolamento NDM-CRE. È stato possibile associare la scheda di sorveglianza alle schede di dimissione ospedaliera in percentuale più alta per emocolture e tamponi rettali rispetto agli altri campioni clinici e nei casi isolati nell'Area Vasta Nord-Ovest. Inoltre tale percentuale è aumentata nel corso del periodo in studio: nel periodo pandemico è stata significativamente più alta rispetto al periodo precedente.

Di seguito riportiamo una descrizione delle caratteristiche dei ricoveri di casi NDM mettendo a confronto il periodo pre-pandemico con quello pandemico e distinguendo tra COVID+ e non COVID-.

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso ed età, 1282 casi (56,4%) erano maschi e 991 (43,6%) femmine. Di questi, 111 maschi e 73 femmine hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2. Nel periodo pandemico diminuisce la quota di maschi COVID- e aumenta quella COVID+.

Considerando il periodo maggio 2019-febbraio 2020, l'età media era 76 anni (IQR 69-85) e la mediana di 78, mentre nel periodo marzo 2020-dicembre 2020 la media era 75 anni nei pazienti COVID- e 71 anni nei pazienti COVID+, con una mediana di 78 nei pazienti COVID- e 72 nei pazienti COVID+ (IQR 61-69).

Le analisi condotte tramite test t di Student hanno mostrato come l'età dei pazienti COVID+ sia stata significativamente più bassa rispetto ai restanti pazienti non COVID nello stesso periodo temporale ($p < 0,001$).

I pazienti sono stati indagati anche per le comorbidità (riportate tramite l'indice di Charlson): nel periodo maggio 2019-febbraio 2020, i pazienti che avevano un Charlson pari a 0 erano 685, 277 con indice pari a 1, 267 con indice maggiore o uguale a 2. Nel periodo marzo 2020-dicembre 2020 tra i pazienti che non hanno avuto infezione COVID-19, 502 avevano un indice pari a 0, 195 un indice pari a 1 e 163 con indice maggiore o uguale a 2; i pazienti affetti da COVID che mostravano un indice pari a 0 erano 159, 17 con indice pari a 1 e 8 con indice maggiore o uguale a 2. Analizzando i dati, è stato possibile notare differenze significative tra la distribuzione degli indici Charlson tra la popolazione COVID+ e quella COVID- durante la pandemia ($p < 0,001$), con una maggior proporzione di Charlson pari a 0 tra i pazienti affetti da COVID-19.

In un totale di 1565 casi era presente in anamnesi un ricovero nei 12 mesi precedenti a quello in cui è stata verificata la positività a NDM-CRE. Di questi, 625 casi risalgono al periodo marzo 2020-dicembre 2020 e all'interno di questi 91 erano affetti da COVID-19. La percentuale di pazienti con precedente storia di ospedalizzazione è dunque diminuita nel periodo pandemico rispetto ai mesi precedenti e tale riduzione è stata più marcata tra i pazienti COVID+.

Il numero di pazienti che sono stati ricoverati presso le unità di terapia intensiva (UTI) sono stati 72 nel periodo pre-pandemico mentre dopo marzo 2020 i pazienti sono stati 117, di cui 50 erano affetti da COVID-19. Essere affetti da COVID-19 è stato un fattore di rischio significativo per l'ingresso diretto in UTI all'arrivo in ospedale: è possibile vedere differenze statisticamente significative tra pazienti COVID-19 e non COVID-19 ($p < 0,001$). Tale percentuale è aumentata anche tra pazienti pre-pandemia e ricoverati nel periodo pandemico non COVID-19 ($p = 0,008$).

Coloro che hanno avuto durante la loro degenza un periodo in cui sono transitati nella UTI sono stati 233 nel periodo maggio 2019-febbraio 2020 mentre successivamente sono stati 280 di cui 98 erano pazienti COVID-19 positivi. La percentuale di passaggi in TI aumento tra i pazienti positivi alla COVID-19 rispetto a coloro che non hanno sviluppato la malattia in modo significativo.

La durata di degenza media è risultata essere di 20,4 giorni durante il periodo maggio 2019-febbraio 2020 mentre è risultata di 21,5 giorni nei pazienti non affetti da COVID-19 e 28,7 giorni nei pazienti affetti da COVID-19 nel periodo marzo 2020- dicembre 2020. L'allungamento del periodo di degenza dei pazienti positivi a SARS-CoV-2 è risultato essere statisticamente significativo ($p < 0,001$).

Inoltre, i pazienti dimessi in vita che sono stati riammessi ai reparti di degenza ospedaliera nei 30 giorni successivi alla dimissione risultano essere stati 181 nel periodo pre-pandemico mentre sono stati 129 nel periodo pandemico di cui 11 affetti da COVID-19: per i pazienti COVID-19 è stato significativamente meno necessario ricorrere ad un'ulteriore degenza ospedaliera rispetto ai pazienti non COVID-19 ($p = 0,002$).

I pazienti portatori/infetti da NDM-CRE deceduti in ospedale nel periodo pre-pandemico sono stati 216 mentre durante la pandemia sono deceduti 205 individui, di cui 60 affetti da COVID-19. Dalle analisi si evidenzia come sia statisticamente significativo l'aumento della mortalità tra i pazienti affetti da COVID-19 rispetto a coloro che non ne erano affetti ($p < 0,001$).

Infine, i pazienti NDM-CRE che sono stati ricoverati in camera singola sono risultati essere 260 nel periodo maggio 2019-febbraio 2020 mentre nel periodo successivo al marzo 2020 sono stati 882 di cui 150 di pazienti affetti da COVID-19. La quota di pazienti in stanza singola nel periodo pandemico è aumentata a prescindere dalla condizione di positività a SARS-CoV-2.

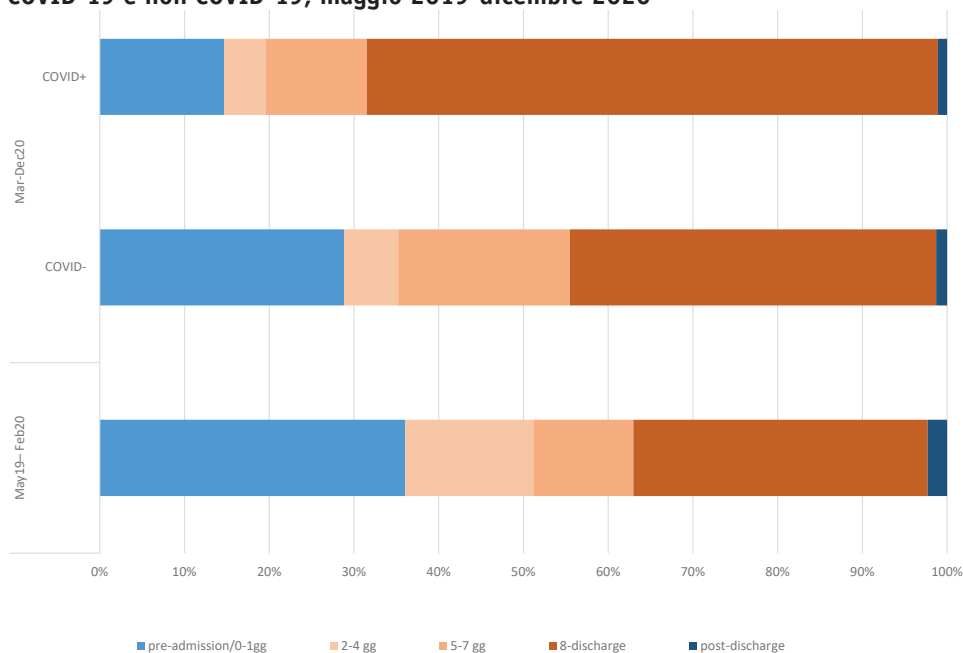
Tabella 1.4.1. Caratteristiche ed esiti dei pazienti colonizzati/infetti da NDM, maggio-dicembre 2020

	May 2019 – Feb 2020 1229 (54%)	March-December 2020		
		Total	COVID-	COVID+
			1044 (45%)	
Intestinal carriage	1061 (86%)	873 (83%)	734 (85%)	139 (75%)
BSI	83 (6%)	111 (10%)	79 (9%)	32 (17%)
other	85 (6%)	60 (5%)	47 (5%)	13 (7%)
Sex				
Male	715 (58%)	567 (54%)	456 (53%)	111 (60%)
Female	514 (41%)	477 (45%)	404 (46%)	73 (39%)
Age				
Mean	75,55	74,14	74,96	70,32
Std. Dev.	14	14	14	13
Median	79	77	78	71
Charlson Index				
0	685 (55%)	661 (63%)	502 (58%)	159 (86%)
1	277 (22%)	212 (20%)	195 (22%)	17 (9%)
2+	267 (21%)	171 (16%)	163 (18%)	8 (4%)
na				
Hospitalization in prior year				
yes	942 (76%)	625 (59%)	532 (61%)	93 (50%)
<i>mean num of hosp.</i>	<i>3,7</i>	<i>2,0</i>	<i>2,1</i>	<i>1,7</i>
ICU admission				
yes	72 (5%)	117 (11%)	67 (7%)	50 (27%)
ICU				
yes	233 (18%)	280 (26%)	182 (21%)	98 (53%)
LOS				
Mean	22,3	21,8	20,6	27,5
Std. Dev.	25,55	18,02	17,40	19,71
Median	15,00	16,00	15,00	21,00
Hospital mortality				
yes	216 (17%)	205 (19%)	145 (16%)	60 (32%)
30 days readmissions				
yes	181 (14%)	129 (12%)	118 (13%)	11 (5%)

4.5 TEMPO DI ACQUISIZIONE DELLA COLONIZZAZIONE/INFEZIONE DA NDM-CRE

Per i casi di NDM-CRE di cui erano disponibili i dati relativi al ricovero è stato calcolato il tempo intercorso tra il ricovero e il primo campione microbiologico positivo. Per 718 pazienti la positività è stata rilevata in sede di pre-ospedalizzazione o durante i primi due giorni di ricovero: di questi 443 appartenevano al periodo pre-pandemia mentre 275 riguardavano il periodo successivo a marzo 2020 (di questi, 33 erano pazienti COVID+). In questi casi NDM-CRE, l'acquisizione della colonizzazione (o infezione) può essere considerata precedente all'episodio di ospedalizzazione in esame. In **Figura 1.4.5** è descritta la distribuzione per periodo analizzato dell'intervallo tra ammissione e primo campione positivo.

Figura 1.4.5. Distribuzione del tempo trascorso tra ammissione e primo campione positivo per pazienti nel periodo pre-pandemia e durante la pandemia per pazienti COVID-19 e non COVID-19, maggio 2019-dicembre 2020



Nel periodo pandemico l'incidenza dei casi di CRE-NDM in Toscana è rimasta sostanzialmente stabile con riferimento ai casi non affetti da COVID mentre ha mostrato un'incidenza più elevata nei primi mesi della pandemia tra i pazienti affetti da COVID. I pazienti colonizzati/infetti da CRE-NDM positivi al SARS-Cov-2 durante il 2020 erano più giovani, con minor storia di precedente ospedalizzazione e con inferiore indice di Charlson rispetto ai pazienti con CRE-NDM ma negativi

a COVID-19. Tali pazienti hanno mediamente avuto ospedalizzazione più lunghe e una maggior mortalità intraospedaliera. In generale nel periodo pandemico la quota di pazienti che hanno contratto NDM-CRE in degenza appare aumentata rispetto al periodo pre-pandemico.

BIBLIOGRAFIA

- Agenzia di Sanità (ARS) Toscana. Ricostruzione di Scenari Dell'epidemia COVID-19 in Toscana. Florence 2020. https://www.ars.toscana.it/images/qualita_cure/coronavirus/rapporti_Covid-19/report_covid19_17_luglio.pdf
- Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, group the ES of C-PE (EuSCAPE) working. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance* 2015;20:30062. doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
- D'Andrea MM, Venturelli C, Giani T, Arena F, Conte V, Bresciani P, et al. Persistent carriage and infection by multidrug-resistant *Escherichia coli* ST405 producing NDM-1 carbapenemase: report on the first Italian cases. *J Clin Microbiol* 2011;49:2755–8. doi:10.1128/JCM.00016-11.
- Baraniak A, MacHulska M, Zabicka D, Literacka E, Izdebski R, Urbanowicz P, et al. Towards endemicity: Large-scale expansion of the NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 lineage in Poland, 2015-16. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:3199–204. doi:10.1093/jac/dkz315.
- Politi L, Gartzonika K, Spanakis N, Zarkotou O, Poulou A, Skoura L, et al. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece: evidence of a widespread clonal outbreak. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:2197–202. doi:10.1093/jac/dkz176.
- Ludden C, Lötsch F, Alm E, Kumar N, Johansson K, Albiger B, Huang TD, Denis O, Hammerum AM, Hasman H, Jalava J, Räisänen K, Dortet L, Jousset AB, Gatermann S, Haller S, Cormican M, Brennan W, Del Grosso M, Monaco M, Schouls L, Samuelsen Ø, Pirš M, Cerar T, Oteo-Iglesias J, Pérez-Vázquez M, Sjöström K, Edquist P, Hopkins KL, Struelens MJ, Palm D, Monnet DL, Kohlenberg A. Cross-border spread of *bla*_{NDM-1}- and *bla*_{OXA-48}-positive *Klebsiella pneumoniae*: a European collaborative analysis of whole genome sequencing and epidemiological data, 2014 to 2019. *Euro Surveill.* 2020 May;25(20):2000627. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.20.2000627.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019. n.d.
- Regione Toscana. Decreto nr.12772 del 26.07.2019 “Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di Enterobacterales produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi.” 2019.



CAPITOLO 5

RIDURRE LA DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI DA **NDM NEGLI OSPEDALI ATTRAVERSO L'APPLICAZIONE DELLE SCIENZE COMPORIMENTALI**

5. RIDURRE LA DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI DA NDM NEGLI OSPEDALI ATTRAVERSO L'APPLICAZIONE DELLE SCIENZE COMPORMENTALI

5.1. INTRODUZIONE: DALLE LINEE GUIDA AI COMPORAMENTI

- *Quali sono i comportamenti raccomandati per il contenimento delle infezioni da NDM in ambiente ospedaliero?*
- A proposito dell'architettura delle scelte, Richard Thaler e Cass Sunstein, nel libro pubblicato nel 2008 e che ha fruttato al primo il premio Nobel per l'economia nel 2017, intitolato "Nudge. La spinta gentile"¹, scrivono che *"un architetto delle scelte ha la responsabilità di organizzare il contesto nel quale gli individui prendono decisioni. [...] Un medico che descrive ad un paziente tutti i possibili trattamenti cui può sottoporsi è un architetto delle scelte. [...] Ci sono molte analogie tra l'architettura delle scelte e forme più tradizionali di architettura. Una, importante, è che nessun prodotto dell'architettura può essere considerato "neutrale." [...] Come tutti i bravi architetti sanno, anche le decisioni apparentemente arbitrarie – come quelle relative all'ubicazione dei servizi igienici – hanno in realtà una sottile influenza sul modo in cui interagiscono le persone che frequentano l'edificio."*²

A livello operativo, gli interventi *nudge* che mirano a modificare l'architettura delle scelte da promuovere agendo su quattro ambiti, secondo il paradigma EAST (*Easy, Attractive, Social, Timely*) proposto dal Behavioural Insights Team (BIT)³:

- la facilità: ovvero la possibilità di rendere l'opzione desiderata facilmente attuabile;
- l'attrattività: ovvero la possibilità di rendere l'opzione desiderata facilmente visibile, individuabile;
- la socialità: ovvero la possibilità di sottolineare l'aderenza a "norme sociali" virtuose e condivise, dell'opzione desiderata;

1 https://it.wikipedia.org/wiki/Nudge_-_La_spinta_gentile

2 Nudge. La spinta gentile, pag. 9

3 <https://www.bi.team/publications/east-four-simple-ways-to-apply-behavioural-insights/>

- la tempestività: ovvero la possibilità di rendere l'opzione desiderata praticabile nel momento di massima sensibilità e ricettività dell'individuo rispetto all'opportunità di selezionarla.

È sulla base di questi presupposti che l'ARS Toscana ha coinvolto il Behavioural Insight Team⁴ di Londra per condurre un intervento presso l'Azienda ospedaliero universitaria pisana (AOU) volto a sviluppare soluzioni operative ispirate alle scienze comportamentali nel promuovere l'aderenza alle linee guida sulla mitigazione della diffusione delle infezioni NDM.

5.2. LA DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI DA NDM NELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA PISANA: UN APPROCCIO COMPORTAMENTALE

5.2.1 Il progetto: comportamenti, barriere ed interventi

In assenza di nuovi antibiotici che possano contrastare con efficacia i batteri NDM, la maggior parte delle strategie per prevenirne la diffusione negli ospedali richiedono l'adozione di comportamenti appropriati, tali da praticare efficacemente l'isolamento dei pazienti, il lavaggio delle mani tra operatori sanitari e visitatori, l'uso di protezioni personali e un'attenta disinfezione degli ambienti ospedalieri che ospitano pazienti soggetti all'infezione.

A seguito dell'aumento dei contagi da NDM nell'Ospedale Cisanello, l'ARS ha individuato un'opportunità per coinvolgere il Behavioral Insights Team nello sviluppare interventi che promuovessero in modo mirato l'adesione ai comportamenti di best practice per mitigare la diffusione delle infezioni.

Il progetto, condotto nel corso del 2020 si è articolato in tre fasi.

La prima fase mirava ad individuare i comportamenti efficaci da adottare in funzione della prevenzione e del contenimento delle infezioni attraverso la ricostruzione delle diverse tappe affrontate dal paziente nel percorso di ricovero ospedaliero. Dopo aver creato una mappatura di massima dei comportamenti raccomandati nel contesto di cura, in una seconda fase, di carattere esplorativo, si è proceduto ad identificare le barriere che ostacolano l'adozione dei comportamenti precedentemente individuati. Questa operazione è stata condotta sia attraverso una revisione della letteratura scientifica che attraverso il coinvolgimento del personale sanitario al quale sono state somministrate interviste semi strutturate per indagare le "barriere comportamentali" secondo il modello COM-B (*Capability, Opportunity, Motivation – Behaviour*). Il modello è utile ad evidenziare gli elementi che ostacolano l'adozione dei comportamenti raccomandati, la motivazione dei partecipanti al cambiamento comportamentale in

⁴ <https://www.bi.team/>

relazione alla loro consapevolezza circa stato infettivo dei pazienti e le modalità di gestione, e infine alle opportunità che l'assetto organizzativo e strumentale offre loro per adeguarsi agli obiettivi di miglioramento. In questo contesto è importante il modo in cui i rischi vengono percepiti in relazione alle modalità in cui vengono comunicate e seguite – a livello di staff - le linee guida organizzative interne per la prevenzione e il contenimento delle infezioni.

L'ultima fase puntava ad indicare possibili soluzioni mirate a facilitare l'adozione di quei comportamenti che fossero risultati dalle interviste più difficoltosi da adottare, secondo il paradigma EAST precedentemente citato e secondo ulteriori indicazioni fornite dalla bibliografia di riferimento.

Tutte le fasi sono state condotte con il supporto dei referenti aziendali dell'AOUP, che hanno reso possibile l'intervento riuscendo a coinvolgere il personale sanitario nelle interviste in un periodo particolarmente critico, coincidente con la più intensa incidenza della seconda ondata di contagi da COVID-19 e il relativo stress organizzativo. Le informazioni raccolte dalle sette interviste realizzate tra personale medico ed infermieristico sono risultate tuttavia sufficienti ad indicare ben 21 idee "*behaviourally informed*" funzionali all'obiettivo. Valutate le soluzioni secondo una stima di impatto e applicabilità, cinque tra esse vengono proposte come particolarmente vantaggiose.

5.2.2 Cinque idee facilmente attuabili per un efficace contenimento delle infezioni NDM

Per facilitare la definizione delle priorità, ad ognuno dei 21 interventi individuati dagli esperti del Behavioural Insights Team a seguito delle attività progettuali è stato assegnato un punteggio in termini di valutazione di impatto in relazione all'efficacia nel contenimento delle infezioni e in termini di realizzabilità dell'intervento proposto. Tale valutazione ha portato il team di esperti a selezionare le cinque idee più promettenti ai fini dell'obiettivo dell'indagine, da realizzarsi nell'ambito dell'igiene delle mani, delle modalità di segnalazione della presenza di NDM, dell'attuazione degli screening e nei dispositivi di protezione.

1. Adozione di uno Smart badge per monitoraggio l'igiene delle mani

È stata giudicata come medio alta la possibilità di dotare il personale di un badge in grado di rilevare l'avvenuta igienizzazione delle mani in corrispondenza della visita al paziente. Il badge dovrebbe essere in grado di richiamare l'attenzione del personale sanitario qualora non venga registrato il lavaggio delle mani in prossimità della visita al paziente, o tra due visite.

Le mani degli operatori sanitari rappresentano infatti il veicolo principale di infezione, e sebbene gli operatori sanitari a prestino molta attenzione all'igienizzazione,

orari di lavoro impegnativi, richieste concorrenti e lo stress correlato al lavoro potrebbe occasionalmente indurli a dimenticarsi di adottare questa precauzione.

Le nuove tecnologie sono facilmente in grado di mettere a disposizione dei badge in grado fornire segnalazioni tempestive aiutando gli operatori sanitari a monitorare la propria attività anche nel confronto con quella dei colleghi nell'aderire alle linee guida per il lavaggio delle mani. In altri termini, la soluzione, che in un ospedale del Regno Unito ha migliorato l'aderenza all'igiene delle mani dal 21% al 66%, rende più facile, attrattivo, socialmente rilevante e tempestivo il comportamento raccomandato.

2. Inserimento di un apposito box sui moduli ospedalieri per segnalare la presenza di NDM

L'inserimento sui moduli di ammissione, prescrizione, passaggio di consegne e dimissione di un apposita casella per segnalare la presenza di NDM facilita la comunicazione dell'informazione e, attirando l'attenzione sul problema, migliora la consapevolezza dei rischi associati.

Sia l'impatto che la realizzabilità di questa misura sono valutati come alti.

Gli operatori sanitari sono infatti responsabili della compilazione dei moduli attraverso i quali registrano le informazioni salienti del percorso ospedaliero dei pazienti, ed è attraverso questi moduli che le annotazioni circa lo stato dei pazienti con infezione possono essere efficacemente e reciprocamente segnalate.

Questo intervento potrebbe quindi evitare distrazioni occasionali rimarcando la presenza di una situazione di rischio tra chi compila i moduli e i successivi destinatari. In ottica di scienze comportamentali, la soluzione del box di segnalazione fa riferimento ai concetti di facilitazione e attrattività del comportamento desiderato.

3. Impostazione di default della richiesta ricorrente di screening

L'aggiunta di un box "*screening NDM*" sui moduli di prescrizione medica che renda ricorrenti le richieste di *screening* per i pazienti durante l'intero ricovero può facilitare l'attività di monitoraggio dello status del paziente rispetto al caso di dover prescrivere lo *screening* ex-novo ogni settimana. Dal momento che lo *screening* dei pazienti con infezione da NDM rappresenta uno dei più importanti comportamenti per mitigarne la diffusione, un'iniziativa volta a far sì che l'operatore si interroghi sull'opportunità di non prescrivere uno *screening* piuttosto che sull'opportunità di prescriverlo può avere un alto impatto sul contenimento delle infezioni in relazione ad una realizzabilità medio alta. A livello di scienze comportamentali, infatti, le opzioni cosiddette di "*opt out*" in relazione al comportamento raccomandato tendono a riportare effetti più vantaggiosi rispetto a quelle – all'opposto – denominate "*opt in*".

In un contesto in cui a seguito di COVID vi è il rischio che calino notevolmente le prescrizioni di *screening* NDM, anche a causa del crescente carico di lavoro per il

personale sanitario, facilitare l'attività prescrittiva può diventare strategico, e l'aggiunta di una casella in grado di attirare l'attenzione su questa opzione è un'utile supporto.

Apportare piccole modifiche al design dei moduli prescrittivi si è peraltro già rivelato una strategia efficace per cambiare positivamente l'attitudine a prescrivere da parte dei medici in precedenti studi sperimentali.

4. Adozione di un braccialetto per segnalare lo stato infettivo dei pazienti

Dotare i pazienti di un braccialetto cui possano essere attaccati adesivi di diverso colore per favorire la visibilità del loro stato infettivo dei pazienti o del fatto che siano in attesa di *screening*. In situazioni di stress organizzativo o a seguito di trasferimenti interni o esterni dei pazienti, infatti, gli operatori sanitari potrebbero avere difficoltà a ricordare o riconoscere lo stato NDM durante la presa in carico, soprattutto se operano in un contesto caratterizzato dall'assenza di separazione fisica tra pazienti con e senza NDM. Tale misura, che impatta sugli aspetti dell'attrattività, della facilità e tempestività dell'induzione del comportamento, è stimata avere sia impatto che realizzabilità medio alti.

5. Adozione di camici a maniche corte

Le maniche lunghe dei camici, a causa della maggior frequenza con cui possono venire a contatto con superfici contaminate, sono state identificate dal personale intervistato come possibili diffusori dell'infezione. La sostituzione del camice con uno usa e getta da parte dei medici ogni volta che entrano una stanza con pazienti NDM richiede la possibilità di disporre del tempo utile alle frequenti sostituzioni nel corso delle attività quotidiane. Operare in contesti di forte stress organizzativo può peraltro rendere difficoltosa l'adozione di questi comportamenti.

Adottare camici a maniche corte potrebbe essere una soluzione per contenere il rischio, anche perché i camici usa e getta coprirebbero completamente quelli a manica corta, e pertanto potrebbero essere indossati sopra questi ultimi senza dover procedere alla sostituzione.

L'intervento proposto, che mira quindi a facilitare l'operazione di vestizione richiesta dall'ingresso in aree con presenza di batteri NDM, ha un impatto sul contenimento del rischio di diffusione delle infezioni e realizzabilità stimati come medio alti.

5.2.3 Tutte le 21 proposte ispirate alle scienze comportamentali per il contenimento delle infezioni NDM

Le cinque idee precedentemente indicate sono state selezionate tra tutte quelle proposte sulla base della maggiore opportunità secondo il criterio della valutazione gerarchica di impatto e realizzabilità.

Ovviamente, il grado di realizzabilità tende a dipendere molto dal contesto all'interno del quale le idee possono essere sviluppate, tanto che le misure che sono

state valutate come particolarmente opportune per l'ospedale di Cisanello potrebbero non esserlo altrettanto altrove. Per questa ragione si dà di seguito conto, seppur in modo schematico, di tutte le 21 proposte scaturite dallo studio condotto a Pisa, in modo che possa essere presa in considerazione la loro applicabilità anche in contesti differenti, a seguito di diverse valutazioni di opportunità.

AREA	SOLUZIONE	Impatto	Realizz.tà
IGIENE delle MANI	Introduzione " smart badge " per segnalare vivamente lo stato di igiene delle mani	alto	medio-alta
	Utilizzo di poster con riferimento all'auto monitoraggio, alle norme sociali o all'efficacia	medio-basso	alta
	Predisporre dei dispenser contenenti la quantità ottimale di consumo di gel	medio-basso	medio-alta
	Predisporre una segnalazione audio o visiva che si attiva automaticamente in corrispondenza della percezione di suoni o movimenti	medio-alto	medio-bassa
UTILIZZO DPI	Adottare camici a maniche corte per contenere le possibilità indirette di contagio	medio-alto	medio-alta
	Mettere a disposizione un maggior numero di camici per assicurare che ce ne sia sempre uno pulito disponibile all'inizio di ogni turno	medio-alto	medio-bassa
	Predisporre un cestino all'uscita delle stanze dei pazienti con NDM	medio-basso	alta
	Introduzione di DPI di colore diverso nei reparti NDM come richiamo visivo per gli operatori sanitari sul rischio di contagio	medio-basso	medio-alta
PULIZIA dell'ambiente	Aggiunta di specifiche caselle sui moduli di ammissione, prescrizione, passaggio di consegne e dimissione per segnalare la presenza di NDM	alto	alta
	Sviluppo delle banche dati integrate per facilitare una tempestiva identificazione dei pazienti ad alto rischio NDM	alto	bassa
	Sviluppo di un sistema di segnalazione dello stato dei pazienti attraverso i braccialetti in uso corrente	medio-alto	medio-alta
	Allestire un sistema di feedback per fornire informazioni sulla prevalenza di casi NDM nei singoli reparti	medio-alto	bassa
	Predisposizione di un kit di equipaggiamento essenziale per il personale infermieristico per la visita dei pazienti con NDM	medio-alto	medio-bassa
PULIZIA dell'ambiente	Sostituzione dei lavandini con modelli senza manopole, che non richiedano cioè il contatto manuale, con pedale e sifoni autodisinfettanti	alto	bassa
	Fornitura di apparecchi UV per il personale delle pulizie, insieme alle opportune raccomandazioni	medio-alto	medio-bassa

AREA	SOLUZIONE	Impatto	Realizz.tà
INDICAZIONI e LINEE GUIDA	Predisporre indicazioni visive per i visitatori prevenire comportamenti inappropriati	medio-basso	alta
	Creare un gruppo definito e limitato di personale sanitario, assistenziale e addetto alle pulizie, operativo nei reparti a rischi NDM	alto	medio-bassa
	Prevedere una figura predisposta alla gestione dei visitatori	alto	bassa
SCREENING	Aggiungere un box "screening NDM" sui moduli di prescrizione medica per facilitarne la prescrizione	alto	medio-alta
	Sviluppo di una modalità di prescrizione ricorrente piuttosto che singola	alto	medio-bassa
	Sviluppare dei promemoria per aumentare la prescrizione settimanale degli screening	medio-basso	alta

5.3. CONCLUSIONI: DAI COMPORAMENTI ALLE LINEE GUIDA

L'esperienza dell'intervento ARS – BIT sull'Azienda pisana è stata riportata in questo *report*, pur in modo sintetico e senza gli adeguati approfondimenti metodologici, per due ragioni.

La prima ragione, la più immediata e più mirata, è dare una risposta alle tre domande introduttive, domande che a questo punto risultano poste non con enfasi retorica ma come problema operativo specifico.

La seconda ragione è più generale, e consiste nel voler invitare a tenere in appropriata considerazione le modalità con cui i comportamenti raccomandati dalle linee guida possano non essere efficacemente adottati nei contesti sociosanitari. Le indicazioni che provengono dalle scienze comportamentali possono infatti rivelarsi estremamente utili non solo nello sviluppare maggior consapevolezza di aspetti che tendenzialmente non godono di troppa attenzione da parte delle analisi organizzative, ma anche, e soprattutto, nel segnalare come a volte possano bastare piccole (e poco costose) modifiche alle "architetture organizzative" per ottenere migliori prestazioni organizzative ed esiti di salute.

Questo ragionamento vale in particolar modo per i problemi dell'applicazione (o implementazione) delle Linee guida medesime, specialmente quando queste raccomandano sostanziali modifiche ai comportamenti delle persone piuttosto che innovazioni radicali o riorganizzazioni del modo di lavorare. Per questa ragione, le Linee guida non dovrebbero limitarsi a contenere le sole indicazioni circa le modalità appropriate di gestione di specifiche situazioni, ma anche – e in alcuni casi soprattutto

– dovrebbero poter fornire idee su come rendere più agevoli e facilmente adottabili i comportamenti che stanno alla base dei cambiamenti raccomandati. Il problema dell'igiene delle mani è infatti un chiaro esempio di come tra l'indicare normativo e l'agire individuale ci siano di mezzo le scienze comportamentali.

*Tra linee guida internazionali
e azioni individuali
ci stanno sempre in mezzo
le scienze comportamentali*



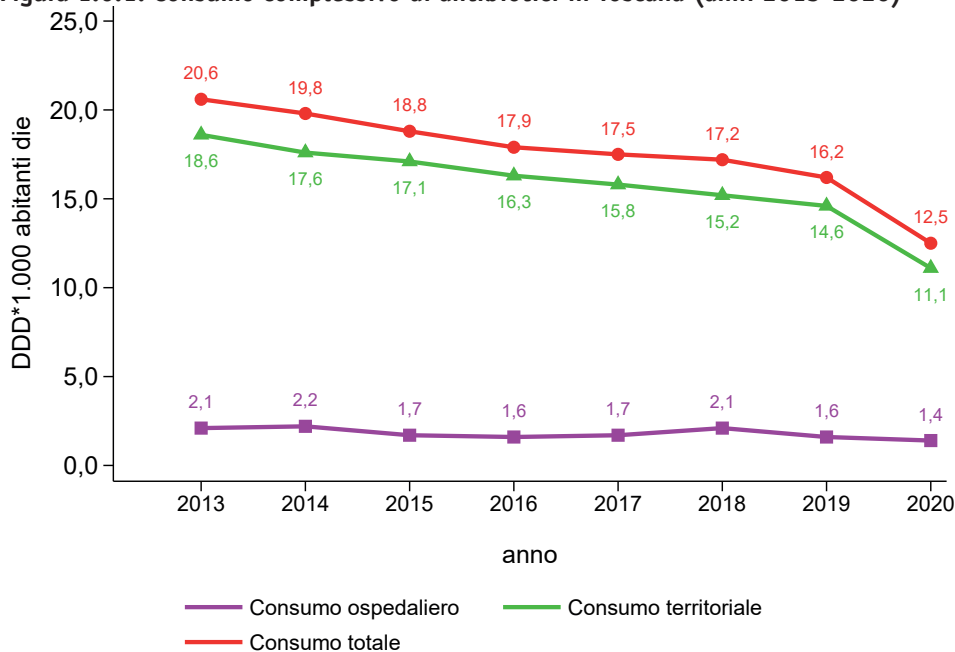
CAPITOLO 6

Uso DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA

6. USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA

Il consumo complessivo degli antibiotici dal 2013 al 2020 in Toscana ha seguito un trend di riduzione, lieve ma costante, da 20,6 a 16,2 DDD (Defined Daily Doses) per 1.000 abitanti/die. Nel 2020 la deflessione del dato è stata notevole scendendo a 12,5 DDD per 1.000 abitanti/die in un solo anno. Questa importante riduzione è verosimilmente da correlare all'insieme di fattori conseguenti all'arrivo della pandemia da SarsCov-2. Il distanziamento sociale, l'utilizzo di dispositivi di protezione e di attenzioni igieniche maggiori hanno ridotto, infatti, i tassi di incidenza di numerose patologie infettive a trasmissione aerea, droplet o da contatto che fornivano prima della pandemia occasione, talvolta inappropriata, per l'impiego di antibiotici. E' importante quindi tenere di conto, nell'analisi del dato, che il minor consumo di tali classi farmacologiche non sia da attribuire soltanto ad una sensibilizzazione della popolazione e dei professionisti sanitari ad un loro impiego corretto bensì a fattori esterni (**Figura 1.6.1**).

Figura 1.6.1. Consumo complessivo di antibiotici in Toscana (anni 2013-2020)



Questo tipo di deflessione dell'ultimo anno si mantiene anche scomponendo i dati tra impiego a livello ospedaliero (1,4 DDD per 1.000 abitanti /die) e territoriale (11,1 DDD per 1.000 abitanti/die). L'utilizzo di antibiotici in comunità rappresenta sempre circa il 90% dell'impiego complessivo di questi farmaci.

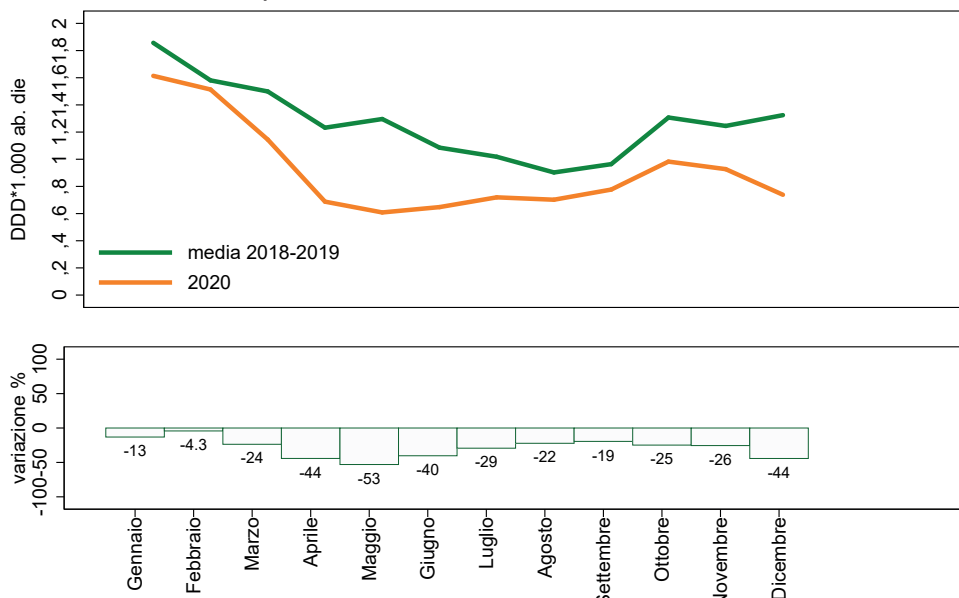
Come suggerito nelle precedenti edizioni del presente documento è di fondamentale importanza intervenire con campagne mirate alla corretta informazione e formazione relativa all'utilizzo di antibiotici. L'Italia, nonostante l'importante miglioramento degli ultimi anni, si colloca ancora, secondo il più recente report sul consumo di antibiotici in comunità di ECDC, al di sopra della media europea (18 DDD per 1.000 abitanti / die) con il valore di 19,8 DDD per 1.000 abitanti /die (ECDC, 2020).

6.1 L'UTILIZZO TERRITORIALE DI ANTIBIOTICI NELLA REGIONE TOSCANA

L'utilizzo totale di antibiotici in comunità durante l'anno 2020 è stato continuativamente inferiore in termini di DDD per 1.000 abitanti rispetto alle medie mensili del 2018-2019. L'unico mese nel quale i valori sono risultati essere quasi completamente coincidenti è stato quello di Febbraio 2020.

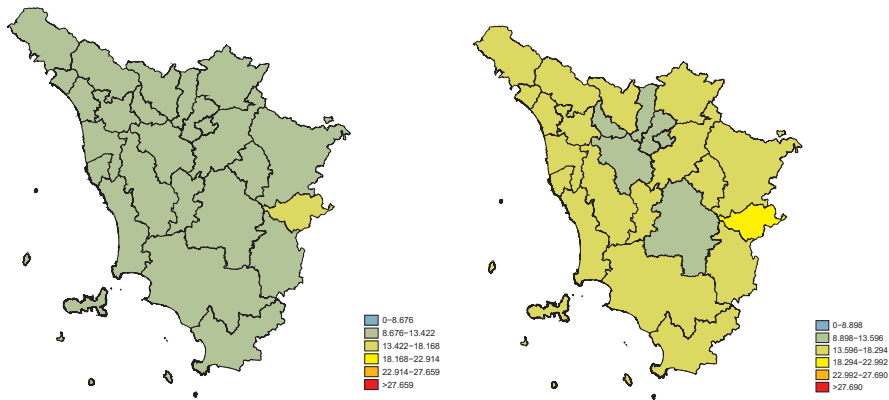
La maggiore riduzione rispetto al valore medio del 2018-2019 si è verificata nel mese di Maggio 2020. Senz'altro l'impatto della pandemia con tutti gli effetti indiretti sopra menzionati ha generato una complessiva e protratta riduzione nell'utilizzo degli antibiotici a livello territoriale (**Figura 1.6.2**).

Figura 1.6.2. Andamento mensile del totale di antibiotici a livello territoriale in Toscana: 2020 vs 2018/2019



Sull'intero territorio regionale nel corso del 2020 non si è avuta alcuna variabilità nel consumo complessivo di antibiotici (come DDD per 1.000 abitanti/die) (**Figura 1.6.3**).

Figura 1.6.3. Consumo territoriale di antibiotici per zona distretto di residenza, Toscana 2020 vs 2019



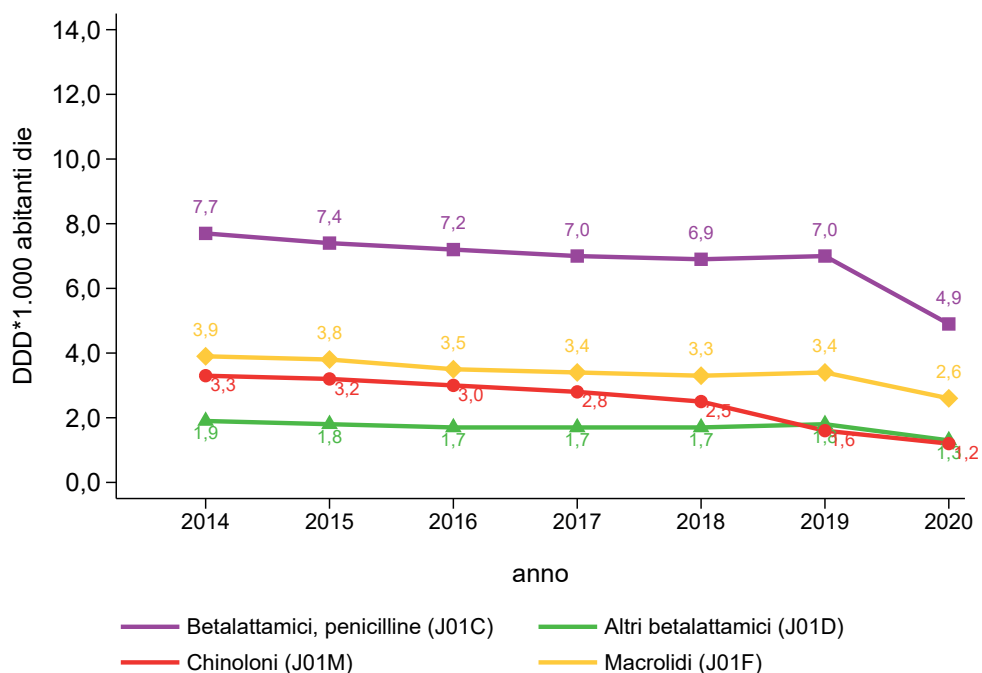
Osservando la mappa si vede come rispetto al 2019 si sia avuto una riduzione complessiva del consumo territoriale di antibiotici e non esistano praticamente differenze tra le zone distretto (tutte colorate in verde secondo la stratificazione standard di ECDC).

La riduzione dell'impiego di antibiotici e l'assenza di variabilità nel panorama regionale sono ancora una volta da attribuire all'effetto della pandemia. Unica eccezione è rappresentata dalla zona distretto Val di Chiana Aretina nella quale il consumo DDD per 1.000 abitanti/die è stato nel range più elevato (colore verde chiaro).

A livello di comunità le classi di antibiotici più utilizzate in termini di DDD per 1.000 abitanti / die durante il 2020 in Toscana sono state nell'ordine:

1. penicilline (codice ATC J01C) con 4,9 DDD
2. macrolidi (codice ATC J01F) con 2,6 DDD
3. cefalosporine (codice ATC J01D "altri beta-lattamici") con 1,3
4. fluorochinoloni (codice ATC J01M) con 1,2 DDD.

Per le prime tre classi di antibiotici si osserva una notevole flessione in termini di utilizzo rispetto all'anno precedente. Per i chinolonici invece si conferma il trend osservato nel 2019 di forte riduzione dell'utilizzo rispetto agli anni precedenti. Le pubblicazioni da parte di AIFA che definiscono il rapporto benefici/rischi per i fluorochinoloni positivo soltanto in caso di infezioni gravi e non risolvibili con altre classi di antibiotici hanno sicuramente indotto ad una maggiore attenzione nel loro utilizzo (**Figura 1.6.4**). https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847366/allegato-2_guida_per_operatori_sanitari_22.06.2020.pdf

Figura 1.6.4. Consumo territoriale degli antibiotici per classe ATC in Toscana, anni 2013-2020

Sia per la classe delle penicilline che per quella dei fluorochinoloni l'andamento annuale dell'utilizzo territoriale nella regione Toscana durante il 2020 mostra valori continuamente inferiori rispetto alle medie del 2018-2019 (in particolar modo per i chinoloni) (**Figura 1.6.5**).

Figura 1.6.5A. Consumo mensile di Penicilline in comunità: confronto tra anni 2018-2019 e 2020

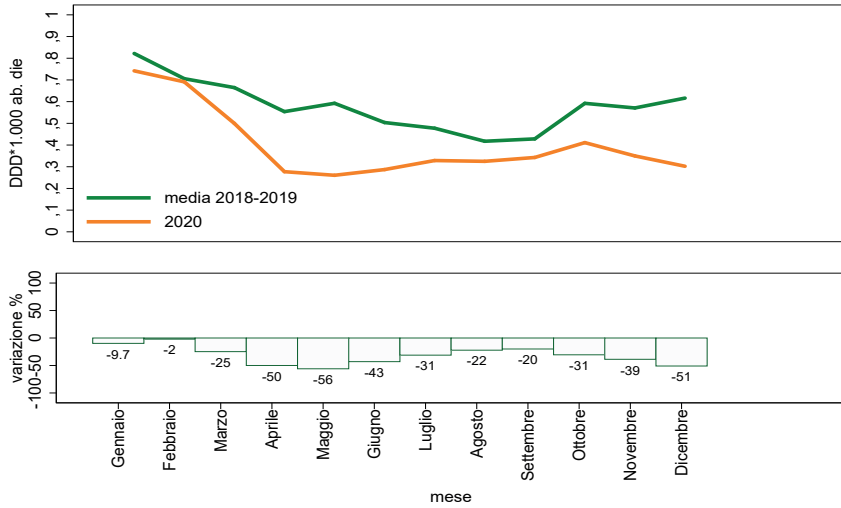
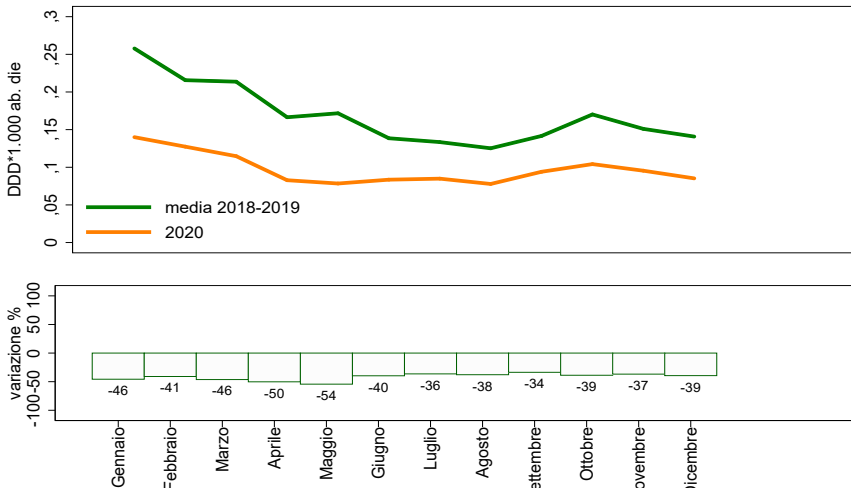
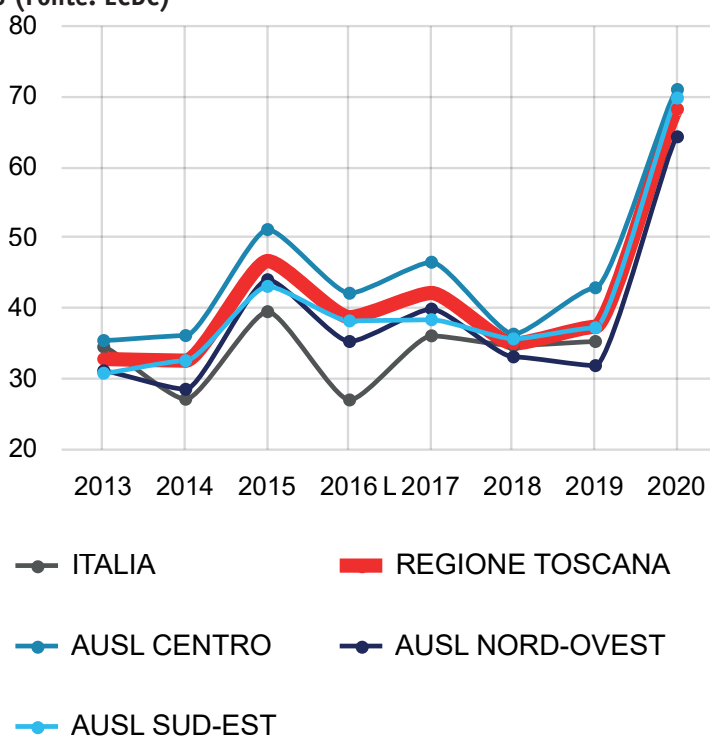


Figura 1.6.5B. Consumo mensile di Fluoroquinoloni in comunità: confronto tra anni 2018-2019 e 2020

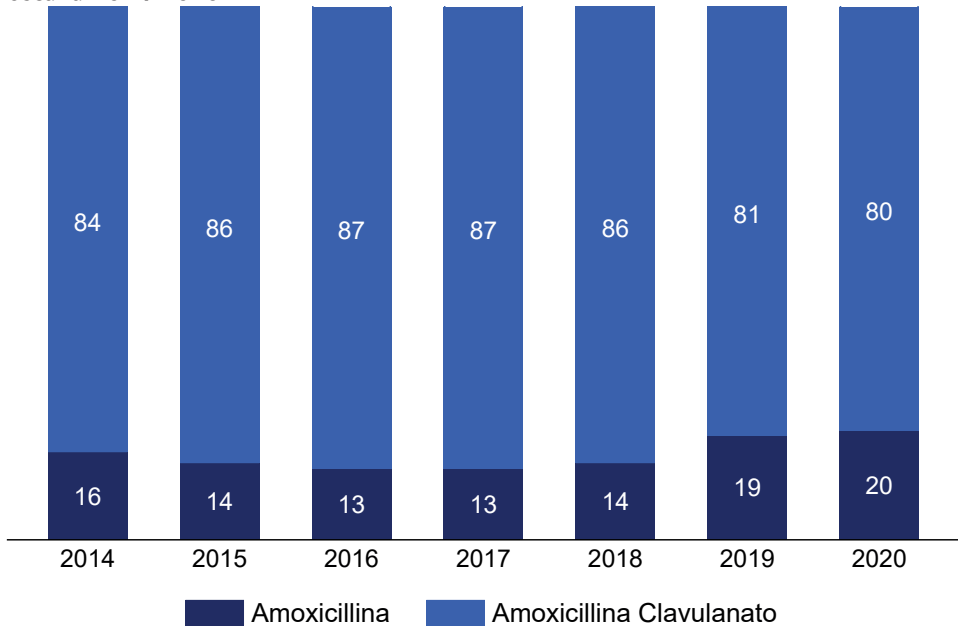


Analizzando il dato di variazione stagionale del consumo totale di antibiotici (rapporto tra utilizzo invernale e utilizzo estivo), si osserva in Toscana nel corso del 2020, un'escursione di 68,4 punti percentuali a testimoniare il ridotto utilizzo degli antibiotici durante il periodo estivo. Anche per questo indicatore è verosimile che la notevole differenza con la variazione percentuale stagionale del 2019 (37,6%) sia da attribuire agli effetti correlati con le misure restrittive per contrastare la pandemia (**Figura 1.6.6**).

Figura 1.6.6. Andamento temporale della variazione stagionale del consumo di antibiotici (inverno/estate) per Area Vasta, Toscana 2013-2020 (Fonte ARS), Italia 2013-2018 (Fonte: ECDC)



Focalizzandosi sul rapporto tra impiego di amoxicillina rispetto ad amoxicillina con acido clavulanico permane il forte sbilanciamento degli anni precedenti a favore della seconda formulazione. Nel 2020 in Toscana si è raggiunto il 20% di prescrizioni della sola amoxicillina (ben lontana dal valore di 80% suggerito da indicazioni a livello internazionale) (**Figura 1.6.7**). Il valore raggiunto durante un anno particolare come il 2020 rappresenta comunque miglior valore degli ultimi anni.

Figura 1.6.7. Rapporto di consumo in DDD tra Amoxicillina e amoxicillina/clavulanato Toscana 2014-2020

Il caso in questione rappresenta senza dubbio uno dei migliori esempi di quanto ancora sia importante intervenire in termini di informazione e formazione ad una corretta prescrizione antibiotica. L'utilizzo improprio di amoxicillina/acido clavulanico determina un ampliamento dello spettro di azione non necessario nella gran parte delle patologie infettive per le quali viene prescritta; inoltre, questo causa un aumento del rischio di fenomeni di antibiotico-resistenza e reazione avverse attribuibili alla componente del clavulanato.

A livello di Aree Vaste regionali permangono ancora notevoli differenze nell'utilizzo delle diverse formulazioni contenenti amoxicillina. L'Area Vasta Sud-Est presenta valori medi di prescrizione analoghi a quelli dell'intero territorio regionale (20% di prescrizioni di amoxicillina e 80% di amoxicillina/clavulanato) mentre l'Area vasta Nord-Ovest si caratterizza per valori medi inferiori per quanto concerne l'impiego di amoxicillina da sola (9%) e favorevoli alla formulazione con acido clavulanico (91%). L'Area Vasta Centro supera invece la media regionale relativa all'utilizzo di amoxicillina rispetto ad amoxicillina/clavulanato (valori rispettivamente di 28% e 72%) avvicinandosi maggiormente alle indicazioni internazionali (**Tabella 1.6.1**).

Tabella 1.6.1. Rapporto di consumo tra Amoxicillina e Amoxicillina/Clavulanato per Area Vasta, Toscana 2020

	Amoxicillina	Amoxicillina - clavulanato
Toscana	20	80
AV Centro	28	72
AV Nord-Ovest	9	91
AV Sud-Est	20	80

6.2 L'UTILIZZO OSPEDALIERO DI ANTIBIOTICI NELLA REGIONE TOSCANA

A livello ospedaliero, il trend in diminuzione osservato per le DDD* 1.000 abitanti/die si osserva quando l'indicatore utilizzato è rappresentato dalle DDD/100 giornate di degenza: 80,5 nel 2020 rispetto a 84,5 nel 2019 e 112,0 nel 2018. Il dato del 2020 è il più basso registrato dal 2013 ad oggi (**Figura 1.6.8**).

Figura 1.6.8A. Consumo ospedaliero degli antibiotici in Toscana (DDD*100 giornate di degenza)

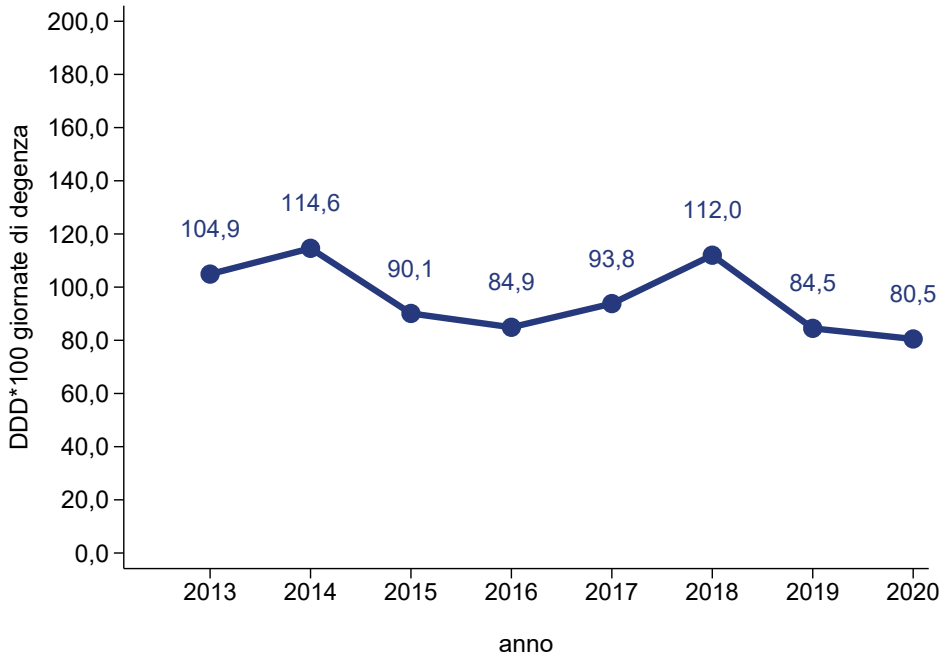
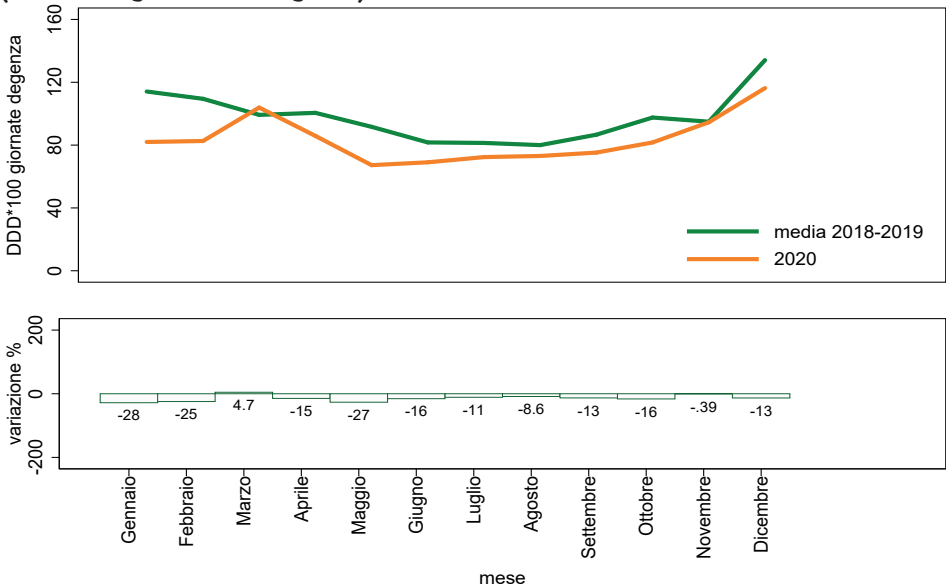
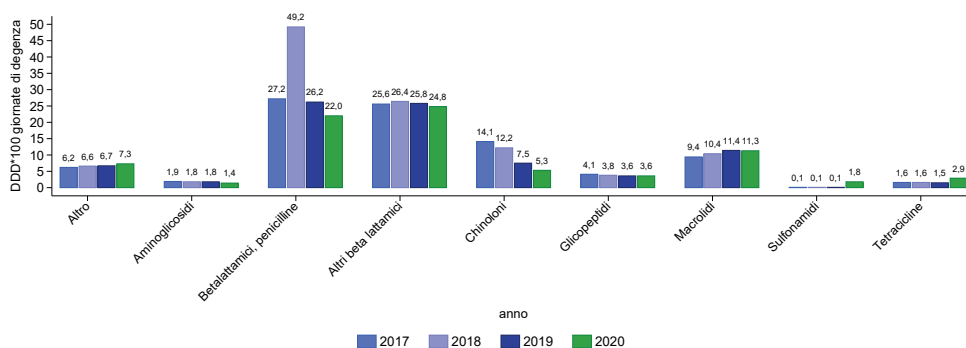


Figura 1.6.8B. Consumo ospedaliero totale mensile degli antibiotici in Toscana (DDD*1.00 giornate di degenza): confronto tra media 2018-2019 e 2020

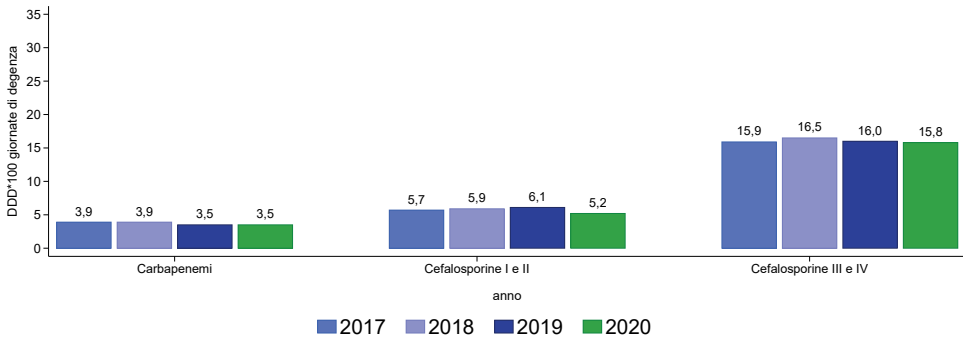


Anche nel 2020, come negli anni precedenti, le classi di antibiotici più usate in ospedale sono le beta lattamine, sia penicilline (ATC J01C) che altri beta lattamici (J01D), come le cefalosporine, i monobattami e i carbapenemi. Seguono in ordine di frequenza i chinoloni e i macrolidi, anche per i quali si evidenzia una riduzione del consumo rispetto all'anno precedente (da 7,5 a 5,3 DDD per 100 giornate di degenza). Valori in diminuzione rispetto agli anni precedenti anche per le classi degli aminoglicosidi e dei glicopeptidi, mentre invece aumenta sensibilmente il consumo di sulfamidici (1,8 contro 0,1 DDD per 100 giornate di degenza nel 2020 rispetto al 2019) e delle tetracicline (2,8 contro 1,5 DDD per 100 giornate di degenza nel 2020 rispetto al 2019) (**Figura 1.6.9**).

Figura 1.6.9: Consumo di antibiotici per uso sistemico in ospedale per acuti in regime ordinario, per classe ATC di appartenenza, DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2017-2020



In **figura 1.6.10** è mostrato il consumo della classe ATC J01D, “altri beta-lattamici”. Si evidenzia una lieve riduzione del consumo nel 2020 rispetto al 2019 delle cefalosporine di I e II generazione e di III e IV generazione. Rimane, invece, inalterato il consumo dei carbapenemi.

Figura 1.6.10. Consumo di ATCJ01D “altri beta-lattamici” in ospedale per acuti in regime ordinario, DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2017-2020

L'impiego di carbapenemi è molto simile nelle tre Aree vaste, mentre differenze rilevanti sono presenti per le penicilline, le cefalosporine di III generazione e i chinoloni (Tabella 1.6.2).

Tabella 1.6.2. Consumo di antibiotici per uso sistemico in ospedale per acuti in regime ordinario, per area vasta di degenza e classe ATC di appartenenza, DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2018-2020

	Anno	AV Centro	AV Nord-Ovest	AV Sud-Est
Antimicrobici per uso sistemico	2020	82,0	77,8	82,1
	2019	83,5	78,8	95,8
	2018	125,8	99,9	105,7
Betalattamici, penicilline	2020	25,0	16,6	25,3
	2019	27,9	19,0	35,2
	2018	64,7	37,6	39,0
Carbapenemi	2020	3,5	3,4	3,7
	2019	3,1	3,3	3,4
	2018	4,0	3,4	4,4
Cefalosporine I e II gen.	2020	4,3	5,9	5,9
	2019	5,2	6,3	7,3
	2018	4,9	6,0	7,6
Cefalosporine III e IV gen.	2020	14,6	17,8	14,9
	2019	14,0	17,6	16,8
	2018	15,0	17,9	17,0

Tra gli altri antibiotici si nota una progressiva riduzione negli anni dell'impiego di colistina. Lieve riduzione nel 2020 rispetto al 2019 anche della daptomicina il cui consumo risultava invece in aumento nel 2019 rispetto agli anni passati. Continua poi il progressivo aumento dell'utilizzo del linezolid e della fosfomicina già registrato negli anni precedenti (**Tabella 1.6.3**).

Tabella 1.6.3. Consumo delle principali molecole della classe J01X "altri antibiotici", DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2016-2020

MOLECOLA		2016	2017	2018	2019	2020
J01XB01	COLISTINA	0,273	0,268	0,214	0,159	0,172
J01XX01	FOSFOMICINA	0,599	1,022	1,104	1,268	1,460
J01XX08	LINEZOLID	0,492	0,804	0,987	1,157	1,410
J01XX09	DAPTOMICINA	0,643	0,770	0,970	1,260	1,355

Per quanto riguarda le molecole rese disponibili più recentemente, si rilevano consumi molto contenuti, conformemente a quanto era atteso, anche se la tendenza osservata è all'aumento di utilizzo (**Tabella 1.6.4**).

Tabella 1.6.4. Consumo delle nuove molecole uscite in commercio, DDD per 100 giornate di degenza, Toscana 2016-2020

MOLECOLA		2016	2017	2018	2019	2020
J01DI01	CEFTOBIPROLE MEDOCARIL	0,0492	0,0674	0,0493	0,0582	0,0755
J01DI02	CEFTAROLINA FOSAMIL	0,0155	0,0307	0,0365	0,0822	0,1276
J01DI54	CEFTOLOZANO E INIBITORI ENZIMATICI	0,0132	0,1337	0,1667	0,2754	0,5664
J01DD52	CEFTAZIDIME AVIBACTAM			0,2583	0,5697	1,0367
J01XA04	DALBAVANCINA	0,0028	0,0056	0,0098	0,0128	0,0189
J01XX11	TEDIZOLID		0,0009	0,0005	0,0002	0,0010

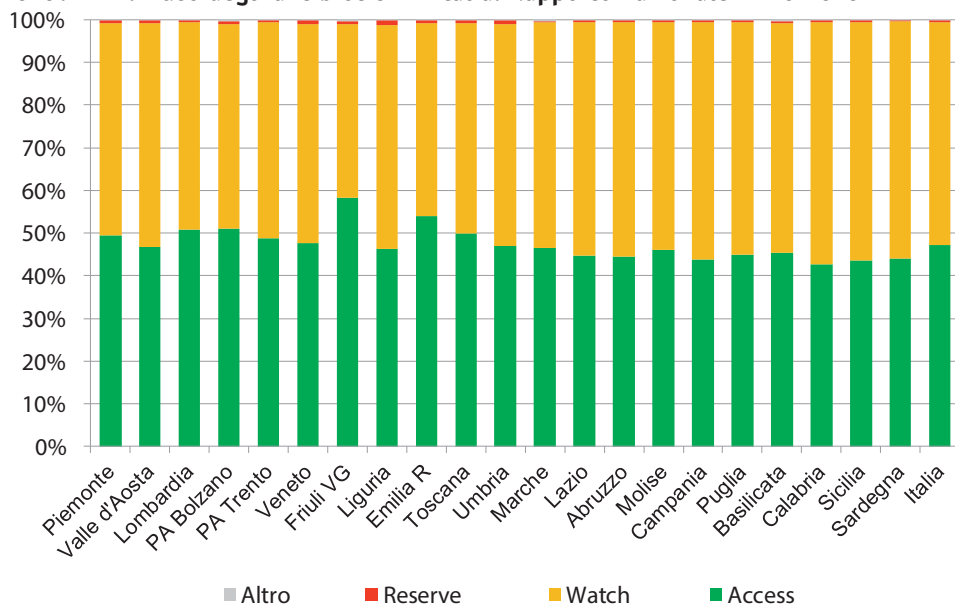
6.3 CLASSIFICAZIONE AWaRE DEGLI ANTIBIOTICI

A partire dal 2019 l'OMS propone la classificazione AWaRe degli antibiotici in tre categorie, "Access", "Watch" e "Reserve", con l'intenzione di fornire una linea guida alla loro prescrizione permettendo in tal modo di ridurre i rischi di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche. Gli antibiotici del gruppo "Access" sono indicati come il trattamento di prima scelta nella gran parte delle infezioni (WHO, 2019):

- le molecole del gruppo "Watch" sono a maggior rischio di determinare resistenze batteriche e raccomandate come seconda scelta o in casi specifici;
- gli antibiotici del gruppo "Reserve" sono indicati come trattamento di ultima istanza, per infezioni gravi e non responsive ad altre alternative terapeutiche (es. MDR).

Il rapporto sul consumo di antibiotici pubblicato nel 2019 da AIFA ha evidenziato come circa il 50% delle prescrizioni di antibiotici sistemici sul territorio nazionale in base alla classificazione AWaRe3 di OMS, non riguardava molecole di prima scelta (come penicilline ad ampio spettro e derivati nitrofuranici) bensì di classe "Watch". I farmaci della categoria "Reserve" hanno invece un'incidenza minima sul totale dato il loro impiego praticamente esclusivo dell'ambito ospedaliero. Non sussiste grande variabilità tra le regioni italiane con l'eccezione positiva del Friuli Venezia Giulia che si colloca al di sopra della media nazionale per impiego di farmaci di prima scelta ("Access") (**Figura 1.6.11**).

Figura 1.6.11: Variabilità regionale del consumo (DDD per 1000 abitanti/die) complessivo degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2019. AIFA. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale Anno 2019



Nel contesto della regione Toscana è stato analizzato il dato dell'impiego di antibiotici secondo classificazione AWaRe nel 2020, separatamente tra realtà territoriale ed ospedaliera. Relativamente alla categoria di farmaci "Reserve" si è osservato, rispetto al 2019, un aumento di 0,9 punti percentuali a livello del territorio al quale non corrisponde un effettivo aumento in numero assoluto delle molecole di questa classe (1.786 DDD per 1.000 abitanti/die nel 2020 rispetto a 1.916 nel 2019). Questo dato fa supporre un miglioramento nell'appropriatezza d'uso degli antibiotici di classe "Reserve" in un anno come quello della pandemia nel quale si è ridotto l'impiego complessivo degli antibiotici in particolar modo delle classi "Access" e "Watch".

Nel contesto ospedaliero si è avuto nel 2020 un aumento dell'1,5% rispetto al 2019 delle molecole della categoria "Reserve" con un aumento contestuale del numero assoluto (161.533 DDD per 1000 abitanti/die nel 2020 rispetto a 152.662 nel 2019). Tale aumento è verosimilmente compatibile con l'aumento delle giornate di degenza nei reparti di terapia intensiva durante il corso della pandemia.

Come per il 2019, anche nel 2020 la percentuale di utilizzo dei farmaci "Reserve" in ospedale è, come atteso, più alta rispetto che in comunità (7,0% vs 4,3%) (Figura 1.6.12).

Figura 1.6.12A. Consumo territoriale regione toscana (DDD per 1000 abitanti/die) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS (anni 2013-2020)

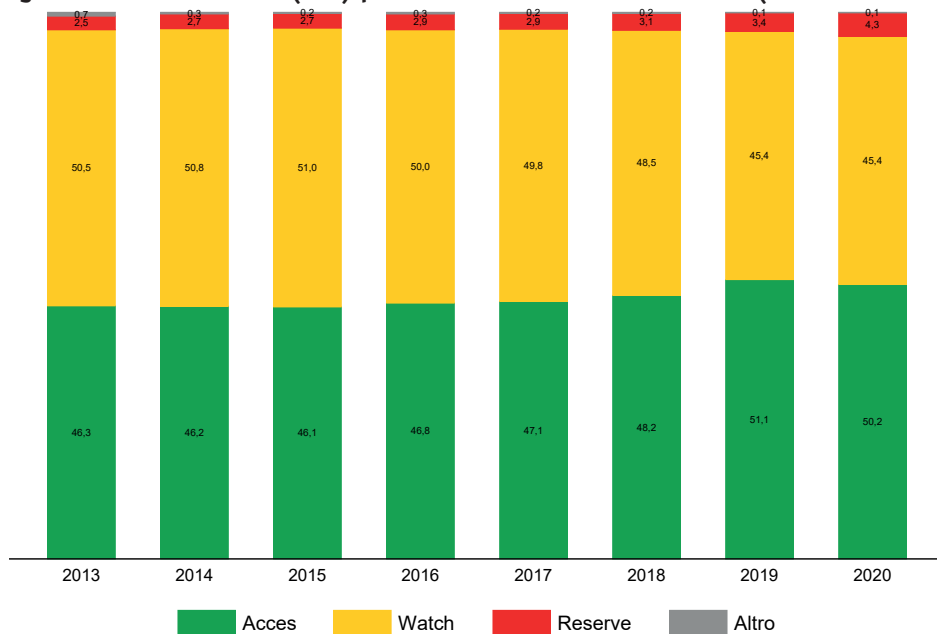


Figura 1.6.12B. Consumo ospedaliero regione toscana (DDD per 1000 abitanti/die) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS (anni 2013-2020)



6.4 AZITROMICINA E DOXICICLINA: “CASI PARTICOLARI” NELL'ANNO DELLA PANDEMIA

Azitromicina appartiene alla classe di antibiotici macrolidi, che nel complesso non ha manifestato un aumento medio di utilizzo (in termini di DDD) rispetto al 2018 e al 2019 né a livello territoriale né a livello ospedaliero.

L'utilizzo che è stato fatto invece della molecola azitromicina rappresenta un caso peculiare nel quadro generale degli antibiotici utilizzati nel 2020. Sia a livello di comunità che in ospedale, si sono registrati infatti dei picchi temporali nei quali l'impiego di tale antibiotico è risultato sensibilmente superiore rispetto al 2019. Un primo picco si è manifestato esclusivamente a livello ospedaliero nei mesi di marzo-aprile 2020, nei primi due mesi della prima ondata pandemica. Il secondo, notevolmente più evidente, è avvenuto durante il periodo di Ottobre e Novembre 2020, in corrispondenza della seconda ondata, e si è manifestato sia in regime ospedaliero che a livello di comunità. In entrambe le realtà, ospedaliera e territoriale, durante i mesi tra Maggio e Settembre si è registrata un'importante riduzione di impiego della molecola rispetto alle medie annue precedenti (**Figura 1.6.13**).

Il motivo del dato complessivo di utilizzo in termini di DDD è spiegato dal ruolo attribuito a azitromicina, come possibile trattamento per COVID-19. Nonostante la mancanza di dati in letteratura, a suggerire l'utilizzo di azitromicina come trattamento per la malattia da Sars-Cov-2, durante la crisi della prima ondata pandemica si era diffusa l'idea di una possibile efficacia di utilizzo di un macrolide di seconda generazione, come azitromicina, insieme a idrossiclorochina/clorochina sulla base di un criterio farmacologico per i quali tali farmaci avrebbero avuto un aggiuntivo effetto immunomodulatorio.

Il documento AIFA del 5 Maggio 2020 escludeva l'utilizzo di azitromicina con idrossiclorochina nei pazienti affetti da COVID-19, ad eccezione dei casi di sovrainfezione batterica ma, nonostante le raccomandazioni, il farmaco ha continuato ad essere utilizzato anche nel corso della seconda ondata pandemica (AIFA, 2020).

Il più importante trial clinico che ha studiato l'effettivo beneficio di azitromicina nel trattamento di COVID-19 si è concluso nel Dicembre 2020 ed ha escluso l'efficacia del farmaco (University of Oxford, 2020).

Figura 1.6.13A. Consumo di azitromicina in comunità: confronto tra anni 2018-2019 e 2020

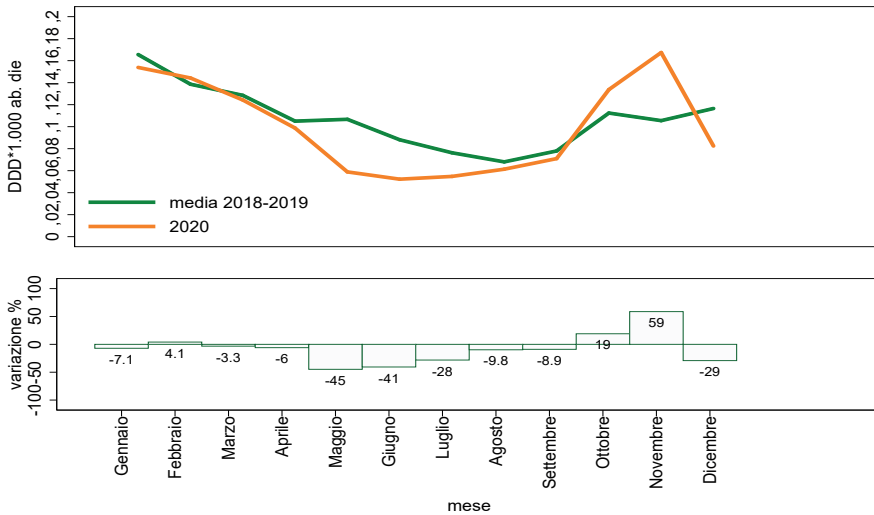
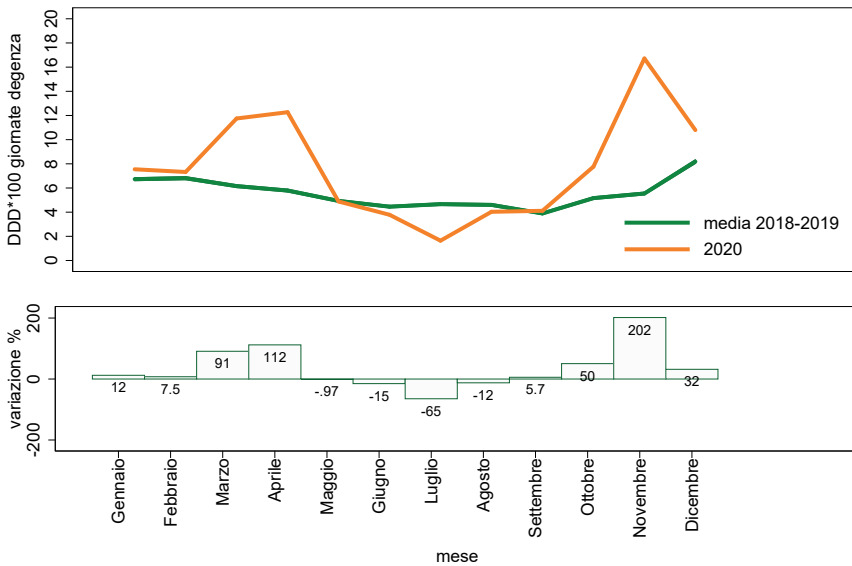
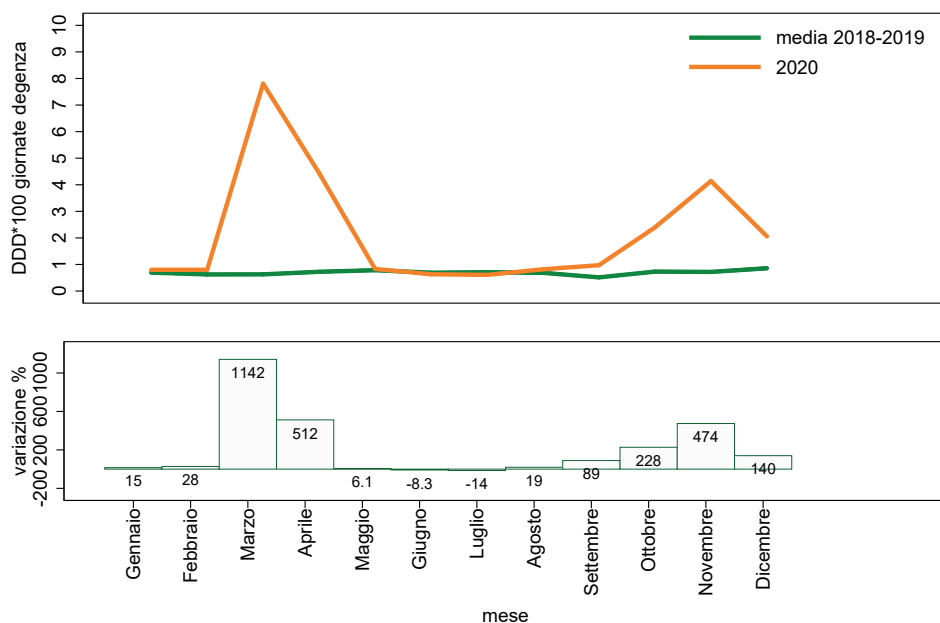


Figura 1.6.13B. Consumo ospedaliero di azitromicina: confronto tra anni 2018-2019 e 2020



Nel 2020, una situazione simile è stata registrata per la doxiciclina, farmaco utilizzato solo a livello ospedaliero, con analoghi picchi di utilizzo negli stessi periodi temporali. Nello specifico, il picco più importante è stato durante la prima ondata con un aumento dell'uso del farmaco superiore del 1.000% rispetto al 2019. E' ragionevole pensare che l'effetto della doxiciclina sia alla base dell'aumento dell'uso delle tetracicline registrato nel 2020. Infine, a differenza della azitromicina, per la doxiciclina non si è evidenziata una riduzione dell'utilizzo durante il periodo estivo nel 2020 rispetto all'anno precedente. Le motivazioni alla base del maggiore impiego di doxiciclina rispetto agli anni precedenti sono verosimilmente da attribuire al ruolo di tale farmaco come alternativa possibile ad azitromicina nel trattamento dei pazienti con COVID-19, nonostante anche per esso non esistessero raccomandazioni ufficiali (Figura 1.6.14).

Figura 1.6.14. Consumo ospedaliero totale di doxiciclina: confronto tra anni 2018-2019 e 2020



BIBLIOGRAFIA

1. AIFA. Antibiotici fluorochinolonici. Informazioni utili su restrizioni e precauzioni d'uso. Consultabile su https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847366/allegato-2_guida_per_operatori_sanitari_22.06.2020.pdf
2. AIFA. Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Consultabile su https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_05.05.2020.pdf
3. AIFA. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2019. Consultabile su https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283180/Rapporto_Antibiotici_2019.pdf
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020
5. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: World Health Organization; 2019. (WHO/EMP/IAU/2019.11).
6. University of Oxford. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on azithromycin, 14 December 2020. Consultabile su https://www.recoverytrial.net/files/azithromycin-recovery-statement-141220_final.pdf



PARTE II

BATTERI CONNESSI



CAPITOLO 1

BATTERI, ANTIBIOTICI, PAZIENTI ***MANIFESTO DELL'ORNITORINCO***

1. BATTERI, ANTIBIOTICI, PAZIENTI

MANIFESTO DELL'ORNITORINCO

Questo scritto intende evidenziare la necessità di sviluppare un **pensiero sistemico** tra i professionisti impegnati a tutti i livelli nei servizi sanitari, in materia di prevenzione delle infezioni e dell'antibiotico-resistenza. Scrive Peter Senge “Le attività umane sono sistemi ma noi ci concentriamo su istantanee di parti del sistema: poi ci domandiamo perché i nostri problemi non si risolvono mai”. In particolare il nostro obiettivo è quello di promuovere forme di auto-educazione ad un pensiero diverso, non lineare ma adatto ad andare incontro alla complessità.

Tutti i sistemi biologici sono complessi, ma siamo abituati a scomporre i fenomeni in diverse parti che possano essere utilmente analizzate, perdendo di vista la visione completa e, con questa, il significato del fenomeno nel suo contesto.

Questa operazione, ovvero scomporre ed analizzare per poi costruire delle regole generalizzabili e applicabili a prescindere dal contesto in cui vanno a cadere è una forma-pensiero estremamente utile alla prosperità del genere umano. Ha permesso di costruire processi, ambienti artificiali estremamente produttivi ed efficaci. La loro caratteristica fondante è la replicabilità. Tuttavia è indubbio che l'affidarsi alle sole forme-pensiero schematiche produttrici di automatismi autoreplicanti e ciechi rispetto all'osservazione del mondo circostante sta creando molte criticità. Ne sono esempi le crisi degli ecosistemi umani, delle agricolture e degli allevamenti intensivi. Parallelamente altre forme pensiero stanno prendendo corpo e forza. Iniziano ad essere usate per vedere con occhi nuovi il paradigma bio-medico (Cavicchi 2018, Rider 2018, Singer 2017).

Questo scritto è un tentativo di andare in questa direzione.

Il modo di pensare sistemico cerca di comprendere le relazioni che governano i comportamenti osservabili, al fine di fornire strumenti per modificare in modo efficiente i sistemi e ad agire in sintonia con i processi naturali (P. Senge, 1990).

Tali strumenti sono in realtà dei diversi modi di essere e di porsi nei confronti del mondo. Anziché andare alla conquista di esso con un armamentario di schemi precostituiti si propone di lasciare che il mondo venga incontro a noi, che sia il mondo a porci delle domande, a toglierci delle certezze. Così facendo ci si accorge che l'oggetto del cambiamento non è esterno ma interno: siamo noi. Si capisce che una cosa utile da fare sia non spendere energie unicamente nel proiettare all'esterno il nostro pensiero ma nel far maturare le nostre capacità di osservare, percepire e incontrare l'altro e il mondo.

Proviamo a trasferire tutto ciò nell'ambito biomedico ed in particolare alla cura delle infezioni.

Cosa è normale e cosa patologico? Il dualismo ha origini antiche nella storia della Medicina occidentale, e viene discusso da Georges Canguilhem, filosofo e storico della scienza, nel classico "il normale e il patologico" (1943). Essere in buona salute significa poter cadere malati e risollevarsi: è un lusso biologico. La persona in condizioni patologiche ha, invece, ridotte possibilità di rispondere con un nuovo equilibrio all'azione patogena di un agente infettivo e anche agli effetti antibatterici di un antibiotico.

Arriviamo all'**ornitorinco**, simpatico mammifero monotremo con necessità ecologico ambientali estremamente particolareggiate, con ridotte possibilità di sopravvivenza al di fuori di tale ristretto orizzonte: in una parola, *vulnerabile*. Come una persona malata, sottoposta a cure intense, salvifiche ma drammaticamente invasive, anche l'ornitorinco soffre un ridotto grado di adattabilità.

Abbiamo fatto nostra l'eredità culturale di Descartes, assimilandone il *Metodo*, impiegandolo allo scopo di rendere semplice, comprensibile e trasmissibile il ragionamento clinico. *Semplice* è bello, ma *semplicistico* può esporre il fianco al riduzionismo: la perdita della consapevolezza della complessità, a fronte di una comoda replicabilità.

Così, ricercando semplici relazioni causa - effetto, si giunge a ipotizzare una catena di eventi: se trattiamo un batterio patogeno con un antibiotico, questo può diventare resistente a questa e ad altre molecole (inoltre, altri batteri esposti potranno farlo, e anche altri batteri non esposti potranno ricevere il codice genetico per sviluppare la resistenza); la resistenza diventa il mio problema, ma riducendo l'utilizzo della specifica classe di antibiotici posso riavvolgere il nastro.

Non è così semplice: l'uomo malato è un ecosistema nel quale una nicchia ecologica non può rimanere scoperta: tolto di mezzo un occupante, un altro organismo ne prenderà il posto.

Ricordiamoci che:

1. i batteri si difendono da agenti tossici dall'inizio della loro storia, e l'antibiotico-resistenza esiste a priori (i geni di resistenza per un dato antibiotico sono stati ritrovati anche *prima* che un antibiotico venisse impiegato o scoperto);
2. i batteri sono capaci di diventare resistenti anche ad uno ione (come l'Ag⁺);
3. funghi e batteri producono naturalmente antibiotici (servono loro per vivere, di solito li producono contro altre specie con cui vengono a contatto, che potrebbero competere con successo con loro se non impediti dall'antibiotico);
4. batteri, funghi, virus e parassiti vivono abitualmente dentro e sopra di noi.

Ogni parte del corpo umano a contatto con l'ambiente esterno ha una sua flora residente, una popolazione composta ed attiva che contrasta l'impianto di microrganismi diversi, potenzialmente patogeni. Questa flora residente, denominata **microbiota**, varia non soltanto da un distretto corporeo ad un altro, ma anche da individuo a individuo. Questo implica che non si possa parlare di un microbiota "buono" per tutti. D'altra parte l'assetto genetico dell'individuo e i microrganismi che lo colonizzano concorrono a determinarne le difese immunitarie innate, quella "prima linea" che sarà in grado di opporre resistenza a nuove colonizzazioni ed infezioni, mentre si svilupperanno, all'occorrenza, le difese più sofisticate, modellate sull'organismo da contrastare, come gli anticorpi.

Non a caso, in gravidanza questa immunità *innata*¹ si potenzia, mentre si minimizza quella *specific*, adattativa, che se fosse troppo attiva potrebbe persino causare danno all'estraneo in gestazione.

Il mantenimento di un buon "condominio" di microrganismi e di una immunità aspecifica (non innata), efficiente, potrebbero essere un obiettivo vincente per una vita in salute e una sorta di assicurazione di pronto recupero nel caso di patologie intercorrenti.

Questo è il campo in cui umilmente ci dovremmo incamminare, con tanta cultura in più sui personaggi della commedia e sulle loro interazioni.

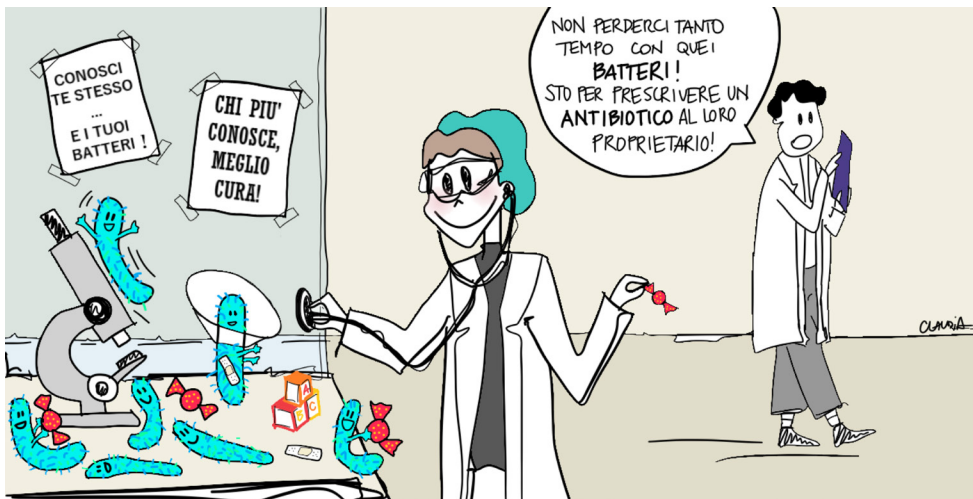


Illustrazione di Claudia Gatteschi

¹ Che in realtà è innata solo per la parte genetica umana, dato che si modella e si istruisce all'incontro coi primi microrganismi.

Le discipline scientifiche *generali* (da sapere universitario) e quelle *cliniche* (da ospedale: “Mi serve la cura, non sapere quante fimbrie ha *Escherichia coli*”), devono tornare a incontrarsi, e accogliere nel loro appassionato abbraccio altre sapienze, come la scienza della nutrizione.

Esiste interdipendenza tra l'organismo umano, i suoi batteri (ambiente intimo) e l'ambiente esteriore (superfici, strumenti, mani, dispositivi medici, arredi, ecc.). Come accade per i batteri, magari antibiotico-resistenti, disseminati nei luoghi di cura, senza più un ospite in cui rifugiarsi.

Il batterio randagio non è selvatico; ha già conosciuto l'uomo, sa come si vive al caldo e senza paura. La paura più grande: essiccarsi! Senz'acqua si muore, se non sei capace di trasformarti in spora. Ma in quella grande metropoli che è l'organismo umano si trova tutto, anche tanto nutrimento, e tanti altri batteri generosi o distratti che lasciano in giro materiale genetico per poter cambiare. La variabilità è la più grande ricchezza, in un mondo mutevole. Potrebbe arrivare un antibiotico, micidiale in teoria, ma se il batterio ha le giuste forbici, lo rende inoffensivo. Spesso il batterio diventa randagio in ospedale, dove viene abbandonato nell'ambiente abiotico dalle mani del personale sanitario e dai pazienti, e trascurato dalla disinfezione. Resta lì, resiste, in attesa. Resiste e se ha acqua disponibile ce la fa, e aspetta finché arriva un nuovo umano da abitare: il più facile da conquistare è un umano poco o male abitato da altri batteri, un umano viaggiatore in terre d'ospedale, di riabilitazioni, senza cibo buono e vitale a disposizione, ma nutrito di pappette sterili e facili da digerire. E così, basta un attimo: basta toccare il rubinetto del lavandino, lavarsi i denti e sciacquarsi la faccia, e il batterio fremente in attesa passa dalla mano alla bocca e finalmente, finalmente arriverà in un intestino dove non dovrà combattere con troppi colleghi per trovare un comodo alloggio e cominciare a replicarsi con incrollabile fiducia nel domani.

Secondo la lettura che proponiamo, il paziente è un ambiente non opportunamente presidiato dai suoi microrganismi. Inoltre, il paziente che va incontro a cure intense (necessarie a salvarlo, sia ben chiaro) vede superate anche le proprie barriere di difesa aspecifica (integrità degli epitelii, strutture vascolari, organi come l'uretra e l'esofago, rivestimento mucoso, pH gastrico, ecc).

Una delle maggiori sfide per la medicina moderna è l'invecchiamento della popolazione. Interventi medici più invasivi e intensivi aumenteranno il numero di infezioni correlate all'assistenza sanitaria (ICA). Tali infezioni sono spesso causate da componenti del microbiota del paziente: normalmente questi microrganismi mostrano una naturale resistenza a pochi antibiotici. A causa dei processi di selezione, e della trasmissione epidemica di cloni specifici, e della disponibilità di una nicchia ecologica sguarnita, microrganismi multi resistenti diventano parte del microbiota del paziente e

possono successivamente causare infezioni difficili o addirittura impossibili da trattare. (AW Friedrich, 2019)

Poiché le innovazioni mediche renderanno disponibili nuovi trattamenti che impiegheranno materiali abiotici, i microrganismi si adatteranno a questo ambiente e questo causerà la comparsa di nuovi tipi di ICA.

Oltre a fattori medici come l'uso di antibiotici, l'igiene delle mani, ecc, dobbiamo considerare altri fattori, che hanno una grande influenza e sono determinati dalle strutture dei nostri sistemi sanitari. Gli ambienti e le superfici possono essere contaminate da ceppi batterici persistenti e a loro volta (tramite le mani e gli strumenti) colonizzare l'organismo dei pazienti.

Le persone inoltre si spostano tra reparti e sedi ospedaliere, RSA, ambulatori. Nessuno viaggia da solo, e se questa persona ospita una flora batterica con caratteristiche di antibiotico - resistenza, contribuisce a diffondere il problema.

Efficaci azioni di Infection Prevention and Control (IPC) sono fondamentali per limitare la diffusione di patogeni multi-resistenti e in particolare: CRE (enterobatteri resistenti ai carbapenemi); CPE (enterobatteri produttori di carbapenemasi); CRAB (*Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi); CRPsA (*Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi) (WHO, 2017).

I risultati delle indagini microbiologiche ed epidemiologiche mostrano che la dinamica di trasmissione di patogeni nosocomiali non è esclusivamente suscettibile di misure di prevenzione delle ICA. La loro estensione dipende dalla configurazione del network sanitario sottostante, nel cui ambito avvengono gli spostamenti dei pazienti. La tendenza alla centralizzazione di varie tipologie di pazienti favorisce la diffusione di patogeni nosocomiali e deve essere considerata nella valutazione dell'occorrenza delle ICA, in particolare quelle sostenute da patogeni multi resistenti (Ciccolini et al, 2013).

Gli interventi di sanità pubblica per controllare l'attuale epidemia di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi si basano su una comprensione completa dei suoi spostamenti. Oltre la metà degli ospedali che hanno fornito isolati carbapenemasi positivi hanno probabilmente subito la trasmissione intraospedaliera, tuttavia un recente studio multicentrico europeo ha dimostrato che la diffusione interospedaliera è molto più frequente all'interno dei paesi, piuttosto che tra i paesi (David et al, 2019).

Torniamo a focalizzarci sull'*ospite* dei patogeni multiresistenti, cioè sul malato. Esiste la possibilità che il microbiota, per esempio, di un diabetico sia spostato verso una certa composizione batterica, forse indipendente dal suo assetto di base (Patterson et al, 2016). La malattia diventa predominante rispetto all'impronta individuale, nel determinare il microbiota? O anche qui c'è la *mia* malattia e la *tua* malattia? Almeno ci sarà qualcosa in comune, come sono in comune le nostre glicemie alterate? La

maggior disponibilità di glucosio crea alleanze batteriche tipiche: identificheremo microbiota particolari associati a particolari malattie? Saremo in grado di correggerli? La *bioremediation* nota in ecologia potrà essere applicata in medicina? (Durack e Lynch, 2019).

In altre parole, un approccio sistemico, che considera la persona malata (che, come l'ornitorinco, ha ristretti margini di adattabilità) *con* i suoi batteri, *in* un ambiente con determinate caratteristiche, ci aiuterà a comprendere e a gestire le attuali e le future espressioni dell'antimicrobico-resistenza?

“Il minimo battito d'ali di una farfalla può provocare un uragano dall'altra parte del mondo” (The Butterfly Effect, 2004): è questo il risultato di un approccio non sistemico, e quindi non comprensivo dell'insieme in cui gli effetti di una data azione si ripercuotono. Conoscere ed imparare, prima di intervenire, unire le conoscenze per costruire un modello significativo eificante, dove il cesello val più del martello, immaginare un modello dinamico dove si possa rigenerare l'ambiente depauperato per questo ornitorinco, fragile ed incredibile, unico come ogni individuo.

BIBLIOGRAFIA

- Cavicchi I. Stati generali della professione medica: le 100 tesi per discutere il medico del futuro I contributi della commissione stati generali Muzzetto, Benato, Comandè, Panti, Leoni. 2018, FNOMCeO: <https://www.omceopr.it/wp-content/uploads/2019/02/Stati-Generali-della-professione-medica-Le-100-tesi-per-discutere-il-medico-del-futuro.pdf>
- Ciccolini M, Donker T, Köck R, Mielke M, Hendrix R, Jurke A, Rahamat-Langendoen J, Becker K, Niesters HG, Grundmann H, Friedrich AW. Infection prevention in a connected world: the case for a regional approach. *Int J Med Microbiol.* 2013 Aug;303(6-7):380-7. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.003. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23499307.
- David S, Reuter S, Harris SR, Glasner C, Feltwell T, Argimon S, Abudahab K, Goater R, Giani T, Errico G, Aspbury M, Sjunnebo S; EuSCAPE Working Group; ESGEM Study Group, Feil EJ, Rossolini GM, Aanensen DM, Grundmann H. Epidemic of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol.* 2019 Nov;4(11):1919-1929. doi: 10.1038/s41564-019-0492-8. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31358985; PMCID: PMC7244338. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med.* 2019 Jan 7;216(1):20-40. doi: 10.1084/jem.20180448. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30322864; PMCID: PMC6314516.
- Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr.* 2019 Feb;169(Suppl 1):25-30. doi: 10.1007/s10354-018-0676-5. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623278; PMCID: PMC6373234
- Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J.* 2016 May;92(1087):286-300. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133285. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26912499.
- Rider EA, Gilligan MC, Osterberg LG, Litzelman DK, Plews-Ogan M, Weil AB, Dunne DW, Hafler JP, May NB, Derse AR, Frankel RM, Branch WT Jr. Healthcare at the Crossroads: The Need to Shape an Organizational Culture of Humanistic Teaching and Practice. *J Gen Intern Med.* 2018 Jul;33(7):1092-1099. doi: 10.1007/s11606-018-4470-2. Epub 2018 May 8. PMID: 29740787; PMCID: PMC6025655.
- Senge P. La quinta disciplina: l'arte e la pratica dell'apprendimento organizzativo. Ed Italiana 2019 Editoriale scientifica. I ed. 1990, *The Fifth Discipline: The Art and Practice of the Learning Organization.*
- Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):941-950. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30003-X. PMID: 28271845.
- World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-

resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva (2017). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259462/9789241550178-eng.pdf;jsessionid=292FA4ED97889C2001E78F6E59F83790?sequence=1>



CAPITOLO 2

**L'IMPIEGO DEL SOFTWARE
WHONET-SATSCAN
PER L'IDENTIFICAZIONE DI CLUSTER
DI BATTERI MULTI-RESISTENTI.
NUOVE FRONTIERE NELLA
SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-
RESISTENZA**

2. L'IMPIEGO DEL SOFTWARE WHONET-SATSCAN PER L'IDENTIFICAZIONE DI CLUSTER DI BATTERI MULTIRESISTENTI. NUOVE FRONTIERE NELLA SORVEGLIANZA DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

2.1 INTRODUZIONE

L'antibiotico-resistenza è universalmente considerata una minaccia crescente per la sanità pubblica e globale, in grado di ostacolare l'efficacia della terapia delle malattie infettive batteriche e fungine. È pertanto necessaria l'implementazione di strategie efficaci volte a migliorare i sistemi attuali di sorveglianza, per colmarne le attuali lacune causate dall'assenza di tecniche standardizzate per la raccolta dei dati e dalla loro mancata condivisione.

Nonostante molteplici sforzi per l'armonizzazione e la centralizzazione dei dati, l'assenza di standardizzazione e la scarsa accessibilità costituiscono ancora oggi un problema su scala mondiale. I report di microbiologia rappresentano una risorsa importante per la rilevazione della diffusione di agenti patogeni resistenti (e anche sensibili). Tuttavia, sono spesso sottoutilizzati non solo a livello ospedaliero locale, ma anche all'interno dei sistemi di sorveglianza nazionali o sovranazionale.

Con l'obiettivo di centralizzare e organizzare la sorveglianza europea della resistenza antimicrobica, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) coordina la rete europea di sorveglianza della resistenza antibiotica (EARS-Net), una rete di sistemi di sorveglianza nazionali. EARS-Net raccoglie dati di routine sull'antibiotico-resistenza da 28 Paesi dell'Unione Europea e due Paesi dell'Area Economica Europea (Norvegia e Islanda) provenienti da campioni di sangue e liquido cerebrospinale con isolamenti di almeno uno tra gli otto microrganismi considerati di interesse per la sanità pubblica (*organisms of public health concern*). L'introduzione di EARS-Net ha promosso la raccolta di dati su base regolare e ha ulteriormente evidenziato la necessità di una piattaforma standardizzata e condivisa. Al fine di rispondere a tale esigenza, il *WHO Collaborating Center for Surveillance of Antimicrobial Resistance* con sede a Boston (Stati Uniti), presso il *Brigham and Women's Hospital* e la *Harvard Medical School*, ha sviluppato il sistema WHONET. WHONET è un software gratuito, disponibile online, per la gestione e l'analisi dei dati microbiologici, caratterizzato da un particolare focus sui test di sensibilità antibiotica. L'inserimento dei dati avviene attraverso un formato standardizzato o tramite un software di conversione, chiamato

BacLink. Grazie all'inserimento automatizzato dei dati, alla capacità del software di gestirne grandi volumi e di generare rapidamente tendenze e modelli, WHONET è diventato il componente ufficiale di molti programmi di sorveglianza nazionali ed è ora impiegato come strumento di supporto in oltre 120 Stati membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Inoltre, WHONET ha incorporato il software gratuito SaTScan, sviluppato da Martin Kulldorff per la *Information Management Services, Inc.* e supportato dai *National Institutes of Health* statunitensi, per l'identificazione e il rilevamento del *clustering* di dati spaziali e temporali, utilizzando tecniche di scansione spaziale, temporale o spazio-temporale. L'algoritmo è progettato per valutare la distribuzione casuale o il *clustering* spazio-temporale delle infezioni e testarne la significatività statistica, e può essere impiegato per guidare la sorveglianza delle malattie infettive e dei loro determinanti geografici o spaziali, o per identificare prospettivamente focolai di epidemie. Il sistema WHONET-SaTScan consente infatti il rilevamento tempestivo di *clusters* di patogeni resistenti nello spazio e nel tempo per scopi di sorveglianza in tempo reale, facilitando quindi i processi di *outbreak investigation* su scala locale, regionale o nazionale. Il sistema permette altresì di studiare la trasmissione e la diffusione dei profili di resistenza tra diversi reparti di degenza all'interno della stessa struttura ospedaliera.

2.2 METODI

Nello studio in corso, il software WHONET-SaTScan viene applicato per la seconda volta all'interno del sistema di sorveglianza italiano e per la prima volta su scala regionale. In particolare, con la supervisione tecnica del *WHO Collaborating Center for Antimicrobial Resistance*, è stato organizzato un progetto di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Regionale di Sanità Toscana volto a raccogliere e analizzare i dati microbiologici disponibili provenienti da tutti i 42 ospedali della Regione Toscana nel periodo compreso tra il 2018 e il 2020. I dati vengono analizzati in WHONET-SaTScan impiegando il metodo prospettico simulato, al fine di rilevare *clusters* statisticamente significativi di batteri patogeni. I segnali di allerta generati da questo metodo sono successivamente confrontati con quelli generati dal sistema di sorveglianza tradizionale, al fine di valutare strategie di implementazione in tempo reale all'interno dei programmi di sorveglianza in essere.

I dati sono stati estratti dal database dell'Agenzia Regionale Sanitaria Toscana, utilizzando la data dell'esame di laboratorio come variabile principale e fissando limitazioni temporali (tra gennaio 2018 e dicembre 2020). Le variabili estratte includono l'ID paziente, il sesso, l'età, il microrganismo, l'ospedale di appartenenza, il laboratorio, il dipartimento, il reparto e il tipo di reparto, il numero di campione, la data

del campione, il tipo di campione, il numero di isolato, e i risultati del test di sensibilità a ciascun antibiotico, ulteriormente classificati qualitativamente come resistente (R), intermedio (I) e sensibile (S) sulla base ai risultati del test della concentrazione minima inibente (MIC), in linea con i *breakpoints* EUCAST. Il database viene quindi convertito in un formato compatibile con WHONET utilizzando il software BacLink. Durante la conversione, i risultati R e I vengono raggruppati come “non suscettibile” (NS) ai fini dell’analisi basata sul fenotipo di resistenza.

Lo strumento di identificazione dei *clusters* (SaTScan) integrato nel software WHONET viene utilizzato per identificare retrospettivamente i *clusters* di patogeni resistenti (e non) in tutti gli ospedali selezionati. SaTScan può identificare gruppi di casi in termini di distribuzioni esclusivamente spaziali, distribuzioni esclusivamente temporali o distribuzioni combinate spaziali e temporali. Per questa analisi, la variabile temporale è costituita dalla data del campione, mentre le variabili spaziali (o geografiche) includono una posizione specifica all’interno dell’ospedale, quale il reparto effettivo di appartenenza o un gruppo di reparti con caratteristiche assistenziali simili (tipo di reparto). Le variabili non spaziali sono rappresentate dal tipo di patogeno o dal profilo di resistenza, basato sui risultati dei test di sensibilità antibiotica. I *clusters* sono cioè identificati utilizzando le variabili categoriche “tipo di patogeno”, “profilo di resistenza”, “ospedale”, “reparto” e “tipo di reparto” e una combinazione di esse. Le tecniche di scansione di permutazione spazio-temporale sono utilizzate per la valutazione della significatività statistica dei *clusters*, che si ottiene attraverso il *Monte-Carlo maximum likelihood test*. È stata scelta una lunghezza massima del *cluster* di 60 giorni come valore soglia, corrispondente alla dimensione massima della finestra di scansione temporale per la generazione del segnale. La probabilità statistica dei segnali è determinata dall’intervallo di ricorrenza, che corrisponde all’inverso del *p value*, espresso in giorni, indicante il tempo durante il quale un segnale simile si verificherebbe solo per variazione casuale.

2.3 RISULTATI PRELIMINARI

Ad oggi, al fine di ottimizzare il software sulla base delle variabili a disposizione, è stata effettuata esclusivamente un’analisi preliminare su un campione di dati contenente tutti gli isolamenti di *E. coli* e *K. pneumoniae* dal 2018 al 2020 provenienti da pazienti ricoverati in reparti di Degenza ordinaria e di Rianimazione e Terapia Intensiva in 42 ospedali della Regione Toscana.

Complessivamente, sono stati analizzati 67.099 isolamenti provenienti da 19.810 pazienti di sesso femminile, 15.379 pazienti di sesso maschile, e 662 pazienti di sesso sconosciuto. La maggior parte dei pazienti aveva un’età superiore ai 65 anni (6.267

pazienti tra 65 e 74 anni di età; 10.483 tra 75 e 84; 8.698 di età superiore a 85 anni), seguiti da pazienti tra 55 e 64 anni (3.552), tra 45 e 54 anni (2.043), tra 35 e 44 (1.164), tra 25 e 34 (852) e tra 15 e 24 (417). Tra i pazienti in età pediatrica, 244 erano di età compresa tra 1 e 4 anni e 188 tra 5 e 14. La maggior parte degli isolamenti proveniva da urine (71.5%) o sangue (23.9%), seguiti da aspirato bronchiale (9.9%), tampone rettale (8.8%), tamponi orofaringei (4.0%), tamponi su ferita (4.0%), liquido peritoneale o endoaddominale (2.9%), espettorato (2.3%), tampone vaginale (2.0%), lavaggio broncoalveolare (1.5%), e tampone cutaneo (1.2%). Il 60% degli isolamenti era rappresentato da *E. coli* (n = 39.215) e il restante 40% da *K. pneumoniae* (n = 27.884).

L'impiego del software WHONET-SaTScan per l'identificazione di *clusters* è stato inizialmente ottimizzato usando gli antibiotici testati in oltre il 95% dei casi (amoxicillina/acido clavulanico, ceftazidime, meropenem, amikacina, gentamicina e ciprofloxacina). Il modello di permutazione spazio-temporale è stato applicato a ciascun ospedale a seconda del profilo di resistenza e del tipo di reparto di appartenenza, identificando *clusters* caratterizzati da un intervallo di ricorrenza superiore a 365 giorni (corrispondente a un p-valore ≤ 0.003) e formati da almeno 3 pazienti.

Su un totale di 16.747 isolamenti di *E. coli* nei primi cinque ospedali regionali per giornate di degenza, sono stati identificati 86 *clusters* della durata variabile da 1 a 120 giorni e composti da un numero di pazienti tra 3 a 52 (**Tabella 2.2.1**). La maggior parte dei *clusters* è stata rilevata nei reparti di Terapia intensiva (25) e di Medicina generale (20).

Nelle stesse strutture ospedaliere, su un totale di 13.492 isolamenti di *K. pneumoniae*, sono stati identificati 106 *clusters* della durata variabile da 1 a 139 giorni e composti da un numero di pazienti tra 3 e 155. La maggior parte dei *clusters* è stata identificata è stata rilevata nei reparti di Terapia intensiva (30), Medicina generale (19) e Chirurgia generale (12). La **Tabella 2.2.2** illustra i *clusters* di *K. pneumoniae* resistente al meropenem (unico carbapenemico incluso nell'analisi), stratificati per ospedale e ordinati per data di inizio. La **figura 2.2.1** indica un esempio di *cluster* di *K. pneumoniae* resistente a tutti gli antibiotici testati, identificato da SaTScan con il metodo di permutazione spazio-temporale.

2.4 LIMITAZIONI E CONCLUSIONI

L'analisi effettuata su dati di sorveglianza è caratterizzata inevitabilmente da alcune limitazioni strutturali. Possibili fonti di errore sistematico (*bias*) derivano dalla decisione individuale di ciascun paziente di accedere o meno ai servizi sanitari, la decisione dell'operatore sanitario di richiedere la raccolta di un campione biologico,

le attività di laboratorio per l'elaborazione del campione e la refertazione del risultato, e la qualità della performance dei test di antibiotico-resistenza. In generale, l'assenza di informazioni sulla storia clinica del paziente, sulla terapia farmacologica o sulla prognosi potrebbero evidenziare differenze nella completezza, nella qualità e nella rappresentatività dei risultati tra diverse strutture ospedaliere.

Il software WHONET-SaTScan costituisce tuttavia uno strumento flessibile e innovativo per l'identificazione di *clusters* da patogeni multi-resistenti. La sua applicazione non può limitarsi all'analisi retrospettiva di dati secondari, ma deve essere estesa e implementata in senso prospettico per consentirne l'uso in tempo reale e guidare tempestivamente le decisioni cliniche e di sanità pubblica.

Tabella 2.2.1 Clusters da E. coli identificati in reparti di degenza in cinque ospedali della Regione Toscana nel periodo 2018-2020. L'intervallo di ricorrenza equivale al reciproco del p-value. AMC = amoxicillina/acido clavulanico, AMK = amikacina, CAZ = ceftazidime, CIP = ciprofloxacina, GEN = gentamicina, MEM = meropenem

Data di inizio	Durata (giorni)	Reparto	Profilo di resistenza	Pazienti osservati	Pazienti attesi	Intervallo di ricorrenza (giorni)	P value
Ospedale A – 4.144 isolamenti							
2018							
Dicembre	21	Medicina Interna	AMC GEN AMK CIP	5	0.3	1.000	0,001
2019							
Gennaio	12	Neurochirurgia	AMC CIP	4	0.2	2.229	< 0,001
Febbraio	8	Terapia Intensiva	AMC CAZ GEN CIP	4	0.2	500	0,002
Febbraio	18	Neurochirurgia	Sensibile	6	0.7	1.411	0,001
Marzo	2	Malattie Infettive	AMC	3	0.1	690	0,001
Giugno	9	Cardiologia	AMC	4	0.2	435	0,002
Settembre	5	Unità Coronarica	AMC	3	0.1	855	0,001
Ottobre	28	Unità Coronarica	AMC CAZ GEN CIP	5	0.4	950	0,001
Novembre	4	Unità Coronarica	AMC CIP	3	0.0	5.097	< 0,001
Novembre	5	Unità Coronarica	Sensibile	4	0.1	72.936	< 0,001
2020							
Giugno	8	Medicina Interna	GEN CIP	4	0.2	435	0,002
Luglio	4	Unità Coronarica	Sensibile	5	0.3	526	0,002
Ottobre	39	Unità Coronarica	AMC GEN CIP	7	1.0	805	0,001
Novembre	8	Terapia Intensiva	AMC CAZ AMK CIP	4	0.2	833	0,001

Data di inizio	Durata (giorni)	Reparto	Profilo di resistenza	Pazienti osservati	Pazienti attesi	Intervallo di ricorrenza (giorni)	P value
Ospedale B – 6.372 isolamenti							
2018							
Febbraio	1	Ematologia	Sensibile	5	0.5	4.674	< 0,001
Marzo	1	Terapia Intensiva	AMC CAZ GEN CIP	3	0.1	435	0,002
Maggio	1	Geriatrics	CAZ CIP	3	0.1	556	0,002
Luglio	9	Geriatrics	AMC	6	0.5	1.307	0,001
Luglio	30	Terapia Intensiva	AMC	19	5.5	2.918	< 0,001
Agosto	26	Cardiologia	CIP	7	0.8	11.687	< 0,001
Ottobre	1	Ematologia	CIP	3	0.1	526	0,002
2019							
Febbraio	50	Neuroriabilitazione	AMC	12	2.5	1.175	0,001
Marzo	1	Chirurgia Generale	AMC CAZ GEN AMK CIP	3	0.1	370	0,003
Giugno	1	Urologia	CAZ CIP	3	0.0	70.098	< 0,001
Giugno	1	Malattie Infettive	AMC	3	0.0	33.589	< 0,001
Luglio	79	Neonatalogia	AMC CAZ GEN CIP	28	4.5		< 0,001
Agosto	1	Ematologia	CIP	3	0.1	455	0,002
Settembre	7	Terapia Intensiva	CAZ	3	0.1	1.000	0,001
Ottobre	1	Chirurgia Vascolare	CAZ CIP	3	0.0	44.284	< 0,001
Ottobre	66	Medicina Interna	Sensibile	52	25.4	73.100	< 0,001
Ottobre	5	Geriatrics	Sensibile	7	0.7	997	0,001
Novembre	5	Ortopedia e Traumatologia	AMC CAZ MEM GEN CIP	6	0.1		< 0,001
2020							
Febbraio	9	Unità Coronarica	Sensibile	4	0.2	935	0,001
Marzo	59	Oncoematologia pediatrica	AMC CAZ GEN CIP	8	1.0	849	0,001
Marzo	16	Chirurgia Generale	AMC CAZ GEN CIP	6	0.6	1.000	0,001
Settembre	1	Terapia Intensiva	AMC CAZ GEN CIP	3	0.1	556	0,002
Ottobre	8	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM GEN CIP	4	0.1	969	0,001
Ottobre	2	Chirurgia Generale	CAZ CIP	5	0.1	123.174	< 0,001
Novembre	6	Riabilitazione	CAZ	3	0.1	370	0,003

Data di inizio	Durata (giorni)	Reparto	Profilo di resistenza	Pazienti osservati	Pazienti attesi	Intervallo di ricorrenza (giorni)	P value
Ospedale C – 2.624 isolamenti							
2018							
Luglio	1	Medicina Interna	AMC CIP	3	0.1	400	0,003
Agosto	16	Terapia Intensiva	AMC CAZ CIP	4	0.2	1.766	0,001
Agosto	14	Terapia Intensiva	AMC	6	0.4	21.343	< 0,001
Settembre	24	Medicina Interna	AMC CAZ CIP	13	3.0	3.016	< 0,001
2019							
Febbraio	23	Terapia Intensiva Neonatale	AMC GEN CIP	4	0.3	909	0,001
Marzo	15	Terapia Intensiva	AMC CAZ	6	0.4	8.113	< 0,001
Aprile	21	Medicina Interna	AMC CAZ AMK CIP	7	0.6	8.943	< 0,001
Luglio	10	Medicina Interna	AMC	10	1.9	566	0,002
Ottobre	3	Geriatria	AMC CIP	4	0.1	1.800	0,001
Ottobre	20	Malattie Infettive	AMC CAZ GEN CIP	5	0.3	10.156	< 0,001
2020							
Maggio	4	Malattie Infettive	CAZ CIP	3	0.0	4.787	< 0,001
Novembre	23	Neurologia	AMC CAZ GEN CIP	3	0.1	909	0,001
Ospedale D – 1.679 isolamenti							
2018							
Aprile	10	Ematologia	Sensibile	3	0.2	667	0,001
Ottobre	5	Terapia Intensiva	CIP	4	0.2	888	0,001
Novembre	27	Terapia Intensiva	Sensibile	12	3.0	455	0,002
Dicembre	17	Ematologia	AMC	4	0.1	4.026	< 0,001
2019							
Gennaio	94	Unità Coronarica	Sensibile	20	2.9	55.570	< 0,001
Maggio	24	Unità Coronarica	AMC CIP	6	0.8	1.000	0,001
2020							
Agosto	15	Medicina Interna	AMC CAZ GEN CIP	7	0.8	1.783	0,001

Data di inizio	Durata (giorni)	Reparto	Profilo di resistenza	Pazienti osservati	Pazienti attesi	Intervallo di ricorrenza (giorni)	P value
Ospedale E – 1.928 isolamenti							
2018							
Marzo	4	Medicina Interna	GEN	3	0.2	1.000	0,001
Aprile	3	Medicina Interna	AMC CAZ AMK CIP	3	0.2	526	0,002
Maggio	2	Terapia Intensiva	CAZ CIP	3	0.1	23.423	< 0,001
Agosto	72	Medicina Interna	AMC	13	2.8	435	0,002
2019							
Marzo	3	Terapia Intensiva	AMC CAZ GEN CIP	3	0.1	3.319	< 0,001
Aprile	4	Chirurgia Generale	AMC	3	0.1	3.356	< 0,001
Aprile	28	Terapia Intensiva	AMC CIP	6	0.9	1.083	0,001
Maggio	5	Medicina Interna	AMC GEN	3	0.1	714	0,001
Dicembre	9	Medicina Interna	GEN CIP	4	0.1	5.092	< 0,001
2020							
Febbraio	23	Terapia Intensiva	CAZ CIP	6	0.5	3.675	< 0,001
Febbraio	73	Medicina Interna	AMC CAZ GEN AMK CIP	14	3.1	28.758	< 0,001
Marzo	120	Medicina Interna	AMK	22	3.7	32.357	< 0,001
Marzo	37	Terapia Intensiva	AMK	6	0.6	915	0,001
Marzo	25	Medicina Interna	AMC AMK	5	0.3	5.647	< 0,001
Marzo	56	Neurologia	AMK	6	0.8	1.169	0,001
Marzo	5	Terapia Intensiva	AMC CAZ GEN AMK CIP	3	0.0	17.176	< 0,001
Marzo	11	Medicina Interna	CAZ AMK CIP	4	0.1	10.358	< 0,001
Aprile	63	Terapia Intensiva	AMC CAZ AMK CIP	14	2.2		< 0,001
Aprile	62	Terapia Intensiva	CAZ AMK CIP	13	2.2		< 0,001
Aprile	54	Terapia Intensiva	AMC AMK	8	1.2	199.044	< 0,001
Aprile	40	Medicina Interna	AMK CIP	7	1.0	2.748	< 0,001
Maggio	56	Terapia Intensiva	AMK	12	2.7	740.706	< 0,001
Maggio	53	Medicina Interna	AMC CAZ AMK CIP	11	2.4	2.848	< 0,001
Giugno	8	Medicina Interna	AMC AMK CIP	3	0.0	3.659	< 0,001
Agosto	1	Chirurgia Generale	AMC AMK CIP	3	0.0	7.008	< 0,001
Ottobre	44	Terapia Intensiva	AMK	15	4.2	1.852	0,001
Ottobre	53	Terapia Intensiva	AMC AMK CIP	8	1.2	28.403	< 0,001
Novembre	4	Terapia Intensiva	GEN AMK	3	0.0	3.285	< 0,001

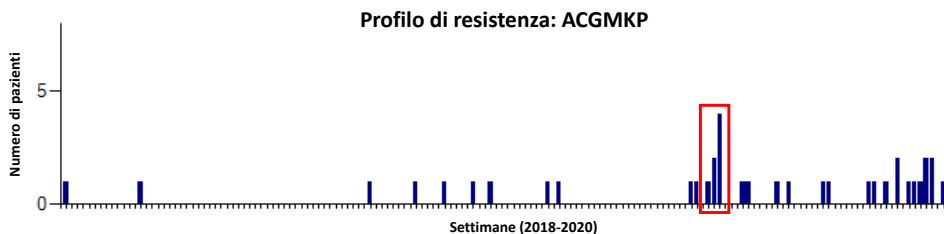
Tabella 2.2.2. Clusters da *K. pneumoniae* resistente a meropenem identificati in reparti di degenza in cinque ospedali della Regione Toscana nel periodo 2018-2020. Il numero di isolamenti indicato accanto struttura ospedaliera indica il numero complessivo di tutti gli isolamenti di *K. pneumoniae* a prescindere dal profilo di resistenza. L'intervallo di ricorrenza equivale al reciproco del p-value. AMC = amoxicillina/acido clavulanico, AMK = amikacina, CAZ = ceftazidime, CIP = ciprofloxacina, GEN = gentamicina, MEM = meropenem.

Data di inizio	Du-rata	Reparto	Profilo di resistenza	Pa-zienti osser-vati	Pa-zienti attesi	Intervallo di ricorrenza (giorni)	P value
Ospedale A – 2.753 isolamenti							
2018							
Novembre	17	Medicina Interna	AMC CAZ MEM GEN CIP	6	0.6	1.526	0,001
2020							
Marzo	18	Medicina Interna	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	8	0.6	231.863	< 0,001
Maggio	39	Medicina Interna	AMC CAZ MEM AMK CIP	11	1.4	108.839	< 0,001
Ospedale B – 7.882 isolamenti							
2018							
Aprile	13	Medicina Interna	AMC CAZ MEM CIP	6	0.6	1.941	0,001
Maggio	43	Chirurgia Generale	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	36	17.7	1.000	0,001
Giugno	17	Medicina Interna	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	14	3.2	81.806	< 0,001
Luglio	59	Neurochirurgia	AMC CAZ MEM AMK CIP	24	10.0	2.445	< 0,001
Luglio	65	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM AMK CIP	100	56.2	4.894	< 0,001
Settembre	4	Malattie Infettive	AMC CAZ MEM	3	0.1	556	0,002
Settembre	5	Urologia	AMC CAZ MEM CIP	3	0.1	435	0,002
Settembre	4	Malattie Infettive	AMC CAZ MEM GEN	3	0.0	1.687	0,001
Ottobre	17	Grandi Ustionati	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	7	0.5	15.241	< 0,001
Novembre	4	Grandi Ustionati	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	4	0.1	22.614	< 0,001
Novembre	49	Ortopedia e Traumatologia	AMC CAZ MEM AMK CIP	16	4.2	50.969	< 0,001
Novembre	29	Ortopedia e Traumatologia	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	7	0.9	5.094	< 0,001
Novembre	40	Neuroriabilitazione	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	9	1.6	909	0,001
Dicembre	72	Neuroriabilitazione	AMC CAZ MEM AMK CIP	23	6.3	1.091	0,001
Dicembre	137	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	143	41.2	32.715	< 0,001
2019							
Gennaio	3	Nefrologia	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	4	0.2	556	0,002
Febbraio	79	Medicina Interna	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	36	10.2	80.639	< 0,001
Maggio	72	Geriatria	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	25	6.6	9.412.472	< 0,001

Data di inizio	Durata	Reparto	Profilo di resistenza	Pa- zienti osser- vati	Pa- zienti attesi	Intervallo di ricorrenza (giorni)	P value
Giugno	138	Medicina Interna	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	109	28.3		< 0,001
Settembre	57	Grandi Ustionati	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	18	5.8	2.068	< 0,001
Settembre	39	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	68	40.0	1.912	0,001
Ottobre	65	Medicina Interna	AMC CAZ MEM AMK CIP	42	18.8	2.926	< 0,001
Novembre	40	Pneumologia	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	12	2.8	43.434	< 0,001
Novembre	1	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM	3	0.0	1.000	0,001
Novembre	92	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM AMK CIP	64	19.7	55.969	< 0,001
Dicembre	1	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM AMK CIP	6	0.5	526	0,002
2020							
Gennaio	35	Ematologia	AMC CAZ MEM CIP	6	0.5	18.970	< 0,001
Febbraio	8	Chirurgia Generale	AMC CAZ MEM CIP	24	0.8		< 0,001
Marzo	5	Nefrologia	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	8	0.4	2.254.893	< 0,001
Marzo	92	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM AMK CIP	155	39.8		< 0,001
Aprile	18	Medicina Interna	AMC CAZ MEM AMK CIP	17	5.2	2.983	< 0,001
Aprile	80	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	91	37.4	24.013	< 0,001
Maggio	9	Malattie Infettive	AMC CAZ MEM AMK CIP	6	0.3	10.910	< 0,001
Maggio	139	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM CIP	41	9.0	19.563	< 0,001
Giugno	24	Cardiochirurgia	AMC CAZ MEM AMK CIP	4	0.2	714	0,001
Giugno	61	Chirurgia Generale	AMC CAZ MEM AMK CIP	22	7.7	417	0,002
Luglio	57	Chirurgia Generale	AMC CAZ MEM CIP	30	10.5	29.572	< 0,001
Settembre	19	Medicina Interna	AMC CAZ MEM GEN CIP	5	0.4	1.174	0,001
Ottobre	1	Unità Coronarica	AMC CAZ MEM GEN CIP	4	0.0		< 0,001
Dicembre	1	Terapia Intensiva (Anestesia)	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	3	0.0	5.303	< 0,001
Ospedale C – 979 isolamenti							
2018							
Agosto	12	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM CIP	4	0.3	8.838	< 0,001
Ottobre	22	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM AMK CIP	5	0.6	1.000	0,001
2019							
Febbraio	50	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM GEN AMK CIP	9	2.0	4.090	< 0,001

Data di inizio	Durata	Reparto	Profilo di resistenza	Pa- zienti osser- vati	Pa- zienti attesi	Intervallo di ricorrenza (giorni)	P value
Ospedale D – 769 isolamenti							
2020							
Febbraio	34	Medicina Interna	AMC CAZ MEM AMK CIP	5	0.4	1.300	0,001
Settembre	4	Oncologia	AMC CAZ MEM CIP	4	0.1	9.595	< 0,001
Ospedale E – 1.109 isolamenti							
2018							
Ottobre	40	Medicina Interna	AMC CAZ MEM GEN CIP	6	0.8	4.772	< 0,001
2020							
Dicembre	9	Terapia Intensiva	AMC CAZ MEM AMK CIP	10	0.9		< 0,001

Figura 2.2.1. Cluster di *Klebsiella pneumoniae* resistente a tutti gli antibiotici inclusi nell'analisi, identificato da SaTScan, presso un reparto di Medicina Interna del Complesso Ospedaliero Careggi nel marzo 2020. A = amoxicillina/acido clavulanico, C = ceftazidime, G = gentamicina, K = amikacina, M = meropenem, P = ciprofloxacina



BIBLIOGRAFIA SELEZIONATA

- World Health Organization (WHO). WHONET Software. Geneva: WHO. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/whonetsoftware/en/>
- World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Geneva: WHO. ISBN: 978 92 4 156474 8.
- Stelling JM, O'Brien TF. Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. Clin Infect Dis. 1997 24(Suppl 1):S157-68. https://doi.org/10.1093/clinids/24.Supplement_1.S157 PMID: 8994799
- SaTScan - Software for the spatial, temporal, and space-time scan statistics. Available from: <http://www.satscan.org/>
- Kulldorff M. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. J R Stat Soc A.2001 164(1):61-72. <https://doi.org/10.1111/1467-985X.00186>
- Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assunção R, Mostashari F. A space-time permutation scan statistic for disease outbreak detection. PLoS Med. 2005 2(3):e59. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020059> PMID: 15719066.



CAPITOLO 3

L'EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI POLIMICROBICHE DEL TORRENTE CIRCOLATORIO (P_{BSI}) IN TOSCANA

3. L'EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI POLIMICROBICHE DEL TORRENTE CIRCOLATORIO (pBSI) IN TOSCANA

Le infezioni polimicrobiche del torrente circolatorio (pBSI) possono essere definite come infezioni nelle quali vengono isolati dalla stessa emocoltura due o più patogeni batterici e/o fungini la cui presenza sia considerata clinicamente significativa. In letteratura si trovano pochi dati che descrivono la epidemiologia delle pBSI e le caratteristiche dei pazienti coinvolti (F McKenzie, 2020; D Sutter, 2008; M Pammi, 2014; M Pavlaki, 2013). Dai pochi studi comparativi si evince che la mortalità per pBSI è all'incirca doppia di quella registrata per le batteriemie monomicrobiche (mBSI) e che le pBSI sono tipicamente nosocomiali ed associate ad una maggiore morbosità, durata dell'ospedalizzazione e costi più elevati (F McKenzie, 2020; D Sutter, 2008; M Pammi, 2014).

Lo scopo di questa analisi è quello di indagare, attraverso i dati raccolti attraverso il sistema di sorveglianza SMART, l'impatto delle pBSI nel territorio della regione Toscana. Per questo, sono stati retrospettivamente raccolti i dati microbiologici (isolamenti da *Acinetobacter spp.*, *Candida spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*) degli episodi di pBSI negli anni 2017-2018 ed associati ad alcuni dati demografici e clinici dei pazienti coinvolti.

Le caratteristiche analizzate dei pazienti con pBSI sono state comparate con quelle dei pazienti con mBSI, allo scopo di definire eventuali differenze sulla mortalità ad un anno dall'episodio.

Come si evince dalla **Tabella 2.3.1**, negli anni sorvegliati, su un totale di 10236 episodi di batteriemia, le pBSI sono state 628 (6.3%). Paragonando i pazienti con pBSI con quelli con mBSI, non si registrano differenze significative in termini di età e sesso, mentre l'indice di Charlson risulta più alto in un maggior numero di casi. I dati raccolti nel nostro territorio regionale confermano, in linea con quanto riportato in letteratura, un aumento, nei pazienti con pBSI, della durata media della degenza (da 21,3 a 28,3 giorni, $p < 0,001$) e della mortalità a 30 giorni (da 26,2% a 36,6%, $p < 0,001$). Per le pBSI batteriche la durata media della degenza è di 25,1 mentre per le mBSI sempre batteriche è di 20,1 ($p < 0,001$); per la mortalità a 30 giorni nel primo caso si ha un valore del 25% mentre nel secondo del 24,5% ($p < 0,001$).

Se si considerano le pBSI batteriche comprendenti i funghi la degenza media è di 41 giorni non statisticamente differente dalle infezioni monomicrobiche fungine che hanno un valore di 34 giorni ($p=0,811$). Per la mortalità a 30 giorni si osserva lo stesso fenomeno con percentuale pari al 43% in entrambi i gruppi ($p=0,931$)

Tra le pBSI *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ed il genere *Candida spp.* sono stati i microrganismi più rappresentati con le combinazioni più frequenti riportati in tabella 2.3.2 e 2.3.3. Quasi la metà delle pBSI (45.2%) era rappresentata dalla combinazione di un bacillo Gram-negativo (con *E. coli* come microrganismo più frequente) e un cocco Gram-positivo (con *E. faecium* come microrganismo più frequente), seguite dalla combinazione di due Gram-negativi (24.3% dei casi). Nel 20,8% dei casi, la pBSI era contribuita da un Gram-negativo e/o un Gram-positivo più un micete del genere *Candida spp.*

È interessante notare come le pBSI, quando è presente una *Candida spp.*, mostrino una maggiore mortalità e durata della degenza, nonostante l'indice di Charlson per questi pazienti non sia significativamente peggiore rispetto a quelli con pBSI senza la presenza di *Candida spp.*

Questo dato è confermato anche dall'analisi della curva Kaplan-Maier che mostra una peggiore sopravvivenza ad un anno per i pazienti con pBSI quando è presente una *Candida spp.* e, tra questi, una mortalità maggiore se la *Candida spp.* è in associazione ad un batterio Gram-positivo.

In conclusione, in questa prima sorveglianza Toscana delle pBSI, si evince come le pBSI siano associate ad una maggiore mortalità e morbosità rispetto alle mBSI e differiscano epidemiologicamente da queste con un ruolo importante della specie *E. faecium* (come frequenza) e del genere *Candida* (come impatto su mortalità e durata ospedalizzazione) come osservato in altri lavori (M Pammi, 2014; M Pavlaki, 2013; A Stephen, 2007).

Il reale significato di queste osservazioni e la valutazione dei possibili fattori di rischio associati alle pBSI e del possibile contributo di altri fattori, come la appropriatezza e la tempestività del trattamento antimicrobico, necessitano di ulteriori approfondimenti in studi appositamente strutturati.

Tabella 2.3.1. Batteriemie per tipologia e anno, Toscana 2017-2018

	2017			2018			Totale					
	Monomicrobiche	Polimicrobiche	Monomicrobiche	Polimicrobiche	Monomicrobiche	Polimicrobiche	Monomicrobiche	Polimicrobiche				
N	4219	289	5189	339	9408	628						
età (media)	71,3	[70,8-71,8]	71,7	[69,8-73,5]	71,1	[70,6-71,5]	70,5	[68,6-72,3]	56,6	[55,6-57,6]	57,6	[53,7-61,5]
sesto (%M)	56,4	[54,9-57,9]	57,8	[52,1-63,5]	56,8	[55,4-58,2]	57,4	[52,1-62,7]	71,1	[70,8-71,5]	71,0	[69,7-72,3]
Indice di Charlson (%)												
0	20,7	[19,5-22,0]	14,5	[10,9-19,1]	21,9	[20,8-23,0]	18,0	[14,3-22,5]	21,3	[20,5-22,2]	16,4	[13,7-19,5]
1	17,0	[15,9-18,2]	16,3	[12,4-21,0]	16,6	[15,6-17,6]	15,0	[11,6-19,3]	16,8	[16,0-17,5]	15,6	[13,0-18,7]
2+	62,3	[60,8-63,7]	69,2	[63,6-74,3]	61,5	[60,2-62,8]	67,0	[61,8-71,8]	61,9	[60,9-62,8]	68,0	[64,2-71,5]
durata della degenza (media)												
	21,3	[20,6-22,0]	30,4	[25,9-34,9]	21,4	[20,7-22,1]	26,5	[23,7-29,4]	21,3	[20,9-21,8]	28,3	[25,7-30,9]
mortalità a 30gg												
	27,6	[26,2-28,9]	37,4	[31,8-43,0]	25,1	[23,9-26,3]	36,0	[30,9-41,1]	26,2	[25,3-27,1]	36,6	[32,9-40,4]
mortalità ospedaliera												
	22,9	[21,7-24,2]	28,4	[23,2-33,6]	20,3	[19,2-21,4]	31,9	[26,9-36,8]	21,5	[20,7-22,3]	30,2	[26,7-33,9]
riammissioni a 30gg												
	22,1	[20,7-23,5]	19,3	[13,9-24,7]	20,4	[19,2-21,6]	16,5	[11,7-21,2]	21,1	[20,2-22,1]	17,8	[14,2-21,4]
% TI												
	27,1	[25,8-28,5]	40,1	[34,5-45,8]	25,0	[23,8-26,1]	35,4	[30,3-40,5]	25,9	[25,1-26,8]	37,6	[33,8-41,3]
% Area medica/intensiva												
	87,0	[86,0-88,0]	85,8	[81,3-89,4]	88,0	[87,0-88,8]	82,9	[78,5-86,5]	87,5	[86,8-88,1]	84,2	[81,1-86,9]
% Area chirurgica												
	13,0	[12,0-14,0]	14,2	[10,6-18,7]	12,0	[11,2-13,0]	17,1	[13,5-21,5]	12,5	[11,8-13,2]	15,8	[13,1-18,8]
% Ricoveri urgenti												
	85,7	[84,6-86,7]	84,8	[80,6-88,9]	86,9	[86,0-87,9]	79,6	[75,4-83,9]	86,4	[85,7-87,1]	82,0	[79,0-85,0]
Tempo dall'ammissione alla data del prelievo totali												
	9,1	[8,4-9,7]	14,1	[11,6-16,7]	9,4	[8,8-10,0]	15,0	[11,8-18,2]	9,2	[8,8-9,7]	14,6	[12,5-16,7]
% nosocomiali (dopo 48h dal ricovero)												
	44,6	[43,1-46,1]	59,2	[53,5-64,8]	42,6	[41,2-43,9]	56,3	[51,1-61,6]	43,5	[42,5-44,5]	57,6	[53,8-61,5]

Tabella 2.3.2 - Batteriemie polimicrobiche per tipologia, Toscana 2017-2018

	2017-2018								
	Candida spp. (totali)	Candida Gram+	Candida Gram-	Candide Gram+ Gram-	Gram +	Gram -	Gram+ Gram -	Monomicrobiche	Polimicrobiche
N	131	77	49	5	60	153	284	9408	628
sesto (%M)	53,5 [44,8-62,1]	53,9 [42,6-65,3]	52 [37,7-66,5]	60 [11,0-100]	66,1 [53,9-78,3]	55,6 [47,7-63,6]	58,7 [52,9-64,5]	56,6 [55,6-57,6]	57,6 [53,7-61,5]
Età media	70,4 [67,5-73,2]	73,2 [69,9-76,7]	65,3 [60,2-70,5]	75,2 [66,5-83,9]	71,6 [67,0-76,1]	70,9 [68,3-73,5]	71,2 [69,2-73,2]	71,1 [70,8-71,5]	71,0 [69,7-72,3]
Indice di Charlson (%)									
0	16 [10,4-23,4]	10,4 [5,2-19,6]	26,5 [15,9-40,8]	0 []	8,3 [3,5-18,7]	17,0 [11,8-23,8]	18,0 [13,9-22,9]	21,3 [20,5-22,2]	16,4 [13,7-19,5]
1	16 [10,7-23,4]	11,7 [6,1-21,1]	20,4 [11,2-34,2]	40 [8,1-93,4]	13,3 [6,8-24,6]	15,7 [10,7-22,4]	15,8 [12,0-20,6]	16,8 [16,0-17,5]	15,6 [13,0-18,7]
2+	68 [59,4-75,4]	77,9 [67,1-85,9]	53,1 [38,9-66,7]	60 [16,6-91,9]	78,4 [66,0-87,1]	67,3 [59,5-74,3]	66,2 [60,5-71,5]	61,9 [60,9-62,8]	68,0 [64,2-71,5]
durata della degenza (media)	41 [33,2-48,9]	34,9 [25,7-44,1]	52,7 [37,8-67,7]	21,6 [6,4-36,8]	21,1 [16,4-25,7]	27,8 [22,4-33,2]	24,3 [21,4-27,2]	21,3 [20,9-21,8]	28,3 [25,7-30,9]
mortalità a 30gg	43,5 [34,9-52,0]	44,2 [32,9-55,4]	44,9 [30,7-59,1]	20 [0-59,6]	38,3 [25,9-50,8]	26,1 [19,1-33,1]	37,8 [33,0-44,4]	26,2 [25,3-27,1]	36,6 [32,9-40,4]
mortalità ospedaliera	38,2 [29,8-46,5]	35,1 [24,2-45,9]	44,9 [30,7-59,1]	20 [0-59,6]	30 [18,2-41,7]	22,9 [16,2-29,6]	30,6 [25,3-36,0]	21,5 [20,7-22,3]	30,2 [26,7-33,9]
riammissioni a 30gg	12,3 [5,1-19,6]	10 [1,5-18,5]	18,5 [3,3-33,7]	0 []	33,3 [18,9-47,8]	15,2 [8,7-21,8]	18,3 [12,5-23,7]	21,1 [20,2-22,1]	17,8 [14,2-21,4]
Tempo dall'ammissione alla data del prelievo per infezioni senza precedente infezione monomicrobica	13,3 [10,2-16,5]	16,1 [11,1-21,1]	25,4 [18,7-32,0]	21,8 [0-50,0]	9,2 [5,9-12,5]	12,3 [7,5-17,0]	8,9 [7,3-10,6]	9,2 [8,8-9,7]	14,6 [12,5-16,7]
% nosocomiali (dopo 48h dal ricovero)	73,3 [65,7-81,0]	64,9 [54,1-75,8]	87,8 [78,4-97,1]	60 [11,5-100]	58,3 [45,7-70,9]	49,0 [41,1-57,0]	54,9 [49,1-60,7]	43,5 [42,5-44,5]	57,6 [53,8-61,5]

Tabella 2.3.3. Infezioni del torrente circolatorio, numero di infezioni per combinazioni di specie, Toscana 2017-2018

	GRAM +				GRAM -					
	Staphylococcus aureus	Enterococcus faecalis	Enterococcus faecium	Staphylococcus aureus	Streptococcus pneumoniae	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	Acinetobacter spp.	Candida spp.
Staphylococcus aureus	1733*									
Enterococcus faecalis	41	824*								
Enterococcus faecium	5	12	432*							
Streptococcus pneumoniae	2			255*						
Escherichia coli	27	64	27	5	3309*					
Klebsiella pneumoniae	12	30	16		74	1182*				
Pseudomonas aeruginosa	14	28	17		23	34	562*			
Acinetobacter spp.	7	13	2		3	15	4	273*		
Candida spp.	9	37	28		14	13	9	8	838*	

*infezioni monomicrobiche

Figura 2.3.1 . Sopravvivenza ad un anno per combinazioni di specie in pBSI, Toscana 2017-2018

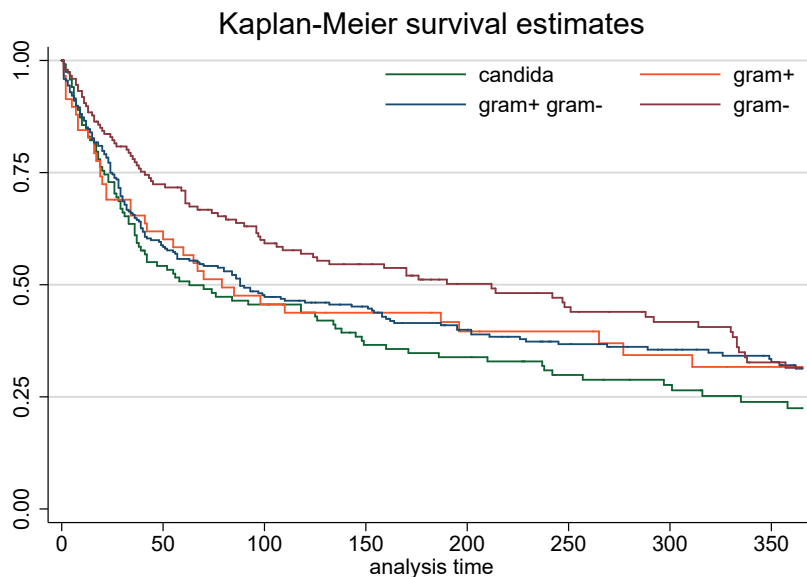
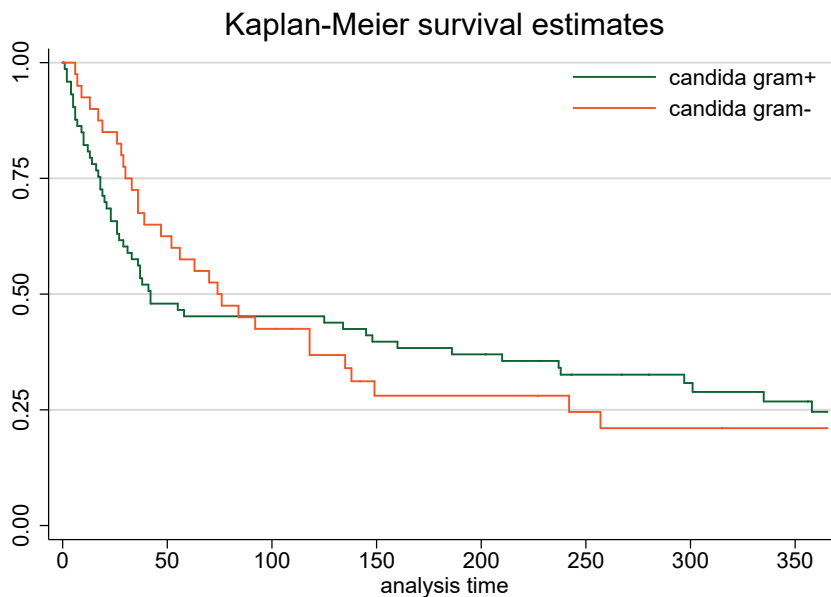


Figura 3.3.2. Sopravvivenza ad un anno per isolamenti con Candida spp. in pBSI, Toscana 2017-2018



BIBLIOGRAFIA

1. McKenzie FE: Case mortality in polymicrobial bloodstream infections. *J Clin Epidemiol.* 2006, 59 (7): 760-761.
2. Sutter D, Stagliano D, Braun L, Williams F, Arnold J, Ottolini M, et al. Polymicrobial bloodstream infection in pediatric patients: Risk factors, microbiology, and antimicrobial management. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:400–5.
3. Pammi, M., Zhong, D., Johnson, Y. *et al.* Polymicrobial bloodstream infections in the neonatal intensive care unit are associated with increased mortality: a case-control study. *BMC Infect Dis* **14**, 390 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-390>
4. Pavlaki M, Poulakou G, Drimousis P, Adamis G, Apostolidou E, Gatselis NK, Kritselis I, Mega A, Mylona V, Papatsoris A, Pappas A, Prekates A, Raftogiannis M, Rigaki K, Sereti K, Sinapidis D, Tsangaris I, Tzanetakou V, Veldekis D, Mandragos K, Giamarellou H, Dimopoulos G. Polymicrobial bloodstream infections: Epidemiology and impact on mortality. *J Glob Antimicrob Resist.* 2013 Dec;1(4):207-212. doi: 10.1016/j.jgar.2013.06.005. Epub 2013 Aug 6. PMID: 27873614.
5. Stephen A. Klotz, Brian S. Chasin, Barbara Powell, Nand K. Gaur, Peter N. Lipke, Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, Volume 59, Issue 4, 2007.



CAPITOLO 4

OSSERVAZIONE DELLE DINAMICHE DI DIFFUSIONE DI PATOGENI CRE-NDM IN TOSCANA TRA IL 2018 E IL 2020 ATTRAVERSO LA SOCIAL NETWORK ANALISYS

4. OSSERVAZIONE DELLE DINAMICHE DI DIFFUSIONE DI PATOGENI CRE-NDM IN TOSCANA TRA IL 2018 E IL 2020 ATTRAVERSO LA SOCIAL NETWORK ANALISYS

4.1 INTRODUZIONE

I patogeni CRE-NDM (Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* – produttori di New Delhi Metallo- beta-lattamasi) ha determinato tra il 2018 e il 2019 un outbreak infettivo in Toscana il cui andamento nel 2020 è descritto nel capitolo 4 della prima parte di questo documento (Tavoschi, 2020). Tali patogeni sono caratterizzati da una mutazione specifica e per questo identificabile rispetto alle altre *Enterobacteriaceae* favorendo così la possibilità di effettuare un tracciamento. A seguito con il decreto n. 17278/2019 la Regione Toscana ha intrapreso nel 2019 una serie di azioni mirate al contenimento della diffusione di questo patogeno che prevedono in particolare una sorveglianza all'ingresso in ospedale e in degenza di pazienti a rischio attraverso un programma di screening con tampone rettale. Inoltre la spessa delibera istituisce un database di raccolta dei dati su colonizzazioni e infezioni da CRE-NDM gestito da ARS Toscana attraverso una la scheda di indagine epidemiologica per caso di portatore di enterobatteri CRE/CPE (Carbapenemasi Producing *Enterobacteriaceae*).

Obiettivo di questa analisi è di analizzare i pattern di diffusione di questi patogeni tra ospedali e al loro interno, in Toscana dall'inizio dell'outbreak ad ora attraverso l'analisi delle reti sociali (*social network analysis*). Tale metodo nasce dall'ambito degli studi sociologici per l'analisi delle interazioni tra individui e guarda alle relazioni sociali dal punto di vista della teoria delle reti, sulla base della quale le relazioni sono rappresentabili da collegamenti (archi) tra individui (nodi) che possono essere mostrati attraverso grafi. Tale metodo è stato applicato anche ad altri ambiti e in particolare anche a quello relativo alle malattie infettive e recentemente allo studio della diffusione dell'infezione da SARS-Cov-2 (Christley RM,2005; Nagarajan K, 2020).

4.2 METODO

La popolazione in studio è dunque composta dalle persone che tra ottobre 2018 e dicembre 2020 sono state segnalate come infette o colonizzate da enterobatteri con meccanismo di resistenza NDM. Oggetto della segnalazione sono i casi di prima

positività microbiologica in batteriemia per CPE¹, ovvero i primi casi di infezione in materiale diverso da sangue e colonizzazione da **tampone rettale**, se non preceduta da batteriemia, per enterobatteri con meccanismo di resistenza NDM.

Considerando che tale batterio può colonizzare l'ospite per un periodo di svariati mesi (Ray MJ, 2018), anche prima e dopo la positività al tampone identificata all'ingresso in ospedale e che durante tale periodo la persona può essere veicolo di contagio, sono stati considerati tutti i ricoveri effettuati da questi pazienti nei sei mesi precedenti alla prima colonizzazione o infezioni e i ricoveri nei sei mesi successivi all'ultima colonizzazione o infezione. Sono stati quindi tracciati per ogni paziente tutti i trasferimenti di reparto, con data di ingresso ed uscita, per ogni ricovero effettuato nel periodo in studio. Di seguito con la parola ricovero si farà riferimento all'ospedalizzazione di un paziente in un singolo reparto. La popolazione in studio è data da 2956 eventi infettivi (2444 tamponi rettali, 322 emocolture, 190 altri materiali clinici) per un totale di 9929 ricoveri effettuati nel periodo in studio.

Attraverso la *Social Network Analysis* sono stati definiti due indici. Il **numero medio di contatti per ciascun reparto o ospedale** è stato definito come il rapporto tra il numero di contatti interni al reparto o ospedale e il numero di ricoveri effettuati. Per ogni ricovero in un reparto il numero di suoi contatti è dato dai ricoveri contemporaneamente presenti nella stessa struttura di persone che sono risultate infette o colonizzate successivamente a tale ricovero. Quando la media di contatti per ricovero è maggiore di 1, significa che, in media, in quel reparto o ospedale ogni persona positiva ha incontrato più persone successivamente risultate positive, e quindi in quel reparto vi sia un rischio più elevato di diffusione del batterio.

Il **numero di spostamenti tra coppie di reparti dello stesso ospedale e tra coppie di ospedali** sono definiti invece conteggiando i ricoveri successivi di ogni persona. Ad esempio, nel caso di una persona ricoverata a Careggi in Medicina Generale 1, poi in Medicina Generale 3 ed infine al San Jacopo in Medicina Generale 1, gli spostamenti conteggiati saranno 2 (da Careggi M.G. 1 a Careggi M.G. 3 e da Careggi M.G. 3 al San Jacopo M.G. 1).

Date le ipotesi relativamente al periodo di contagiosità di 12 mesi e la mancanza di informazioni su cronologia dell'infezione e fonti primarie di diffusione di seguito non potremo parlare di effettive trasmissioni o contagi tra individui ma di occasioni di contatti e frequenza di spostamenti.

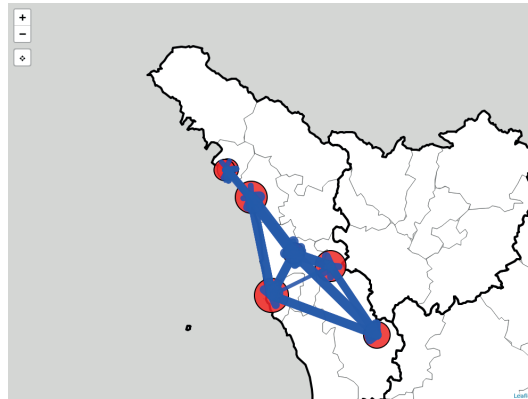
4.3 RISULTATI

L'epidemia da CRE-NDM in Toscana si è diffusa principalmente negli ospedali della Area Vasta Nord-Ovest (AVNO) (**Figura 2.4.1**). La media dei contatti nei

1 Questi dati confluiscono anche nella Sorveglianza Ministeriale e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)

pazienti ricoverati in queste strutture è pari a 3.5. Questo valore è molto inferiore nelle strutture delle altre Aree Vaste (AAVV) della regione (media di contatti pari a 0,4 e a 0,9 rispettivamente nelle Aree Vaste Centro e Sud-Est).

Figura 2.4.1. Mappa di ospedali e spostamenti con media contatti ≥ 1.5 e spostamenti tra reparti ≥ 10



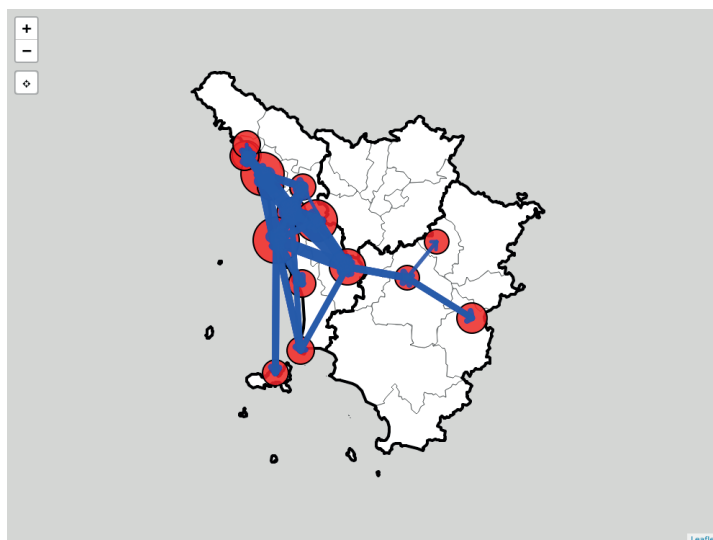
L'infezione da CRE-NDM è generalmente associata a pazienti immunodepressi o sottoposti ad un regime ospedaliero di alta intensità. Per questo motivo è verosimile che le principali epidemie orbitino intorno ad ospedali ad intensità medio-alta. Nel caso della regione Toscana i focolai epidemici di CRE-NDM si sono osservati prevalentemente nell'AVNO, con una diffusione orbitante intorno all'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana e agli ospedali di primo livello dell'Azienda Sanitaria Nord-Ovest.

In Toscana le tre Aree Vaste offrono ai propri residenti servizi ospedalieri che ricoprono la quasi totalità dei loro bisogni. Dunque la circolazione delle persone per ricoveri ospedalieri tra AAVV è limitata. A conferma si nota che i residenti in AVNO nel 2019 si sono ricoverati in ospedali fuori dalla loro area vasta solo per il 15,9%, principalmente in aziende ospedaliere universitarie (10.5%). Nella popolazione in studio la quota di spostamenti tra ricoveri che prevedono cambiamenti di Area Vasta è pari al 2% in Nord- Ovest e riguarda nel 45% dei casi spostamenti verso altre Aziende Ospedaliere e nel 32% spostamenti verso ospedali di primo livello. Le AAVV funzionano dunque (dal punto di vista delle dinamiche di rete) come "continenti" con confini che sembrano essere invalicabili per i pazienti e, conseguentemente per la diffusione del patogeno. Per questo l'epidemia da CRE-NDM non si è propagata "a macchia d'olio" in tutta la regione.

Episodi di circolazione del patogeno in altre zone della Toscana sono verosimilmente accadute con meccanismo "a salto" attraverso gli spostamenti di persone infette o

colonizzate in strutture di altre zone della regione, tipicamente in centri ad alta intensità di cure. Evidenza di questo è la diffusione dell'epidemia in alcune strutture localizzate nell'Area Vasta Sud-Est (Figura 2.4.2) dove l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese è stata destinazione dello spostamento di pazienti infetti o colonizzati dall'AOU Pisana e dalla struttura riabilitativa "Auxilium Vitae"; successivamente è stata il punto di partenza di spostamenti verso la Clinica di Riabilitazione Toscana di Terranuova Bracciolini (AR) e dell'Ospedale della Val di Chiana, dove nel periodo in studio si sono osservati alcuni casi di CRE-NDM.

Figura 2.4.2. Mappa di ospedali e spostamenti con media contatti $>=1$ e spostamenti tra reparti $>=5$



Utile alla spiegazione di questo fenomeno di diffusione e alla interpretazione della *network analysis* eseguita è l'impiego della "teoria dei 6 gradi di separazione" della quale si apprezzano frequenti esempi nelle dinamiche di popolazione attuali. Secondo tale ipotesi ciascuna persona può essere collegata a qualunque altra tramite una catena di conoscenze e relazioni che presenta pochi *intermediari* (nel nostro caso assimilabili a snodi di infezione).

Lo psicologo americano Stanley Milgram sottopose per la prima volta la teoria ad una "prova empirica" dimostrando che con pochissimi contatti un pacco postale poteva essere spedito da una parte all'altra del continente. Dopo la certificazione empirica, Milgram coniò la cosiddetta "teoria del mondo piccolo" secondo la quale nel mondo globalizzato la distanza tra le persone sia sempre più piccola mentre aumenti in maniera

inversamente proporzionale la rete dei contatti esistenti (tramite in social network Facebook, ad esempio, esistono ad oggi più di 70 miliardi di “amicizie” nel mondo).

Questa teoria può applicarsi anche al contesto di infezioni come le NDM, nelle quali si possono verificare “salti” del patogeno anche a grande distanza tramite snodi importanti all’interno dei quali l’infezione possa diffondersi. La *Social Network Analysis* realizzata mostra in effetti l’esistenza di snodi possibili di infezione che possano permettere al patogeno di diffondersi verosimilmente da aree a maggior prevalenza come l’Area Vasta Nord Ovest verso territori lontani come quelli della Valdichiana Senese appartenente all’Area Vasta Sud-Est attraverso lo snodo rappresentato da un ospedale ad alta intensità come “Le Scotte” di Siena.

Potrebbero quindi esistere dei percorsi “facilitati” e delle vie “privilegiate” tramite le quali la diffusione dei patogeni NDM potrebbe avvenire anche a grande distanza e senza uno spostamento progressivo. Ed è lecito aspettarsi che tali snodi di infezione orbitino intorno ai grandi ospedali.

Analizzando un fenomeno infettivo come quello dei patogeni NDM, per il quale la colonizzazione dura anche 12 mesi, non è mai possibile parlare in termini assoluti della cronologia dell’infezione e della fonte primaria di diffusione, ma osservando la Network Analysis realizzata abbiamo provato ad ipotizzare un percorso quanto più verosimile capace di condurre l’infezione nel territorio della Valdichiana Senese.

Grazie ai movimenti tra ospedali e ai contatti all’interno degli snodi principali, l’infezione da NDM, ha potuto spostarsi da un “continente” ad un altro nel giro di poco tempo e attraverso il coinvolgimento di poche persone. Questo sposa perfettamente la “teoria del mondo piccolo” di Milgram e il concetto di “sei gradi di separazione”.

BIBLIOGRAFIA

- Tavošchi Lara, Forni Silvia, Porretta Andrea, Righi Lorenzo, Pieralli Filippo, Menichetti Francesco, Falcone Marco, Gemignani Giulia, Sani Spartaco, Vivani Paola, Bellandi Tommaso, Tacconi Danilo, Turini Lucia, Toccafondi Giulio, Privitera Gaetano, Lopalco Pierluigi, Baggiani Angelo, Gemmi Fabrizio, Luchini Grazia, Petrillo Maurizio, Roti Lorenzo, Pezzotti Patrizio, Pantosti Annalisa, Iannazzo Stefania, Mechi Maria Teresa, Rossolini Gian Maria, 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;25(6):pii=2000085. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000085>
- Decreto n. 17278/2019 Indicazioni operative per il controllo della trasmissione di enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) produttori di carbapenemasi (CPE)
- Christley RM, Pinchbeck GL, Bowers RG, Clancy D, French NP, Bennett R, Turner J. Infection in social networks: using network analysis to identify high-risk individuals. *Am J Epidemiol.* 2005 Nov 15;162(10):1024-31. doi: 10.1093/aje/kwi308. Epub 2005 Sep 21. PMID: 16177140.
- Nagarajan, Karikalan, et al. "Social network analysis methods for exploring SARS-CoV-2 contact tracing data." *BMC medical research methodology* 20.1 (2020): 1-10.
- Ray MJ, Lin MY, Tang AS, Arwady MA, Lavin MA, Runningdeer E, Jovanov D, Trick WE. Regional Spread of an Outbreak of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Through an Ego Network of Healthcare Facilities. *Clin Infect Dis.* 2018 Jul 18;67(3):407-410. doi: 10.1093/cid/ciy084. PMID: 29415264.

