VOLUME 2

LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI NELL'ERA DELL'ANTIMICROBICO-RESISTENZA



ADVANCED meeting solutions

TESTO DIGITALE MULTI-SOCIETARIO

LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI NELL'ERA DELL'ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Responsabile scientifico
Massimo Sartelli

Autori:
Daniela Accorgi, Antonella Agodi, Roberto Albertini, Samir Al Moghazi, Antonio Anastasia, César Anleu, Alberto Antonelli, Luca Arnoldo, Fabio Arena, Ilaria Baccani, Martina Barchitta, Simona Barnini, Stefano Bartoli, Ilaria Bernotti, Luca Bertolaccini, Costanza Bertoni, Etrusca Brogi, Marina Busetti, Annalisa Campomori, Laura Cancian, Alessandro Capone, Ahimsa Carissimi, Elena Carrara, AngeloAntonio Carrieri, Beatrice Casini, Antonio Cascio, Giorgia Casti, Tommaso Castrucci, Fausto Catena, Laura Cavazzuti, Piera Ceschi, Francesca Chiara, Stefania Cicalini, Federico Coccolini, Beatrice Conte, Marco Coppi, Raffaella Coppola, Francesco Cortese, Camilla Cremonini, Monica Cricca, Maria Luisa Cristina, Federica D'Agostino, Lidia Dalfino, Fortunato D'Ancona, Giulia De Angelis, Giovanni Delogu, Alessandra De Palma, Maria Grazia Deriu, Valentina Di Palma, Vincenzo Di Pilato, Daniele Donati, Chiara Dupont, Elisa Fabbri, Giulia Fadda, Marco Falcone, Chiara Fanelli, Massimo Fantoni, Giuliana Favara, Alice Ferraresi, Domitilla Foghetti, Francesco Forfori, Carlo Gagliotti, Valentina Galfo, Lorenzo Gambitta, Amalia Garlotti, Silvana Gastaldi, Irene Gatta, Giulia Gatti, Milo Gatti, Francesca Gavaruzzi, Giulia Gaverbi, Fabrizio Gemmi, Lorenzo Ghiadoni, Guido Granata, Giulia Ianni, Chiara Iaria, Ada Iezzi, Francesco M. Labricciosa, Carlo Livini, Agnese Lucesoli, Roberta Magnano San Lio, Alberto Enrico Maraolo, Anna Maria Marata, Nicol Marcatelli, Roberta Marra, Andrea Maugeri, Daniele Mengato, Marianna Meschiari, Roberta Monzani, Maria Luisa Moro, Matteo Moro, Rita Murri, Alice Nicolosi, Gianluca Ottria,' Daniela Pasero, Cesira Pasquarella, Andrea Patroni, Miriam Palmieri, Angelo Pan, Giuseppe Paviglianiti, Nicola Petrosillo, Biagio Picardi, Fabio Pieraccini, Luca Pipitò, Giuseppe Pipitone, Mauro Pittiruti, Brunella Posteraro, Annibale Raglio, Enrico Ricchizzi, Giancarlo Ripabelli, Caterina Rizzo, Andrea Rocchetti, Emanuele Rocchi, Lucia Rossi, Simone Rossi Del Monte, Stefano Rossi, Michela Sabbatucci, Alessia Salvador, Emanuela Omodeo Salè, Vittorio Sambri, Michela Lucia Sammarco, Maurizio Sanguinetti, Giusy Santoro, Massimo Sartelli, Marina Sartini, Ludovica Savegnago, Giancarlo Scoppettuolo, Eleonora Serra, Elisa Schinca, Aira Sciarra, Giulio Shah, Andrea Siani, Maria Sidoti, Maria Chiara Silvani, Nicola Silvestrini, Walter Siquini, Alfonso Sollami, Elena Sora, Stefania Stefani, Stefano Stracquadanio, Manuela Tamburro, Giusy Tiseo, Riccardo Torelli, Carlo Torti, Cristian Tranà, Silvia Trifirò, Francesco Venneri, Bruno Viaggi, Francesca Vivaldi, Giuseppe Zocco, Alessia Zoncada.

Il testo è scaricabile gratuitamente da tutti i professionisti della sanità interessati ad approfondire i concetti di prevenzione e controllo delle infezioni nell'era dell'antimicrobico-resistenza. Gli autori conservano integralmente il *copyright* del proprio contributo, concedendo all'editore una licenza non esclusiva per la distribuzione dell'opera. Tutti gli utenti sono autorizzati a consultare, scaricare e condividere il contenuto per finalità non commerciali, nel rispetto dell'integrità dell'opera e con obbligo di citazione della fonte.

ISBN: 9788894379983
Pubblicato online il 15 dicembre 2025

ADVANCED meeting solutions

SIMPIOS

Con il patrocinio di

Sifact
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA CLINICA E TERAPIA

SIFO
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie

SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

SItI
RERUM COGNOSCERE CAUSAS
SOCIETÀ ITALIANA DI IGIENE
Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

AMCLI
associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

SIM
SOCIETÀ ITALIANA DI MICROBIOLOGIA

SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA
FONDATA A ROMA NEL 1882

Premessa

La prevenzione e il controllo delle infezioni rappresentano oggi, più che mai, una priorità strategica per i sistemi sanitari nazionali e internazionali. L'incremento costante dell'antimicrobico-resistenza, riconosciuta dalle principali istituzioni sanitarie mondiali come una delle minacce più rilevanti per la salute pubblica, richiede un impegno collettivo, strutturato e continuativo. In questo scenario complesso, caratterizzato da dinamiche epidemiologiche in rapida evoluzione, dall'introduzione di tecnologie avanzate e dalla crescente interconnessione tra i diversi *setting* assistenziali, nessuna professione può operare in modo isolato. La sicurezza delle cure richiede, al contrario, un approccio sistemico che integri conoscenze, ruoli e responsabilità differenti, orientandoli verso obiettivi comuni.
Il presente testo si propone di offrire una visione condivisa, aggiornata e scientificamente fondata dei principi e delle pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni. Esso intende fungere da riferimento per i professionisti sanitari del nostro Paese, promuovendo un linguaggio comune, favorendo il confronto multidisciplinare e sostenendo la diffusione di una cultura della sicurezza capace di superare i tradizionali confini professionali.
Affrontare la complessità delle infezioni correlate all'assistenza e prepararsi alle sfide emergenti richiede, infatti, una piena integrazione tra competenze diverse, unite da obiettivi comuni e responsabilità condivise. In questa prospettiva, il testo rappresenta un punto di partenza per consolidare e rafforzare quella rete di professionalità, conoscenze e collaborazione che costituisce il fondamento di un sistema sanitario moderno, resiliente e orientato alla tutela della salute pubblica.

Massimo Sartelli
Presidente della Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie (SIMPIOS)

Indice

Presentazione..... *X*

Volume 1

INFECTION PREVENTION AND CONTROL

Infection prevention and control* e *antimicrobial stewardship:
responsabilità per la sicurezza dei pazienti..... 2
Massimo Sartelli

1. **La multidisciplinarità nella prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza**..... 5
Maria Luisa Moro

2. **Gestione del rischio clinico e infezioni correlate all'assistenza.**..... 14
Francesco Venneri

3. **Epidemiologia e impatto delle infezioni correlate all'assistenza**..... 21
Giancarlo Ripabelli, Giusy Santoro, Michela Lucia Sammarco e Manuela Tamburro

4. **Componenti essenziali dei programmi di controllo delle**
infezioni correlate all'assistenza..... 30
Luca Arnoldo

5. **La prevenzione e il controllo delle infezioni nell'era dell'antimicrobico-resistenza.**..... 36
Daniele Donati, Guido Granata e Nicola Petrosillo

6. **Strategie di implementazione *dell'infection prevention and control* in ospedale**..... 45
Matteo Moro

7. **Antimicrobico-resistenza e infezioni correlate all'assistenza**..... 51
Fabrizio Gemmi e Simona Barnini

8. **Sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza. Perché e come**..... 61
Enrico Ricchizzi e Carlo Gagliotti

9. **Indicatori per i programmi di *infection prevention and control***..... 70
Antonella Agodi, Martina Barchitta, Giuliana Favara, Roberta Magnano San Lio e Andrea Maugeri

10. ***Infection prevention and control*: fattori umani, organizzativi e strutturali**..... 80
Federica D'Agostino e Valentina Di Palma

11. **Igiene delle mani**..... 88
Nicol Marcatelli, Maria Grazia Deriu, Irene Gatta, Costanza Bertoni e Annibale Raglio

12. **L'igiene ambientale nelle strutture sanitarie**..... 98
Beatrice Casini, Maria Sidoti e Beatrice Conte

13. **La valutazione e la gestione del rischio idrico (e aeraulico) nelle strutture assistenziali**..... 106
Maria Luisa Cristina, Gianluca Ottria, Marina Sartini, Elisa Schinca e Chiara Dupont

14. **Il ruolo dell'ingegnere nella prevenzione delle infezioni: competenze tecniche, responsabilità e sfide future**..... 117
Agnese Lucesoli

15. **Il rischio infettivo in sala operatoria**..... 124
Roberta Monzani

16. **Igiene dell'aria in sala operatoria**..... 129
Cesira Pasquarella e Roberto Albertini

17. **Prevenzione e gestione delle infezioni del sito chirurgico**..... 138
Francesco Cortese, Simone Rossi Del Monte, Biagio Picardi, Giulio Shah e Stefano Rossi

18. ***Screening*** **e decolonizzazione pre-intervento per prevenire le infezioni del sito chirurgico**..... 144
Luca Bertolaccini, Laura Cavazzuti, Elisa Fabbri e Alfonso Sollami

19. ***Infection prevention and control*** **in chirurgia protesica vascolare**..... 152
Giulia Ianni, Aira Sciarra, Tommaso Castrucci, Andrea Siani e Stefano Bartoli

20. **Un modello per l'implementazione della prevenzione delle infezioni del sito chirurgico**..... 162
Massimo Sartelli e Francesco M. Labricciosa

21. **ERAS® e** ***infection prevention and control***..... 172
Miriam Palmieri, AngeloAntonio Carrieri, Nicola Silvestrini e Walter Siquini

22. **La corretta gestione della ferita chirurgica**..... 178
Domitilla Foghetti

23. **Il chirurgo e il rischio infettivo**..... 186
Massimo Sartelli, Federico Coccolini, Cristian Tranà e Fausto Catena

24. **Prevenzione e gestione delle polmoniti associate a ventilatore**..... 191
Etrusca Brogi e Francesco Forfori

25. **Prevenzione e gestione delle infezioni associate a catetere venoso**..... 207
Giancarlo Scoppettuolo e Mauro Pittiruti

26. ***Infection prevention and control*** **in terapia intensiva**..... 219
Chiara Fanelli e Daniela Pasero

27. **Le infezioni delle vie urinarie associate a catetere: strategie di prevenzione**..... 230
Ludovica Savegnago

28. **Inquadramento epidemiologico, diagnosi e prevenzione delle infezioni da *Clostridioides difficile***..... 237
Andrea Patroni, Costanza Bertoni e Giulia Gaverbi

29. **Trattamento delle infezioni da *Clostridiodes difficile***..... 246
Giuseppe Pipitone, Guido Granata, Giuseppe Paviglianiti, Chiara Iaria e Alberto Enrico Maraolo

30. **La gestione dei pazienti colonizzati/infetti da microrganismi multiresistenti in ospedale**..... 258
Laura Cavazzuti, Amalia Garlotti ed Emanuele Rocchi

31. **Ruolo della genomica nello studio dei patogeni batterici responsabili di infezioni correlate all'assistenza**..... 267
Vincenzo Di Pilato

32. **Infezioni correlate all'assistenza e contenzioso medico-legale**..... 275
Alessandra De Palma

33. **L'intelligenza artificiale per la prevenzione e il controllo delle infezioni**..... 282
Caterina Rizzo

34. **Dal controllo delle infezioni correlate all'assistenza alla sostenibilità ambientale**..... 223
Daniela Accorgi

35. ***Infection prevention and control* nei contesti di conflitto: sfide e strategie**..... 303
Silvana Gastaldi

Volume 2

ANTIMICROBICO-RESISTENZA

36. **Approccio globale alla resistenza antimicrobica**..... 314
Stefano Stracquadanio, Alice Nicolosi e Stefania Stefani

37. ***Infection prevention and control* e antimicrobico-resistenza: la situazione Italiana**..... 320
Fortunato D'Ancona e Giulia Fadda

38. ***One Health* e antibiotico-resistenza: la prospettiva pediatrica**..... 328
Giorgia Casti, Ilaria Bernotti, César Anleu e Piera Ceschi

39. **Sfide per la sostenibilità del piano nazionale di contrasto alla resistenza antibiotica**..... 340
Michela Sabbatucci

40. **Meccanismi di resistenza agli antibiotici di rilevanza clinica** 354
Alberto Antonelli, Ilaria Baccani e Marco Coppi

41. **I microrganismi antibiotico-resistenti prioritari** 362
Elena Carrara

42. **I funghi multiresistenti** 367
Giulia De Angelis, Riccardo Torelli, Brunella Posteraro e Maurizio Sanguinetti

43. **Promuovere il cambiamento: il ruolo dell'*advocacy* nella lotta contro la resistenza antimicrobica** 377
Francesca Chiara e Francesco M. Labricciosa

44. **Antimicrobico-resistenza e cambiamento climatico** 387
Martina Barchitta, Andrea Maugeri, Giuliana Favara, Roberta Magnano San Lio e Antonella Agodi

45. **L'impatto dei conflitti armati nello sviluppo e nella diffusione dell'antimicrobico-resistenza** 396
Guido Granata, Daniele Donati, e Nicola Petrosillo

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

46. **La profilassi antibiotica perioperatoria** 405
Angelo Pan, Alice Ferraresi e Alessia Zoncada

47. **Principi per un corretto trattamento antibiotico** 413
Luca Pipitò, Antonio Anastasia e Antonio Cascio

48. **Aspetti farmacocinetici/farmacodinamici per l'ottimizzazione del trattamento** 425
Milo Gatti

49. **Come implementare l'*antimicrobial stewardship*** 433
Marianna Meschiari

50. ***Antimicrobial stewardship* nel paziente immunodepresso** 446
Samir Al Moghazi, Alessandro Capone, Francesca Gavaruzzi e Stefania Cicalini

51. **Indicatori per i programmi di *antimicrobial stewardship*** 458
Giusy Tiseo, Valentina Galfo e Marco Falcone

52. **La sinergia tra *infection prevention and control* e *antimicrobial stewardship*** 467
Raffaella Coppola e Massimo Sartelli

53. **Il controllo della fonte di infezione** 471
Federico Coccolini, Giuseppe Zocco e Camilla Cremonini

54. **L'*antimicrobial stewardship* in chirurgia** 477
Massimo Sartelli

55. **L'*antimicrobial stewardship* in terapia intensiva** 484
Lidia Dalfino e Bruno Viaggi

56. **L'*antimicrobial stewardship* in medicina d'emergenza-urgenza** 494
Silvia Trifirò, Giusy Tiseo, Marco Falcone e Lorenzo Ghiadoni

57. **Le nuove tecnologie in ausilio all'*antimicrobial stewardship* nell'era dell'antimicrobico-resistenza** 504
Rita Murri, Massimo Fantoni e Carlo Torti

58. **Leggere l'antibiogramma nell'era della resistenza antibiotica** 511
Fabio Arena

59. ***Fast microbiology*** 518
Monica Cricca, Giovanni Delogu, Giulia Gatti, Andrea Rocchetti e Vittorio Sambri

60. **Il controllo e la sorveglianza dei microrganismi resistenti** 527
Marina Busetti

61. **Il monitoraggio dell'uso degli antibiotici** 539
Lucia Rossi, Eleonora Serra, Anna Maria Marata, Annalisa Campomori e Fabio Pieraccini

62. **Principi di Farmacia Clinica applicati ai programmi di *antimicrobial stewardship*** 548
Maria Chiara Silvani, Daniele Mengato, Elena Sora, Laura Cancian e Alessia Salvador

63. **Farmacista SSN: competenze utili nell'*antimicrobial stewardship*** 558
Francesca Vivaldi, Ahimsa Carissimi, Lorenzo Gambitta, Carlo Livini e Roberta Marra

64. **Farmacista e *antimicrobial stewardship*: un'esperienza italiana di successo in un centro di alta specializzazione** 564
Emanuela Omodeo Salè e Ada Iezzi

Volume 2

Approccio globale alla resistenza antimicrobica

Stefano Stracquadanio[1,2], Alice Nicolosi[3] e Stefania Stefani[3]

[1] *Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Enna "Kore", Enna, Italia.*

[2] *Scuola di Specializzazione in Microbiologia e Virologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università di Catania, Catania, Italia.*

[3] *Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università di Catania, Catania, Italia.*

Introduzione

La resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta una delle sfide più urgenti per la salute pubblica del nostro tempo. La scoperta degli antibiotici a metà del XX secolo ha rivoluzionato la medicina e salvato innumerevoli vite; tuttavia, la comparsa e la diffusione di microrganismi resistenti minaccia oggi di invertire questi progressi [1]. L'AMR compromette la prevenzione e il trattamento delle malattie infettive, limitando l'efficacia delle terapie moderne e complicandone la gestione clinica [2,3].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato l'AMR un'emergenza sanitaria globale, invocando un'azione coordinata e multidisciplinare nell'ambito di una visione *One Health*, che riconosce l'interconnessione tra salute umana, animale e ambientale (Figura 1) [1,4].

L'evoluzione microbica e l'attività umana sono strettamente intrecciate, rendendo l'AMR una sfida sia biologica che sociale con conseguenze anche a livello economico e ambientale. I patogeni resistenti prosperano laddove le condizioni igieniche sono inadeguate, gli antibiotici vengono utilizzati in modo improprio e i sistemi di sorveglianza non riescono a rilevare tempestivamente i segnali di allarme. In questo senso, l'AMR riflette le disuguaglianze nell'accesso all'assistenza sanitaria, nelle infrastrutture e nella diffusione delle conoscenze e delle buone pratiche di salute pubblica.

La persistenza e la diffusione globale dei geni di resistenza sottolineano che l'AMR non è un problema locale, ma un fenomeno planetario, amplificato dalla globalizzazione, dal commercio e dalla mobilità umana. Comprendere la resistenza antimicrobica in questo più ampio contesto ecologico e politico è essenziale per sviluppare strategie di prevenzione che siano al contempo tecnicamente efficaci e socialmente sostenibili.



Figura 1. Approccio *One Health* alla resistenza antimicrobica: integrazione tra salute umana, animale, ambientale e strategie politiche di risposta. La figura illustra le dimensioni globali e multisettoriali della resistenza antimicrobica (AMR), evidenziando le interazioni tra salute umana, animale e ambientale, la diffusione mondiale e le principali criticità nelle politiche e nell'innovazione.

Diffusione globale e prospettiva *One Health*

La diffusione globale della resistenza agli antimicrobici riflette il movimento continuo e senza confini dei microrganismi attraverso barriere ecologiche e geopolitiche. I viaggi umani, il commercio internazionale di alimenti e bestiame, e il conseguente scambio facilitato di materiale genetico tramite plasmidi ed elementi mobili consentono alla resistenza di diffondersi a una velocità senza precedenti [9]. Un tempo confinati agli ospedali, gli organismi resistenti circolano oggi ampiamente nella comunità. *Escherichia coli* multiresistente (MDR), *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e *Enterobacterales* produttori

di carbapenemasi ne sono esempi emblematici. La colonizzazione asintomatica — in particolare nei viaggiatori di ritorno da regioni ad alta prevalenza — è emersa come un fattore critico ma spesso trascurato nella trasmissione.

L'approccio *One Health* offre una lente comprensiva attraverso cui comprendere e mitigare l'AMR [3,4,8]. Con esso riconosciamo che la salute umana non può essere protetta senza affrontare le dinamiche della resistenza negli animali e nell'ambiente. Ad esempio, l'MRSA comunemente associato al bestiame (ST398) ed *E. coli* produttore di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) ritrovato nel pollame illustrano come le pratiche agricole possano contribuire al trasferimento di ceppi resistenti all'uomo e, più in generale, alla colonizzazione umana [9]. La sorveglianza condotta su esseri umani, animali e ambienti mostra che la diffusione dei plasmidi è centrale nella trasmissione sia dei determinanti di resistenza sia di virulenza [8]. Il monitoraggio delle acque reflue ha rivelato che geni di resistenza come blaCTX-M e blaNDM circolano ampiamente nelle zone urbane, fungendo da indicatori della prevalenza di questi geni a livello comunitario [6,8].

Tuttavia, l'ambiente stesso deve essere considerato un *hotspot* dinamico e integrale dei geni di resistenza — un'interfaccia vasta e interconnessa in cui lo scambio microbico tra esseri umani, animali ed ecosistemi naturali avviene in modo continuo. Il monitoraggio sistematico delle matrici ambientali, come acque superficiali, sedimenti e suoli, insieme alla sorveglianza umana e veterinaria, è quindi indispensabile per cogliere il quadro completo dei percorsi di trasmissione dell'AMR e anticipare i rischi emergenti in una prospettiva veramente globale *One Health*.

Lezioni dall'Italia, dai Paesi occidentali e dai nuovi *hotspot* globali

L'area europea, e l'Italia insieme ad altri paesi dell'area mediterranea, rappresenta un caso di studio su come l'AMR possa radicarsi nonostante infrastrutture sanitarie avanzate [10]. In Italia, l'emergere di *Klebsiella pneumoniae* produttrice di KPC alla fine degli anni 2000 ha segnato l'inizio dell'endemicità della resistenza ai carbapenemi negli ospedali. Cloni ad alto rischio, come ST258 e ST512, si sono diffusi ampiamente tra le strutture sanitarie, facilitati da lacune nel controllo delle infezioni e dai trasferimenti di pazienti tra ospedali e strutture di lungodegenza [11]. Più recentemente, le *Enterobacterales* produttrici di NDM si sono diffusi, con alcuni ceppi resistenti anche agli antibiotici di ultima linea come il cefiderocol, sollevando preoccupazioni cliniche e di sanità pubblica significative [10,11].

Particolarmente preoccupante è l'aumento di *K. pneumoniae* ipervirulente (hvKp), nelle quali un'elevata virulenza si combina con la resistenza ai carbapenemi [12,13]. Questa convergenza, un tempo rara, è sempre più documentata in Europa, creando scenari in cui le infezioni acquisite in comunità possono diventare più gravi e difficili da trattare. Simili co-occorrenze di virulenza e resistenza sono state osservate anche in *E. coli* produttore di tossina Shiga (STEC), in cui geni ESBL, inclusi blaCTX-M, sono presenti insieme a determinanti di patogenicità, complicando la gestione e la terapia dei focolai [14].

Nei Paesi occidentali, *E. coli* e altre *Enterobacterales* portatrici di ESBL colonizzano comunemente sia individui sani che pazienti ospedalizzati. *S. aureus* — inclusi i cloni MRSA associati all'assistenza sanitaria (ST22), comunitari (USA300/ST8) e zootecnici (ST398) — rimane un importante colonizzatore con distribuzione geografica variabile. I sistemi di sorveglianza italiani, come l'AR-ISS (Sistema di Sorveglianza della Resistenza Antimicrobica dell'Istituto Superiore di Sanità), hanno sottolineato l'importanza di integrare i dati genomici con quelli epidemiologici per individuare e controllare i cloni emergenti.

Anche in questo caso, il monitoraggio ambientale rafforza la connessione *One Health*. Studi condotti in Italia hanno rilevato varianti di CTX-M, geni di carbapenemasi e beta-lattamasi

chimeriche nelle acque reflue e superficiali, illustrando come i geni di resistenza possano fluire dagli ospedali all'ambiente e potenzialmente ritornare nelle comunità [6,7].

In questo contesto, rafforzare il monitoraggio della colonizzazione batterica — sia negli ospedali che nella comunità — è cruciale per comprendere come l'AMR circoli ed evolva. Tuttavia, gli studi esistenti sono spesso frammentari, focalizzati su specie batteriche o determinanti di resistenza specifici, senza fornire una visione nazionale coerente. Inoltre, gli attuali sistemi di sorveglianza si basano principalmente sulla rilevazione di geni di resistenza già noti, rischiando così di trascurare varianti nuove o rare che potrebbero acquisire rapidamente rilevanza clinica.

Imparare dalle esperienze passate e presenti è quindi fondamentale. Dovremmo riflettere su quanto già accaduto in Italia — come la rapida diffusione dei ceppi produttori di KPC e la successiva comparsa di batteri portatori simultaneamente di più beta-lattamasi (ad esempio KPC e NDM, oppure NDM e OXA) — così come su ciò che accade in Paesi con popolazioni molto più numerose, come l'India, recentemente descritta da Nature come "una roccaforte dei superbatteri" [15]. Questi esempi ricordano che ciò che non conosciamo, non cerchiamo, non monitoriamo o scegliamo di ignorare può rapidamente aggravare la crisi dell'AMR. Affrontare la resistenza antimicrobica nei Paesi ad alto reddito richiede pertanto una *stewardship* ospedaliera estesa e condivisa, una *governance* ambientale efficace e una gestione sostenibile delle acque reflue. In ultima analisi, è necessaria una strategia di sorveglianza integrata e proiettata al futuro, in grado di tracciare i cambiamenti nella prevalenza e nella diversità dei geni AMR tra regioni, ospiti e nel tempo, per anticipare le minacce emergenti e fornire una comprensione adattiva e predittiva del panorama della resistenza.

Sfide irrisolte e criticità strategiche

Nonostante decenni di ricerca, permangono criticità nella risposta globale all'AMR. Le strategie attuali si concentrano spesso sulla riduzione dell'uso degli antibiotici, ma prestano scarsa attenzione ai meccanismi attraverso cui la resistenza si diffonde tra esseri umani, animali e ambiente. Mancano ancora modelli quantitativi solidi che integrino i diversi comparti, per cui le azioni di contrasto risultano frammentate e basate più sulla reazione che sulla prevenzione.

I fattori sociali e comportamentali sono spesso sottovalutati. I modelli di consumo degli antibiotici, le pratiche igienico-sanitarie e l'accesso alle cure sono influenzati da contesti culturali ed economici [2]. Integrare la microbiologia molecolare con le scienze sociali e l'economia è fondamentale per progettare interventi che si adattino ai comportamenti reali delle popolazioni.

Anche la *pipeline* di innovazione antibiotica rimane limitata dalla scarsa redditività degli antibiotici rispetto ad altri farmaci e da ostacoli normativi, evidenziando la necessità di incentivi quali i *"market entry rewards"*, i modelli di "delinkage" (che mirano a separare il profitto delle aziende farmaceutiche dal volume di antibiotici venduti) e le partnership pubblico–private.

Approcci alternativi — tra cui la terapia con batteriofagi, gli agenti anti-virulenza e la modulazione del microbioma — offrono prospettive promettenti, ma richiedono una rigorosa validazione clinica e un adeguato supporto regolatorio [16]. La vaccinazione si è dimostrata altamente efficace nel ridurre la circolazione di cloni resistenti di *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* [17], ma successi analoghi contro patogeni Gram-negativi ad elevata resistenza e virulenza, come *K. pneumoniae*, restano difficili da ottenere. Vincoli pratici, come l'individuazione dei gruppi ad alto rischio, ne hanno limitato l'applicazione, sebbene campagne più ampie potrebbero

teoricamente contribuire a ridurre la diffusione della resistenza.

Strategie ecologiche, come il trapianto di microbiota fecale e l'uso di probiotici, sono oggetto di studio per sostituire popolazioni microbiche resistenti e ripristinare la suscettibilità agli antibiotici all'interno del microbioma; tuttavia, la loro efficacia clinica non è ancora comprovata.

Nel complesso, gli elementi mancanti nella sfida all'AMR non sono solo scientifici, ma anche istituzionali e comportamentali: riguardano il modo in cui le società danno priorità all'innovazione, regolano l'uso degli antimicrobici e investono in misure preventive piuttosto che reattive.

Politiche e strategie di prevenzione nell'era AMR

Il controllo delle malattie infettive nell'era dell'AMR richiede politiche multilivello che combinino innovazione tecnologica con interventi strutturali e comportamentali. Le principali priorità strategiche includono:

- Sorveglianza genomica integrata nei settori umano, animale e ambientale, con condivisione in tempo reale dei dati e trasversalità dei sistemi.
- Rafforzamento della prevenzione e del controllo delle infezioni (IPC) nelle strutture sanitarie, attraverso *screening* sistematici dei pazienti ad alto rischio e protocolli rigorosi di igiene ambientale.
- Monitoraggio ambientale per limitare il rilascio di antibiotici e microrganismi resistenti.
- Innovamento dei processi di trattamento delle acque reflue, poiché le tecnologie attuali non garantiscono un controllo efficace dei microrganismi ad alto rischio di sviluppare e diffondere resistenza antimicrobica. [18].
- *Stewardship* antimicrobica armonizzata tra medicina umana e veterinaria, minimizzando l'uso non terapeutico degli antibiotici in agricoltura.
- Espansione dei programmi vaccinali per prevenire le infezioni e ridurre il consumo di antibiotici.
- Campagne di educazione e sensibilizzazione per modificare i comportamenti che alimentano l'uso improprio degli antibiotici.
- Ricerca su terapie alternative, comprese batteriofagi, immunoterapie e modulazione del microbioma.

L'attuazione delle politiche deve considerare l'equità globale. I Paesi a basso e medio reddito affrontano un onere sproporzionato di AMR a causa di risorse limitate per la sorveglianza e la *stewardship*. La cooperazione internazionale, attraverso quadri istituzionali come OMS, FAO (Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura) e WOAH (Organizzazione Mondiale per la Salute Animale), dovrebbe garantire che dati, diagnostica e interventi siano accessibili e appropriati al contesto locale. Le soluzioni alla crisi dell'AMR devono quindi essere coordinate a livello globale ma adattate alle realtà locali.

Conclusioni e *roadmap* politica

La resistenza antimicrobica è al tempo stesso un'inevitabilità ecologica e il riflesso di carenze politiche. L'obiettivo non è eliminare la resistenza — meta irraggiungibile — ma rallentarne la diffusione, ridurne l'impatto e preservare l'efficacia delle terapie esistenti. Raggiungere questo traguardo richiede un impegno politico duraturo, collaborazione intersettoriale e partecipazione sociale.

Le strategie di prevenzione devono andare oltre la semplice riduzione dell'uso degli antibiotici, includendo il rafforzamento del controllo delle infezioni, il miglioramento dell'igiene ambientale e la promozione dell'equità sanitaria. Una roadmap politica orientata al futuro dovrebbe privilegiare la rilevazione precoce, il contenimento e la resilienza, con investimenti in sorveglianza genomica, diagnostica rapida e

sistemi di dati integrati nell'ambito del paradigma *One Health*.

Incentivare la ricerca, la scoperta di nuovi antimicrobici e di terapie alternative, rafforzando al contempo le strutture di *governance* globale, è essenziale per garantire risposte coordinate ad una minaccia di così ampia portata.

In ultima analisi, affrontare l'AMR è un esercizio di lungimiranza collettiva, che richiede l'allineamento di scienza, politica e società per gestire in modo sostenibile l'evoluzione microbica. Il successo dipenderà dalla capacità di anticipare le minacce emergenti, progettare interventi adeguati al contesto e promuovere la cooperazione globale per salvaguardare la salute umana ed ecologica.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva. 2024. Disponibile online: https://www.qjsamr.org/docs/librarie-sprovider25/mspp-page/zero-draft-updated-gap-amr.pdf (accesso 4 novembre 2025).
2. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226.
3. Baquero F. Threats of antibiotic resistance: an obliged reappraisal. Int Microbiol. 2021;24:499–506.
4. United Nations Environment Programme. Bracing for Superbugs: Strengthening Environmental Action in the One Health Response to AMR. Nairobi: UNEP; 2023. Disponibile online: https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action (accesso 4 novembre 2025).
5. Holmes AH, et al. Understanding the mechanisms and drivers of AMR. Nat Rev Microbiol. 2016;14:150–160.
6. Al-Khalaifah H, et al. A One-Health Perspective of Antimicrobial Resistance (AMR): Human, Animals and Environmental Health. Life (Basel). 2025 Oct 13;15(10):1598.
7. Larsson DGJ, et al. Antibiotic resistance in the environment. Nat Rev Microbiol. 2022 May;20(5):257-269.
8. Hendriksen RS, et al. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. Nat Commun. 2019 Mar 8;10(1):1124.
9. EFSA & ECDC. EU Summary Report on AMR in Zoonotic and Indicator Bacteria from Humans, Animals and Food in 2022. EFSA J. 2024;22(2):e08309.
10. Tiseo G, et al. How I manage patients with New Delhi metallo-beta-lactamase and OXA-48-producing Enterobacterales infections: a practical approach. Curr Opin Infect Dis. 2025 Sep 27;38(6):588–97.
11. Conte V, et al. Molecular epidemiology of KPC-producing Klebsiella pneumoniae from invasive infections in Italy: increasing diversity with predominance of the ST512 clade II sublineage. J Antimicrob Chemother. 2016 Dec;71(12):3386-3391.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of hypervirulent Klebsiella pneumoniae ST23carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries. 17 March 2021. Stockholm; 2021. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-emergence-hypervirulent-klebsiella-pneumoniae-eu-eea (accesso 4 novembre 2025).
13. Lam MMC, et al. Convergence of virulence and MDR in a single plasmid vector in MDR Klebsiella pneumoniae ST15. J Antimicrob Chemother. 2019 May 1;74(5):1218-1222.
14. Valat C, et al. CTX-M-15 extended-spectrum β-lactamase in a shiga toxin-producing Escherichia coli isolate of serotype O111:H8. Appl Environ Microbiol. 2012 Feb;78(4):1308-9.
15. Iqbal S. Why India is a stronghold for superbugs. Nat India. 2024.
16. Marino A et al. Phage to ESKAPE: Personalizing Therapy for MDR Infections-A Comprehensive Clinical Review. Pathogens. 2025 Oct 7;14(10):1011.
17. Kumar CK, et al. Routine immunization against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B and antibiotic consumption in India: a dynamic modeling analysis. Lancet Reg Health Southeast Asia. 2024 Oct 16;31:100498.
18. Bonanno Ferraro G, et al. Characterisation of microbial communities and quantification of antibiotic resistance genes in Italian wastewater treatment plants using 16S rRNA sequencing and digital PCR. Sci Total Environ. 2024 Jul 10;933:173217.

Infection prevention and control e antimicrobico-resistenza: la situazione italiana

Fortunato D'Ancona[1] e Giulia Fadda[1]

[1] *Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia.*

Introduzione

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) e l'antimicrobico-resistenza (AMR) rappresentano una delle principali sfide per i sistemi sanitari contemporanei, con implicazioni cliniche, economiche e di sanità pubblica di notevole portata [1,2]. L'Italia si colloca tra i Paesi europei con i più elevati livelli di resistenza antimicrobica [3] e una rilevante incidenza di infezioni correlate all'assistenza sanitaria, fenomeni strettamente interconnessi che richiedono un approccio integrato e multidisciplinare [4].

La prevenzione e il controllo delle infezioni rappresentano pilastri fondamentali nella lotta contro l'AMR, poiché la riduzione dell'incidenza delle infezioni si traduce direttamente in una diminuzione del consumo di antibiotici e, conseguentemente, della pressione selettiva che favorisce l'emergenza e la diffusione di ceppi resistenti [5,6]. Le ICA, infatti, sono frequentemente sostenute da microrganismi multiresistenti, con percentuali di resistenza che in Italia superano significativamente la media europea per diversi patogeni [4]

La prevenzione e controllo delle infezioni e l'antibiotico-resistenza

L'importanza della prevenzione e del controllo delle infezioni nel contrasto all'AMR è riconosciuta a livello internazionale dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che, *nel Global Action Plan*, ha identificato il miglioramento della prevenzione e del controllo delle infezioni tra i cinque obiettivi strategici fondamentali per affrontare questa emergenza sanitaria globale [5]. Per descrivere la situazione italiana, verrà illustrata sinteticamente la situazione epidemiologica, seguita dalle strategie in atto per contrastare il fenomeno dell'AMR attraverso la prevenzione e il controllo delle infezioni.

Situazione epidemiologica in Italia

Infezioni correlate all'assistenza: dati di prevalenza e incidenza dallo studio PPS – ECDC e dallo studio HALT-ECDC

Gli studi di prevalenza rappresentano al momento la metodologia più utilizzata per

descrivere le infezioni correlate all'assistenza nel contesto delle strutture di ricovero per acuti e delle residenze sociosanitarie (RSA). In Italia, per monitorare il fenomeno, a livello nazionale vengono eseguiti rispettivamente secondo i protocolli ECDC PPS e HALT.

Nelle strutture di ricovero per acuti, le infezioni correlate all'assistenza in Italia presentano una prevalenza significativa, come evidenziato dai tre studi nazionali di prevalenza condotti secondo il protocollo dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [7]. Il primo studio nazionale, condotto nel 2011, rilevò una prevalenza del 6,3% tra i pazienti ospedalizzati con almeno una ICA; il secondo studio del 2016 documentò un incremento a 8,03%. Lo studio PPS-3, il più recente condotto in Italia nel novembre 2022, ha stimato la prevalenza media delle ICA in Italia al 9,8%, contro una stima europea del 6,8%. L'aumento rispetto allo studio precedente è attribuibile in gran parte all'inclusione delle infezioni da SARS-CoV-2 e al conteggio delle infezioni acquisite in una struttura residenziale assistenziale come causa del ricovero [4]. A tale proposito, l'ECDC ha fornito anche un dato di prevalenza pari all'8,1%, calcolato secondo un protocollo comparabile a quello della PPS 2016.

Le tipologie di ICA più frequentemente riportate nell'ultimo studio sono state: infezioni del basso tratto respiratorio (34%, di cui quasi la metà da COVID-19), batteriemie (18%), infezioni delle vie urinarie (17%) e infezioni del sito chirurgico (11%) [4].

I patogeni responsabili delle ICA includono prevalentemente *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, spesso caratterizzati da profili di multiresistenza; l'indice composito di AMR, ovvero la percentuale di isolati resistenti ai "marcatori di primo livello" di AMR per l'Italia, è del 40,0% contro il 21,8% della mediana dei paesi EU/EEA [4].

In sintesi, i dati indicano un andamento stabile o in lieve aumento, che deve essere interpretato come il bisogno di agire con maggiore vigore contro le ICA, poiché lo stesso studio ha stimato che ogni anno si verificano in Italia quasi 430.000 ICA, pari a circa il 10% di tutte le ICA nell'UE/EAA [4].

Lo studio HALT-4 rappresenta la più recente indagine europea sulle infezioni correlate all'assistenza (HAI) e sull'uso di antimicrobici nelle case di riposo, nelle residenze per anziani e nelle strutture di assistenza sociale. Condotto dall'ECDC tra il 2023 e il 2024, ha coinvolto 18 paesi europei [8]. La ricerca ha coinvolto complessivamente 61.045 residenti provenienti da 1.097 strutture europee, con l'Italia che ha contribuito con 3.587 residenti. In Italia, la prevalenza di HAI era del 3,0%, praticamente allineata alla media europea del 3,1%. Nel nostro paese, le infezioni respiratorie (RTI) rappresentavano il 44,2% di tutte le HAI, seguiti dalle infezioni del tratto urinario (UTI) con il 33,6%. Al contrario, in Europa, gli UTI erano la tipologia più frequente (34,3%), mentre le RTI rappresentavano solo il 27,3%. Allo stesso modo, le infezioni cutanee presentavano un'incidenza sensibilmente inferiore in Italia (10,6%) rispetto alla media europea (23,9%). Mentre a livello europeo la via orale degli antibiotici rappresentava il 90,2% delle prescrizioni, in Italia tale percentuale scendeva sensibilmente al 51,6%. In Italia, dove la prova di sensibilità antimicrobica (AST) era stata effettuata nel 100% dei microrganismi isolati, il 23,2% delle infezioni mostrava una resistenza ai marcatori AMR di primo livello, presente nel 23,2% dei ceppi testati a livello europeo [8].

Antibiotico-resistenza: sorveglianza nazionale AR-ISS

La sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS), coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, fornisce dati preoccupanti sulla diffusione dell'AMR in Italia, sebbene non si riferisca esclusivamente alle ICA [9]. Nel 2024, la sorveglianza ha coinvolto 210 laboratori distribuiti in tutte le 21 Regioni/Province autonome, con una copertura nazionale pari al 67,5% della popolazione ospedaliera [10].

Le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per gli otto patogeni sotto sorveglianza nel 2024 si mantengono elevate: tra i batteri Gram-positivi, *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA) ha mostrato una percentuale del 25,7%, in diminuzione rispetto al 26,6% del 2023, continuando un andamento favorevole iniziato negli anni precedenti. Per *Enterococcus faecium*, invece, si osserva un preoccupante aumento della resistenza alla vancomicina (VRE), passata dall'11,1% del 2015 al 34,9% nel 2024 [10].

Tra i batteri Gram-negativi, *E. coli* presenta una resistenza del 34,5% ai fluorochinoloni e del 27,7% alle cefalosporine di terza generazione. *K. pneumoniae* presenta percentuali particolarmente critiche: 52,9% di resistenza alle cefalosporine di terza generazione e 24% di resistenza ai carbapenemi. *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi si attesta al 13,8%, mentre *Acinetobacter* spp. resistente ai carbapenemi, pur mostrando una diminuzione dal 88,5% nel 2022 al 74,3% nel 2024, rimane a livelli estremamente elevati. Il confronto con i dati europei evidenzia come l'Italia presenti percentuali di resistenza superiori alla media dell'Unione Europea per la maggior parte delle combinazioni patogeno/antibiotico monitorate. Particolarmente critica è la situazione nelle regioni del centro e del sud Italia [10].

Batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)

Sebbene in AR-ISS sia monitorata la percentuale di isolati di *K. pneumoniae* ed *E. coli* resistenti ai carbapenemi, alla luce della rapida diffusione in Italia di tale resistenza, nel 2013 venne istituita la sorveglianza nazionale delle batteriemie da CRE, coordinata dall'ISS, che, a differenza di AR-ISS, coinvolge la sanità pubblica ed è esaustiva, ovvero copre l'intero territorio nazionale con la capacità di stimarne l'incidenza. Questa sorveglianza nel 2024 ha registrato un totale di 3.735 casi segnalati da 277 ospedali/ASL di 20 Regioni/Province autonome, con un tasso di incidenza standardizzato per età di 5,2 per 100.000 residenti. Il 95,4% delle batteriemie da CRE è dovuto a *K. pneumoniae*, con predominanza dell'enzima KPC (66,9% dei casi) [11].

L'incidenza mostra un gradiente geografico significativo: il Centro Italia presenta il tasso più elevato (6,4 per 100.000 residenti), seguito dal Sud e dalle Isole (6,3) e dal Nord (3,9). I pazienti coinvolti sono prevalentemente maschi (63,9%), nella fascia d'età 60-79 anni (51,6%), ospedalizzati (74,4%), con ricovero prevalente nei reparti di terapia intensiva (28,1%). L'origine presunta della batteriemia è stata attribuita principalmente alle infezioni delle vie urinarie (25,1%), alla presenza di catetere venoso centrale/periferico (18,5%), mentre nel 17,7% dei casi è stata riportata come primitiva [11].

Consumo di antibiotici

In Italia, il consumo degli antibiotici è monitorato dall'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA), che pubblica annualmente un rapporto dedicato che consente di verificare l'andamento e di trarre importanti indicazioni per le azioni di *antimicrobial stewardship*. Secondo il rapporto nazionale AIFA 2024 sull'uso degli antibiotici in Italia, il consumo totale di antibiotici, comprensivo del consumo pubblico e privato in ambito territoriale e di quello ospedaliero, è stato di 22,3 DDD (*Defined Daily Dose*; in italiano: "Dose Giornaliera Definita") per 1.000 abitanti al giorno, superiore del 10% rispetto alla media europea di 20,2 DDD [12].

Nel 2023, il Consiglio dell'Unione europea ha stabilito che l'Italia deve ridurre i consumi totali del 18% entro il 2030 rispetto ai livelli del 2019. Nel 2024, si è registrato un aumento dei consumi del 3% rispetto al 2019, dimostrando che siamo ancora lontani dall'obiettivo europeo [13].

Particolarmente preoccupante è il ricorso frequente a molecole ad ampio spettro, che comportano un rischio maggiore di indurre resistenze. Il rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro e quello di antibiotici a

spettro ristretto registrato in Italia, pari a 9,3, è tra i più elevati in Europa (media europea: 4,6) e ha subito un peggioramento negli ultimi cinque anni. Solo il 51,3% degli antibiotici consumati appartiene al gruppo *Access* della classificazione *AWaRe* dell'OMS [14], ben al di sotto dell'obiettivo del 65% fissato dalla Raccomandazione del Consiglio dell'Unione europea del 2023.

Nel 2024, il consumo di antibiotici erogati dal Servizio Sanitario Nazionale si è attestato a 16,9 DDD/1000 abitanti die, in diminuzione dell'1,3% rispetto al 2023. Dal 2014 al 2019 si è osservata una lenta riduzione del consumo, mentre nel 2020 e nel 2021 si è registrata una significativa diminuzione, attribuibile agli effetti della pandemia da Covid-19. Negli ultimi tre anni, invece, il consumo ha avuto un andamento in aumento, seppur con un rallentamento nell'ultimo anno. Si mantiene un'elevata variabilità regionale: la media nazionale è di 16,9 DDD/1000 abitanti die, mentre le Regioni del Sud superano questa media con 19,2 DDD/1000 abitanti die. Le regioni del Centro hanno 18,4 DDD/1000 abitanti die, mentre quelle del Nord registrano valori più bassi, pari a 14,6 DDD/1000 abitanti die. Dal 2023, le Regioni del Sud hanno ridotto i consumi del 5,1%, mentre Nord e Centro hanno registrato aumenti rispettivi dell'1,2% e dell'1,1% [12].

Stato di implementazione delle misure di prevenzione e controllo

Lo stato di implementazione delle misure di prevenzione e controllo delle infezioni in Italia presenta una situazione eterogenea tra le diverse regioni e le strutture sanitarie, come evidenziato dal progetto SPiNCAR (Supporto al Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. La raccolta dati relativa al 2022, conclusasi a gennaio 2024, ha coinvolto 14 regioni e 143 strutture sanitarie. I risultati preliminari mostrano che oltre il 50% delle aziende aderenti ha raggiunto lo *score* minimo nell'area "Controllo delle ICA", mentre le aree più critiche sono la *Governance*, l'Alleanza tra i diversi *stakeholder* e l'Implementazione. Per quanto riguarda gli *standard* specifici di *governance* aziendale, lo *score* mediano aggregato evidenzia una variabilità nell'adozione di programmi di sorveglianza, prevenzione e controllo delle ICA e nell'implementazione di programmi per l'uso appropriato degli antimicrobici. A livello regionale, l'indagine ha rilevato differenze significative nella capacità di adottare raccomandazioni per la gestione delle malattie infettive e politiche di contenimento della prescrizione.

I dati sono stati raccolti nel 2022 anche attraverso l'indagine di prevalenza puntuale (PPS3), condotta secondo il protocollo ECDC, nel novembre 2022, in 325 ospedali in 19 regioni [15]. Nel settore della programmazione e della *governance*, il 79,9% degli ospedali ha adottato un piano annuale di prevenzione e controllo delle infezioni approvato dal direttore generale o dal direttore sanitario, e il 75,3% produce un *report* annuale sui programmi di IPC. Il 94% degli ospedali utilizza strategie multimodali per l'implementazione di interventi di prevenzione e controllo delle infezioni, con il 90,0% che coinvolge gruppi multidisciplinari e il 91,2% che impiega *bundle* o *checklist*. La partecipazione alle reti di sorveglianza coordinate dall'ECDC è frammentaria: 34,1% per la sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico, 39,1% per la sorveglianza in terapia intensiva, 31,5% per la sorveglianza delle infezioni da *Clostridioides difficile*, 60,9% per la sorveglianza della resistenza antibiotica (EARS-Net) e 52,7% per la sorveglianza del consumo di antibiotici.

Ampia variabilità anche nelle risorse dedicate: il numero mediano di infermieri equivalenti a tempo pieno (FTE) per 250 posti letto è di 1,37, con una notevole variabilità regionale. Il numero mediano di medici FTE per 1.000 posti letto è di 2,16, mentre gli addetti alla *stewardship* antimicrobica (AMS) raggiungono solo 0,64 FTE. Questa carenza di personale dedicato rappresenta un vincolo importante per la qualità dell'implementazione.

L'analisi della PPS3 non ha evidenziato correlazioni significative tra la prevalenza di ICA e la disponibilità di stanze singole, stanze di isolamento per infezioni trasmesse per via aerea, o percentuale di letti con *dispenser* di gel idroalcolico al punto di cura, suggerendo che la sola disponibilità strutturale non è sufficiente e che l'efficacia dipende dalla qualità dell'implementazione e del cambiamento culturale.

Aree di miglioramento per le misure di prevenzione e controllo delle infezioni sono emerse dai risultati dallo già citato studio HALT-4 [8] in cui risultava che Il 48,9% delle strutture italiane aveva personale qualificato IPC, sensibilmente inferiore al 74,8% europeo; solo il 34% disponeva di un comitato IPC costituito (media europea: 40,5%); il 53,2% aveva un protocollo scritto per l'igiene delle mani, nettamente inferiore al 94,2% europeo; solo il 66% utilizzava disinfezione con soluzioni *alcol-based* per l'igiene delle mani, rispetto all'81,6% europeo.

Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 [1], approvato in Conferenza Stato-Regioni, pubblicato nel febbraio 2023 e prorogato con atto della Conferenza delle Regioni al 31 dicembre 2026, costituisce lo strumento operativo per tradurre in azioni concrete la strategia italiana di contrasto all'AMR. Finanziato con un fondo di 40 milioni l'anno per le regioni e province autonome, esso definisce sei obiettivi strategici generali: (1) rafforzare l'approccio *One Health* attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell'AMR e dell'uso di antibiotici; (2) rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle ICA in ambito ospedaliero e territoriale; (3) promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da batteri resistenti; (4) promuovere l'innovazione e la ricerca; (5) rafforzare la cooperazione nazionale e internazionale; (6) migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali.

Uno dei pilastri verticali del PNCAR è proprio la prevenzione e il controllo delle infezioni, strettamente correlati agli altri due pilastri: la sorveglianza e l'uso appropriato degli antibiotici.

Sorveglianza e monitoraggio integrato

Il primo pilastro verticale del PNCAR riguarda la sorveglianza e il monitoraggio integrati dell'antibiotico-resistenza, dell'uso di antibiotici, delle ICA e del monitoraggio ambientale. L'obiettivo è rafforzare i sistemi di sorveglianza esistenti (AR-ISS, CRE, CSIA) mediante l'ampliamento della rete di laboratori partecipanti, il miglioramento della copertura sul territorio e della tempestività nell'invio dei dati, nonché l'implementazione di sistemi di trasmissione automatica. Il PNCAR prevede l'aggiornamento dei protocolli di sorveglianza, l'allargamento della sorveglianza AR-ISS a patogeni e campioni diversi dalle infezioni del sangue (includendo i patogeni GLASS dell'OMS) e la realizzazione di studi mirati per la sorveglianza di patogeni e di meccanismi di resistenza clinicamente ed epidemiologicamente rilevanti, con l'impiego della tecnica del *whole genome sequencing* (WGS). Per la sorveglianza CRE, il Piano promuove l'utilizzo della piattaforma nazionale *web* per la segnalazione dei casi e per l'indicazione della tipizzazione molecolare della carbapenemasi, anche ai fini della *stewardship* antimicrobica. Mentre il sistema di sorveglianza dell'AMR è stabile, quello delle ICA necessita di un Piano Nazionale delle Sorveglianze delle ICA (previsto dal PNCAR stesso) e di adeguamenti normativi affinché ogni sorveglianza delle ICA, tra cui quelle previste dall'ECDC, venga inclusa nella lista dei sistemi di sorveglianza adottati stabilmente.

Un elemento innovativo del PNCAR 2022-2025 è rappresentato dal monitoraggio ambientale degli antibiotici e dell'AMR, attraverso il potenziamento della rete nazionale di sorveglianza delle acque superficiali gestita dal Sistema Nazionale a rete per la protezione dell'Ambiente (SNPA), e l'espansione della rete di sorveglianza SARI (Sorveglianza Ambientale Reflui in Italia) per includere la rilevazione della

resistenza agli antibiotici nei reflui urbani. Queste attività porteranno nuove conoscenze per comprendere meglio le correlazioni tra l'ambiente, le aree umane e quelle veterinarie e per valutare se l'ambiente abbia un ruolo nella diffusione dell'AMR.

Prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza

Il secondo pilastro verticale del PNCAR si concentra sulla prevenzione delle ICA in ambito ospedaliero e territoriale. Il Piano prevede la predisposizione di un Piano Nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA, da condividere con tutte le Regioni, nonché la *governance*, la definizione degli elementi minimi per l'attuazione dei programmi IPC e l'individuazione di interventi di comprovata efficacia, includendo la promozione della vaccinazione, la *diagnostic stewardship* e indicatori per il loro monitoraggio.

Il PNCAR riconosce il ruolo fondamentale delle vaccinazioni nella riduzione dell'incidenza di infezioni batteriche e virali, con conseguente diminuzione del consumo di antibiotici e della pressione selettiva per l'emergenza di ceppi resistenti. Le vaccinazioni agiscono attraverso meccanismi sia diretti sia indiretti. L'effetto diretto si esplica attraverso vaccini che proteggono da infezioni batteriche (come quelli antipneumococcici, antimeningococcici, anti-*Haemophilus influenzae* tipo b), riducendo l'incidenza delle infezioni e limitando il consumo di antibiotici. L'effetto indiretto riguarda i vaccini per la prevenzione delle infezioni virali (come l'antinfluenzale) che, riducendo le manifestazioni cliniche che spesso portano a prescrizioni antibiotiche empiriche inappropriate o a complicanze batteriche secondarie che richiedono ulteriore uso di antibiotici.

Secondo un recente rapporto dell'OMS [16], i vaccini, già licenziati o in via di sviluppo, contro 24 agenti patogeni, potrebbero ridurre globalmente del 22% il numero di antibiotici necessari, pari a 2,5 miliardi di dosi giornaliere medie ogni anno.

Uso appropriato degli antimicrobici: *antimicrobial stewardship*

Il terzo pilastro verticale del PNCAR riguarda l'uso appropriato degli antibiotici sia in ambito umano sia in quello veterinario. L'obiettivo è promuovere programmi di *antimicrobial stewardship* (AMS), definiti come insiemi di interventi coordinati finalizzati all'uso responsabile degli antibiotici, attraverso la promozione e il monitoraggio della corretta prescrizione. In relazione al PNCAR, alcuni documenti di indirizzo per un'appropriata terapia antibiotica sono già stati sviluppati [13,17], e al momento è in preparazione un documento sui criteri minimi per i programmi di AMS da adottare localmente. Infatti, il PNCAR prevede l'adozione, a livello regionale, di raccomandazioni per la gestione delle più frequenti patologie infettive, di interventi per promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e di politiche di contenimento del consumo di specifiche classi di antibiotici (carbapenemi, cefalosporine, chinoloni). Il Piano enfatizza l'importanza del potenziamento dei servizi diagnostici microbiologici e della diagnostica rapida per l'identificazione dei patogeni e delle resistenze, elementi cruciali per guidare una terapia antimicrobica mirata. La *diagnostic stewardship*, ovvero l'uso appropriato dei test di laboratorio finalizzato a una migliore gestione del paziente, rappresenta un complemento essenziale dell'AMS per ottimizzare gli esiti clinici e limitare la diffusione dell'AMR e sarà oggetto di futuri documenti in materia di prevenzione e controllo. L'AIFA ha anche lanciato nel marzo del 2025 l'App *Firstline* AIFA per favorire un uso appropriato degli antibiotici [18]

Formazione e comunicazione

Il PNCAR riconosce la formazione degli operatori sanitari e la comunicazione alla popolazione come aree orizzontali fondamentali per il successo delle strategie di contrasto all'AMR. Nell'ambito della Missione Salute del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), sono stati destinati oltre 80 milioni di euro a un piano

di formazione straordinario sulle infezioni ospedaliere, con l'obiettivo di formare oltre 290.000 professionisti sanitari. Il Piano ha promosso la formazione continua su temi quali l'antibiotico-resistenza, la prevenzione delle infezioni, le vaccinazioni come strumento per ridurre l'utilizzo di antibiotici, la biosicurezza, il benessere animale in allevamento e il monitoraggio delle resistenze. Tra le molte iniziative di formazione sull'argomento, presso l'Istituto Superiore di Sanità, sono stati realizzati e aperti agli operatori sanitari corsi di formazione a distanza (FAD) con un approccio *problem-based learning*, sull'AMR, sull'igiene delle mani, sulla prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza negli ospedali e nelle RSA [19]. Per quanto riguarda la comunicazione e l'informazione, il PNCAR sottolinea che gli interventi in questo ambito possono svolgere un ruolo essenziale nel migliorare la comprensione e la consapevolezza del fenomeno, favorendo l'adozione di comportamenti corretti e stimolando la responsabilità del singolo cittadino (*empowerment*) nel contribuire attivamente al contrasto dell'AMR. Il Piano prevede l'organizzazione di campagne di sensibilizzazione rivolte alla popolazione generale e lo sviluppo di materiali informativi specifici per diversi *target*.

Conclusioni

La situazione epidemiologica delle infezioni correlate all'assistenza e dell'antimicrobico-resistenza in Italia presenta caratteristiche di particolare criticità rispetto al contesto europeo, con percentuali di prevalenza delle ICA e di resistenza antimicrobica superiori alla media dell'Unione europea per numerose combinazioni patogeno/antibiotico. Il *burden* di malattia associato alle ICA e all'AMR comporta conseguenze cliniche rilevanti, tra cui l'aumento della morbilità e della mortalità, il prolungamento delle degenze ospedaliere e l'incremento dei costi sanitari.

La prevenzione e il controllo delle infezioni rappresentano pilastri strategici nella lotta contro l'AMR, agendo sia attraverso la riduzione diretta dell'incidenza delle infezioni e del conseguente consumo di antibiotici, sia attraverso la limitazione della diffusione dei microrganismi multiresistenti negli ambienti assistenziali. Poiché l'implementazione di programmi integrati di prevenzione e controllo delle infezioni, basati su interventi *evidence-based* quali l'igiene delle mani, l'uso di *bundle* per la prevenzione delle ICA associate a dispositivi, la *diagnostic stewardship* e i programmi di *antimicrobial stewardship*, hanno dimostrato efficacia nel ridurre l'incidenza delle ICA e nel contenere la diffusione dell'AMR è necessario perseguire questo approccio con maggior vigore.

Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza 2022-2025, prorogato fino al 2026, fornisce un quadro strategico articolato e coerente con le raccomandazioni internazionali, basato su un approccio *"One Health"* e su una *governance* multilivello che prevede il coinvolgimento coordinato di tutti gli *stakeholder* del sistema sanitario. Tuttavia, i dati del progetto SPiNCAR evidenziano una situazione eterogenea nell'implementazione delle misure previste dal Piano, con variabilità significative tra regioni e strutture sanitarie, e permangono inoltre carenze nelle risorse umane dedicate a questo settore e nell'attuazione di quanto previsto.

Il contrasto all'antimicrobico-resistenza e la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza rappresentano una sfida complessa che richiede un approccio multidisciplinare, coordinato e sostenuto nel tempo. Il successo delle strategie delineate dal PNCAR dipenderà dalla capacità del sistema sanitario nazionale di tradurre gli obiettivi programmatici in azioni concrete e misurabili, garantendo un monitoraggio continuo dell'implementazione delle misure e una valutazione sistematica del loro impatto.

Per affrontare efficacemente l'emergenza dell'AMR e ridurre l'impatto delle ICA è necessario monitorare il fenomeno e l'impatto delle azioni intraprese: rafforzare i sistemi di sorveglianza integrata, garantendo la tempestività e la completezza dei dati, con progressiva

automazione dei flussi informativi e integrazione delle informazioni microbiologiche, cliniche ed epidemiologiche; assicurare risorse umane e finanziarie adeguate per l'implementazione dei programmi di prevenzione e controllo delle infezioni e di *antimicrobial stewardship* a livello aziendale e territoriale; promuovere la formazione continua di tutti gli operatori sanitari e la sensibilizzazione della popolazione generale ; sviluppare e implementare linee guida e protocolli *evidence-based* per la gestione delle infezioni più frequenti e per la profilassi chirurgica ; potenziare i programmi vaccinali.

L'impegno di tutti gli attori del sistema sanitario – istituzioni, professionisti, cittadini – è indispensabile per proteggere l'efficacia degli antimicrobici, tutelare la sicurezza dei pazienti e preservare questo strumento terapeutico fondamentale per le generazioni future.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Ministero della Salute: Roma, Italia, 2023.
2. Fondazione GIMBE. Prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza: efficacia degli interventi sanitari. Fondazione GIMBE. Bologna 2024.
3. Istituto Superiore di Sanità. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2023. Rapporti ISS Sorveglianza RIS-5/2024; Istituto Superiore di Sanità: Roma, Italia, 2024.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2022-2023. ECDC: Stoccolma, Svezia, 2024.
5. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO. Ginevra, 2015.
6. Schreiber PW, et al. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005-2016: systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Nov;39(11):1277-95.
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-Associated Infections in Acute Care Hospitals. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals (accesso 02 Novembre 2025).
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of health care associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. ECDC. Stoccolma. 2025.
9. Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro. Il sistema di sorveglianza AR-ISS. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss (accesso: 02 novembre 2025).
10. Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro. Rapporto AR-ISS - I dati 2024. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto (accesso 2 novembre 2025).
11. Istituto Superiore di Sanità, EpiCentro. Rapporto CRE - I dati 2024. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cre-sintesi (accesso: 02 novembre 2025).
12. Agenzia Italiana del Farmaco. Scheda - L'uso degli antibiotici in Italia – Anno 2024. AIFA: Roma, Italia, 2025.
13. Consiglio dell'Unione europea. Raccomandazione sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio "One Health" (2023/C 220/01). Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea: Lussemburgo, 2023.
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve). Edizione italiana del "The WHO AWaRe Antibiotic Book". AIFA: Roma, Italia, 2023.
15. Vicentini C, et al. Sorveglianza mediante prevalenza puntuale delle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici negli ospedali per acuti (PPS3) – Report riassuntivo. Università degli Studi di Torino/ISS: Torino/Roma, Italia, 2024.
16. World Health Organization. Estimating the impact of vaccines in reducing antimicrobial resistance and antibiotic use: technical report. WHO: Ginevra, Svizzera, 2024.
17. SIMIT, SITA, GISA, AMCLI, SIM. Diagnosi e terapia delle infezioni da microrganismi multiresistenti. Linea Guida n. 557; Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG): Roma, Italia, 2023.
18. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). App Firstline AIFA - Antibiotici. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/app-firstline-aifa-antibiotici (accesso: 02 novembre 2025).
19. EDUISS - Istituto Superiore di Sanità. Disponibile online: https://www.eduiss.it/ (accesso: 02 novembre 2025).

One Health e antibiotico-resistenza: la prospettiva pediatrica

Giorgia Casti[1], Ilaria Bernotti[2], César Anleu[3] e Piera Ceschi[4]

[1] *Struttura Semplice Dipartimentale Salute donna e Consultori materno-infantili, ASL Medio Campidano, Sanluri, Italia.*

[2] *Ricercatore Indipendente, Milano, Italia.*

[3] *Cabrini Guatemala, Zona 6, Ciudad de Guatemala, Guatemala.*

[4] *Dipartimento di Prevenzione, Ospedale di Bressanone/Brixen (SABES-ASDAA), Lehr-Krankenhaus der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Bressanone-Brixen, Italia.*

Introduzione

L'interesse verso l'interconnessione tra antibioticoresistenza, salute dei bambini e l'approccio *One Health* sta crescendo. Infatti, anche in ambito domestico i bambini possono essere particolarmente esposti ai rischi connessi alle infezioni causate da patogeni potenzialmente resistenti agli antibiotici. Le infezioni, in particolare quelle di natura zoonotica, stanno diventando sempre più difficili da trattare anche in ambito pediatrico e il numero di decessi causati da infezioni correlate alle resistenze in questa categoria di pazienti non può essere sottovalutato, superando a livello globale i 3 milioni nel 2022 [1]. Un'ulteriore criticità è rappresentata dall'accesso limitato a nuove molecole antibiotiche dovuto alla complessità e alle tempistiche legate ai processi di ricerca. I fattori che contribuiscono alla diffusione delle infezioni causate da microrganismi resistenti con un impatto non trascurabile sulla salute dei bambini sono molteplici. La carenza di linee guida per l'uso appropriato degli antibiotici nei neonati, per esempio, rappresenta un problema su scala globale.

La somministrazione di antibiotici nei neonati pretermine e a termine, dovuta al sospetto di sepsi a esordio precoce, rappresenta infatti un grave onere per la salute delle future generazioni, poiché queste terapie possono alterare lo sviluppo del microbioma individuale con possibili conseguenze a lungo termine [2]. Inoltre, soprattutto nei contesti a basso reddito e in situazioni di emergenza, l'accesso limitato a servizi sanitari adeguati si traduce in un aumento del ricorso a pratiche di automedicazione, che sono strettamente legate alla diffusione delle resistenze [3]. Infine, la presenza di animali

all'interno dei nuclei familiari aumenta la possibilità di trasmissione di microrganismi, anche potenzialmente resistenti agli antibiotici, a livello dell'interfaccia bambino-animale. Questo *setting* richiede ulteriori riflessioni seguite da azioni concrete, per prevenire le infezioni, promuovendo comportamenti responsabili al fine di divulgare delle competenze che permettano il raggiungimento del miglior stato di salute possibile, sia alle persone che agli animali.

Questo capitolo propone l'approccio *One Health* per contrastare il fenomeno dell'antibioticoresistenza in ambito pediatrico. Verranno descritti diversi scenari di esposizione a infezioni causate da patogeni potenzialmente resistenti, valutando come i relativi rischi possano essere mitigati attraverso sistemi di sorveglianza integrati, l'implementazione di misure preventive partecipate, la prevenzione e controllo delle infezioni, iniziative di *stewardship* pediatrica e la promozione dell'alfabetizzazione sanitaria.

Affrontare le resistenze in ambito pediatrico adottando l'approccio *One Health*

A livello globale i farmaci antimicrobici sono ampiamente utilizzati per prevenire e trattare le malattie infettive, sia nelle persone che negli animali. Il consumo di antibiotici è aumentato in maniera significativa tra il 2000 e il 2015 e c'è motivo di supporre che potrebbe raddoppiare entro il 2030, con notevoli ripercussioni sulla diffusione di microrganismi resistenti [4]. I bambini sono particolarmente vulnerabili agli effetti delle infezioni causate da patogeni resistenti, le quali hanno un impatto caleidoscopico sulla salute e sullo sviluppo infantile. Tra le possibili conseguenze si annoverano l'aumento dell'assenteismo scolastico correlato anche ad un aumento del numero di ricoveri ospedalieri, disabilità derivanti dalla somministrazione di antimicrobici di seconda linea, un impatto negativo sul reddito familiare. Vanno inoltre considerati anche i rischi ad impatto più esteso legati alla carenza di antimicrobici efficaci per la profilassi chirurgica, per i trapianti d'organo o per la prevenzione delle infezioni in pazienti sottoposti a chemioterapia. Le resistenze ostacolano il progresso verso il raggiungimento degli obiettivi riconducibili all'Agenda 2030, con un impatto diretto su molteplici Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (*Sustainable Development Goals*, SDGs) tra cui: Salute e benessere (SDG 3), Lavoro dignitoso e crescita economica (SDG 8), Riduzione delle disuguaglianze (SDG 10), Uguaglianza di genere (SDG 5), Acqua pulita e servizi igienico-sanitari (SDG 6), Vita sott'acqua (SDG 14), Vita sulla terra (SDG 15) (5).

Le resistenze possono essere affrontate adottando un approccio *One Health*, che il gruppo consultivo del Quadripartito composto dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*, FAO), dall'Organizzazione Mondiale per la Salute Animale (*World Organization for Animal Health*, WOHA), dall'Programma delle Nazioni Unite per l'Ambiente (*United Nations Environment Programme*, UNEP) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (*World Health Organization*, WHO), denominato *One Health High Level Expert Panel* (OHHLEP), ha definito come segue:

One Health è un approccio integrato e unificante che mira a bilanciare e ottimizzare in modo sostenibile la salute delle persone, degli animali e degli ecosistemi. Riconosce che la salute degli esseri umani, degli animali domestici e selvatici, delle piante e dell'ambiente in generale (inclusi gli ecosistemi) sono strettamente collegate e interdipendenti. Questo approccio mobilita più settori, discipline e comunità a vari livelli della società per collaborare nel promuovere il benessere e affrontare le minacce alla salute e agli ecosistemi, rispondendo al bisogno collettivo di acqua, energia e aria pulite, cibo sicuro e nutriente, contrastando il cambiamento climatico e contribuendo allo sviluppo sostenibile [6].

La consapevolezza circa le dinamiche di trasmissione delle zoonosi emergenti, riemergenti e delle antroponosi (zoonosi inverse) è

fondamentale soprattutto per le persone che hanno un contatto quotidiano con gli animali, in particolare proprietari di animali domestici, allevatori, associazionisti, che spesso sono i primi a poter contribuire alla rilevazione tempestiva e alla segnalazione di eventi inattesi. In pediatria l'approccio *One Health* può essere messo in pratica per ridurre il carico di queste infezioni nei bambini e contrastare le resistenze, allineando le azioni intraprese nelle tre dimensioni (salute umana, salute animale e ambiente) nei contesti di maggiore esposizione.

Applicheremo questo approccio a due principali contesti di esposizione dei bambini: nuclei familiari con animali da compagnia e contesti di emergenza. Ogni *setting* presenta rischi specifici e richiede risposte mirate e proporzionate in termini di prevenzione e controllo delle infezioni, sorveglianza, *stewardship* antimicrobica pediatrica ed alfabetizzazione sanitaria.

Animali da compagnia nei nuclei familiari

Proprietari responsabili

In molte case gli animali da compagnia sono considerati veri e propri membri del nucleo familiare. Un'indagine italiana condotta da Eurispes riporta che il 53% delle persone condivide il letto con il proprio animale domestico e che il 30% rinuncia a viaggi o vacanze se gli animali non sono ammessi. Questi dati fanno riflettere su quanto sia profondo il legame affettivo tra persone e animali e sulla necessità di misure adeguate a prevenire e controllare la trasmissione di infezioni, soprattutto in presenza di bambini [7]. La consapevolezza circa una proprietà responsabile è il primo passo raccomandato alle famiglie per costruire una relazione sana, sicura e duratura con i propri animali da compagnia. Essa comprende due fasi distinte: acquisizione responsabile e gestione responsabile. Ciascuna fase è associata a comportamenti e norme, sintetizzabili in alcuni principi cardine: la consapevolezza di un impegno a lungo termine che comporta responsabilità costante, un investimento economico per garantire interventi preventivi (come le vaccinazioni) e cure appropriate quando necessarie, la disponibilità a bilanciare i bisogni della famiglia e dell'animale, dedizione all'esercizio fisico quotidiano, la scelta di una dieta adeguata, e inoltre, in Italia come in molti altri Stati, la registrazione in anagrafe se si tratta di un cane [8].

In molte circostanze in cui gli animali da compagnia in ambito domestico vengono umanizzati, le strette relazioni che si vengono a creare fra animali e bambini possono aumentare il rischio di esposizione e quindi trasmissione di zoonosi e antroponosi (zoonosi inverse). In questo contesto è quindi fondamentale l'implementazione di misure preventive adeguate. I professionisti sanitari e i principali portatori d'interesse, come gli allevatori e i membri delle associazioni che offrono servizi di affidamento degli animali, sono chiamati a svolgere un ruolo chiave nel rafforzare le buone pratiche, in particolare il lavaggio delle mani e la promozione del ricorso a regolari interventi vaccinali. Queste misure riducono drasticamente il rischio di trasmissione delle malattie infettive e, di conseguenza, l'uso di antibiotici sia nelle persone che negli animali [9].

Un ulteriore aspetto fondamentale è l'educazione al benessere animale rivolta ai bambini. Promuovere relazioni sane tra bambini e animali è cruciale per prevenire atti di crudeltà verso gli animali e incidenti domestici, come lesioni da morso e di conseguenza potenziali infezioni. È possibile fare riferimento anche a dei toolkits specifici, che offrono indicazioni operative utili per progettare interventi efficaci in questo ambito [10].

Legame bambino–animale: come convivere con benefici e rischi

Gli animali da compagnia accolti nelle famiglie possono arricchire notevolmente la vita quotidiana: migliorano l'umore, favoriscono la connessione sociale e l'empatia, aiutano inoltre a stabilire *routine* salutari [11-13]. Questi benefici si accompagnano spesso a una maggiore vicinanza fisica e inevitabilmente ad una

condivisione microbica all'interno dell'ambiente domestico. Accarezzare gli animali e in particolare condividere il letto con loro sono azioni che facilitano la trasmissione di microrganismi, non fanno eccezioni i patogeni resistenti agli antimicrobici [14].

Soprattutto in presenza di bambini, soggetti particolarmente fragili o immunocompromessi, l'obiettivo non è escludere a priori un contatto fisico, ma affiancarlo ad abitudini adeguate e coerenti, che possano essere insegnate a bambini e *caregivers* come parte integrante della proprietà responsabile, per promuovere la prevenzione e la promozione della salute sia umana che animale [9], come uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non esclusivamente l'assenza di malattia o infermità, in linea con la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Vie di trasmissione dei patogeni e strategie di mitigazione del rischio in tempi di pace

I clinici possono essere tra i primi professionisti a contribuire alla rilevazione precoce di patologie a carattere zoonotico [10]. Tuttavia, non è sufficiente limitare l'attenzione alle zoonosi in senso stretto, caratterizzate dalla trasmissione di patogeni dagli animali alle persone. Va infatti considerato anche l'impatto delle antroponosi o zoonosi inverse, soprattutto dal momento che un patogeno di origine animale può adattarsi a nuovi ospiti per poi essere trasmesso dalle persone agli animali, contribuendo potenzialmente anche all'emersione di nuovi ceppi. Per questo motivo la trasmissione delle malattie infettive deve essere considerata da una prospettiva multidirezionale e affrontata di conseguenza in maniera integrata, attraverso un rafforzamento della collaborazione fra medici e medici veterinari.

In questo contesto, è opportuno aprire una parentesi di approfondimento su un patogeno prioritario che si presta per descrivere queste dinamiche: *Staphylococcus aureus*. Questo batterio commensale è comunemente presente all'interfaccia tra uomo, animale e ambiente. Può causare infezioni gravi sia nelle persone che negli animali, nonché sviluppare resistenze verso gli antibiotici beta-lattamici. I ceppi resistenti alla meticillina — definiti come *S. aureus* resistenti alla meticillina (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) — possono essere trasmessi tramite contatto diretto fra persone e animali infetti oppure attraverso attrezzature contaminate. Le infezioni possono diffondersi nei diversi contesti in cui vivono e lavorano le persone, in particolare strutture sanitarie, comunità, ambienti in cui sono presenti animali [15]. Pertanto, la presenza di MRSA nell'ambiente e il ruolo degli animali come serbatoi non devono essere sottovalutati. Sebbene siano necessari ulteriori studi per indagare la prevalenza di MRSA di origine umana negli animali e la loro persistenza nell'ambiente, specialmente nei contesti domestici e sanitari [16], l'approccio genomico si sta rivelando determinante nel rilevare l'origine di nuovi patogeni resistenti. Sono disponibili evidenze scientifiche che evidenziano che determinati patogeni possono acquisire profili di suscettibilità antimicrobica di origine umana [17]. In particolare, l'interesse verso MRSA come agente di antroponosi è in crescita, sia negli animali da compagnia che in quelli da allevamento [16,18,19]. Dal momento che questo patogeno può essere trasmesso per via diretta tramite il contatto, gli animali suscettibili che vivono in ambiente domestico, a stretto e quotidiano contatto con i proprietari, possono rivelarsi portatori di ceppi acquisiti dalle persone e allo stesso tempo rappresentare una fonte di nuove infezioni [19]. La consapevolezza da parte di proprietari, allevatori di animali ed associazionisti è fondamentale per contrastare la trasmissione di MRSA all'interfaccia uomo-animale. È fondamentale che i proprietari percepiscano il rischio connesso ai salti di specie dei microorganismi, siano essi dalle persone agli animali *(spillback)*, che viceversa dagli animali alle persone *(spillover)*. Questa conoscenza può infatti contribuire al rafforzamento dei sistemi di sorveglianza, fornendo informazioni essenziali che per intercettare e confermare la trasmissione bidirezionale di patogeni.

La consapevolezza da parte dei principali portatori di interesse circa i benefici derivanti dalla partecipazione alle indagini epidemiologiche è un tassello chiave per rafforzare la sorveglianza integrata e la prevenzione delle infezioni, soprattutto quelle causate da patogeni resistenti nei gruppi maggiormente vulnerabili, come i bambini.

Sorveglianza e *stewardship* in tempi di pace

Attualmente il monitoraggio di MRSA negli animali e negli alimenti non è obbligatorio all'interno dell'Unione Europea [15]. Tuttavia, indagini approfondite sulla diffusione di MRSA potrebbero fornire informazioni rilevanti per orientare l'attuazione di politiche sanitarie pubbliche. In particolare, gli animali destinati alla produzione di alimenti dovrebbero essere inclusi nelle strategie di sorveglianza integrata, poiché potrebbero rivelarsi importanti serbatoi di MRSA di origine umana e, potenzialmente, contaminare alimenti destinati al consumo umano e l'ambiente. Le basi giuridiche per il monitoraggio di MRSA negli animali da allevamento sono state recentemente implementate con la Decisione (UE) 2020/1729, inoltre, alcuni Stati Membri hanno rafforzato i programmi di sorveglianza a livello nazionale. Questi approcci sono promettenti e possono essere ulteriormente estesi per creare sistemi armonizzati di sorveglianza. In particolar modo l'integrazione tra sorveglianza veterinaria e pediatrica può essere cruciale in questo contesto. Infatti, la condivisione di informazioni tra medici veterinari e servizi pediatrici potrebbe consentire la rilevazione precoce di *cluster* familiari e facilitare interventi tempestivi di *stewardship* antimicrobica. La rilevazione di ceppi di MRSA in animali domestici, da allevamento o lungo la filiera alimentare, dovrebbe poter consentire l'allerta dei pediatri per poter prendere in carico bambini potenzialmente esposti (anche procedendo con esami colturali se indicato), implementare misure domestiche mirate per la prevenzione e il controllo delle infezioni come l'igiene delle mani, la copertura delle ferite e sconsigliare la condivisione del letto con gli animali per i bambini ad alto rischio [19,20]. Questo approccio integrato potrà contribuire alla mitigazione dei rischi legati alle resistenze sia nel settore veterinario che umano, promuovendo una strategia proattiva *One Health* anche per la tutela della salute fin dall'età pediatrica.

Setting di emergenza

Contesti e rischi

Un approccio integrato per contrastare un fenomeno di portata globale come quello rappresentato della resistenza agli antibiotici richiede una solida comprensione e una conoscenza approfondita dei determinanti ambientali di salute. I conflitti e le emergenze ambientali possono infatti causare la ricollocazione emergenziale di intere popolazioni, accompagnate da animali da compagnia e da allevamento. Recentemente l'OMS ha pubblicato un rapporto sull'equità in salute, evidenziando come nel 2024 siano stati registrati più conflitti a livello globale rispetto a qualsiasi altro anno a partire dal 1946 [21]. La frantumazione di servizi sanitari e veterinari adeguati causata da disastri ambientali e conflitti compromette la possibilità di prevenire, monitorare e controllare la diffusione delle malattie zoonotiche, nonché l'accesso a cure sanitarie e veterinarie appropriate alle comunità sfollate. Questi contesti sono spesso caratterizzati da condizioni di sovraffollamento, condizioni igieniche precarie, accesso limitato a servizi diagnostici e ai farmaci. In tali situazioni il ricorso a pratiche di automedicazione e l'uso inappropriato di antibiotici, laddove disponibili, è diffuso sia per le persone che per gli animali. I rifugiati e le persone sfollate internamente affrontano numerose barriere nell'accesso alle cure formali e ciò li espone inevitabilmente anche ai rischi che comportano le infezioni dovute a patogeni resistenti [22].

I dati riportano un drammatico aumento del numero di sfollamenti forzati e, in particolare, che bambini, donne e piccoli produttori alimentari sono tra i gruppi più colpiti [21]. Il Fondo delle

Nazioni Unite per l'Infanzia (*United Nations International Children's Emergency Fund*, UNICEF) conferma che a livello globale milioni di bambini risultano essere sfollati lungo rotte migratorie multidirezionali [23]. Inoltre, proprio donne e bambini sfollati sono coloro che principalmente si trovano ad occuparsi degli animali da allevamento. Le attività zootecniche li espongono a un rischio maggiore in termini di trasmissione di zoonosi, malattie trasmesse da vettori e malattie di origine alimentare [24,25]. Quando i membri più vulnerabili della comunità — come bambini e donne — si prendono cura degli animali, è necessario pianificare misure aggiuntive per ridurre il rischio di diffusione di tali malattie. In questi contesti ad alto rischio è necessario considerare dei patogeni che hanno una maggiore probabilità di diffondersi all'interfaccia bambino–animale, per identificare rischi concreti e di concerto le misure preventive più adeguate e sostenibili, tenuto conto delle risorse limitate di cui dispongono queste comunità. Un esempio significativo è rappresentato dalla diffusione di *Brucella* spp. e in particolare la *Brucella canis*, che dimostra come lo sfollamento possa amplificare una minaccia zoonotica spesso sottovalutata.

Vie di trasmissione dei patogeni e strategie di mitigazione del rischio nelle emergenze

La gestione degli animali espone le persone a molteplici patogeni come i coccobacilli del genere *Brucella*. Questo problema è stato oggetto di indagine nei campi profughi, evidenziando la necessità di ulteriori studi per affrontarne meglio la diffusione [24].

Le principali specie considerate rilevanti per la salute pubblica poiché trasmissibili alle persone da ospiti specifici sono sei: *Brucella abortus* (diffusa fra bovini e bufali), *Brucella melitensis* (diffusa nei piccoli ruminanti e nei cammelli), *Brucella suis* (albergata dai suini), *Brucella ceti* e *Brucella pinnipedialis* (diffuse fra cetacei e pennipedi) e *B. canis* (il cui *reservoir* principale è il cane). La trasmissione alle persone può avvenire tramite contatto diretto con animali infetti, fomiti contaminati (oggetti e superfici) e attraverso il consumo di alimenti contaminati. In particolare, le forme di brucellosi bovina, ovina e caprina hanno un impatto sia sulla salute umana che animale, comportando perdite economiche significative nel settore agricolo. Per questo motivo in molti Paesi sono stati implementati programmi di controllo ed eradicazione, attivi ed efficaci in tempi di pace.

Per quanto riguarda *B. canis* invece, i casi e i focolai di brucellosi umana trasmessa dai cani di proprietà sono presumibilmente sottostimati, poiché questa specie è considerata meno virulenta rispetto ad altre, i sintomi non sono patognomonici e la consapevolezza circa la gravità di questa patologia non è così diffusa [26]. La brucellosi umana può essere considerata una minaccia emergente per la salute pubblica, in particolare per bambini, donne in gravidanza, persone immunocompromesse, comunità vulnerabili, persone con esposizione professionale ai cani, proprietari di cani in generale [26-28]. Sebbene i cani randagi possano agire da portatori di *B. canis*, l'eterogeneità degli studi disponibili non consente di stimare con precisione la loro incidenza né di approfondire il loro ruolo nella diffusione della malattia [29]. La trasmissione alle persone avviene solitamente tramite contatto con secrezioni genitali, urina, sangue e materiale abortivo dei cani infetti. Il patogeno può essere trasmesso tra cani attraverso vie riproduttive, trasmissione verticale, ingestione del latte di femmine infette, contatto con fluidi corporei. I sintomi nei pazienti umani sono aspecifici e includono febbre, splenomegalia, linfoadenopatia. Le complicanze in coloro che non ricevono assistenza medica possono evolvere in endocardite. Sebbene la brucellosi umana sia curabile con un trattamento antibiotico adeguato, sono stati segnalati anche casi gravi di neurobrucellosi [30]. L'infezione nel cane può essere invece asintomatica oppure manifestarsi con aborti, orchite, endocardite, uveite o discospondilite. Il trattamento antibiotico nel cane non è molto efficace e la sua somministrazione deve essere monitorata attentamente per evitare l'insorgenza di resistenze. Un'infezione potenzialmente causata

da *B. canis* deve essere inclusa nella diagnosi differenziale in pazienti affetti da malattie acute o croniche con sintomi riconducibili alla brucellosi causata da *B. abortus*, soprattutto se viene confermato il contatto da parte del paziente con dei cani [31]. Attualmente sono disponibili dei test sierologici specifici per fare diagnosi nelle persone [28] e anche nel settore veterinario.

Casi e focolai umani sono stati confermati in America Centrale e Sudamerica, Asia, nel Sud degli Stati Uniti e anche in Europa [28] e non si può escludere l'emergere di nuove aree endemiche. Nonostante la crescente preoccupazione a livello internazionale, la mancanza di un quadro giuridico per il controllo della brucellosi causata da *B. canis* rappresenta un problema rilevante.

Le caratteristiche epidemiologiche sopra descritte evidenziano chiaramente la necessità di un pacchetto integrato di azioni di sorveglianza e *stewardship*, che vada ad integrare le azioni del settore veterinario, con quelle pediatriche e ambientali, in particolare in contesti migratori, dove avviene lo spostamento dei cani a seguito dei proprietari.

Sorveglianza e *stewardship* nelle emergenze

La brucellosi canina non è inclusa nell'elenco delle malattie a notifica obbligatoria dell'Organizzazione Mondiale della Sanità Animale (WOAH) e i dati sulla sua prevalenza non vengono raccolti sistematicamente attraverso sistemi di sorveglianza nazionali. È quindi auspicabile la ricerca di ulteriori evidenze per far emergere le lacune di cui soffre il sistema, mobilitare risorse, finanziare lo sviluppo di vaccini efficaci per i cani, supportare i decisori politici nell'attuazione di quadri normativi adeguati. In assenza di misure vincolanti stabilite per legge, la gestione dei casi e dei focolai in tempi di pace dovrebbe poter includere la gestione adeguata dei cani in attività riproduttive che favoriscano la diffusione del patogeno e la sterilizzazione dei cani infetti. Poiché i cani possono fungere da serbatoi, sarà essenziale implementare misure di biosicurezza adeguate nelle strutture che accolgono cani, buone pratiche igieniche nelle abitazioni private, azioni concrete per ridurre il rischio della trasmissione alle persone [32]. Il dibattito sulla gestione dei cani randagi è ancora aperto [33]. In generale, sono raccomandabili indagini rappresentative e approfondite analisi dei fattori di rischio, seguite da strategie di sorveglianza efficace e programmi di controllo mirati [28,33]. Poiché gli spostamenti delle persone accompagnate dai loro animali sono in aumento anche nei contesti delle migrazioni forzate, il rischio di nuovi casi e focolai di brucellosi in zone in cui in precedenza non era mai stata rilevata e confermata la circolazione del patogeno, non può essere sottostimato. Pertanto, la brucellosi umana deve essere considerata da una prospettiva globale, soprattutto in contesti in cui la disgregazione dei servizi sanitari e veterinari aumenta la vulnerabilità delle comunità sfollate e dei loro animali rispetto a malattie trasmissibili.

Un approccio integrato nella fornitura dei servizi sanitari preventivi ha dimostrato di essere efficace nei contesti pastorali, dove sono state realizzate campagne vaccinali di successo congiunte per bambini e animali per contrastare la diffusione di molteplici patologie [34]. Questo approccio potrebbe essere adottato per contrastare la diffusione di malattie zoonotiche spesso sottovalutate, come la brucellosi, nei contesti di emergenza, grazie all'impegno condiviso tra comunità ospitanti, popolazioni sfollate e organizzazioni non governative.

Tuttavia al momento la profilassi vaccinale è possibile solo negli animali da reddito, mentre non sono disponibili vaccini per la popolazione e i cani. Pertanto risulta cruciale il rafforzamento di misure igieniche preventive in particolare in forma congiunta al fine di ridurre il rischio all'interfaccia bambino-animale.

Un approccio basato sulle rotte migratorie per affrontare l'antibioticoresistenza nelle popolazioni sfollate

L'Alto Commissariato delle Nazioni Unite per i Rifugiati (*United Nations High Commissioner for Refugees*, UNHCR) raccomanda fortemente un approccio basato sul percorso delle rotte migratorie per affrontare i movimenti delle popolazioni sfollate e per agire sulle cause profonde dello sfollamento [35]. Un approccio basato sulle rotte permetterebbe un maggior coordinamento delle politiche e dei programmi migratori, la predisposizione di risorse, nonché un miglior orientamento strategico a livello internazionale. Le dinamiche dei profili migratori viste in tempo reale lungo le principali rotte sono di particolare interesse anche per comprendere come includere la salute animale nelle strategie di protezione e prevenzione della salute e contrastare la diffusione delle resistenze in contesti in cui i bambini risultano essere particolarmente vulnerabili, poiché maggiormente esposti a patogeni poco attenzionati e al rischio di essere trattati con antibiotici somministrati senza consulenza medica.

Il ruolo chiave dell'alfabetizzazione sanitaria tra i *caregivers* dei bambini

L'OMS definisce il concetto di *Health Literacy*, alfabetizzazione sanitaria, come l'insieme delle caratteristiche personali e risorse sociali necessarie affinché individui e comunità possano accedere, comprendere, valutare e utilizzare informazioni e servizi per prendere decisioni in ambito sanitario. Essa include anche la capacità di comunicare e mettere in atto tali decisioni [36].

L'alfabetizzazione sanitaria comprende quindi le conoscenze, la motivazione e le competenze delle persone per poter accedere, comprendere, valutare e utilizzare le informazioni sanitarie, al fine di prendere decisioni nella vita quotidiana riguardanti la cura, la prevenzione delle malattie e la promozione della salute, per sé e per gli altri [37]. Essa rappresenta una risorsa fondamentale per la prevenzione delle malattie ed è considerata un determinante sociale di salute a tutti gli effetti. Infatti, un basso livello di alfabetizzazione sanitaria nei genitori è associato a esiti di salute peggiori nei bambini [38-40]. Bambini che vivono e crescono in comunità particolarmente fragili e in situazioni di emergenza possono essere maggiormente esposti ad una somministrazione inappropriata di antibiotici, dal momento che le ristrettezze economiche, un basso grado di alfabetizzazione sanitaria, la carenza di politiche e norme che contrastino la vendita di antibiotici senza prescrizione e l'accesso limitato a servizi sanitari adeguati possono causare un maggior ricorso all'automedicazione [41]. Questo conferma il ruolo del gradiente sociale nelle disuguaglianze di salute, secondo cui le persone meno avvantaggiate dal punto di vista socioeconomico soffrono di condizioni di salute peggiori [42].

Nei Paesi a medio-basso reddito, le persone si automedicano senza consulto medico e prescrizioni, magari seguendo raccomandazioni di familiari e conoscenti, nella speranza che gli antibiotici possano essere usati con successo per tutte le malattie infettive, comprese quelle virali [42,43]. Studi recenti sull'uso degli antibiotici da parte dei genitori mostrano che un numero elevato di loro conserva rimanenze di terapie precedenti in casa per un uso futuro e che alle volte questi farmaci vengono acquistati senza prescrizione, anche su consiglio da parte del farmacista [45,46].

L'uso inappropriato degli antibiotici è un problema diffuso anche nei Paesi ad alto reddito, in contesti dove gli antibiotici possono essere percepiti come soluzioni rapide per evitare interruzioni nella *routine* domestica [47]. Inoltre, in questi *settings*, la pretesa da parte dei genitori di ottenere degli antibiotici per i propri figli può essere influenzata dall'ansia e dal (basso) grado di percezione del rischio legato alle resistenze [48]. Infatti, una spiccata attitudine verso un accudimento estremamente attento della prole può tradursi in atteggiamenti di grande preoccupazione e maggiore richiesta nella prescrizione di antibiotici. Purtroppo al

momento non sono ancora disponibili dati su larga scala in merito [49].

I genitori che trattano i propri figli senza consultare un medico possono ignorare i potenziali effetti negativi connessi ad un uso inappropriato degli antibiotici, ritardare una diagnosi corretta e tempestiva e favorire la diffusione di patogeni resistenti. Per questo motivo, in generale, indipendentemente dal contesto, si raccomanda il potenziamento del grado di alfabetizzazione dei genitori [50].

I professionisti che operano nell'ambito della Salute possono farsi promotori di un approccio integrato per ridurre il rischio di diffusione delle malattie all'interfaccia bambino–animale e per incentivare l'uso e lo smaltimento appropriato degli antibiotici, attraverso strumenti e strategie efficaci che rafforzino il grado di alfabetizzazione sanitaria a più livelli, in particolar modo i seguenti, che vengono anche schematizzati nella Figura 1:

- Misure preventive: Insegnare ai bambini le tecniche corrette per il lavaggio delle mani; promuovere buone pratiche e misure di biosicurezza nei contesti in cui vengono accuditi gli animali, soprattutto dove i bambini sono a stretto contatto con gli stessi; coinvolgere i *caregivers* nell'adozione di misure preventive efficaci sia in ambito umano che veterinario (ad es. vaccinazioni).
- Uso appropriato degli antibiotici: Diffondere buone pratiche e linee guida tra professionisti e *caregivers*; implementare protocolli pediatrici di *stewardship* antibiotica.
- Educazione alla salute ambientale: Promuovere comportamenti rispettosi che riducano la contaminazione ambientale dovuto ad uno smaltimento inappropriato di residui di farmaci.
- Educazione al benessere animale: Prevenire atti di crudeltà, lesioni, danni e infezioni.

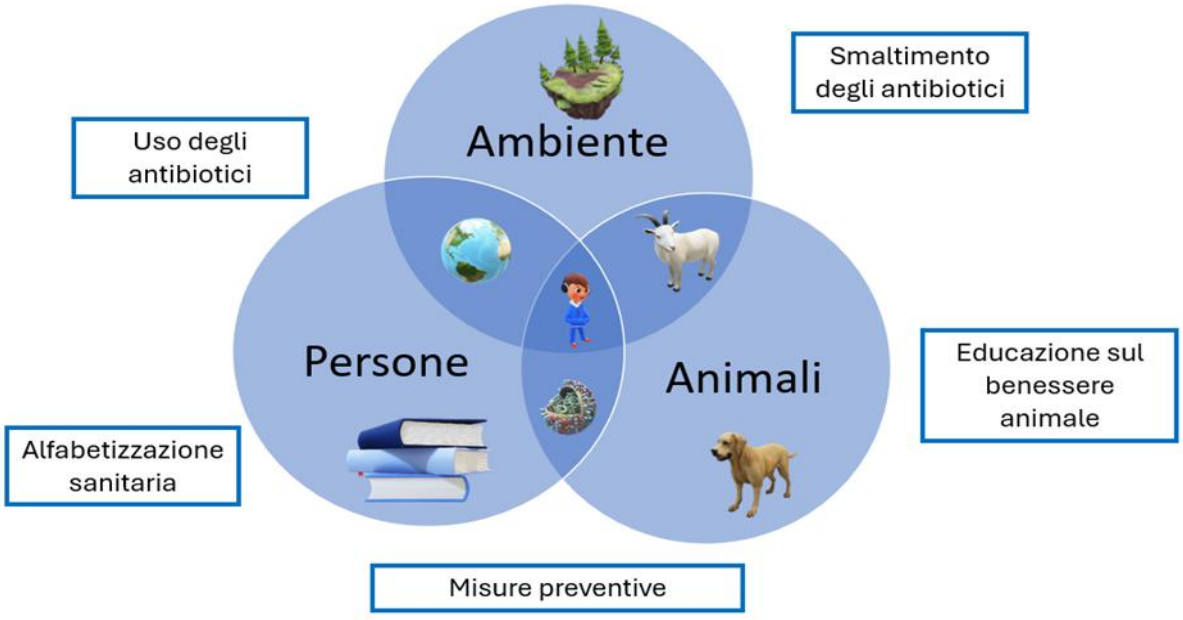


Figura 1. Un modello incentrato sul bambino per affrontare le resistenze adottando l'approccio *One Health*.

Conclusioni

Il contrasto alle resistenze visto da una prospettiva pediatrica richiede un approccio integrato che consideri l'interrelazione tra la salute dei bambini, la salute animale e l'ambiente. Le circostanze possono variare da contesti stabili, in tempi di pace in cui è possibile attuare strategie a lungo termine, a situazioni di emergenza, in cui gli sforzi si concentrano su interventi salvavita con risorse molto limitate. In entrambi i contesti, i bambini possono essere esposti a infezioni di origine zoonotica e misure preventive adeguate sono fondamentali per ridurre questo rischio. Sensibilizzare i bambini sull'importanza del lavaggio delle mani e sul benessere animale è essenziale per prevenire infezioni e lesioni. Dal punto di vista medico, l'uso appropriato degli antibiotici può influenzare la salute e lo sviluppo del bambino e i programmi pediatrici di *stewardship* antibiotica sono quindi essenziali. Un altro aspetto fondamentale è il rafforzamento dell'alfabetizzazione sanitaria, dal momento che può contribuire in modo significativo al contenimento di pratiche che favoriscono la diffusione delle resistenze, come le pratiche di automedicazione e la contaminazione ambientale dovuta allo smaltimento improprio dei farmaci.

L'approccio *One Health* deve essere integrato nel pacchetto di strategie necessarie per tutelare la salute dei bambini da una delle più incombenti minacce globali.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Hu Y, Harwell J. Global Trends and Impact of Antimicrobial Resistance in Paediatric Populations: An Analysis Using WHO AWaRe Classification and Priority Pathogens. Oral presentation. ESCMID Global 2025. 2025.
2. Stocker M, et al. Management of neonates at risk of early onset sepsis: a probability-based approach and recent literature appraisal: Update of the Swiss national guideline of the Swiss Society of Neonatology and the Pediatric Infectious Disease Group Switzerland. Eur J Pediatr. 2024 Dec 1;183(12):5517–29.
3. Bert F, et al. Antibiotics Self Medication among Children: A Systematic Review. Antibiotics (Basel). 2022 Nov 9;11(11):1583.
4. Klein EY, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(15):E3463–70.
5. UNICEF, AMR. The Urgent Threat of Drug-Resistant Infections: Protecting Children Worldwide—A UNICEF Guidance Note on Antimicrobial Resistance. 2023.
6. Roger F, et al. One Health Atlas. One Health Atlas. Editions Quae; 2025. Disponibile online: https://www.quae.com/extract/4325 (accesso 20 Novembre 2025).
7. Associazione Nazionale Medici Veterinari Italiani (ANMVI). Secondo Rapporto Over 65 e Animali da compagnia - 2017. 2017.
8. Associazione Nazionale Imprese per l'Alimentazione e la Cura degli Animali da Compagnia (ASSALCO). Rapporto-Assalco-Zoomark-2019. 2019.
9. Gray GC, Pulscher LA, Alsharif HO. AMA Journal of Ethics ® Five Things Clinicians Need to Know About Zoonotic Viral Spillover and Spillback. Vol. 8. 2002.
10. Muldoon J, Williams J. The Animal Welfare Education for Children Toolkit A framework and guide to planning, evaluating and adapting interventions for children and young people. 2021.
11. Anjum MF, et al. Identification of core and variable components of the Salmonella enterica subspecies I genome by microarray. Infect Immun. 2005 Dec;73(12):7894–905.
12. Hodgson K, et al. Pets' impact on your patients' health: Leveraging benefits and mitigating risk. Journal of the Am Board Fam Med. 2015 Jul 1;28(4):526–34.
13. Vrbanac Z, et al. Animal assisted therapy and perception of loneliness in geriatric nursing home residents. Disponibile online: https://www.researchgate.net/publication/259204066 (accesso 20 novembre 2025).
14. Dickson A, et al. Understanding the relationship between pet owners and their companion animals as a key context for antimicrobial resistance-related behaviours: an interpretative phenomenological analysis. Health Psychol Behav Med. 2019 Jan 1;7(1):45–61.

15. EFSA. Monitoring MRSA. 2024. Disponibile online: https://storymaps.arcgis.com/stories/44bf62260fce477eb91435ea9c07e349 (accesso 20 novembre 2025).
16. Lin Y, et al. Evidence of multiple virulence subtypes in nosocomial and community-associated MRSA genotypes in companion animals from the upper midwestern and Northeastern United States. Clin Med Res. 2011 Mar 1;9(1):7–16.
17. Anderson BD, et al. Reverse Zoonotic Transmission (Zooanthroponosis): An Increasing Threat to Animal Health. In: Zoonoses: Infections Affecting Humans and Animals. Springer International Publishing; 2023. p. 1–63.
18. Abraham S, et al. Reverse zoonotic transmission of community-associated MRSA ST1-IV to a dairy cow. Int J Antimicrob Agents. 2017 Jul;50(1):125-126.
19. Ferradas C, et al. Risk factors for antimicrobial resistance among Staphylococcus isolated from pets living with a patient diagnosed with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Zoonoses Public Health. 2022 Aug 1;69(5):550–9.
20. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Healthy Pets, Healthy People. 2025.
21. World Health Organization. World report on social determinants of health equity. Geneva; 2025.
22. World Health Organization (WHO). Capturing the evidence on access to essential antibiotics in refugee and migrant populations. 2022.
23. United Nations Chilldren's Fund (UNICEF). World Refugee Day: The biggest migration routes in the world. 2024. Disponibile online: www.unicef.ch/en/blog/2024-06-19/world-refugee-day-biggest-migration-routes-word (accesso 20 novembre 2025).
24. Al-Sanouri T, et sl. Seroprevalence of Human Brucellosis among Syrian Refugees in Jordan, 2022. J Pathog. 2023 Dec 16;2023:1–7.
25. Beiras CG, et al. Concurrent outbreaks of mpox in Africa-an update. Lancet. 2025 Jan 4;405(10472):86-96.
26. Lucero NE, et al. Human Brucella canis outbreak linked to infection in dogs. Epidemiol Infect. 2010 Feb;138(2):280–5.
27. Angel MO, et al. Serological trail of Brucella infection in an urban slum population in Brazil. J Infect Dev Ctries. 2012 Sep 17;6(9):675-9.
28. Djokic V, et al. The emergence of Brucella canis as a public health threat in Europe: what we know and what we need to learn. Emerg Microbes Infect. 2023 Dec;12(2):2249126.
29. Sharma V, et al. Prevalence of Brucella species in stray cattle, dogs and cats: A systematic review. Prev Vet Med. 2023 Oct;219:106017.
30. Ishihara M, et al. Meningoencephalomyelitis Caused by Brucella canis: A Case Report and Literature Review. Intern Med. 2024 Jun 15;63(12):1823-1827.
31. Krueger WS, et al. Evidence for Unapparent Brucella canis Infections among Adults with Occupational Exposure to Dogs. Zoonoses Public Health. 2014 Nov 1;61(7):509–18.
32. USDA USD of AA and PHIS. Best Practices for Brucella canis Prevention and Control in Dog Breeding Facilities. 2015. Disponibile online: https://aphis-direct.stg.platform.usda.gov/sites/default/files/brucella_canis_prevention.pdf (accesso 20 novembre 2025).
33. Hensel ME, et al. Brucellosis in dogs and public health risk. Emerg Infect Dis. 2018 Aug 1;24(8):1401–6.
34. Fascendini M, et al. Integrated (One) Health delivery in pastoralist settings in sub-Saharan Africa. In: Roger F, Olive MM, Peyre M, Pfeiffer D, Zinsstag J, editors. One Health Atlas. Quae. CABI; 2025. p. 102–3.
35. The UN Refugee Agency - UNHCR. A ROUTE-BASED APPROACH Strengthening protection and solutions in the context of mixed movements of refugees and migrants. 2024. Disponibile online: https://www.unhcr.org/sites/default/files/2024-10/explainer_unhcr_route_based_approach.pdf (accesso 20 novembre 2025).
36. Nielsen H, Bronwen Players KM. Health literacy in the context of health, well-being and learning outcomes-the case of children and adolescents in schools. Disponibile online: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/31888cbe-60b5-499d-8953-ee61d7535b6b/content (accesso 20 novemre 2025).
37. Council of Europe. Guide Health Literacy contributing to trust building and equitable access to healthcare. 2023.
38. Van Eyk H, et al. Improving child literacy using South Australia's Health in All Policies approach. Health Promot Int. 2020 Oct 1;35(5):958–72.
39. Wahl AK, et al. A validation study of the Norwegian version of the Health Literacy Questionnaire: A robust nine-dimension factor model. Scand J Public Health. 2021 Jun 1;49(4):471–8.
40. Wahl AK, et al. The Parent Health Literacy Questionnaire (HLQ-Parent). Adaptation and validity testing with parents of children with epilepsy. Scand J Public Health. 2024 Feb 1;52(1):39–47.
41. Ramay BM, et al. Comparing antibiotic self-medication in two socio-economic groups in Guatemala City: A descriptive cross-sectional study. BMC Pharmacol Toxicol. 2015 Apr 27;16(1).

42. Marmot M. Status Syndrome: how social standing affects our health and longevity. Bloomsbury Publishing, editor. 2005.
43. Mejia CR, et al. Factors associated with the use of medicines and self-medication during the COVID-19 pandemic in 12 Latin American countries. Heliyon. 2024 Jan 15;10(1).
44. Ramay BM, et al. Self-medication and ILI etiologies among individuals presenting at pharmacies with influenza-like illness: Guatemala City, 2018 influenza season. BMC Public Health. 2022 Dec 1;22(1).
45. Paredes JL, et al. Parental Antibiotic Use in Urban and Peri-Urban Health Care Centers in Lima: A Cross-Sectional Study of Knowledge, Attitudes, and Practices. Clin Med Insights Pediatr. 2019 Aug 21;13:1179556519869338.
46. Paredes JL, et al. Knowledge, attitudes and practices of parents towards antibiotic use in rural communities in Peru: a cross-sectional multicentre study. BMC Public Health. 2022 Dec 1;22(1).
47. Alejandro AL, et al. Parents' awareness of antimicrobial resistance: a qualitative study utilising the Health Belief Model in Perth, Western Australia. Aust N Z J Public Health. 2022 Dec 1;46(6):764–70.
48. Alejandro AL, et al. Does antibiotic awareness campaigns exposure decrease intention to demand antibiotic treatment? Testing a structural model among parents in Western Australia. PLoS One. 2023 May 1;18(5 May).
49. Montoro-Pérez N, et al. Addressing antimicrobial resistance: The potential role of parental health literacy and intensive parenting attitudes in antibiotic use. J Pediatr Nurs. 2024 Nov-Dec;79:A1-A4.
50. Menikou J, et al. Assessing perceived and functional health literacy among parents in Cyprus: A cross-sectional study. PLoS One. 2023 Oct 1;18(10 October).

Sfide per la sostenibilità del piano nazionale di contrasto alla resistenza antibiotica

Michela Sabbatucci[1]

[1] *Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma, Italia.*

Introduzione

L'antimicrobico-resistenza (AMR) rappresenta una delle maggiori minacce globali per la salute pubblica del XXI secolo [1,2]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la riconosce come un'emergenza sanitaria crescente, responsabile di milioni di infezioni difficili da trattare e decessi ogni anno, anche nelle potenze più avanzate del mondo, con un impatto sociale ed economico consistente.

L'Assemblea Mondiale della Sanità nel 2015 aveva approvato il Piano d'Azione Globale (GAP) sulla resistenza antimicrobica, invitando tutti i Paesi a sviluppare e attuare piani d'azione nazionali (NAP) in tema di contrasto all'AMR. L'elaborazione di un piano nazionale è stata completata dalla maggior parte dei Paesi, tuttavia la loro attuazione presenta ancora diverse criticità, non solo nei Paesi in via di sviluppo, ma anche nelle potenze economiche più avanzate. Secondo l'indagine annuale dell'OMS [3], nel 2024 il 58% dei Paesi intervistati ha segnalato l'esistenza di un NAP sulla resistenza antimicrobica con visione *One Health*, mentre solo il 10% ha segnalato l'assegnazione di finanziamenti a sostegno dell'attuazione del NAP. I Paesi hanno segnalato diverse sfide, tra cui risorse finanziarie e umane limitate, mancanza di capacità tecnica e impegno politico variabile.

Per fornire un approccio pratico all'attuazione dei NAP sulla resistenza antimicrobica, l'OMS ha pubblicato documenti di supporto con sei fasi per l'attuazione sostenibile di un NAP [4,5], come segue: rafforzare la *governance*, definire le priorità delle attività e i costi del piano operativo, mobilitare le risorse, implementare le attività prioritarie, monitorare e valutare le attività realizzate. Le autorità sanitarie nazionali, i gruppi di coordinamento multisettoriale e gli esperti tecnici, insieme ai responsabili politici coinvolti nell'attuazione delle attività sull'AMR a tutti i livelli del sistema sanitario, hanno lavorato per accelerare l'attuazione sostenibile, il monitoraggio e la valutazione dei rispettivi NAP e per raggiungere gli obiettivi nazionali e globali rilevanti.

Tuttavia, un piano, per quanto tecnicamente valido, non garantisce automaticamente il cambiamento strutturale, culturale, e

comportamentale necessario a invertire i *trend* di farmaco-resistenza. La capacità di creare interventi con effetti duraturi, efficaci e uniformi sul territorio nazionale è cruciale per la riduzione della diffusione delle infezioni resistenti. La sostenibilità è multidimensionale: riguarda risorse economiche, organizzazione, forza lavoro, cultura professionale, sistemi informativi e *governance*.

Nei Paesi dell'Unione Europea/Spazio Economico Europeo (UE/SEE), le infezioni resistenti ai farmaci antimicrobici causano, ogni anno, oltre 35.000 decessi, di cui oltre un terzo avvengono in Italia. L'Italia, tra i Paesi europei con i più alti livelli sia di antibiotico-resistenza che di consumo di antibiotici, fin dal 2017 ha istituito il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) con l'obiettivo di armonizzare e rendere efficaci le strategie di prevenzione, comunicazione, *stewardship* e sorveglianza, in un'ottica *One Health*.

Nel PNCAR 2022-2025/26, la strategia nazionale di contrasto all'AMR definisce sei obiettivi strategici per ridurre l'incidenza e l'impatto delle infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici:

1. Rafforzare l'approccio *One Health*, anche attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell'antibiotico-resistenza e dell'uso di antibiotici, e prevenire la diffusione della resistenza agli antibiotici nell'ambiente.
2. Rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) in ambito ospedaliero e territoriale.
3. Promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da batteri resistenti in ambito umano e animale.
4. Promuovere l'innovazione e la ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni resistenti agli antibiotici.
5. Rafforzare la cooperazione nazionale e la partecipazione dell'Italia alle iniziative internazionali nel contrasto all'antibiotico-resistenza.
6. Migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali sul contrasto all'antibiotico-resistenza.

Gli obiettivi specifici includono:

- Promuovere l'uso appropriato degli antibiotici in tutti i settori.
- Potenziare la sorveglianza nazionale di consumo e resistenze antimicrobiche.
- Rafforzare le misure di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC).
- Migliorare la formazione e la consapevolezza nei professionisti e nella popolazione generale.
- Incentivare ricerca e innovazione in ambito diagnostico, terapeutico e organizzativo.

Questo capitolo analizza le principali criticità e opportunità per consolidare un modello nazionale capace di contrastare l'AMR in modo sistemico e continuativo.

La complessità del contesto italiano

Uno dei maggiori ostacoli alla sostenibilità del PNCAR è la frammentazione del Servizio Sanitario Nazionale, articolato in 21 sistemi sanitari regionali con livelli di autonomia elevati. Questa configurazione genera:

- disomogeneità nelle risorse destinate alla prevenzione e al controllo delle infezioni, con conseguenti *outcome* ampiamente diversificati tra le varie realtà regionali;
- differenze sostanziali negli *standard* e nelle modalità operative di varie procedure e interventi, incluso la *stewardship* antimicrobica e diagnostica;
- variabilità nei sistemi informativi e nella capacità di raccogliere, condividere, e analizzare dati;
- approcci talvolta divergenti nella *governance* delle ICA e dell'AMR.

La complessità del quadro normativo multilivello (Stato-Regioni-Aziende Sanitarie) e l'assenza di raccomandazioni e linee guida nazionali per varie procedure operative, rendono

difficile l'interoperabilità e la collaborazione trasversale fra i vari livelli. Inoltre, mentre il settore umano presenta norme e indicazioni più consolidate, il settore animale, ma ancor più quello ambientale, risentono della loro recente inclusione in un approccio di contrasto di tipo *One Health*.

La forte variabilità nella capacità di implementare programmi di *stewardship* antimicrobica [6], protocolli di prevenzione delle infezioni e sistemi di sorveglianza microbiologica genera disomogeneità negli *standard* di cura, nella disponibilità di risorse umane e tecnologiche, e nella qualità dei dati raccolti. Inoltre, la rete laboratoristica non è uniforme e i sistemi informativi spesso non sono in grado di comunicare tra loro, limitando la tempestività del *reporting*, lo scambio di informazioni, e l'uso dei dati per decisioni cliniche e di *policy*. A ciò si aggiungono differenze nell'organizzazione ospedaliera, nella medicina territoriale e nella formazione del personale.

In questo scenario, i vari *stakeholder* e autorità competenti in Italia, oltre al Ministero della Salute, sono molteplici. Tra i principali si evidenziano:

- altri Ministeri interessati (MASE — Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica, MASAF — Ministero dell'Agricoltura, della Sovranità Alimentare e delle Foreste, MIMIT — Ministero delle Imprese e del *Made in Italy,* MIM — Ministero dell'Istruzione e del Merito, MUR — Ministero dell'Università e della Ricerca, Ministero della Difesa – sanità militare e reti di biosicurezza, Ministero della Giustizia – sanità penitenziaria).
- Istituto Superiore di Sanità – sorveglianza, supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute.
- AIFA – *governance* farmaco, *stewardship*, monitoraggio consumi di antimicrobici e carenze.
- Agenas — monitoraggio *performance* sanitarie, PNE, *audit* e qualità.
- Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS) — settore veterinario, applicazioni *One Health*.
- Regioni e Province Autonome – attuazione del PNCAR, reti IPC e *stewardship*, sorveglianze locali.
- ASL/ATS/Aziende Ospedaliere e Universitarie — implementazione *in loco* di IPC e *stewardship*.
- Carabinieri NAS — controlli su uso e distribuzione dei farmaci antimicrobici.
- Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS).
- Università e scuole di specializzazione.
- Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS) – prescrizioni in comunità.
- Ordini professionali rilevanti – formazione e linee guida.
- Società scientifiche.
- Farmacie territoriali e ospedaliere – *counselling*, farmacovigilanza.
- Laboratori di microbiologia clinica e reti regionali di laboratorio.
- Infermieristica specialistica: *infection control nurses, wound care nurses, triage,* territorio, legale.

Stakeholder specifici per il settore veterinario, ambientale e agroalimentare *(One Health):*

- Servizi veterinari territoriali (ASL).
- Allevatori e associazioni di categoria (es. Coldiretti, Confagricoltura).
- Industrie mangimistiche e agroalimentari.
- Produttori e distributori di antibiotici veterinari.
- ARPA / SNPA (Sistema Nazionale Protezione Ambiente).
- Acquacoltura e filiera ittica.
- Servizi di controllo fitosanitario.

Stakeholder industriali e tecnologici:

- Industria farmaceutica — ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici.
- Produttori di diagnostica rapida e dispositivi IPC.

- Industria biotecnologica e start-up su fagi, immunoterapie, IA per *stewardship*.
- Fornitori di soluzioni digitali e *software* clinici.

Stakeholder del settore sociale, educativo e comunitario:

- Scuole e istituti educativi (per programmi di alfabetizzazione sanitaria).
- Media, giornalisti scientifici e comunicazione digitale.
- Associazioni di pazienti e *advocacy groups*.
- Organizzazioni del Terzo Settore e ONG sanitarie.
- Comuni e amministrazioni locali (prevenzione comunitaria, comunicazione).
- Cittadini e *caregiver* — comportamenti prescrittivi e prevenzione.
- Case di riposo, RSA, *hospice* — *setting* ad alta vulnerabilità per AMR e ICA.

Ne deriva un quadro molto complesso, in cui l'efficacia del Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) dipende dalla capacità di garantire coordinamento, standardizzazione, numero adeguato di risorse umane dedicate, formazione e tecnologie specifiche, e investimenti stabili per ridurre le disuguaglianze regionali e assicurare un approccio realmente integrato ed equo a livello nazionale.

Sorveglianza epidemiologica e microbiologica: un pilastro ancora fragile

Un sistema di sorveglianza efficace è essenziale per comprendere il peso dell'AMR, monitorare gli andamenti, e orientare gli interventi. In Italia permangono criticità di vario tipo:

- limitata digitalizzazione dei sistemi informativi;
- scarsa interoperabilità tra sistemi informativi digitali di tipo demografico, clinico, microbiologico, territoriale e ospedaliero;
- ritardi nel *reporting* e nella condivisione dei dati;
- eterogeneità dell'infrastruttura laboratoristica;
- insufficiente diffusione dei test diagnostici rapidi e dei servizi di microbiologia H24.

Senza dati tempestivi, completi e affidabili, non è possibile misurare i progressi, valutare l'efficacia delle misure adottate, né anticipare i segnali di nuove resistenze emergenti.

La digitalizzazione e la standardizzazione dei sistemi di sorveglianza rappresentano un investimento strategico imprescindibile. Con Decreto del Ministero della Salute, 7 marzo 2022 – "Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL)" [7], è stato istituito il nuovo sistema di segnalazione delle malattie infettive, coordinato dal Ministero della Salute. L'ISS coordina diverse sorveglianze speciali o pilota di malattia infettiva riguardanti:

- AR-ISS – Sorveglianza della resistenza agli antibiotici *(antimicrobial resistance)*.
- CRE – Sorveglianza degli *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi.
- Sorveglianza delle ICA in terapia intensiva (reti SPIN-UTI e GiViTi).
- Sorveglianza del consumo di soluzione idroalcolica per l'igiene delle mani negli ospedali per acuti.
- Sorveglianza delle infezioni *da Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA).
- Sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico (ISC).
- Sorveglianza puntuale periodica delle ICA negli ospedali per acuti e nelle strutture residenziali per anziani.
- Sorveglianza delle infezioni da *Clostridioides difficile* (CDI).
- Sorveglianza sentinella delle Malattie Sessualmente Trasmesse (IST) via reti cliniche e laboratori ISS / COA.
- Sorveglianza del meningococco resistente.
- Sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB).
- Sorveglianza dei casi di tubercolosi farmaco-resistente.
- Sorveglianza basata su eventi *(event-based surveillance)* per malattie infettive / intelligence epidemiologica.

Inoltre, presso l'ISS, il Laboratorio di Riferimento Nazionale per l'Antibiotico-Resistenza svolge attività di sorveglianza e ricerca nel campo dell'AMR e fornisce supporto tecnico e scientifico ai laboratori ospedalieri di microbiologia clinica del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), inclusi i laboratori della rete di sorveglianza AR-ISS. Inoltre, partecipa alle attività e iniziative coordinate al livello europeo da ECDC (es. EurGen-Net, EURL-PH-AMR), in collaborazione con altre istituzioni/Università (SSI, DTU, EDL).

Nel settore veterinario, il Programma Nazionale di Monitoraggio sulla Resistenza Antimicrobica negli animali destinati alla produzione alimentare e nelle relative carni è in funzione ai sensi del Decreto (UE) 202/129. Si tratta in genere di un'attività di monitoraggio armonizzata a livello UE che produce dati comparabili. Questo obiettivo è stato raggiunto dal 2014 (primo anno dopo l'attuazione del Decreto (UE) 2013/652). Ogni anno suini e bovini <12 mesi (anni dispari) e polli da carne, galline ovaiole e tacchini vengono monitorati con lo stesso disegno di studio e la stessa potenza di rilevamento. A livello UE vengono utilizzate le stesse procedure per l'isolamento dei batteri sottoposti a monitoraggio. I test di sensibilità antimicrobica vengono eseguiti con interpretazione dei risultati in base al rilevamento di De e AST di tali agenti batterici e utilizzano anche WGS e bioinformatica per la conferma e la segnalazione di tali resistenze (ESBL/AmpC e carbapenemasi, o mecA, mecC per l'indagine di base in corso sull'MRSA nei suini).

Nel settore ambientale viene eseguito il monitoraggio della presenza di antibiotici e di geni di resistenza tramite la rete nazionale di sorveglianza delle acque superficiali gestita da ISPRA e SNPA (Sistema Nazionale a rete per la Protezione dell'Ambiente), istituito dalla Legge 132/2016. Questa rete monitora già le concentrazioni degli antibiotici inclusi nella *Watch List* della Direttiva Quadro sulle Acque *(Water Framework Directive)*.

Il meccanismo della *Watch List* prevede il monitoraggio di sostanze emergenti o altre sostanze per le quali non sono disponibili dati di monitoraggio sufficienti o di qualità su tutto il territorio europeo. Ai sensi dell'art. 78-undecies del D. Lgs. 152/2006 modificato dal D. Lgs. 172/2015, ISPRA coordina l'attività di monitoraggio della *Watch List*. Ciascuna sostanza o gruppo di sostanze dell'elenco può essere monitorata/o per un periodo massimo di quattro anni su un numero di stazioni significative. La lista di controllo è aggiornata ogni due anni e le sostanze individuate per le quali è confermato un rischio significativo a livello dell'Unione per l'ambiente acquatico o proveniente dall'ambiente acquatico sono identificate come sostanze prioritarie candidate. Ogni decisione di esecuzione specifica le matrici per i controlli, i metodi possibili di analisi che non comportino costi eccessivi e definisce il limite massimo ammissibile di quantificazione/rivelazione del metodo per ciascuna sostanza, cioè la PNEC (concentrazione prevedibile senza effetti). I laboratori che effettuano le misure dell'elenco di controllo (laboratori SNPA) devono avere un limite di quantificazione del metodo inferiore ai valori di PNEC definiti nelle Decisioni.

Dal 2015 ad oggi sono stati individuati cinque elenchi di controllo attraverso le Decisioni di esecuzione (UE) della Commissione n.2015/495, n.2018/840, n.2020/116, n. 2022/1307 e n. 2025/439.

La seconda azione prevede il monitoraggio dell'AMR nelle acque reflue estendendo le competenze della rete di sorveglianza ambientale SARI (Sorveglianza Ambientale Reflui in Italia) coordinata dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), originariamente istituita per la sorveglianza di SARS-CoV-2 (Decreto Legge 25 maggio 2021, n. 73, che recepisce la Raccomandazione della Commissione UE 2021/472). Per l'attuazione della sorveglianza AMR nelle acque reflue, l'ISS ha promosso la creazione di gruppi di lavoro per la selezione dei *target* prioritari (batteri resistenti e geni di resistenza) e per lo sviluppo/ottimizzazione di metodi analitici armonizzati a livello nazionale. Nell'ambito del PNCAR 2022-2025, Regioni e Province

autonome hanno inserito tra gli obiettivi strategici del settore ambiente l'avvio del monitoraggio delle resistenze batteriche a livello nazionale nei reflui urbani, in coerenza con gli indirizzi metodologici coordinati dall'ISS. A tal fine è stato proposto un progetto pilota di sorveglianza ambientale dell'AMR a livello nazionale finanziato con fondi PNCAR 2022-2025, da avviare nel 2026, finalizzato a raccogliere in modo strutturato dati su microrganismi e geni resistenti nelle acque reflue urbane, a confrontarli sistematicamente con le informazioni dei sistemi clinici di sorveglianza già attivi e a verificarne rappresentatività e affidabilità per sostenere azioni di prevenzione e mitigazione. Le principali criticità riguardano la difficoltà di interpretazione dei dati, sia per la variabilità dei batteri resistenti sia per la complessità nella quantificazione dei geni, che richiedono il contributo di esperti multidisciplinari.

L'integrazione delle attività nelle reti ex-SARI e SNPA è attualmente oggetto di discussione, ma è da considerare prioritaria in ambito PNCAR al fine di assicurare una corretta valutazione del destino dei determinanti di antibiotico-resistenza in ambiente, non quindi limitata alle sole molecole di antibiotico, né tantomeno ai soli reflui in ingresso agli impianti di depurazione. Questo lavoro diventa prioritario in quanto permetterebbe la creazione di una rete di monitoraggio del ciclo dell'acqua a livello nazionale. Infatti, la rete idrica è non solo l'elemento ideale dove valutare l'impatto delle attività umane nella diffusione delle resistenze, ma anche quello in cui il rischio di ritorno alle persone è probabilmente più elevato, visti i molteplici usi dell'acqua nelle attività umane.

Ulteriori attività PNCAR hanno riguardato il supporto di azioni integrate in diversi piani PNRR, per esempio INF-ACT per l'*early warning* di *spread* di antibiotico-resistenze, o NBFC per la quantificazione di geni e batteri resistenti in ambito marino costiero. Verranno raccolti dati di sequenziamento fine dei metagenomi batterici e di molecole di antibiotico in ingresso tra i principali impianti di trattamento acque a livello nazionale, prodotti nel 2025, permettendo non solo un'analisi del livello di inquinamento prodotto, ma anche la produzione di dati reali per la selezione dei geni di resistenza da monitorare periodicamente. Inoltre, poiché l'Italia presenta migliaia di chilometri di coste sottoposti a forte stress di origine antropogenica, saranno raccolti dati metagenomici del resistoma lungo le coste adriatiche.

Parallelamente, l'Italia partecipa a iniziative europee, quali la *Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections* (JAMRAI) e il progetto EU-WISH, che mirano a rafforzare il coordinamento e l'armonizzazione delle attività di sorveglianza ambientale dell'AMR e a promuovere lo scambio di buone pratiche tra Paesi membri. Le prospettive future includono l'impiego del *whole genome sequencing* per comparare isolati ambientali, clinici e veterinari in un'ottica *One Health*, e lo sviluppo di pannelli *multitarget* ad alta capacità in grado di rilevare simultaneamente centinaia o migliaia di geni di resistenza. Queste azioni permetteranno di rafforzare l'approccio *One Health*, fornendo strumenti più solidi per comprendere la diffusione dell'AMR e orientare interventi di prevenzione e mitigazione più efficaci.

Stewardship **antimicrobica: dalla teoria alla pratica**

La *stewardship* antimicrobica è uno dei pilastri del PNCAR, ma la sua implementazione è ancora discontinua. Le criticità principali includono:

- variabilità nell'adozione dei programmi tra ospedali di diversa complessità;
- scarsa integrazione della *stewardship* antimicrobica e diagnostica sul territorio, dove si verifica oltre il 90% delle prescrizioni di antibiotici;
- limitata disponibilità di personale dedicato (infettivologi, farmacisti clinici, microbiologi);
- difficoltà nel misurare l'appropriatezza prescrittiva tramite indicatori standardizzati;

- conoscenze non sempre aggiornate tra professionisti.

La *stewardship* antimicrobica e diagnostica dovrebbe diventare parte integrante della pratica clinica quotidiana, supportata da sistemi informatici, *audit* regolari, documenti di indirizzo nazionale oltre che locale, e formazione continua.

In questi ultimi anni sono stati prodotti alcuni documenti di indirizzo nazionale: le Linee Guida multi-societarie per la diagnosi e management delle infezioni causate da batteri multiresistenti (MDRO) [8], redatte su incarico del Ministero della Salute nell'ambito delle attività PNCAR, e le Raccomandazioni AIFA rivolte ai medici ospedalieri "Terapia mirata delle infezioni causate da batteri Gram-negativi resistenti a multipli antibiotici nei pazienti ospedalizzati" e ai medici di medicina generale "Terapia mirata delle infezioni urinarie non complicate e complicate causate da batteri Gram-negativi resistenti a multipli antibiotici per la Medicina Territoriale incluse residenze sanitarie assistenziali" [9]. Inoltre, AIFA mette a disposizione l'App per dispositivi mobili AIFA Medicinali [10], sviluppata per offrire al cittadino uno strumento pratico e immediato per ottenere informazioni, gestire promemoria e ricevere notifiche sui farmaci in uso, e l'App *Firstline*]11] per i professionisti sanitari, che rielabora le raccomandazioni fornite dall'OMS nell'*AWaRe Antibiotic Book* sulla gestione delle infezioni più comuni nei bambini e negli adulti, di cui AIFA ha realizzato l'edizione italiana [12].

Sono disponibili, inoltre, Linee Guida di uso veterinario per l'uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino [13] e bovino da latte [14].

Ciò nonostante, il consumo di antibiotici in Italia rimane tra i più elevati in Europa, e per il settore umano in aumento [15]. Nel 2023 il consumo complessivo di antibiotici per uso umano e sistemico, pubblico e privato, è stato pari a 22,4 dosi medie giornaliere ogni mille abitanti, con un aumento del 5,4% rispetto al 2022 e una variazione ancor più elevata se si considerano solo gli antibiotici dispensati a livello territoriale (+6,3%). Anche il consumo di antibiotici per uso umano non sistemico, ossia locale, che è stato pari a 28 dosi medie giornaliere ogni mille abitanti, ha registrato un aumento del 4,3% rispetto al 2022. Contemporaneamente all'incremento dei consumi, si rileva un aumento delle prescrizioni delle molecole ad ampio spettro rispetto a quelle a spettro più ristretto, nonostante esse siano a più alto rischio di generare resistenze microbiche. Inoltre, solo il 54% delle prescrizioni di antibiotici ad uso umano appartengono al gruppo *Access,* che dovrebbero essere utilizzati come trattamento di prima o seconda scelta per le infezioni più frequenti per un minor rischio di generare resistenze. Pertanto, l'Italia rimane ancora al di sotto dell'obiettivo del 65% fissato dalla Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea (UE) del 26 aprile 2023. L'inappropriatezza prescrittiva per gli antibiotici ad uso umano è evidenziata anche dalla forte variabilità regionale e stagionale. Anche nel 2023, infatti, sono stati registrati consumi più elevati al Sud, con 18,9 dosi medie giornaliere ogni mille abitanti acquistate in farmacia in regime di assistenza pubblica, contro le 12,4 del Nord e le 16,4 del Centro. La variazione stagionale dei consumi, nel periodo ottobre-marzo rispetto al periodo aprile-settembre, è tornata a livelli alti nel biennio 2022-23, con un consumo più alto del 40% nei mesi freddi. Dal 2022 al 2023 la percentuale di bambini e ragazzi fino a 13 anni che hanno ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici per uso sistemico passa dal 33,7% al 40,9%, con un aumento dell'1,5% rispetto al 2022. È dunque necessario continuare a sensibilizzare cittadini e prescrittori di antibiotici [16] affinché se ne riduca sensibilmente l'utilizzo, in modo da diminuire quanto più rapidamente possibile la pressione selettiva sui microrganismi che favorisce lo sviluppo di resistenze.

Contrariamente agli aumenti di consumo di antibiotici in campo umano, nel settore veterinario sono stati raggiunti ampiamente tutti gli indicatori di riduzione previsti dal PNCAR [17-19]. Inoltre, il rapporto annuale del Piano

Nazionale Residui conferma che il sistema veterinario italiano continua a garantire un'elevata attenzione nei confronti dei consumatori italiani e della sicurezza degli alimenti in termini di residui di antibiotici negli alimenti di origine animale [20].

La sostenibilità del PNCAR dipende anche da una gestione attenta del mercato degli antibiotici. Oggi si osservano:

- frequenti carenze di antimicrobici essenziali;
- differenze regionali nella disponibilità e nelle politiche prescrittive;
- consumo elevato di antibiotici critici e ampio uso di molecole ad alto rischio di generare resistenza;
- basso utilizzo di antibiotici di nuova generazione, spesso per limiti economici o procedurali.

Serve un approccio che bilanci accesso [21], appropriatezza e sostenibilità economica attraverso politiche nazionali coordinate, monitoraggio continuo e collaborazione con AIFA.

Inoltre, la sostenibilità delle azioni PNCAR non può prescindere dall'innovazione farmacologica e diagnostica. Le sfide attuali includono:

- sviluppo lento di nuovi antibiotici e modelli economici poco attrattivi per l'industria;
- necessità di incentivi *push* (finanziamenti alla ricerca) e *pull* (modelli di rimborso e *procurement* innovativi);
- implementazione non uniforme dei test diagnostici rapidi, per orientare terapie mirate;
- potenzialità emergenti di fagi, immunoterapia, anticorpi monoclonali e terapie mirate.

Un ecosistema innovativo richiede ricerca, regolamentazione efficiente, collaborazione pubblico-privato, e valorizzazione della diagnostica precoce.

Sorveglianza delle ICA e *Infection Prevention and Control* (IPC)

L'Italia partecipa attivamente alle iniziative europee di sorveglianza, in particolare attraverso il sistema *Healthcare-associated Infections Surveillance Network* (HAI-Net) coordinato dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

La *roadmap* per il miglioramento del sistema di sorveglianza delle ICA è chiaramente delineata nel PNCAR 2022-2025 e nei progetti europei a cui l'Italia partecipa. Il piano nazionale propone di affrontare le criticità esistenti attraverso una serie di azioni strategiche. Il primo passo fondamentale è la definizione di un piano di sorveglianza nazionale che stabilisca in modo chiaro responsabilità, flussi di dati, coordinamento e risorse.

Gli obiettivi del PNCAR 2022-2025 su questo argomento includono la definizione e la stabilizzazione di sorveglianze nazionali, l'armonizzazione dei dati, la loro analisi tempestiva e la diffusione trasparente, fino alla possibile integrazione nel sistema nazionale di segnalazione e notifica delle malattie infettive PREMAL. In passato, il sistema di sorveglianza delle ICA in Italia è stato orchestrato da una rete di attori a diversi livelli, col coordinamento centrale dell'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute nell'ambito di un progetto CCM terminato nel 2023.

Al novembre 2025, le sorveglianze attive, sia pure non inquadrate in un sistema nazionale di sorveglianza, sono:

- ICA in terapia intensiva attraverso le reti SPIN-UTI (Coordinata da Università di Catania) e GiVITI (coordinate da Istituto Mario Negri).
- Studi di prevalenza in ospedali per acuti (coordinate da Università di Torino).
- Studi di prevalenza in lungodegenza (coordinate da Università di Torino).
- Sorveglianza del consumo di soluzione idroalcolica per l'igiene delle mani in ospedale (coordinata da ISS).

Inoltre, come definito dal DECRETO 7 marzo 2022 Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL), la notifica delle ICA dovrebbe essere inviata attraverso il sistema PREMAL. Il Ministero della Salute ha definito una scheda di notifica ICA che è in discussione con le Regioni/PPAA. È in fase di valutazione da parte del Ministero della Salute un nuovo Piano Nazionale di Sorveglianza, in linea con le raccomandazioni europee e con le esigenze del sistema sanitario italiano. La sorveglianza delle ICA prevedrebbe, oltre a quelle già attive, anche la sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico, attiva in diverse regioni, la sorveglianza delle infezioni da *Clostridioides difficile* (CDI), la sorveglianza delle infezioni da *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA).

Nonostante i notevoli sforzi profusi, il sistema di sorveglianza delle ICA in Italia presenta ancora diverse criticità strutturali che ne limitano l'efficacia e la sostenibilità. Il sistema soffre di disomogeneità e mancanza di stabilità, riguardanti anche il supporto finanziario a livello centrale, coperto da fondi CCM. Molte attività di sorveglianza non sono ancora percepite come una funzione istituzionale stabile. La *governance* attuale presenta margini di sviluppo affinché possa evolvere in un modello ancor più efficace e operativo, capace di superare la frammentazione e coordinare in modo efficiente i vari attori coinvolti, dalle istituzioni centrali alle singole strutture sanitarie. Anche dal punto di vista legislativo, le sorveglianze delle ICA, così come sono richieste da ECDC, devono essere ulteriormente perfezionate per garantire piena conformità e per poterle condurre in linea con il GDPR e con gli sviluppi dei sistemi di sorveglianza automatizzati previsti dall'UE e da ECDC.

Tra altre criticità, vi sono la carenza di personale dedicato a livello nazionale e spesso locale. Questa debolezza organizzativa compromette la capacità di garantire una sorveglianza continua e capillare, rendendola un'attività spesso percepita come episodica e non integrata nella *routine* clinica.

Infine, una delle sfide più complesse è la ridotta informatizzazione delle cartelle cliniche e delle terapie e l'impossibilità di linkare diversi flussi di dati. Sebbene esistano sorveglianze specifiche per le ICA, i consumi di antibiotici (monitorati dal rapporto OsMed dell'AIFA) e l'antibiotico-resistenza (AR-ISS e CRE), manca una piena integrazione tra queste diverse fonti informative. Per ottenere un quadro completo e guidare interventi efficaci di *antimicrobial stewardship*, è indispensabile poter correlare i dati di infezione con le terapie antibiotiche somministrate e i profili di resistenza dei microrganismi.

Tra altre significative aree di miglioramento, si riscontra la necessità di definire con maggiore chiarezza i ruoli all'interno del sistema e i finanziamenti a livello centrale. Tale aspetto rappresenta un'opportunità per ottimizzare l'organizzazione e migliorare la continuità e la capillarità della sorveglianza, evitando che questa venga percepita come un'attività episodica e non integrata nella *routine* clinica.

A livello tecnologico, il futuro della sorveglianza si basa sull'informatizzazione e sull'automazione. L'obiettivo è superare l'attuale raccolta manuale dei dati e passare a un sistema che utilizzi schede informatizzate, estraendo le informazioni direttamente dai sistemi informativi esistenti. L'innovazione tecnologica in questo campo non è un semplice miglioramento tecnico, ma una leva strategica per risolvere le debolezze strutturali del sistema. L'automazione della raccolta dati e la loro integrazione con i sistemi informativi esistenti, ad esempio, potrebbero compensare la carenza di personale e garantire una maggiore omogeneità e stabilità.

Parallelamente, si punta all'implementazione di una sorveglianza genomica, che consentirebbe di tracciare con precisione la diffusione dei ceppi batterici resistenti. Questo approccio è parte integrante della più ampia strategia *One Health*, che mira a rafforzare la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza non solo nel settore umano, ma anche in quello veterinario e ambientale.

Le misure di IPC sono l'intervento più efficace per ridurre il carico di AMR e di ICA, ma che richiede infrastrutture appropriate [22], *staffing* adeguato [23], e personale formato in maniera specifica e periodica. In Italia:

- la dotazione di *infection control nurses*, igienisti e infettivologi è spesso inadeguata;
- le pratiche di IPC non sono sempre standardizzate;
- la cultura della sicurezza non è omogeneamente radicata.

La pandemia COVID-19 ha evidenziato l'importanza delle misure di IPC [24], ma non ha risolto le disparità territoriali. Una sostenibilità reale richiede investimenti nazionali stabili in formazione, *audit* e personale dedicato. Sono disponibili in lingua italiana il Manuale di implementazione per prevenire e controllare la diffusione di organismi resistenti ai carbapenemi a livello nazionale e nelle strutture sanitarie [25], e le Linee Guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie [26]. Un Piano nazionale di Prevenzione ICA e un Piano nazionale di Sorveglianza ICA sono in corso di stesura nell'ambito delle attività del PNCAR 2022-2025/26.

Determinanti sociali, ambientali e demografici dell'AMR

L'AMR non è solo una questione clinica: riflette condizioni sociali, ambientali e demografiche. Contribuiscono alla sua diffusione vari fattori, diversi nelle varie regioni italiane, tra cui:

- densità abitativa, migrazioni, povertà, basso livello di alfabetizzazione sanitaria;
- aumento delle patologie croniche e dell'età avanzata;
- impatto del cambiamento climatico sulla distribuzione geografica degli agenti patogeni;
- uso degli antimicrobici in agricoltura e zootecnia.

Affrontare l'AMR significa intervenire sui determinanti sociali della salute e adottare politiche realmente *One Health*.

La forza lavoro sanitaria: risorsa strategica

La sostenibilità del PNCAR dipende dalla disponibilità, competenza e benessere del personale sanitario. Negli ultimi anni:

- la pandemia ha determinato un enorme sovraccarico e un peggioramento delle condizioni lavorative;
- carenze croniche di infermieri, medici specialisti e tecnici di laboratorio limitano l'implementazione delle misure PNCAR;
- è necessario rafforzare i sistemi di regolamentazione, *governance*, formazione continua e *retention;*
- le nuove iniziative OMS, come il *Global Health and Care Workers Compact* e il relativo portale, forniscono strumenti per migliorare la protezione e la valorizzazione del personale.

Investire nella forza lavoro non è accessorio: è essenziale per garantire capacità operativa nel tempo e realizzare una vera *preparedness*.

Integrazione ospedale-territorio, e alfabetizzazione e coinvolgimento del cittadino

La mancanza di integrazione produce duplicazioni, inappropriatezze e disomogeneità che minano la sostenibilità del piano. Il successo del PNCAR richiede quindi continuità tra ospedale e territorio [27], mediante:

- condivisione di informazioni cliniche e microbiologiche;
- prescrizioni coordinate e basate su evidenze locali;
- coinvolgimento attivo delle farmacie territoriali;
- collaborazione stretta con i medici di medicina generale;
- protocolli condivisi per la gestione delle infezioni e l'uso degli antibiotici.

Il comportamento individuale ha un impatto diretto sull'AMR. Per questo:

- occorrono programmi strutturati di comunicazione e *behaviour change;*
- le campagne devono essere continuative e non episodiche, nazionali e non solo regionali;
- serve contrastare l'autoprescrizione, l'uso residuo di antibiotici, sia in medicina umana che veterinaria, e le aspettative inappropriate;
- la comunicazione digitale va regolata e utilizzata responsabilmente.

Coinvolgere i cittadini significa costruire una cultura nazionale sull'uso appropriato degli antimicrobici.

Governance e finanziamento del PNCAR

La strategia nazionale di contrasto dell'AMR si basa su una *governance* inclusiva e integrata. Si articola in quattro aree orizzontali di supporto a tutte le tematiche:

- Formazione;
- Informazione, comunicazione e trasparenza;
- Ricerca, innovazione e bioetica;
- Cooperazione nazionale ed internazionale;

e tre pilastri verticali dedicati ai principali interventi di prevenzione e controllo dell'antibiotico-resistenza nel settore umano, animale e ambientale:

- Sorveglianza e monitoraggio integrato dell'antibiotico-resistenza, dell'utilizzo di antibiotici, delle ICA e monitoraggio ambientale.
- Prevenzione delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi.
- Uso appropriato degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.

La *governance* del PNCAR si basa su un approccio a più livelli:

- Ministero della Salute: coordinamento generale e indirizzo strategico.
- Istituto Superiore di Sanità (ISS): sorveglianza epidemiologica e microbiologica, supporto tecnico-scientifico.
- Altri Ministeri coinvolti (Agricoltura, Ambiente, Istruzione e del Merito, Università e Ricerca): attuazione delle azioni settoriali.
- Regioni e Province autonome: implementazione locale del Piano attraverso piani regionali AMR e monitoraggio dei risultati.
- Tavolo Interregionale AMR: organismo di raccordo per garantire coerenza e approccio *One Health*.

La *Governance* si avvale di una Cabina di regia composta da un numero ristretto di rappresentanti delle istituzioni centrali coinvolte e delle Regioni e Province Autonome, del GTC AMR e dei sottogruppi attivati sui singoli temi del piano.

La Cabina di regia ha i seguenti compiti: individuare le responsabilità e garantire il coordinamento delle istituzioni nazionali coinvolte nel governo del PNCAR secondo un approccio *One Health;* assicurare il monitoraggio e l'aggiornamento della strategia nazionale di contrasto all'ABR; favorire il recepimento e l'applicazione del piano, in maniera omogenea, al livello delle Regioni e Province Autonome.

Per essere sostenibile, il PNCAR necessita di:

- finanziamenti stabili e pluriennali, non vincolati a progetti temporanei;
- indicatori di *performance* misurabili a livello nazionale e regionale;
- sistemi di *audit* e valutazione regolare;
- una *governance* chiara che definisca responsabilità e flussi decisionali.

Investire nella lotta all'AMR genera un ritorno economico significativo, riducendo ricoveri, complicanze e durata delle degenze.

Il Governo ha finanziato le Regioni per l'attuazione delle indicazioni PNCAR con 40 milioni di

euro l'anno per le azioni realizzate nel 2021, 2023, 2024 e 2025, per un totale di 160 milioni di euro. La Legge di bilancio 2025 ha riservato 100 milioni di euro per incentivare lo sviluppo e l'accesso a nuovi antibiotici. Inoltre, 21 milioni di euro sono stati destinati a CARB-X, una partnership globale senza scopo di lucro che accelera lo sviluppo di prodotti antibatterici. Il Ministero della Salute ha finanziato diversi progetti di ricerca CCM e Azioni Centrali riguardanti AMR dal 2004 al 2024 per oltre 8,5 milioni di euro, e progetti di ricerca non-CCM, a valere sui fondi Ricerca Finalizzata, PNRR e fondi Europei JPIAMR, dal 2016 al 2024 per oltre 37 milioni di euro. Le Regioni/Province Autonome hanno la possibilità, inoltre, di finanziare progetti locali tramite risorse regionali e partenariati pubblico-privati.

Conclusioni

La sostenibilità del PNCAR è una sfida complessa ma indispensabile per la salute pubblica. L'AMR non è un problema confinato ai reparti ospedalieri: è un fenomeno sistemico, determinato da fattori sociali, ambientali, clinici ed economici. Affrontarlo richiede una strategia nazionale coerente, investimenti stabili e una forte collaborazione tra istituzioni, professionisti sanitari, cittadini e settori produttivi.

Il PNCAR rappresenta non solo un piano di contrasto all'AMR, ma un'occasione di rinnovamento del sistema sanitario, di rafforzamento della sicurezza delle cure e di costruzione di un modello di salute realmente sostenibile.

Nella sola Unione Europea (UE)/Spazio Economico Europeo (SEE), ogni anno si perdono oltre 1 milione di anni di vita a causa della resistenza antimicrobica, con una spesa di circa 1,1 miliardi di euro all'anno. Si prevede che questi impatti sanitari ed economici peggioreranno. A livello globale, molti Paesi hanno implementato un Piano d'Azione Nazionale (NAP) sulla resistenza antimicrobica negli ultimi anni. Tuttavia, diversi fattori a tutti i livelli ostacolano l'efficacia operativa delle azioni indicate in questi NAP. Le sfide associate alla resistenza antimicrobica sono molteplici e interconnesse, derivanti dall'inadeguatezza delle risorse umane e finanziarie dedicate, da pratiche e comportamenti sanitari inappropriati [28], da un ambiente costruito in modo inadeguato, da fattori socio-economici compromessi e dall'amplificazione del fenomeno dovuta alla mobilità globale di persone, animali e merci. L'OCSE ha stimato che in Italia gli interventi contro la resistenza antimicrobica potrebbero ottenere la maggiore riduzione, rispetto ad altri Paesi europei, in termini di decessi correlati alla resistenza antimicrobica e di giorni di degenza ospedaliera aggiuntivi. Si stima che gli interventi contro la resistenza antimicrobica, insieme a politiche di igiene delle mani e dell'ambiente, producano i maggiori benefici in termini di salute. Affrontare la resistenza antimicrobica richiede un approccio olistico che tenga conto della complessità della salute umana, animale e ambientale. Concentrandoci sulla sorveglianza, sullo sviluppo delle capacità, su risorse umane e finanziamenti adeguati e sostenibili, possiamo creare un quadro che non solo affronti la resistenza antimicrobica, ma promuova anche l'equità sanitaria, la sicurezza alimentare, la sostenibilità ambientale e il raggiungimento degli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile. Gli sforzi collaborativi tra tutti i settori, supportati da politiche solide e soluzioni innovative, saranno essenziali per salvaguardare la salute pubblica e preservare l'efficacia degli antimicrobici per le generazioni future.

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Munk P, et al. Global Sewage Surveillance Consortium; Larsson DGJ, Koopmans M, Woolhouse M, Aarestrup FM. Genomic analysis of sewage from 101 countries reveals global landscape of antimicrobial resistance. Nat Commun. 2022;13:7251.
2. OECD. Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance, OECD Health Policy

Studies, OECD Publishing, Paris. 2023. Disponibile online: https://doi.org/10.1787/ce44c755-en (accesso: 15 novembre 2025).
3. Sabbatucci M, et al. Tracking progress on antimicrobial resistance by the quadripartite country self-assessment survey (TrACSS) in G7 countries, 2017–2023: opportunities and gaps. Pharmacol Res. 2024;204:107188.
4. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations Environment Programme and World Organisation for Animal Health. Guidance to facilitate monitoring and evaluation for antimicrobial resistance national action plans. 2023. Disponibile online: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/705d9d90-771a-4fdc-a8b4-a9c1b84273c8/content (accesso: 15 novembre 2025).
5. World Health Organization. WHO costing and budgeting tool for national action plans on antimicrobial resistance. Disponibile online: https://whoacademy.org/coursewares/course-v1:WHOAcademy-Hosted+H0043EN+H0043EN_Q4_2024?source=edX (accesso: 19 novembre 2025).
6. Crisafulli E, et al. Antimicrobial stewardship in Italy: challenges and opportunities. J Glob Antimicrob Resist. 2020;20:265-272.
7. Gazzetta Ufficiale. Disponibile online: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/04/07/22A02179/sg (accesso: 1 novembre 2025).
8. Diagnosi e management delle infezioni causate da batteri multiresistenti: linee guida della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA), Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica (GISA), Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), Società Italiana di Microbiologia (SIM). 2022. Disponibile online: https://www.societasim.it/wp-content/uploads/2023/11/LG-557-Intersocietarie_MDR-1.pdf (accesso: 1 novembre 2025).
9. AIFA. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-le-raccomandazioni-sulla-terapia-mirata-delle-infezioni-resistenti (accesso: 1 novembre 2025).
10. AIFA. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/mobile-app-aifa (accesso: 1 novembre 2025).
11. AIFA. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/app-firstline-aifa-antibiotici (accesso: 1 novembre 2025).
12. AIFA. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf (accesso: 1 novembre 2025).
13. Ministero della Salute. Uso prudente degli antibiotici nell'allevamento suino. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/uso-prudente-degli-antibiotici-nellallevamento-suino/?tema=Antibiotico-resistenza (accesso: 19 novembre 2025).
14. Linee guida Uso prudente dell'antibiotico nell'allevamento bovino da latte. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3347_allegato.pdf (accesso: 1 novembre 2025).
15. AIFA. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-aifa-2025-sugli-antibiotici Accesso: 1 novembre 2025.
16. Gonzalez-Bueno J, et al. (2018). Public awareness and education on antimicrobial resistance: An urgent need. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 37(9), 1627-1634.
17. Ministero della Salute. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/rapporto-sulle-vendite-e-sulluso-di-antimicrobici-negli-animali-dati-nazionali-anno/?tema=Antibiotico-resistenza (accesso: 1 novembre 2025).
18. Ministero della Salute. Disponibile online: Rapporto sulle vendite e sull'uso di antimicrobici negli animali Dati nazionali - Anno 2023. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/2025-09/Rapporto%20vendite%20e%20uso%20di%20antimicrobici%202023.pdf (accesso: 19 novembre 2025).
19. Ministero della Salute. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/relazione-sulla-resistenza-agli-antimicrobici-dei-batteri-zoonotici-e-commensali-0/?tema=Antibiotico-resistenza (accesso: 19 novembre 2025).
20. Ministero della Salute. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/2025-08/Relazione%20PNR%202024.pdf (accesso: 1 novembre 2025).
21. Anderson M, et al. How can the EU support sustainable innovation and access to effective antibiotics? Policy options for existing and new medicines. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2023.
22. Marie Elf, et al. The built environment and its impact on health outcomes and experiences of patients, significant others and staff—A protocol for a systematic review. Nurs Open. 2020;7:895–899.

23. World Health Organization. Workload indicators of staffing need: user's manual, second edition. 2023. Disponibile online: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373473/9789240070066-eng.pdf (accesso: 25 settembre 2024).
24. Fasciana T, et al. Multicenter study on the prevalence of colonization due to carbapenem-resistant Enterobacterales strains before and during the first year of COVID-19, Italy 2018–2020. Front Public Health. 2023;11:1270924.
25. Ministero della Salute. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2990_allegato.pdf (accesso: 1 novembre 2025).
26. Ministero della Salute. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/new/sites/default/files/imported/C_17_pubblicazioni_2989_allegato.pdf (accesso: 15 novembre 2025).
27. Gagliotti C, et al. The burden of antimicrobial resistance in Italy: from the hospital to the community. BMC Infect Dis. 2019;19:598.
28. Lansink C, et al. Why Do Physicians Prescribe Antibiotics? A Systematic Review of the Psycho-Socio-Organisational Factors Related to Potentially Inappropriate Prescribing of Antimicrobials in Europe. Infect Dis Rep. 2024;16:664-683.

Meccanismi di resistenza agli antibiotici di rilevanza clinica

Alberto Antonelli[1,2], Ilaria Baccani[1,2] e Marco Coppi[2]

[1] *Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia.*

[2] *SOD Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia.*

Introduzione

Una delle domande che più spesso ci poniamo sulla microbiologia clinica moderna è: sono nate prima le terapie antibiotiche o i meccanismi di resistenza agli antibiotici?

La risposta spontanea potrebbe essere che sono nate prima le terapie antibiotiche che hanno contribuito alla selezione di resistenze a cui stiamo assistendo a livello globale. In realtà gli antibiotici sono in gran parte di origine naturale e vengono prodotti dai diversi microrganismi in competizione nell'ambiente e buona parte dei meccanismi di resistenza erano già presenti in natura ancor prima dell'introduzione delle prime terapie antibiotiche.

Possiamo considerare l'era antibiotica come un collo di bottiglia che ha incanalato ed accelerato la linea evolutiva dell'antibiotico resistenza tramite una notevole pressione selettiva mai vista fino a quel momento in natura.

La corsa alla scoperta ed introduzione di nuove molecole antimicrobiche ha quindi contribuito fino ad oggi ad una notevole serie di successi (ed anche qualche insuccesso), messi a repentaglio dalla altrettanto rapida evoluzione microbica, in gran parte contribuita dallo scambio genetico orizzontale di meccanismi di resistenza antimicrobici.

Oggi sappiamo che scoprire nuove molecole non è sufficiente ad impedire l'evoluzione e la diffusione di nuovi meccanismi di resistenza, ma serve uno sforzo congiunto (a livello umano, veterinario e ambientale in un'ottica *One Health*) per la riduzione dell'utilizzo improprio dei farmaci e l'utilizzo di strategie congiunte di *infection control* e *antimicrobial stewardship* [1].

In questo capitolo vedremo quali sono i meccanismi di resistenza agli antibiotici (sia nei patogeni Gram-negativi che nei Gram-positivi) di maggior rilevanza clinica a livello globale.

Tipologie di meccanismi di resistenza

I batteri hanno sviluppato diverse strategie biochimiche di resistenza, spesso combinate tra loro che includono tra le principali: (i) inattivazione enzimatica; (ii) modificazione o protezione del bersaglio; (iii) alterazione della

permeabilità (ridotto ingresso o aumentata estrusione).

Questo documento si focalizzerà sui meccanismi di resistenza agli antibiotici di maggior impatto clinico a livello nosocomiale, includendo i principali meccanismi responsabili della resistenza agli antibiotici beta-lattamici, glicopeptidi, ossazolidinoni e fluorochinoloni.

Resistenza agli antibiotici beta-lattamici

Gli antibiotici beta-lattamici sono i farmaci largamente più utilizzati a livello globale (>50% di tutte le terapie antibiotiche) grazie alla loro elevata efficacia e ai limitati effetti collaterali. Infatti, hanno come bersaglio molecolare enzimi esclusivamente batterici: le transpeptidasi (*penicillin-binding protein*) coinvolte nella sintesi della parete batterica [2]. Tuttavia, dalla loro introduzione nella metà del '900 numerosi sono i meccanismi di resistenza emersi a questa classe di antimicrobici.

Inattivazione enzimatica: le beta-lattamasi

Il meccanismo di resistenza più diffuso contro i beta-lattamici è l'inattivazione enzimatica operata dalle beta-lattamasi [3]. Questi enzimi sono in grado di idrolizzare l'anello beta-lattamico, un componente strutturale essenziale del farmaco. Una volta idrolizzato, il farmaco non è più in grado di interagire con il suo bersaglio molecolare (le *Penicillin-Binding Proteins* o PBP), risultando inattivo [3].

La diversità strutturale e di spettro d'azione delle beta-lattamasi è impressionante. Ad oggi (Novembre 2025), sono state identificate più di 5000 varianti nel *database* di riferimento contenuto nel *Reference Gene Catalog* del *National Center for Biotechnology Information* [4].

La ricaduta clinica di questi enzimi è particolarmente rilevante, soprattutto nel caso delle carbapenemasi, ossia beta-lattamasi capaci di idrolizzare tutte, o la maggior parte, delle classi di beta-lattamici, inclusi i carbapenemi [3].

In base alla loro omologia di sequenza amminoacidica e alle caratteristiche del sito catalitico, la classificazione molecolare di Ambler suddivide le beta-lattamasi in quattro classi principali:

- Classe A: la più numerosa con >2000 varianti. Include sia beta-lattamasi a spettro ristretto (>400) che le ESBL (*Extended-Spectrum Beta-Lactamases*, >800) come CTX-M, PER, VEB, e alcune varianti di TEM e SHV e GES, oltre alle carbapenemasi (>250), come le KPC, IMI/NMC-A, FRI, SME e alcune varianti di GES.
- Classe B: include le metallo-beta-lattamasi (MBL), ovvero enzimi che richiedono ioni zinco per la loro attività idrolitica. >600 varianti sono state descritte e comprendono tra le più rilevanti a livello clinico gli enzimi di tipo NDM, VIM e IMP.
- Classe C: denominate anche AmpC o cefalosporinasi, con >1700 enzimi. Esempi di maggior rilievo includono CMY, DHA, FOX e MOX.
- Classe D: include >1300 varianti, la maggior parte delle quali appartenenti al gruppo delle ossacillinasi (OXA). Tra queste, più di 500 presentano uno spettro ristretto, oltre 35 hanno attività di ESBL e più di 700 sono carbapenemasi di tipo OXA.

Questa vasta diversità molecolare rende l'approccio farmacologico estremamente difficile, richiedendo l'uso di inibitori specifici per ciascuna classe di enzimi. Al momento non ci sono inibitori in commercio in grado di rendere inefficaci le metallo-beta-lattamasi, anche se sono in fase di sperimentazione farmaci promettenti (come taniborbactam e xeruborbactam) [5].

Un esempio della complessità evolutiva delle beta-lattamasi, spesso coadiuvata dall'aumentata pressione selettiva causata dal maggiore utilizzo degli antibiotici di nuova generazione è l'evoluzione dell'enzima KPC, passato in 10 anni da un numero limitato di varianti (<20) ad un numero >270, buona parte delle

quali resistente al ceftazidime-avibactam (principale indiziato per questa rapida evoluzione) [4,6].

Oltre alla produzione di varianti enzimatiche, anche l'aumentata espressione delle beta-lattamasi ha un ruolo importante per la resistenza antimicrobica, soprattutto nei confronti delle combinazioni beta-lattamico/inibitore delle beta-lattamasi, per i quali sono stati descritti numerosi casi di resistenza contribuiti dall'aumentato dosaggio genico delle carbapenemasi [7].

Alterazione di permeabilità di membrana: ridotta permeabilità o aumentato efflusso

I batteri Gram-negativi sono dotati di una membrana esterna, una barriera aggiuntiva assente nei Gram-positivi, che controlla l'ingresso delle molecole, inclusi gli antibiotici. La ridotta permeabilità di membrana è un meccanismo di resistenza che si realizza attraverso la perdita o l'alterazione delle porine, canali proteici che fungono da porte di ingresso per i farmaci idrofili. La conseguenza diretta è la resistenza agli antibiotici che sfruttano tali porine per penetrare all'interno della cellula batterica. Esempi clinici cruciali sono:

- OmpK35 e OmpK36 in *Klebsiella pneumoniae:* l'alterazione o la perdita di queste porine è un meccanismo ben noto che contribuisce alla resistenza ai carbapenemi [8].
- OprD in *Pseudomonas aeruginosa:* la sua assenza o mutazione è un fattore chiave nella resistenza ai carbapenemi, incluso il meropenem [9].
- CirA in *K. pneumoniae:* la sua assenza o mutazione contribuisce alla resistenza a cefiderocol (cefalosporina coniugata ad un sideroforo), che non viene più trasportato all'interno della cellula da parte di questo trasportatore del ferro [10].

Inoltre, un altro meccanismo di resistenza di importanza crescente è l'aumentata produzione da parte dei microrganismi di sistemi di efflusso. Le pompe di efflusso sono complessi proteici di membrana che agiscono espellendo attivamente l'antibiotico all'esterno della cellula batterica. Questo processo richiede energia, spesso fornita da ATP o dal gradiente protonico di membrana. L'aumentata espressione di queste pompe (incremento del loro numero sulla superficie cellulare) conferisce un fenotipo di resistenza ad un'ampia gamma di classi antibiotiche. Un esempio clinicamente rilevante è la pompa MexAB-OprM in *P. aeruginosa*, che espelle beta-lattamici, chinoloni ed aminoglicosidi [9].

Modificazione del bersaglio: alterazione delle penicillin-binding proteins

La resistenza può anche derivare da una mutazione a carico del bersaglio molecolare dell'antibiotico, riducendo l'affinità di legame del farmaco.

Un esempio significativo è l'alterazione della PBP3 (*Penicillin-Binding Protein* 3), che è il bersaglio principale di molti beta-lattamici. L'inserzione di sequenze aminoacidiche, come l'alterazione YRIN/K nella PBP3 di *Escherichia coli*, riduce drasticamente l'affinità dell'enzima per le cefalosporine e i monobattami. Il crescente utilizzo di beta-lattamici/inibitori di beta-lattamasi, potrebbe favorire la selezione di isolati con queste alterazioni, come recentemente riportato [11].

Le mutazioni a carico della PBP3 sono già state descritte in isolati di *E. coli* produttori di metallo-enzimi con ridotta sensibilità ad aztreonam-avibactam e cefiderocol e negli isolati di *Acinetobacter baumannii* resistenti alla combinazione durlobactam-sulbactam [12].

Nei Gram-positivi ed in particolare negli stafilococchi, le alterazioni del bersaglio per gli antibiotici beta-lattamici includono frequentemente il vicariamento del bersaglio dovuto all'acquisizione del gene *mecA* o, in misura minore del gene *mecC,* codificanti una PBP alternativa (PBP2a). La PBP2a presenta una ridotta affinità nei confronti della quasi totalità degli

antibiotici beta-lattamici [13]. Per superare questa resistenza, recentemente sono state commercializzate cefalosporine di quinta generazione (ceftarolina e ceftobiprolo) che presentano una buona affinità anche per la PBP2a. [13,14].

Un altro esempio è rappresentato dalla resistenza ai beta-lattamici in *Enterococcus faecium*, attribuibile alla ridotta affinità per questi farmaci da parte di varianti della PBP, in particolare la PBP5, accompagnata dalla sua aumentata espressione [15].

Meccanismi di resistenza ai glicopeptidi

I glicopeptidi sono farmaci di riserva per il trattamento delle infezioni da patogeni Gram-positivi multiresistenti come *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA) e gli enterococchi vancomicino-resistenti (VRE). Questi farmaci agiscono tramite inibizione della sintesi della parete cellulare batterica, tramite un legame con la sequenza dipeptidica D-Alanina-D-Alanina (D-Ala-D-Ala), interrompendo il processo di *cross-linking* che conferisce rigidità alla parete cellulare [16].

La resistenza a questi farmaci si sviluppa tramite le due strategie principali descritte di seguito.

Modificazione del bersaglio

I patogeni Gram-positivi acquisiscono tramite elementi genetici mobili gli operoni *van*, che codificano per enzimi in grado di alterare il precursore del peptidoglicano.

La resistenza ad alto livello alla vancomicina è causata dalla sostituzione del dipeptide D-alanina/D-alanina (D-Ala-D-Ala) con D-alanina/D-lattato (D-Ala-D-Lac) [17,18].

Il gene acquisito alla vancomicina più comune al mondo è *vanA*, riscontrato principalmente negli enterococchi (*in primis E. faecium* e raramente in *Enterococcus faecalis*) e può essere trasferito (anche se molto sporadicamente) a *S. aureus* (VRSA). L'operone *vanA* codifica per una D-Ala-D-Lac ligasi (VanA) che sintetizza il dipeptide D-Ala-D-Lac. Un altro enzima, la D,D-dipeptidasi (VanX), distrugge il precursore originale D-Ala-D-Ala. Il precursore D-Ala-D-Lac viene quindi incorporato nella parete cellulare. Il gene *vanA* conferisce un alto livello di resistenza sia alla vancomicina che alla teicoplanina. L'interazione tra la vancomicina e il nuovo bersaglio D-Ala-D-Lac è drasticamente ridotta (circa 1000 volte) a causa della perdita di un legame idrogeno chiave e di un'interazione sterica sfavorevole [18].

Il secondo gene di resistenza alla vancomicina più diffuso è il gene *vanB*, codificante per una D-Ala-D-Lac ligasi, il quale conferisce resistenza alla vancomicina (da bassa ad elevata), ma non alla teicoplanina. Questa specificità è dovuta al fatto che il sistema di regolazione VanS/VanR di tipo B è indotto solo dalla vancomicina e non dalla teicoplanina [18].

Altri geni acquisiti di resistenza meno comuni sono *vanD* e *vanM*, anch'essi con azione sulla sostituzione D-Ala-D-Lac, conferendo resistenza ad alto livello sia alla vancomicina che alla teicoplanina (VanM), o resistenza intermedia/elevata ad entrambe con induzione costitutiva (VanD) [18].

Alcune specie come *Enterococcus gallinarum* ed *Enterococcus casseliflavus* sono intrinsecamente resistenti (a basso livello) alla vancomicina (ma non alla teicoplanina) per la presenza del gene residente *vanC*. La resistenza causata da *vanC* è dovuta alla sostituzione della D-Alanina terminale con D-Serina (D-Ala/D-Ser) [18].

Alcuni glicopeptidi di nuova generazione, oltre a presentare una emivita prolungata rispetto ai glicopeptidi tradizionali, risultano più attivi *in vitro* anche nei confronti di enterococchi positivi per il gene *vanB* (dalbavancina, oritavancina e telavancina) e *vanA* (oritavancina), ampliando le possibilità terapeutiche per questi patogeni [17,19].

Alterazione di permeabilità: ispessimento della parete cellulare

Un altro meccanismo di resistenza alla vancomicina, descritto in *S. aureus* è l'ispessimento della parete cellulare che porta ad una ridotta sensibilità alla vancomicina (*vancomycin-intermediate S. aureus,* VISA). Mutazioni nel sistema di regolazione della parete (geni *walKR*, *vraSR* e *rpoB*) influenzano la sintesi della parete cellulare, che intrappola lo strato esterno di peptidoglicano [18].

Questo meccanismo di resistenza è relativamente poco diffuso a livello clinico, anche se la difficoltà nella determinazione del fenotipo e meccanismo di resistenza può influire sulla sottostima della reale prevalenza.

Meccanismi di resistenza agli ossazolidinoni

Gli ossazolidinoni, che includono il linezolid e il più recente tedizolid sono una classe di antibiotici di riserva ampiamente utilizzati contro i cocchi Gram-positivi multiresistenti (ma risultano attivi anche nei confronti di *Mycobacterium tuberculosis* complex), come gli stafilococchi meticillino-resistenti e gli enterococchi vancomicino-resistenti [20,21]. Questi farmaci inibiscono la sintesi proteica tramite il legame con il sito della peptidil-transferasi nella subunità ribosomiale 50S (in particolare al 23S rRNA), bloccando la formazione del complesso di inizio 70S e la successiva traduzione del mRNA [20].

Nonostante la loro elevata efficacia sono recentemente emersi meccanismi di resistenza contro questa classe di farmaci.

Modificazioni del bersaglio

La resistenza più comune e clinicamente significativa agli ossazolidinoni deriva da modificazioni nel sito di legame dell'antibiotico sul ribosoma, mediate da mutazioni del DNA batterico. La mutazione più comune, la G2576U, si trova nel dominio V del 23S rRNA ed è stata riscontrata sia negli stafilococchi che negli enterococchi. Questa singola sostituzione riduce l'affinità del linezolid per il ribosoma. Il livello di resistenza agli ossazolidinoni è spesso correlato al numero di copie di 23S rRNA mutate. Sono state descritte alterazioni anche in altre posizioni del 23S rRNA e in altre proteine ribosomiali come L3, L4 ed L22 [20].

Inoltre, la resistenza agli ossazolidinoni è stata associata all'acquisizione del gene *cfr*, codificante per la RNA metiltransferasi Cfr, che comporta la metilazione dell'adenina A2503 nel dominio V del 23S rRNA. Questa metilazione determina la resistenza crociata anche ad altre classi di farmaci inibitori della sintesi proteica (fenotipo noto come PhLOPSA, *Phenicols, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, Streptogramin A,*). Recentemente sono state descritte quattro varianti del gene: *cfr*(B), *cfr*(C), *cfr*(D) e *cfr*(E); identificate in specie batteriche diverse (*Clostridioides difficile* per Cfr(B) e Cfr(E), *Campylobacter* per Cfr(C) ed *E. faecium* per Cfr(D)) che presentano percentuali di identità variabili rispetto al gene *wild-type* (rispettivamente pari al 75%, 55.1%, 64%, 52.1%). Il tedizolid, ossazolidinone di seconda generazione, risente in misura minore della modifica del 23S rRNA operata dai geni *cfr* [20,22].

Protezione ribosomiale

La resistenza agli ossazolidinoni può essere mediata dall'acquisizione di geni codificanti per enzimi di protezione ribosomiale ABC-F (dove F sta per fattore di traduzione, un sottotipo delle proteine *ATP-Binding Cassette,* ABC). Queste proteine agiscono sul ribosoma in modo dinamico per contrastare l'azione dell'antibiotico. I geni associati a resistenza a linezolid sono *optrA* e *poxtA*, che si associano alla subunità 50S del ribosoma (vicino al centro della peptidil-transferasi, PTC) inducendo un cambiamento conformazionale nel ribosoma che causa il rilascio o la dislocazione della molecola di ossazolidinoni (e fenicoli) dal sito di legame nel PTC. Una volta che

l'antibiotico è stato rimosso, il ribosoma continua la normale sintesi proteica. Entrambi i geni di resistenza sono stati associati ad elementi genetici mobili in numerose specie di Gram-positivi, frequentemente rilevanti nel contesto degli allevamenti animali in cui l'utilizzo dei fenicoli (florfenicolo) è comune [20,23,24].

Meccanismi di resistenza ai fluorochinoloni

Nonostante la costante diminuzione nell'utilizzo dei fluorochinoloni a seguito della nota AIFA sugli eventi avversi non trascurabili [26], questa classe di farmaci rimane una delle più utilizzate a livello nosocomiale [27]. I fluorochinoloni agiscono inibendo due enzimi responsabili per la replicazione e il mantenimento del DNA batterico: la DNA-girasi e la topoisomerasi IV [28,29].

La resistenza ai fluorochinoloni è largamente diffusa sia tra i Gram-negativi che tra i Gram-positivi e può essere multifattoriale.

Modificazione del bersaglio

La resistenza più comune e clinicamente significativa deriva da mutazioni nei geni che codificano gli enzimi bersaglio. Le mutazioni a carico delle DNA-girasi GyrA (più frequenti) e GyrB (più raramente) sono i principali meccanismi di resistenza nei batteri Gram-negativi, mentre mutazioni a carico delle topoisomerasi IV ParC e ParE sono le principali nei batteri Gram-positivi (come *S. aureus*) [28,29]. Spesso sono presenti mutazioni multiple che contribuiscono a fenotipi di resistenza ad alto livello.

Protezione del bersaglio

I geni acquisiti *qnr* codificano per proteine che si legano alla DNA-girasi e alla topoisomerasi IV impedendo al fluorochinolone di legarsi al complesso enzima-DNA. Questi enzimi conferiscono generalmente un basso livello di resistenza [28,29].

Inattivazione enzimatica

Il gene acquisito *aac(6')-Ib-cr*, codificante per un enzima acetil-transferasi (già noto per inattivare gli aminoglicosidi) ha la capacità di modificare anche la struttura di alcuni fluorochinoloni (come ciprofloxacina e norfloxacina), acetilando il gruppo amminico piperazinico dei fluorochinoloni, riducendone l'attività [30].

Alterazione di permeabilità di membrana: ridotta permeabilità o aumentato efflusso

La resistenza ai fluorochinoloni può essere causata dall'aumentata espressione delle pompe di efflusso, come MexAB-OprM in *P. aeruginosa*, AdeABC in *A. baumannii*, AcrAB-TolC e OqxAB negli enterobatteri e NorA in *S. aureus*, o dalla ridotta permeabilità di membrana come la perdita/alterazione della porina OmpF negli enterobatteri [29]. È anche stata descritta l'acquisizione tramite elementi genetici mobili di pompe di efflusso in grado di agire sui chinoloni come QepA [29].

Conclusioni e prospettive future

L'antibiotico-resistenza nei patogeni Gram-negativi e Gram-positivi non è un problema singolo, ma un mosaico di meccanismi molecolari in continua evoluzione, che possono coesistere e agire in sinergia per conferire livelli di resistenza sempre più elevati, contribuiti dall'elevata pressione selettiva.

Il panorama terapeutico è in evoluzione, con l'introduzione di nuovi inibitori delle beta-lattamasi (avibactam, vaborbactam, relebactam, enmetazobactam) e di agenti con meccanismi di ingresso unici (cefiderocol) e agenti specifici contro i non-fermentanti (sulbactam-durlobactam per *A. baumannii)*.

Tuttavia, come dimostrato dai casi clinici, la capacità dei batteri di sviluppare resistenze acquisite nei confronti di questi nuovi farmaci (es. resistenza a ceftazidime-avibactam negli enterobatteri produttori di KPC, resistenza a

cefiderocol in *K. pneumoniae* produttori di NDM) legata sia a meccanismi inattivanti il farmaco (es. beta-lattamasi) che non-inattivanti (alterazioni del bersaglio, della permeabilità di membrana o protezione ribosomiale) impone una vigilanza costante [3,5-25,26-30].

La strategia vincente nel futuro della gestione della resistenza complessa dovrà basarsi sull'integrazione di:

- Sistemi diagnostici rapidi e completi: l'uso di metodi molecolari e fenotipici rapidi, per identificare il prima possibile il fenotipo di resistenza e applicare terapie mirate.
- Sorveglianza continua: utilizzo di metodiche di monitoraggio dei tassi di resistenza e degli isolati multiresistenti appartenenti a cloni ad alto rischio (possibilmente basati su tecnologie di sequenziamento genomico) per guidare le politiche antibiotiche.
- Gestione farmacologica: l'uso razionale e mirato delle nuove combinazioni antibiotiche, spesso riservate per le infezioni da patogeni con meccanismi di resistenza specifici.

Solo un approccio integrato e dinamico, che tenga conto della diversità molecolare e fenotipica della resistenza, può permettere di limitare l'impatto delle resistenze antimicrobiche complesse e preservare l'efficacia delle terapie antibiotiche nuove e tradizionali per il futuro.

Conflitto di interessi

AA ha partecipato ad eventi congressuali/formativi per le seguenti aziende negli ultimi 2 anni: bioMèrieux, Ada, Gradientech, Seegene, Arrow diagnostics, Alifax, Menarini, SD Biosensor. Gli altri autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Salam MA, et al. Antimicrobial Resistance: A growing serious threat for global public health. Healthcare. 2023 Jul 5;11(13):1946.
2. Klein EY, et al. Global trends in antibiotic consumption during 2016-2023 and future projections through 2030. Proc Natl Acad Sci U S A. 2024 Dec 3;121(49):e2411919121.
3. Bush K. Classification for β-lactamases: historical perspectives. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023 May;21(5):513-522.
4. Reference Gene Catalog del National Center for Biotechnology Information. Disponibile online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pathogens/refgene/. (accesso 30 novembre 2025).
5. Boattini M, et al. In vitro activity and resistance mechanisms of novel antimicrobial agents against metallo-β-lactamase producers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2025 May;44(5):1041-1068.
6. Ding L, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants: the new threat to global public health. Clin Microbiol Rev. 2023 Dec 20;36(4):e0000823.
7. Di Pilato V, et al. Deciphering variable resistance to novel carbapenem-based β-lactamase inhibitor combinations in a multi-clonal outbreak caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam. Clin Microbiol Infect. 2023 Apr;29(4):537.e1-537.e8.
8. Wong JLC, et al. Recurrent emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenem resistance mediated by an inhibitory ompK36 mRNA secondary structure. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Sep 20;119(38):e2203593119.
9. Yang Y, et al. High level non-carbapenemase carbapenem resistance by overlaying mutations of *mexR*, *oprD*, and *ftsI* in *Pseudomonas aeruginosa*. Microbiol Spectr. 2025 Jan 7;13(1):e0139824.
10. Long H, et al. Global molecular epidemiology of the incomplete CirA protein related to cefiderocol resistance in *Klebsiella pneumoniae*: a genome-based study. Microbiol Spectr. 2025 May 6;13(5):e0141024.
11. Long H, et al. Global emergence of *Escherichia coli* with PBP3 insertions. J Antimicrob Chemother. 2025 Jan 3;80(1):178-181.
12. Pogue JM, et al. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Sulbactam-durlobactam. Antimicrob Agents Chemother. 2025 Oct;69(10):e0108624.
13. Rosado PC, et al. Targeting MRSA penicillin-binding protein 2a: structural insights, allosteric mechanisms, and the potential of adjuvant inhibitors. Biochem Pharmacol. 2025 Sep;239:117048.
14. Bavaro DF, et al. Safety and effectiveness of fifth generation cephalosporins for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a narrative review exploring past,

present, and future. Expert Opin Drug Saf. 2024 Jan;23(1):9-36.
15. Hunashal Y, et al. Molecular basis of β-lactam antibiotic resistance of ESKAPE bacterium *E. faecium* Penicillin Binding Protein PBP5. Nat Commun. 2023 Jul 17;14(1):4268.
16. Butler MS, et al. Glycopeptide antibiotics: back to the future. J Antibiot (Tokyo). 2014 Sep;67(9):631-44.
17. Yan R, et al. Deciphering vancomycin resistance in *Enterococcus faecium*: gene distribution, sequence typing, and global phylogenetic analysis. Front Microbiol. 2025 Aug 15;16:1578903.
18. Li G, et al. Vancomycin Resistance in *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*. Microorganisms. 2022 Dec 21;11(1):24.
19. Tran TT, et al. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Long-Acting Lipoglycopeptides. Antimicrob Agents Chemother. 2022 Jun 21;66(6):e0261420.
20. Brenciani A, et al. Oxazolidinones: mechanisms of resistance and mobile genetic elements involved. J Antimicrob Chemother. 2022 Sep 30;77(10):2596-2621.
21. Ramesh Kumar S, et al. Role for Linezolid in drug sensitive tuberculosis. J Infect Public Health. 2024 Jan;17(1):172-174.
22. Vester B. The *cfr* and *cfr*-like multiple resistance genes. Res Microbiol. 2018 Feb-Mar;169(2):61-66.
23. Wang Y, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. J Antimicrob Chemother. 2015 Aug;70(8):2182-90.
24. Antonelli A, et al. Characterization of *poxtA*, a novel phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene from an MRSA of clinical origin. J Antimicrob Chemother. 2018 Jul 1;73(7):1763-1769.
25. Shen W, et al. Mapping the widespread distribution and transmission dynamics of linezolid resistance in humans, animals, and the environment. Microbiome. 2024 Mar 13;12(1):52.
26. Agenzia italiana del farmaco. Nota Informativa Importante su medicinali contenenti fluorochinoloni. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/en/-/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinolo-1 (accesso 30 novembre 2025).
27. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale anno 2023. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2766777/Rapporto_Antibiotici_2023.pdf (accesso 30 novembre 2025).
28. Kherroubi L, et al. Navigating fluoroquinolone resistance in Gram-negative bacteria: a comprehensive evaluation. JAC Antimicrob Resist. 2024 Aug 14;6(4):dlae127.
29. Redgrave LS, et al. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. Trends Microbiol. 2014 Aug;22(8):438-45.
30. Machuca J, et al. Impact of AAC(6')-Ib-cr in combination with chromosomal-mediated mechanisms on clinical quinolone resistance in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 2016 Nov;71(11):3066-3071.

I microrganismi antibiotico-resistenti prioritari

Elena Carrara[1]

[1] *Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione di Malattie Infettive, Università di Verona, Verona, Italia.*

Introduzione

L'antibiotico-resistenza (*antimicrobial resistance*, AMR) rappresenta oggi una delle più gravi minacce per la salute pubblica globale, con un impatto che supera i confini geografici e interessa tutti i settori sanitari, investendo direttamente anche l'economia e l'ambiente. L'AMR si verifica quando i microrganismi – in particolare i batteri – sviluppano meccanismi 'di difesa' che permettono loro di sopravvivere alla somministrazione di antimicrobici che precedentemente erano efficaci, determinando frequentemente un fallimento terapeutico con il rischio di complicanze severe a breve e lungo termine e aumentata mortalità.

A livello globale, l'AMR è già responsabile di un *burden* sanitario paragonabile, se non superiore, a quello di altre malattie infettive estremamente diffuse e caratterizzate da alta mortalità. Secondo le più recenti stime dello studio *Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021* [1], per il 2021 sono stati stimati 4,71 milioni di decessi associati a infezioni da batteri resistenti, di questi, 1,14 milioni sono decessi attribuibili direttamente alla resistenza batterica, ovvero decessi che potrebbero essere evitati con opportune strategie di prevenzione e con l'introduzione di nuove terapie antibiotiche efficaci.

Questo *burden* colloca l'AMR come terza causa di morte globale per singolo fattore di rischio, superando la mortalità causata da HIV/AIDS e malaria. L'impatto maggiore si registra nei Paesi a basso e medio reddito, con i tassi più elevati di mortalità in Africa sub-sahariana (27,3 decessi per 100.000 abitanti) e in Asia meridionale (21,6 per 100.000 abitanti). Tuttavia, è necessario sottolineare come la resistenza antimicrobica sia indiscutibilmente un fenomeno globale, con *trend* in crescita anche in aree ad alto reddito, dove lo sviluppo di resistenze è sostenuto da un largo utilizzo di antibiotici ad ampio spettro sia in ospedale che in comunità e dalla crescente complessità delle procedure mediche erogate.

Tra i principali noti determinanti dell'AMR, si sottolinea l'importanza dei seguenti fattori biologici, clinici, comportamentali e ambientali:

- uso eccessivo o inappropriato di antibiotici in medicina umana e veterinaria, inclusa l'autoprescrizione e l'impiego empirico senza conferma microbiologica;

- carenze nei programmi di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC), che permettono la persistenza e la diffusione di patogeni multiresistenti negli ospedali e nelle strutture di lungo degenza;
- diffusione intersettoriale di batteri resistenti attraverso la catena alimentare, le acque reflue e il contatto diretto uomo–animale;
- limitata disponibilità di nuovi antibiotici realmente innovativi: oltre il 75% delle molecole attualmente in sviluppo appartiene a classi già esistenti, con elevato rischio di resistenza crociata;
- globalizzazione e mobilità internazionale, che facilitano la dispersione geografica di ceppi resistenti, come dimostrato dalla rapida diffusione globale di produttori di carbapenemasi come le metallo-beta-lattamasi.

Per affrontare in modo strategico questa emergenza, nel 2017 l'OMS ha elaborato la prima *Bacterial Pathogens Priority List* (BPPL), un elenco di combinazioni patogeno–farmaco classificate per priorità, con l'obiettivo principale di orientare la ricerca e lo sviluppo (R&D) di nuovi antibiotici; supportare la pianificazione di interventi di sanità pubblica; fornire una base comune per le politiche nazionali e internazionali di contrasto all'AMR [2].

La messa in commercio di nuovi farmaci e l'espansione e la capillarizzazione delle sorveglianze dell'AMR hanno spinto l'OMS nel 2024 a pubblicare un aggiornamento della lista originale in modo da fornire una prioritizzazione più attuale che potesse continuare ad informare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci, ma anche direzionare le risorse e gli investimenti in politiche di prevenzione e controllo della trasmissione in modo da ridurre l'impatto dell'AMR sulla salute pubblica [3].

L'esercizio di prioritizzazione dell'OMS si fonda sull'utilizzo di una metodologia di *Multi-Criteria-Decision Analysis* (MCDA) che permette di incorporare diversi parametri (o criteri) nell'algoritmo decisionale, permettendo la classificazione di diverse alternative (in questo caso i batteri resistenti agli antibiotici), anche molto diverse tra loro. L'esercizio di prioritizzazione ha tenuto conto sia di criteri quantitativi: mortalità, incidenza, impatto non fatale della malattia e *trend* di resistenza; ma anche di criteri qualitativi quali trasmissibilità, prevenibilità e la disponibilità di opzioni terapeutiche presenti e future. La metodologia, caratterizzata al contempo da una estrema flessibilità e da rigore scientifico, ha permesso di incorporare la variabilità geografica dell'AMR e l'importanza relativa che i criteri possono rivestire nei paesi a diverso *standard* economico, così come il diverso impatto dei patogeni comunitari e ospedalieri e il possibile coinvolgimento di specifiche popolazioni a rischio.

Per la prima volta, la BPPL include direttamente nell'esercizio di prioritizzazione il *Mycobacterium tuberculosis* resistente alla rifampicina (RR-TB), a riconoscimento della sua rilevanza epidemiologica e della necessità di un approccio integrato alla gestione della resistenza.

Metodologia della BPPL 2024

1) Selezione degli esperti e processo partecipativo

Il processo di prioritizzazione ha richiesto il coinvolgimento di due gruppi principali: l'*Advisory Group* OMS, composto da 23 esperti selezionati tramite una call internazionale, con rappresentanza di tutte le regioni OMS, equilibrio di genere e diversità disciplinare. Questi esperti hanno avuto un ruolo centrale nella definizione del protocollo, nella selezione dei patogeni e nella valutazione dei criteri. Un gruppo allargato di cento esperti, comprendente anche i membri dell'*Advisory Group*, incaricato di esprimere preferenze tramite una *survey* strutturata, necessaria per definire i pesi da attribuire ai criteri. L'attenzione alla diversità geografica ed economica ha garantito che i risultati riflettessero le differenti realtà globali, evitando che i bisogni dei paesi a basso reddito fossero sottovalutati.

2) Scelta dei patogeni

La selezione dei patogeni si è basata su una revisione sistematica della letteratura pubblicata successivamente alla BPPL 2017 (2017–2022), l'analisi di liste nazionali e la consultazione con il gruppo di esperti. Alcuni patogeni presenti nella lista del 2017 sono stati rimossi, come *Helicobacter pylori* resistente alla claritromicina o *Campylobacter* spp. resistenti ai fluorochinoloni, in quanto ritenuti meno rilevanti alla luce delle nuove evidenze. Al contrario, sono stati aggiunti direttamente all'esercizio di prioritizzazione patogeni come *M. tuberculosis* resistente alla rifampicina, data la sua rilevanza clinica e sanitaria globale. In totale, la prioritizzazione del 2024 ha incluso 24 patogeni, ciascuno caratterizzato da uno specifico fenotipo di resistenza.

3) Selezione dei criteri

Gli otto criteri inclusi nella BPPL 2024 hanno cercato di bilanciare dimensioni quantitative (mortalità, incidenza, impatto sulla disabilità, *trend* di resistenza) e qualitative (trasmissibilità, prevenibilità, trattabilità, *pipeline* antibatterica). Ciascuno dei criteri è stato definito in modo oggettivo all'interno di un protocollo condiviso. Tramite revisioni sistematiche della letteratura, analisi dei sistemi di sorveglianza e opinione degli esperti, ciascuno dei 24 patogeni resistenti è stato assegnato ad uno specifico livello all'interno di ciascun criterio a seconda del possibile impatto sulla salute pubblica.

Per i criteri di tipo quantitativo sono stati stabiliti a priori dei livelli numerici per favorire la categorizzazione. Ad esempio, per quanto riguarda il criterio 'mortalità' patogeni caratterizzati da una bassa *Case Fatality Ratio* (CFR), come *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinolonici, sono stati categorizzati nel livello inferiore (<5%), patogeni responsabili di CFR più elevate nei livelli successivi, fino al livello massimo (CFR >30%) all'interno del quale sono stati categorizzati patogeni come *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemici. La categorizzazione dei patogeni nei diversi livelli si è basata su un'estensiva revisione della letteratura e, ove necessario, ha richiesto l'impiego di tecniche di metanalisi al fine di sintetizzare al meglio i risultati.

Per i criteri di tipo qualitativo, l'evidenza è stata sintetizzata in sistemi di punteggio che fossero in grado di incorporare diversi aspetti relativi al criterio stesso. Nel caso della "trattabilità", ad esempio, i livelli sono stati definiti prendendo in considerazione il numero di opzioni terapeutiche effettivamente esistenti per quel dato patogeno, ma anche la loro eventuale tossicità, la necessità di un utilizzo in combinazione, la disponibilità di formulazioni orali e pediatriche e la effettiva accessibilità del farmaco a livello globale. In conseguenza di questo sistema di punteggio, patogeni come *M. tuberculosis* resistente alla rifampicina che richiedono necessariamente terapie di combinazione con costi elevati e accessibilità limitata a livello globale sono stati categorizzati nel livello 'low', ovvero ridotta trattabilità. Patogeni come *Streptococcus pneumoniae* resistente ai macrolidi e *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina, per i quali esistono numerose opzioni terapeutiche efficaci, sono stati categorizzati nel livello *high*, ovvero elevata trattabilità.

4) Pairwise comparison survey

Un gruppo più ampio di esperti con diverso *background* scientifico e provenienza geografica ha partecipato successivamente ad una *survey* per attribuire il peso agli 8 criteri inclusi nel processo di prioritizzazione. La *survey* si basava sul confronto tra due ipotetici patogeni resistenti agli antibiotici definiti su due criteri alla volta. L'elicitazione iterativa delle preferenze ha permesso di definire l'importanza di ciascun criterio e, di conseguenza, di stilare la classifica finale dei patogeni inseriti nella lista.

Tra gli 8 criteri, tre hanno ricevuto il maggior peso dagli esperti: trattabilità (20%), mortalità (15%) e *trend* di resistenza (13%). Ciò riflette la consapevolezza che la priorità per la salute pubblica è guidata soprattutto dall'impatto

clinico, dall'esistenza di opzioni terapeutiche efficaci e dalla rapidità con cui le resistenze si diffondono. In relazione ai pesi attribuiti ai criteri, ad ogni patogeno è stato quindi assegnato un punteggio su una scala da 0 a 100% e successivamente collocato in una delle tre categorie:

- Critico: patogeni con i punteggi più alti (sopra il 75° percentile).
- Alta priorità: patogeni collocati nei quartili intermedi.
- Media priorità: patogeni con punteggi più bassi.

La trasparenza del processo è stata garantita anche attraverso analisi di sensibilità, che hanno dimostrato la stabilità della classifica indipendentemente dall'origine geografica o dal background degli esperti.

Risultati della BPPL 2024

Il patogeno con punteggio più elevato è risultato *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi (84%), simbolo della gravità della diffusione di ceppi multi-resistenti negli ospedali. All'estremo opposto si colloca lo *Streptococcus* di gruppo B resistente alla penicillina (28%), considerato di priorità media vista la disponibilità di numerose opzioni terapeutiche efficaci e i ridotti tassi di resistenza registrati a livello globale.

Nella categoria critica figurano, oltre a *K. pneumoniae*, anche *Escherichia coli* e *A. baumannii* resistenti ai carbapenemi. La loro inclusione conferma la persistenza dei Gram-negativi multi-resistenti come minaccia principale alla salute globale, non solo per quanto riguarda la resistenza ai carbapenemici, ma anche per quanto riguarda la resistenza alle cefalosporine di terza generazione (anch'essa inserita nella categoria critica). I patogeni Gram-negativi resistenti alle cefalosporine di terza generazione, pur disponendo ancora di opzioni terapeutiche potenzialmente efficaci, sono responsabili di un considerevole *burden* clinico anche al di fuori degli ospedali, sono caratterizzati da elevata trasmissibilità nel contesto *One Health* e la loro diffusione è poco arginabile tramite le misure di prevenzione ad oggi disponibili.

M. tuberculosis resistente alla rifampicina è il quarto patogeno della categoria critica, caratterizzato da un'incidenza ancora limitata, ma un *trend* in crescita, un considerevole impatto clinico e opzioni terapeutiche limitate.

Nella categoria alta priorità rientrano patogeni comunitari come *Salmonella Typhi* e *Shigella* spp resistenti ai fluorochinoloni, insieme a *S. aureus* meticillino-resistente, *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi e *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinolonici o alle cefalosporine di terza generazione. Il livello di priorità elevato assegnato a questi microrganismi sottolinea come l'AMR non sia confinata all'ospedale ma riguardi anche patogeni che sono più tipicamente a diffusione comunitaria. La prioritizzazione di questi patogeni come alta priorità a livello globale deve necessariamente stimolare azioni congiunte di sorveglianza, prevenzione e maggior equità nel garantire un adeguato accesso alle cure.

Si noti come, rispetto alla BPPL 2017, *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi sia passata da un livello di priorità "critico" ad un livello di priorità "alto". Tale modifica riflette probabilmente una più accurata stima dell'incidenza delle patologie causate da questo patogeno che, a differenza delle *Enterobacterales*, rimane tipico di popolazioni più limitate di pazienti e per il quale vi sono opzioni terapeutiche leggermente migliori rispetto ad altri MDR come *A. baumannii* resistente ai carbapenemi.

Infine, nella categoria media priorità troviamo patogeni come *S. pneumoniae* resistente ai macrolidi e *Haemophilus influenzae* resistente all'ampicillina, che pur avendo opzioni preventive (vaccini) o terapeutiche più accessibili, richiedono comunque attenzione costante affinché non diventino nel corso degli anni futuri minacce rilevanti per la salute pubblica globale.

È inoltre importante sottolineare come lo scopo principale della BPPL 2024 sia stato modificato rispetto alla precedente edizione. Questa nuova prioritizzazione è stata commissionata allo scopo di influenzare non solo le strategie di R&D per i nuovi farmaci, come nel caso della BPPL 2017, ma l'intera agenda politica di prevenzione e contrasto all'antibiotico-resistenza, considerata come una vera minaccia per la salute globale. La BPPL 2024 deve essere quindi utilizzata come uno strumento operativo per guidare le strategie globali. Le azioni prioritarie devono necessariamente comprendere un *bundle* di interventi tra cui:

- *Stewardship* antibiotica: uso appropriato degli antibiotici, diagnosi microbiologica rapida e linee guida aggiornate.
- Infrastrutture WASH: miglioramento dell'accesso a servizi idrici e igienico-sanitari, cruciale per prevenire infezioni comunitarie.
- Sorveglianza avanzata: sistemi di monitoraggio globali e regionali, integrati con nuove tecnologie come l'intelligenza artificiale.
- Equità nell'accesso: garantire che i nuovi antibiotici e vaccini non restino confinati ai paesi ad elevato tenore socioeconomico, ma siano disponibili anche nei contesti a basso reddito.

Conclusioni e sfide future

Nonostante i progressi in termini di sorveglianza e sviluppo farmaceutico, le sfide per il futuro rimangono enormi. La *pipeline* di antibiotici innovativi rimane ancora limitata; i dati di sorveglianza restano incompleti o scarsamente affidabili in molte regioni a basso reddito e le resistenze emergono più velocemente delle soluzioni disponibili. Inoltre, le politiche sanitarie devono affrontare le barriere economiche e sociali che impediscono un accesso equo alle cure. In questo contesto, la lista non deve essere vista come un esercizio accademico, ma uno strumento vivo che può essere periodicamente aggiornato o adattato ai contesti regionali e nazionali per riflettere l'evoluzione del fenomeno e le particolarità geografiche. Essa guida la ricerca e lo sviluppo, orienta le politiche sanitarie, rafforza la prevenzione e contribuisce a sensibilizzare l'opinione pubblica.

Il futuro della lotta all'AMR dipenderà dalla capacità di tradurre queste priorità in azioni concrete: sviluppo di nuovi antibiotici, potenziamento delle misure preventive, accesso equo a terapie e vaccini, e collaborazione internazionale. Solo attraverso un impegno congiunto sarà possibile preservare l'efficacia degli antibiotici e proteggere i progressi della medicina moderna per le generazioni future.

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226.
2. Tacconelli E, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):318-327.
3. Sati H, et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis. 2025 Sep;25(9):1033-1043.

I funghi multiresistenti

Giulia De Angelis[1,2], Riccardo Torelli[2], Brunella Posteraro[1,3] e Maurizio Sanguinetti[1,2]

[1] *Dipartimento di Scienze biotecnologiche di base, cliniche intensivologiche e perioperatorie, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.*

[2] *Dipartimento di Scienze di Laboratorio ed Ematologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia.*

[3] *Unità Operativa "Medicina di Precisione in Microbiologia Clinica", Direzione Scientifica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia.*

Introduzione

Negli ultimi anni la resistenza ai farmaci antifungini è uscita dall'alveo della micologia specialistica per diventare un problema di sanità pubblica. La scarsità di classi farmacologiche disponibili (di fatto quattro: azoli, polieni, echinocandine e antimetaboliti), la crescita delle popolazioni fragili (oncoematologici, trapiantati, pazienti in terapia intensiva, neonati pretermine) e il consolidarsi di specie "problematiche" hanno reso più frequenti scenari clinici in cui l'appropriatezza diagnostico-terapeutica è decisiva nelle prime 24–48 ore. La *WHO Fungal Priority Pathogens List* (FPPL) ha proposto nel 2022 una gerarchia di 19 patogeni fungini per impatto clinico e priorità di intervento, sottolineando l'urgenza di rafforzare la sorveglianza, la capacità laboratoristica e l'innovazione terapeutica: *Candidozyma auris* e *Aspergillus fumigatus* figurano tra le priorità "critiche" per la combinazione di resistenza, trasmissibilità e difficoltà di eradicazione in ambiente sanitario [1].

Nel frattempo, i dati epidemiologici europei e statunitensi mostrano un aumento sostenuto dei casi clinici e dei focolai ospedalieri di *C. auris*, con passaggi rapidi da introduzione a endemicità regionale e decine di strutture coinvolte, nonché percentuali rilevanti di multiresistenza (MDR) e, sebbene meno frequenti, di pan resistenza. Questo scenario impone una visione integrata: diagnosi rapida e mirata, *stewardship* antifungina, prevenzione e controllo delle infezioni (IPC) rigorosi e un dialogo costante tra laboratorio e clinica [2-4].

Questo capitolo offre una sintesi narrativa e aggiornata su epidemiologia, meccanismi di resistenza, diagnosi, gestione clinica e prevenzione dei funghi multiresistenti, con *focus* su *Candida* spp. (soprattutto *C. auris, Candida glabrata* e *Candida parapsilosis*) e su *A. fumigatus*.

Epidemiologia e *burden* clinico

La stima del carico globale delle micosi invasive resta incerta per sotto-diagnosi e sorveglianze non uniformi. Revisioni autorevoli indicano una prevalenza di centinaia di milioni di infezioni e oltre 1,5 milioni di decessi l'anno, con *trend* in aumento per fattori multipli: immunosoppressioni iatrogene, invecchiamento, sequele di COVID-19 e influenza, difficoltà diagnostiche e, nel caso dell'aspergillosi, possibile contributo dell'uso ambientale di azoli [5,6].

C. auris è emersa in tutti i continenti con mortalità crude in candidemia che oscillano tra il 30% e >60% a seconda dei contesti, resistenza molto elevata al fluconazolo e variabile ad altri azoli, con echinocandine in genere più attive ma non immuni a resistenza acquisita. L'impatto organizzativo è amplificato dalla persistenza ambientale e dalla colonizzazione cutanea prolungata dei pazienti [3,7].

In Europa, l'ultima rilevazione degli *European Centers for Diseases Control and Prevention* (ECDC), pubblicata nel 2025, segnala oltre 4.000 casi cumulativi tra il 2013 e il 2023, con picchi nel 2023 e passaggio a endemicità in Paesi come Spagna, Grecia, Italia e Romania; la capacità di laboratorio e la notifica restano eterogenee, suggerendo un *"iceberg"* di casi non rilevati [2].

Per *C. glabrata*, specie con elevata propensione a resistenza combinata, vari studi di sorveglianza e genomici confermano l'emergere di mutazioni FKS (responsabili di resistenza a echinocandine) e PDR1 (resistenza agli azoli), con possibilità di acquisizione *in vivo* sotto pressione terapeutica [8].

C. parapsilosis mostra in numerosi ospedali un incremento di resistenza al fluconazolo con diffusione clonale e persistenza di lungo periodo nei reparti, in particolare terapia intensiva e neonatologia, con *outcome* peggiori rispetto agli isolati suscettibili [9]. L'ultimo *report* del programma di sorveglianza ProSafe – Petalo Infezioni, del Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (GiViTi) e relativo all'anno 2024, ha segnalato il 51,4% di ceppi di *C. parapsilosis* e il 44% di *C. glabrata* resistenti a fluconazolo. Queste allarmanti percentuali di resistenza sono state rilevate in una popolazione analizzata di più di 30.000 pazienti provenienti da 113 Terapie Intensive italiane [10].

Infine, la resistenza agli azoli in *A. fumigatus* è stata documentata per la prima volta negli anni '80 in Olanda, e da allora è stata descritta in tutti i continenti ad eccezione dell'Antartide [11]. L'Olanda è ancora tra i Paesi in Europa a maggior prevalenza, mentre in Italia sono stati documentati tassi dall'1% al 7% a seconda delle casistiche [11]. Uno dei principali motivi di questa variabilità risiede probabilmente nel *link* all'uso ambientale di fungicidi azolici agricoli [6]. Un documento inter-societario europeo emanato da *European Food Safety Authority* (EFSA), ECDC, *European Chemicals Agency* (ECHA), *European Environment Agency* (EEA), *European Medicines Agency* (EMA) e *European Commission's Joint Research Centre* (JRC) ha recentemente documentato un massiccio utilizzo di azoli per uso diverso dal trattamento clinico, circa 120,000 tonnellate dal 2010 al 2021, e ha ribadito l'evidenza del nesso e identificato *"hotspot ambientali"* in compost, rifiuti agricoli e legno trattato [12].

Meccanismi di resistenza antifungina

La resistenza agli antifungini è definita come la capacità di crescere a concentrazioni di farmaco antifungino che arrestano la crescita e/o uccidono la maggior parte degli isolati di quella specie. Alcune specie presentano resistenza intrinseca a determinati antifungini, dovuta al legame inefficace con i bersagli del farmaco e/o ad attività di efflusso osservate in tutti i membri di una data specie. Ad esempio, tutte le specie di *Aspergillus*, *Candida krusei* e la maggior parte degli isolati di *C. auris* sono intrinsecamente resistenti al fluconazolo, e molte muffe ambientali (ad esempio mucormiceti, *Lomentospora* spp. e *Fusarium* spp.) sono

resistenti agli azoli. La resistenza acquisita si riferisce all'acquisizione di meccanismi che consentono alle cellule fungine di crescere a concentrazioni di farmaco antifungino più elevate rispetto ai membri della popolazione *wild-type*. La tolleranza agli antifungini è la capacità di una sottopopolazione di cellule provenienti da un isolato suscettibile di crescere in presenza di concentrazioni di farmaco superiori alle MIC (concentrazioni minime inibenti) stabilite [13].

In aggiunta, l'eterogeneità fenotipica può alterare la suscettibilità antifungina. Ad esempio, la formazione di *biofilm*, uno stato fisiologico sessile di cellule multimorfiche, è una via non genetica verso resistenza e/o tolleranza. Le cellule fungine nei *biofilm* producono una matrice extracellulare che agisce come una trappola per il farmaco, riducendo la concentrazione efficace del farmaco per le cellule all'interno del *biofilm* [14]. Inoltre, stati epigenetici mantenuti da processi ereditabili transitori, come modificazioni della cromatina, possono influenzare la resistenza e/o la tolleranza ai farmaci. Ciò è esemplificato dagli inibitori delle deacetilasi istoniche che alterano le risposte ai farmaci antifungini *in vitro* quando mutati [15].

Il trattamento dell'aspergillosi dipende principalmente dagli azoli, che agiscono contro l'enzima fungino citocromo P450 lanosterolo 14α-demetilasi (CYP51), essenziale per la biosintesi dell'ergosterolo. Il gene cyp51A, che codifica per la proteina CYP51, presenta mutazioni che rappresentano la causa principale della resistenza agli azoli. L'enzima perde la capacità di legarsi ai farmaci azolici perché le mutazioni ne alterano la configurazione strutturale [16]. Due mutazioni specifiche, TR34/L98H e TR46/Y121F/T289A, conferiscono una resistenza straordinaria agli azoli e sono altamente prevalenti nella popolazione fungina. Anche l'attività di pompe di efflusso e alterazioni di *pathway* sterolici contribuiscono al fenotipo resistente e ai fallimenti clinici [16]. Nel genere *Candida*, la resistenza agli azoli è mediata da diversi meccanismi molecolari. Uno dei più comuni è la sovraespressione delle pompe di efflusso appartenenti alla famiglia degli *ATP-binding cassette* (ABC), come CDR1 e CDR2, e dei trasportatori della famiglia dei *major facilitator superfamily* (MFS), come MDR1, che riducono la concentrazione intracellulare del farmaco. Un altro meccanismo chiave è la mutazione del gene ERG11, che codifica per la 14α-demetilasi, bersaglio degli azoli: tali mutazioni alterano la conformazione dell'enzima, riducendo l'affinità per il farmaco [17].

La resistenza alle echinocandine si associa tipicamente a mutazioni *hotspot* in FKS1/FKS2, che riducono l'affinità per la 1,3 beta D glucano sintasi [18]. In *C. auris*, oltre alle ben note mutazioni FKS1, sono stati proposti modelli "a stadi" di evoluzione sotto pressione di echinocandine, dagli adattamenti di stress di parete fino alla comparsa della mutazione *"escape"* su FKS1 [19].

La resistenza ai polieni, come l'amfotericina B, è meno comune rispetto ad altri antifungini, ma può verificarsi attraverso modifiche nel *pathway* dell'ergosterolo. Mutazioni in geni chiave (ad esempio ERG2, ERG3, ERG6, ERG11) alterano la composizione sterolica della membrana, riducendo il legame dell'amfotericina B e compromettendo la sua azione fungicida. Inoltre, il rimodellamento della membrana e la sostituzione di steroli rappresentano strategie adattative che contribuiscono alla riduzione della suscettibilità [20].

Diagnosi

La diagnosi delle micosi invasive parte da un approccio consolidato: la coltura rimane il *gold standard* per ottenere un isolato vitale, indispensabile per identificazione e test di suscettibilità. Tuttavia, la lentezza del processo impone l'integrazione con metodiche rapide come la spettrometria di massa MALDI-TOF e saggi antigenici/biomarcatori (galattomannano, beta-D-glucano), oltre all'*imaging* in caso di sospetto di infezioni da muffe.

L'identificazione precoce dei meccanismi di resistenza è cruciale per guidare la terapia. Nei

lieviti, i test molecolari mirati consentono di rilevare mutazioni *hotspot* associate alla resistenza agli antifungini:

- Echinocandine: mutazioni nei geni FKS1 e FKS2 (*hotspot* 1 e 2) in *C. glabrata* e *C. auris*.
- Azoli: mutazioni nel gene ERG11 e regolatori trascrizionali (TAC1, MRR1), oltre a duplicazioni *tandem* (es. TR34/L98H in *A. fumigatus*).
- Polieni: alterazioni nel *pathway* dell'ergosterolo (ERG2, ERG3, ERG6).

Per *A. fumigatus*, i saggi molecolari per mutazioni di cyp51A (es. TR34/L98H, TR46/Y121F/T289A) sono fondamentali per orientare verso opzioni non azoliche in caso di resistenza acquisita. Questi test possono essere eseguiti direttamente su campioni clinici o su isolati colturali, riducendo i tempi rispetto ai metodi fenotipici.

I test di sensibilità in vitro per lieviti e muffe sono regolati da due principali *standard* internazionali: EUCAST *(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)* e CLSI *(Clinical and Laboratory Standards Institute)*. Entrambi condividono l'obiettivo di fornire valori di MIC affidabili per guidare la terapia antifungina, utilizzando il metodo di microdiluizione in brodo come riferimento. I *breakpoint* clinici sono stati definiti solo per i principali agenti antifungini nelle specie più comuni (ad esempio *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis* e *A. fumigatus*) e vengono spesso utilizzati in modo eccessivo come *proxy* per specie meno studiate. Le notevoli differenze tra i *breakpoint* EUCAST e CLSI complicano ulteriormente i confronti [21].

Nel 2025, il sottocomitato EUCAST per il test di suscettibilità antifungina (EUCAST AFST) ha stabilito i valori di *cut-off* epidemiologici (ECOFF) per amfotericina B, echinocandine e flucitosina contro *C. auris*. EUCAST AFST ha inoltre proposto *breakpoint* clinici per alcuni di questi agenti per facilitare una terapia ottimale [22].

Profili specie specifici di resistenza e implicazioni cliniche

Candidozyma auris

Nel 2022 l'OMS ha pubblicato la prima lista di patogeni fungini prioritari (FPPL) per guidare ricerca, sviluppo e azioni di sanità pubblica. *C. auris* è stata classificata come patogeno critico per emergenza rapida a livello globale, multiresistenza ai farmaci antifungini, elevata mortalità (30–60%), potenziale di causare focolai ospedalieri [23].

Dal primo isolamento nel 2009, *C. auris* è stata segnalata in oltre 50 Paesi su sei continenti, con una diffusione rapida e simultanea in diverse aree geografiche. L'analisi genomica ha identificato sei cladi principali: Asia meridionale, Asia orientale, Africa, Sud America, Iran e Indo-Malesia. Questa diversità genetica, associata a migliaia di polimorfismi, suggerisce origini multiple e indipendenti, complicando la sorveglianza e il controllo.

Le infezioni da *C. auris* sono associate a mortalità elevata, con tassi complessivi compresi tra il 29% e il 62% e mortalità a 30 giorni che può raggiungere il 67%. Alcuni studi hanno stimato una mortalità attribuibile al patogeno pari al 27–31%. Questa variabilità riflette differenze nelle popolazioni studiate, nelle comorbidità e nelle risorse diagnostiche e terapeutiche disponibili.

Un altro dato rilevante riguarda la durata della degenza: i pazienti con candidaemia da *C. auris* presentano ricoveri molto più lunghi rispetto ad altre candidemie, con mediane di 46–68 giorni e punte fino a 140 giorni. Tale prolungamento è legato alla complessità clinica, alla difficoltà di eradicazione e alla gestione delle complicanze.

Negli ultimi due anni è diventato evidente che *C. auris* non è un'entità monolitica sul piano della suscettibilità, ma un complesso di cladi con profili di resistenza differenti, con ricadute tangibili sulla scelta empirica e mirata dell'antifungino. Una revisione quantitativa su 1.031 isolati attribuiti ai sei cladi noti ha confermato un considerevole livello di resistenza al

fluconazolo (77,1%), moderato per amfotericina B (24,2%) e basso per le echinocandine—più elevata in caspofungina (9,2%) rispetto a micafungina (4,4%) e anidulafungina (1,7%). La combinazione di resistenza a fluconazolo e amfotericina B risulta nel 21,3% degli isolati, mentre la pan-resistenza a cinque farmaci testati è rara (1,2%) [24].

Dal punto di vista operativo, la scelta empirica in attesa dell'identificazione e dell'AFST dovrebbe rimanere un'echinocandina, privilegiando anidulafungina o micafungina per l'ottimo profilo *"across clades"* (resistenze ~1–4%), e riservando caspofungina in contesti non dominati dal clade I, dove il 22,6% di ceppi resistenti suggerisce maggiore cautela. In scenari di sospetta origine sud-asiatica (Clade I) o sud-americana (Clade IV), la terapia empirica con echinocandina va considerata non negoziabile, con rapida escalation/combinazione se l'AFST o l'andamento clinico lo richiedono. Fluconazolo non è raccomandabile in prima battuta nei cladi I e III per l'elevatissima probabilità di fallimento, mentre amfotericina B mantiene un ruolo in Clade III e, più selettivamente, in Clade IV, risultando molto meno affidabile in Clade I (resistenza ~46%).

Lo sviluppo di infezioni da *C. auris* è associato a molteplici fattori: clinici (come insufficienza renale, sepsi, comorbidità gravi); procedurali (lunga permanenza in terapia intensiva, ventilazione meccanica, catetere venoso centrale, nutrizione parenterale); farmacologici (uso recente di antifungini, soprattutto azoli, e antibiotici ad ampio spettro); colonizzazione multisito (cute, vie respiratorie, urinarie), che aumenta il rischio di infezione di quasi dieci volte.

Questi dati indicano la necessità di strategie mirate di prevenzione, *screening* e controllo, soprattutto nei reparti ad alta intensità di cura. *C. auris* può persistere sulle superfici ospedaliere fino a tre mesi, favorendo la trasmissione crociata. Non esistono protocolli standardizzati per la decolonizzazione, e le strategie di contenimento richiedono risorse significative, soprattutto in contesti con capacità laboratoristica limitata.

Candida glabrata

Le infezioni da *C. glabrata* si caratterizzano per una gestione complessa, dovuta alla ridotta suscettibilità intrinseca agli azoli e alla crescente comparsa di resistenze acquisite [25].

La resistenza agli azoli è ampiamente documentata: per il fluconazolo i tassi variano dallo 0% al 48%, con numerosi studi che riportano valori superiori al 10%. Anche voriconazolo e posaconazolo mostrano percentuali di non-*wild-type* significative, rispettivamente fino al 68,8% e al 29,4%. Sebbene l'isavuconazolo sia stato testato in pochi studi, i dati indicano MIC generalmente bassi. Particolarmente rilevante è la tendenza all'aumento delle resistenze nel tempo, confermata da più indagini longitudinali.

Le echinocandine, considerate farmaci di prima linea per la candidemia, presentano tassi di resistenza generalmente inferiori al 5%, ma con segnalazioni di valori molto più elevati per caspofungina, fino al 63% in alcuni studi. La resistenza ad anidulafungina e micafungina è meno frequente, ma non trascurabile. Al contrario, l'amfotericina B e la flucitosina mantengono un'elevata efficacia, con percentuali di resistenza inferiori al 2%.

Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione tra esposizione alle echinocandine e sviluppo di resistenza, con rischio stimato superiore a 9 volte per ceppi caspofungina-resistenti. Tuttavia, la letteratura non fornisce dati solidi sull'efficacia di interventi mirati alla riduzione di questi rischi.

Dal punto di vista terapeutico, le linee guida raccomandano le echinocandine come trattamento iniziale per la candidemia da *C. glabrata*, ma la loro indisponibilità in molti Paesi a basso e medio reddito comporta un ricorso frequente agli azoli, con conseguente rischio di fallimento terapeutico. Nei casi di resistenza documentata, l'amfotericina B liposomiale rappresenta l'alternativa principale. La gestione clinica è ulteriormente complicata dalla scarsità di test rapidi per la rilevazione delle mutazioni associate alla resistenza, come quelle nei geni FKS,

responsabili della ridotta sensibilità alle echinocandine.

Candida parapsilosis

C. parapsilosis è oggi riconosciuta come una delle specie *non-albicans* più rilevanti nel panorama delle infezioni fungine invasive. Sebbene storicamente *C. albicans* fosse il principale agente di candidemia, negli ultimi anni si è assistito a un incremento significativo delle infezioni causate da *C. parapsilosis*, soprattutto in contesti ospedalieri e in unità di terapia intensiva. Questo lievito è particolarmente associato a pazienti con dispositivi invasivi, come cateteri venosi centrali, a neonati critici o soggetti sottoposti a nutrizione parenterale. La capacità di formare *biofilm* su superfici protesiche e dispositivi medici rappresenta un fattore chiave nella sua patogenesi, favorendo persistenza e trasmissione nosocomiale, anche attraverso le mani degli operatori sanitari [26].

Sul fronte della resistenza antifungina, il quadro è eterogeneo ma preoccupante. La resistenza al fluconazolo varia dallo 0% al 33%, con valori medi del 3–8% nei grandi studi multicentrici, ma con punte del 22–33% in Italia e del 28% in India, dove è stata documentata la circolazione di ceppi clonali resistenti. In Brasile, durante un focolaio in terapia intensiva, la resistenza ha raggiunto il 75%. Anche posaconazolo e voriconazolo mostrano tassi di non-*wild-type* fino al 31% e al 18%, rispettivamente. Al contrario, la resistenza alle echinocandine è rara (0–1,1%). L'amfotericina B e la flucitosina mantengono un'elevata efficacia, con resistenze generalmente inferiori al 2%, salvo rare eccezioni.

Un aspetto peculiare di *C. parapsilosis* è la ridotta suscettibilità intrinseca alle echinocandine rispetto ad altre specie di *Candida*, pur senza raggiungere livelli clinicamente significativi di resistenza. Tuttavia, la formazione di *biofilm* altera drasticamente la sensibilità: uno studio ha mostrato che, in condizioni di *biofilm* ad alta densità, la resistenza al fluconazolo può salire all'80%, mentre per voriconazolo raggiunge il 100%. Questo dato ha implicazioni cliniche rilevanti, poiché le infezioni correlate a dispositivi sono frequenti.

Alcuni studi hanno evidenziato associazioni significative tra *biofilm* ad alta densità e mortalità e tra shock settico e *outcome* sfavorevole.

Sul piano preventivo, le evidenze sono limitate ma indicano che strategie di controllo delle infezioni, inclusa la rimozione precoce dei cateteri (entro 48–72 ore), possono ridurre la mortalità e l'incidenza di candidemia. Alcuni studi hanno riportato una riduzione dei casi dopo l'implementazione di *bundle* assistenziali e programmi di formazione sul controllo delle infezioni. Tuttavia, mancano analisi di impatto su larga scala.

Aspergillus fumigatus

A. fumigatus rappresenta il principale agente di aspergillosi invasiva, una micosi opportunistica che colpisce soprattutto pazienti immunocompromessi. La sua ubiquità ambientale, la capacità di produrre conidi di piccole dimensioni e metaboliti immunosoppressivi, insieme alla presenza di melanina nella parete cellulare, spiegano la sua predominanza come patogeno umano [27].

La mortalità associata a queste infezioni rimane elevata nonostante i progressi diagnostici e terapeutici. Studi multicentrici hanno evidenziato che la mortalità a dodici settimane è significativamente più alta nei casi resistenti al voriconazolo rispetto a quelli suscettibili (54,5% contro 30,7%). Nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, la mortalità a novanta giorni può arrivare al 100% in presenza di ceppi azolo-resistenti.

Un aspetto particolarmente critico riguarda la resistenza antifungina. I tassi di sensibilità agli azoli sono compresi tra il 9,6% e il 100%. Nei Paesi Bassi, solo il 22,2% degli isolati è sensibile al voriconazolo, mentre in Cina, India e Regno Unito i tassi superano il 95%. È stata documentata resistenza pan-azolica nel 64,5%

degli isolati in uno studio multicentrico olandese, e la cross-resistenza è risultata molto frequente: l'85% degli isolati resistenti al voriconazolo era resistente anche all'itraconazolo, il 92,8% al posaconazolo e il 100% all'isavuconazolo. Inoltre, la resistenza agli azoli è aumentata nel tempo, passando dal 7,6% nel 2013 al 14,7% nel 2018. Al contrario, la suscettibilità alle echinocandine e all'amfotericina B è rimasta elevata, con valori prossimi al 100%.

La resistenza agli azoli è stata correlata sia all'esposizione terapeutica prolungata sia a fattori ambientali, in particolare all'uso agricolo di fungicidi.

Il trattamento di prima linea rimane basato su voriconazolo o isavuconazolo, ma la crescente resistenza impone l'uso di alternative come l'amfotericina B liposomiale nei casi refrattari e, in alcuni scenari, delle echinocandine come opzione di salvataggio o in combinazione.

Prevenzione e controllo delle infezioni da funghi multiresistenti

La gestione delle infezioni fungine multiresistenti non si limita alla diagnosi e alla terapia: la prevenzione e il controllo delle infezioni sono determinanti per evitare che un singolo caso si trasformi in un focolaio persistente o in una condizione endemica. Questo è particolarmente vero per *C. auris* e *A. fumigatus* resistente agli azoli, due patogeni che pongono sfide complesse sia in ambito ospedaliero sia nella sanità pubblica.

Candidozyma auris: sorveglianza attiva e misure di contenimento

Le indicazioni ministeriali e internazionali [4,28] sottolineano che la prevenzione deve essere immediata e rigorosa. La prima barriera è l'igiene delle mani, associata a precauzioni da contatto e, quando necessario, isolamento in stanza singola o coorte di pazienti colonizzati. Tuttavia, la gestione non si esaurisce nella protezione del singolo paziente: è essenziale una disinfezione ambientale mirata, utilizzando prodotti con comprovata efficacia su *C. auris* evitando l'uso esclusivo di quaternari d'ammonio, inefficaci contro questo lievito.

Un elemento cruciale è lo *screening* dei contatti e dei nuovi ingressi. Il documento ministeriale raccomanda che lo *screening* non sia limitato ai pazienti già ricoverati, ma venga esteso all'ingresso in ospedale in reparti ad alto rischio e sulla base di specifici fattori individuali.

Le esperienze riportate dimostrano che, senza una sorveglianza sistematica e interventi tempestivi, *C. auris* può passare in pochi anni da sporadico a endemico in intere regioni. Per questo, la risposta deve essere coordinata: reti di laboratori per diagnosi rapida, protocolli condivisi, sistemi di allerta informatica e capacità di bonifica ambientale avanzata.

Aspergillus fumigatus resistente agli azoli: prevenzione ospedaliera e approccio One Health

La prevenzione delle infezioni da *A. fumigatus* resistente agli azoli richiede una prospettiva più ampia, che travalica i confini dell'ospedale. La selezione di ceppi resistenti è infatti legata all'uso di fungicidi azolici in agricoltura, che esercitano una pressione selettiva sull'ambiente [12]. Le raccomandazioni ministeriali ed europee sottolineano la gestione attenta dei rifiuti agricoli e del compost, evitando pratiche che favoriscano la proliferazione di ceppi resistenti, e il controllo del legno trattato e dei materiali da costruzione, potenziali serbatoi di spore.

In ambito ospedaliero la gestione delle profilassi antifungine è altrettanto critica: l'uso prolungato di azoli in pazienti fragili deve essere bilanciato con il rischio di selezione di ceppi resistenti, privilegiando strategie basate su epidemiologia locale e test di suscettibilità.

Il concetto di *One Health* è centrale: la lotta alla resistenza di *A. fumigatus* non può prescindere dal coordinamento tra sanità, agricoltura e ambiente. Solo riducendo la pressione selettiva a

livello globale sarà possibile contenere la diffusione di ceppi resistenti.

Antifungal stewardship (AFS) nell'ottica delle resistenze emergenti

Negli ultimi anni, la comunità scientifica ha riconosciuto l'importanza dei programmi di *antimicrobial stewardship* (AMS) per migliorare gli esiti clinici e ridurre la resistenza. Tuttavia, la *antifungal stewardship* (AFS) ha ricevuto meno attenzione, nonostante le infezioni fungine invasive siano associate a elevata mortalità, costi e complessità diagnostica. Fino al 50% delle prescrizioni antifungine può essere inappropriato, con conseguenze quali tossicità, interazioni farmacologiche e selezione di ceppi resistenti.

L'AFS si fonda sugli stessi principi dell'AMS, ma richiede competenze specifiche per la gestione delle micosi invasive. Il supporto istituzionale è fondamentale, con risorse dedicate e integrazione degli obiettivi AFS nelle strategie ospedaliere. La presenza di un *team* multidisciplinare è essenziale: infettivologi, farmacisti, microbiologi e specialisti di aree ad alto rischio devono collaborare per garantire appropriatezza terapeutica e riduzione della resistenza. Un ruolo centrale è svolto dalla diagnostica: oltre ai metodi colturali, oggi sono disponibili test non colturali come galattomannano, beta-D-glucano e PCR, insieme a tecniche rapide come MALDI-TOF, che consentono di ridurre i tempi di identificazione e avviare trattamenti mirati.

Sussiste la necessità di programmi educativi per colmare le lacune nella conoscenza delle indicazioni, dei dosaggi e del monitoraggio terapeutico. Tra le azioni pratiche raccomandate figurano il consulto infettivologico per le infezioni gravi, l'implementazione di percorsi diagnostico-terapeutici e l'uso di strategie di *de-escalation* basate su biomarcatori. Fondamentale è il monitoraggio continuo delle resistenze attraverso sistemi di sorveglianza locali e l'accesso a test di sensibilità *in vitro* secondo *standard* EUCAST e CLSI, con interpretazione basata su *breakpoint* aggiornati. Infine, il *reporting* e il *feedback* ai prescrittori, supportati da metriche come DOT e DDD, rappresentano strumenti chiave per migliorare la qualità delle prescrizioni e favorire il *benchmarking* tra strutture [29].

Conclusioni

La minaccia dei funghi multiresistenti è ormai strutturale. A differenza delle batteriemie MDR, qui il margine di manovra è limitato dalla povertà di classi e dalla lentezza intrinseca di alcune metodiche: per questo la risposta efficace nasce dall'orchestrazione di quattro leve (diagnosi rapida e mirata, terapia guidata da specie/AFST (con uso intelligente dei nuovi agenti), IPC rigoroso e *antifungal stewardship*) in un quadro di sorveglianza e coordinamento interistituzionale. Gli *alert* internazionali (WHO FPPL), i dati ECDC/CDC su *C. auris* e le evidenze crescenti su *A. fumigatus* azolo resistente impongono che ogni ospedale dotato di ICU, ematologia o reti chirurgiche ad alto rischio disponga di percorsi standardizzati per intercettare precocemente i casi, proteggere i pazienti e contenere la diffusione. L'obiettivo realistico non è "azzerare" la resistenza, ma ridurne l'impatto clinico e organizzativo con scelte tempestive, coordinate e basate sulle migliori prove disponibili.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization. WHO Fungal Priority Pathogens List (FPPL). 2022. Disponibile online: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/69af4379-4f27-4ac4-8973-74d7b52af7bd/content (accesso: 15 Ottobre 2025).
2. European Centers for Diseases Control and Prevention. Survey on the epidemiological situation,

laboratory capacity and preparedness for Candidozyma (Candida) auris, 2024. 2025. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/survey-epidemiological-situation-laboratory-capacity-and-preparedness-candidozyma (accesso: 18 Ottobre 2025).
3. Centers for Diseases Control and Prevention. Tracking C. auris. 2024. Disponibile online: https://www.cdc.gov/candida-auris/tracking-c-auris/index.html (accesso: 20 Ottobre 2025).
4. Centers for Diseases Control and Prevention. Infection Control Guidance: C. auris. 2024. Disponibile online: https://www.cdc.gov/candida-auris/hcp/infection-control/index.html (accesso: 20 Ottobre 2025).
5. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Lancet Infect Dis. 2024 Jul;24(7):e428-e438.
6. Fisher MC, et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. Nat Rev Microbiol. 2022 Sep;20(9):557-571.
7. Kim HY, et al. Candida auris-a systematic review to inform the world health organization fungal priority pathogens list. Med Mycol. 2024 Jun 27;62(6):myae042.
8. Misas E, et al. Genomic description of acquired fluconazole- and echinocandin-resistance in patients with serial Candida glabrata isolates. J Clin Microbiol. 2024 Feb 14;62(2):e0114023.
9. McHugh J, et al. Increasing Fluconazole Resistance in Candida parapsilosis: A 10-Year Analysis of Blood Culture Isolates at a US Reference Laboratory (2015-2024). J Infect Dis. 2025 May 13:jiaf249.
10. Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva (GiViTi). Report Nazionali 2024. Disponibile online: https://giviti.marionegri.it/report_infezioni/ (accesso: 5 Ottobre 2025).
11. Bosetti D et al. Invasive Aspergillosis and the Impact of Azole-resistance. Curr Fungal Infect Rep. 2023 Mar; 18:1-10.
12. European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); European Chemicals Agency (ECHA); European Environment Agency (EEA); European Medicines Agency (EMA); European Commission's Joint Research Centre (JRC). Impact of the use of azole fungicides, other than as human medicines, on the development of azole-resistant Aspergillus spp. EFSA J. 2025 Jan; 30;23(1):e9200.
13. Stone NR, et al. Dynamic ploidy changes drive fluconazole resistance in human cryptococcal meningitis. J Clin Invest. 2019 Mar 1;129(3):999-1014.
14. Zarnowski R, et al. Candida albicans biofilm-induced vesicles confer drug resistance through matrix biogenesis. PLoS Biol. 2018 Oct 8;16(10):e2006872.
15. Li X, et al. The Rpd3/Hda1 family of histone deacetylases regulates azole resistance in Candida albicans. J Antimicrob Chemother. 2015 Jul;70(7):1993-2003.
16. Hagiwara D, et al. Epidemiological and genomic landscape of azole resistance mechanisms in Aspergillus fungi. Front Microbiol. 2016 Sep 21;7:1382.
17. Li Y, et al. Understanding the mechanisms of resistance to azole antifungals in Candida species. JAC Antimicrob Resist. 2025 Jun 23;7(3):dlaf106.
18. Perlin DS. Echinocandin Resistance in Candida. Clin Infect Dis. 2015 Dec 1;61 Suppl 6(Suppl 6): S612-7.
19. Tian S, et al. Evolutionary accumulation of FKS1 mutations from clinical echinocandin-resistant Candida auris. Emerg Microbes Infect. 2024 Dec;13(1):2377584.
20. Czajka KM, et al. Molecular Mechanisms Associated with Antifungal Resistance in Pathogenic Candida Species. Cells. 2023 Nov 19;12(22):2655.
21. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts, moulds and dermatophytes using the EUCAST E.Def 7.4, E.Def 9.4 and E.Def 11.0 procedures. Version 5.0, 2024. Disponibile online: http://www.eucast.org (accesso 20 Ottobre 2025).
22. Arendrup MC, et al. How to interpret MICs of amphotericin B, echinocandins and flucytosine against Candida auris (Candidozyma auris) according to the newly established European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints. Clin Microbiol Infect. 2025 Jul 11:S1198-743X(25)00340-4.
23. Kim HY, et al. Candida auris-a systematic review to inform the world health organization fungal priority pathogens list. Med Mycol. 2024 Jun 27;62(6):myae042.
24. da Silva KJG, et al. How does antifungal resistance vary in Candida (Candidozyma) auris and its clades? Quantitative and qualitative analyses and their clinical implications. Clin Microbiol Infect. 2025 Jul;31(7):1146-1156.
25. Beardsley J, et al. Candida glabrata (Nakaseomyces glabrata): A systematic review of clinical and microbiological data from 2011 to 2021 to inform the World Health Organization Fungal Priority Pathogens List. Med Mycol. 2024 Jun 27;62(6):myae041.Asogan WHO 2024
26. Asogan M, et al. Candida parapsilosis: A systematic review to inform the World Health Organization

fungal priority pathogens list. Med Mycol. 2024 Jun 27;62(6):myad131.
27. Morrissey CO, et al. Aspergillus fumigatus-a systematic review to inform the World Health Organization priority list of fungal pathogens. Med Mycol. 2024 Jun 27;62(6):myad129.
28. Ministero della Salute. Protocollo nazionale per la identificazione, sorveglianza, notifica e controllo dei casi di infezione/colonizzazione da Candida auris. 12/02/2025.
29. Johnson MD, et al. Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. J Infect Dis. 2020 Aug 5;222(Suppl 3):S175-S198.

Promuovere il cambiamento: il ruolo dell'*advocacy* nella lotta contro la resistenza antimicrobica

Francesca Chiara[1] e Francesco M. Labricciosa[1,2]

[1] *The AMR Narrative, Altrincham, Regno Unito.*

[2] *Global Alliance for Infections in Surgery, Italia.*

Introduzione

La resistenza antimicrobica (*antimicrobial resistance*, AMR) è stata definita dalla *World Health Organization* (WHO) come una delle dieci principali minacce globali per la salute pubblica che l'umanità deve affrontare [1]. In questo contesto, organizzare efficaci campagne di *advocacy*, ovvero di sostegno e di sensibilizzazione su questa emergenza globale, è fondamentale per aumentare la consapevolezza nei confronti dell'AMR, incoraggiare un comportamento responsabile, costruire una *community* solidale, guidare un reale cambiamento delle politiche e promuovere interventi per ridurre il consumo degli antimicrobici in tutti i settori interessati e preservare la loro efficacia nel trattamento delle malattie infettive [2].

In passato, come nel presente, le campagne di *advocacy*, hanno comportato la mobilitazione di risorse e influenzato profondamente le scelte politiche. Per raggiungere i propri obiettivi, diversi attori (tra cui i governi, le organizzazioni internazionali e nazionali e la società civile) hanno utilizzato diverse strategie che vanno dall'attivismo all'impegno politico ad alto livello [3]. Gli insegnamenti tratti da storiche campagne di *advocacy* condotte su larga scala possono sicuramente ispirare e guidare le future azioni nei confronti di un fenomeno altrettanto globale come l'AMR. Partendo da queste premesse, questo capitolo esplora anche l'importanza dell'*advocacy* nella lotta all'AMR e la sua evoluzione nel corso degli anni, identificando le sfide e gli ostacoli da affrontare. Passa in rassegna alcune delle organizzazioni internazionali coinvolte in attività di *advocacy* verso l'AMR, come per esempio *The AMR Narrative,* un'associazione di pazienti fondata da Vanessa Carter con sede nel Regno Unito. Infine, il capitolo analizza la situazione dell'*advocacy* nei confronti dell'AMR in Italia e suggerisce alcune raccomandazioni per rafforzare e migliorare le azioni di *advocacy*.

Lezioni di *advocacy* dal passato

Il movimento per l'HIV e l'AIDS

L'HIV/AIDS è stata una delle prime sfide di salute pubblica globale in cui l'*advocacy* ha giocato un ruolo centrale e trasformativo, soprattutto a partire dagli anni Ottanta, con un impatto profondo sia sulla ricerca scientifica, sia sulle politiche pubbliche, l'accesso ai farmaci e la lotta allo stigma. L'*AIDS Coalition to Unleash Power* (ACT UP) è stata tra le prime organizzazioni di attivisti che si sono mobilitati "dal basso", quindi senza un appoggio a livello governativo, per chiedere un cambiamento. La dichiarazione del 1° dicembre come *World AIDS Day* nel 1988, l'istituzione del *Joint United Nations Programme on HIV and AIDS* (UNAIDS) nel 1996 e la creazione del *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria* nel 2002 hanno dimostrato il potere della cooperazione globale attraverso la mobilitazione delle comunità interessate. Organizzazioni come l'ACT UP hanno usato l'attivismo per chiedere ai governi e alle aziende farmaceutiche di intervenire, portando a un aumento dei finanziamenti, a un'accelerazione della ricerca scientifica e a un migliore accesso alle cure. Anche l'*advocacy* verso il problema dell'AMR può trarre vantaggio da un'analoga mobilitazione di base, che dia ai pazienti e alla comunità la possibilità di promuovere un cambiamento. Inoltre, l'istituzione di UNAIDS e del *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria* evidenzia l'impatto del sostegno politico a livello nazionale e internazionale combinato a finanziamenti su scala globale.

Anche le azioni di *advocacy* nei confronti dell'AMR devono basarsi su politiche sanitarie più ampie e sulla garanzia di un sostegno economico per la ricerca e lo sviluppo di nuovi antimicrobici e strumenti diagnostici. Infine, il movimento per l'HIV/AIDS ha affrontato lo stigma legato alla malattia, mettendo in risalto le storie dei pazienti, fornendo alle persone le informazioni corrette e gli strumenti per prevenire l'infezione, coinvolgendo anche artisti e musicisti negli sforzi di *advocacy* della comunità, promuovendo ambienti di supporto e creando sistemi di assistenza per garantire dignità anche nella morte. Combattere lo stigma legato all'AMR, soprattutto nelle popolazioni più vulnerabili, è altrettanto fondamentale per un'efficace azione di *advocacy*.

La pandemia di COVID-19

La pandemia di COVID-19 ha evidenziato la necessità di disporre di sistemi sanitari resilienti, di meccanismi tempestivi ed efficaci di risposta alle pandemie e di un accesso equo a trattamenti e vaccini. Ha anche sottolineato l'importanza della cooperazione internazionale e l'urgenza di combattere la disinformazione. Il rapido sviluppo e la distribuzione dei vaccini hanno dimostrato l'importanza degli sforzi globali coordinati nell'affrontare gravi minacce di salute pubblica in modo efficace [4]. Analogamente, per quanto riguarda l'AMR è fondamentale promuovere la ricerca e lo sviluppo di nuovi antimicrobici e di strumenti diagnostici, garantendone anche un'ampia accessibilità. Inoltre, la collaborazione internazionale, i sistemi di sorveglianza e monitoraggio e la condivisione dei dati sono stati elementi fondamentali nella gestione della pandemia di COVID-19, così come anche nel contrasto all'AMR. Infine, la diffusione di informazioni errate sui vaccini e sui trattamenti del COVID-19 ha sottolineato la necessità di una comunicazione accurata. Affrontare la disinformazione sull'AMR e sull'uso degli antimicrobici è essenziale per un'azione di *advocacy* di successo; le informazioni devono essere attendibili per creare consapevolezza e fiducia nelle misure consigliate da adottare nella lotta all'AMR.

Evoluzione dell'*advocacy* nei confronti dell'AMR e sfide da affrontare

L'*advocacy* nei confronti dell'AMR si è evoluta in modo significativo nel tempo, riflettendo il progressivo riconoscimento di questo fenomeno come una grave minaccia per la salute globale [5]. Inizialmente, l'AMR era considerato un problema che riguardava soprattutto la

comunità medico-scientifica, con una limitata consapevolezza tra il pubblico generale e i politici. Le prime azioni di *advocacy* si erano concentrate sugli aspetti clinici dell'AMR e sulla ricerca scientifica per dimostrare l'impatto dell'uso eccessivo e inappropriato di antimicrobici nella medicina umana e solo marginalmente in ambito veterinario e nell'agricoltura.

Poi, all'inizio degli anni Duemila, la *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance* ha posto le basi per un approccio più strutturato [6]. A ciò ha fatto seguito il lancio del *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance* e l'adozione dell'approccio *One Health*, che integra la salute umana, animale e ambientale in una strategia più ampia di contrasto all'AMR [7]. Questo periodo ha segnato anche l'avvio di campagne di sensibilizzazione globali, come la *World Antibiotic Awareness Week*, ora chiamata *World AMR Awareness Week*, che hanno rafforzato l'impegno pubblico [8]. Recentemente, la pandemia di COVID-19 ha ulteriormente evidenziato l'importanza di affrontare l'AMR, a causa dell'aumento dell'uso di antibiotici osservato durante la pandemia, portando l'AMR ad essere integrata all'interno di agende più ampie per la sicurezza sanitaria [9]. Tuttavia, nonostante i progressi delle azioni di *advocacy* nei confronti dell'AMR negli ultimi anni siano stati importanti, le sfide e gli ostacoli da affrontare sono ancora molti.

Aumentare la consapevolezza e la comprensione del problema nel pubblico generale è fondamentale. Una comunicazione efficace gioca un ruolo centrale e deve avvenire attraverso messaggi chiari e inequivocabili, adattati alle sensibilità socio-culturali della popolazione interessate [2]. Infatti, in molti non sono pienamente e correttamente informati della complessità e delle conseguenze dell'AMR, spesso percepita come una minaccia lontana piuttosto che come un problema immediato.

Tuttavia, bisogna considerare che l'aumento della consapevolezza da solo non porta automaticamente a un cambiamento significativo del comportamento, che è il risultato di un processo lungo e dinamico [2]. L'azione di *advocacy* verso l'AMR, come ad esempio, incoraggiare un uso prudente degli antimicrobici, richiede un cambiamento significativo di comportamento non solo tra il pubblico generale, ma anche tra operatori sanitari, veterinari, agricoltori e allevatori. L'educazione, i programmi di *antimicrobial stewardship* e il miglioramento della comunicazione tra operatori sanitari e pazienti sono essenziali per modificare i comportamenti [10].

Inoltre, garantire un sostegno politico ed economico per le azioni di *advocacy* verso l'AMR è difficile a causa di altri problemi di salute pubblica che vengono percepiti come prioritari. A differenza delle malattie che hanno un impatto immediato e visibile, gli effetti dell'AMR sono spesso non riconoscibili, rendendo difficile attribuire al fenomeno dell'AMR la priorità che merita. Si dovrebbero garantire adeguate risorse economiche per finanziare le attività di *advocacy* nei confronti dell'AMR e percepire questo problema di salute pubblica di fondamentale importanza.

Le infezioni causate da patogeni antimicrobico-resistenti non rispettano i confini nazionali e per questo l'AMR richiede una risposta globale e coordinata, secondo un approccio *One Health*, che riconosca anche le ampie disparità di risorse disponibili tra i diversi Paesi del mondo.

Organizzazioni internazionali coinvolte in azioni di *advocacy* verso l'AMR

Per affrontare queste sfide, in vari Paesi di tutto il mondo sono nate diverse organizzazioni impegnate in azioni di *advocacy* nei confronti del problema dell'AMR. Queste organizzazioni lavorano a diversi livelli (locale, nazionale e internazionale) con lo scopo di sensibilizzare l'opinione pubblica aumentando la consapevolezza, influenzare le scelte politiche dei governi e garantire un accesso sostenibile ad antimicrobici efficaci.

A livello istituzionale globale, dal 2022 *Food and Agriculture Organization* (FAO), *United*

Nations Environment Programme (UNEP), *World Health Organization* (WHO) e *World Organisation for Animal Health* (WOAH) si sono organizzati nel cosiddetto *Quadripartite* per sostenere un'azione di *advocacy* globale coordinata sull'AMR con un approccio *One Health*, che integri la salute umana, animale e ambientale. Inoltre, nel 2023 la WHO ha istituito la *Task Force of Antimicrobial Resistance Survivors* allo scopo di dare voce a pazienti e *caregivers* che hanno affrontato gravi infezioni resistenti ai farmaci [11].

In Tabella 1 vengono elencate alcune delle organizzazioni internazionali attualmente coinvolte in azioni di *advocacy* nei confronti del problema dell'AMR. Ovviamente, l'elenco non è esaustivo di tutte le organizzazioni attive nel mondo.

Case study: The AMR Narrative

The AMR Narrative è un'organizzazione benefica con sede nel Regno Unito fondata da Vanessa Carter nel 2022. È stata una delle prime a rappresentare pazienti a livello globale con l'obiettivo di sviluppare consapevolezza nei confronti dell'AMR tra i pazienti e il pubblico generale, favorendone il supporto e la partecipazione attiva [25].

Nel 2004 Vanessa Carter venne coinvolta in un grave incidente stradale a Johannesburg. A seguito delle lesioni riportate, dovette affrontare un lungo percorso di ricostruzione chirurgica facciale, complicato da un'infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). Nell'arco di dieci anni, fu sottoposta a ripetuti interventi chirurgici che inevitabilmente modificarono l'aspetto del suo volto. Riflettendo su questa dolorosa esperienza, Vanessa Carter si rese conto che il sostegno diretto e attivo dei pazienti e il coinvolgimento dell'opinione pubblica giocano un ruolo fondamentale nell'aumentare la consapevolezza verso il problema dell'AMR.

Quindi, l'azione di *The AMR Narrative* si basa su tre pilastri fondamentali: (1) incoraggiare la partecipazione dei pazienti e del pubblico; (2) promuovere la comprensione e l'educazione dei pazienti e del pubblico nei confronti dell'AMR attraverso l'accesso a informazioni corrette e l'aumento della consapevolezza; (3) favorire la formazione di una *community* globale, attraverso una piattaforma che consenta a pazienti e al pubblico di partecipare ad eventi, conoscere progetti di ricerca e creare una rete di contatti.

The AMR Narrative ha un sito *web* composto da varie sezioni. Le sezioni *What is Antimicrobial Resistance (AMR)?* e *A-Z of AMR* hanno lo scopo di fornire al lettore informazioni corrette sul fenomeno dell'AMR, sui principali microrganismi responsabili di infezioni multi-resistenti e le condizioni mediche associate. La sezione *Narratives Matter* è dedicata ad alcune storie vere, raccontate in prima persona da pazienti che hanno vissuto l'esperienza di una grave infezione da germi resistenti agli antimicrobici. Ogni storia è presentata con un linguaggio semplice, facilmente comprensibile e il lettore può calarsi a pieno nell'esperienza del narratore e comprenderne il messaggio. Inoltre, all'interno nella sezione *Blog* vengono pubblicati periodicamente articoli divulgativi su tematiche correlate all'AMR, con un linguaggio accessibile anche al pubblico generale. La sezione *News* ha l'obiettivo di tenere informati i lettori sulle principali iniziative nazionali ed internazionali in ambito AMR cui partecipa l'organizzazione (ad esempio, nel 2024 ha preso parte ai lavori dell'*High Level Panel for AMR* dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite). *The AMR Narrative* organizza anche discussioni interattive online con esperti internazionali di AMR, gratuiti e aperti al pubblico. È anche possibile iscriversi alla *newsletter* ed è attivo anche un canale YouTube con interessanti contenuti.

Tabella 1. Esempi di organizzazioni internazionali coinvolte in azioni di *advocacy* verso l'AMR.

Organizzazione	Attività
AMR Patient Group [12]	Organizzazione europea che coordina collaborazioni con altri gruppi di pazienti per aumentare la consapevolezza sull'AMR.
Antimicrobial Resistance Fighter Coalition [13]	Ha l'obiettivo di creare una comunità globale attiva di *leader* e individui uniti dal loro impegno a combattere l'AMR.
European Patient Forum [14]	Organizzazione europea di pazienti che organizza campagne di *advocacy* su importanti problemi di salute, tra cui l'AMR.
Global Action for Fungal Infections (GAFFI) [15]	Si concentra sulla necessità di una diagnosi tempestiva e di un accesso a trattamenti efficaci per le infezioni fungine nei pazienti immunocompromessi dei paesi a basso e medio reddito.
MRSA Action UK [16]	Organizzazione indipendente che sostiene le persone colpite da infezioni associate all'assistenza sanitaria. Fornisce informazioni per il pubblico sull'AMR, sulla diagnosi e sul trattamento dell'MRSA e di altre infezioni.
One Health Trust [17]	Conduce ricerche e iniziative sulle principali sfide di salute pubblica globale, tra cui l'AMR. In un'ottica *One Health*, si propone di aumentare la consapevolezza del problema, promuovere le vaccinazioni, la prevenzione e il controllo delle infezioni per ridurre la domanda di antimicrobici e sostenerne l'uso appropriato.
Peggy Lillis Foundation [18]	Movimento di sensibilizzazione sul *Clostridioides difficile* a livello nazionale (Stati Uniti), con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza tra l'opinione pubblica e i decisori politici attraverso una serie di iniziative di *advocacy*.
ReACT [19]	*Network* globale dedicato contrasto dell'AMR. Con sede in quattro continenti, ReAct ha una visione olistica del problema dell'AMR, sostiene soluzioni che coinvolgano tutta la società attraverso la collaborazione con un'ampia gamma di organizzazioni, individui e *stakeholders*.
Sepsis Alliance [20]	Fornisce educazione e supporto agli operatori sanitari, al pubblico, ai pazienti e ai politici con azioni di *advocacy* per aiutare a combattere la sepsi.
Students Against Superbugs (SAS) Africa [21]	È guidata da giovani con l'obiettivo di mitigare la minaccia dell'AMR nelle comunità africane utilizzando un approccio *One Health*. SAS Africa offre la possibilità ai giovani di tutta l'Africa di essere i principali attori nella lotta contro l'AMR.
Superheroes against Superbugs [22]	Con sede in India, fornisce ai giovani conoscenze sull'AMR e strumenti di comunicazione per aumentare la loro consapevolezza e promuovere azioni di *advocacy* all'interno delle loro comunità.
TB Proof [23]	Ha l'obiettivo di porre fine alla pandemia di tubercolosi in Sudafrica attraverso azioni di *advocacy*, riducendo lo stigma della tubercolosi e rendendo sicure le strutture sanitarie.
Wellcome [24]	È una fondazione di beneficenza che sostiene la ricerca scientifica nell'ambito delle principali sfide di salute globale, tra cui le malattie infettive e l'AMR nelle comunità più colpite.

AMR: *antimicrobial resistance*. MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

Nel 2024 *The AMR Narrative* ha realizzato il *Social Media Advocacy Toolkit for Antimicrobial Resistance (AMR)*, scaricabile gratuitamente dal sito *web*. Questo *toolkit* è stato concepito principalmente per i pazienti, il pubblico e le organizzazioni della società civile che desiderano entrare nel mondo digitale per intraprendere azioni di *advocacy* nei confronti dell'AMR, ma può anche essere utile agli operatori sanitari. L'obiettivo quindi è duplice: non solo fornire informazioni corrette e di facile comprensione sull'AMR, ma anche dare indicazioni utili sull'uso dei *social media* per migliorare la sensibilizzazione verso l'AMR.

Campagne di *advocacy* verso l'AMR: la situazione in Italia

L'*advocacy* nei confronti dell'AMR in Italia è ancora in fase di consolidamento rispetto ad altri Paesi, ma esistono iniziative rilevanti sia a livello istituzionale che della società civile.

Il 30 novembre 2022 è stato approvato formalmente in Conferenza Stato-Regioni il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 (che segue il precedente PNCAR 2017-2020, prorogato per tutto il 2021). Il suo obiettivo è quello di fornire le linee strategiche e le indicazioni operative per affrontare l'emergenza dell'AMR nei prossimi anni, con una visione *One Health* e un approccio multidisciplinare. Tra le principali novità rispetto al precedente PNCAR 2017-2020 va segnalata una maggiore attenzione alla comunicazione per favorire la partecipazione attiva di tutti i cittadini [26]. Inoltre, l'Italia partecipa ogni anno alla *World AMR Awareness Week* (dal 18 al 24 novembre) e all'*European Antibiotic Awareness Day* (18 novembre), attraverso eventi e iniziative per operatori sanitari organizzati sia dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che a livello locale da parte delle Regioni [27].

Inoltre, nel 2024 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in collaborazione con il Ministero della Salute, ha proposto una campagna di sensibilizzazione sull'uso consapevole degli antibiotici in ambito umano chiamata "Proteggi la tua salute". L'obiettivo era quello di sensibilizzare e aumentare la consapevolezza della popolazione verso questo problema, evidenziando i comportamenti corretti da adottare nell'utilizzo degli antibiotici e il loro impatto sulla collettività e sulle generazioni future. La campagna è stata diffusa in televisione, alla radio, attraverso la stampa, le emittenti locali e i canali social dell'AIFA e del Ministero della Salute [28].

Tra le Regioni italiane più attive nelle azioni di *advocacy* verso l'AMR rivolte al pubblico generale ci sono l'Emilia Romagna e la Toscana. L'Emilia-Romagna rappresenta senza dubbio un esempio significativo nel panorama italiano, promuovendo fin dal 2014 una campagna informativa il cui slogan è "Antibiotici. È un peccato usarli male. Efficaci se necessari, dannosi se ne abusi". Questa campagna si propone l'obiettivo di sensibilizzare la popolazione sulla gravità del problema, aumentarne la consapevolezza e quindi promuovere comportamenti corretti nell'utilizzo degli antibiotici. Gli strumenti e i canali utilizzati per diffondere questi importanti messaggi sono stati diversi: locandine, opuscoli, infografiche, animazioni e video. Questi sono stati diffusi non solo sul portale Salute del sito *web* della Regione Emilia-Romagna e nelle sale d'attesa e negli ambulatori dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, ma anche nei centri di prenotazione del Servizio Sanitario Regionale, nelle farmacie e addirittura nelle pensiline e negli autobus del trasporto pubblico urbano e nelle biblioteche [29]. Inoltre, un'attenzione particolare è stata rivolta a promuovere l'igiene delle mani tra i bambini, prima di mangiare, dopo essere andati in bagno e ogni volta che sono sporche, attraverso il messaggio "Battimani a chi si lava le mani". [30].

In Sicilia, nel 2018 è stata lanciata una campagna educativa chiamata "Obiettivo Antibiotico", con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza dell'uso prudente degli antibiotici tra il pubblico, gli operatori sanitari e i farmacisti in Sicilia. La campagna è stata progettata da un *team* interdisciplinare dell'Università di

Catania e ha portato alla realizzazione di un sito *web* interattivo con diversi materiali disponibili, tra cui messaggi chiave, slogan, poster, *brochure* informative, opuscoli e video [31]. Purtroppo ad oggi, questa campagna e il sito *web* non sono più attivi.

Infine, anche alcuni gruppi di pazienti hanno iniziato a includere l'AMR nei loro programmi, come Cittadinanzattiva. Questa organizzazione, che promuove l'attivismo dei cittadini e rappresenta i bisogni dei pazienti nel contesto sanitario italiano, ha sviluppato un'attività nell'ambito del progetto europeo *AMR Patient Alliance*. L'obiettivo è quello di contribuire allo sviluppo di un archivio online di materiali informativi ed educativi sull'AMR, provenienti da fonti ufficiali e verificate, per pazienti e *caregiver* [32].

Nonostante gli sforzi condotti a livello nazionale, in Italia manca ancora un progetto di *advocacy* verso il problema dell'AMR che sia realmente strutturato e coordinato a livello centrale. Un progetto che beneficerebbe sicuramente di finanziamenti adeguati, dedicati e continuativi per supportare le numerose attività di sensibilizzazione del pubblico generale che potrebbero essere implementate a livello nazionale sul tema dell'AMR. Nel contesto italiano, quindi, soltanto le Regioni più intraprendenti e lungimiranti decidono di destinare annualmente fondi e risorse in campagne di informazione del pubblico.

Questa situazione rende difficile costruire una risposta sociale al problema, che vada oltre una risposta strettamente sanitaria. Guardiamo al panorama europeo, dove alcuni Paesi hanno adottato approcci più sistematici e proattivi. Il Regno Unito, la Svezia e la Germania ad esempio, hanno nominato in passato un cosiddetto *Special Envoy on AMR*, una figura di alto profilo che rappresenta il Paese a livello internazionale, promuovendo il contrasto all'AMR e contribuendo alla definizione di agende globali. In Italia, al contrario, manca una figura analoga che possa agire da portavoce istituzionale dell'AMR, che rappresenti in modo autorevole il Paese nelle sedi internazionali per garantire continuità alle strategie nazionali [33].

In conclusione, rafforzare l'*advocacy* verso l'AMR in Italia non solo richiede la volontà politica di investire concretamente in comunicazione, formazione e partecipazione pubblica, ma anche una visione strategica, capace di influenzare l'agenda internazionale e di attivare interazioni sinergiche tra comunità scientifica, decisori politici e società civile.

Raccomandazioni per migliorare le azioni di *advocacy* verso l'AMR

I successi delle grandi campagne di sensibilizzazione del passato, l'attività delle organizzazioni internazionali e delle istituzioni regionali italiane impegnate attivamente in questo ambito offrono spunti preziosi per formulare alcune raccomandazioni per migliorare l'efficacia delle azioni di *advocacy* nei confronti dell'AMR.

1. *Aumentare la consapevolezza per promuovere un cambiamento di comportamento*

Per contrastare efficacemente l'AMR sono necessari un miglioramento della comprensione e una maggiore consapevolezza del pubblico nei confronti di un problema così complesso; questo è un prerequisito essenziale per un cambiamento di comportamento non solo da parte del pubblico generale, ma anche dei responsabili politici e degli stessi operatori sanitari [34]. Ciò richiede una comunicazione efficace. Un approccio chiave è quello di umanizzare il problema, creando un legame emotivo con le persone, descrivendo l'impatto personale dell'AMR sui pazienti sopravvissuti e sui i *caregiver* che li hanno assistiti e riconoscendo che lo *storytelling* può essere più efficace rispetto ai numeri e alle statistiche nel migliorare la comprensione e indurre un cambiamento di comportamento [35].

2. *Combattere la disinformazione*

È essenziale sviluppare strategie di *advocacy* per combattere efficacemente la disinformazione sugli antimicrobici e l'AMR, in particolare sui *social media*, e collaborare con gli operatori sanitari per diffondere informazioni accurate e attendibili attraverso una comunicazione che si adatti alle necessità della popolazione *target*.

3. *Rafforzare le collaborazioni multisettoriali, anche quelle innovative*

In un approccio *One Health*, è fondamentale incoraggiare una collaborazione più solida tra i settori sanitario, veterinario, agricolo e ambientale, estendendola oltre le organizzazioni internazionali per coinvolgere anche i movimenti di base, le reti giovanili e gli *stakeholder* del settore privato. Inoltre, per massimizzare l'impatto, dovrebbero essere creare nuove *partnership* con coloro che non sono attualmente impegnati nella lotta all'AMR, tra cui i settori della cultura e dell'arte, utilizzando le loro capacità di *storytelling* per raggiungere in maniera più efficace un pubblico più ampio [34].

4. *Sostenere l'impegno e il coinvolgimento dei giovani*

È indispensabile fornire finanziamenti, risorse e piattaforme alle organizzazioni giovanili, affinché assumano un ruolo di primo piano nell'*advocacy* verso l'AMR, favorendo le loro iniziative e la loro *leadership* nel dialogo con i decisori politici. Inoltre, è necessario includere programmi formativi sull'AMR nei *curricula* delle scuole, delle università e dei programmi di formazione professionale rivolti agli operatori sanitari, veterinari e professionisti dell'agricoltura.

5. *Promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'innovazione*

È anche essenziale promuovere la collaborazione nella ricerca tra istituzioni pubbliche e private per colmare le lacune nella conoscenza dell'AMR, incoraggiando la condivisione dei dati e dei risultati. Sostenere gli investimenti in ricerca e sviluppo per nuovi antimicrobici, vaccini e strumenti diagnostici innovativi è altrettanto importante.

6. *Garantire finanziamenti stabili per l'advocacy*

Oltre ai fondi destinati alla ricerca e sviluppo, è fondamentale prevedere finanziamenti stabili e strutturali per le attività di *advocacy*. Senza risorse dedicate, le campagne rischiano di essere sporadiche e frammentate, senza impatto sistemico.

7. *Aumentare la responsabilità e migliorare il coordinamento globale*

Occorre promuove meccanismi di responsabilità più forti a livello globale, per garantire che i Paesi e le organizzazioni rispettino gli impegni assunti nella lotta all'AMR. Inoltre, è necessario sviluppare parametri e indicatori chiari per misurare i progressi dei piani d'azione contro l'AMR e l'impatto delle attività di *advocacy*.

8. *Sostenere le politiche globali e gli accordi internazionali*

È anche importante integrare i piani d'azione nazionali contro l'AMR in politiche sanitarie, agricole e ambientali più ampie, assicurandosi che l'AMR rimanga una priorità nelle discussioni sulla salute pubblica globale e si rifletta negli stanziamenti di fondi e nell'impegno diretto dei decisori politici.

9. *Garantire un accesso equo agli interventi*

Dare priorità alle esigenze dei Paesi a basso e medio reddito nei progetti di *advocacy* è fondamentale. È importante assicurarsi che queste popolazioni abbiano un accesso equo a un'assistenza sanitaria di qualità, compresa la

disponibilità di antimicrobici essenziali e l'attuazione di misure efficaci di prevenzione e controllo delle infezioni.

Conclusioni

L'AMR è una minaccia significativa per la salute pubblica globale e richiede azioni di *advocacy* importanti e coordinate per aumentare la consapevolezza, influenzare le politiche e promuovere un cambiamento di comportamento. Questi sforzi, concepiti con un approccio *One Health* e multidisciplinare, devono essere in grado di adattarsi alle specifiche realtà locali, nazionali e globali.

Affrontare le sfide dell'*advocacy* nei confronti dell'AMR richiede una comunicazione attenta, equilibrata e mirata. Promuovendo la collaborazione tra i vari settori e coinvolgendo le diverse parti interessate si potranno ottenere miglioramenti significativi nella lotta all'AMR. Soltanto così saremo in grado di proteggere l'efficacia degli antimicrobici, farmaci salvavita, per le generazioni future.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization. 10 global health issues to track in 2021. Disponibile online: https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021 (Accesso: 22 luglio 2025).
2. Mathew P, et al. Communication strategies for improving public awareness on appropriate antibiotic use: Bridging a vital gap for action on antibiotic resistance. J Family Med Prim Care. 2019 Jun;8(6):1867-1871.
3. Farias OO, et al. Analysis of the health advocacy concept from the perspective of the evolutionary method. Rev Esc Enferm USP. 2023 Oct 13;57:e20230170.
4. Ghebreyesus TA. Addressing the COVID-19 pandemic: The role of the WHO. J Glob Health. 2020 Jun;10(1):010104.
5. Laxminarayan R, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. Lancet Infect Dis. 2013 Dec;13(12):1057-1098.
6. World Health Organization. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Disponibile online: https://www.who.int/publications/i/item/who-global-strategy-for-containment-of-antimicrobial-resistance (Accesso: 22 luglio 2025).
7. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Disponibile online: https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763 (Accesso: 22 luglio 2025).
8. World Health Organization. World AMR Awareness Week. Disponibile online: https://www.who.int/campaigns/world-amr-awareness-week (Accesso: 22 luglio 2025).
9. Van Katwyk SR, et al. Introduction: AMR Belongs in the Pandemic Instrument. J Law Med Ethics. 2022;50(S2):6-8.
10. McNulty CA, et al. The English antibiotic awareness campaigns: did they change the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use? J Antimicrob Chemother. 2010 Jul;65(7):1526-33.
11. World Health Organization. Task Force of AMR Survivors. Disponibile online: https://www.who.int/groups/task-force-of-amr-survivors (Accesso: 22 luglio 2025).
12. AMR Patient Group. Disponibile online: https://amr-patientgroup.eu/ (Accesso: 22 luglio 2025).
13. Antimicrobial Resistance Fighter Coalition. Disponibile online: https://antimicrobialresistance-fighters.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
14. European Patient Forum. Disponibile online: https://www.eu-patient.eu/amr-info-point/ (Accesso: 22 luglio 2025).
15. Global Action for Fungal Infections (GAFFI). Disponibile online: https://gaffi.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
16. MRSA Action UK. Disponibile online: http://mrsaactionuk.net/ (Accesso: 22 luglio 2025).
17. One Health Trust. Disponibile online: https://onehealthtrust.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
18. Peggy Lillis Foundation. Disponibile online: https://cdiff.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
19. ReACT. Disponibile online: https://www.reactgroup.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
20. Sepsis Alliance. Disponibile online: https://www.sepsis.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).

21. Students Against Superbugs (SAS) Africa. Disponibile online: https://www.studentsagainstsuperbugs.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
22. Superheroes against Superbugs. Disponibile online: https://sasuperbugs.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
23. TB Proof. Disponibile online: https://tbproof.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
24. Wellcome. Disponibile online: https://wellcome.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
25. The AMR Narrative. Disponibile online: https://amrnarrative.org/ (Accesso: 22 luglio 2025).
26. Istituto Superiore di Sanità. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/pncar-2022 (Accesso: 22 luglio 2025).
27. Istituto Superiore di Sanità. Giornata europea e settimana mondiale degli antibiotici 2024. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/giornata-europea-degli-antibiotici-2024 (Accesso: 22 luglio 2025).
28. Agenzia Italiana del Farmaco. Campagna sull'uso consapevole degli antibiotici 2024. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/campagna-sull-uso-consapevole-degli-antibiotici-2024 (Accesso: 22 luglio 2025).
29. Regione Emilia-Romagna. Innovazione sanitaria e sociale. Campagna sull'uso appropriato degli antibiotici. Disponibile online: https://assr.regione.emilia-romagna.it/antibioticoresistenza-infezioni/antibiotici-e-resistenze/campagna-antibiotici (Accesso: 22 luglio 2025).
30. Regione Emilia-Romagna. Salute. Antibiotici, è un peccato usarli male: efficaci se necessari, dannosi se ne abusi. Disponibile online: https://salute.regione.emilia-romagna.it/campagne/antibiotici (Accesso: 22 luglio 2025).
31. Barchitta M, et al. The "Obiettivo Antibiotico" Campaign on Prudent Use of Antibiotics in Sicily, Italy: The Pilot Phase. Int J Environ Res Public Health. 2020 Apr 28;17(9):3077.
32. Cittadinanzattiva. Progetti. AMR Patient Alliance – developing educational repository for patient and caregiver awareness of drug resistant infections. Disponibile online: https://cittadinanzattiva.it/progetti/14960-amr-patient-alliance-developing-educational-repository-for-patient-and-caregiver-awareness-of-drug-resistant-infections.html (Accesso: 22 luglio 2025).
33. GOV.UK. UK Special Envoy on Antimicrobial Resistance. Professor Dame Sally Davies. Disponibile online: https://www.gov.uk/government/people/sally-davies (Accesso: 22 luglio 2025).
34. Scott-Dearing E, et al. Patient and public involvement and engagement to improve impact on antimicrobial resistance. Nat Commun. 2025 Jan 25;16(1):1022.
35. Xu J. A Meta-Analysis Comparing the Effectiveness of Narrative vs. Statistical Evidence: Health vs. Non-Health Contexts. Health Commun. 2023 Dec;38(14):3113-3123.

Antimicrobico-resistenza e cambiamento climatico

Martina Barchitta[1], Andrea Maugeri[1], Giuliana Favara[1], Roberta Magnano San Lio[1] e Antonella Agodi[1]

[1] *Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia", Università degli Studi di Catania, Catania, Italia.*

Introduzione

L'antimicrobico-resistenza (*antimicrobial resistance*, AMR) e il cambiamento climatico rappresentano due crisi interconnesse che minacciano la salute globale e richiedono un'azione urgente da parte della Sanità Pubblica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in base a stime consolidate, ha ricondotto all'AMR oltre un milione di decessi direttamente attribuibili nel 2019 e quasi cinque milioni di decessi associati, con una distribuzione degli oneri che colpisce in modo sproporzionato i Paesi a basso e medio reddito pur mantenendo un impatto rilevante anche nello spazio economico europeo [1]. Il cambiamento climatico rappresenta una crisi climatico-ambientale con declinazioni epidemiologiche dirette e indirette, che nel 2024 in Europa - continente che si riscalda più rapidamente rispetto alla media globale – si è manifestata con un clima eccezionalmente caldo e con il moltiplicarsi di eventi idro-meteorologici estremi, secondo quanto documentato dall'*European State of the Climate 2024* [2]. In prospettiva globale, l'OMS stima che i cambiamenti climatici possano causare 250.000 decessi aggiuntivi per anno tra il 2030 e il 2050, rafforzando l'urgenza di integrare le strategie di adattamento climatico con quelle di contrasto all'AMR [3].

L'intersezione fra questi due domini è complessa e si delinea in fattori climatici, strutture ecologiche e determinanti sociali che agiscono in sinergia nel modulare l'ecologia dei patogeni, la dinamica dei geni di resistenza e l'efficacia dei dispositivi di prevenzione e controllo delle infezioni. In questa prospettiva, l'AMR non può essere vista solo come il risultato dell'uso eccessivo di antibiotici o delle pratiche di prescrizione, ma come un fenomeno complesso che nasce da interazioni tra fattori ambientali e sociali. Il riscaldamento globale, i cambiamenti nelle piogge, gli allagamenti e le siccità, la qualità dell'aria e dell'acqua, l'uso diffuso di disinfettanti e antifungini, la qualità dei servizi igienico-sanitari e la resilienza energetica delle strutture sanitarie contribuiscono tutti a creare l'ambiente in cui i microrganismi si adattano, sopravvivono e si diffondono. I segnali epidemiologici provenienti dalla sorveglianza

europea confermano inoltre che, per molte specie batteriche prioritarie, la resistenza rimane su livelli elevati con gradienti geografici sfavorevoli nel Sud e nell'Est del continente; per *Klebsiella pneumoniae*, ad esempio, la resistenza ai carbapenemi mostra tendenze preoccupanti in vari contesti assistenziali [4]. Sul piano della *governance*, la Dichiarazione Politica adottata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite nel settembre 2024 ha riconosciuto la necessità di rafforzare la capacità dei sistemi sanitari nel monitorare e ridurre gli impatti sulla salute e gli effetti negativi del cambiamento climatico sulla resistenza antimicrobica, attraverso adeguate misure preventive, preparazione, risposte tempestive e una gestione efficace dei disastri naturali, nonché di sviluppare misure sanitarie da integrare nei piani di adattamento al cambiamento climatico, ove appropriato [5]. Allo stesso tempo, l'OMS propone un modello di sistema sanitario resiliente al clima e a basse emissioni di carbonio, che individua alcuni ambiti chiave - come infrastrutture, energia, sistemi di allerta precoce e approvvigionamenti - nei quali inserire azioni di prevenzione e mitigazione capaci di portare benefici sia per il clima sia per la lotta all'AMR [6]. Un ulteriore aspetto riguarda le migrazioni indotte dal clima (eventi estremi, siccità, innalzamento del livello del mare), che possono generare sovraffollamento, pressione sui *servizi Water, Sanitation and Hygiene* (WASH) e discontinuità di cure, amplificando il rischio infettivo e l'uso sub-ottimale di antimicrobici. Questi fattori demografici e sociali vanno inclusi nella *preparedness* e nella pianificazione intersettoriale [7].

Alla luce di questo contesto, il presente capitolo si propone di fornire un'analisi articolata dei meccanismi biologici ed ecologici che connettono clima e AMR e di analizzare i progressi compiuti nella sorveglianza integrata e nelle politiche europee e nazionali, discutendone le ricadute per la sanità pubblica e sottolineando la necessità di strategie integrate di adattamento e mitigazione coerenti con l'approccio *One Health*.

Meccanismi biologici ed ecologici che connettono clima e AMR

Il legame tra clima e AMR è complesso e agisce su più livelli, combinando fattori fisici e biologici che agiscono sui tassi di crescita microbica, sulla struttura delle comunità batteriche e sul trasferimento orizzontale di geni. Tale combinazione produce, in differenti scenari meteorologici e stagionali, paesaggi selettivi dinamici in cui la probabilità di comparsa, amplificazione e diffusione di determinanti di resistenza può aumentare in modo non lineare. Ad esempio, evidenze clinico-epidemiologiche indicano che il cambiamento climatico favorisce lo spostamento dei vettori, come i flebotomi, con possibile espansione della leishmaniosi in nuove aree europee, e può intensificare o riattivare la trasmissione malarica, aggravata dalla diffusione di ceppi farmacoresistenti [8].

Un primo aspetto del legame tra clima e AMR riguarda l'aumento delle temperature. Evidenze scientifiche hanno mostrato un'associazione positiva fra temperatura media locale e proporzioni di resistenza in patogeni clinicamente rilevanti. In uno studio ecologico, un incremento di 10 °C è stato associato ad aumenti percentuali di resistenza per *Escherichia coli, K. pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, con segnali di consolidamento dell'effetto nel tempo [9]. Analisi globali successive hanno corroborato l'associazione, pur evidenziando la necessità di considerare confondenti strutturali come densità di popolazione, consumi antimicrobici e indicatori socioeconomici [10]. Tali associazioni, nel paradigma causale, richiedono plausibilità biologica. A livello microecologico, temperature elevate, specie se combinate con stress ossidativo e tracce di disinfettanti, possono aumentare la frequenza di trasferimento coniugativo di plasmidi contenenti geni di resistenza agli antibiotici (*Antimicrobial Resistance Genes*, ARG), attraverso l'aumento di specie reattive dell'ossigeno, l'attivazione della *SOS response* e una maggiore disponibilità energetica per la coniugazione [11]. La letteratura sui *biofilm*, inoltre, documenta come le matrici polimeriche

extracellulari e l'alta densità cellulare creino condizioni idonee alla persistenza di elementi genetici mobili, rendendo le superfici di reti idriche, gli impianti di trattamento e gli ambienti assistenziali veri e propri hub di scambio genico [12].

Un secondo aspetto del legame tra clima e AMR riguarda gli eventi meteorologici estremi, come alluvioni o siccità, che possono modificare il movimento di acqua, sostanze e microrganismi tra le città e i corpi idrici naturali come fiumi, laghi e mare. Precipitazioni intense e alluvioni incrementano la probabilità di *overflow* delle reti fognarie miste, con rilascio di acque non completamente trattate in fiumi e canali. Studi condotti su corsi d'acqua cittadini hanno mostrato che, durante gli sversamenti dei sistemi fognari misti - i cosiddetti *combined sewer overflows* -, si possono liberare temporaneamente batteri e ARG nell'ambiente. Questi elementi vengono poi rilevati a valle dei corsi d'acqua tramite marcatori metagenomici [13]. Recenti studi hanno inoltre evidenziato che, con l'aumento degli eventi meteorologici estremi, diventa sempre più difficile gestire questi sversamenti. Per ridurre il rischio servono soluzioni integrate, che combinano infrastrutture tradizionali e naturali, in grado di contenere il deflusso dell'acqua piovana e limitare l'inquinamento [14].

Oltre agli *overflow*, gli stress idrologici - incremento di solidi sospesi e torbidità, carichi organici variabili - possono ridurre l'efficienza dei trattamenti negli impianti di depurazione, con abbattimento incompleto di contaminanti, residui antimicrobici e microrganismi resistenti e conseguente rilascio in corpi idrici riceventi [15]. Infine, nuove evidenze mostrano che piogge intense e ravvicinate possono aumentare la quantità di ARG provenienti dalle acque reflue presenti nei fiumi e nei laghi, suggerendo che la ripetizione di eventi di piena può favorire sia la diffusione sia la selezione di microrganismi resistenti [16]. All'estremo opposto, durante i periodi di siccità prolungata, i fiumi hanno meno acqua e quindi minore capacità di diluire e depurare gli inquinanti. Questo porta ad un aumento della concentrazione di sostanze come residui di antibiotici, metalli pesanti e disinfettanti, che possono favorire la sopravvivenza di *biofilm* contenenti ARG. Questi cicli idrologici estremi, che alternano anni molto piovosi a periodi di siccità, come descritto dal rapporto *European State of the Climate* (ESOTC) 2024 per l'Europa, contribuiscono a creare condizioni favorevoli alla selezione e alla diffusione nell'ambiente di microrganismi resistenti [2].

In condizioni di siccità prolungata, la concentrazione di residui antimicrobici e batteri resistenti nei corpi idrici può aumentare, favorendo condizioni sub-inibenti che sostengono selezione e persistenza di determinanti di resistenza e la formazione di *hotspot* ambientali di AMR [17].

Un terzo aspetto riguarda la matrice particellare e, in particolare, le microplastiche. Queste forniscono superfici di colonizzazione che promuovono la formazione di comunità batteriche peculiari - la cosiddetta "plastisfera" - nelle quali l'abbondanza di ARG, geni di virulenza ed elementi genetici mobili può risultare aumentata. Evidenze mostrano che una maggiore diversità di microplastiche incrementa nel suolo il carico genico associato alla resistenza, suggerendo che la frammentazione e l'eterogeneità del particolato plastico rappresentino fattori di modulazione del rischio [18].

Un quarto aspetto concerne i biocidi ambientali, ed in particolare i composti di ammonio quaternario, che possono favorire la co- e cross-resistenza agli antibiotici, la trasferibilità plasmidica e l'attivazione di pompe di efflusso. Ciò evidenzia la necessità di un'*"antiseptic stewardship"*, ovvero un uso razionale dei disinfettanti basato su efficacia, spettro d'azione e impatto ambientale [19].

Un quinto aspetto riguarda le strutture sanitarie, considerate come nodi critici di un sistema di cura esposto a stress climatici. Le infrastrutture WASH, la gestione dei rifiuti e la continuità elettrica rappresentano precondizioni per un'efficace prevenzione e controllo delle

infezioni; lacune in questi domini si traducono in vulnerabilità operative che, in condizioni di ondate di calore, allagamenti o interruzioni energetiche, possono amplificare la trasmissione di microrganismi resistenti e depotenziare le barriere alle pratiche di IPC. Aggiornamenti *OMS/United Nations Children's Fund* (UNICEF) del 2024 hanno documentato carenze persistenti nei servizi WASH in molte strutture sanitarie, con implicazioni dirette sulla sicurezza delle cure e sulla resilienza ai rischi climatici [20].

Un ultimo aspetto, di natura epidemiologica, riguarda la stagionalità clinica delle infezioni e la loro modulazione termica. Studi osservazionali hanno descritto gradienti positivi con la temperatura per le batteriemie da Gram-negativi e per le infezioni del sito chirurgico da patogeni come *Klebsiella, Acinetobacter* e *Pseudomonas*, coerenti con un'azione combinata di fattori ambientali e comportamentali che, durante la stagione calda, favorirebbero maggiore carica microbica, sopravvivenza ambientale e contatti suscettibili [21].

Tali *pattern*, pur non traducendosi automaticamente in variazioni del profilo di resistenza, si sovrappongono a contesti ospedalieri dove la pressione antimicrobica e l'uso estensivo di disinfettanti definiscono scenari di co-selezione, accentuando la plausibilità di un'amplificazione climatico-ecologica dei driver dell'AMR. Il quadro è completato dalle evidenze di sorveglianza dell'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) che mantengono in primo piano, nell'Unione Europea (UE)/Spazio economico europeo (SEE), la criticità di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi e di altre combinazioni patogeno-antibiotico di rilevanza clinica [4].

Sorveglianza, ambienti abiotici e politiche settoriali

Le interfacce fra contesti clinici e ambienti abiotici richiedono sistemi di sorveglianza capaci di superare i confini tradizionali fra sanità, gestione idrica e tutela ambientale. In questo contesto, l'epidemiologia basata sulle acque reflue (*Wastewater-based Epidemiology*, WBE) ha offerto dimostrazioni convincenti di utilità, sia come *proxy* della pressione selettiva a livello di popolazione, sia come piattaforma per l'*early warning* di anomalie resistenziali.

In particolare, il resistoma delle acque reflue riflette in modo affidabile la presenza di ARG, mostrando differenze tra aree geografiche e legami con fattori socioeconomici [22,23]. A livello europeo, la *Joint Action EU-Wastewater Integrated Surveillance for Public Health* (EU-WISH) sta definendo *target* prioritari, raccomandazioni per l'armonizzazione metodologica, schemi di *quality assurance* e modalità di interscambio dati, con l'obiettivo di rendere interoperabili i flussi informativi tra gestori del servizio idrico, laboratori di riferimento e autorità sanitarie [24]. Le politiche settoriali in materia di gestione delle acque reflue urbane hanno registrato un'evoluzione di rilievo con l'adozione della Direttiva (UE) 2024/3019, che riforma in modo sostanziale la precedente Direttiva 91/271/CEE. Il nuovo quadro normativo rafforza gli obblighi relativi ai trattamenti secondario e terziario, introducendo altresì un livello di trattamento quaternario specificamente destinato alla rimozione dei microinquinanti. Inoltre, la Direttiva istituisce un regime di responsabilità estesa del produttore (*Extended Producer Responsibility*, EPR) per i settori farmaceutico e cosmetico, volto a garantire il cofinanziamento delle tecnologie avanzate di trattamento finalizzate all'eliminazione dei microcontaminanti, inclusi i residui di origine farmaceutica [25].

La dimensione sanitaria delle strategie di mitigazione e adattamento include la valutazione dell'impronta climatica del settore salute e l'individuazione di co-benefici tra decarbonizzazione e controllo dell'AMR. L'OMS promuove sistemi sanitari *"climate-resilient and low-carbon"* attraverso interventi su infrastrutture e processi ad alta intensità energetica, nonché una gestione sostenibile di approvvigionamenti e materiali basata sull'analisi del ciclo di vita [6]. Numerose stime indicano che il settore

sanitario contribuisce per circa il 4,4-5% alle emissioni globali di gas serra, distribuite lungo catene di fornitura, uso di energia e processi clinici [26]. In tale contesto, le azioni che prevengono le infezioni - ottimizzazione della profilassi chirurgica, gestione dei dispositivi invasivi, manutenzione degli impianti idrici interni - riducono l'uso di antibiotici e quindi la pressione selettiva e, in parallelo, accorciano le degenze e i consumi, comprimendo l'impronta carbonica dell'assistenza.

Queste considerazioni sul settore sanitario trovano un parallelo nell'ambiente, dove il cambiamento climatico può amplificare la diffusione dei determinanti di resistenza. Durante periodi di siccità prolungata, la riduzione dei volumi idrici comporta un aumento della concentrazione di residui antimicrobici, metalli pesanti e microrganismi resistenti nei corpi idrici superficiali, determinando condizioni sub-inibenti che favoriscono la selezione, la persistenza e il trasferimento orizzontale di determinanti di resistenza. Tali dinamiche contribuiscono alla formazione di *hotspot* ambientali di AMR, con potenziale ricaduta sulle matrici agricole e zootecniche attraverso l'uso di acque contaminate per l'irrigazione o l'abbeveraggio degli animali [27].

Nel settore agro-alimentare, i rapporti congiunti di *European Food Safety Authority* (EFSA) ed *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) mostrano livelli ancora elevati di resistenza antimicrobica nelle zoonosi e nei batteri indicatori isolati da animali e alimenti, soprattutto nei confronti di ampicilline, tetracicline e sulfonamidi [28]. I cambiamenti climatici possono anche influenzare la diffusione delle infezioni lungo la catena alimentare, modificando la presenza microbica negli allevamenti, l'uso di fitofarmaci e biocidi, e i rischi legati alle fasi di trasformazione e distribuzione degli alimenti. In questo ambito, l'approccio *One Health* richiede un forte coordinamento tra autorità sanitarie, ambientali e veterinarie, sostenuto da strumenti normativi e sistemi di sorveglianza in grado di collegare le evidenze lungo l'intera filiera, dal campo fino al paziente.

Il Piano Nazionale di Adattamento ai Cambiamenti Climatici (PNACC), approvato a fine 2023 e pubblicato in Gazzetta Ufficiale nel febbraio 2024, fornisce una linea di indirizzo per l'integrazione di azioni di adattamento a livello nazionale e locale [29]. L'allineamento strategico fra PNACC, Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) e attuazione della Direttiva (UE) 2024/3019 può costituire il perno di una strategia che riduca sistematicamente la circolazione ambientale di residui farmaceutici e determinanti di resistenza, con priorità per i contesti urbani ad alta vulnerabilità climatica e infrastrutturale.

Implicazioni per le pratiche di sanità pubblica

La pandemia di COVID-19 ha rappresentato un catalizzatore della convergenza tra cambiamento climatico e AMR, evidenziando la vulnerabilità dei sistemi sanitari e ambientali a crisi simultanee di natura infettiva e sistemica. L'uso non necessario di antibiotici per il trattamento delle infezioni virali, l'impiego estensivo di disinfettanti e biocidi e l'aumento del consumo di dispositivi di protezione individuale hanno contribuito all'accumulo di residui chimici e microplastiche nell'ambiente, con segnali di incremento dei livelli di AMR e una riallocazione delle priorità di sorveglianza a scapito del monitoraggio routinario. Le evidenze emerse nel periodo pandemico sottolineano la necessità di integrare le lezioni apprese nella pianificazione delle strategie di *preparedness* per future emergenze sanitarie e ambientali, garantendo continuità nella sorveglianza e nella gestione integrata del rischio [30]. Tradurre le conoscenze scientifiche in politiche e programmi efficaci richiede una riorganizzazione della sanità pubblica intorno a tre ambiti strettamente connessi.

Il primo riguarda la sorveglianza integrata. L'esperienza di EARS-Net resta un punto di riferimento essenziale per descrivere i modelli di

resistenza osservati nei contesti clinici. Tuttavia, l'inclusione di modelli di sorveglianza basata sulle acque reflue permette di individuare segnali di diffusione a livello di popolazione e cambiamenti ambientali che non emergono dai soli dati clinici. L'analisi del resistoma nelle acque reflue deve essere interpretata insieme ad altre informazioni - come i consumi di antimicrobici, i volumi idrici e le condizioni meteorologiche - per correggere eventuali distorsioni dovute alla diluizione e comprendere le cause dei picchi osservati.

Sul piano della *governance*, i risultati devono essere condivisi rapidamente con i gestori del servizio idrico e con le autorità locali, attraverso protocolli che consentano di attivare risposte coordinate. Queste possono includere l'adattamento dei processi di trattamento delle acque e la comunicazione tempestiva del rischio lungo tutta la catena decisionale. La *Joint Action EU-WISH*, con le sue raccomandazioni e le liste di priorità, offre un quadro di riferimento utile per armonizzare i metodi, evitare frammentazioni e favorire la cooperazione tra Paesi. Inoltre, il collegamento con i sistemi di allerta meteorologica e idrologica, reso possibile grazie ai dati dei servizi climatici europei, rappresenta un'evoluzione importante [24].

Il secondo dominio riguarda la prevenzione ambientale delle fonti di selezione della resistenza antimicrobica. Nei contesti in cui i reflui ospedalieri rappresentano contributori significativi di residui antimicrobici e microrganismi resistenti, l'introduzione di *standard* di emissione specifici, la trasparenza lungo la filiera produttiva e l'adozione di tecnologie avanzate di trattamento costituiscono interventi prioritari. In ambito urbano, la progettazione e la gestione delle reti fognarie dovrebbero essere orientate a una maggiore resilienza agli eventi meteorologici estremi. Durante i periodi di siccità, i gestori dei servizi idrici devono adottare strategie mirate a prevenire l'accumulo di concentrazioni sub-inibenti di antimicrobici nei corpi idrici. Tali concentrazioni, pur inferiori alle *Minimum Inhibitory Concentrations* (MIC), possono esercitare pressioni selettive positive, favorendo la persistenza e la diffusione di determinanti di resistenza.

Il terzo dominio riguarda la resilienza climatica e la sostenibilità ambientale dei sistemi sanitari. Il quadro strategico delineato dall'OMS propone un programma di lavoro articolato che prende avvio da una diagnosi infrastrutturale approfondita, comprendente la valutazione della disponibilità e qualità delle risorse idriche, della sicurezza elettrica e della vulnerabilità a eventi climatici estremi, quali allagamenti e ondate di calore. Su tale base, sono previste azioni di rafforzamento mirate, tra cui *audit* periodici relativi ai requisiti WASH e IPC [6,20]. I processi ad alta intensità energetica, come la sterilizzazione e la climatizzazione, dovrebbero essere oggetto di interventi di efficientamento energetico e di transizione verso fonti rinnovabili, supportati da sistemi di monitoraggio integrato che correlino le prestazioni energetiche con indicatori di qualità dell'aria *indoor* e di sicurezza delle procedure cliniche.

Infine, la digitalizzazione dei processi clinici e di sorveglianza consente di sviluppare sistemi informativi integrati che connettano i flussi relativi alle pratiche di IPC, alle attività di *stewardship* antimicrobica e al monitoraggio ambientale. Queste piattaforme supportano un modello di *governance* adattiva basata su dati, capace di rafforzare la capacità di risposta dei sistemi sanitari ai rischi emergenti di natura climatica e microbiologica. Inoltre, l'applicazione di modelli di *Machine Learning* a partire dai dati meteo-idrologici e dai dati di WBE può contribuire a prevedere *hotspot* di AMR, supportare l'allocazione dinamica di risorse e abilitare sistemi di allerta precoce.

Conclusioni

La letteratura attualmente disponibile, pur presentando alcuni limiti metodologici, sostiene un modello concettuale in cui il cambiamento climatico agisce come moltiplicatore di rischio per l'AMR. L'aumento delle temperature e la maggiore frequenza di eventi idro-meteorologici estremi determinano una ristrutturazione

dei paesaggi selettivi e dei flussi di microrganismi e determinanti genetici tra ambienti clinici e naturali. Fattori emergenti, quali le microplastiche e l'uso diffuso di biocidi, introducono ulteriori dimensioni di co-selezione e di modulazione della connettività microbica. Su questo sfondo, l'Europa si confronta con una duplice pressione: un'accelerazione dei segnali climatici e un carico di AMR ancora rilevante per numerose specie batteriche prioritarie [2,4,9-14,21-25,28].

La plausibilità biologica di questa relazione è sostenuta da diversi meccanismi documentati in letteratura, che spaziano dal potenziamento del trasferimento coniugativo in condizioni di stress termico e ossidativo, alla maggiore efficienza dello scambio genico nei *biofilm* esposti a gradienti di flusso, fino alla co-selezione indotta da biocidi e alla selezione ambientale di resistenze antifungine [11,12,19].

Tuttavia, la robustezza causale delle inferenze disponibili impone cautela. Gli studi ecologici che correlano temperatura e prevalenza aggregata di resistenza presentano rischi di confondimento residuo e di *ecologic fallacy*, mentre la variabilità nei consumi antimicrobici, nelle misure di IPC, nelle condizioni abitative e nei modelli di mobilità può introdurre rumore e *bias* direzionali [9,10]. Analogamente, gli studi sperimentali di laboratorio che evidenziano un aumento del tasso di coniugazione a temperature elevate o in presenza di composti di ammonio quaternario (QAC), pur coerenti con la teoria evolutiva, necessitano di una contestualizzazione in ecosistemi complessi, dove coesistono molteplici pressioni selettive e dove altri fattori possono attenuare o amplificare gli effetti osservati [11,12,19].

In ambito clinico, la quantificazione della frazione attribuibile di AMR *"climate- sensibile"* richiede coorti multicentriche che integrino dati meteorologici e idrologici ad alta risoluzione con consumi di antimicrobici, carichi assistenziali e aderenza alle pratiche IPC, analizzati con modelli statistici avanzati in grado di cogliere interazioni, non linearità e dipendenze spaziali/temporali. Tali cautele metodologiche non devono tuttavia essere intese come un ostacolo all'azione. In linea con il principio di precauzione e con l'approccio orientato ai co-benefici, esiste già oggi un insieme di interventi supportati da evidenze sufficienti per un'azione immediata. Tra questi, l'estensione della sorveglianza WBE mediante protocolli standardizzati e interoperabili; l'attuazione ambiziosa della Direttiva (UE) 2024/3019, con metriche trasparenti di *performance* e *outcome;* il rafforzamento dei servizi WASH e della continuità energetica nelle strutture sanitarie; nonché la promozione di una transizione sostenibile dei processi clinici ad alta intensità energetica [6,19,20,24,25,27]. La Dichiarazione politica delle Nazioni Unite offre la cornice politico-strategica per accelerare l'integrazione *One Health*, fissando obiettivi misurabili al 2030 e impegni per prevenire e affrontare lo scarico di antimicrobici nell'ambiente, rafforzare il monitoraggio WASH [5].

Nel contesto italiano, la convergenza tra strumenti istituzionali e di *policy* rappresenta un'opportunità concreta per l'attuazione di questa agenda. L'allineamento tra PNACC, SNPS e PNCAR, insieme alla piena implementazione della Direttiva (UE) 2024/3019, può delineare una traiettoria di medio periodo in cui le aree urbane ad alta vulnerabilità climatica sviluppano capacità WBE e interventi infrastrutturali mirati, mentre le reti ospedaliere rafforzano i propri dispositivi di resilienza attraverso piani di continuità operativa e *audit* congiunti. La valutazione rigorosa degli impatti sarà essenziale per dimostrare il valore aggiunto delle politiche e correggere tempestivamente eventuali scostamenti.

In sintesi, il cambiamento climatico non genera *ex novo* la resistenza antimicrobica, ma ne riconfigura le traiettorie di rischio, agendo su determinanti ambientali, infrastrutturali e organizzativi che amplificano la probabilità di selezione, persistenza e diffusione dei determinanti di resistenza. La risposta di sanità pubblica deve pertanto essere proporzionata alla natura sistemica del fenomeno: sorveglianza integrata che connetta ambiente e clinica, prevenzione

ambientale delle fonti di selezione mediante strumenti regolatori e tecnologici, e rafforzamento delle infrastrutture sanitarie in una prospettiva di resilienza climatica e sostenibilità operativa. Nel contesto europeo, la riforma del quadro normativo sulle acque reflue urbane e le iniziative coordinate di sorveglianza WBE costituiscono leve concrete per la riduzione delle pressioni selettive; su scala globale, la cornice politica delineata nel 2024 dalla comunità internazionale fornisce legittimazione e orientamento all'azione integrata *One Health* verso gli obiettivi del 2030. Pertanto, preservare l'efficacia degli antimicrobici in un pianeta in riscaldamento implica riconoscere l'AMR come un fenomeno eco-evolutivo e sistemico, da affrontare attraverso politiche basate su evidenze, valutazioni d'impatto robuste e investimenti mirati capaci di generare co-benefici sanitari, ambientali ed economici.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: fact sheet. 21 Nov 2023. Disponibile online: https://www.who.int (accesso 22 ottobre 2025).
2. Copernicus Climate Change Service (C3S). European State of the Climate 2024: Report website. 2025. Disponibile online: https://climate.copernicus.eu/sites/default/files/custom-uploads/ESOTC-2024/press-resources/ESOTC-2024-report.pdf (accesso 22 ottobre 2025).
3. World Health Organization. Climate Change and Health. 2021. Disponibile online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-and-health (accesso 22 ottobre 2025).
4. ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net): Annual Epidemiological Report 2023. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2023 (accesso 22 ottobre 2025).
5. United Nations General Assembly. Political Declaration of the High-level Meeting on AMR (final text). Disponibile online: https://www.un.org/pga/wp-content/uploads/sites/108/2024/05/20240520-AMR-Political-Declaration-Zero-Draft_FINAL.pdf (accesso 22 ottobre 2025).
6. World Health Organization (WHO). Operational framework for building climate-resilient and low-carbon health systems. Disponibile online: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/9807d810-5279-4e26-886c-3c98e6b992d0/content (accesso 22 ottobre 2025).
7. Almulhim AI, et al. Climate-induced migration in the Global South: an in depth analysis. npj Climate Action. 2024 Jun 14;3(1).
8. The Lancet Planetary Health. Welcome to The Lancet Planetary Health. Lancet Planet Health. 2017 Apr;1(1):e1.
9. MacFadden DR, et al. Antibiotic Resistance Increases with Local Temperature. Nat Clim Chang. 2018 Jun;8(6):510-514.
10. Maugeri A, et al. Socioeconomic and Governance Factors Disentangle the Relationship between Temperature and Antimicrobial Resistance: A 10-Year Ecological Analysis of European Countries. Antibiotics (Basel). 2023 Apr 19;12(4):777.
11. Zhao W, et al. High temperatures promote antibiotic resistance genes conjugative transfer under residual chlorine: Mechanisms and risks. J Hazard Mater. 2025 Feb 5;483:136675.
12. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms. Antibiotics (Basel). 2023 Feb 4;12(2):328.
13. Morina JC, Franklin RB. Drivers of Antibiotic Resistance Gene Abundance in an Urban River. Antibiotics (Basel). 2023 Aug 1;12(8):1270.
14. Perry WB, et al. Addressing the challenges of combined sewer overflows. Environ Pollut. 2024 Feb 15;343:123225.
15. Kusi J, et al. Antimicrobial Resistance Development Pathways in Surface Waters and Public Health Implications. Antibiotics (Basel). 2022 Jun 18;11(6):821.
16. Gao FZ, et al. The increase in wastewater-sourced resistome elevated the prevalence and risk of riverine antibiotic resistance in wet season. Environ Int. 2025 Sep;203:109769.
17. Petrie B, et al. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. Water Res. 2015 Apr 1;72:3-27.

18. Wang YF, et al. Microplastic diversity increases the abundance of antibiotic resistance genes in soil. Nat Commun. 2024 Nov 12;15(1):9788.
19. Murray LM, et al. Co-selection for antibiotic resistance by environmental contaminants. NPJ Antimicrob Resist. 2024 Apr 1;2(1):9.
20. WHO/UNICEF. WASH in health care facilities: 2023 data update. Disponibile online: https://www.who.int/publications/m/item/wash-in-health-care-facilities-2023-data-update (accesso 22 ottobre 2025).
21. Eber MR, et al. Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. PLoS One. 2011;6(9):e25298.
22. Hendriksen RS, et al. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. Nat Commun. 2019 Mar 8;10(1):1124.
23. Munk Pet al. Genomic analysis of sewage from 101 countries reveals global landscape of antimicrobial resistance. Nat Commun. 2022 Dec 1;13(1):7251. Erratum in: Nat Commun. 2023 Jan 12;14(1):178.
24. EU-WISH. Prioritization of wastewater surveillance targets. Disponibile online: https://www.eu-wish.eu/news?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Bnews%5D=25&cHash=c15a40342b1085c93477b2eddaf46af8 (accesso 22 ottobre 2025).
25. EUR-Lex. Directive (EU) 2024/3019. Disponibile online: https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2024/3019/oj/eng (accesso 22 ottobre 2025).
26. Health Care Without Harm & Arup. Health care's climate footprint. 2019. Disponibile online: https://global.noharm.org/focus/climate/health-care-climate-footprint-report (accesso 22 ottobre 2025).
27. Abbass K, et al. A review of the global climate change impacts, adaptation, and sustainable mitigation measures. Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Jun;29(28):42539-42559.
28. EFSA Journal. EU Summary Report on AMR in zoonotic and indicator bacteria, 2022–2023. 5 Mar 2025. Disponibile online: https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2025.9237 (accesso 22 ottobre 2025).
29. Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica. Decreto 21 dicembre 2023. Approvazione del Piano nazionale di adattamento ai cambiamenti climatici. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 42, 20 febbraio 2024.
30. Langford BJ, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2023 Mar;29(3):302-309.

L’impatto dei conflitti armati nello sviluppo e nella diffusione dell’antimicrobico-resistenza

Guido Granata[1], Daniele Donati[2] e Nicola Petrosillo[2]

[1] *Istituto Nazionale per le Malattie Infettive, I.N.M.I. L. Spallanzani I.R.C.C.S., Roma, Italia.*

[2] *Infectious Disease Service, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma, Italia.*

Introduzione

I conflitti armati sono da tempo ritenuti implicati nello sviluppo della resistenza antimicrobica e nella diffusione di batteri multiresistenti. I primi casi di microrganismi resistenti agli antimicrobici in persone con ferite di guerra vennero documentati durante la seconda guerra mondiale, e sono stati segnalati con sempre maggiore frequenza nel corso dei successivi conflitti [1-4].

Gli studi condotti durante i numerosi conflitti armati del XXI secolo hanno costantemente documentato la diffusione di agenti patogeni multiresistenti, anche agli antibiotici più recenti, nelle aree colpite, con il potenziale di diffusione globale [5].

Attualmente, l'elevata percentuale di *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi isolati da pazienti con ferite di guerra in Ucraina è motivo di particolare preoccupazione. In uno studio sul conflitto in corso in Ucraina sono stati raccolti 154 isolati da pazienti con ferite di guerra [6]. Lo studio ha rilevato elevati tassi di resistenza per gli antibiotici più recenti, ad esempio un tasso di resistenza del 49% per il cefiderocol e tassi di resistenza superiori all'80% per ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, imipenem-relebactam e meropenem-vaborbactam [6]. Inoltre, il 6% degli isolati, tutti identificati come *K. pneumoniae*, possedeva resistenza verso tutti gli antibiotici presi in esame [6].

Il conflitto in Ucraina ha causato la migrazione di persone dall'Ucraina e il trasferimento di migliaia di pazienti dagli ospedali ucraini a strutture mediche in vari paesi. I rapporti epidemiologici provenienti dai Paesi Bassi e dalla Germania hanno confermato le preoccupazioni relative alla diffusione globale di batteri resistenti a tutti gli antibiotici attualmente disponibili, emersi nel contesto del conflitto [7,8]. In Germania, la prevalenza di *K. pneumoniae*

multiresistenti tra i rifugiati di guerra è stata identificata come un fattore determinante nell'aumento dell'incidenza di *K. pneumoniae* produttore di "*New Delhi* metallo-beta-lattamasi", rispetto all'incidenza di base (p<0,001) [8].

Per tali ragioni, il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie raccomanda l'isolamento preventivo e lo *screening* per individuare la presenza di batteri multiresistenti nei pazienti trasferiti dagli ospedali ucraini.

Seppure esistano prove sempre più numerose del legame tra i conflitti armati e l'emergere della resistenza agli antibiotici [5], attualmente sono disponibili pochi dati sull'incidenza, le caratteristiche e le cause che determinano lo sviluppo e la diffusione della resistenza agli antibiotici durante le guerre. La maggior parte dei dati proviene da pazienti trasferiti dalle zone di guerra, che hanno ricevuto cure altrove, dopo essere stati trasferiti in strutture sanitarie diverse da quelle più vicine alle aree del conflitto. L'insufficiente quantità di dati di sorveglianza affidabili nel contesto delle zone di combattimento, insieme alle difficoltà intrinseche alla conduzione di ricerche scientifiche in tali contesti, complica notevolmente la comprensione dello sviluppo delle infezioni multiresistenti.

Nei prossimi paragrafi verranno descritte le informazioni al momento disponibili sull'impatto dei conflitti armati nello sviluppo e diffusione dell'antimicrobico resistenza, le cause dell'aumento della resistenza agli antibiotici durante i conflitti armati, l'efficacia della sorveglianza attiva e delle procedure di controllo delle infezioni nelle strutture sanitarie nelle zone di guerra.

L'impatto e la prevalenza della resistenza agli antibiotici durante i conflitti armati

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati di una revisione sistematica volta a riassumere i dati disponibili sulla prevalenza e le caratteristiche della resistenza agli antibiotici e sulle cause dello sviluppo della resistenza agli antibiotici durante i conflitti armati verificatisi nel XXI secolo [5].

Elevati tassi di A. baumannii carbapeneme resistente e S. aureus resistente alla meticillina nei conflitti in Iraq e Afghanistan

Uno studio retrospettivo ha valutato l'incidenza di isolati batterici *A. baumannii* multiresistenti in un ospedale militare durante il conflitto iracheno. Lo studio è durato otto anni, durante i quali sono stati ricoverati in ospedale 124.205 pazienti civili e militari locali, dei quali 3.333 feriti in combattimento. Nel corso dello studio, la percentuale di isolamenti di *A. baumannii* multiresistenti è aumentata dal 4% al 55% (p<0,009) [9].

In uno studio di sorveglianza in quattro ospedali militari negli Stati Uniti e in Germania ha valutato pazienti feriti in combattimento in Afghanistan e Iraq. Il 6% (171 su 2.989) dei pazienti risultava colonizzato da batteri "*alert*" al momento del ricovero. Di questi pazienti, il 29% era colonizzato da *A. baumannii*, il 57% da *Escherichia coli* produttore di beta-lattamasi a spettro esteso "ESBL" e l'11% da *Klebsiella* spp. "ESBL" [10].

Inoltre, uno studio di sorveglianza presso il *Landstuhl Center* in Germania e tre strutture militari statunitensi ha valutato gli andamenti nella colonizzazione dei batteri Gram-negativi multiresistenti trasferiti da zone di guerra in Afghanistan. La percentuale di colonizzazione da batteri multiresistenti tra gli individui feriti in combattimento era significativamente più alta rispetto a quella del gruppo non coinvolto in combattimenti (p<0,0001) [11].

Uno studio retrospettivo delle cartelle cliniche è stato condotto durante l'operazione *Iraqi Freedom* in Iraq, volto a descrivere la prevalenza della resistenza antimicrobica nelle infezioni da trauma di guerra. Su 211 pazienti, 56 (26%) soddisfacevano i criteri per infezione. *Acinetobacter* spp. costituiva il 33% degli isolati batterici e più dell'80% degli isolati di *Acinetobacter* spp. risultavano essere resistenti a

tutti i farmaci testati, ad eccezione dell'imipenem [12].

Analogamente, uno studio osservazionale condotto su 102 soldati feriti in Afghanistan e Iraq ha riportato un aumento delle infezioni del flusso sanguigno da *A. baumannii* nel 2003 e nel 2004 rispetto agli anni precedenti a guerra. I risultati dei test di sensibilità sugli isolati hanno indicato una resistenza diffusa agli agenti antimicrobici comunemente utilizzati [13].

Uno studio condotto da Hujer *et al.* ha caratterizzato i geni di resistenza di 75 isolati di *Acinetobacter* spp. ottenuti da pazienti militari e civili feriti durante i conflitti in Iraq e Afghanistan. Lo studio ha rilevato che la resistenza ai carbapenemi era presente nel 25% degli isolati. Delle cinque classi di antibiotici testati, il 15% degli isolati risultava essere "pan-resistente". I geni di resistenza "ADC" e "OXA-69-like" erano presenti in tutti i ceppi ed è stato rilevato anche il gene di resistenza "OXA-58-like" [14].

Inoltre, un vasto studio di sorveglianza ha valutato 97 isolati clinici di *A. baumannii* ricoverati in ospedali militari statunitensi, provenienti dalle zone di guerra Irachene. In totale, l'80% degli isolati risultava essere multiresistenti. In particolare, il 91% degli isolati ospitava geni carbapenemasi "OXA-51-like" ed il 40% possedeva geni carbapenemasi di tipo "OXA-23" [15].

Un'analisi trasversale condotta in un centro ortopedico in Iraq ha rilevato che su 174 pazienti analizzati l'81% presentava almeno un organismo multiresistenti durante la degenza ospedaliera. Gli organismi multiresistenti più comunemente riportati erano lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) (52,8%) e batteri Gram-negativi produttori di ESBL (33,2%) [16].

È stato poi condotto uno studio retrospettivo presso l'ospedale militare di Baghdad per caratterizzare le caratteristiche batteriologiche delle ferite di guerra. Lo studio ha rilevato che gli organismi Gram-positivi, compreso *S. aureus* MRSA, erano predominanti [17].

Le prime segnalazioni di enterobatteri produttori di "Nuova Delhi" metallo-beta-lattamasi provenienti dai conflitti in Libia e Siria

Durante il conflitto in Libia del 2014-2020, uno studio di sorveglianza condotto presso un pronto soccorso ha analizzato i dati microbiologici delle infezioni associate ai traumi di guerra. Su 1200 pazienti, i batteri più frequentemente isolati sono risultati *Acinetobacter* spp. (riscontrato in 144 pazienti, 12,0%), stafilococchi coagulasi-negativi (10,1%), *E. coli* (8,9%), *P. aeruginosa* (7,6%) e *Klebsiella* spp. (7,1%) [18].

Importante, uno studio di sorveglianza ha osservato che il 60% dei 67 pazienti trasferiti in Germania dopo essere stati feriti durante la guerra in Libia era colonizzato o aveva infezioni causate da organismi multiresistenti. Di questi pazienti, il 37,3% aveva isolamenti di batteri resistenti ai carbapenemi e il 16,4% *S. aureus* MRSA. Nei 37 isolati di *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* e *Serratia marcescens* sono state identificate carbapenemasi come la metallo-beta-lattamasi "*New Delhi*" (45%), "OXA-48" (40%) e "OXA-23" (24%), insieme ad altre beta-lattamasi, principalmente CTX-M-gruppo-1 e geni di resistenza ai chinoloni mediati da plasmidi [19].

Tra il 2016 e il 2019 veniva condotto uno studio retrospettivo presso un centro di chirurgia di guerra in Libano. Durante questo periodo, la valutazione degli antibiogrammi da 672 pazienti ha rivelato un alto tasso di organismi multiresistenti, prevalentemente Gram-negativi *Enterobacterales* (44,6%), *S. aureus* MRSA (44,6%) e *P. aeruginosa* (7,6%) [20].

Elevati tassi di Enterobatteri produttori di metallo-beta-lattamasi "New Delhi" e "OXA-48" durante il conflitto in Ucraina

In un'indagine microbiologica multicentrica condotta negli ospedali militari ucraini tra il 2014 e il 2020 su 162 pazienti, la prevalenza di ceppi multiresistenti correlati a infezioni dovute a ferite da combattimento era molto più

elevata rispetto a quella osservata negli ospedali civili [21].

Uno studio ha presentato i dati relativi a 141 pazienti che hanno richiesto un intervento chirurgico d'urgenza per ustioni, fratture e ferite da combattimento subite durante la guerra in Ucraina. Il 49% degli isolamenti di batteri Gram-negativi è risultato resistente all'antibiotico cefiderocol e sono stati segnalati alti tassi di resistenza al ceftazidime-avibactam (80%), al ceftolozane-tazobactam (95%), all'imipenem-relebactam (84%) e al meropenem-vaborbactam (80%) [6]. Inoltre 9 (6%) isolati batterici *K. pneumoniae* sono risultati resistenti a tutti gli antimicrobici testati. Lo *screening* dei geni carbapenemasi ha rivelato una predominanza della metallo-beta-lattamasi "*New Delhi*" e di "OXA-48" [6].

Un ulteriore studio ha caratterizzato i batteri Gram-negativi multiresistenti isolati da rifugiati e feriti di guerra ucraini, utilizzando tecniche di sequenziamento dell'intero genoma. Ancora una volta, le carbapenemasi più comunemente individuate erano la metallo-beta-lattamasi "*New Delhi*" (segnalata in 17 dei 25 isolati) e "OXA-48" (6 dei 25 isolati) [22].

Uno studio di sorveglianza condotto nei Paesi Bassi ha analizzato l'epidemiologia e il profilo genetico dei patogeni multiresistenti tra i pazienti trasferiti dall'Ucraina. In totale, sono stati ottenuti 75 isolati da 58 pazienti, tra cui 39 *Enterobacterales* produttori di carbapenemasi, 12 *P. aeruginosa*, 3 *A. baumannii* e 13 *S. aureus* MRSA produttori di mecA. In particolare, il 60% dei 62 isolati Gram-negativi era portatore di carbapenemasi "*New Delhi*" [23].

Un'indagine microbiologica retrospettiva condotta in Germania su oltre 17.000 isolati ha documentato elevata prevalenza di *K. pneumoniae* produttore di "*New Delhi*" metallo-beta-lattamasi-1 e "OXA-48" tra i rifugiati e i soldati provenienti dall'Ucraina. Questo ha comportato un aumento significativo rispetto all'incidenza basale di *K. pneumoniae* produttori di "*New Delhi*" in Germania (p<0,001) [8].

Infine, recentemente, Pallet et al. hanno valutato le caratteristiche fenotipiche e molecolari dei batteri Gram-negativi isolati da ferite riportate durante il conflitto in corso in Ucraina [24]. Sono stati esaminati 100 isolati batterici Gram-negativi. Di questi, il 69% è stato identificato come *Enterobacterales*, principalmente *K. pneumoniae* ed *E. coli*. Gli isolati rimanenti comprendevano A. *baumannii* (18%) e *P. aeruginosa* (13%) [24].

Quando sottoposti al test per ceftazidime-avibactam, oltre il 60% degli isolati di *Enterobacteriaceae* e oltre il 90% dei ceppi di *P. aeruginosa* hanno mostrato resistenza [24].

Lo studio di Pallet *et al.* ha confrontato i profili di resistenza fenotipica e molecolare degli isolati Gram-negativi provenienti da pazienti feriti in combattimento durante i primi sette giorni dopo la lesione e successivamente nel percorso terapeutico. Degli isolati analizzati, il 37% proveniva da infezioni primarie entro sette giorni dalla lesione, mentre il 63% proveniva da fasi successive della cura del paziente [24]. È stata quindi confermata la presenza di resistenza antibiotica già nella fase immediatamente successiva al trauma di guerra, con un'elevata prevalenza di metallo-beta-lattamasi "*New Delhi*" e carbapenemasi "OXA-48" [24].

Lo studio ha inoltre identificato meccanismi alternativi di resistenza agli antibiotici, tra cui l'inaspettata identificazione di ceppi di *P. aeruginosa* e di *A. baumannii* simultaneamente produttori di "*New Delhi*" metallo-beta-lattamasi e di carbapenemasi "KPC" [24]. Questi dati sottolineano l'importanza di eseguire ulteriori studi sui meccanismi di resistenza agli antibiotici in Ucraina. L'utilizzo della tecnica di sequenziamento dell'intero genoma potrebbe fornire ulteriori informazioni.

Le cause dell'aumento della resistenza agli antibiotici durante i conflitti armati

È possibile formulare diverse ipotesi riguardo le cause dello sviluppo della resistenza antimicrobica durante i conflitti armati.

In primo luogo, i danni alle strutture di laboratorio nelle zone di guerra possono ostacolare gli esami microbiologici, compresi quelli per la sensibilità antimicrobica, fondamentali per un utilizzo appropriato degli antibiotici.

In secondo luogo, l'alta incidenza di lesioni traumatiche nelle persone esposte al conflitto rende spesso necessari interventi chirurgici di "controllo del danno". Tuttavia, queste procedure sono spesso eseguite in strutture che non dispongono di adeguate misure di controllo delle infezioni, aumentando il rischio di contaminazione delle ferite. Le lesioni da combattimento dei soldati spesso provocano la devitalizzazione e la contaminazione dei tessuti, il che può portare a un aumento dell'incidenza di infezioni e complicanze e favorire lo sviluppo di resistenza antimicrobica.

È paradossale che, per gestire queste sfide, gli operatori sanitari utilizzino spesso antibiotici ad ampio spettro, che possono a loro volta contribuire allo sviluppo di resistenza agli antibiotici selezionando batteri resistenti.

L'elevata incidenza di *A. baumannii* multiresistenti durante i recenti conflitti armati può essere collegata alla presenza di integroni contenenti geni di resistenza agli antibiotici. Il possesso di integroni con determinanti di resistenza multipla può conferire un forte vantaggio selettivo in un ambiente in cui gli antibiotici sono utilizzati frequentemente.

Inoltre, procedure di disinfezione inadeguate e la trasmissione per contatto sono probabilmente fattori significativi nella diffusione di *Acinetobacter* nelle strutture mediche militari. Gli studi di sorveglianza che hanno utilizzato la caratterizzazione molecolare e genetica forniscono dati che supportano la trasmissione nosocomiale dei batteri multiresistenti, suggerendo che la trasmissione all'interno delle strutture sanitarie militari svolga un ruolo chiave.

Studi sulla diffusione dei batteri multiresistenti negli ospedali da campo durante i conflitti armati

Uno studio di sorveglianza è stato effettuato nel 2014 presso l'ospedale militare di Vinnitsa, in Ucraina, per indagare la flora batterica a livello delle ferite riportate da 49 militari ricoverati in seguito a lesioni da combattimento. Gli autori hanno osservato, nel corso del tempo, modifiche nella microbiologia delle ferite con maggioranza di batteri associati a infezioni nosocomiali. Questo potrebbe essere attribuito alla trasmissione nosocomiale [25].

In seguito, uno studio ha analizzato isolati di *A. baumannii* carbapenemi resistenti, provenienti da 21 pazienti ricoverati in ospedali tedeschi per ferite riportate in combattimento in Ucraina. Gli isolati sono stati sequenziati per determinarne la diversità clonale e valutare le potenziali vie di trasmissione. I ricercatori hanno identificato quattro principali *cluster* clonali, suggerendo che la trasmissione sia avvenuta prima del ricovero in Germania [26].

In precedenza, uno studio di sorveglianza aveva indagato l'origine di un'epidemia di infezioni da *A. baumannii* multiresistenti tra soldati statunitensi evacuati dall'Iraq. I pazienti avevano ricevuto cure in diverse strutture sanitarie prima di essere ricoverati nell'ospedale dove si è svolto lo studio. In media, i pazienti erano stati ricoverati in una di queste strutture entro 5,7 giorni dalla lesione. Sulla base del profilo di sensibilità agli antimicrobici, gli autori concludevano che l'epidemia era stata principalmente causata da trasmissione nosocomiale, negli ospedali da campo in Iraq [27].

Analogamente, sono stati pubblicati studi per indagare la relazione tra colonizzazione e infezione da *A. baumannii* multiresistenti, *K. pneumoniae* produttore di "ESBL" e *S. aureus* MRSA tra i feriti militari statunitensi in Iraq. Sulla base del profilo genotipico o fenotipico degli isolati e

sulla base delle associazioni geografiche e temporali, gli autori suggerivano la presenza di una trasmissione nosocomiale [28,29].

Inoltre, è stato condotto uno studio di sorveglianza attiva per valutare la presenza di organismi Gram-negativi multiresistenti in campioni di terreno provenienti dall'Afghanistan e dall'Iraq, nonché in ospedali da campo. L'assenza di isolati multiresistenti nei campioni di terreno e la limitata aerosolizzazione di questi organismi durante le procedure chirurgiche confermano che la trasmissione nosocomiale sia la fonte primaria, piuttosto che la contaminazione ambientale [30].

Infine, uno studio ha anche analizzato i genotipi, la correlazione spazio-temporale e la sensibilità agli antibiotici degli isolati di *Acinetobacter* provenienti da soldati ricoverati in ospedale durante la guerra in Iraq. Lo studio non ha riscontrato alcuna correlazione tra la posizione geografica della lesione traumatica e il genotipo batterico, suggerendo che l'ambiente al momento della ferita è una fonte improbabile di infezione. La causa più probabile dell'infezione era la trasmissione nosocomiale, sia negli ospedali da campo in Iraq che a Landstuhl, in Germania. Questo veniva supportato dal fatto che tutti i pazienti con genotipi simili erano stati ricoverati per almeno un giorno a Landstuhl [31].

Studi sull'uso inappropriato degli antibiotici e altri fattori di rischio per lo sviluppo della resistenza antimicrobica durante i conflitti armati

Un ampio studio retrospettivo ha esaminato l'epidemiologia e i fattori di rischio delle infezioni da Gram-negativi multiresistenti tra i soldati feriti in Iraq. Dei 2699 pazienti inclusi, 913 (34%) presentavano infezioni batteriche, di cui 245 (27%) infezioni da Gram-negativi multiresistenti. L'incidenza delle infezioni da Gram-negativi multiresistenti nella popolazione dello studio era del 9,1%, con una densità di incidenza di 0,65 per 100 giorni/paziente. Sono stati identificati dei fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni da Gram-negativi multiresistenti: lesioni causate da ordigni esplosivi (p<0.001), elevati punteggi di gravità delle lesioni riportate, necessità di ricovero in terapia intensiva (p<0.001), colonizzazione da Gram-negativi multiresistenti al momento del ricovero (p<0.001) e precedente esposizione ad antibiotici [32].

Inoltre, uno studio osservazionale prospettico ha esaminato i fattori di rischio per la colonizzazione da batteri Gram-negativi multiresistenti tra il personale militare ferito evacuato dal conflitto iracheno. I fattori di rischio identificati includevano: aver subito una ferita in combattimento (odds ratio: 1.76; intervallo di confidenza al 95%: 1.31-2.35), necessità di trasfusione di sangue entro 24 ore dalla lesione (odds ratio: 2.80; intervallo di confidenza al 95%: 1.63-4.81) e somministrazione di cefazolina (con o senza altri antibiotici) (odds ratio: 3.50; intervallo di confidenza al 95%: 1,54-7,93) [33].

Durante il conflitto in Iraq e Afghanistan, uno studio osservazionale prospettico condotto su 405 soldati ha valutato l'efficacia della somministrazione dell'antibiotico gatifloxacina direttamente sul campo di battaglia, subito dopo la ferita da combattimento, per la prevenzione delle infezioni. La somministrazione precoce dell'antibiotico non ha portato ad una riduzione delle infezioni e non è stata associata a decremento delle infezioni o colonizzazioni da batteri multiresistenti [34].

L'efficacia della sorveglianza attiva e del controllo delle infezioni negli ospedali da campo durante la guerra

Uno studio retrospettivo delle cartelle cliniche elettroniche dell'ospedale militare *Brooke Army Medical Center* ha valutato l'efficacia di un programma di "miglioramento della qualità del controllo delle infezioni" nei militari ricoverati dopo essere stati evacuati dall'Iraq. Nell'ambito del programma di controllo delle infezioni, al momento del ricovero tutti i pazienti venivano sottoposti ad isolamento da contatto e *screening* per la presenza di *S.*

aureus MRSA, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* multiresistenti. Durante i tre anni del periodo di osservazione dello studio di tre anni, la percentuale di pazienti colonizzati da *S. aureus* MRSA è rimasta stabile, mentre la presenza di *A. baumannii* è diminuita. Questi incoraggianti risultati sottolineano il valore della sorveglianza attiva e delle procedure di controllo delle infezioni negli ospedali militari [35].

Conclusioni

Il sempre più frequente riscontro di infezioni causate da batteri multiresistenti e "panresistenti" durante i conflitti armati è motivo di grande preoccupazione.

Gli studi disponibili sulla resistenza agli antibiotici nei pazienti di guerra in Ucraina hanno rivelato alti tassi di resistenza anche ai composti antimicrobici più recenti.

Gli studi risalenti a conflitti precedenti alla guerra in Ucraina hanno costantemente documentato l'isolamento di ceppi resistenti agli antibiotici più recenti disponibili all'epoca, e hanno costantemente preceduto la diffusione a livello globale di questi batteri multiresistenti. Per tale motivo, l'elevata frequenza di "*New Delhi*" metallo-beta-lattamasi e di altri temibili meccanismi di resistenza antibiotica in Ucraina rappresenta un allarmante potenziale diffusione globale di batteri multiresistenti. I dati disponibili suggeriscono che la trasmissione nosocomiale all'interno delle strutture sanitarie militari svolga un ruolo chiave.

Procedure di disinfezione non ottimali e la trasmissione ambientale sono probabilmente fattori significativi nella diffusione dei batteri multiresistenti nelle strutture mediche militari. Queste difficoltà sono particolarmente evidenti in situazioni di emergenza che coinvolgono un numero elevato di vittime, dove pratiche come l'isolamento dei pazienti e il corretto lavaggio delle mani sono difficili da attuare. Il collasso del sistema sanitario e il raduno di persone nei rifugi per cercare riparo o protezione possono contribuire alla trasmissione di batteri multiresistenti dai soldati ai civili nelle zone di guerra.

Diverse possono essere le cause e i fattori predisponenti dello sviluppo del fenomeno della resistenza antimicrobica nelle zone di guerra. Si possono formulare diverse ipotesi. Nelle zone interessate dal conflitto, i danni diretti o indiretti riportati dai laboratori ostacolano l'esecuzione degli esami microbiologici, favorendo l'utilizzo inappropriato delle terapie antibiotiche. I traumi di guerra richiedono frequentemente interventi chirurgici urgenti, che vengono spesso eseguiti in strutture prive degli *standard* di prevenzione e controllo delle infezioni. Le lesioni da combattimento tra i soldati spesso provocano la devitalizzazione e la contaminazione dei tessuti, favorendo lo sviluppo di resistenza antimicrobica.

In conclusione, il fenomeno dell'emergere di antibioticoresistenza durante la guerra influisce in modo significativo sulla salute pubblica, causando a un ampio bacino di infezioni multiresistenti che possono poi potenzialmente diffondersi. Questa minaccia non è limitata alla zona di guerra dell'Ucraina, ma coinvolge anche altre regioni, tra cui la Palestina, dove è in corso la guerra a Gaza [36].

La formazione degli operatori sanitari degli ospedali militari sull'uso corretto degli antibiotici è fondamentale per contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza durante i conflitti. Tali iniziative dovrebbero comprendere la gestione ragionata degli antibiotici, la promozione di un uso corretto degli stessi e la sensibilizzazione sui rischi associati alla resistenza agli antibiotici. La scelta degli antibiotici dovrebbe basarsi sulla coltura ottenuta al momento del ricovero in ospedale.

Inoltre, è indispensabile attuare rigorose misure di controllo delle infezioni per prevenire la trasmissione di batteri dai paziente a paziente. È importante attuare la pulizia e la disinfezione frequente degli ospedali militari, nonché misure per prevenire la trasmissione di batteri da paziente a paziente, ad esempio attraverso lo

screening al momento del ricovero e l'isolamento dei casi a rischio.

È fondamentale notare che l'adesione alle linee guida e una migliore gestione degli antibiotici possono ridurre il rischio di infezioni da multiresistenti tra il personale militare.

È importante considerare che, in situazioni di conflitto, l'assistenza medica di emergenza è spesso fornita da una varietà di organizzazioni, tra cui le forze locali, le Nazioni Unite, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, le forze armate alleate e organizzazioni non governative. La collaborazione e l'attuazione di una strategia internazionale saranno fondamentali per ottimizzare la sorveglianza e il controllo delle infezioni.

Queste risposte hanno il potenziale di ridurre il rischio di resistenza agli antibiotici durante i conflitti armati, limitare la diffusione di agenti patogeni multiresistenti a livello globale e salvaguardare l'efficacia degli antibiotici per le generazioni future.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Rustigan R et al. The bacteriology of open wounds. J Am Med Assoc. 1947 Jan 25;133(4):224-30.
2. Lindberg RB, et al. The bacterial flora of battle wounds at the time of primary debridement; a study of the Korean battle casualty. Ann Surg. 1955 Mar;141(3):369-74.
3. Altemeier WA. Bacteriology of traumatic wounds. JAMA 1944;124, 413-317.
4. De Waal HL. A Preliminary Note on a Combined Clinical and Bacteriological Investigation of 708 Wounds. Edinb Med J. 1943 Oct;50(10):577–88.
5. Granata G, et al. The impact of armed conflict on the development and global spread of antibiotic resistance: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2024 Jul;30(7):858-865.
6. Ljungquist O et al. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. Lancet Infect Dis. 2023 Jul;23(7):784-786.
7. Zwittink RD, et al. Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August 2022. Euro Surveill. 2022 Dec;27(50):2200896.
8. Sandfort M, et al. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. Euro Surveill, 2022; 27(50):2200926.
9. Keen EF 3rd, et al. Changes in the incidences of multidrug-resistant and extensively drug-resistant organisms isolated in a military medical center. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(7):728-32.
10. Hospenthal DR, et al. Multidrug-resistant bacterial colonization of combat-injured personnel at admission to medical centers after evacuation from Afghanistan and Iraq. J Trauma. 2011 Jul;71(1 Suppl):S52-7.
11. Weintrob AC, et al. Active surveillance for asymptomatic colonization with multidrug-resistant gram negative bacilli among injured service members--a three year evaluation. MSMR. 2013;20(8):17-22.
12. Petersen K et al. Trauma-related infections in battlefield casualties from Iraq. Ann Surg. 2007;245(5):803-11.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acinetobacter baumannii infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Nov 19;53(45):1063-6.
14. Hujer KM, et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant Acinetobacter sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(12):4114-23.
15. Taitt CR, et al. Antimicrobial resistance determinants in Acinetobacter baumannii isolates taken from military treatment facilities. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):767-81.
16. M'Aiber S, et al. The challenge of antibiotic resistance in post-war Mosul, Iraq: an analysis of 20 months of microbiological samples from a tertiary orthopaedic care centre. J Glob Antimicrob Resist. 2022;30:311-318.
17. Murray CK, et al. Bacteriology of war wounds at the time of injury. Mil Med. 2006;171(9):826-9.
18. Dau AA, et al. Characterization of wound infections among patients injured during the 2011 Libyan conflict. East Mediterr Health J. 2013;19(4):356-61.
19. Lohr B, et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria in Libyan War Casualties Admitted to a Tertiary Care Hospital, Germany. Microb Drug Resist. 2018;24(5):578-584.

20. Yaacoub S, et al. Antibiotic resistance among bacteria isolated from war-wounded patients at the Weapon Traumatology Training Center of the International Committee of the Red Cross from 2016 to 2019: a secondary analysis of WHONET surveillance data. BMC Infect Dis. 2022;22(1):257.
21. Kondratiuk V, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic resistance in military hospital-associated bacteria from war injuries in the Eastern Ukraine conflict between 2014 and 2020. J Hosp Infect. 2021;112:69-76.
22. Stein C, et al. Multidrug-resistant isolates from Ukrainian patients in a German health facility: a genomic surveillance study focusing on antimicrobial resistance and bacterial relatedness. Infection. 2023;51(6):1731-1738.
23. Zwittink RD, et al. Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August 2022. Euro Surveill. 2022;27(50):2200896.
24. Pallett S, et al. Evolving antimicrobial resistance of extensively drug-resistant Gram-negative severe infections associated with conflict wounds in Ukraine: an observational study. Lancet Regional Health, 2025; 52, 101274.
25. Valentine KP, et al. Bacterial flora of combat wounds from eastern Ukraine and time-specified changes of bacterial recovery during treatment in Ukrainian military hospital. BMC Res Notes. 2017;10(1), 152.
26. Granzer H, et al. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant Acinetobacter Baumannii Complex Isolates from Patients that were Injured During the Eastern Ukrainian Conflict. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2016 17;6(2):109-17.
27. Scott P, et al. An outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. Clin Infect Dis. 2007;44(12):1577-84.
28. Huang XZ et al. Molecular analysis of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii isolated from US service members wounded in Iraq, 2003-2008. Epidemiol Infect. 2012;140(12):2302-7.
29. Sensenig RA, et al. Longitudinal characterization of Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex, Klebsiella pneumoniae, and methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonizing and infecting combat casualties. Am J Infect Control. 2012;40(2):183-5.
30. Keen EF 3rd, et al. Evaluation of potential environmental contamination sources for the presence of multidrug-resistant bacteria linked to wound infections in combat casualties. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(9):905-11.
31. Petersen K, et al. Diversity and clinical impact of Acinetobacter baumannii colonization and infection at a military medical center. J Clin Microbiol. 2011;49(1):159-66.
32. Campbell WR et al. Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Infections in Deployment-Related Trauma Patients. Surg Infect (Larchmt). 2017;18(3):357-367.
33. Gilbert LJ, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacilli colonization risk factors among trauma patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016 Apr;84(4):358-60.
34. Murray CK, et al. Efficacy of point-of-injury combat antimicrobials. J Trauma. 2011;71(2 Suppl 2):S307-13.
35. Murray CK, et al. Recovery of multidrug-resistant bacteria from combat personnel evacuated from Iraq and Afghanistan at a single military treatment facility. Mil Med. 2009;174(6):598-604.
36. Moussally K, et al. Antimicrobial resistance in the ongoing Gaza war: a silent threat. Lancet. 2023;402(10416):1972-1973.

La profilassi antibiotica perioperatoria

Angelo Pan[1], Alice Ferraresi[1] e Alessia Zoncada[1]

[1] *Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive, Ospedale di Cremona, ASST di Cremona, Cremona, Italia*

Introduzione

Le infezioni del sito chirurgico (ISC) rappresentano una delle complicanze più temibili della chirurgia moderna, con un impatto significativo su morbilità, sulla qualità di vita dei pazienti, sulla mortalità e ha anche un significativo impatto finanziario, sia in termini di costi sanitari diretti che indiretti. L'incidenza delle ISC varia in base al tipo di intervento, alle condizioni del paziente e alla qualità dei protocolli di prevenzione implementati, ma si stima che possano interessare dallo 0,5% al 5% dei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore [1,2].

La profilassi antibiotica perioperatoria (PAP) è stata introdotta a partire dagli anni '60 come strategia per ridurre la contaminazione batterica intraoperatoria e prevenire la colonizzazione dei tessuti esposti. L'etimologia della parola, secondo l'enciclopedia Treccani, deriva dal greco προφύλαξις (profilaxis), derivato di προφυλάσσω (profilasso) «premunire, preservare», composto di προ (pro) - «avanti» e φυλάσσω (filasso) «custodire»: custodire innanzi la salute dei nostri pazienti.

Oggi, l'efficacia della PAP è ampiamente documentata da una grande messe di studi randomizzati e di metanalisi, che evidenziano una riduzione significativa delle ISC in diversi ambiti chirurgici, in particolare nella chirurgia ortopedica, cardiovascolare, colorettale e ginecologica [3–5]. La PAP rappresenta un importante ambito di miglioramento nell'area della *stewardship* antimicrobica, con programmi di miglioramento diffusamente presenti in tutto il pianeta [6].

La PAP, teoricamente una strategia semplice, definita da poche e precise regole, rappresenta invece un'area critica sia per un eccesso che per difetto. La PAP ha quindi un ruolo significativo, e teoricamente facilmente migliorabile, nel fenomeno globale dell'antibiotico-resistenza (ABR) che rappresenta oggi una delle principali minacce per la salute pubblica [7,8]. Da un lato, il prolungamento ingiustificato della durata della PAP o la scelta di antibiotici ad ampio spettro, rappresentano un importante ambito di pressione selettiva per le resistenze, dall'altro la mancata somministrazione o il momento della somministrazione, o *timing*, errato contribuiscono all'aumento delle infezioni, che richiedono poi terapie antibiotiche spesso complesse, favorendo anche in questo caso un aumento della resistenza antimicrobica.

Secondo il rapporto EARS-Net 2024, l'Italia continua a registrare tra i tassi più elevati di resistenze in Europa, con un impatto rilevante sui pazienti chirurgici [9].

L'adozione di protocolli di profilassi basati sull'evidenza, adattati alle caratteristiche locali e supportati da *audit* periodici, è pertanto una priorità imprescindibile per migliorare la sicurezza chirurgica e ridurre l'uso inappropriato di antibiotici.

Razionale della profilassi antibiotica perioperatoria

La PAP ha l'obiettivo di ridurre la probabilità che i microrganismi contaminanti raggiungano una concentrazione critica capace di determinare un'ISC. L'efficacia dell'intervento dipende dal corretto bilanciamento tra concentrazione tissutale dell'antibiotico e carica microbica nel momento dell'incisione chirurgica. La PAP non deve essere considerata un trattamento terapeutico, bensì una misura preventiva mirata a ridurre la colonizzazione batterica transitoria dei tessuti. Diversi studi hanno dimostrato che la massima efficacia si ottiene quando la concentrazione sierica e tissutale dell'antibiotico è adeguata al momento dell'incisione e mantenuta per tutta la durata dell'intervento [10].

Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [1] e quelle dei *Centers for Disease Control and Prevention* [10] raccomandano la somministrazione della dose profilattica entro 60 minuti prima dell'incisione chirurgica — o entro 120 minuti per antibiotici con infusione prolungata, come i fluorochinoloni o la vancomicina [10].

L'uso appropriato della PAP consente una significativa riduzione del rischio di ISC, con un rapporto costo-beneficio estremamente favorevole. È importante rispettare i tempi adeguati per l'infusione in modo da evitare una somministrazione precoce, problema comune quando il farmaco viene infuso in reparto alla chiamata del paziente da parte della sala operatoria, in quanto vari motivi possono ritardare l'arrivo del paziente sul lettino operatorio, riducendo significativamente l'efficacia della profilassi e aumentando così il rischio di ISC. Una somministrazione che continui oltre i tempi raccomandati, in particolare la prosecuzione della profilassi per più di 24 ore, che in Italia si verifica in circa il 60% degli interventi, non riduce il rischio di ISC ma contribuisce alla selezione di ceppi multiresistenti (MDROs) [11,12]. Pertanto, la profilassi deve essere personalizzata sulla base del tipo di intervento, della flora batterica più probabile e delle caratteristiche del paziente, in particolare nei soggetti immunocompromessi, obesi o colonizzati da microrganismi multiresistenti [13].

Di recente, un gruppo multisocietario coordinato dalla Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie (SIMPIOS), sotto l'egida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha pubblicato il *bundle* sulla prevenzione dell'infezione del sito chirurgico [14]. Nel *bundle*, basato sulla forza delle evidenze scientifiche, ben tre dei cinque elementi sono riferiti alla PAP.

Epidemiologia e patogenesi delle infezioni del sito chirurgico

Le infezioni del sito chirurgico rappresentano circa il 16-20% di tutte le ICA [16]. L'incidenza varia in funzione del tipo di chirurgia: è inferiore all'1% nella chirurgia pulita, ma può superare il 15% nella chirurgia colorettale e nei trapianti d'organo [15].

La maggior parte delle ISC, il 70-95%, è causata da microrganismi appartenenti alla flora endogena del paziente, in particolare *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Enterococcus* spp., *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* [16]. Solo una minoranza delle infezioni deriva da contaminazioni ambientali o crociate [3].

La patogenesi dell'ISC è il risultato di un'interazione dinamica tra fattori microbici (carica batterica, virulenza, *biofilm*), fattori dell'ospite (immunità, stato nutrizionale, comorbilità

come diabete o obesità) e fattori procedurali (durata dell'intervento, tipo di incisione, sterilità dei materiali, presenza di protesi o drenaggi) [16].

La conoscenza dell'epidemiologia locale e dei *pattern* di resistenza microbica è fondamentale per selezionare l'antibiotico più appropriato. Sia i sistemi di sorveglianza nazionali che quelli dell'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) evidenziano un aumento costante delle resistenze nei batteri Gram-negativi, in particolare *K. pneumoniae* ed *E. coli* produttori di beta-lattamasi a spettro allargato (ESBL) [8,9]. La situazione epidemiologica è diversa per i germi Gram-positivi dove si sono osservati cali significativi della prevalenza dello *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) sia a livello europeo dove la meticillino-resistenza negli isolati da sangue e liquor, è passata dal 16,7% al 14,2% dal 2020 al 2024, sia a livello nazionale, dove fra il 2015 e il 2023 si è ridotta dal 34% al 25,7% [8,9]. In Italia MRSA è sempre molto comune, ma la tendenza finalmente è in miglioramento. Più complessa la questione relativa alla diffusione dell'*Enterococcus faecium* in Italia, in cui la resistenza alla vancomicina è passata da meno del 10% nel 2013 al 34,9% nel 2024, con una crescita regolare e costante negli anni: un patogeno da tenere teoricamente sotto stretto controllo [8].

L'età avanzata, l'immunodepressione, l'obesità, il diabete mellito e la presenza di materiale protesico sono considerati i principali fattori di rischio predisponenti. In tali pazienti, la PAP riveste un ruolo ancora più cruciale, poiché la ridotta capacità di difesa dell'ospite aumenta la probabilità che la contaminazione intraoperatoria evolva in un'infezione clinicamente significativa [3].

In questo contesto, l'integrazione dei dati epidemiologici con i protocolli di profilassi consente non solo di ridurre le ISC, ma anche di minimizzare l'impatto della resistenza antimicrobica a livello ospedaliero e territoriale.

Principi di scelta, *timing* e durata della profilassi

La corretta selezione dell'antibiotico, la tempistica di somministrazione e la durata della profilassi rappresentano i tre pilastri fondamentali della PAP. Come riportato anche nel *bundle* dell'ISS, è necessario somministrare l'antibiotico prima dell'incisione per procedure chirurgiche ad alto rischio o quando viene impiantato materiale protesico e rispettare i tempi ottimali di somministrazione [14]. La PAP non è però indispensabile: come indicato da numerose linee guida, incluse quelle nazionali, in alcuni tipi di interventi la PAP non è necessaria. Negli interventi sulla carotide senza posizionamento di materiale protesico, alla chirurgia pulita della testa e del collo, alla chirurgia oncologica della mammella, la somministrazione della profilassi non cambia infatti il rischio di ISC.

Scelta dell'antibiotico

La scelta del farmaco deve basarsi sul profilo microbiologico previsto per il tipo di intervento, tenendo conto della flora endogena più probabile e dei dati locali di resistenza. Le linee guida italiane e internazionali [1,2,17] indicano come antibiotici di prima scelta le cefalosporine di prima generazione, in particolare la cefazolina, per la maggior parte delle chirurgie pulite o pulite-contaminate [17,18]. In alternativa, in presenza di allergia documentata alle beta-lattamine, possono essere impiegati clindamicina o vancomicina. La vancomicina non dovrebbe essere utilizzata come profilassi *standard* neppure in aree a elevata endemia di MRSA [19].

Per procedure ad alto rischio di contaminazione da batteri Gram-negativi e/o anaerobi, quali la chirurgia colorettale, urologica o ginecologica, si raccomanda l'impiego di cefoxitina o cefuroxime [4,21].

Negli interventi ad alto rischio di infezioni gravi da *S. aureus*, sia meticillino-sensibile (MSSA) che meticillino-resistente (MRSA), quali quelli di cardio cardiochirurgia e ortopedia con posizionamento di materiale protesico, si consiglia

di eseguire la ricerca della colonizzazione [14]. Lo *screening* è indicato in modo condizionale, quindi sulla base di valutazioni a livello locale, per altre tipologie di intervento [14]. Per lo *screening* si raccomanda l'esecuzione del tampone in diverse sedi quali nasale, ascelle e inguine. All'identificazione deve seguire la bonifica con mupirocina nasale e clorexidina in soluzione saponosa. Nei soggetti colonizzati da MRSA è indicata la profilassi di associazione associando la vancomicina alla profilassi *standard* [4]. Questa strategia di associazione è valida anche dopo aver eseguito la decolonizzazione del paziente.

In alcuni pazienti ad alto rischio di sviluppare infezioni da germi Gram-negativi multiresistenti è indicato lo *screening*, sulla base del cui risultato verrà impostata una profilassi mirata. Lo *screening* rettale mirato per all'identificazione delle *Enterobacterales* resistenti ai fluorochinoloni può essere indicato prima della biopsia prostatica transrettale ecoguidata, mentre quello per *Enterobacterales* resistenti alle cefalosporine a spettro allargato si può considerare in pazienti sottoposti a chirurgia colorettale e trapianto di organi solidi [11]. In particolare, per le biopsie prostatiche, in caso di colonizzazione da *Enterobacterales* resistenti ai fluorochinoloni e con sensibilità conservata a trimetoprim/sulfametoxazolo è preferibile utilizzare quest'ultima molecola. In caso di colonizzazione da ESBL è indicato l'utilizzo di ertapenem [24]. Nei pazienti sottoposti a chirurgia colorettale o a trapianto di organo solido, colonizzati da batteri Gram-negativi difficili da trattare, si deve considerare l'uso della piperacillina/tazobactam, quando fosse documentata la sua efficacia, oppure l'ertapenem. In caso di *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi sarà indispensabile una valutazione infettivologica per la decisione condivisa della scelta antibiotica, non essendo ancora disponibili chiare indicazioni a riguardo [11,21,22].

Al di fuori di queste indicazioni, l'impiego empirico di antibiotici ad ampio spettro, come i carbapenemi o la piperacillina/tazobactam, è di norma sconsigliato, in quanto non migliora gli esiti e contribuisce significativamente alla pressione selettiva sui microrganismi multiresistenti [23].

Dose e timing di somministrazione

La dose e il momento della somministrazione, il cosiddetto *timing*, sono fattori determinanti per ottimizzare l'efficacia della PAP. Per la PEP si usano dosi elevate di antibiotico, per le cefalosporine, come cefazolina o cefoxitina, di solito 2 g.

L'antibiotico deve essere somministrato in modo da garantire concentrazioni sieriche e tissutali ottimali al momento dell'incisione cutanea. Le raccomandazioni nazionali e internazionali indicano la somministrazione entro 60 minuti dall'incisione, preferibilmente tra 0 e 30 minuti prima [4,17,18].

L'anestesista è generalmente il professionista responsabile della somministrazione, poiché il momento ideale coincide con l'induzione anestetica. Come già riportato sopra, è da evitare l'infusione della profilassi alla chiamata dalla sala operatoria.

Nel caso di un intervento di lunga durata, oltre le 2–3 ore, oppure con significativa perdita ematica (>1500 ml), è indicata la ripetizione di una o anche più dosi intraoperatorie, con l'obiettivo di mantenere le concentrazioni del farmaco a livelli adeguati per prevenire le infezioni [4,17]. Le indicazioni del *bundle* dell'ISS prevedono di risomministrare l'antibiotico per procedure prolungate e in pazienti con grave perdita di sangue [14].

Durata della profilassi

La durata ottimale della PAP è limitata al periodo perioperatorio. Tutte le principali linee guida (ISS, WHO, CDC, ECDC, NICE) raccomandano di non protrarre la profilassi oltre 24 ore dalla fine dell'intervento [4,14,17].

Numerosi studi clinici e metanalisi hanno dimostrato che l'estensione del trattamento non

riduce ulteriormente il rischio di ISC, ma aumenta il rischio di colonizzazione e infezione da microrganismi resistenti, di effetti collaterali e l'acquisizione di ICA, quali l'infezione da *Clostridioides difficile* [24].

In chirurgia pulita o pulita-contaminata, una singola dose preoperatoria è sufficiente nella maggior parte dei pazienti, eventualmente seguita da un'unica dose intraoperatoria, nei casi indicati.

Quasi uno scherzo

Abbiamo pensato che la PAP mostra una strana correlazione con l'amore e, dato che *amor vincit omnia,* pensiamo che questa correlazione forse potrebbe avere un impatto sulla memorizzazione degli aspetti relativi ai tempi e alla durata della profilassi. La parola profilassi, in termini etimologici, ha la stessa radice di profilattico e, causalmente, i profilattici dovrebbero avere la stessa strategia di utilizzo della PAP. Si inizia il loro uso appena prima dell'evento e si sospende subito dopo il termine. Certo, non è vietato indossare i profilattici molto prima dell'inizio di un rapporto o rimuoverli molto dopo il termine, ma il vantaggio in termini di efficacia perlomeno dubbio ...

Potrà l'amore migliorare la PAP?

Strategie organizzative e multidisciplinari

Un programma efficace di PAP non può prescindere da un approccio di sistema e multidisciplinare. La collaborazione tra chirurghi, anestesisti, infettivologi, farmacisti, microbiologi e personale infermieristico è essenziale per garantire l'aderenza alle linee guida e la corretta implementazione dei protocolli.

Gruppo di Terapia Antimicrobica (GTA)

Molte esperienze internazionali e nazionali, inclusi i programmi italiani di *stewardship* antimicrobica, raccomandano la costituzione di un Gruppo di Terapia Antimicrobica (GTA), responsabile dello sviluppo, aggiornamento e monitoraggio dei protocolli di profilassi [25].

Il GTA deve:

- elaborare protocolli specifici per tipo di intervento chirurgico;
- monitorare periodicamente l'aderenza alle indicazioni e i tassi di infezione;
- restituire i dati a intervalli regolari ai reparti chirurgici e ai decisori;
- aggiornare le raccomandazioni in base ai dati di resistenza locali.

Audit e feedback

Gli *audit* periodici sono strumenti fondamentali per migliorare la compliance alla PAP e la su efficacia. Studi recenti hanno dimostrato che programmi strutturati di *audit* e *feedback* possono aumentare l'aderenza alle linee guida dal 50% fino all'80%, riducendo significativamente la durata inappropriata della profilassi [26].

Formazione e promemoria

La formazione continua del personale di sala operatoria e l'implementazione di promemoria informatizzati o *checklist* (ad esempio integrati nel sistema di cartella clinica elettronica) si sono dimostrati interventi efficaci per ottimizzare il *timing* e la scelta dell'antibiotico [27].

In diversi ospedali italiani, l'informatizzazione della sospensione automatica della PAP a 24 ore ha ridotto in modo sostanziale il prolungamento inappropriato della profilassi post-operatoria.

Adattamento ai contesti locali

Ogni ospedale deve personalizzare i protocolli in base all'epidemiologia locale e ai profili di resistenza, in particolare per i pazienti con rischio elevato di infezione da microrganismi

multiresistenti (MRSA, ESBL, CRE, VRE). L'adozione di strategie di *screening* preoperatorio nei pazienti candidati a chirurgia colorettale, trapianto o biopsia prostatica può consentire la profilassi mirata, migliorando gli esiti e riducendo le complicanze infettive [11].

Barriere e criticità nella pratica clinica

Nonostante l'esistenza di linee guida chiare e consolidate, la corretta applicazione della PAP è tutt'altro che universale. Numerosi studi multicentrici hanno dimostrato un'ampia variabilità nell'aderenza alle raccomandazioni, con tassi di conformità che oscillano tra il 40% e l'80% a seconda del contesto ospedaliero [28]. Come abbiamo già visto, fra gli errori più comuni vi sono quelli relativi al *timing* di somministrazione – troppo presto o dopo l'inizio della procedura, alla scelta dell'antibiotico - spesso legata all'uso eccessivo di farmaci ad ampio spettro e non giustificati dal tipo di chirurgia o dal rischio infettivo reale, e alla prosecuzione inappropriata della profilassi oltre le 24 ore [29].

Fattori organizzativi e culturali

Nell'organizzazione di un sistema efficace di PAP esistono numerosi ostacoli, fra i quali quelli più rilevanti sono:

- assenza di linee guida locali standardizzate o aggiornate e mancanze di conoscenza dell'ultima versione delle linee guida;
- scarsa comunicazione tra chirurghi e anestesisti;
- carico di lavoro, problemi organizzativi;
- mancanza di personale formato e di finanziamenti in rapporto alle dimensioni dell'ospedale;
- disaccordo con le raccomandazioni per convinzioni personali o esperienze pregresse
- problemi gerarchici.

Queste barriere possono essere superate attraverso programmi di *antimicrobial stewardship*, *audit* regolari e attraverso una *leadership* clinica attiva: si tratta quindi di organizzare un approccio "politico" della gestione del problema.

Nuove evidenze e prospettive future

Negli ultimi anni, la ricerca ha portato a un aggiornamento significativo delle strategie di profilassi, focalizzandosi sull'individualizzazione dell'intervento, sulla microbiologia personalizzata e sull'integrazione con la medicina di precisione. Lo *screening* preoperatorio e la profilassi mirata, come abbiamo già visto, rappresentano un'importante area di innovazione [11].

Approccio multimodale e tecnologie digitali

La digitalizzazione dei processi clinici offre nuove opportunità di controllo. Sistemi informatizzati di allarme e sospensione automatica della profilassi a 24 ore, *checklist* chirurgiche digitali e algoritmi di intelligenza artificiale per la valutazione del rischio infettivo sono strumenti emergenti per migliorare la qualità dell'assistenza.

Stewardship antimicrobica e sostenibilità

L'integrazione della PAP nei programmi di *antimicrobial stewardship* è una delle strategie più efficaci per ridurre l'uso inappropriato di antibiotici e migliorare gli esiti chirurgici. La sostenibilità della profilassi dipende da un equilibrio tra efficacia clinica e contenimento delle resistenze, con un'attenzione crescente agli aspetti economici e ambientali secondo un approccio *"One Health"*, come indicato anche nella strategia del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico Resistenza (PNCAR) [30].

Conclusioni

La profilassi antibiotica perioperatoria rappresenta una misura di comprovata efficacia per la

prevenzione delle infezioni del sito chirurgico. Tuttavia, la sua efficacia è strettamente legata alla corretta applicazione dei principi di selezione, tempistica e durata, oltre che a un solido supporto organizzativo.

La sfida attuale non è tanto dimostrare l'utilità della PAP, quanto garantirne l'appropriatezza e standardizzarne l'implementazione nei diversi contesti clinici. La costituzione di gruppi multidisciplinari di terapia antimicrobica, la formazione continua del personale, l'adozione di sistemi informatici di supporto decisionale e la sorveglianza continua delle resistenze rappresentano strumenti imprescindibili.

Solo un approccio coordinato, basato su evidenze e adattato alla realtà locale, può assicurare che la profilassi rimanga un intervento efficace, sicuro e sostenibile nel tempo.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva: WHO; 2017.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections: surgical site infections. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2020.
3. Seidelman JL, et al. Surgical Site Infection Prevention. A Review. J Am Med Ass. 2023;329(6):489–498.
4. Bratzler DW, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm. 2013;70(3):195–283.
5. Allegranzi B, et al. Global guidelines for surgical site infection prevention. Lancet Infect Dis. 2016;16(12):e276–e287.
6. Howard P, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. J Antimicrob Chemother. 2015 Apr;70(4):1245-55.
7. Cassini A, et al. Burden of antimicrobial resistance in Europe. Lancet Infect Dis. 2019;19(1):56–66.
8. AR-ISS. Sorveglianza nazionale delle resistenze antimicrobiche in Italia, Rapporto 2025. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto (accesso il 23 novembre 2025).
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2024. Stockholm: ECDC; 2025. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-eu-annual-epidemiological-report-2024.pdf (accesso il 23 novembre 2025).
10. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. Atlanta: CDC; 2017.
11. Righi E, et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. Clin Microbiol Infect. 2023 Apr;29(4):463-479.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare- associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2024.
13. Valent AM, et al. Effect of Post-Cesarean Delivery Oral Cephalexin and Metronidazole on Surgical Site Infection Among Obese Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Sep 19;318(11):1026-1034.
14. Moro ML, et al. Bundle per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2025.
15. Burke JP. Infection control—a problem for patient safety. N Engl J Med. 2003;348:651–656.
16. Owens CD et al. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. J Hosp Infect. 2008 Nov;70 Suppl 2:3-10.
17. Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto. Linee guida. Roma: Ministero della Salute; 2011.
18. Sartelli M, et al. WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. World J Emerg Surg. 2020;15:38.
19. Calderwood MS al. Strategies to prevent surgical site infections in acute-care hospitals: 2022 Update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2023 May;44(5):695-720.
20. Popovich KJ, et al. SHEA/IDSA/APIC Practice Recommendation: Strategies to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infection in acute-care hospitals: 2022 Update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2023 Jul;44(7):1039-1067.

21. Temkin E, et al Surgical antibiotic prophylaxis in patients colonized with multidrug resistant Gram negative bacteria: practical and conceptual aspects. J Antimicrob Chemother 2021; 76 Suppl 1: i40-i46
22. Bonazetti C, et al. Survey on the approach to antibiotic prophylaxis in liver and kidney recipients colonized with "difficult to treat" Gram negative bacteria. Transpl Infect Dis. 2024 Apr;26(2):e14238.
23. Berríos-Torres SI, et al. Updated CDC guideline for prevention of surgical site infection. JAMA Surg. 2017;152(8):784–791.
24. Huttner B, et al. Reducing inappropriate antibiotic use in surgery. Lancet Infect Dis. 2022;22(6):e192–e204.
25. Pileggi C, et al. Audit and feedback in antimicrobial stewardship: a systematic review. J Hosp Infect. 2022;119:70–80.
26. Tacconelli E, et al. Global priority pathogens and stewardship strategies. Lancet Infect Dis. 2021;21(4):e127–e134
27. World Health Organization. Global report on infection prevention and control. Geneva; 2022.
28. Salkind AR, et al. Use of antibiotics to prevent surgical site infection. Am Fam Physician. 2020;101(4):232–237.
29. Sartelli M, et al. Optimizing Surgical Antibiotic Prophylaxis in the Era of Antimicrobial Resistance: A Position Paper from the Italian Multidisciplinary Society for the Prevention of Healthcare-Associated Infections (SIMPIOS). Pathogens 2025 Oct 11;14(10):1031.
30. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Roma, 2022.

Principi per un corretto trattamento antibiotico

Luca Pipitò[1,2], Antonio Anastasia[2] e Antonio Cascio[1,2]

[1] *Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia.*

[2] *Unità Operativa di Malattie Infettive e Tropicali e Centro di Riferimento Regionale Siciliano per la lotta all'AIDS, AOU Policlinico "P. Giaccone", Palermo, Italia.*

Introduzione

L'antibiotico-resistenza rappresenta una delle principali minacce globali alla salute pubblica e allo sviluppo socioeconomico. Essa si verifica quando batteri (e altri microrganismi) si evolvono, sviluppando meccanismi di difesa antimicrobici, tali da rendere inefficaci le terapie che un tempo erano sicure ed efficaci. Nel 2024 l'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha aggiornato la *Bacterial Priority Pathogens List*, sottolineando come i batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi rappresentino una minaccia globale crescente. Secondo le ultime stime, l'antibioticoresistenza ha causato 1,27 milioni di morti dirette a livello mondiale nel 2019, e ha contribuito a quasi 4,95 milioni di morti. Le stime del progetto GRAM (*Global Research on Antimicrobial Resistance*) prevedono circa 39 milioni di morti dirette tra il 2025 e il 2050 e 169 milioni di morti associate [1,2]. L'uso improprio e l'abuso di agenti antimicrobici, combinati con pratiche inefficaci di prevenzione e controllo delle infezioni, sono riconosciuti come i principali fattori della crescente prevalenza della resistenza antimicrobica [3]. La classificazione *AWARE* dell'OMS è un sistema introdotto nel 2017 per favorire l'uso razionale degli antibiotici e contrastare la resistenza antimicrobica. Il termine *AWARE* deriva dalle iniziali di *Access, Watch, Reserve*: tre categorie che organizzano gli antibiotici in base all'efficacia, alla sicurezza e al rischio di sviluppare resistenze. Nella categoria *Access* rientrano i farmaci che dovrebbero costituire la prima scelta per il trattamento delle infezioni comuni, perché sono generalmente efficaci, poco costosi e con un rischio ridotto di indurre resistenze; un esempio è l'amoxicillina. Gli antibiotici della categoria *Watch* devono essere utilizzati con maggiore cautela, poiché presentano un rischio medio o elevato di selezionare resistenze e non dovrebbero essere prescritti come prima opzione; vi appartengono molecole come il ceftriaxone o la ciprofloxacina. Infine, la categoria *Reserve* include i cosiddetti antibiotici di ultima risorsa, cioè farmaci che vanno impiegati esclusivamente in situazioni particolari, come le infezioni gravi causate da batteri multiresistenti; qui troviamo, tra gli altri, cefiderocol e linezolid. L'obiettivo di

questa classificazione è favorire un impiego prioritario degli *Access*, limitare l'uso dei *Watch* e preservare i *Reserve* per garantire che restino efficaci nel tempo come opzioni terapeutiche vitali [4]. Un corretto trattamento antibiotico è quindi alla base della lotta all'antibiotico-resistenza. In questo capitolo affronteremo brevemente i principi per un corretto trattamento antibiotico (Figura 1).

Indicazione alla terapia antibiotica

La scelta della terapia antibiotica è un momento cruciale per la lotta all'antibiotico-resistenza. Tale scelta deve essere ponderata e saggia al fine di prevenire l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro che possano favorire la selezione di microrganismi multiresistenti e la diffusione di geni di resistenza. Quando si prescrivono antibiotici, comprendere le differenze tra terapia profilattica, empirica e mirata può favorire un uso appropriato e contribuire a prevenire lo sviluppo di resistenza. La profilassi antibiotica consiste nella somministrazione di antibiotici a pazienti che non presentano segni di infezione, con lo scopo di prevenirne l'insorgenza, e prevede nella maggior parte degli interventi una singola somministrazione 30 minuti prima dell'incisione. La terapia antibiotica empirica viene prescritta per trattare infezioni note o sospette sulla base dei sintomi del paziente e dei probabili agenti patogeni responsabili, prima che siano disponibili i risultati definitivi degli esami diagnostici. La terapia antibiotica mirata, invece, viene avviata sulla base dell'identificazione microbiologica e dei risultati dei test di sensibilità. *In primis*, l'antibiotico va utilizzato esclusivamente quando necessario, ovvero per trattare infezioni batteriche [3].

Sebbene possa sembrare ovvio che gli antibiotici debbano essere somministrati solo a pazienti affetti da infezioni batteriche, il mancato rispetto di questo primo principio è una delle cause più comuni di uso improprio di antibiotici e sviluppo di antibiotico-resistenza. Una terapia antibiotica inappropriata rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze, come la temibile colite da *Clostridioides difficile*, effetti avversi associati al farmaco stesso e alterazioni del microbiota che favoriscono la selezione di ceppi resistenti, la colonizzazione intestinale e la diffusione di geni di resistenza [3]. Molte infezioni virali e malattie non infettive imitano i segni e i sintomi delle infezioni batteriche. Tuttavia, l'utilizzo scorretto dell'antibiotico per sindromi virali, come bronchiti ed influenza, è una pratica comune [5]. Un esempio eclatante è stato l'ampio utilizzo dell'azitromicina in corso della pandemia da Sars-CoV-2 che ha determinato un incremento di resistenza ai macrolidi. Altri esempi di utilizzo improprio di antibioticoterapia sono quelli nel trattamento della diverticolite acuta non complicata, per la quale non vi è necessità di trattamento antibiotico secondo le più recenti linee guida [6], le gastroenteriti batteriche con evoluzione spesso autorisolutiva e il trattamento della batteriuria asintomatica. Negli ambulatori e talvolta anche nei reparti, vengono eseguite urinocolture in assenza di una sintomatologia suggestiva di infezione delle vie urinarie, che si traducono in isolamenti microbici trattati erroneamente con terapia antibiotica, quando le linee guida ne raccomandano l'utilizzo solo in caso di sintomi e limitano il trattamento della batteriuria asintomatica alle donne in gravidanza e soggetti da sottoporre ad interventi invasivi a carico dell'apparato genitourinario [3].

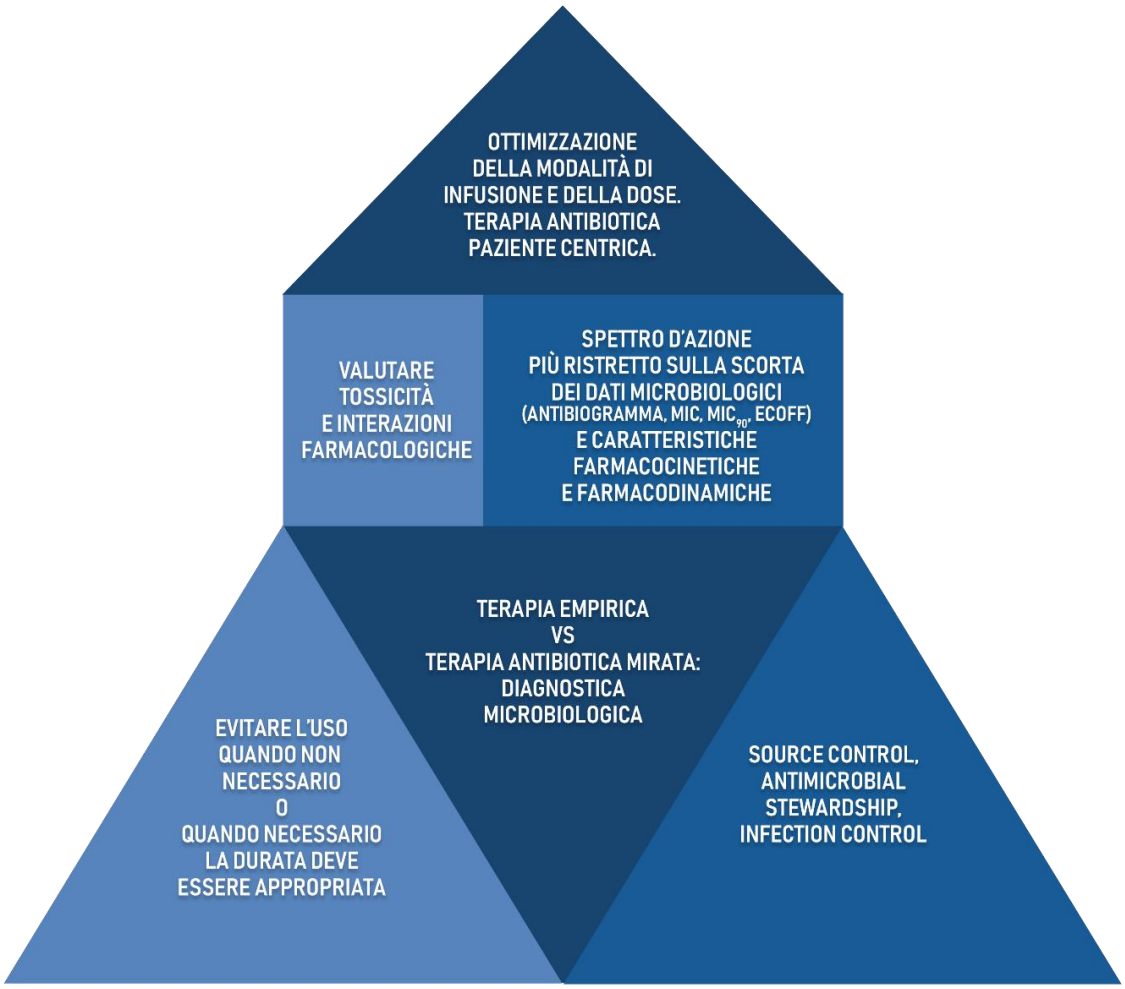


Figura 1. I principi per una corretta gestione della terapia antibiotica.

La terapia antibiotica va praticata solo per infezioni batteriche e la durata dipenderà dal quadro clinico e dai microorganismi verosimilmente coinvolti. Il *source control*, laddove possibile, è essenziale per accelerare la guarigione e migliorare l'*outcome*. La terapia può inizialmente essere empirica-ragionata sulla scorta dei dati epidemiologici e delle caratteristiche cliniche del paziente. Successivamente, in seguito alla diagnostica microbiologica che può essere più o meno rapida (esami colturali e molecolari), la terapia va mirata, scegliendo la molecola con lo spettro d'azione più ristretto. L'antibiogramma deve essere sempre valutato e le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'antibiotico che si vuole utilizzare sempre considerate e contestualizzate al quadro clinico e al sito di infezione. Le interazioni farmacologiche e le tossicità vanno valutate e monitorate in corso di trattamento. Specialmente nei pazienti critici, la modalità di infusione e il dosaggio vanno ottimizzati, utilizzando il TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*) al fine di raggiungere una terapia antibiotica "paziente-centrica" e ridurre il rischio di effetti avversi. Le diverse attività dell'*antimicrobial stewardship* e di *infection control* sono alla base della prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza e dell'emergenza e diffusione di microorganismi MDR.

In *setting* più complessi, come il paziente ricoverato in terapia intensiva, diviene più difficile comprendere quando l'antibiotico è necessario. La diagnostica microbiologica ci aiuta a scovare l'eziologia di un'infezione e iniziare una terapia antibiotica mirata [3]. Non sempre però l'isolamento di un microrganismo necessita di terapia antibiotica. Nella maggior parte dei casi, in assenza di segni o sintomi di infezione, le colture positive di campioni provenienti da distretti non sterili indicano colonizzazione o contaminazione e non dovrebbero richiedere il trattamento. Non raramente in campioni respiratori di pazienti ricoverati in terapia intensiva vengono isolati microrganismi con multiple resistenze antimicrobiche per i quali le opzioni terapeutiche sono davvero limitate, vedi l'*Acinetobacter baumannii* [7]. Questi microrganismi spesso colonizzano le vie aeree senza avere un ruolo patogeno e le gravi condizioni dei pazienti spingono, comunque, il clinico ad iniziare terapie antibiotiche utilizzando antibiotici del gruppo *Reserve*, quando non strettamente necessari.

In assenza di segni o sintomi di malattia clinica, nella maggior parte dei casi gli antibiotici non devono essere somministrati, indipendentemente dai risultati di colture cutanee o urinarie, di tamponi delle ferite o delle secrezioni respiratorie, rimarcando il concetto di possibile colonizzazione di alcuni distretti corporei. Di fronte a un paziente terminale con una prognosi infausta e una diagnosi di morte imminente, infine, si dovrebbe promuovere un processo decisionale verso la sospensione o il non inizio di trattamento antibiotico, in considerazione del fatto che questo non ne potrà modificare la prognosi.

Terapia antibiotica empirica e mirata

Individuato il caso dove l'antibiotico è necessario, occorre scegliere la molecola giusta. La scelta deve basarsi sull'antibiotico più efficace, idealmente anche il più economico, meno tossico e con lo spettro d'azione più ristretto possibile. Mentre i pazienti in condizioni critiche traggono beneficio da una terapia antibiotica precoce, i medici che gestiscono pazienti meno gravi possono avere il tempo di valutare attentamente e determinare il trattamento antibiotico appropriato prima di iniziare. Uno studio comparativo ha mostrato che iniziare gli antibiotici subito in tutti i pazienti (approccio aggressivo) riduce il tempo dall'esordio della febbre all'inizio della terapia, mentre avviare il trattamento solo nei pazienti in shock e attendere la conferma microbiologica nei pazienti stabili (approccio conservativo) determina terapie più appropriate, più brevi e con minore mortalità [8]. Di fronte a un paziente stabile, l'ideale è attendere la diagnosi eziologica prima di iniziare la terapia antibiotica, mentre di fronte a un paziente con sepsi o shock settico le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* 2021 raccomandano una somministrazione precoce della terapia antibiotica, idealmente entro 1–3 ore dall'esordio dei sintomi [9]. In questi casi va intrapresa una terapia empirica ragionata. La scelta deve tenere in considerazione numerosi aspetti: le caratteristiche cliniche del paziente, le allergie, i più probabili agenti microbici potenzialmente responsabili del quadro clinico e l'epidemiologia locale. L'utilizzo di antibiotici attivi contro batteri multiresistenti andrebbe preso in considerazione in presenza di fattori di rischio quali la colonizzazione rettale da G-CP e nasale da MRSA, precedente ospedalizzazione, precedente utilizzo di terapia antibiotica, insorgenza dell'infezione in ospedale [10]. Agenti microbiologici più rari devono essere presi in considerazione in base allo stato immunitario dell'ospite. I pazienti neutropenici sono più a rischio di infezioni da piogeni e micosi invasive, i pazienti con asplenia sono maggiormente sensibili nei confronti di patogeni capsulati e nocardiosi e micobatteriosi atipiche devono essere sospettate in pazienti ematologici e/o in AIDS. Tuttavia, non è dimostrato che i pazienti immunocompromessi siano intrinsecamente più inclini a contrarre infezioni da batteri multiresistenti: non è il sistema immunitario a determinare la natura dei meccanismi di resistenza genetica nei

batteri, ma lo determinano piuttosto l'ambiente e le precedenti esposizioni agli antibiotici [11].

Diagnosi microbiologica

La diagnosi microbiologica deve consentire una *de-escalation* della terapia antibiotica empirica o l'inizio di una terapia mirata. In caso di batteriemia, una semplice colorazione Gram può consentirci di mirare la terapia verso i Gram-positivi o negativi. Metodiche molecolari come pannelli sindromici multiplex o sequenziamenti genici sono state introdotte nella pratica clinica per una diagnostica rapida. Una metanalisi che ha incluso 31 studi con 5920 pazienti con infezioni del torrente ematico ha rilevato che l'uso di test diagnostici molecolari rapidi (PCR, MALDI-TOF o ibridazione fluorescente *in situ* degli acidi peptidici nucleici) era associato a una significativa riduzione del rischio di mortalità in presenza di un programma di *antimicrobial stewardship*, un tempo di attesa più breve per una terapia efficace e una durata di degenza più breve [12]. Gli esami di biologia molecolare possono individuare geni di resistenza che predicono la suscettibilità agli antimicrobici disponibili, ma l'antibiogramma fenotipico rimane il *gold standard* per la scelta finale dell'antibiotico. Il genotipo può predire efficacemente la resistenza agli antibiotici, ma non fornisce informazioni sulla reale suscettibilità. La presenza di un gene non implica la sua espressione o la sintesi di una proteina funzionale. Inoltre, i pannelli di geni della resistenza sono limitati e altri determinanti di resistenza potrebbero non essere rilevati. Grazie alle indagini molecolari il clinico può ottenere nell'arco di poche ore l'identificazione del patogeno ed annesse informazioni sui principali geni di resistenza così da mirare la terapia antibiotica, che può essere ulteriormente rimodulata dopo gli esiti ottenuti dall'antibiogramma fenotipico [5].

Scelta dell'antibiotico ed antibiogramma fenotipico

Le minime concentrazioni inibenti (MIC) delle molecole antimicrobiche costituiscono un parametro fondamentale per stimare l'attività in vitro nei confronti dei microrganismi bersaglio. La loro interpretazione risulta significativa solo se rapportata a valori di riferimento condivisi a livello internazionale. In tal senso, i *breakpoint* clinici definiti da EUCAST consentono di classificare gli isolati come sensibili, suscettibili a dosi intensificate o resistenti, fornendo un'indicazione diretta sull'applicabilità clinica dell'antibiotico. Parallelamente, gli ECOFF (*Epidemiological Cut-Off Values*) permettono di distinguere i ceppi appartenenti alla popolazione *wild-type* da quelli che presentano determinanti di resistenza acquisita. Un ulteriore indice di rilevanza è la MIC_{90}, che rappresenta la concentrazione minima capace di inibire il 90% degli isolati di una data specie, fornendo una misura sintetica della distribuzione di suscettibilità nella popolazione microbica. Il confronto sistematico delle MIC ottenute sperimentalmente con tali parametri consente di individuare le molecole verso le quali i patogeni mostrano la più elevata suscettibilità, orientando la selezione terapeutica e contribuendo a strategie di utilizzo razionale degli antimicrobici [13]. Nella scelta della molecola, vanno considerate le resistenze intrinseche dei batteri e la probabilità di una molecola di indurre resistenza in corso di terapia, come avviene ad esempio per i microrganismi AMP-C inducibili (es. *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii, Citrobacter freundii, Serratia marcescens*), che nonostante talvolta presentino suscettibilità alle cefalosporine di terza generazione, sviluppano resistenza durante la terapia antibiotica tramite l'espressione indotta delle betalattamasi AMP-C [14].

Scelta dell'antibiotico, farmacocinetica e farmacodinamica

Non è sufficiente disporre di un isolamento microbiologico e di un antibiogramma per

scegliere l'antibiotico più appropriato: la farmacocinetica e la farmacodinamica giocano un ruolo decisivo. La scelta della molecola deve tenere conto non solo del profilo di sensibilità, ma anche del sito dell'infezione e delle comorbidità del paziente. Dal punto di vista farmacocinetico, l'antibiotico va selezionato in base alla sua capacità di raggiungere concentrazioni ottimali nel distretto interessato [11]. Alcuni esempi clinici chiariscono questo concetto:

- la tigeciclina non dovrebbe essere impiegata nelle infezioni urinarie, poiché viene eliminata prevalentemente per via biliare;
- gli aminoglicosidi non rappresentano la scelta ideale per infezioni localizzate in sedi difficili da penetrare, come osso, polmone o ascessi;
- la daptomicina è inefficace nel trattamento delle polmoniti, data la sua inattività a livello polmonare.

Le condizioni cliniche del paziente condizionano ulteriormente la scelta: insufficienza renale, cirrosi, diabete, obesità o ipoalbuminemia possono modificare la farmacocinetica del farmaco e aumentarne il rischio di tossicità. L'obesità altera moderatamente la farmacocinetica degli antibiotici beta-lattamici, ma le evidenze non supportano aggiustamenti di dosaggio di *routine*; mentre per gli aminoglicosidi e i glicopeptidi, l'impatto sulla farmacocinetica è più marcato supportando un dosaggio basato sul peso, seppur l'associazione non sia lineare [15]. Malattie genetiche più o meno rare, quali malattie mitocondriali e favismo, vanno prese in considerazione nella scelta della terapia antibiotica. Ad esempio, gli aminoglicosidi sono controindicati nelle malattie mitocondriali per il rischio di sordità irreversibile. In questi casi, anche cloramfenicolo e linezolid, tossici per i mitocondri, vanno evitati per il pericolo di soppressione midollare e acidosi lattica. Varianti alleliche di HLA-B57, HLA-B35 e altre aumentano il rischio di reazioni gravi con flucloxacillina, minociclina e trimetoprim-sulfametossazolo. L'isoniazide è controindicata o va dosata con cautela nei genotipi NAT2 lenti per l'elevato rischio di epatotossicità [16,17].

Sul piano farmacodinamico, gli antibiotici vengono tradizionalmente distinti in batteriostatici e battericidi sulla base di test in vitro. Nella pratica clinica, tuttavia, questa distinzione è meno netta:

- nei pazienti settici o immunodepressi si preferisce un farmaco battericida, per ridurre rapidamente la carica batterica;
- nelle infezioni meno severe, come quelle cutanee e dei tessuti molli, possono essere utilizzati batteriostatici che rallentano la crescita microbica, consentendo al sistema immunitario di completare l'azione.

Va sottolineato che le evidenze cliniche non supportano pienamente la dicotomia "statico *vs.* cida". Anche gli antibiotici batteriostatici sono in grado di uccidere i batteri, seppure a concentrazioni più elevate, e in alcuni studi farmaci batteriostatici come il linezolid hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto a farmaci battericidi come i glicopeptidi [11]. Esistono, inoltre, farmaci battericidi ma non batteriolitici, come la rifampicina, che trovano un ruolo importante dove la patogenesi della malattia è fortemente influenzata dalla risposta infiammatoria dell'organismo, che può inasprirsi con la lisi dei batteri e il rilascio di antigeni in grado di intensificare la risposta infiammatoria, come le meningiti [18].

Gli antibiotici differiscono, inoltre, per il principio farmacodinamico che ne guida l'efficacia:

- nei farmaci a tempo-dipendente (es. beta-lattamici), il successo terapeutico dipende dal tempo in cui la concentrazione del farmaco resta al di sopra della MIC. In questi casi, infusioni prolungate o continue si sono dimostrate utili per migliorare gli esiti clinici;
- nei farmaci a concentrazione-dipendente (es. aminoglicosidi), l'efficacia è correlata al picco plasmatico raggiunto rispetto alla MIC, con un rapporto ottimale di oltre dieci volte.

In generale, per garantire un'azione terapeutica adeguata, la concentrazione dell'antibiotico libero (non legato alle proteine) nel sito infettivo deve superare la MIC del patogeno per almeno il 40% dell'intervallo tra le somministrazioni, se l'attività è tempo-dipendente, oppure raggiungere picchi elevati se l'attività è concentrazione-dipendente.

La conoscenza approfondita delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di ciascun antibiotico è quindi fondamentale per ottimizzare i regimi terapeutici, le dosi, le modalità e gli intervalli di somministrazione, soprattutto nel trattamento delle infezioni sostenute da batteri multiresistenti [3].

Terapia di combinazione

L'impiego della terapia di combinazione nelle infezioni sostenute da batteri Gram-negativi multiresistenti (MDR) è da tempo oggetto di dibattito. Le evidenze scientifiche disponibili sono limitate: una revisione sistematica con metanalisi non ha dimostrato benefici chiari della combinazione rispetto alla monoterapia nel trattamento delle infezioni da Gram-negativi MDR [19]. Anche le più recenti linee guida dell'*Infectious Disease Society of America* (IDSA, 2024) sottolineano come, per la maggior parte dei patogeni resistenti, la monoterapia con farmaci mirati resti l'approccio raccomandato [14].

Nonostante ciò, esistono contesti clinici in cui la terapia combinata può avere un razionale:

- Terapia empirica ad ampio spettro: quando è necessario coprire simultaneamente più patogeni, ad esempio Gram-positivi, Gram-negativi e atipici (es. polmonite comunitaria trattata con un beta-lattamico + macrolide/doxiciclina), o per garantire copertura contro anaerobi in infezioni addominali o ascessi, soprattutto se si usano cefalosporine che non hanno attività anaerobicida [11].
- MIC al limite di sensibilità: in caso di valori borderline, l'associazione con molecole come la fosfomicina può potenziare l'efficacia per azione sinergica. Il recente studio FORTRESS ha documentato sicurezza ed efficacia della fosfomicina endovenosa come opzione in combinazione [20].
- Prevenzione dello sviluppo di resistenze: alcune associazioni sono consolidate in questo senso, come daptomicina in associazione a beta-lattamico per le infezioni da Gram-positivi o i regimi combinati per la tubercolosi [11].
- Patologie con evidenza a favore della combinazione: in condizioni specifiche come la brucellosi, la terapia combinata si è dimostrata superiore rispetto alla monoterapia [11].
- Sfruttare la sinergia antibiotica. Esempi classici sono: fosfomicina come partner sinergico in alcune infezioni da Gram-negativi MDR, endocardite da *Enterococcus faecalis* o da streptococchi con MIC elevata per penicillina, dove si raccomanda l'associazione con gentamicina o, in alternativa, l'uso di cefalosporine di quinta generazione, infezioni necrotizzanti dei tessuti molli, in cui si associa un farmaco ad azione anti-tossinica (clindamicina o linezolid) [20,21].
- Patogeni difficili da trattare: storicamente le linee guida proponevano terapie di combinazione per *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, sebbene oggi i dati siano contrastanti [14].
- Infezioni su *device* o in presenza di *biofilm*: l'uso della rifampicina rimane cruciale per colpire batteri quiescenti e persistenti, come nelle osteomieliti o nelle infezioni da protesi [22].

Azione sul *biofilm*

I microrganismi patogeni possono crescere in forma planktonica o in *biofilm*. Le prime causano infezioni acute, generalmente sensibili agli antibiotici e facilmente eradicabili. Le infezioni da *biofilm*, invece, sono croniche, resistenti alle difese dell'ospite e agli antibiotici convenzionali, con elevato rischio di

persistenza o recidiva [23]. La tolleranza antibiotica dei *biofilm* deriva da diversi fattori:

- solo le cellule periferiche sono metabolicamente attive, mentre quelle centrali restano dormienti;
- le condizioni ipossiche riducono l'efficacia di beta-lattamici, aminoglicosidi e fluorochinoloni;
- alcune molecole si legano alla matrice extracellulare, perdendo attività.

Per questo i *biofilm* sono considerati un vero e proprio "terzo compartimento" farmacologico.

Il trattamento richiede spesso alte concentrazioni di antibiotico e tempi di esposizione prolungati, non sempre ottenibili con la sola somministrazione sistemica. In questi casi va considerato l'utilizzo di antibiotici attivi sul *biofilm*, come la rifampicina, la daptomicina, la fosfomicina e l'oritavancina [22,23].

Posologia nel paziente settico

Nei pazienti con shock settico la somministrazione tempestiva di antibiotici è cruciale, ma altrettanto importante è garantire una dose di carico iniziale adeguata. Gran parte degli studi di farmacocinetica disponibili sono stati condotti su piccoli campioni di soggetti normopeso, e anche in questi contesti emerge una notevole variabilità interindividuale. Nei pazienti critici infetti, tale variabilità è ulteriormente amplificata dalle alterazioni della perfusione indotte dalla risposta infiammatoria sistemica. L'idea tradizionale secondo cui "una dose vada bene per tutti" si è progressivamente dimostrata superata: studi recenti hanno evidenziato come i dosaggi *standard* portino spesso a concentrazioni sieriche molto diverse da quelle attese [24]. L'approccio odierno è orientato a una visione paziente-centrica, in cui la posologia antibiotica viene personalizzata sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche del farmaco, nonché del *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) quando disponibile [25]. Nel paziente settico si osserva un aumento del volume di distribuzione degli antibiotici idrofili, come beta-lattamici, aminoglicosidi e glicopeptidi, dovuto alla maggiore permeabilità endoteliale e all'espansione del compartimento extracellulare. Questo fenomeno giustifica la necessità di somministrare dosi di carico al fine di raggiungere concentrazioni antibiotiche adeguate e massimizzare l'effetto terapeutico. In parallelo, la gestione intensiva con fluidi e farmaci vasoattivi può incrementare il flusso sanguigno renale, favorendo una *clearance* accelerata degli antibiotici. Tale condizione, nota come *augmented renal clearance* (ARC), è definita da valori di *clearance* della creatinina superiori a 130 mL/min/1,73 m^2. L'ARC determina concentrazioni subottimali di farmaci comunemente utilizzati, come piperacillina/tazobactam o vancomicina, mentre gli antibiotici lipofili risultano meno influenzati [24]. È importante ricordare che il valore della creatinina non è attendibile nel paziente settico e un dosaggio basato su questa potrebbe determinare concentrazioni subottimali dell'antibiotico. L'ideale è considerare il valore della creatinina precedente all'evento acuto. Il quadro si complica ulteriormente quando il paziente sviluppa insufficienza renale acuta e necessita di terapia sostitutiva renale continua (CRRT). Le evidenze disponibili sul comportamento farmacocinetico dei nuovi antibiotici durante la CRRT sono limitate, ma indicano che una riduzione sistematica e preventiva delle dosi rappresenta spesso una strategia inappropriata. Piuttosto, è necessario considerare congiuntamente le proprietà fisico-chimiche e farmacocinetiche della molecola, le impostazioni della CRRT (incluse modalità, intensità e tipologia di filtro), le alterazioni fisiopatologiche del paziente critico (aumento del volume di distribuzione e funzione renale residua), il sito di infezione e la MIC del patogeno isolato [26]. L'evidenza disponibile, sebbene ancora basata su casistiche limitate, suggerisce che per nuove molecole come ceftolozane-tazobactam e ceftazidime-avibactam non sia generalmente necessario ridurre la dose durante CRRT. Questo conferma la necessità di abbandonare un approccio "farmaco-centrico" a favore di una

prospettiva paziente-centrica, che consenta un uso più razionale e sicuro degli antibiotici coadiuvato dalla TDM [24–26].

Infusione della terapia

Una volta selezionata la molecola più appropriata, un trattamento antibiotico corretto non può prescindere da un'adeguata modalità di somministrazione e da una durata di terapia appropriata. Nel caso dei beta-lattamici, la modalità di infusione riveste un ruolo determinante: l'infusione continua, rispetto a quella intermittente, consente di mantenere concentrazioni plasmatiche battericide stabili e prolungate, massimizzando l'efficacia clinica. Questo approccio permette non solo di ottimizzare l'attività tempo-dipendente tipica della classe, ma anche di ridurre la necessità di ricorrere a terapie di combinazione [5,27]. L'ottimizzazione della farmacoterapia antibiotica nei pazienti critici richiede inoltre un monitoraggio attento dell'esposizione ai farmaci. In questo contesto, l'implementazione del TDM rappresenta un passaggio chiave verso una medicina più personalizzata. Il TDM consente infatti di adattare la posologia alle caratteristiche specifiche del singolo paziente, mantenendo concentrazioni plasmatiche costantemente superiori alla MIC del patogeno e riducendo il rischio di tossicità [24,28]. In scenari clinici complessi come lo shock settico, le ampie variazioni interindividuali di farmacocinetica e farmacodinamica rendono il TDM particolarmente prezioso, permettendo un aggiustamento dinamico della terapia in base ai cambiamenti della funzione d'organo e della *clearance* renale. L'obiettivo finale è duplice: da un lato garantire un'azione antimicrobica efficace e tempestiva, dall'altro minimizzare l'emergere di resistenze e gli eventi avversi legati a sovradosaggio o sottodosaggio [24,25,28].

Durata della terapia antibiotica

La durata della terapia antibiotica rappresenta un aspetto cruciale nella gestione delle infezioni. L'evoluzione del quadro clinico, insieme alla riduzione progressiva degli indici di flogosi come proteina C reattiva e procalcitonina, può guidare la scelta del momento più opportuno per sospendere il trattamento. Le evidenze scientifiche hanno dimostrato come, per molte infezioni, regimi più brevi siano altrettanto efficaci rispetto a cicli prolungati [5,29]. Per esempio, sette giorni non sono inferiori a quattordici nelle batteriemie non complicate; quattro giorni sono equivalenti a otto per le infezioni intraddominali complicate sottoposte a *source control*; cinque giorni per la polmonite acquisita in comunità (CAP) risultano efficaci quanto dieci, e sette giorni per la polmonite nosocomiale o associata a ventilatore non sono inferiori a quattordici. Anche nelle celluliti non complicate, cinque giorni di terapia si sono dimostrati sufficienti rispetto a dieci [5].

Il controllo del focolaio infettivo (*source control*) riveste un ruolo cruciale nella riduzione della durata e della necessità di terapia antibiotica. Il suo obiettivo è duplice: da un lato eliminare la fonte dell'infezione, dall'altro ridurre in maniera significativa la carica batterica, creando così le condizioni ottimali affinché la terapia antibiotica possa risultare efficace. Questo principio è particolarmente rilevante nelle infezioni chirurgiche, come quelle intraaddominali e dei tessuti molli, dove la sola terapia antibiotica non è in grado di eradicare il processo infettivo in assenza di una rimozione del materiale necrotico, del pus o del tessuto ischemico. In questi casi, il *source control* deve essere considerato un atto terapeutico al pari, se non superiore, alla scelta dell'antibiotico. La sua efficacia dipende non solo dall'esecuzione tecnica, ma anche dalla tempestività: ogni ritardo nell'eliminazione del *focus* infettivo si traduce in un peggioramento degli *outcome* clinici [6].

Ridurre la durata del trattamento comporta diversi vantaggi: limita gli eventi avversi, riduce la pressione selettiva sul microbioma intestinale prevenendo superinfezioni e potenzialmente altre conseguenze a lungo termine. Tuttavia, in presenza di una risposta clinica lenta, la durata

può essere estesa, sempre nel contesto di una valutazione caso per caso, soprattutto nei pazienti critici. Un ulteriore strumento di ottimizzazione è rappresentato dallo *switch* dalla via endovenosa a quella orale. Molti antibiotici con elevata biodisponibilità orale consentono infatti di proseguire la terapia senza perdita di efficacia, anche sostituendo il principio attivo. Studi clinici hanno dimostrato l'equivalenza della terapia orale rispetto a quella endovenosa in numerosi scenari infettivi. Ad esempio, nelle osteomieliti è possibile passare precocemente a farmaci orali, poiché molecole come trimetoprim-sulfametossazolo, clindamicina, linezolid e rifampicina raggiungono concentrazioni ossee terapeutiche adeguate. Questo approccio consente non solo di abbreviare la degenza ospedaliera, ma anche di ridurre i costi e il rischio di complicanze correlate agli accessi venosi e all'ospedalizzazione in toto [30].

Se nonostante la terapia non si osserva un miglioramento clinico o laboratoristico entro pochi giorni, è indispensabile procedere a una rivalutazione approfondita. Le principali possibilità da considerare sono:

- un controllo inadeguato del *focus* infettivo (es. ascesso non drenato, catetere infetto, protesi colonizzata), che rende insufficiente la sola terapia antibiotica;
- lo sviluppo di resistenze, soprattutto nei pazienti già sottoposti a trattamenti antimicrobici prolungati o ricoverati in contesti ad alta prevalenza di germi multiresistenti;
- una diagnosi alternativa, nel caso in cui né i dati clinici né quelli microbiologici supportino un'infezione attiva. In tali situazioni vanno considerate altre condizioni in grado di simulare quadri settici, come patologie autoimmuni, sindrome emofagocitica, neoplasie, reazioni avverse a farmaci o altre forme di infiammazione non infettiva.

Antimicrobial stewardship

Un elemento cruciale nella scelta della terapia antibiotica è rappresentato dalle politiche di *antimicrobial stewardship*, che hanno come obiettivo non solo quello di utilizzare la migliore strategia terapeutica atta ad ottenere la guarigione nel più breve tempo possibile con il minor rischio di eventi avversi, ma anche quello di preservarne l'efficacia nel tempo. Questi programmi mirano a ridurre il consumo inappropriato e a limitare l'impiego di molecole ad ampio spettro, in particolare dei carbapenemi e degli antibiotici appartenenti al gruppo *Reserve*. La *stewardship* non si limita a guidare la prescrizione, ma integra diversi aspetti: dall'ottimizzazione della durata e del dosaggio delle terapie, alla promozione di regimi più mirati sulla base dei dati microbiologici e dei *pattern* di resistenza locali. In questo contesto, la prevenzione delle infezioni gioca un ruolo determinante, poiché ogni infezione evitata riduce la necessità di terapia antibiotica e di conseguenza la pressione selettiva sui patogeni. Un presupposto fondamentale per l'efficacia delle strategie di *stewardship* è la disponibilità di dati epidemiologici affidabili sull'incidenza e sulla prevalenza dei batteri multiresistenti, insieme alla conoscenza dei modelli geografici di diffusione delle resistenze. Queste informazioni sono indispensabili per orientare la scelta empirica degli antibiotici, monitorare l'impatto delle politiche di controllo e valutare l'efficacia degli interventi adottati nei diversi contesti clinici.

Conclusioni

La gestione ottimale della terapia antibiotica rappresenta un equilibrio complesso tra efficacia clinica, prevenzione delle resistenze e sicurezza per il paziente. Scelta mirata della molecola, dosaggi personalizzati, adeguato controllo del *focus* infettivo e rispetto delle politiche di *antimicrobial stewardship* costituiscono i pilastri fondamentali per preservare l'efficacia degli antibiotici nel tempo. Solo attraverso un approccio razionale e supportato da solide evidenze sarà possibile contrastare l'avanzata dell'antibiotico-resistenza e garantire ai pazienti terapie efficaci anche in futuro.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Key facts. Disponibile online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance. Accesso: 10 settembre 2025.
2. The Lancet: More than 39 million deaths from antibiotic-resistant infections estimated between now and 2050, suggests first global analysis. Disponibile online: https://www.healthdata.org/news-events/newsroom/news-releases/lancet-more-39-million-deaths-antibiotic-resistant-infections?utm. Accesso: 10 settembre 2025.
3. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. World J Emerg Surg. 2023 Oct 16;18(1):50.
4. World Health Organization. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. Disponibile online: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04. Accesso: 10 settembre 2025.
5. Bassetti S, et al. Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance. Eur J Intern Med. 2022 May;99:7-12.
6. Sartelli M, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the Italian council for the optimization of antimicrobial use. World J Emerg Surg. 2024 Jun 8;19(1):23.
7. Feng DY, et al. Differentiation Between Acinetobacter BaumanniiColonization and Infection and the Clinical Outcome Prediction by Infection in Lower Respiratory Tract. Infect Drug Resist. 2022 Sep 12;15:5401-5409.
8. Hranjec T, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2012 Oct;12(10):774-80
9. Evans L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021 Nov 1;49(11):e1063-e1143.
10. Tiseo G, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). Int J Antimicrob Agents. 2022 Aug;60(2):106611.
11. Mandell, et al. Capitolo 17, Principle of Antiinfective Therapy. Principles and Practice of Infectious Diseases, 9a edizione; Elsevier: 1600 John F. Kennedy Blvd., Philadelphia, 2019; pagine 211–221.
12. Timbrook TT, et al. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017 Jan 1;64(1):15-23.
13. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. Disponibile online: https://www.eucast.org. Accesso: 10 settembre 2025.
14. Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024 Aug 7:ciae403.
15. Märtson AG, et al. The pharmacokinetics of antibiotics in patients with obesity: a systematic review and consensus guidelines for dose adjustments. Lancet Infect Dis. 2025 Sep;25(9):e504-e515.
16. McDermott JH, et al. Rapid Point-of-Care Genotyping to Avoid Aminoglycoside-Induced Ototoxicity in Neonatal Intensive Care. JAMA Pediatr. 2022 May 1;176(5):486-492.
17. Fontana RJ, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. Hepatology. 2023 Mar 1;77(3):1036-1065.
18. Ruiz-Bedoya CA, et al. High-dose rifampin improves bactericidal activity without increased intracerebral inflammation in animal models of tuberculous meningitis. J Clin Invest. 2022 Mar 15;132(6):e155851.
19. Schmid A, et al. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep. 2019 Oct 29;9(1):15290.
20. Bodmann KF, et al. Real-World Use, Effectiveness, and Safety of Intravenous Fosfomycin: The FORTRESS Study. Infect Dis Ther. 2025 Apr;14(4):765-791.
21. Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042.
22. Roy R, et al. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. Virulence. 2018 Jan 1;9(1):522-554.

23. Zhao A, et al. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies. Front Cell Infect Microbiol. 2023 Apr 6;13:1137947.
24. Moser C, et al. Antibiotic therapy as personalized medicine - general considerations and complicating factors. APMIS. 2019 May;127(5):361-371.
25. Gatti M, et al. Utility of a TDM-Guided Expert Clinical Pharmacological Advice Program for Optimizing the Use of Novel Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor Combinations and Cefiderocol in a Tertiary University Hospital: An Interim Analysis. Ther Drug Monit. 2025 May 2.
26. Gatti M, et al. Antimicrobial Dose Reduction in Continuous Renal Replacement Therapy: Myth or Real Need? A Practical Approach for Guiding Dose Optimization of Novel Antibiotics. Clin Pharmacokinet. 2021 Oct;60(10):1271-1289.
27. Cojutti PG, et al. An innovative population pharmacokinetic/pharmacodynamic strategy for attaining aggressive joint PK/PD target of continuous infusion ceftazidime/avibactam against KPC- and OXA-48-producing Enterobacterales and preventing resistance development in critically ill patients. J Antimicrob Chemother. 2024 Nov 4;79(11):2801-2808.
28. Abdul-Aziz MH, et al. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1127-1153.
29. BALANCE Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada Clinical Research Network, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, and the Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network; et al. Antibiotic Treatment for 7 versus 14 Days in Patients with Bloodstream Infections. N Engl J Med. 2025 Mar 13;392(11):1065-1078.
30. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):393-407.

Aspetti farmacocinetici/farmacodinamici per l'ottimizzazione del trattamento

Milo Gatti[1,2]

[1] *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna, Italia.*

[2] *Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento per la Gestione Integrata del Rischio Infettivo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia.*

Introduzione

La progressiva diffusione di patogeni multi-resistenti, in particolar modo tra i Gram-negativi, rappresenta al momento una delle principali sfide in ambito di salute pubblica, essendo responsabile di una significativa morbilità, di elevata mortalità, e di incremento dei costi sanitari [1,2]. Al fine di contrastare questo fenomeno, un ruolo fondamentale è svolto da un lato dalla scoperta e dallo sviluppo di nuove armi terapeutiche, e dall'altro lato da un corretto ed appropriato utilizzo dei farmaci antimicrobici a nostra disposizione. Diverse linee-guida e documenti di indirizzo autorevoli, quali la *Surviving Sepsis Campaign*, raccomandano di ottimizzare la terapia antibiotica sulla base di principi farmacocinetici/farmacodinamici ben stabiliti, delle specifiche proprietà del farmaco in questione, e del sito di infezione [3,4]. In questo contesto, il raggiungimento di un corretto ed ottimale *target* farmacocinetico/ farmacodinamico in rapporto al sito di infezione, alle alterazioni fisiopatologiche presentate dal paziente, e al patogeno isolato con la sua specifica concentrazione minima inibente per il farmaco in questione, ovvero i principi cardine racchiusi nel concetto di "*antimicrobial puzzle*" [5], si è dimostrato migliorare il tasso di cura clinica, di eradicazione microbiologica, e di ridurre l'insorgenza di resistenze, in particolare con i beta-lattamici sia tradizionali [6,7] che di nuova generazione [8,9].

In questo capitolo, verranno presentate le classificazioni dei diversi antibiotici di maggiore interesse clinico, i *target* farmacocinetici/ farmacodinamici di riferimento per le principali classi di antibiotici, ed il ruolo svolto da un approccio guidato dal monitoraggio terapeutico delle

concentrazioni plasmatiche (TDM – *Therapeutic drug monitoring*) nel miglioramento della lotta nei confronti dei patogeni multi-resistenti.

Ottimizzazione della terapia antibiotica sulla base dei principi dell'*antimicrobial puzzle*

Il concetto di "*antimicrobial puzzle*" prevede al suo interno lo spostamento da una visione "farmaco-centrica" ad una visione "paziente-centrica" nella scelta ragionata di una terapia antibiotica empirica e/o mirata. Nello specifico, le caratteristiche fisico-chimiche e le proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche di ciascuna molecola non possono essere le uniche variabili da considerare nella scelta della terapia più appropriata, ma devono perfettamente combaciare con gli altri tasselli imprescindibili dell'*antimicrobial puzzle*, quali il sito di infezione, il patogeno isolato, e le alterazioni fisiopatologiche [5].

Per quanto riguarda le caratteristiche fisico-chimiche e le proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche dei diversi antibiotici, è importante adottare le classificazioni di maggiore utilità nella pratica clinica, abbandonando quelle più tradizionali (ad esempio le classificazioni su base chimica o sul meccanismo d'azione delle diverse molecole) che non forniscono informazioni utili in merito all'ottimizzazione terapeutica. Nello specifico, sono tre le principali classificazioni da utilizzare:

- attività di *killing* batterico (battericidi *vs*. batteriostatici);
- caratteristiche fisico-chimiche (idrofili *vs*. lipofili);
- caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche (tempo-dipendenti *vs*. concentrazione-dipendenti).

In merito alla distinzione tra antibiotici battericidi ed antibiotici batteriostatici, è importante ricordare che i primi sono in grado di attuare un *killing* diretto nei confronti della cellula batterica, mentre i secondi sono in grado di bloccare la replicazione batterica senza *killing* diretto, essendo necessaria la presenza di un sistema immunitario competente per determinare un'efficace eradicazione microbiologica. Sebbene fino a pochi anni fa si pensasse che l'utilizzo di un farmaco battericida portasse a maggiori benefici in termini di *outcome* clinico rispetto alla somministrazione di un farmaco batteriostatico in qualsiasi scenario clinico, in realtà diverse evidenze hanno dimostrato che nella maggior parte dei casi non sussistono differenze significative tra le due classi di antibiotici [10–12]. Nello specifico, una revisione della letteratura che ha incluso 56 studi randomizzati controllati confrontanti un farmaco battericida ed un farmaco batteriostatico per diverse indicazioni terapeutiche ha riportato l'assenza di differenze significative in 49 di questi, mentre l'agente batteriostatico si è dimostrato superiore a quello battericida in 6 studi, ed inferiore in un solo caso [10]. Sulla base di queste evidenze, gli autori concludono che altri fattori, quali la scelta di un regime posologico appropriato, le caratteristiche farmacocinetiche e la penetrazione nel sito di infezione, possano rivestire un ruolo di primo piano nell'ottimizzazione del trattamento rispetto alla scelta di un farmaco battericida [10]. Risultati simili sono stati ritrovati anche in altri scenari specifici, quali le polmoniti, le meningiti, le infezioni di cute e tessuti molli, e le infezioni intraddominali, in cui nessuna differenza tra l'uso di un antibiotico ad azione battericida ed uno ad azione batteriostatica è emersa [11,12].

In merito alla classificazione sulla base delle proprietà fisico-chimiche, gli antibiotici possono essere distinti in agenti idrofili ed agenti lipofili [5]. Nello specifico, gli agenti idrofili sono rappresentati dai beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami), dagli aminoglicosidi, dai glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina), e dalla daptomicina. Si caratterizzano per un volume di distribuzione limitato, solitamente pari al contenuto corporeo di acqua extracellulare (15-20 L) in cui tendono a distribuirsi, hanno una scarsa capacità di diffondere in siti profondi quali il polmone, l'osso, oppure il sistema nervoso centrale, sono inattivi nei confronti dei patogeni intracellulari, e

sono eliminati quasi esclusivamente per via renale senza essere soggetti a metabolismo [5]. Ne consegue che essi risentono di tutte quelle alterazioni fisiopatologiche che portano a variazioni della funzionalità renale o del contenuto di acqua corporea extracellulare (cosiddetto fenomeno del "terzo spazio"), in quanto impattanti direttamente sul loro volume di distribuzione e sulla loro *clearance* [5]. Al contrario, i farmaci lipofili sono rappresentati da fluorochinoloni, macrolidi, tetracicline, glicilcicline, oxazolidinoni e cotrimossazolo. Si caratterizzano per un ampio volume di distribuzione (solitamente >100 L, fino ad arrivare a 2,000-3,000 L per azitromicina e tigeciclina), elevata capacità di diffusione tissutale anche in siti profondi, attività nei confronti dei patogeni intracellulari, e scarsa o nulla eliminazione renale tranne che in rare eccezioni (quale la levofloxacina), mentre il metabolismo epatico può rivestire un ruolo di primo piano [5]. Questa classificazione riveste un'importanza clinica rilevante, in quanto è in grado di guidare la scelta della molecola più appropriata in caso di infezione di siti profondi, oppure di determinare il corretto aggiustamento posologico in caso di variazioni del contenuto corporeo extracellulare di acqua oppure in presenza di alterazioni della funzionalità d'organo.

In merito alla classificazione sulla base dei principi farmacocinetici/farmacodinamici, gli antibiotici possono essere distinti in farmaci con azione tempo-dipendente ed in farmaci con azione concentrazione-dipendente [5]. Nello specifico, gli antibiotici ad azione tempo-dipendente sono rappresentati idealmente dai beta-lattamici. Si caratterizzano per il raggiungimento di un plateau di *killing* per concentrazioni comprese tra 4 e 8 volte la concentrazione minima inibente del patogeno, ed ulteriori incrementi nelle concentrazioni di farmaco non apportano alcun beneficio né in termini di riduzione del *burden* microbico, né in velocità di *killing*. Sono inoltre caratterizzati da uno scarso o nullo effetto post-antibiotico, ragion per cui la ripresa della crescita batterica si manifesta precocemente appena le concentrazioni di farmaco scendono al di sotto della concentrazione minima inibente [5]. Il *target* farmacocinetico/farmacodinamico di riferimento è rappresentato dalla massimizzazione del tempo al di sopra della concentrazione minima inibente ($\%T_{>MIC}$). In questo contesto, il regime posologico più appropriato per massimizzare la durata di esposizione (ovvero la $\%T_{>MIC}$) è rappresentato dall'incrementare la frequenza di somministrazione oppure dal prolungare la durata di infusione [5]. In caso di somministrazione di un beta-lattamico mediante infusione prolungata o continua, che ne permette la massimizzazione del tempo al di sopra della concentrazione minima inibente, è importante far precedere questa dalla somministrazione di un'appropriata dose da carico. Questa permette di raggiungere precocemente lo stato-stazionario, dovrà essere indipendente dalla funzionalità renale e/o d'organo del paziente, in quanto sono il volume di distribuzione e la concentrazione *target* desiderata i due parametri che guidano la scelta della dose da carico (dose da carico = volume di distruzione * concentrazione *target*), mentre la dose di mantenimento sarà quella da adattare sulla base della *clearance* del paziente, e conseguentemente della funzionalità di organo, allo scopo di mantenere le concentrazioni stabili nel tempo ed al di sopra della concentrazione minima inibente del patogeno sospettato oppure isolato (dose di mantenimento = concentrazione *target* * *clearance*) [5]. Al contrario, gli antibiotici con attività concentrazione-dipendente sono rappresentati da daptomicina, aminoglicosidi, e fluorochinoloni. Si caratterizzano per l'incrementata attività e velocità di *killing* microbico al crescere delle concentrazioni di farmaco in rapporto alla concentrazione minima inibente, oltre ad avere un efficace effetto post-antibiotico [5]. Il *target* farmacocinetico/farmacodinamico di riferimento è rappresentato dalla massimizzazione delle concentrazioni di picco in rapporto alla concentrazione minima inibente (C_{max}/MIC). In questo contesto, l'ottimizzazione posologica più appropriata prevede l'utilizzo di dosi elevate di farmaco in monosomministrazione giornaliera e con breve durata di infusione, di modo tale da massimizzare il

raggiungimento di concentrazioni adeguate di picco [5]. A queste due categorie se ne aggiunge una terza, in cui sono i farmaci tempo-dipendenti con effetto post-antibiotico moderato e/o prolungato, in cui sono inclusi glicopeptidi, linezolid, macrolidi, tetracicline, e glicilcicline [5]. In questo caso, il *target* farmacocinetico/farmacodinamico di riferimento è rappresentato dal raggiungimento di un rapporto ottimale tra area sotto la curva concentrazione-tempo e concentrazione minima inibente del patogeno (AUC/MIC). In questo contesto, l'ottimizzazione posologica più appropriata prevede l'utilizzo di posologie giornaliere appropriate a raggiungere l'AUC desiderata [5].

Una volta definite le classificazioni degli antibiotici più utili dal punto di vista clinico, è importante descrivere brevemente i restanti tasselli dell'*antimicrobial puzzle*. Nello specifico, il raggiungimento di un *target* farmacocinetico/farmacodinamico ottimale a livello del sito di infezione rappresenta una condizione imprescindibile al fine di massimizzare l'*outcome* clinico e microbiologico del paziente, in particolare nei casi di infezione di siti profondi [5]. Le caratteristiche che favoriscono la penetrazione ottimale di un antibiotico a livello di un sito di infezione profondo, quale polmone, osso, oppure sistema nervoso centrale, sono rappresentati dal grado di lipofilia della molecola in questione, dal peso molecolare, e dal legame proteico [13]. Di conseguenza, gli antibiotici lipofili, con basso peso molecolare e limitato legame proteico riescono a penetrare meglio in siti profondi rispetto a molecole idrofile, con alto peso molecolare, oppure con elevato legame proteico [13]. Nella valutazione critica della penetrazione di un antibiotico a livello di un determinato distretto è importante non limitarsi solo al dato di penetrazione relativa in rapporto alle concentrazioni che vengono raggiunte a livello plasmatico. Maggiore importanza deve essere fornita alle: a) concentrazioni assolute misurate a livello del sito di infezione, in quanto saranno quelle implicate nel determinare il raggiungimento o meno di un *target* farmacocinetico/farmacodinamico ottimale; b) presenza di dati derivanti da pazienti con documentata infezione profonda e non da volontari sani, in quanto l'infiammazione presente a livello del sito di infezione determina un danno a livello di barriera (barriera emato-encefalica; barriera alveolo-capillare) risultante in un'aumentata permeabilità e conseguente maggiore diffusione di un farmaco a livello del sito profondo rispetto a ciò che si verifica in assenza di alterazioni strutturali; c) presenza di valutazioni ripetute nel tempo e non di una singola determinazione delle concentrazioni a livello del sito di infezione, al fine di prevenire il fenomeno di isteresi [13].

Il terzo tassello fondamentale dell'*antimicrobial puzzle* è rappresentato dalle alterazioni fisiopatologiche capaci di impattare significativamente sul raggiungimento del *target* farmacocinetico/farmacodinamico ottimale. Per quanto concerne gli antibiotici idrofili, caratterizzati generalmente da limitato volume di distribuzione ed eliminazione prevalentemente renale, tutte le condizioni che conducono ad un aumento del contenuto di acqua extracellulare (shock settico, pancreatite acuta, ustioni, politrauma, cirrosi epatica scompensata) saranno responsabili di un effetto di diluizione, e conseguente necessità di aggiustamento della dose da carico e/o di mantenimento della molecola selezionata. Similmente, tutte le alterazioni della funzionalità renale (insufficienza renale acuta associata a sepsi, iperfiltrazione glomerulare, necessità di emodialisi intermittente e/o terapia renale sostitutiva in continuo) andranno ad impattare significativamente sulla *clearance* degli antimicrobici prevalentemente eliminati mediante questa via, con conseguente necessità di aggiustamento della dose di mantenimento. Nello specifico, in caso di antibiotici tempo-dipendenti, quali i beta-lattamici, al fine di massimizzare il *target* farmacocinetico/farmacodinamico sarà importante mantenere un plurifrazionamento della dose totale prevista giornaliero, andando a ridurre la dose totale di farmaco da somministrare rispetto al paziente con funzione renale nella norma, ma mantenendo inalterata la frequenza di somministrazione (ad esempio meropenem da 500 mg ogni 6 ore nel paziente con funzionalità

renale nella norma a 125-250 mg ogni 6 ore nel paziente con insufficienza renale e non 500 mg ogni 12-24 ore) [5]. Al contrario, in caso di antibiotici concentrazione-dipendenti, quale la daptomicina o gli aminoglicosidi, al fine di massimizzare il *target* farmacocinetico/ farmacodinamico sarà importante somministrare sempre una dose piena di farmaco di modo da ottimizzare le concentrazioni di picco, posticipando la somministrazione successiva a 36-, 48-, o 72-ore a seconda della gravità dell'insufficienza renale di modo da evitare l'accumulo e conseguente potenziale tossicità (ad esempio daptomicina da 700 mg/die nel paziente con funzionalità renale nella norma a 700 mg ogni 48 ore nel paziente con insufficienza renale e non 350 mg ogni 24 ore) [5].

Per quanto concerne gli antibiotici lipofili, caratterizzati da elevato volume di distribuzione e metabolismo generalmente per via epatica, l'aumento del contenuto di acqua extracellulare che si verifica in diverse condizioni fisiopatologiche ha un impatto pressoché nullo sulla probabilità di raggiungimento di un *target* farmacocinetico/farmacodinamico ottimale, così come le alterazioni della funzionalità renale possono essere implicate solo in casi limitati (ad esempio con l'uso di linezolid oppure di levofloxacina) [5,14]. Al contrario, l'aggiustamento della dose di mantenimento dovrà essere implementato in caso di insufficienza epatica o di interazioni tra farmaci clinicamente rilevanti al fine di minimizzare il rischio di sovraesposizione e conseguente tossicità [5].

Target farmacocinetico/farmacodinamico di riferimento per i diversi antibiotici

Il raggiungimento di un *target* farmacocinetico/ farmacodinamico ottimale correla da un lato con l'incrementata eradicazione microbiologica e prevenzione dell'insorgenza di resistenze, mentre dall'altro lato permette di minimizzare il rischio di tossicità associato a sovraesposizione.

È sicuramente da menzionare il cambio di paradigma che si è verificato nell'ultimo lustro in merito all'ottimizzazione del *target* farmacocinetico/farmacodinamico con i beta-lattamici sia tradizionali che di nuova generazione [15]. Alla luce dell'incrementata prevalenza di patogeni Gram-negativi multi-resistenti da un lato [16], e della disponibilità di nuovi armi terapeutiche dall'altro lato [17], infatti non ci si può più limitare a ricercare solo una favorevole efficacia clinica dei diversi beta-lattamici, ottenibile con il solo raggiungimento di *target* farmacocinetici/farmacodinamici conservativi (quali il 40-70%$fT_{>MIC}$) derivanti da modelli preclinici e successivamente applicati nei *trial* registrativi [18]. In questo scenario in costante mutazione, l'obiettivo da raggiungere è quello di massimizzare l'eradicazione microbiologica e di prevenire l'insorgenza di resistenze, di modo da prolungare l'uso delle molecole a nostra disposizione per contrastare la diffusione dei patogeni Gram-negativi multi-resistenti. A tal proposito, sia evidenze pre-cliniche [19] che evidenze cliniche [8,20] hanno dimostrato che ai fini della prevenzione delle resistenze sia necessario il raggiungimento di *target* farmacocinetici/farmacodinamici aggressivi con i beta-lattamici tradizionali e di nuova generazione, equivalenti al 100% del tempo in cui le concentrazioni libere di farmaco si mantengono al di sopra di 4-5 volte la MIC (100%$fT_{>4\text{-}5xMIC}$). Infatti, una recente meta-analisi includente 21 studi osservazionali che hanno confrontato l'impatto in termini di *outcome* clinico nel raggiungere un *target* farmacocinetico/farmacodinamico aggressivo rispetto ad uno conservativo con beta-lattamici tradizionali (quali ceftazidime, cefepime, piperacillina-tazobactam, e meropenem) ha dimostrato che il raggiungimento di concentrazioni di farmaco di almeno 4-5 volte la concentrazione minima inibente del patogeno mantenute per tutto l'arco terapeutico correlava significativamente con un miglior *outcome* clinico, una ridotta insorgenza di resistenze, e con un ridotto rischio di fallimento microbiologico [20].

È inoltre importante da menzionare il fatto che in presenza di beta-lattamici associati ad inibitori delle beta-lattamasi sia tradizionali (quali piperacillina-tazobactam) che di nuova

generazione (quali ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, e meropenem-vaborbactam), sia importante raggiungere quello che viene definito un *target* farmacocinetico/farmacodinamico aggressivo di tipo congiunto (*joint PK/PD target attainment*), in cui un *target* ottimale deve essere raggiunto non solo con il beta-lattamico, ma anche con l'inibitore delle beta-lattamasi associato, come dimostrato dalle evidenze prodotte negli ultimi anni [6,8,21].

Per quanto riguarda altre molecole di interesse nell'ambito del trattamento dei patogeni Gram-negativi, si possono ricordare i seguenti *target* farmacocinetici/farmacodinamici di riferimento ai fini dell'efficacia e della tossicità:

- fluorochinoloni: *f*AUC/MIC >125 mg*h/L [22];
- aminoglicosidi: C_{max}/MIC >10-12 – C_{min} <0.5-1 mg/L (gentamicina, tobramicina) e <3 mg/L (amikacina) [22];
- fosfomicina: AUC/MIC >40.8 mg*h/L (nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*) e >83.3 mg*h/L (nei confronti delle *Enterobacterales*) [23].

Per quanto riguarda invece le molecole utilizzate nel trattamento di infezioni da Gram-positivi, ed in particolare nella gestione delle infezioni da *Staphylococcus aureus*, si possono ricordare i seguenti *target* farmacocinetici/ farmacodinamici di riferimento ai fini dell'efficacia e della tossicità:

- vancomicina: AUC/MIC = 400-600 mg*h/L e concentrazioni allo stato stazionario pari a 18-22 mg/L [22];
- teicoplanina: AUC/MIC = 900 mg*h/L e C_{min} pari a 20-30 mg/L [22];
- daptomicina: AUC/MIC > 666-1,081 mg*h/L e C_{min} < 24.3 mg/L [24,25];
- linezolid: AUC/MIC > 80-120 e C_{min} pari a 2-8 mg/L [14,22];
- dalbavancina: C_{min} > 8.04 mg/L [26].

Ruolo di un approccio TDM-guidato

L'implementazione di un approccio guidato dal monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei diversi antibiotici non è solo di primaria rilevanza ai fini del raggiungimento dei *target* farmacocinetici/farmacodinamici sopra riportati, ma è anche potenzialmente associata al miglioramento dell'*outcome* clinico dei pazienti trattati e alla minimizzazione degli eventi avversi dose-dipendenti. Un recente *panel* internazionale di esperti ha definito per quali antibiotici sia fortemente raccomandato l'utilizzo di un approccio TDM-guidato [22]. A tal proposito, tralasciando antibiotici quali glicopeptidi ed aminoglicosidi dove l'interesse all'implementazione di un approccio TDM-guidato è di carattere storico ai fini del monitoraggio del raggiungimento di eventuali concentrazioni tossiche, attualmente questa strategia viene fortemente raccomandata per l'ottimizzazione terapeutica dei beta-lattamici sia tradizionali che di nuova generazione e del linezolid [22]. È importante sottolineare che una recente meta-analisi, includente 11 studi sia randomizzati controllati che osservazionali nei quali è stato valutato il raggiungimento di un *outcome* clinico favorevole in pazienti critici trattati con beta-lattamici e sottoposti ad un'ottimizzazione terapeutica mediante una strategia TDM-guidata rispetto ad un approccio standard, ha dimostrato come l'implementazione di un approccio TDM-guidato fosse significativamente associato non solo con un miglioramento nel raggiungimento di un *target* farmacocinetico/farmacodinamico ottimale, ma anche con un miglior tasso di cura clinica e di eradicazione microbiologica [27].

Affinché lo strumento del *therapeutic drug monitoring* possa essere di utilità clinica, il risultato delle concentrazioni plasmatiche dei diversi antibiotici sottoposti a monitoraggio deve essere prontamente disponibile nella stessa giornata in cui il prelievo viene effettuato, ed il risultato deve essere interpretato sulla base dei principi sopra riportati dell'*antimicrobial puzzle* da parte di un farmacologo clinico esperto [28].

In ultima analisi, è doveroso sottolineare come questa strategia trovi la sua migliore realizzazione quando inserita in un programma di *antimicrobial stewardship* di natura multidisciplinare, in cui il farmacologo clinico collabora strettamente con le altre figure professionali coinvolte nella gestione del malato con sospetta o documentata sepsi al fine di migliorare l'*outcome* clinico del paziente [28].

Conclusioni

L'ottimizzazione del trattamento antibiotico sulla base di principi consolidati farmacocinetici/farmacodinamici nella lotta nei confronti di patogeni multi-resistenti gioca un ruolo rilevante nel raggiungimento di un *outcome* clinico favorevole. L'applicazione dei concetti presenti nell'*antimicrobial puzzle*, il raggiungimento di *target* farmacocinetici/farmacodinamici ottimali ed aggressivi, e l'ottimizzazione posologica mediante l'utilizzo di strategie TDM-guidate possibilmente in tempo reale per i principali antibiotici di interesse clinico, in particolare per beta-lattamici tradizionali e di nuova generazione così come per linezolid, rappresentano strumenti utili per la gestione delle infezioni da patogeni multi-resistenti.

Conflitto di interessi

MG dichiara di avere avuto, negli ultimi due anni, rapporti di finanziamento con Angelini, AdvanzPharma, e Viatris.

Bibliografia

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629–55.
2. Macesic N, et al. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Lancet 2025;405:257–72.
3. Evans L, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181–247.
4. Cortegiani A, et al. Rationale and clinical application of antimicrobial stewardship principles in the intensive care unit: a multidisciplinary statement. J Anesth Analg Crit Care 2023;3:11.
5. Pea F, et al. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? Crit Care 2009;13:214.
6. Gatti M, et al. Could an Optimized Joint Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment of Continuous Infusion Piperacillin-Tazobactam Be a Valuable Innovative Approach for Maximizing the Effectiveness of Monotherapy Even in the Treatment of Critically Ill Patients with Documented Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacterales Bloodstream Infections and/or Ventilator-Associated Pneumonia? Antibiotics (Basel) 2023;12:1736.
7. Gatti M, et al. Impact of attaining an aggressive PK/PD target with continuous infusion beta-lactams on the clinical efficacy of targeted therapy of early post-transplant Gram-negative infections in critically ill OLT recipients. An interim analysis of a 3-year prospective, observational, study. J Infect Dis 2025:jiaf048.
8. Gatti M, et al. A pre-post quasi-experimental study of antimicrobial stewardship exploring the impact of a multidisciplinary approach aimed at attaining an aggressive joint pharmacokinetic/pharmacodynamic target with ceftazidime/avibactam on treatment outcome of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections and on ceftazidime/avibactam resistance development. Antimicrob Agents Chemother 2025:e0048825.
9. Gatti M, et al. A pre-post quasi-experimental study of the impact of TDM-guided aggressive pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of continuous infusion ceftolozane/tazobactam monotherapy in treating severe Pseudomonas aeruginosa infections: a strategy useful for raising the bar? J Antimicrob Chemother 2025;80:1543–51.
10. Wald-Dickler N, et al. Busting the Myth of "Static vs Cidal": A Systemic Literature Review. Clin Infect Dis 2018;66:1470–4.
11. Saleem N, et al. Mortality and clinical cure rates for pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized control trials comparing bactericidal and bacteriostatic antibiotic treatments. Clin Microbiol Infect 2022;28:936–45.
12. Pea F. Practical concept of pharmacokinetics/pharmacodynamics in the management of skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis 2016;29:153–9.

13. Jager NGL, et al. Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration. Expert Rev Clin Pharmacol 2019;12:623–34.
14. Crass RL, et al. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e00605-19.
15. Gatti M, et al. Jumping into the future: overcoming pharmacokinetic/pharmacodynamic hurdles to optimize the treatment of severe difficult to treat-Gram-negative infections with novel beta-lactams. Expert Review of Anti-Infective Therapy 2023;21:149–66.
16. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet 2024;404:1199–226.
17. Yahav D, et al. New β-Lactam-β-Lactamase Inhibitor Combinations. Clin Microbiol Rev 2020;34:e00115-20.
18. Berry AV, et al. Pharmacodynamic Thresholds for Beta-Lactam Antibiotics: A Story of Mouse Versus Man. Front Pharmacol 2022;13:833189.
19. Sumi CD, et al. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. Clin Pharmacokinet 2019;58:1407–43.
20. Gatti M, et al. Impact of attaining aggressive vs. conservative PK/PD target on the clinical efficacy of beta-lactams for the treatment of Gram-negative infections in the critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2024;28:123.
21. Gatti M, et al. Utility of a TDM-Guided Expert Clinical Pharmacological Advice Program for Optimizing the Use of Novel Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor Combinations and Cefiderocol in a Tertiary University Hospital: An Interim Analysis. Ther Drug Monit 2025.
22. Abdul-Aziz MH, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med 2020;46:1127–53.
23. Lepak AJ, et al. In Vivo Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ZTI-01 (Fosfomycin for Injection) in the Neutropenic Murine Thigh Infection Model against Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00476-17.
24. Bhavnani SM, et al. Evaluation of Daptomycin Exposure and Efficacy and Safety Endpoints To Support Risk-versus-Benefit Considerations. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:1600–7.
25. Bhavnani SM, et al. Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis. Clin Infect Dis 2010;50:1568–74.
26. Cojutti PG, et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring in estimating the duration of dalbavancin optimal target attainment in staphylococcal osteoarticular infections: a proof-of-concept. International Journal of Antimicrobial Agents 2021;58:106445.
27. Mangalore RP, et al. Beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis et al. Clin Infect Dis 2022:ciac506.
28. Gatti M, et al. Expert clinical pharmacological advice may make an antimicrobial TDM program for emerging candidates more clinically useful in tailoring therapy of critically ill patients. Crit Care 2022;26:178.

Come implementare l'*antimicrobial stewardship*

Marianna Meschiari[1]

[1] *Unità di Malattie Infettive, Ospedale Universitario di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia.*

Introduzione

L'*antimicrobial stewardship* (AMS) è un insieme di strategie coordinate volte a ottimizzare l'uso degli antibiotici, migliorare gli esiti clinici dei pazienti, ridurre la resistenza antimicrobica e contenere i costi sanitari [1,2]. Negli ultimi decenni, programmi di AMS sono stati implementati sia in ambito ospedaliero che territoriale, con l'obiettivo di promuovere pratiche di prescrizione razionali e basate sull'evidenza [3].

La necessità di estendere l'AMS oltre le mura ospedaliere è stata ampiamente documentata, considerato che la maggior parte del consumo di antibiotici avviene in ambito extraospedaliero [4].

Elementi essenziali dei programmi di AMS

Struttura e governance

Ogni organizzazione sanitaria deve integrare il programma AMS nel proprio sistema di *governance* clinica e di miglioramento della qualità. La responsabilità ultima per la gestione degli antimicrobici è attribuita ai vertici aziendali e ai clinici responsabili della sicurezza e dell'efficacia delle cure.

Gli elementi chiave comprendono:

- Inserimento del programma AMS nel sistema di gestione della qualità e sicurezza del paziente.
- Costituzione di un *team* multidisciplinare AMS, comprendente almeno un medico (idealmente infettivologo o internista) e un farmacista clinico.
- Risorse dedicate (umane, finanziarie e informatiche) per la realizzazione delle attività.
- Formazione continua di medici, farmacisti, infermieri e ostetriche sull'uso appropriato degli antimicrobici e sulla resistenza antimicrobica.

Strategie essenziali

Le strategie considerate fondamentali per ogni programma AMS includono:

- Implementazione di linee guida cliniche coerenti con le *Therapeutic Guidelines: Antibiotic,* adattate ai *pattern* locali di resistenza e alla microbiologia del territorio.

- Restrizione e sistemi di approvazione per gli antibiotici ad ampio spettro o di ultima generazione, la cui prescrizione deve essere giustificata da motivi clinici documentati.
- Revisione delle prescrizioni antimicrobiche, con intervento e *feedback* diretto al prescrittore.
- Interventi al punto di cura (*Point-of-Care Interventions*, POCI) come ottimizzazione della dose, passaggio da via endovenosa a orale e *de-escalation* terapeutica.
- Collaborazione stretta con il laboratorio di microbiologia, che deve:
  - supportare la raccolta e interpretazione dei campioni clinici;
  - fornire referti mirati e selettivi (refertazione selettiva solo patogeni clinicamente rilevanti);
  - elaborare antibiogrammi locali annuali/antibiogrammi cumulativi.
- Monitoraggio dell'uso degli antimicrobici e degli esiti clinici, con *feedback* periodico a clinici e *management*.

Approccio sistemico e cultura della sicurezza

Un programma efficace deve essere parte integrante della cultura organizzativa, incentrato sulla sicurezza del paziente e personalizzato in funzione del contesto locale e dell'epidemiologia specifica. È fondamentale garantire un'adeguata disponibilità di tempo, risorse e materiali, rafforzare gli approcci collaborativi per assicurare coerenza nelle pratiche e fornire *feedback* diretto. L'approccio TRIP *(Translating Research Into Practice)* si riferisce a un insieme di strategie strutturate per trasferire conoscenze, linee guida e raccomandazioni basate sull'evidenza nella pratica clinica quotidiana, attraverso processi di adattamento locale e formazione. Questo deve essere integrato con un approccio di miglioramento continuo della qualità (QI), che includa *audit* regolari, raccolta dati, analisi e *feedback* azionabili ai prescrittori e miglioramento continuo della qualità.

Piano di implementazione del programma di *stewardship* antimicrobica

Le fasi operative per sviluppare, implementare e mantenere un piano AMS efficace e sostenibile vengono descritte nel dettaglio.

Valutazione della capacità organizzativa all'implementazione del programma

Prima dell'implementazione è necessario valutare:

- la disponibilità di risorse (personale, infrastrutture, supporto informatico);
- la cultura della sicurezza e il grado di consapevolezza dei professionisti;
- le barriere e le opportunità specifiche del contesto locale.

Questo *"assessment di readiness"* permette di identificare il livello di maturità organizzativa e di adattare il programma alle reali capacità operative.

Revisione di politiche e linee guida esistenti

Il *team* AMS deve esaminare le politiche terapeutiche in vigore, verificando:

- la presenza di linee guida basate su evidenze aggiornate;
- l'allineamento con i dati di resistenza locali e con gli *standard* nazionali.

Analisi dei dati locali di uso e resistenza

È essenziale integrare:

- i dati di consumo antimicrobico (es. DDD, DOT);
- i tassi di resistenza e sensibilità batterica;
- indicatori di *outcome* clinico e di sicurezza.

Queste informazioni servono a definire le aree prioritarie e a misurare l'impatto delle iniziative.

Definizione delle priorità

Le aree d'intervento prioritarie devono essere identificate considerando:

- le infezioni più frequenti o a rischio di uso inappropriato (es. infezioni respiratorie, urinarie, profilassi chirurgica);
- i reparti con maggior consumo o inappropriatezza;
- la disponibilità di dati e risorse per l'intervento.

Scelta delle strategie e degli interventi efficaci

Le azioni di *stewardship* possono essere:

- restrittive, come approvazione preventiva per antibiotici specifici;
- persuasive, basate su *audit, feedback*, formazione e revisione delle prescrizioni;
- abilitanti, che facilitano l'accesso alle informazioni (ad es. sistemi elettronici di supporto decisionale).

Le strategie devono essere combinate per massimizzare l'efficacia e adattate al contesto.

Definizione di obiettivi e indicatori

Gli obiettivi devono essere misurabili e realistici, includendo:

- riduzione dell'uso di determinati antibiotici (es. carbapenemi, chinoloni);
- incremento della percentuale di prescrizioni appropriate;
- miglioramento della documentazione dell'indicazione e della durata;
- esiti clinici (mortalità, reinfezioni, durata della degenza).

Documentazione e approvazione del piano

Il piano AMS deve essere formalmente documentato e approvato dal management, includendo:

- analisi di contesto e risorse disponibili;
- obiettivi, priorità e azioni pianificate;
- tempistiche e modalità di monitoraggio.

Educazione e comunicazione

La formazione del personale è una componente cruciale: deve essere continua, interdisciplinare e centrata sulle pratiche locali.

La comunicazione del programma deve essere trasparente e bidirezionale, valorizzando il coinvolgimento dei clinici e la diffusione dei risultati ottenuti.

Strategie e strumenti per l'implementazione della *stewardship* antimicrobica

Vengono descritte le strategie operative più efficaci, basate su evidenze e raccomandazioni nazionali e internazionali [2-5].

Implementazione di linee guida cliniche

Le linee guida basate su prove scientifiche rappresentano lo strumento principale per promuovere la prescrizione appropriata.

Per garantire l'aderenza:

- devono essere facilmente accessibili (intranet, app, sistemi elettronici);
- aggiornate e adattate al contesto locale;
- sostenute da *clinical champions* e *leadership* clinica.

I cari *bundle* possono integrare più raccomandazioni pratiche (es. profilassi chirurgica: antibiotico giusto, dose corretta, *timing* ottimale).

Sistemi di formulary e approvazione

Le restrizioni di *formulary* riducono l'uso inappropriato di antibiotici di ultima linea.

I sistemi di approvazione prevedono:

- richiesta preventiva per antimicrobici ad alto impatto;
- registrazione dell'indicazione e della durata;
- revisione obbligatoria dopo 72 ore.

La trasparenza delle regole, supportata da moduli elettronici e materiale informativo, aumenta la compliance.

Revisione post-prescrizione e feedback

L'*audit* con *feedback* è una strategia altamente efficace, che consente di correggere terapie in corso e di educare i prescrittori.

Caratteristiche chiave:

- revisione condotta da *team* AMS (infettivologo e farmacista);
- priorità a pazienti con antibiotici ristretti o terapie >3 giorni;
- *feedback* personalizzato, costruttivo e tempestivo.

Il riesame periodico deve includere indicazione, scelta del farmaco, dose, durata, via di somministrazione e opportunità di *de-escalation*.

Interventi al punto di cura (Point-of-Care Interventions, POCI)

Comprendono:

- Ottimizzazione della dose e della via di somministrazione.
- Transizione da EV a orale, quando clinicamente possibile.
- *De-escalation* da terapia empirica a mirata.
- Adeguamento della durata in base all'evidenza.
- Limitazione della tossicità con monitoraggio terapeutico.

Questi interventi migliorano la sicurezza, riducono la durata della degenza e i costi.

Combinazione di strategie

A livello generale tali strategie possono essere distinte in due categorie:

- FRONT-END (a livello di ospedale): programma deliberato da DG, politiche prescrittive, definizione del prontuario, linee guida e/o percorsi per il trattamento e la profilassi;
- BACK-END (a livello di ogni singolo reparto): revisione delle prescrizioni di antimicrobici ed eventuale ottimizzazione della posologia e della via di somministrazione (in base a indicazione, BMI, TDM, allergie, funzionalità renale), attività di *audit* e *feedback* diretto ai medici prescrittori.

L'evidenza di letteratura raccomanda l'implementazione si strategie combinate di:

- Strategie restrittive (effetto immediato ma minor accettabilità).
- Strategie persuasive (effetto più lento ma duraturo).
- Strategie abilitanti (facilitano la sostenibilità e l'aderenza).

L'efficacia massima si ottiene integrando più strumenti, supportati da educazione, *audit* e sistemi digitali di supporto decisionale. Le strategie restrittive limitano la possibilità di prescrivere determinati antibiotici, da individuare a seconda delle caratteristiche del centro. Le strategie persuasive (o di supporto) intervengono all'atto della prescrizione, per fornire ai clinici gli strumenti per una prescrizione ottimale.

<u>Strategie restrittive</u>

Le strategie di tipo restrittivo consistono nella fornitura di alcuni farmaci "critici" (ad ampio spettro, elevato impatto ecologico, alto costo) è riservata a determinate situazioni cliniche o evidenze microbiologiche che devono essere documentate all'atto della richiesta del farmaco; l'antibiotico oggetto di restrizione viene fornito solo previa valutazione dell'appropriatezza da parte di un membro del *team* di AS. Questo può avvenire con 2 modalità: blocco

delle prescrizioni di alcuni farmaci senza il nulla osta del *team* di AS (restrizione *front-end* o pre-autorizzazione) oppure prescrizione libera dei farmaci ma necessità di validazione entro 48-72 ore da parte dell'infettivologo o di un membro del programma di AS (restrizione *back-end)*.

I farmaci oggetto di restrizione devono essere individuati in relazione a consumi ed epidemiologia locale, e indicativamente dovrebbero essere compresi tra i farmaci appartenenti alle categorie *Watch and Reserve* secondo la recente classificazione *AWaRe* (*Access, Watch, Reserve*) sviluppata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Gli interventi restrittivi presentano pro e contro.

Pro:

- Riduce il rischio di inappropriatezza della terapia antibiotica iniziale.
- Impone un'accurata valutazione di indicazione alla terapia antibiotica, dati clinici ed epidemiologici prima di iniziare la terapia.
- Attribuisce al gruppo di AS il controllo diretto sulla prescrizione di antimicrobici.
- Contribuisce alla riduzione della spesa per antibiotici in tempi rapidi.

Contro:

- Effetto solo sugli antibiotici oggetto di controllo.
- Ha scarso effetto su terapia mirata, *de-escalation*, durata, sospensione della terapia.
- Percezione di perdita di autonomia del prescrittore.
- Può ritardare l'inizio della terapia.
- Potenziale di variabilità prescrittiva dei diversi membri del *team* di AS.
- Necessità di disponibilità in tempo reale del *team* di AS.

<u>Strategie persuasive (o di supporto)</u>

Appartengono a questo gruppo di strategie:

- Redazione di linee guida/raccomandazioni per la terapia empirica delle infezioni più comuni e per la profilassi antibiotica.
- Elaborazione di algoritmi/strumenti informatici di supporto al clinico per la valutazione dei pazienti con sospetta infezione e la scelta della terapia antibiotica più appropriata.
- Sistema di *audit* e *feedback* periodici in ogni reparto coinvolto, che consiste in una valutazione delle prescrizioni di antibiotici da parte di uno o più membri del *team* di AS e nella restituzione dei dati sull'appropriatezza prescrittiva. A seconda delle risorse disponibili la valutazione può riguardare tutte le prescrizioni del reparto (preferibile) oppure solo alcune molecole ed il *feedback* deve essere fornito immediatamente, contestualmente alla valutazione, oppure in un secondo momento attraverso *audit ad hoc*. Ad esempio, ove le risorse lo consentano, (es. presenza di consulenti infettivologi) l'*audit* può essere svolto, con periodicità da concordare, su tutte le prescrizioni da un medico membro del *team* di AS coadiuvato dal facilitatore medico del reparto e il *feedback* fornito in tempo reale al clinico prescrittore, attraverso una discussione del caso clinico oggetto della valutazione. Tale modello dovrebbe essere sempre applicato nei contesti assistenziali più critici (es. terapia intensiva), o qualora vengano riscontrati tassi particolarmente elevati di inappropriatezza prescrittiva. Nel caso in cui questo tipo di approccio non sia possibile sistematicamente, la valutazione dell'appropriatezza potrebbe essere svolta mediante studi di prevalenza condotti dall'infettivologo o dal farmacista.

Gli interventi persuasivi presentano pro e contro.

Pro:

- Aumenta la visibilità del programma di AS e aiuta a formare relazioni professionali.
- Mantiene l'autonomia dei prescrittori.
- Facilita la formazione dei prescrittori.

- Consente la revisione della terapia empirica.
- Consente di raggiungere una maggior appropriatezza della terapia mirata.
- Consente di potenziare strategie di
- *de-escalation* e sospensione terapeutica.
- La frequenza delle valutazioni può essere adattata in base alle risorse.

Contro:

- Elevata intensità di lavoro.
- Successo dipende dall'efficacia del *feedback*.
- Possibile scarso impatto nel breve termine.

Ruolo della tecnologia e della telemedicina

Nelle aree rurali o negli ospedali privi di specialisti infettivologi, la *telehealth* e i *network* regionali AMS garantiscono supporto continuo. Gli strumenti digitali come cartelle elettroniche, sistemi di allerta post-prescrizione e *dashboard* di sorveglianza sono essenziali per il monitoraggio e l'analisi in tempo reale.

Strategie di implementazione della *stewardship* antimicrobica nei diversi *setting* assistenziali

Strategie di implementazione in ambito territoriale

L'area extraospedaliera rappresenta il contesto dove si concentra oltre l'80% del consumo di antibiotici umani [4]. In Europa e negli Stati Uniti, fino al 60% dei farmaci antibatterici sono prescritti dai medici di medicina generale (MMG) o dai pediatri di libera scelta (PLS) [6]. Le indicazioni più frequenti riguardano infezioni delle vie respiratorie, urinarie e di cute e tessuti molli [7]. L'inappropriatezza prescrittiva è significativa: fino al 50% delle prescrizioni può essere considerata non necessaria, in particolare per infezioni virali [8]. Questo fenomeno è legato a fattori quali incertezza diagnostica, percezione errata delle aspettative del paziente e discrepanza tra i limiti di tempo e l'elevato volume di pazienti [9,10]. Studi hanno dimostrato che anche una singola prescrizione antibiotica inappropriata può aumentare la resistenza batterica fino a 12 mesi [9].

Strategie multifattoriali che combinano formazione dei prescrittori, educazione dei pazienti, *audit* e *feedback*, uso di *decision support* e test diagnostici rapidi hanno mostrato di migliorare la prescrizione [11-13]. L'implementazione graduale in strutture residenziali e ambulatoriali è raccomandata, con il coinvolgimento delle Direzioni, MMG/PLS e laboratori di microbiologia [14].

Strategie di stewardship antimicrobica per la medicina generale

L'*antimicrobial stewardship* (AMS) in medicina generale mira a promuovere un uso appropriato degli antibiotici nel contesto delle cure primarie, dove avviene la maggior parte delle prescrizioni. Le strategie efficaci si basano su interventi multicomponenti, che combinano educazione, *feedback* e strumenti di supporto alla decisione.

Principi chiave

- La maggior parte delle infezioni trattate in medicina generale è di origine virale o autolimitante, e non richiede terapia antibiotica.
- Le decisioni prescrittive sono spesso influenzate da fattori non clinici, come le aspettative dei pazienti o la pressione del tempo.
- La *stewardship* in questo contesto deve quindi concentrarsi su cambiamenti comportamentali, oltre che su interventi clinici.

Interventi principali

- Educazione e formazione
  - L'educazione continua di medici e pazienti è fondamentale.
  - I materiali formativi devono fornire linee guida chiare e basate su evidenze,

esempi pratici e strategie di comunicazione per gestire le aspettative dei pazienti.
  - le app di prima linea (es. *first-line apps*) sono strumenti digitali progettati per supportare i professionisti delle cure primarie (medici di medicina generale, pediatri, farmacisti) nella scelta empirica appropriata degli antibiotici, secondo linee guida aggiornate e adattate al contesto locale.
  - Campagne pubbliche di sensibilizzazione (es. *NPS MedicineWise, Antibiotic Awareness Week*) rafforzano il messaggio di uso responsabile.

- *Audit* e *feedback*
  - Gli *audit* sulle prescrizioni antibiotiche, seguiti da *feedback* personalizzato o di gruppo, si sono dimostrati tra le strategie più efficaci.
  - Il *feedback* può includere confronti tra pari *(peer benchmarking)* e tassi di prescrizione rispetto a *standard* locali o nazionali.
  - Gli interventi più efficaci combinano *feedback* regolari con supporto educativo.
  - Le reti di assistenza primaria e i consorzi locali di qualità (PHNs) svolgono un ruolo chiave nel coordinare le iniziative e monitorare le *performance*.

- Strategie di prescrizione differita *(delayed prescribing)*
  - L'approccio prevede la consegna al paziente di una prescrizione antibiotica da utilizzare solo in caso di peggioramento o mancato miglioramento dei sintomi dopo alcuni giorni.
  - L'integrazione di promemoria elettronici, *alert* di *decision support* e *template* per la documentazione clinica può facilitare la corretta gestione delle infezioni.

- Supporti diagnostici
  - L'introduzione di test rapidi, come il test rapido per lo streptococco di gruppo A o la proteina C-reattiva (CRP) *point-of-care*, può migliorare l'appropriatezza prescrittiva.
  - Tuttavia, l'utilizzo deve essere accompagnato da formazione e criteri chiari per evitare interpretazioni errate.

- Comunicazione efficace con i pazienti
  - È essenziale spiegare chiaramente le cause virali delle infezioni, la durata attesa dei sintomi e i segnali di allarme che richiedono rivalutazione.
  - L'uso di materiale informativo standardizzato (schede, poster, siti *web* affidabili) aiuta a sostenere il messaggio.

Ruolo del *team* multidisciplinare

- Anche in medicina generale, la *stewardship* è più efficace quando coinvolge *team* multidisciplinari, inclusi infermieri di pratica avanzata, farmacisti clinici e personale amministrativo.
- Il farmacista può contribuire fornendo revisione delle prescrizioni, educazione ai pazienti e supporto nella gestione dei casi complessi o cronici.

Barriere comuni:

- tempo limitato per la consulenza;
- pressione percepita dai pazienti per ottenere antibiotici;
- mancanza di accesso a test diagnostici rapidi;
- scarsa consapevolezza dell'impatto della resistenza antimicrobica.

Fattori di successo:

- *leadership* clinica locale;
- comunicazione efficace;
- disponibilità di dati di sorveglianza;

- integrazione del programma AMS nella *routine* della pratica quotidiana.

Stewardship antimicrobica nella comunità e nelle strutture residenziali per anziani

L'AMS nel territorio e nelle strutture residenziali per anziani è fondamentale per ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici e contrastare l'emergere di resistenze.

Una quota significativa di antibiotici è prescritta in questi contesti, spesso per infezioni autolimitanti o mal definite, come infezioni urinarie asintomatiche o infezioni respiratorie lievi. L'obiettivo del programma AMS in questi ambienti è promuovere l'uso appropriato, sicuro e mirato degli antimicrobici, assicurando al contempo una gestione ottimale delle infezioni e il benessere degli ospiti [15].

Sfide principali

- Assenza di risorse specialistiche (infettivologi, microbiologi) e di supporti diagnostici rapidi.
- Elevato *turnover* di personale, con livelli variabili di formazione.
- Pressione dei familiari o convinzione diffusa che l'antibiotico sia sempre necessario.
- Infezioni asintomatiche o colonizzazione spesso confuse con infezioni attive.
- Prescrizioni telefoniche o differite, con scarsa documentazione clinica.

Principi della *stewardship* antimicrobica

- *Leadership* e *governance*
  - Il programma AMS deve essere parte integrante della politica clinica e della cultura di sicurezza della struttura.
  - È essenziale il supporto della direzione e l'inclusione dell'AMS nel sistema di qualità aziendale.
- Approccio multidisciplinare
  - Coinvolge medici di medicina generale, infermieri, farmacisti e, dove possibile, consulenti infettivologi.
  - Tutti devono condividere la responsabilità per l'uso appropriato degli antimicrobici.
- Formazione del personale
  - I programmi educativi devono concentrarsi sul riconoscimento dei segni clinici di infezione, sull'interpretazione corretta dei test diagnostici (es. urinocolture) e sulle alternative alla terapia antibiotica.
- Sorveglianza e raccolta dati
  - Monitoraggio dell'uso di antibiotici, dei *pattern* di infezione e dei tassi di resistenza.
  - *Audit* regolari con *feedback* ai prescrittori e agli infermieri.

Strategie chiave di *antimicrobial stewardship* nelle strutture residenziali

- Linee guida e percorsi locali
  - Utilizzo di linee guida *evidence-based*, adattate alle strutture residenziali e alla popolazione geriatrica.
  - Le raccomandazioni devono includere criteri chiari per l'inizio della terapia e la durata ottimale.
- Revisione post-prescrizione e *feedback*
  - Valutare le prescrizioni entro 48–72 ore per verificare l'indicazione, la scelta del farmaco e la durata.
  - Il *feedback* deve essere costruttivo e orientato alla collaborazione.
- *Audit* regolari
  - Gli *audit* sull'uso degli antibiotici e sulla documentazione clinica (motivazione, durata, esito) aiutano a individuare le aree di miglioramento.
  - La revisione periodica dei casi consente di formare il personale e standardizzare le pratiche.

- Educazione continua
  - Promuovere programmi educativi brevi e pratici, focalizzati su diagnosi differenziale, segni clinici d'infezione e strategie non antibiotiche (ad es. idratazione, igiene, isolamento).

- Comunicazione efficace
  - La comunicazione tra medico, infermiere, farmacista e famiglia è essenziale per evitare trattamenti non necessari.
  - È utile disporre di moduli di valutazione clinica standardizzati per sospette infezioni (soprattutto urinarie e respiratorie).

- Riduzione delle prescrizioni inappropriate
  - Priorità alla riduzione dell'uso empirico non giustificato per infezioni urinarie asintomatiche, infezioni respiratorie virali, profilassi croniche non necessarie.

Strumenti di supporto

- Schede cliniche *standard* per la valutazione di infezioni sospette.
- Procedure diagnostiche mirate, come l'uso appropriato dell'urinocoltura solo in presenza di sintomi.
- *Template* di prescrizione che richiedono la motivazione e la durata prevista del trattamento.
- Materiali educativi per operatori e familiari sulla gestione responsabile degli antibiotici.

Un programma efficace di *stewardship* antimicrobica nella comunità:

- si fonda su *leadership* forte, formazione continua e collaborazione multidisciplinare;
- utilizza strumenti semplici ma coerenti (*audit*, linee guida, *feedback*);
- mira a ridurre le prescrizioni non necessarie e a migliorare la sicurezza del paziente.

<u>Strategie di implementazione in ambito ospedaliero</u>

Un programma ospedaliero efficace deve comprendere [16]:

- Supporto istituzionale con risorse dedicate (minimo 3 FTE per 1000 letti, comprendendo medico, farmacista e microbiologo) [17].
- Definizione di responsabilità: *team* multidisciplinare con *leader* clinico esperto in infettivologia, farmacista, microbiologo e igienista [18].
- Programmazione annuale delle attività e rendicontazione dei risultati [19].
- Strategie persuasive: linee guida per profilassi chirurgica, terapia empirica basata sui dati locali e *feedback* sul campo [20,21].
- Strategie restrittive: limitazione antibiotici critici, mascheramento selettivo dei risultati di suscettibilità [20,21].
- Monitoraggio dei consumi, resistenze e appropriata documentazione clinica [20,22].
- Formazione e comunicazione per operatori e pazienti [23].

Ruoli del *team* AMS

- *Leader* clinico: coordina le attività, supervisiona *audit* e consulenze, facilita la formazione.
- Farmacista: supporta prescrizioni, applicazione linee guida, riduzione durata terapie e scorte di reparto.
- Microbiologo: interpreta esami, garantisce test rapidi, contribuisce alle linee guida e *audit*.
- Medico igienista: integra sorveglianza infezioni correlate e AMS.
- Facilitatori clinici e infermieri: promuovono corretto uso e raccolta campioni, supportano *switch* terapia.

Strategie chiave di AMS in ospedale

- Pre-autorizzazione e revisione prospettica con *feedback*. Gli ospedali devono

implementare sistemi di pre-autorizzazione (approvazione preventiva per antibiotici ristretti) e/o revisione prospettica delle prescrizioni con *feedback* diretto ai clinici. Motivo: Questi interventi riducono in modo significativo l'uso inappropriato, i costi e la resistenza antimicrobica.
  - La revisione con *feedback* migliora l'apprendimento e la sostenibilità.
  - La pre-autorizzazione è utile per farmaci ad ampio spettro o di ultima linea, ma deve essere accompagnata da *feedback* educativo.
- Linee guida locali con strategia di diffusione e implementazione. Gli ASP dovrebbero sviluppare linee guida cliniche specifiche per la struttura, con strategie chiare di comunicazione e formazione. La disponibilità di raccomandazioni adattate al contesto facilita l'aderenza e riduce la variabilità prescrittiva.
- Interventi mirati a specifiche sindromi infettive. Gli ASP dovrebbero concentrarsi su sindromi cliniche ad alta priorità (es. polmonite, IVU, infezioni cutanee, profilassi chirurgica). Gli interventi mirati sono efficaci perché focalizzano il messaggio, rinforzano linee guida e algoritmi diagnostico-terapeutici, e migliorano la sostenibilità del programma.
- *Antibiotic time-out* e ordini di sospensione programmata. Le strategie che incoraggino i prescrittori a rivalutare la terapia antibiotica entro 48–72 ore sono efficaci per stimolare la revisione attiva della terapia, favorendo *de-escalation* o sospensione.
- Monitoraggio farmacocinetico (PK) e aggiustamento del dosaggio Gli ospedali dovrebbero implementare programmi di monitoraggio dei livelli plasmatici e aggiustamento posologico per migliorare la sicurezza ed efficacia delle prescrizioni di antibiotico, riducendo tossicità e fallimenti terapeutici.
- Strategie di dosaggio alternative per beta-lattamici ad ampio spettro. Evidenze crescenti sembrano raccomandare l'utilizzo di infusioni prolungate o continue di antibiotici (in particolare beta-lattamici) per ottimizzare i parametri PK/PD e ridurre i costi. L'evidenza clinica diretta sugli out come primari come cura clinica e mortalità è ancora limitata, ma il beneficio in termini di cura microbiologica è evidente con effetti indiretti sulle recidive e sullo sviluppo di antibiotico-resistenza.
- Promozione dell'uso appropriato di antibiotici orali. Implementare programmi che favoriscano la scelta di regimi orali è raccomandato da dati di sicurezza per molte sindromi cliniche infettive. L'uso di terapia orale come trattamento iniziale, quando appropriato e il passaggio precoce da EV a orale in pazienti clinicamente stabili, riducono la durata della degenza, complicanze e costi, senza peggiorare gli esiti.
- Riduzione della durata della terapia alla minima efficace. La promozione di linee guida e strategie che garantiscano la più breve durata efficace possibile per ogni tipo di infezione è essenziale in quanto durate eccessive aumentano resistenze, tossicità e rischio di *C. difficile*.
- Refertazione selettiva o a cascata *(selective/cascade reporting)*. Il laboratorio di microbiologia dovrebbe refertare solo gli antibiotici clinicamente appropriati, in modo gerarchico ("a cascata"). Queste strategie di *stewardship* diagnostica riducono l'uso di antibiotici ad ampio spettro e orientano la terapia verso opzioni di prima linea preferenziali.
- Diagnostica rapida integrata con la *stewardship*. L'evidenza recente supporta l'implementare test diagnostici rapidi (es. PCR, MALDI-TOF) in aggiunta alle colture convenzionali, ma solo se accompagnati da supporto attivo del *team* AMS per l'interpretazione. La diagnosi precoce consente terapia mirata tempestiva e riduzione dell'uso empirico prolungato.
- Sistemi informatici di supporto alla decisione clinica (CDSS). L'integrazione di strumenti elettronici di clinical *decision support* nella fase di prescrizione antibiotica migliora l'appropriatezza prescrittiva,

segnalando dosi e durate corrette e supportando la documentazione clinica.

- Biomarcatori. Nei pazienti adulti in terapia intensiva con sospetta infezione, l'uso seriale della PCT può essere utilizzato per guidare la sospensione degli antibiotici. La PCT può ridurre la durata della terapia in contesti specifici, ma richiede protocolli chiari e interpretazione clinica esperta. Nei pazienti con neoplasie ematologiche a rischio di infezione fungina invasiva, includere marcatori non colturali (es. galattomannano, beta-D-glucano) nelle strategie AMS per ottimizzare l'uso degli antifungini migliora l'appropriatezza diagnostica e terapeutica, riducendo l'uso empirico non necessario.

Gli interventi raccomandati per la *stewardship* antimicrobica in ospedale sono riportati in Tabella 1.

Un programma efficace di *stewardship* in ospedale integra interventi multipli, combinando restrizione, revisione, educazione e supporto diagnostico, con un approccio adattato al contesto locale e orientato al miglioramento continuo.

Tabella 1. Interventi raccomandati per la *stewardship* antimicrobica in ospedale (adattata da: Barlam TF, *et al. Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-77 [2]).

Tipo di intervento di AS in ospedale	Efficacia / Evidenza	Finalità principale
Pre-autorizzazione /*audit* con *feedback*	Forte / Moderata	Riduzione uso inappropriato
Linee guida locali	Moderata/ Debole	Uniformità prescrittiva
Target per sindromi specifiche	Debole / Bassa	*Focus* clinico efficace
Antibiotic *time-out* / *stop order*	Debole / Bassa	Revisione tempestiva
Decision support elettronico	Debole / Moderata	Guida prescrittiva automatizzata
PK monitoring	Moderata/ Bassa	Sicurezza e ottimizzazione dose
Dosing alternativo beta-lattamici	Debole / Bassa	Ottimizzazione PK/PD e costi
Uso appropriato orale / *switch* EV-PO	Forte / Moderata	Riduzione durata e costi
Durata minima efficace	Forte / Moderata	Minore selezione di resistenze
Refertazione selettiva / *cascade*	Debole / Bassa	*De-escalation* automatica
Diagnostica rapida + AMS	Debole / Moderata	Terapia mirata precoce
Procalcitonina seriale (ICU)	Debole / Moderata	Riduzione durata terapia
Biomarcatori fungini	Debole / Bassa	Ottimizzazione antifungini

AMS: *antimicrobial stewardship*. EV-PO: endovena-orale. ICU: *intensive care unit*. PD: *pharmacodynamics*. PK: *pharmacokinetics*.

Fattori critici di successo dell'implementazione delle strategie di AS

- *Leadership* e impegno istituzionale, con responsabilità chiara a livello esecutivo e clinico.
- Multidisciplinarietà, con collaborazione tra infettivologi, farmacisti, microbiologi, infermieri e direzioni sanitarie.
- Adattamento locale, considerando risorse, struttura e cultura di ciascuna organizzazione [24].
- Cicli di miglioramento continuo basati su dati oggettivi, *audit* e *feedback* [25].
- Educazione continua e coinvolgimento attivo dei prescrittori [26].
- Uso di sistemi informatici per supportare decisioni, monitoraggio e *reporting* [27,28].
- Sostenibilità nel tempo, garantita da risorse adeguate e interventi globali che garantiscano l'efficacia di tali interventi nel controllo *long-term* dell'antibiotico-resistenza [29,30].

Conclusioni

L'implementazione di programmi di AMS è essenziale per contrastare la resistenza antimicrobica. La strategia deve essere adattata al contesto, ospedaliero o territoriale, e basata su formazione, monitoraggio, coinvolgimento multidisciplinare e supporto istituzionale. La letteratura dimostra che interventi mirati e integrati migliorano gli esiti clinici e riducono l'uso inappropriato di antibiotici.

L'approccio deve essere pragmatico, adattato al contesto e centrato sulla qualità e la sicurezza del paziente, secondo il principio guida della *stewardship*:

"Il giusto antibiotico, alla giusta dose, per la giusta durata, nel giusto paziente e al momento giusto."

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Dyar OJ, et al. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect. 2017 Nov;23(11):793-798.
2. Barlam TF, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016 May 15;62(10): e51-77.
3. James R, et al. antimicrobial stewardship from a One Health perspective. Nat Rev Microbiol. 2025 Sep 10.
4. Anderson DJ, et al. Feasibility of Core Antimicrobial Stewardship Interventions in Community Hospitals. JAMA Netw Open. 2019 Aug 2;2(8): e199369.
5. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care. Sydney: ACSQHC; 2022. Accessibile online: https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resource-library/antimicrobial-stewardship-australian-healthcare (accesso: 11 novembre 2025).
6. CDC. Antibiotic Use in the United States, 2024 Update. Atlanta, GA: CDC. 2024.
7. Cangini A, et al. Monitoring the community use of antibiotics in Italy within the National Action Plan on antimicrobial resistance. Br J Clin Pharmacol. 2021 Mar;87(3):1033-1042.
8. Vicentini C, et al. Quality indicators for appropriate inpatient antibiotic use: results from two national surveys in Italy, 2016–2022. J Hosp Infect. 2025; 160:34-44.
9. Costelloe C, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010 May 18;340:c2096.
10. Okonkwo, R.I., et al. Antimicrobial stewardship in the community setting: a qualitative exploratory study. Antimicrob Resist Infect Control. 2025 14, 9.
11. Zay Ya K, et al. Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2023 Feb 1;6(2): e2253806.
12. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19;2005(4):CD003539.

13. Hartman EAR, et al. Effect of a multifaceted antibiotic stewardship intervention to improve antibiotic prescribing for suspected urinary tract infections in frail older adults (ImpresU): pragmatic cluster randomised controlled trial in four European countries. BMJ. 2023 Feb 22;380: e072319.
14. Xu AXT, et al. Audit and Feedback Interventions for Antibiotic Prescribing in Primary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2025 Feb 24;80(2):253-262.
15. Morrill HJ, et al. Antimicrobial Stewardship in Long-Term Care Facilities: A Call to Action. J Am Med Dir Assoc. 2016 Feb;17(2): 183.e1-16.
16. Regione Emilia-Romagna. DGR 318/2013. 2013.
17. Bonaconsa C, et al. Optimizing infection control and antimicrobial stewardship bedside discussion: a scoping review of existing evidence on effective healthcare communication in hospitals. Clin Microbiol Infect. 2024 Mar;30(3):336-352.
18. Pulcini C, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. Clin Microbiol Infect. 2019 Jan;25(1):20-25.
19. Pollack LA, et al. Antibiotic Stewardship Programs in U.S. Acute Care Hospitals: Findings From the 2014 National Healthcare Safety Network Annual Hospital Survey. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):443-9.
20. Meschiari M, et al. Implementation of infection prevention and control components in Italian hospitals based on a nationwide survey on behalf of INSIEME project. Sci Rep. 2025 Oct 22;15(1):36977.
21. Davey P, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 9;2(2):CD003543.
22. MacDougall C, et al. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in Staphylococcus aureus and Escherichia coli in 17 US hospitals. Clin Infect Dis. 2005 Aug 15;41(4):435-40.
23. Di Gennaro F, et al. Knowledge, practices, educational needs and hospital engagement in Infection Prevention and Control (IPC) among Italian healthcare workers and students: results from a national multicentre survey. Jac. 2025;7: dlaf081.
24. Nathwani D, et al. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019 Feb 12; 8:35.
25. Campbell TJ, et al. Every antibiotic, every day: Maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use. PLoS One. 2017 May 31;12(5): e0178434.
26. Jenkins TC, Tamma PD. Thinking Beyond the "Core" Antibiotic Stewardship Interventions: Shifting the Onus for Appropriate Antibiotic Use from Stewardship Teams to Prescribing Clinicians. Clin Infect Dis. 2021 Apr 26;72(8):1457-1462.
27. Shively NR, et al. Impact of a Telehealth-Based Antimicrobial Stewardship Program in a Community Hospital Health System. Clin Infect Dis. 2020 Jul 27;71(3):539-545.
28. Catho G, et al. Impact of interactive computerised decision support for hospital antibiotic use (COMPASS): an open-label, cluster-randomised trial in three Swiss hospitals. Lancet Infect Dis. 2022 Oct;22(10):1493-1502.
29. Peñalva G, et al. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in the community: an interrupted time-series analysis. Lancet Infect Dis. 2020 Feb;20(2):199-207.
30. Meschiari M, et al. A time series analysis approach to quantify change in antibiotic resistance and antibiotic consumption during COVID-19 epidemics: a multicentre cross-national ecological study on behalf of QUantifying change in Antibiotic Resistance, ANTibiotic use, and INfection control during COVID-19 Epidemics study project. Clin Microbiol Infect. 2025 Sep;31(9):1500-1509.

Antimicrobial stewardship nel paziente immunodepresso

Samir Al Moghazi[1], Alessandro Capone[1], Francesca Gavaruzzi[1] e Stefania Cicalini[1]

[1] *UOC Infezioni Sistemiche e dell'Immunodepresso, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Roma, Italia.*

Introduzione

I pazienti immunodepressi (ID) rappresentano una popolazione estremamente eterogenea, accomunata da un rischio elevato di infezioni gravi e da un utilizzo intensivo di antimicrobici. Questa categoria include soggetti affetti da neoplasie ematologiche, trapiantati di organo solido (SOT) o di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive per malattie autoimmuni, e altre condizioni che compromettono la risposta immunitaria. In questi pazienti, l'incidenza di eventi avversi, infezioni da *Clostridioides difficile* (CDI) e organismi multi-resistenti (MDRO) è particolarmente elevata.

Negli ultimi anni, la minaccia rappresentata dagli MDRO è cresciuta in modo significativo, soprattutto nei pazienti ad alto rischio. L'aumento delle infezioni causate da questi microrganismi è reso ancora più preoccupante dalla diminuzione nello sviluppo di nuovi antimicrobici, una carenza solo in parte compensata dall'introduzione di poche nuove molecole. Parallelamente, l'armamentario terapeutico in ambito onco-ematologico si è arricchito di nuovi farmaci biologici e immunoterapici, che richiedono una valutazione sempre più attenta dei rischi infettivologici correlati.

La diagnosi e il trattamento delle infezioni negli ID sono più complessi rispetto ai pazienti immunocompetenti: lo spettro dei patogeni è più ampio, l'infezione può progredire rapidamente e spesso sono necessarie procedure diagnostiche invasive. Inoltre, la resistenza antimicrobica (AMR) ha un impatto negativo sia sulla sicurezza del paziente che sulla qualità dell'assistenza. Nonostante la crescente consapevolezza sull'importanza di un uso giudizioso degli antimicrobici, ad oggi non esistono linee guida specifiche per la gestione antimicrobica dei pazienti ID ad alto rischio, e ciò rappresenta una barriera all'implementazione di programmi di *antimicrobial stewardship* (AMS) in questo *setting*.

Obiettivi, principi, limiti e difficoltà dell'AMS negli immunodepressi

Gli obiettivi dell'AMS negli ID sono molteplici e includono:

- Selezionare l'antibiotico più appropriato per ogni paziente e situazione clinica.
- Ottimizzare il dosaggio e la via di somministrazione degli antimicrobici.
- Limitare la durata della terapia antimicrobica, riducendo il rischio di resistenze e di eventi avversi.
- Personalizzare i regimi di profilassi e/o terapeutici in base al rischio clinico, alla tossicità farmacologica e ai modelli locali di resistenza.
- Ridurre i costi associati all'uso inappropriato degli antimicrobici.

I principi fondamentali dell'AMS includono la collaborazione multidisciplinare, la produzione e distribuzione di aggiornamenti regolari sui *trend* di suscettibilità antimicrobica, la revisione dei formulari, l'autorizzazione alla prescrizione, la revisione e il *feedback* post-prescrizione (PAF), e lo sviluppo di protocolli e linee guida multidisciplinari per la diagnosi, la gestione e la profilassi delle infezioni.

Limiti e sfide

L'applicazione dei principi dell'AMS negli ID presenta alcune criticità:

- La percezione, da parte dei medici, che i pazienti ID siano troppo a rischio per mettere in discussione l'uso e l'ottimizzazione degli antibiotici.
- La difficoltà di comunicazione e formazione all'interno di grandi *team* multidisciplinari.
- La mancanza di dati specifici che guidino gli interventi di AMS nei pazienti ID, spesso esclusi dagli studi clinici.
- L'ampia gamma di possibili eziologie infettive e l'incertezza diagnostica.
- L'urgenza di una terapia antimicrobica empirica efficace, spesso in assenza di una diagnosi certa.
- La presenza di sindromi cliniche specifiche degli ID, come la neutropenia febbrile, che richiedono approcci dedicati.
- Le significative tossicità farmacologiche e le potenti interazioni tra farmaci, soprattutto in pazienti sottoposti a politerapie [1-4].

Strategie di AMS: modelli e interventi

Handshake stewardship e prospective audit and feedback (PAF)

Una delle strategie più promettenti in questo contesto è la *"handshake stewardship"*, una forma di PAF basata sul confronto diretto tra il *team* di AMS e i clinici. Questo approccio, che prevede incontri regolari e discussioni "faccia a faccia" sulle scelte terapeutiche, si è dimostrato efficace, sostenibile e ben accettato, favorendo la comprensione reciproca della cultura prescrittiva, riducendo la resistenza ai cambiamenti e supportando una *de-escalation* appropriata. Tuttavia, la *handshake stewardship* può richiedere molte risorse e non sempre è applicabile in tutti i contesti.

Secondo sondaggi tra trapiantologi e oncoematologi, la visita infettivologica al letto del paziente è l'intervento più apprezzato, mentre la restrizione formale degli antibiotici è la meno gradita [5]. Esperienze di *handshake rounds* nei reparti di ematologia hanno dimostrato una riduzione dell'uso di antibiotici senza un aumento di eventi avversi [6].

Nonostante le evidenze a favore del PAF e delle *handshake rounds*, la strategia più comunemente adottata rimane la restrizione degli antimicrobici, spesso per motivi organizzativi e di risorse.

Pur esistendo alcuni limiti e difficoltà nell'applicazione dei principi dell'AMS negli ID, tali criticità non devono essere considerate ostative all'implementazione di programmi di AMS (Tabella 1).

Tabella 1. Obiettivi, principi, limiti e sfide dell'AMS nei pazienti immunodepressi.
(adattata da: Abbo LM, *et al. Infect Dis Clin North Am.* 2014 [1]).

Obiettivi	• Selezionare l'antibiotico più appropriato • Ottimizzare il dosaggio • Scegliere la miglior via di somministrazione • Limitare la durata della terapia antimicrobica • Ridurre le resistenze	• Ridurre gli eventi avversi • Ridurre i costi • Personalizzare i regimi di profilassi/terapia • Creazione di programmi di AMS focalizzati sui pazienti ID
Principi	• *Team* multidisciplinare con competenze specifiche (medico, infermiere, microbiologo, farmacista, igiene sanitaria) • Aggiornamenti regolari sui *trend* di sensibilità antimicrobica • *Formulary review* • Autorizzazione alla prescrizione • Revisione e *feedback* post-prescrizione • *Antifungal stewardship* • *Antiviral stewardship*. • Sviluppare protocolli, algoritmi e linee guida multidisciplinari • Discussione su *report* di microbiologia, uso di antibiotici ed esiti in comitati multidisciplinari • *Handshake stewardship* • *Diagnostic stewardship* • Passaggio da terapia endovena a orale • Ottimizzazione parametri PK/PD • Order set per sindromi cliniche specifiche	
Limiti	• Percezione che gli interventi di AMS siano troppo rischiosi nei pazienti ID • Difficile coesistenza di grandi *team* multidisciplinari, con canali di comunicazione e formazione spesso insufficienti • Mancanza di dati specifici che guidino gli interventi di AMS nei pazienti ID, spesso esclusi dagli studi • Difficoltà a inquadrare i quadri clinici in sindromi "tipiche" • Alcune sindromi sono presenti solo nei pazienti ID (es. neutropenia febbrile) • Alcune sindromi cliniche possono essere ben descritte in alcune sottopopolazioni ID ma non in altre con trattamenti non necessari in popolazioni a rischio più basso	
Sfide	• Percezione e atteggiamento del medico • Ampia gamma di possibili eziologie infettive e incertezza diagnostica • Risposte infiammatorie alterate • Difficoltà nel formulare una diagnosi precoce • Urgenza di una terapia antimicrobica empirica efficace • Tossicità farmacologiche e interazioni • Esposizione prolungata ad antibiotici profilattici e rischio di resistenza • Aumento della resistenza antimicrobica con limitate opzioni terapeutiche • Difficoltà nel distinguere rigetto e GVHD dalle infezioni • Difficoltà nel controllo della fonte dell'infezione • Presentazioni atipiche di infezioni comuni e non comuni • Durata della terapia antimicrobica non chiaramente definita negli ID	

AMS: *antimicrobial stewardship*. ID: immunodepressi. PK/PD: farmacocinetica/farmacodinamica. GVHD: *graft versus host disease*.

Opportunità di AMS nei pazienti ID

AMS nei pazienti neutropenici e trapiantati

Ruolo del microbioma e impatto degli antibiotici

Alcuni batteri anaerobi svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'integrità della barriera intestinale e della tolleranza immunitaria. Nei pazienti sottoposti a HSCT, l'utilizzo di antibiotici con attività anti-anaerobi (come piperacillina-tazobactam e carbapenemi) può favorire l'insorgenza di *graft versus host disease* (GVHD) intestinale ed epatica [7]. Inoltre, recenti evidenze suggeriscono che il microbioma umano possa influenzare lo sviluppo di neoplasie, anche ematologiche: penicilline e cefalosporine possono alterare radicalmente il microbioma, creando un ambiente favorevole alla crescita tumorale [8]. Nell'HSCT alcuni antibiotici, come l'azitromicina, possono determinare cambiamenti dell'assetto immunitario che favoriscono le recidive [9].

Profilassi antibiotica durante la neutropenia

L'impiego dei fluorochinoloni (FQ) per prevenire le infezioni nei pazienti neutropenici è oggetto di dibattito. Studi storici ne avevano evidenziato l'efficacia nel ridurre episodi di neutropenia febbrile e batteriemie, ma i dati sull'impatto sulla mortalità sono discordanti. Studi più recenti sottolineano i rischi associati: induzione di AMR, CDI, alterazione del microbioma intestinale ed effetti avversi. L'aumento del rischio di AMR associato alla profilassi con FQ può compromettere gli esiti clinici; inoltre, in contesti con elevata prevalenza di FQ-resistenza, l'utilità di tale profilassi è dubbia.

La profilassi con FQ è tuttora raccomandata per i pazienti ematologici ad alto rischio, in particolare quelli con neutropenia prolungata. Tuttavia, è necessaria una valutazione individuale del rischio, basata sulle caratteristiche del paziente e sui *pattern* locali di resistenza antimicrobica. La profilassi dovrebbe essere riservata ai pazienti con il più alto rischio di infezioni gravi, limitandola ai periodi di massima vulnerabilità. I programmi di AMS dovrebbero definire linee guida istituzionali sull'uso della profilassi nei pazienti a maggior rischio [10].

Gestione della neutropenia febbrile (NF)

La NF è definita come una singola misurazione della temperatura orale ≥38,3º C o una temperatura ≥38,0º C mantenuta per oltre 1 ora, con una conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≤500 cellule/mmc, o ≤1000 cellule/mmc che si prevede diminuisca a ≤500 cellule/mmc nelle successive 48 ore. I pazienti sono ad "alto rischio" di complicanze se presentano ANC ≤100 cellule/mmc per ≥7 giorni, sono sottoposti a HSCT allogenico o hanno comorbilità significative.

Tradizionalmente, il trattamento della NF prevedeva l'utilizzo di un beta-lattamico ad ampio spettro fino al recupero della neutrofilia. Tuttavia, studi randomizzati hanno dimostrato che la sospensione precoce della terapia antibiotica nei pazienti stabili non comporta un aumento degli episodi successivi di febbre o batteriemia, né influisce negativamente sulla mortalità [11]. Le linee guida attuali riconoscono la possibilità di sospendere la terapia antibiotica, nei pazienti emodinamicamente stabili, dopo ≥72 ore di trattamento se apiretici da ≥48 ore, indipendentemente dalla conta dei neutrofili.

Sebbene la riduzione documentata dei giorni di antibioticoterapia sia modesta (2–3 giorni), questa strategia assume maggiore rilevanza nei pazienti con previsione di neutropenia prolungata [12]. Tale approccio è applicabile anche ai pazienti con tumori solidi e NF correlata alla chemioterapia.

Altre strategie efficaci di AMS nei pazienti con NF includono:

- Gestione domiciliare con terapia orale, soprattutto nei pazienti a basso rischio.
- Restrizione dell'utilizzo di vancomicina EV ai soli pazienti con nota colonizzazione da

Staphylococcus aureus meticillino resistente (MRSA), sepsi, shock settico, polmonite o instabilità emodinamica.
- Evitare la prescrizione di una terapia empirica a copertura degli enterococchi vancomicina-resistenti (VRE), anche nei pazienti colonizzati.

AMS nelle polmoniti e nelle infezioni urinarie

Polmonite

La polmonite è una delle diagnosi più comuni negli ID, ma questi pazienti sono spesso esclusi dalle principali linee guida e dagli studi clinici randomizzati. Le raccomandazioni sulla scelta empirica dell'antibiotico, sull'approccio diagnostico e sulla durata della terapia antimicrobica si basano principalmente su *consensus* di esperti.

Secondo una *consensus*, i principali patogeni respiratori causa di polmonite comunitaria negli ID sono per lo più gli stessi che negli immunocompetenti e, tra i pazienti senza fattori di rischio per patogeni resistenti, la terapia antibiotica empirica dovrebbe mirare solo ai patogeni "comuni" [13]. Un'altra *consensus*, concentratasi sui riceventi di trapianti di organi toracici, raccomanda una copertura empirica anche per *Pseudomonas* e una durata della terapia più lunga, fino a 15 giorni [14].

Queste discrepanze evidenziano la necessità di nuovi dati da studi controllati. È generalmente accettato un approccio diagnostico aggressivo, precoce e una bassa soglia di sospetto per l'inizio di una terapia empirica adeguata. I programmi di AMS devono promuovere la diagnostica rapida, che permette una diagnosi tempestiva e l'impostazione di una terapia mirata precoce, aumentando la probabilità di individuare patogeni di difficile isolamento colturale. Tra gli strumenti disponibili: pannelli molecolari multipli, test antigenici rapidi (antigene urinario di *Legionella* e Pneumococco), biomarcatori fungini (1,3 beta-d-glucano, galattomannano, antigene criptococcico) e ricerca della colonizzazione nasale per MRSA tramite esame colturale o molecolare.

Infezioni urinarie nei riceventi di trapianto renale (*Kidney Transplant Recipients*, KTR)

I pazienti KTR presentano un'elevata incidenza di infezioni delle vie urinarie (IVU), con il rischio maggiore immediatamente dopo il trapianto. Tradizionalmente si riteneva che, soprattutto nelle fasi precoci post-trapianto, il riscontro di batteriuria asintomatica (ABU) o le IVU potessero compromettere la funzione dell'allotrapianto, motivo per cui in passato erano frequenti la profilassi antibiotica e il trattamento della ABU.

Prevenzione delle IVU dopo KTR

Il trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX) resta il farmaco di riferimento e quello più studiato. TMP-SMX è raccomandato per la prevenzione della polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJI) ed è solitamente somministrato a dosaggio profilattico per un periodo di 6–12 mesi dopo il trapianto renale; pertanto si ritiene che un'ulteriore profilassi mirata alle IVU non sia necessaria, sebbene sia debolmente raccomandata nel primo mese dopo il trapianto nei pazienti ai quali è prescritta una profilassi della PJP alternativa al TMP/SMX.

Le evidenze attuali tendono a ridimensionare l'importanza della profilassi antibiotica, a fronte del fatto che il trattamento della ABU non è più raccomandato, gli *stent* ureterali possono essere rimossi più precocemente e la diffusione dell'antibiotico resistenza desta crescente preoccupazione [15].

Trattamento della ABU nei trapiantati di rene

Le linee guida più recenti sconsigliano il trattamento della ABU, soprattutto dopo il primo mese dal trapianto. Nei primi 2 mesi dopo trapianto, solo se una seconda urinocoltura conferma il medesimo patogeno con carica >105

CFU, può essere considerato un trattamento [16,17]. Tuttavia, anche nei primi due mesi, gli studi più aggiornati mostrano che il trattamento non riduce l'incidenza di IVU o pielonefrite dell'allotrapianto e può anzi aumentarne la frequenza [18].

Nei trapiantati di rene, la piuria, anche in assenza di ABU, non è infrequente e l'effettuazione di esami urine di sorveglianza può incentivare un uso inappropriato degli antibiotici. I programmi di AMS dovrebbero collaborare con i *team* dei trapianti per aggiornare le linee guida e le pratiche istituzionali, evitando il trattamento della ABU e sostenendo interventi di *diagnostic stewardship*.

Trattamento delle IVU nei trapiantati di rene

Le raccomandazioni correnti prevedono 5–7 giorni di terapia per cistiti e 14–21 giorni per pielonefrite o IVU complicate, ma derivano principalmente da opinioni di esperti. Studi clinici recenti hanno mostrato che cicli più brevi (6–10 giorni), anche in pazienti batteriemici ma stabili emodinamicamente, non aumentano recidive, mortalità, durata di degenza media né il tasso di riammissione in ospedale [19,20]. Pur a fronte della necessità di consolidare le recenti evidenze mediante la programmazione di nuovi *trial* clinici, i dati esistenti dovrebbero già orientare le raccomandazioni istituzionali verso l'uso di terapie più brevi nei pazienti KTR che presentano una risposta clinica precoce e/o con infezioni non complicate.

AMS in chirurgia e trapianto: profilassi perioperatoria e periprocedurale

Nel trapianto di fegato, le linee guida raccomandano una profilassi antibiotica ≤24 ore, scegliendo l'agente in base all'epidemiologia locale e all'eventuale colonizzazione da patogeni MDR del donatore o del ricevente [21]. L'uso di profilassi mirata è indicato, con basso livello di evidenza, solo nei casi con colonizzazione da *Enterobacterales* produttori di ESBL, mentre l'estensione ad altri MDR non è supportata da robuste evidenze [22,23].

Per quanto riguarda la rimozione dello *stent* ureterale 2-6 settimane dopo trapianto di rene, la somministrazione di antibiotici non ha mostrato chiari benefici in termini di riduzione delle IVU. Una strategia di *stewardship* efficace consiste nel riservare la profilassi solo ai pazienti con precedente IVU o urinocoltura positiva al momento della procedura [24-26].

Gestione delle infezioni da Clostridioides difficile (CDI)

Nei pazienti ID, la diagnosi di CDI è complessa poiché la diarrea è spesso multifattoriale (chemioterapia, GVHD, farmaci) e questi pazienti sono frequentemente colonizzati. I test immunoenzimatici (EIA) per la tossina hanno specificità elevata ma bassa sensibilità, mentre i test molecolari (NAAT) sono sensibili ma non distinguono la colonizzazione dall'infezione attiva, con rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento.

Un trattamento eccessivo può ritardare la diagnosi e la gestione di altre cause di diarrea, favorire la selezione di VRE e aggravare la disbiosi intestinale, aumentando il rischio di GVHD e di mortalità nei trapiantati. Una delle cause di sovratrattamento sono i risultati dei test tossina–/PCR+, il cui significato clinico non è chiaro. Alcuni studi hanno documentato come, nei pazienti ID con tossina negativa, un approccio di trattamento guidato dalla clinica (diarrea) piuttosto che dalla positività o meno della PCR, porti a esiti sovrapponibili a fronte di un minor numero di trattamenti specifici per CDI [27].

Gli interventi di AMS raccomandati includono:

- Inviare i test solo in presenza di diarrea clinicamente significativa.
- Evitare di processare campioni inadeguati (feci formate).
- Adottare algoritmi diagnostici *multistep* (antigene GDH + EIA ± NAAT).
- Sviluppare linee guida istituzionali.

- Sospendere antibiotici non necessari.
- Preferire fidaxomicina rispetto a vancomicina come prima scelta.

L'implementazione di politiche diagnostiche e terapeutiche locali riduce test e trattamenti inutili, migliorando *outcome* e costi.

***Stewardship* antivirale**

Negli ultimi anni, la *stewardship* degli antivirali (AVS) ha assunto un ruolo sempre più centrale nella gestione dei pazienti ID in particolare nei trapiantati di organo solido (SOT) e di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) [28]. Dopo il trapianto, i virus più frequentemente riscontrati sono CMV, EBV, HSV, VZV, HHV-6, HHV-7, HHV-8 e poliomavirus BK (BKPyV). Anche i virus respiratori comunitari, come Influenza, RSV, adenovirus e SARS-CoV-2, possono causare morbidità e mortalità significative.

Le iniziative di AVS dovrebbero mirare a bilanciare l'efficacia documentata della terapia antivirale, la rilevanza clinica della rilevazione virale e le tossicità previste dei farmaci, promuovendo un uso più razionale e mirato delle risorse terapeutiche. Pertanto gli interventi di AVS dovrebbero tenere in considerazione le seguenti criticità:

- L'efficacia documentata della terapia antivirale; l'efficacia di alcuni antivirali (es. ribavirina per RSV, cidofovir per adenovirus e BKPyV) si basa su studi non controllati o con potenza statistica limitata.
- La rilevanza clinica della replicazione virale a bassa carica; la replicazione virale a bassa carica, in alcuni casi (CMV, HHV-6, BKPyV), può non essere associata a malattia clinica e quindi non richiedere trattamento.
- La mancanza di soglie validate per la rilevazione virale e la variabilità dell'immunosoppressione tra pazienti SOT e HSCT rende la pratica clinica non uniforme
- La tossicità significativa indotta da molti antivirali comunemente usati (ganciclovir, foscarnet, ribavirina, cidofovir).
- La resistenza antivirale indotta dall'utilizzo, soprattutto se prolungato, degli antivirali, anche ai nuovi farmaci anti-CMV come maribavir e letermovir.
- I costi elevati prodotti da alcune strategie antivirali, come l'uso di RBV inalatoria nei pazienti con polmonite da RSV.
- La riduzione/compromissione dello sviluppo di una immunità cellulare virus-specifica (ad esempio per CMV); l'eccessivo impiego degli antivirali può compromettere lo sviluppo di immunità cellulare virus-specifica, favorendo riattivazioni tardive in contesti di aumentata immunosoppressione.

Interventi di AVS raccomandati

Gli interventi di AVS dovrebbero quindi favorire:

- La valutazione strutturata del rischio clinico di sviluppare malattia, possibilmente tramite *score* validati (ad es. ISI-RSV per stratificare il rischio di infezione da RSV nei pazienti allo-HSCT più immunocompromessi e/o nelle fasi precoci dell'infezione).
- L'implementazione di protocolli o linee guida istituzionali per valutare il rischio individuale e la reale necessità degli antivirali, oltre a definire strategie di profilassi, monitoraggio e terapia *pre-emptive*.
- La raccomandazione di strategie vaccinali laddove possibile (RSV, influenza, SARS-CoV-2, VZV).
- La promozione della diagnostica rapida (pannelli PCR *multiplex*) per evitare trattamenti non necessari.
- L'adeguamento del livello di immunosoppressione all'evento infettivo (ad es. riduzione dell'immunosoppressione per trattare BKPyV nei KTR o EBV-DNAemia significativa nei SOT).
- L'utilizzo di strategie terapeutiche non antivirali dove indicato (es. rituximab nella EBV-DNAemia significativa nel HSCT, terapia adottiva con linfociti T citotossici virus-specifici nell'infezione da CMV refrattaria/resistente e nella prevenzione e trattamento del PTLD dopo HSCT).

In questo documento si approfondiscono principalmente gli interventi di AVS nella prevenzione e nel trattamento dell'infezione da CMV nei pazienti HSCT o SOT, essendo questa l'infezione più frequente in questi pazienti, ed essendo gravata dal maggior impatto in termini di morbilità, mortalità, successo del *graft* e costi.

Per quanto riguarda le infezioni dovute ad altri virus si rimanda alle linee guida internazionali e ai testi specifici.

Antiviral stewardship per CMV dopo SOT

Prevenzione

Le strategie preventive includono: la profilassi antivirale (valganciclovir, letermovir) e la terapia *pre-emptive* (PET), tradizionalmente riservata agli HSCT, ma efficace anche nei trapianti di fegato ad alto rischio.

Valganciclovir (vGCV) è stato a lungo il farmaco di riferimento per la profilassi primaria. Studi recenti hanno dimostrato che letermovir (associato ad aciclovir) è non inferiore a vGCV per la profilassi nei trapiantati renali ad alto rischio (D+/R–), con minore mielotossicità ma costo elevato e molte interazioni farmacologiche. L'uso esteso della profilassi secondaria non è raccomandato, poiché aumenta resistenze, tossicità e costi.

Trattamento

- vGCV e ganciclovir restano i farmaci di prima linea, pur essendo gravati da effetti avversi come la mielotossicità e necessitando di adeguamento posologico sulla funzione renale.
- Foscarnet e cidofovir sono riservati ai casi resistenti o di intolleranza ai farmaci di prima linea, ma sono limitati dalla significativa nefrotossicità.
- Maribavir, inibitore della proteina UL97, è approvato per il trattamento del CMV refrattario o resistente, con buon profilo di sicurezza e maggiore *clearance* virale rispetto ai regimi standard. Anche il maribavir, tuttavia, non è attivo contro HSV o VZV.
- La conversione da terapia endovenosa a orale è un intervento efficace di AVS.

Opportunità di AVS di laboratorio

- Esecuzione dei test di resistenza (UL97/UL54) solo se viremia persistente o in aumento, o se sintomi non in miglioramento dopo ≥2 settimane di terapia adeguata.
- Collaborazione tra ASP e laboratorio per definire protocolli diagnostici e soglie quantitative di DNAemia per l'inizio del trattamento.
- Uso mirato dei test di immunità cellulo-mediata CMV-specifica (CMV-CMI), per valutare il rischio di infezione/riattivazione e personalizzare la profilassi.

Antiviral stewardship per CMV dopo HSCT

Prevenzione

Le linee guida ASTCT raccomandano due strategie preventive negli allo-HSCT sieropositivi per CMV nel periodo precoce *post-engraftment*: PET o profilassi con letermovir. La profilassi con letermovir fino alla 14a settimana riduce significativamente l'incidenza di infezioni clinicamente rilevanti rispetto al placebo, soprattutto nei pazienti ad alto rischio di riattivazione. Tuttavia, la soppressione della replicazione virale può ritardare lo sviluppo di immunità CMV-specifica, favorendo riattivazioni tardive dopo la sua interruzione.

Il letermovir dovrebbe essere riservato ai pazienti con maggior rischio di riattivazione (donatore non compatibile, aploidentico, sangue cordonale o deplezione linfocitaria *ex vivo*). Nei pazienti a basso rischio è preferibile la PET per favorire la maturazione dell'immunità CMV-CMI. Il monitoraggio dell'immunità specifica mediante test Elispot può guidare la

sospensione precoce della profilassi o del monitoraggio PET nei soggetti già protetti.

Trattamento

Le opzioni terapeutiche per il CMV negli HSCT restano limitate, con frequenti effetti collaterali e rischio di resistenze. Valganciclovir e ganciclovir sono efficaci ma mielosoppressivi, foscarnet è raccomandato nel pre-*engraftment* ma presenta elevata tossicità, mentre cidofovir è terapia di terza linea. Maribavir è promettente nella PET post-allo-HSCT, ma non sempre superiore a valganciclovir. La terapia adottiva con linfociti T citotossici specifici per CMV è efficace nelle infezioni refrattarie/resistenti, ma complessa e costosa.

***Stewardship antifungina* (AFS)**

Principi e differenze rispetto all'AMS

I programmi di *antifungal stewardship* (AFS) mirano a ottimizzare l'uso degli antifungini (polieni, triazoli ed echinocandine) [29,30]. Sebbene condivida i principi dell'AMS, l'AFS presenta alcune differenze:

- Le infezioni fungine sono spesso endogene o ambientali, raramente trasmesse tra pazienti.
- I dati sulla resistenza antifungina sono più limitati rispetto a quelli batterici.
- Gli antifungini hanno maggiore tossicità e richiedono monitoraggio.
- Gli strumenti diagnostici e i test di suscettibilità sono meno diffusi.
- Il *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) è meno sviluppato.
- Le conoscenze cliniche sull'uso degli antifungini e sulle resistenze sono meno diffuse tra i sanitari.

Negli ultimi decenni è aumentata l'incidenza delle infezioni invasive da *Candida*, specialmente nei pazienti oncologici, sottoposti a chemioterapia o trapianto. Nei pazienti ID, *Candida* e *Aspergillus* sono le specie prevalenti e comportano una mortalità elevata. L'uso prolungato di fluconazolo in profilassi nei neutropenici ha favorito l'emergere della resistenza antifungina (AFR), in particolare in *Candida glabrata*.

Le principali cause di prescrizioni inappropriate di antifungini includono:

- Dosaggio errato.
- Durata eccessiva.
- Indicazioni scorrette (ad es. candiduria colonizzante).
- Mancata *de-escalation* nonostante il miglioramento clinico.

Antifungal resistance (AFR)

Casi di AFR documentati includono:

- *Aspergillus* resistente all'amfotericina B.
- *A. fumigatus* resistente agli azoli.
- *Candida auris* multiresistente.
- *Candida* non-*albicans* con pompe di efflusso agli azoli.

L'epidemiologia e la resistenza variano regionalmente, e un efficace programma di AFS deve adattarsi al contesto locale e istituzionale.

Diagnostica fungina

Le metodiche tradizionali (coltura, istologia) hanno sensibilità e specificità limitate. L'esame istopatologico, pur essendo il *gold standard,* è spesso impraticabile nei pazienti critici. Sono stati introdotti test *non-culture-based* (NCBT) come (1→3)-beta-D-glucano (BDG), galattomannano, PCR per *Aspergillus*, mannan e antimannan. Tuttavia, negli ID continuano a verificarsi diagnosi mancate. La prescrizione antifungina deve bilanciare il rischio di diagnosi ritardata o mancata con le conseguenze negative dell'uso eccessivo degli antifungini.

L'integrazione dei risultati degli NCBT con i dati clinico-radiologici supporta decisioni terapeutiche mirate nei pazienti ad alto rischio (HSCT,

SOT). L'interpretazione dei risultati deve essere cauta e contestualizzata al grado di immunosoppressione, alla prevalenza dell'infezione nella specifica popolazione e ai possibili falsi positivi o negativi.

Stewardship diagnostica

Nonostante l'utilità dei test NCBT, la loro scarsa specificità può favorire un eccesso di prescrizioni antifungine. Studi retrospettivi hanno mostrato fino al 50–75% di richieste inappropriate di BDG e galattomannano, soprattutto in assenza di un consulto infettivologico.

Team multidisciplinare

Un programma AFS efficace deve includere:

- Infettivologi e farmacisti esperti in malattie infettive.
- Specialisti in ematologia, trapianto di organo solido e cellule ematopoietiche.
- Microbiologi clinici e farmacisti ospedalieri.

Ruolo della "Farmacia clinica"

Il farmacista clinico è una figura chiave dell'AFS, con funzioni quali:

- Monitoraggio delle interazioni (molti agenti oncologici e immunosoppressori interagiscono con i triazoli, richiedendo aggiustamenti di dose o TDM).
- Valutazione TDM, essenziale per antifungini a farmacocinetica complessa (variabilità intra- e inter-individuale), soprattutto in pazienti con mucosite o GVHD. Il farmacista consiglia tempi di prelievo, interpreta i livelli sierici e suggerisce modifiche di dosaggio.
- Sorveglianza degli eventi avversi.
- Transizione alla terapia orale quando clinicamente possibile.
- Gestione dei costi e promozione dell'uso razionale degli antifungini.

Ruolo della "Microbiologia clinica"

I microbiologi clinici supportano l'AFS tramite:

- Implementazione e interpretazione di test diagnostici tradizionali e NCBT,
- Supervisione e validazione dei test di suscettibilità antifungini,
- Promozione di test "*in-house*" per la misurazione dei livelli sierici degli antifungini.

Opportunità di AFS

Gli interventi di AFS già pubblicati mostrano come questa riduce l'uso e i costi degli antifungini senza compromettere gli esiti. Le revisioni sistematiche evidenziano che la maggior parte degli interventi si basa su:

- *Pre-authorization*.
- *Post-authorization Feedback* (PAF).
- *Bundle of care* e *checklist* di *best practice* che mirano a diagnosi precoce, terapia tempestiva e controllo della fonte d'infezione.

Negli ID, la variabilità dei patogeni e le condizioni dell'ospite richiedono approcci individualizzati.

AFS in ematologia-oncologia

Le infezioni fungine invasive (IFI) sono frequenti e gravi nei pazienti ematologici e oncologici, che richiedono profilassi/terapie antifungine prolungate e variabili. Spesso si osservano deviazioni prescrittive dalle linee guida, ma gli esempi di AFS applicati in questi contesti sono incoraggianti. Componenti essenziali sono:

- Sviluppo di linee guida chiare,
- PAF per monitorare l'adesione alle linee guida.
- Protocolli di profilassi per pazienti ad alto rischio.
- Gestione attenta delle interazioni farmacologiche.
- Implementazione di programmi di *"handshake stewardship"*.

AFS nei SOT

Le IFI nei SOT sono una causa rilevante di morbilità e mortalità. Le limitazioni diagnostiche e la complessità clinica spiegano la scarsa aderenza alle linee guida. Strategie promettenti includono:

- *Antifungal Time-out:* rivalutazione infettivologica obbligatoria a 72 ore,
- *Academic detailing:* incontri educativi condotti da infettivologi e farmacisti,
- Programmi educativi a lungo termine sulla prescrizione degli antifungini.

Conclusioni

L'implementazione di programmi di *stewardship* antimicrobica, antivirale e antifungina nei pazienti immunodepressi è fondamentale per migliorare gli esiti clinici, ridurre la resistenza e ottimizzare le risorse. La collaborazione multidisciplinare, l'aggiornamento continuo e l'adozione di strategie personalizzate sono elementi chiave per il successo di questi programmi. È essenziale superare le barriere culturali e organizzative, promuovere la formazione e la comunicazione tra i diversi specialisti coinvolti e sviluppare linee guida e protocolli condivisi, adattati alle specificità dei pazienti immunocompromessi.

La *stewardship* deve essere dinamica, adattata alle specificità del paziente e del contesto, e supportata da una solida base di dati clinici e microbiologici. L'integrazione di strumenti diagnostici rapidi, la promozione della *de-escalation*, la riduzione delle terapie empiriche prolungate e l'attenzione alle interazioni farmacologiche sono strategie che possono migliorare la qualità delle cure e la sicurezza dei pazienti.

Infine, la raccolta e l'analisi sistematica dei dati sugli esiti, sulle resistenze e sugli eventi avversi rappresentano un'opportunità per affinare continuamente le strategie di *stewardship* e garantire un approccio sempre più efficace e personalizzato nella gestione delle infezioni nei pazienti immunodepressi.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Abbo LM, et al. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts. Infect Dis Clin North Am. 2014 Jun;28(2):263-79.
2. Hand, J et al. Antimicrobial Stewardship in Immunocompromised Patients. Infectious Disease Clinics. 2023. Volume 37, Issue 4, 823 – 851
3. Barlam TF, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016; 62:e51–e77.
4. Robilotti E, et al. Feasibility and applicability of antimicrobial stewardship in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis. 2017;30(4):346-353.
5. So MHJ, et al. Perceptions and attitude of transplant clinicians toward antimicrobial resistance and stewardship in transplant recipients: A survey of the American society of transplantation [abstract]. American journal of transplantations 2019;19(suppl 3).
6. Gorsline CA, et al. Development and implementation of "handshake rounds": An antibiotic stewardship intervention for hospitalized adult patients with hematologic malignancies. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2023;3(1):e76.
7. Thomas J, et al. Antibiotic therapy and gastrointestinal graft- versus-host disease in the allogeneic stem cell transplantation population. J Adv Pract Oncol. 2022;13(1):61–9.
8. Roderburg C, et al. Antibiotic therapy is associated with an increased incidence of cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2023;149(3): 1285–93.
9. Vallet N, et al. Azithromycin promotes relapse by disrupting immune and metabolic networks after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2022;140(23):2500–13.
10. Mikulska M, et al. Fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia: what can we expect nowadays? Clin Microbiol Infect. 2018 Jul;24(7):678-679.
11. Aguilar-Guisado M, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (how long study): An open-label, randomised, controlled phase 4 trial. Lancet Haematol 2017;4(12):e573–83

12. Sandherr M, et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. Lancet Reg Health Eur. 2025 Jan 31;51:101214.
13. Ramirez JA, et al. Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompromised Adults: A Consensus Statement Regarding Initial Strategies. Chest. 2020 Nov;158(5):1896-1911.
14. Luong ML, et al. Management of infectious disease syndromes in thoracic organ transplants and mechanical circulatory device recipients: a Delphi panel. Transpl Infect Dis. 2024 Jun;26(3):e14251.
15. Strohaeker J, et al. Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients-Is There a Need for Antibiotic Stewardship? J Clin Med. 2021 Dec 31;11(1):226.
16. Goldman JD, et al. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13507.
17. Nicolle LE, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019 May 2;68(10):e83-e110.
18. Antonio MEE, et al. Treatment of asymptomatic bacteriuria in the first 2 months after kidney transplant: A controlled clinical trial. Transpl Infect Dis. 2022 Dec;24(6):e13934.
19. Avni-Nachman S, et al. Short versus prolonged antibiotic treatment for complicated urinary tract infection after kidney transplantation. Transpl Int. 2021 Dec;34(12):2686-2695.
20. Yahav D, et al. Bacteremia Duration Study Group. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2019 Sep 13;69(7):1091-1098.
21. Campos-Varela I, et al. Working Group. What is the optimal antimicrobial prophylaxis to prevent postoperative infectious complications after liver transplantation? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. Clin Transplant. 2022 Oct;36(10):e14631.
22. Freire MP, et al. Surgical site infection after liver transplantation in the era of multidrug-resistant bacteria: what new risks should be considered? Diagn Microbiol Infect Dis. 2021 Jan;99(1):115220.
23. Righi E et al. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. Clin Microbiol Infect. 2023 Apr;29(4):463-479.
24. Tarokh MFB, et al. Does antibiotic prophylaxis at ureteral stent removal reduce urinary tract infections in kidney transplant recipients? [abstract]. Am J Transplant. 2020;20(suppl 3).
25. Lee JH, et al. Antibiotic prophylaxis for ureteral stent removal after kidney transplantation. Clin Transplant. 2019 Mar;33(3):e13491.
26. Costa Silva A, et al. Evaluation of an Antibiotic Strategy for Ureteral Stent Removal After Kidney Transplant. Eur Urol Open Sci. 2025 Sep 24;81:37-43.
27. Mikulska M, et al. Management of Clostridioides difficile infection in patients with haematological malignancies and after cellular therapy: guidelines from 10th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10). EClinicalMedicine. 2025 Aug 7;87:103371.
28. Bonda S, et al. Antiviral Stewardship in Transplantation. Viruses. 2024 Dec 5;16(12):1884.
29. Alegria W, et al. The Current State of Antifungal Stewardship in Immunocompromised Populations. J Fungi (Basel). 2021 Apr 30;7(5):352.
30. Ray A, et al. Antifungal stewardship: What we need to know. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2023 Jan-Frebuary;89(1):5-11.

Indicatori per i programmi di *antimicrobial stewardship*

Giusy Tiseo[1], Valentina Galfo[1] e Marco Falcone[1]

[1] *Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Università di Pisa, Pisa, Italia.*

Introduzione

L'antimicrobico-resistenza (AMR) rappresenta una delle principali minacce sanitarie globali del XXI secolo. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2021 l'AMR ha causato nel mondo 5 milioni di morti, di cui più di un milione ad essa direttamente attribuibili, cifra destinata a crescere se non verranno attuate strategie di contrasto efficaci e coordinate [1]. In tale contesto, i programmi di *antimicrobial stewardship* (AMS) sono riconosciuti come strumenti fondamentali per promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici, ridurre il rischio di resistenze e migliorare gli esiti clinici [2,3].

La *stewardship* antimicrobica è un approccio sistemico e multidimensionale che mira a garantire la somministrazione del giusto farmaco, al giusto dosaggio, per la giusta durata e al giusto paziente. Essa coinvolge medici, farmacisti, microbiologi, infermieri, epidemiologi e *leadership* ospedaliera, tutti impegnati a ottimizzare la terapia antimicrobica attraverso interventi basati su evidenze, formazione continua e sistemi di monitoraggio [4,5].

La valutazione dell'efficacia dei programmi AMS richiede strumenti misurabili, confrontabili e riproducibili: gli indicatori di *antimicrobial stewardship*. Tali indicatori costituiscono la base per misurare la qualità delle pratiche prescrittive, identificare aree di miglioramento, guidare le politiche sanitarie e valutare l'impatto delle strategie di *stewardship* sulla salute pubblica [6].

Gli indicatori possono essere suddivisi in tre categorie principali.

- Indicatori strutturali, che misurano le risorse e le infrastrutture disponibili (es. presenza di un *team* AMS, protocolli aziendali, supporto informatico) e rappresentano il 24% degli indicatori descritti.
- Indicatori di processo, che valutano la qualità e l'appropriatezza delle azioni svolte (es. percentuale di prescrizioni empiriche rivalutate entro 72 ore) e rappresentano il 75% degli indicatori descritti.
- Indicatori di esito, che misurano i risultati clinici e microbiologici, come la riduzione dei consumi antibiotici, la diminuzione delle resistenze o il miglioramento della

sopravvivenza. Solo l'1% di tutti gli indicatori appartengono a questo gruppo.

Nel contesto italiano, il Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 fornisce un quadro strategico per la prevenzione e il controllo dell'AMR. Il Piano enfatizza il ruolo degli indicatori come strumenti per monitorare l'efficacia delle azioni, sia a livello locale che nazionale, e prevede indicatori di processo (es. presenza di *team* AMS attivi nelle aziende sanitarie) e di risultato (riduzione del consumo di antibiotici del 10% nel 2025 rispetto ai valori del 2022) [7].

L'evoluzione recente della *stewardship* antimicrobica ha sottolineato la necessità di disporre di indicatori dinamici, capaci di integrare i dati clinici con quelli microbiologici, farmacologici e amministrativi, attraverso piattaforme digitali interoperabili. Questo approccio, raccomandato da organismi come l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), consente di trasformare la *stewardship* da un'attività reattiva a una funzione proattiva di *governance* clinica [8,9].

Indicatori strutturali: la base organizzativa dei programmi AMS

Gli indicatori strutturali costituiscono il prerequisito per garantire la sostenibilità dei programmi di *stewardship*. Tra gli elementi più frequentemente inclusi figurano [6,10]:

- Presenza di un *team* di AMS composto almeno da un infettivologo, un farmacista clinico e un microbiologo. Il *team* deve riunirsi con regolarità per garantire il continuo aggiornamento delle proprie competenze e il coordinamento delle attività. È auspicabile la disponibilità di risorse dedicate (ad esempio, tempo protetto e supporto economico per le attività di *stewardship*) e l'implementazione di sistemi informatici adeguati a supportare la raccolta, l'analisi e la condivisione dei dati necessari alle attività del programma AMS.
- Disponibilità di linee guida locali, in particolare per la terapia antibiotica mirata, elaborate in conformità alle raccomandazioni nazionali ma adattate all'epidemiologia locale e ai profili locali di resistenza antimicrobica. Un aspetto cruciale è la disponibilità di linee guida per la corretta profilassi chirurgica, la cui inappropriata gestione si correla tipicamente ad *outcome* sfavorevoli di AMS. Le linee guida devono essere aggiornate periodicamente. Sarebbe auspicabile la disponibilità elettronica delle linee guida e di strumenti digitali di supporto decisionale per agevolare la consultazione e l'adesione da parte dei clinici.
- Politiche e programmi di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva. Ogni struttura deve disporre di un programma AMS strutturato con obiettivi, indicatori di *performance* e *report* periodici sulle attività svolte. Devono essere attivati *audit* regolari e *feedback* ai prescrittori riguardanti il consumo di antibiotici e la qualità delle prescrizioni, comprese le scelte e la durata della profilassi chirurgica. L'uso di antibiotici ad ampio spettro o "ad accesso limitato" deve essere soggetto ad approvazione preventiva, ed è raccomandata la disponibilità di consulenze specialistiche. È auspicabile perseguire gli obiettivi nazionali di riduzione dell'uso di chinoloni e di carbapenemi, mettendo in atto tutte le strategie persuasive o restrittive circa il loro utilizzo. Devono inoltre esistere raccomandazioni scritte per il passaggio da terapia endovenosa a orale e l'obbligo di documentare l'indicazione clinica nel fascicolo sanitario o nel sistema di prescrizione elettronica per ogni antimicrobico utilizzato. Infine, la profilassi antibiotica deve essere integrata nelle

checklist preoperatorie per garantirne l'appropriatezza.

- Sistemi informativi integrati capaci di correlare dati prescrittivi, microbiologici e di consumo degli antimicrobici. Devono includere procedure codificate per la gestione dei campioni microbiologici, e prevedere l'utilizzo di antibiogrammi selezionati in base all'epidemiologia e alle linee guida locali. È suggeribile inoltre prevedere una rendicontazione annuale dei principali indicatori microbiologici, come suggerito anche nel PNCAR [7], quali tassi di resistenza, incidenza di *Clostridioides difficile*, batteriemie nosocomiali, ecc.
- Programmi di formazione ed educazione periodica per tutto il personale sanitario.

Nel contesto ospedaliero, gli indicatori strutturali vedono la loro applicazione anche in regime ambulatoriale [11,12]. In tale contesto gli indicatori strutturali specifici sono la presenza di un programma OPAT formalizzato e di politiche per la selezione dei pazienti idonei. Un ulteriore elemento chiave è la presenza di ben definiti meccanismi di comunicazione rapida tra pazienti e *team*, integrazione dell'OPAT nei programmi AMS con definizione di un piano di trattamento, e materiale educativo per i pazienti. La misurazione di tali elementi rappresenta il primo passo per garantire la sicurezza e l'efficacia della terapia parenterale domiciliare.

Indicatori di processo: misurare la qualità delle azioni di *stewardship*

Gli indicatori di processo rappresentano il nucleo operativo dei programmi AMS. Essi misurano come le risorse vengono utilizzate e qual è l'effettiva aderenza alle buone pratiche e agli indicatori di struttura. Essi si focalizzano sul comportamento prescrittivo e sull'appropriatezza delle decisioni cliniche, costituendo un elemento cardine nella promozione dell'uso razionale degli antimicrobici [6,13].

- Appropriatezza diagnostica, prima di intraprendere un qualsivoglia percorso terapeutico, è imprescindibile, nei protocolli di AMS, la raccolta dei campioni microbiologici appropriati, per consentire l'identificazione eziologica e la successiva ottimizzazione terapeutica. I parametri clinici e laboratoristici di sepsi devono essere accuratamente documentati nella cartella clinica. Le indagini microbiologiche vanno effettuate secondo linee guida nazionali e internazionali, privilegiando i casi con maggiore probabilità di infezione batterica o rischio di patogeni resistenti [6].
- La documentazione della dose, dell'indicazione e della durata della terapia antibiotica è un indicatore essenziale di qualità prescrittiva. L'accurata registrazione di tali parametri nella cartella clinica o nel sistema informatico consente la tracciabilità delle decisioni terapeutiche, facilita la revisione da parte dei *team* AMS e rappresenta una precondizione per ogni intervento correttivo. Allo stesso modo risulta fondamentale la valutazione e documentazione di eventuali interazioni farmacologiche, eventi avversi e monitoraggio terapeutico per farmaci che lo richiedono (es. vancomicina) [6].
- Il riesame della terapia antibiotica a 48-72 ore e la frequenza di *de-escalation* della terapia antibiotica empirica adattata sulla base del fenotipo di eventuali patogeni isolati costituiscono un momento cruciale di rivalutazione clinica e microbiologica, rappresentando un indicatore di appropriatezza dinamica. Tale pratica consente di verificare la risposta del paziente, i risultati delle colture e la possibilità di ottimizzare o interrompere la terapia. [14-16].
- L'aderenza alle linee guida terapeutiche, siano esse nazionali o specifiche di struttura, rappresenta un ulteriore parametro di valutazione dell'efficacia dei programmi AMS. Essa riflette la capacità del sistema di

integrare le raccomandazioni *evidence-based* nella pratica clinica quotidiana [6,14].

- Il passaggio da terapia endovenosa a orale *(intravenous to oral switch)* è un indicatore di efficienza clinica e gestionale, che consente di ridurre la durata della degenza, le complicanze infettive associate ai dispositivi e i costi sanitari. Allo stesso modo risulta fondamentale la tempestività nella sospensione della terapia in accordo alle linee guida e nel caso in cui venga meno il sospetto infettivo [14,16].

Nel contesto *outpatient*, tali indicatori mantengono un ruolo strategico ma richiedono adattamenti metodologici. È indispensabile predisporre un piano terapeutico e di monitoraggio completo e personalizzato, che specifichi indicazione, antibiotico scelto, dose, frequenza, durata del trattamento, modalità di somministrazione, tipo di accesso venoso utilizzato (ad esempio PICC o catetere tunnellizzato) e programma di *follow-up*. L'andamento clinico e la comparsa di eventi avversi correlati al farmaco o al dispositivo devono essere documentati sistematicamente. Tutti i soggetti coinvolti nel progetto terapeutico, inclusi il paziente e familiari, devono ricevere un'adeguata informazione sui benefici, i potenziali effetti collaterali e le complicanze della terapia e, qualora si optasse per l'auto-somministrazione della terapia, pazienti e *caregiver* devono essere adeguatamente formati e la loro competenza verificata e documentata. È essenziale una comunicazione continua tra il *team* OPAT e gli altri professionisti coinvolti, in particolare il medico di medicina generale o lo specialista di riferimento del paziente, per la condivisione delle informazioni relative all'inizio, al completamento e alle eventuali complicanze della terapia. I pazienti sottoposti a trattamento superiore a una settimana devono essere rivalutati periodicamente, anche in vista di un possibile *switch* da terapia endovenosa a orale [11,17].

Indicatori di esito: valutare l'impatto clinico e microbiologico

Gli indicatori di esito rappresentano la dimensione più complessa e, al tempo stesso, più significativa della valutazione dei programmi di AMS; mirano, infatti, a quantificare l'impatto clinico, microbiologico ed economico delle strategie di *stewardship*. La loro costruzione richiede un'integrazione di dati clinici, microbiologici, epidemiologici e amministrativi e un'analisi longitudinale capace di distinguere tra correlazioni e nessi causali [6,11,16].

Gli *outcome* più comunemente utilizzati nella valutazione dei programmi AMS includono:

- Miglioramento degli esiti clinici e microbiologici, misurati attraverso tassi di mortalità associata ad infezioni gravi, durata media della degenza ospedaliera e tassi di riammissione correlata a infezioni [14,16,18].
- Riduzione del consumo totale di antibiotici, espresso in *Defined Daily Doses* (DDD) per 1000 giornate di degenza o per 1000 abitanti, con analisi stratificate per classi di antimicrobici a diverso spettro d'azione [19-21].
- Riduzione delle infezioni da *Clostridioides difficile* e delle resistenze antimicrobiche nei patogeni sentinella, come *Escherichia coli* resistente ai fluorochinoloni o *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi, o *Staphiloccocus aureus* resistente alla meticillina. Sono tutti indicatori chiave di pressione selettiva e diffusione di resistenze critiche, pertanto sono considerati un indicatore indiretto ma robusto di miglioramento dell'appropriatezza terapeutica e del contenimento del consumo di antibiotici ad ampio spettro [16,20,22].
- A questi si possono aggiungere indicatori economici, che comprendono la riduzione dei costi legati all'acquisto di antimicrobici, alla gestione delle infezioni correlate

all'assistenza e alle complicanze derivanti da trattamenti inappropriati [14,21,23].

Un aspetto cruciale è la contestualizzazione degli indicatori di esito rispetto al *setting* assistenziale. In ambiente ospedaliero, ad esempio, gli *outcome* devono tenere conto della complessità dei pazienti, della variabilità tra reparti e dell'impatto delle misure di controllo delle infezioni. L'interpretazione degli indicatori di esito deve quindi avvenire alla luce di fattori confondenti, come la severità dei casi, i cambiamenti organizzativi o gli andamenti stagionali. Quando ben calibrati, tali indicatori permettono di dimostrare che la riduzione dell'uso di antimicrobici può coesistere con il mantenimento o addirittura il miglioramento della sicurezza e della qualità delle cure.

Importanza degli indicatori in area di emergenza-urgenza

L'ambiente del Pronto Soccorso e delle aree critiche rappresenta uno dei contesti più complessi per l'applicazione dei programmi di AMS. L'elevato *turnover* dei pazienti, la necessità di decisioni terapeutiche rapide e spesso empiriche, la scarsità di dati microbiologici immediatamente disponibili e la pressione clinica tipica delle urgenze rendono difficile bilanciare tempestività e appropriatezza prescrittiva [24,25].

Le linee guida ESCMID 2024 sull'AMS nei contesti di emergenza-urgenza hanno identificato un set di indicatori di *performance* specifici per il Pronto Soccorso [9], volti a integrare la *stewardship* all'interno del percorso diagnostico-terapeutico del paziente acuto. Tra i principali si includono:

- Percentuale di pazienti con sospetta infezione sottoposti a emocoltura prima dell'inizio della terapia antibiotica, come misura di aderenza alle buone pratiche diagnostiche.
- Percentuale di prescrizioni rivalutate o sospese dopo la disponibilità dei risultati microbiologici o di ulteriori informazioni cliniche, indicatore chiave di *antibiotic time-out* e *de-escalation* terapeutica.
- Percentuale di utilizzo appropriato di antibiotici per infezioni respiratorie o urinarie non complicate, valutata secondo criteri di indicazione, spettro e durata.
- Presenza di un sistema strutturato di *follow-up* delle colture per i pazienti dimessi con esami microbiologici in corso, a garanzia della continuità assistenziale e della sicurezza post-dimissione.

L'implementazione di tali indicatori, come anche indicato nel PNCAR, consente di inserire la *stewardship* come parte integrante del percorso clinico dell'urgenza, favorendo la comunicazione tra medici d'emergenza, microbiologi e infettivologi [7]. L'obiettivo non è limitarsi al controllo prescrittivo, ma supportare decisioni diagnostiche e terapeutiche rapide basate su evidenze, con sistemi di *feedback* e *audit* periodici che consentano di monitorare *trend* di consumo, tassi di inappropriatezza e *outcome* clinici [9,26].

Diversi studi condotti hanno dimostrato che l'introduzione di strategie multidimensionali, basate su formazione continua, protocolli diagnostico-terapeutici standardizzati, rivalutazione precoce delle terapie empiriche e collaborazione strutturata con infettivologi e microbiologi, conduce a una riduzione significativa del consumo complessivo di antibiotici ad ampio spettro, in particolare carbapenemi e piperacillina/tazobactam, senza aumento della mortalità o dei tassi di riammissione [26,27].

Tali risultati mostrano che la *stewardship* in area di emergenza non solo è compatibile con le esigenze di rapidità decisionale, ma può migliorare la qualità e la sicurezza delle cure, promuovendo un uso più mirato degli antimicrobici e una migliore gestione delle infezioni acute.

L'integrazione di strumenti digitali di supporto clinico, l'analisi in tempo reale dei dati prescrittivi e microbiologici e la presenza di *team* AMS "on-call" contribuiscono ulteriormente a ottimizzare i percorsi terapeutici e a contenere la diffusione delle resistenze.

Il Pronto Soccorso rappresenta quindi un nodo strategico della rete di *stewardship*, in cui l'equilibrio tra tempestività e appropriatezza rappresenta una delle principali sfide per la sostenibilità dei programmi AMS e la tutela della salute pubblica.

Importanza dell'approccio multidisciplinare

L'approccio multidisciplinare rappresenta un pilastro essenziale dei programmi di AMS, poiché la gestione delle infezioni e delle resistenze antimicrobiche richiede la collaborazione strutturata di professionisti con competenze complementari [2,4,5]. Tale integrazione consente di garantire decisioni terapeutiche appropriate, tempestive e sostenibili, basate su evidenze scientifiche e dati aggiornati [3,6]. Pertanto non può esistere un'AMS che sia esclusivamente prescrittiva, ma che non tenga conto anche di un programma di *stewardship* diagnostica e di un programma strutturato di *infection control*.

Il *team* AMS deve includere almeno un infettivologo, un farmacista clinico e un microbiologo, con il contributo di epidemiologi, igienisti, infermieri e *leadership* ospedaliera (Figura 1) [4,5,10]. L'infettivologo è centrale nella valutazione clinica e nella revisione delle prescrizioni; il microbiologo interpreta i risultati di laboratorio e i profili di resistenza; il farmacista clinico supporta l'ottimizzazione posologica e la gestione delle interazioni farmacologiche, mentre la *leadership* ospedaliera garantisce risorse e integrazione con le politiche istituzionali [4,10].

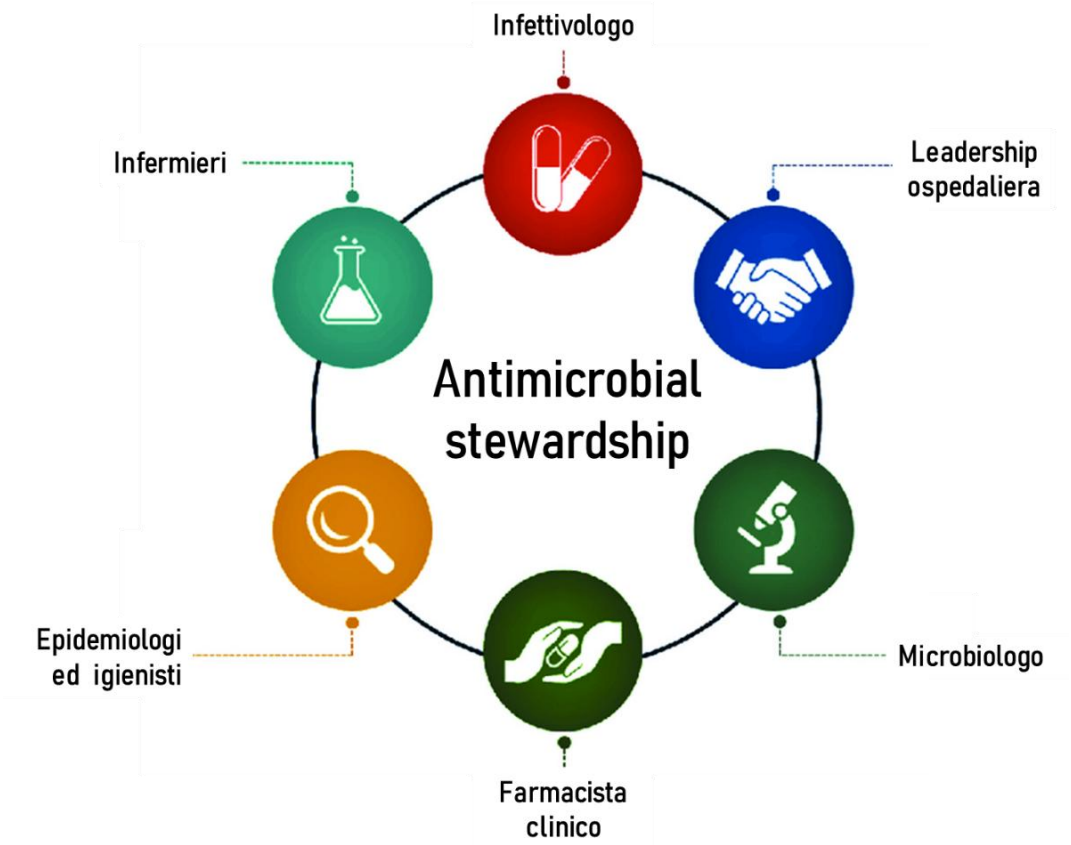


Figura 1. Gli attori dell'approccio multidisciplinare ai programmi di *antimicrobial stewardship*.

L'integrazione del *team* AMS con aree ad alta complessità, quali il pronto soccorso, la terapia intensiva e i reparti chirurgici, consente di estendere la *stewardship* lungo tutto il percorso assistenziale [9,26]. In tali contesti, la collaborazione tra professionisti favorisce la raccolta tempestiva di campioni microbiologici, la rivalutazione precoce delle terapie empiriche, il passaggio da terapia endovenosa a orale e la continuità assistenziale dopo la dimissione [11,17,24].

Implementazione, *feedback* e uso operativo degli indicatori

La misurazione degli indicatori di AMS non ha valore se non si traduce in azioni concrete di miglioramento continuo. Un sistema di indicatori efficace deve essere parte integrante di un ciclo di gestione dinamico, basato su tre fasi fondamentali: rilevazione, analisi e intervento [15,28]. Tali fasi sequenziali prevendono la raccolta sistematica e standardizzata di dati attraverso sistemi informativi integrati, interpretazione dei dati raccolti in relazione a *benchmark* locali o nazionali, e traduzione dei risultati analitici in azioni operative, quali *audit & feedback* ai prescrittori, attività formative, aggiornamento di linee guida o protocolli locali e introduzione di sistemi di *alert* clinici e decisionali integrati nei *software* di prescrizione [8,10,29]. Tale sistema deve inoltre coinvolgere tutti gli attori dell'AMS, dall'infettivologo, al microbiologo, al farmacista clinico, fino alla *leadership* ospedaliera, la cui partecipazione è essenziale per garantire il sostegno organizzativo, la disponibilità di risorse e l'integrazione della *stewardship* nelle strategie istituzionali dell'ospedale.

Nonostante la crescente diffusione di strumenti di monitoraggio, persistono barriere strutturali e culturali all'uso sistematico degli indicatori: la frammentazione dei flussi informativi, la scarsa interoperabilità tra piattaforme digitali, la limitata disponibilità di figure professionali con competenze analitiche e la diffusa percezione che la misurazione sia un adempimento più che un'opportunità. Superare questi ostacoli richiede investimenti in infrastrutture digitali, formazione e *governance*.

In Italia, diverse regioni hanno sviluppato negli anni piattaforme regionali integrate di sorveglianza e *stewardship*, in linea con il PNCAR 2022-2025 [30,31]. Tali piattaforme consentono a tutti gli attori coinvolti nei programmi di *stewardship* di accedere in tempo reale ai dati rilevanti, trasformando la semplice attività di rendicontazione in un vero e proprio strumento di *governance* e gestione clinica *real-time*. L'applicazione dei diversi indicatori diventa quindi parte integrante dei processi decisionali, favorendo trasparenza, responsabilità e sostenibilità a livello istituzionale.

Conclusioni

Gli indicatori di AMS rappresentano oggi uno strumento essenziale per tradurre i principi della *stewardship* in una pratica clinica misurabile, sostenibile e orientata alla qualità. La loro applicazione consente di passare da una semplice osservazione dei fenomeni a un processo dinamico di miglioramento continuo, in cui la *stewardship* diventa non soltanto un insieme di interventi tecnici, ma una vera funzione di *governance* clinica e organizzativa.

L'evoluzione verso sistemi di monitoraggio digitali ha trasformato gli indicatori da meri strumenti di rendicontazione a strumenti strategici di decisione e pianificazione, capaci di guidare scelte cliniche, gestionali e di politica sanitaria sull'uso degli antimicrobici. In questo contesto, il coinvolgimento attivo di tutti i professionisti, inclusa la *leadership* sanitaria, è fondamentale per integrare la *stewardship* nei processi di cura e nei programmi di sicurezza del paziente.

L'adozione di indicatori compositi e predittivi, insieme allo sviluppo di tecnologie basate su

intelligenza artificiale e analisi dei big data, aprirà la strada a una *stewardship* sempre più proattiva e personalizzata, in grado di anticipare i *trend* di resistenza e di ottimizzare le risorse terapeutiche. L'integrazione di dimensioni cliniche, microbiologiche, epidemiologiche ed economiche all'interno di un'unica architettura permetterà una valutazione tempestiva dei programmi di AMS, rafforzandone l'impatto sulla salute pubblica.

In prospettiva, il futuro della *stewardship* risiede nella misurazione intelligente, ossia in un approccio fondato su dati affidabili, trasparenza e collaborazione multidisciplinare, capace di coniugare efficacia clinica, sostenibilità e innovazione. In questa visione, l'uso appropriato degli indicatori diventa esso stesso un indicatore di qualità del sistema sanitario, consolidando la *stewardship* come pilastro indispensabile per la tutela della salute e la resilienza delle cure.

Conflitto di interessi

GT ha ricevuto compensi da Shionogi, Angelini e Menarini per attività educazionali e ha partecipato a comitati scientifici promossi da Advanz, Pfizer e MSD. MF ha ricevuto *grant* non condizionati da MSD e compensi o finanziamenti da Angelini, Shionogi, Pfizer, Menarini, Gilead, Thermo Fisher e Nordic Pharma. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Bibliografia

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226
2. Barlam TF, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016 May 15;62(10):e51-77.
3. Dyar OJ, et al. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect. 2017 Nov;23(11):793-798.
4. Dellit TH, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007 Jan 15;44(2):159-77.
5. Howard P, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. J Antimicrob Chemother. 2015 Apr;70(4):1245-55.
6. O'Riordan F, et al. Quality indicators for hospital antimicrobial stewardship programmes: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 2021 May 12;76(6):1406-1419.
7. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022–2025. Roma: Ministero della Salute; 2022. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/portale/antimicrobicoResistenza/ (accesso 20 novembre 2025).
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption and resistance in Europe 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
9. Schoffelen T, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for antimicrobial stewardship in emergency departments (endorsed by European association of hospital pharmacists). Clin Microbiol Infect. 2024 Nov;30(11):1384-1407.
10. Pulcini C, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. Clin Microbiol Infect. 2019 Jan;25(1):20-25.
11. Stemkens R, et al. How to use quality indicators for antimicrobial stewardship in your hospital: a practical example on outpatient parenteral antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect. 2023 Feb;29(2):182-187.
12. Le Maréchal M, et al. Quality indicators assessing antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. J Antimicrob Chemother. 2018 Jun 1;73(suppl_6):vi40-vi49.
13. World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Disponibile online: https://www.who.int/publications/i/item/9789241515481.
14. Schuts EC, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):847-856. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):768.

15. Sahota RS, et al. Increasing the documentation of 48-hour antimicrobial reviews. BMJ Open Qual. 2020 Feb;9(1):e000805.
16. Monnier AA, et al. Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. J Antimicrob Chemother. 2018 Jun 1;73(suppl_6):vi30-vi39.
17. Chapman ALN, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy: updated recommendations from the UK. J Antimicrob Chemother. 2019 Nov 1;74(11):3125-3127.
18. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):638-56.
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2018.
20. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. Curr Treat Options Infect Dis. 2014;6(2):101-112.
21. Huang LJ, et al. The impact of antimicrobial stewardship program designed to shorten antibiotics use on the incidence of resistant bacterial infections and mortality. Sci Rep. 2022 Jan 18;12(1):913.
22. Baur D, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2017 Sep;17(9):990-1001.
23. Dik JW, et al Financial evaluations of antibiotic stewardship programs-a systematic review. Front Microbiol. 2015 Apr 16;6:317.
24. Pulia M, et al. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. Emerg Med Clin North Am. 2018 Nov;36(4):853-872..
25. Bishop BM. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department: Challenges, Opportunities, and a Call to Action for Pharmacists. J Pharm Pract. 2016 Dec;29(6):556-563.
26. Guisado-Gil AB, et al. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department Observation Unit: Definition of a New Indicator and Evaluation of Antimicrobial Use and Clinical Outcomes. Antibiotics (Basel). 2024 Apr 12;13(4):356.
27. Savoldi A, et al. Impact of implementing a non-restrictive antibiotic stewardship program in an emergency department: A four-year quasi-experimental prospective study. Sci. Rep. 2020 May 18;10(1), 8194.
28. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs – 2023 Update. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2023.
29. WHO. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019.
30. Regione Siciliana. Sanità, nasce piattaforma digitale per uso responsabile degli antibiotici in ospedale. Disponibile online: https://www.regione.sicilia.it/la-regione-informa/sanita-nasce-piattaforma-digitale-uso-responsabile-antibiotici-ospedale (accesso 20 novembre 2025).
31. Regione Emilia-Romagna. Piattaforma PrCAR. Disponibile online: https://assr.regione.emilia-romagna.it/antibioticoresistenza-infezioni/prcar/piattaforma (accesso 20 novembre 2025).

La sinergia tra *infection prevention and control* e *antimicrobial stewardship*

Raffaella Coppola[1] e Massimo Sartelli[2]

[1] *U.O.S. Laboratorio Analisi, Ospedale "F. Veneziale", Isernia, Italia.*

[2] *U.O. Chirurgia Generale, Ospedale di Macerata, Macerata, Italia.*

Introduzione

La resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta oggi una delle minacce più critiche e pressanti per la salute pubblica mondiale [1]. Il fenomeno, alimentato dall'aumento delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria (*healthcare-associated infection*, HAI) e dall'uso eccessivo o inappropriato degli antimicrobici, ha assunto una dimensione globale tanto da essere definito una "pandemia silenziosa". La sua diffusione è progressiva, spesso non immediatamente percepibile, ma i suoi effetti possono essere devastanti, mortalità crescente, degenze ospedaliere prolungate, incremento dei costi sanitari e riduzione dell'efficacia delle opzioni terapeutiche disponibili. Questo scenario richiede un approccio strategico e integrato, capace di combinare prevenzione, gestione clinica e monitoraggio continuo. In questo contesto, i programmi di prevenzione e controllo delle infezioni (*infection prevention and control*, IPC) e di gestione degli antibiotici (*antimicrobial stewardship*, AS) emergono come pilastri fondamentali, non solo per la loro efficacia singola, ma soprattutto per il potenziale sinergico che la loro integrazione può generare.

L'IPC è un insieme di interventi e strategie finalizzati a prevenire e contenere la diffusione delle infezioni sia nelle strutture sanitarie sia nella comunità [2]. Rappresenta una componente essenziale della sicurezza sanitaria, perché contribuisce a limitare la trasmissione dei patogeni, protegge i pazienti e gli operatori riduce i costi e le complicazioni legate alle infezioni. L'igiene delle mani rappresenta il punto cardine, essenziale per prevenire il contatto e la trasmissione di agenti patogeni, insieme all'uso appropriato dei dispositivi di protezione individuale, quali guanti, mascherine e camici. La pulizia e la disinfezione di strumenti, ambienti e superfici, l'isolamento dei pazienti colonizzati e infetti e la gestione sicura dei rifiuti sanitari rappresentano ulteriori misure essenziali. A queste si aggiungono le vaccinazioni e altre forme di profilassi per prevenire malattie trasmissibili, mentre la formazione continua del personale e la sorveglianza epidemiologica strutturata e costante delle infezioni

garantiscono l'efficacia e l'aggiornamento delle pratiche di controllo. Insieme, queste componenti formano un sistema coerente volto a mantenere la sicurezza sanitaria e a limitare il rischio di trasmissione delle infezioni.

L'AS è un insieme di interventi multifattoriali destinati a garantire un uso responsabile, appropriato e basato sulle evidenze degli antimicrobici [3]. L'obiettivo principale è ottimizzare la terapia antimicrobica, assicurando la somministrazione del farmaco giusto, alla dose corretta, per la durata adeguata e alla persona giusta, riducendo al minimo gli effetti collaterali e la comparsa di resistenze agli antibiotici. L'AS migliora gli esiti clinici, riduce effetti avversi e costi e limita la pressione selettiva che conduce allo sviluppo di ceppi resistenti. Una *stewardship* efficace include *audit* prescrittivi, revisione delle terapie empiriche alla luce dei risultati microbiologici, *de-escalation, early switch*, monitoraggio dei consumi e formazione.

La sinergia tra *Infection Prevention and Control* e *Antimicrobial Stewardship*

Tradizionalmente, IPC e AS sono stati sviluppati come percorsi distinti. Il primo è concentrato sulla prevenzione delle infezioni e sulla riduzione della trasmissione dei patogeni [2], il secondo è focalizzato sull'uso appropriato degli antimicrobici [3]. Tuttavia, entrambi condividono principi, strumenti e finalità comuni, quali migliorare la sicurezza del paziente, ridurre la diffusione dei microrganismi resistenti, ottimizzare le risorse e rafforzare la qualità complessiva dell'assistenza sanitaria [4]. La loro integrazione rappresenta una strategia non solo auspicabile [5], ma necessaria, soprattutto nei contesti a risorse limitate, dove la carenza di personale e infrastrutture rende complessa la gestione di programmi separati con pari efficacia.

Il principio alla base della sinergia tra IPC e AS risiede nel fatto che prevenire le infezioni e utilizzare gli antimicrobici in modo appropriato sono strategie complementari. Le misure di prevenzione riducono l'incidenza delle infezioni, limitando il ricorso agli antibiotici, mentre un utilizzo appropriato degli antimicrobici riduce la pressione selettiva che favorisce l'emergere e la diffusione di ceppi resistenti. In questo modo, IPC e AS si alimentano reciprocamente, generando un circolo virtuoso che riduce il rischio complessivo di diffusione di microrganismi multiresistenti all'interno delle strutture sanitarie.

La sorveglianza rappresenta uno degli strumenti più rilevanti di questa integrazione [6]. L'IPC richiede il monitoraggio costante dei tassi di HAI, la rilevazione tempestiva di focolai, la sorveglianza dei patogeni sentinella e la valutazione dell'aderenza alle pratiche assistenziali standard. Parallelamente, l'AS si focalizza sul monitoraggio dell'uso degli antimicrobici, sull'appropriatezza delle prescrizioni, sui profili di sensibilità dei microrganismi e sull'efficacia degli interventi di *stewardship*. Integrare queste due forme di sorveglianza consente una visione completa della situazione infettivologica di un ospedale: è possibile correlare l'aumento dei consumi degli antibiotici con la comparsa di resistenze, individuare *cluster* di patogeni multiresistenti legati a specifici reparti o procedure e intervenire in maniera mirata. La disponibilità di sistemi digitali avanzati e di *dashboard* integrate rende oggi possibile una sorveglianza in tempo reale, migliorando la rapidità e la precisione delle decisioni cliniche e gestionali.

Gli *audit* e il *feedback* [7] costituiscono un altro punto di convergenza. L'IPC utilizza gli *audit* per valutare l'aderenza a pratiche di prevenzione, mentre L'AS utilizza *audit* simili per verificare l'appropriatezza delle prescrizioni antibiotiche, la scelta empirica iniziale, la durata delle terapie e la revisione dei trattamenti alla luce dei risultati microbiologici. Quando questi *audit* vengono condotti separatamente, possono generare duplicazioni, aumentare il carico di lavoro per gli operatori e trasmettere messaggi potenzialmente discordanti. Un *audit* integrato, consente invece una valutazione simultanea delle pratiche preventive terapeutiche,

fornendo un quadro unitario e coerente del caso clinico. In pratica, un *team* di sorveglianza con competenze interdisciplinari può valutare simultaneamente il corretto uso degli antibiotici e l'aderenza alle pratiche di prevenzione, riducendo sprechi di risorse e aumentando la qualità complessiva dell'intervento.

La formazione costituisce un ulteriore ambito di integrazione. Entrambi i programmi richiedono competenze comuni in microbiologia, farmacologia, gestione dei focolai, profilassi chirurgica e interpretazione degli antibiogrammi. Integrare i percorsi formativi consente di ottimizzare il tempo degli operatori, trasmettere messaggi coerenti e rafforzare la cultura organizzativa della sicurezza del paziente. Un'educazione congiunta permette inoltre di sviluppare competenze trasversali, migliorando la collaborazione tra professionisti di discipline diverse, creando un approccio più olistico alla gestione del paziente.

La condivisione del personale rappresenta un vantaggio concreto e particolarmente rilevante nei contesti a risorse limitate. Infettivologi, microbiologi clinici, farmacisti ospedalieri, infermieri esperti in IPC e data manager possono lavorare in *team* integrati, coinvolgendo attivamente gli operatori in prima linea. Nei contesti a risorse limitate, questa condivisione diventa essenziale: spesso non è possibile mantenere due programmi separati con personale dedicato. Un unico *team* multidisciplinare può coordinare sorveglianza, *audit* e formazione, raccogliendo dati su patogeni, resistenze e consumo di antibiotici, e razionalizzando i costi legati a sistemi informativi, piattaforme di monitoraggio e strumenti digitali.

L'integrazione tra IPC e AS si manifesta in modo tangibile nella pratica clinica quotidiana. La prevenzione delle infezioni richiede *standard* elevati di cura, dall'igiene delle mani alla gestione dei dispositivi invasivi, fino all'adozione di misure di isolamento. L'AS interviene nella scelta empirica degli antibiotici, nella revisione delle terapie alla luce dei risultati microbiologici e nella definizione della durata appropriata dei trattamenti. Questo approccio trasforma la gestione clinica da una serie di interventi separati in un percorso lineare e coerente, ottimizzando la sicurezza e l'efficacia della cura.

Nei contesti a limitate risorse, la sinergia tra IPC e AS non è semplicemente un vantaggio, ma una necessità. La carenza di personale, la disponibilità instabile di forniture, l'accesso limitato ai dati e le infrastrutture sanitarie fragili impongono un approccio integrato per massimizzare l'efficacia degli interventi. In tali ambienti, un unico *audit* può valutare contemporaneamente la gestione dei dispositivi invasivi e l'appropriatezza della terapia antibiotica, mentre una sessione formativa può affrontare in maniera simultanea la prevenzione delle infezioni e la *stewardship* terapeutica, generando un effetto moltiplicatore sull'organizzazione.

Le tecnologie digitali [8] svolgono un ruolo fondamentale nel supportare questa integrazione. *Dashboard* avanzati consentono di monitorare contemporaneamente tassi di infezione, consumo di antibiotici, resistenze e comportamenti prescrittivi. Sistemi di allerta precoce possono identificare *cluster* di patogeni multiresistenti legati a un uso eccessivo di determinati antimicrobici, mentre strumenti informatici facilitano *audit* integrati, automatizzano l'analisi dei dati e producono *report* rapidi e precisi. L'intelligenza artificiale e i modelli predittivi, permettono di individuare pazienti a rischio di HAI o di fallimento terapeutico, consentendo interventi mirati e tempestivi. L'integrazione digitale riduce i tempi di risposta, migliora la comunicazione tra *team* IPC e AS e aumenta l'efficacia complessiva delle misure preventive e terapeutiche.

Affinché la sinergia sia realmente efficace, è necessario sviluppare una *governance* comune. Una *leadership* condivisa può definire obiettivi comuni, monitorare indicatori integrati e garantire continuità agli interventi. Riunioni interdisciplinari, protocolli congiunti e comunicazione trasparente consolidano la cultura organizzativa e favoriscono un approccio sistemico alla resistenza antimicrobica. Quando IPC e AS operano come un'unica entità, aumentano significativamente l'adesione degli

operatori, la coerenza delle pratiche e la capacità del sistema di reagire rapidamente a emergenze o criticità.

L'integrazione tra IPC e AS non solo migliora la gestione clinica dei pazienti, ma genera anche benefici economici e organizzativi rilevanti. La riduzione delle infezioni e dell'uso inappropriato degli antimicrobici comporta minori costi diretti legati ai trattamenti, alle degenze prolungate e alle complicanze, e riduce i costi indiretti associati alla perdita di produttività e alla pressione sui sistemi sanitari. Nei contesti con risorse limitate, l'efficientamento derivante da una gestione integrata permette di concentrare le risorse sugli interventi più efficaci, riducendo duplicazioni e ottimizzando l'impatto complessivo.

Conclusioni

La sinergia tra IPC e AS rappresenta una strategia imprescindibile per affrontare la resistenza antimicrobica, migliorare la sicurezza dei pazienti e garantire la sostenibilità dei sistemi sanitari. Integrando sorveglianza, *audit*, *feedback*, formazione, *governance* e tecnologie digitali, è possibile costruire un approccio sistemico e coordinato capace di bilanciare esigenze preventive e terapeutiche. Nei contesti a risorse limitate, tale integrazione diventa fondamentale per ridurre inefficienze, carichi di lavoro e rafforzare la resilienza dell'intero sistema. Combinare prevenzione delle infezioni e *stewardship* antimicrobica significa quindi non solo rispondere all'emergenza dell'AMR, ma sviluppare un modello di assistenza più sicuro, sostenibile e pronto a fronteggiare le sfide emergenti della medicina futura.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629-655
2. Hwang S, et al. Core Elements for Successful Implementation of Antimicrobial Stewardship Programs. Infect Chemother. 2021 Sep;53(3):421-435.
3. Storr J, et al. WHO Guidelines Development Group. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. Antimicrob Resist Infect Control 2017;6:6.
4. Sartelli M, et al. It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: a worldwide cross sectional survey. World J Emerg Surg. 2022;17:17.
5. Abbas S, et al. The challenges of implementing infection prevention and antimicrobial stewardship programs in resource-constrained settings. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2024;4:e45.
6. Adlassnig KP, et al. Healthcare-associated infection surveillance and bedside alerts. Stud Health Technol Inform. 2014;198:71-8.
7. Soma M, et al. Resources needed by critical access hospitals to address identified infection prevention and control program gaps. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2024 Mar 15;4(1):e34.
8. Denkel LA, et al; PRAISE SSI working group. Automated surveillance for surgical site infections (SSI) in hospitals and surveillance networks-expert perspectives for implementation. Antimicrob Resist Infect Control. 2024 Dec 23;13(1):155.

Il controllo della fonte di infezione

Federico Coccolini[1], Giuseppe Zocco[1] e Camilla Cremonini[1]

[1] *Dipartimento di Chirurgia Generale, d'Emergenza e Traumatologica, Ospedale Universitario di Pisa, Pisa, Italia.*

Introduzione

Il controllo della fonte di infezione (*source control*, SC) si riferisce a qualsiasi intervento volto a identificare ed eliminare, o quantomeno contenere, la sorgente infettiva e a ristabilire l'equilibrio omeostatico dell'organismo [1]. In associazione con una terapia antibiotica mirata di durata variabile, il SC rappresenta un elemento cardine nella gestione delle infezioni intra-addominali (IAI) [2]. Oggi, il concetto di SC ha superato i confini della sola chirurgia, assumendo una natura intrinsecamente multidisciplinare e multimodale. Esso comprende infatti un insieme di interventi chirurgici e non invasivi, terapie antibiotiche e strategie di supporto delle funzioni vitali, volte anche all'eliminazione di batteri, mediatori infiammatori e metaboliti tossici circolanti. Di conseguenza, è opportuno distinguere tra *source control* anatomico e *source control* fisiologico. La comprensione sempre più approfondita della sepsi – dalle basi fisiopatologiche agli effetti sistemici e al ruolo del microbioma – impone una ridefinizione del concetto di SC. Questo deve includere non solo il controllo diretto della fonte infettiva, ma anche la valutazione dello stato clinico del paziente, delle comorbidità, dei patogeni coinvolti e del contesto ambientale.

L'obiettivo principale del SC resta comunque il drenaggio o la rimozione del materiale infetto, al fine di interrompere la contaminazione e limitare la diffusione del processo patologico e dei suoi effetti sistemici [3]. Inoltre, il SC mira a ridurre la produzione e la circolazione dei mediatori sistemici dell'infiammazione, delle tossine batteriche e dei metaboliti tossici, che possono compromettere il microbioma e favorire l'instaurarsi di disfunzioni multiorgano potenzialmente fatali. Nonostante l'evoluzione del concetto e delle tecniche disponibili, mancano ancora definizioni universalmente accettate riguardo al tipo di intervento, al grado di adeguatezza e al *timing* ottimale del SC [1].

Va infine ricordato che solo alcune infezioni sono suscettibili di un controllo diretto della fonte: tra queste, le infezioni intra-addominali, dei tessuti molli e, in alcuni casi, del torace, che possono essere trattate chirurgicamente o mediante drenaggio percutaneo.

Stratificazione dei pazienti

L'adeguatezza del *source control* deve essere valutata in relazione alle condizioni fisiologiche del paziente, alla sua anamnesi e alle terapie farmacologiche in corso. Inoltre, la sede dell'infezione e la sua severità clinica costituiscono variabili dinamiche che influenzano in modo determinante la strategia terapeutica.

Pur nel rispetto dei principi generali di gestione delle infezioni, il SC richiede un approccio individualizzato, calibrato sulle caratteristiche specifiche del singolo paziente.

La valutazione iniziale riveste un ruolo cruciale e deve considerare in maniera sistematica i seguenti aspetti fondamentali:

- condizioni fisiologiche generali;
- presenza di comorbidità;
- terapie in corso, con particolare attenzione ai farmaci immunosoppressori;
- stato immunologico;
- sede presunta o confermata dell'infezione.

Tra gli strumenti di supporto alla stratificazione, il *WSES Sepsis Severity Score* [4] si distingue per la sua semplicità di applicazione e per la specificità nei confronti delle IAI. Questo punteggio integra parametri clinici rilevati al momento dell'ammissione, il contesto di acquisizione dell'infezione, la sua origine anatomica, il tempo intercorso fino al controllo della fonte e diversi fattori di rischio — tra cui età superiore a 70 anni, terapia cronica con glucocorticoidi, trattamento immunosoppressivo, chemioterapia, patologie linfoproliferative e infezioni virali.

Il *WSES Sepsis Severity Score* rappresenta pertanto un valido strumento per modulare l'intensità e la tempistica del SC, in particolare nei pazienti ad alto rischio, mostrando un'elevata correlazione con gli *outcome* clinici [4] (Tabella 1).

Tabella 1. *WSES sepsis severity score* per pazienti con infezioni intraddominali complicate (Range: 0–18) (adattata da: Sartelli M, *et al. World J Emerg Surg.* 2015;10:61 [4]).

Parametro	***Score***
Condizioni cliniche al ricovero	
• Sepsi severa (disfunzione d'organo acuta) al ricovero.	3 *score*
• Shock settico (insufficienza circolatoria acuta caratterizzata da ipotensione arteriosa persistente. Richiede sempre l'uso di agenti vasopressori) al momento del ricovero.	5 *score*
Setting di acquisizione	
• Infezione associate all'assistenza	2 *score*
Origine dell'infezione intraaddominale	
• Peritonite perforante non diverticolare del colon.	2 *score*
• Peritonite da perforazione dell'intestino tenue.	3 *score*
• Peritonite diverticolare diffusa.	2 *score*
• Peritonite diffusa post-operatoria.	2 *score*
Ritardo nel *source control*	
• Intervento iniziale ritardato (Durata preoperatoria della peritonite [localizzata o diffusa] >24 ore).	3 *score*
Fattori di rischio	
• Età >70 anni.	2 *score*
• Immunosoppressione (glucocorticoidi cronici, agenti immunosoppressori, chemioterapia, malattie linfatiche, virus).	3 *score*

Stratificazione dei pazienti

In base alle condizioni cliniche generali, allo stato immunitario e alla presenza di comorbidità, è possibile distinguere tre principali categorie di pazienti [5].

- *Classe A*: comprende pazienti in buone condizioni generali, privi di comorbidità rilevanti o affetti da patologie croniche ben controllate, con stato immunologico integro, nei quali l'infezione rappresenta la problematica principale.

- Classe B: include pazienti portatori di comorbidità significative e/o con moderata compromissione della funzione immunitaria. Questi soggetti risultano clinicamente stabili al momento della valutazione, ma l'infezione può determinare un peggioramento sostanziale della prognosi.

- Classe C: comprende pazienti affetti da comorbidità severe in stadio avanzato e/o con marcata immunodepressione, nei quali l'infezione si innesta su una condizione di grave compromissione sistemica, contribuendo a un ulteriore deterioramento dello stato clinico complessivo.

Il termine paziente ad alto rischio viene comunemente utilizzato per descrivere individui con una probabilità significativamente aumentata di fallimento terapeutico e di mortalità. Nei pazienti immunocompromessi o immunodepressi [6,7], così come nei pazienti ad alto rischio, la valutazione clinica deve essere condotta nell'ambito di un approccio multidisciplinare che coinvolga, oltre al chirurgo, il medico d'urgenza, l'anestesista e l'infettivologo, con l'eventuale partecipazione di altri specialisti in base alle specifiche condizioni del caso.

Completata la valutazione multidisciplinare, la decisione finale in merito alla procedura più appropriata per il SC dell'infezione spetta al chirurgo, il quale deve integrare le informazioni cliniche, laboratoristiche e radiologiche per definire la strategia terapeutica più efficace e sicura.

Tempistiche e priorità del *source control*

Il *source control* deve essere eseguito nel più breve tempo possibile, in particolare nei pazienti critici; tuttavia, non esiste ancora un consenso condiviso riguardo alle tempistiche ottimali [1]. Considerata la necessità di un approccio individualizzato, le evidenze disponibili non possono essere applicate in modo uniforme a tutti i pazienti. Sebbene numerosi studi abbiano affrontato il tema, manca tuttora una standardizzazione universalmente accettata delle tempistiche del SC.

È stato proposto di procedere con l'intervento di SC immediatamente o nel più breve tempo possibile nei pazienti con infezioni intra-addominali (IAI) gravi, mentre nei soggetti privi di segni sistemici di infezione si raccomanda l'esecuzione entro 7–24 ore dalla diagnosi [2].

Le linee guida della *Surgical Infection Society* (2017) raccomandano di eseguire il SC entro 24 ore dall'identificazione dell'infezione intra-addominale, salvo nei casi in cui le condizioni cliniche suggeriscano un approccio conservativo o un rinvio programmato. Nei casi di sepsi severa o shock settico, l'intervento deve essere ulteriormente anticipato [8]. Analogamente, le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* per la gestione della sepsi e dello shock settico raccomandano di identificare tempestivamente la fonte dell'infezione e il sito anatomico coinvolto, avviando la procedura di SC non appena stabilita la diagnosi, in accordo con le necessità cliniche e le possibilità logistiche [1].

Le precedenti ipotesi, sostenute da alcuni autori, secondo cui un ritardo mirato del trattamento potesse migliorare gli esiti consentendo una fase iniziale di rianimazione e ottimizzazione emodinamica, sono state definitivamente superate [9–11]. Studi recenti su perforazioni gastrointestinali hanno evidenziato che anche un ritardo di 3–6 ore nell'intervento può associarsi a un aumento significativo della mortalità [1,12–14].

Boyd-Carsan *et al.* [15] hanno inoltre dimostrato che ogni ora di ritardo nel SC chirurgico nei pazienti critici comporta un incremento

della mortalità del 6%, con un rischio relativo di morte del 18% superiore nei pazienti trattati dopo la prima ora rispetto a quelli trattati immediatamente.

Il livello di urgenza del SC è determinato da tre principali fattori:

1. Sede anatomica dell'infezione e sua estensione (localizzata *vs.* diffusa).
2. Velocità di progressione del processo infettivo.
3. Condizioni fisiologiche e stabilità emodinamica del paziente.

Sulla base di tali parametri, si distinguono tre principali categorie di tempistica [5]:

- Controllo della fonte in emergenza: indicato nei pazienti ad alto rischio di mortalità, con gravi alterazioni fisiologiche correlate all'infezione. Il trattamento deve essere avviato immediatamente, appena sussista un fondato sospetto clinico o una conferma diagnostica dell'infezione e della sua localizzazione.
- Controllo della fonte in urgenza: applicabile nei pazienti stabili nei quali il SC è essenziale ma non immediatamente salvavita. L'intervento può essere posticipato di 1–24 ore per consentire l'ottimizzazione preoperatoria.
- Controllo della fonte posticipato: appropriato nei casi in cui sia ragionevole attendere una più chiara definizione del processo infettivo prima di intervenire.

Ogni procedura successiva alla prima deve essere pianificata al momento dell'intervento iniziale o definita in base all'evoluzione clinica, agli esami di laboratorio e agli accertamenti radiologici (relaparotomia *on-demand*).

L'alternativa, rappresentata dalle relaparotomie programmate (relaparotomia programmata), può favorire un'identificazione precoce di complicanze, ma comporta un rischio maggiore di morbidità correlata al numero elevato di interventi non necessari [1,16]. Inoltre, il trauma chirurgico ripetuto e il lavaggio peritoneale associato alle relaparotomie programmate inducono un incremento significativo dei mediatori pro-infiammatori sistemici, in particolare dell'interleuchina-8, con potenziali effetti deleteri [16,17].

Uno studio randomizzato del 2007 ha dimostrato che la strategia *on-demand* garantisce esiti migliori rispetto alle relaparotomia programmata, con una significativa riduzione della degenza in terapia intensiva e della durata complessiva del ricovero (p = 0.0001), senza differenze in termini di mortalità o complicanze infettive [16,18]. Nonostante tali evidenze, la strategia delle relaparotomie pianificate è ancora frequentemente utilizzata. Le evidenze attuali identificano la strategia on-demand, basata su un'attenta sorveglianza clinica, come *gold standard* [8].

Adeguatezza del *source control*

Ad oggi non esiste una definizione universalmente accettata di adeguatezza del SC. Si tratta infatti di un concetto ampio e multidimensionale, che integra variabili anatomiche e fisiologiche: rapida identificazione della fonte infettiva e del possibile patogeno, rimozione o drenaggio della sorgente, risoluzione del focolaio, adeguata terapia antimicrobica, supporto delle funzioni vitali ed eliminazione dei mediatori infiammatori e delle tossine circolanti [5].

Un SC efficace, sia da un punto di vista anatomico che fisiologico, deve comprendere un insieme coordinato di interventi:

- terapia antibiotica e anti-infettiva mirata;
- chirurgia e/o procedure radiologiche o mini-invasive;
- supporto fisiologico volto al ripristino dell'omeostasi e alla riduzione del carico infiammatorio [5].

Il trattamento deve essere adattato alla patologia e alle condizioni del paziente. Nelle forme non complicate, il controllo chirurgico della fonte associato a una terapia antibiotica breve (≤24 ore) è generalmente sufficiente. Nei casi complessi o critici può rendersi necessario

prolungare la terapia antibiotica e adottare interventi di supporto emodinamico e metabolico. Nei casi di infezione intra-addominale grave o nei pazienti in condizioni critiche, il trattamento chirurgico può richiedere esplorazioni ripetute fino alla completa risoluzione dell'infezione [5].

Quando la fonte infettiva non può essere completamente controllata durante l'intervento iniziale o le condizioni del paziente sono instabili, può essere indicata una strategia di *damage control*, con chiusura temporanea dell'addome mediante terapia a pressione negativa (NPT) [1]. Tale approccio è raccomandato in presenza di rischio di sindrome compartimentale addominale, inadeguato controllo della fonte o sospetta ischemia intestinale, che richiedono una rivalutazione precoce [8].

L'utilizzo dell'addome aperto nelle sepsi addominali rimane oggetto di dibattito. Il *trial* COOL, attualmente in corso, mira a valutare l'impatto di questa strategia nel trattamento delle peritoniti severe [19,20].

Infine, l'adeguatezza del SC deve essere valutata anche in relazione al contesto ospedaliero, alle risorse tecnologiche disponibili e all'esperienza dell'*équipe* chirurgica e multidisciplinare [2,5].

Conclusioni

Il controllo della fonte di infezione è ormai da considerarsi una componente della terapia che ha superato i confini della sola chirurgia, assumendo una natura intrinsecamente multidisciplinare e multimodale. È opportuno distinguere tra *source control* anatomico e *source control* fisiologico.

Il trattamento deve essere personalizzato in base alla sede dell'infezione e alle condizioni cliniche del paziente. Nella maggior parte delle infezioni intra-addominali non complicate, un intervento di SC associato a una terapia antibiotica empirica a largo spettro di breve durata risulta generalmente sufficiente. Tuttavia, nei casi più severi, può rendersi necessario prolungare la terapia antibiotica e fornire un supporto alle funzioni vitali, oltre a programmare eventuali ulteriori procedure di controllo della fonte.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Sartelli M, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. World J Emerg. Surg. 2021;16:49
2. Schena CA, et al. Antimicrobial Challenge in Acute Care Surgery. Antibiotics. 2022;11(10):1315
3. Marshall JC, et al. Principles of source control in the management of sepsis. Crit Care Clin. 2009;25(4):753-68
4. Sartelli M, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). World J Emerg Surg 2015; 10:61
5. Coccolini F, et al. Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines. World J Emerg Surg. 2023; 18(1):41
6. Coccolini F, et al. Acute abdomen in the immunocompromised patient: WSES, SIS-E, WSIS, AAST, and GAIS guidelines. World J Emerg Surg 2021; 16(1):40
7. Coccolini F, et al. Surgical site infection prevention and management in immunocompromised patients: a systematic review of the literature. World J Emerg Surg 2021;16(1):33
8. Mazuski JE, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. Surg Infect. 2017;18(1):1-76
9. Sethi A, et al. Impact of Targeted Preoperative Optimization on Clinical Outcome in Emergency Abdominal Surgeries: A Prospective Randomized Trial. Anesth Essays Res. 2018; 12(1):149-154
10. Coccolini F, et al. Early goal-directed treatment versus standard care in management of early septic shock: Meta-analysis of randomized trials. J Trauma Acute Care Surg. 2016; 81(5):971-978
11. Azuhata T, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation

with associated septic shock. Crit Care 2014; 18(3):R87
12. Bloos F, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi- center study. Crit Care. 2014;18(2):R42
13. De Waele JJ. Early source control in sepsis. Langenbecks Arch Surg. 2010; 395(5):489–94
14. Hecker A, et al. The impact of early surgical intervention in free intestinal perforation: a time-to intervention pilot study. World J Emerg Surg 2015;10(1):54
15. Boyd-Carson H, et al. Delay in Source Control in Perforated Peptic Ulcer Leads to 6% Increased Risk of Death Per Hour: A Nationwide Cohort Study. World J Surg. 2020; 44(3):869-75
16. Van Ruler O, et al. Surgical treatment of secondary peritonitis: a continuing problem. Chirurg. 2017;88(Suppl 1):1-6
17. Zügel N, et al. Circulating mediators and organ function in patients undergoing planned relaparotomy vs conventional surgical therapy in severe secondary peritonitis. Arch Surg. 2002;137(5):590-9
18. van Ruler O, et al. Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. JAMA. 2007;298(8):865-72
19. Kirkpatrick AW, et al. Closed Or Open after Source Control Laparotomy for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis (the COOL trial): study protocol for a randomized controlled trial. World J Emerg Surg. 2018;13:26
20. Kirkpatrick AW, et al. The unrestricted global effort to complete the COOL trial. World J Emerg Surg. 2023;18(1):33.

L'*antimicrobial stewardship* in chirurgia

Massimo Sartelli[1]

[1] *U.O. Chirurgia Generale, Ospedale di Macerata, Macerata, Italia.*

Introduzione

Sin dalla scoperta della penicillina alla fine degli anni Venti, gli antibiotici hanno profondamente trasformato la medicina moderna, rivoluzionando la gestione delle infezioni e rendendo più sicure le procedure chirurgiche. La possibilità di prevenire o trattare efficacemente le infezioni ha consentito di ampliare i limiti della chirurgia, introducendo interventi sempre più complessi e sicuri.

Tuttavia, a quasi un secolo di distanza, l'uso eccessivo o inappropriato di questi farmaci rappresenta una delle principali sfide sanitarie globali. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera oggi la resistenza antimicrobica (*Antimicrobial Resistance*, AMR) una delle più gravi minacce per la salute pubblica del XXI secolo, con proiezioni che stimano milioni di decessi annui entro il 2050 se non si adotteranno misure correttive efficaci.

Nel contesto chirurgico, gli antibiotici rivestono un duplice ruolo: sono impiegati sia a fini profilattici, per prevenire le infezioni del sito chirurgico (*Surgical Site Infections*, SSI), sia terapeutici, per il trattamento delle infezioni già in atto. In entrambi i casi, l'appropriatezza della prescrizione è essenziale. Una profilassi non necessaria o prolungata, così come una terapia empirica inadeguata o prolungata oltre il necessario, non solo espone i pazienti a rischi di effetti collaterali, ma contribuisce anche alla selezione di microrganismi resistenti.

Pertanto, l'ottimizzazione dell'uso degli antibiotici in chirurgia rappresenta oggi una componente imprescindibile della sicurezza del paziente e della qualità dell'assistenza sanitaria.

L'approccio multimodale alla prevenzione e al controllo delle infezioni

Le strategie volte a migliorare l'uso degli antibiotici in chirurgia devono necessariamente basarsi su un approccio integrato e multimodale, che ponga al centro la prevenzione delle infezioni [1].

I programmi di prevenzione e controllo delle infezioni (*Infection Prevention and Control*, IPC) costituiscono un elemento essenziale dei moderni sistemi sanitari. Essi mirano a ridurre l'incidenza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), che rappresentano una causa rilevante di morbilità e mortalità ospedaliera. I pazienti affetti da ICA necessitano frequentemente di

ulteriori procedure diagnostiche e di terapie antibiotiche di secondo livello.

In ambito chirurgico, le ICA assumono particolare rilevanza. Infatti, pazienti sottoposti a intervento presentano una maggiore suscettibilità alle infezioni, dovuta alla violazione delle barriere anatomiche e alla complessità delle procedure invasive [1]. Le SSI sono le complicanze infettive più comuni e rappresentano un importante indicatore della qualità delle cure. Le SSI possono comportare la necessità di reinterventi, prolungamento della degenza, aumento dei costi e peggioramento degli esiti funzionali.

Negli ultimi anni, sono state pubblicate numerose linee guida *evidence-based* per la prevenzione delle SSI in tutte le fasi del percorso chirurgico [2-8]. Queste raccomandazioni coprono diversi aspetti che vanno dalla preparazione preoperatoria del paziente (inclusa l'antisepsi cutanea, il controllo glicemico), alla corretta tecnica chirurgica e alla gestione postoperatoria. Nonostante ciò, diversi studi indicano che l'aderenza a tali raccomandazioni rimane sub-ottimale [9].

Oltre alle SSI, altre infezioni correlate all'assistenza, come le infezioni urinarie da catetere vescicale, le infezioni del flusso sanguigno da cateteri venosi centrali, le polmoniti ospedaliere e da ventilazione meccanica e le infezioni da *Clostridioides difficile*, costituiscono un ulteriore problema di sicurezza per i pazienti chirurgici [10,11]

Poiché una parte significativa di tali infezioni è prevenibile, la loro riduzione deve essere considerata un obiettivo prioritario per la sicurezza dei pazienti. Tra le misure preventive più efficaci, l'igiene delle mani rappresenta un punto cardine. Nonostante la sua efficacia sia universalmente riconosciuta e i costi di implementazione siano minimi, l'aderenza del personale sanitario rimane inaccettabilmente bassa in molti contesti. Questo dato riflette come anche le pratiche più semplici possano risultare difficili da mantenere senza un forte impegno istituzionale e culturale.

In chirurgia, l'uso appropriato degli antibiotici si colloca dunque all'interno di un sistema complesso di prevenzione che include la preparazione del paziente, l'asepsi intraoperatoria, la sterilità ambientale e la gestione ottimale dei dispositivi invasivi. Gli antibiotici non dovrebbero mai essere considerati un sostituto delle buone pratiche, ma piuttosto un loro complemento.

Profilassi antibiotica chirurgica: principi e criticità

La profilassi antibiotica chirurgica (APC) è una delle aree più studiate dell'*antibiotic stewardship*. Rappresenta circa il 15% dell'uso complessivo di antibiotici negli ospedali [12]. L'obiettivo dell'APC è prevenire le infezioni del sito chirurgico riducendo la contaminazione batterica durante l'intervento. Essa è raccomandata per gli interventi puliti-contaminati, per quelli con elevato rischio di SSI o per procedure pulite in cui un'infezione, anche rara, avrebbe gravi conseguenze — come nel caso degli impianti protesici.

Tuttavia, è essenziale ricordare che gli antibiotici da soli non possono prevenire le SSI e devono essere sempre accompagnati da misure preventive complementari [13]. L'efficacia dell'APC dipende strettamente dal corretto rispetto dei principi di somministrazione: scelta dell'antibiotico, dose, *timing* e durata.

La profilassi dovrebbe essere somministrata idealmente entro 30–60 minuti prima dell'incisione cutanea, con eventuale ri-somministrazione intraoperatoria in caso di interventi prolungati o di perdite ematiche importanti. La prosecuzione postoperatoria non offre benefici aggiuntivi e aumenta il rischio di effetti avversi e di selezione di resistenze [14].

Nonostante tali evidenze, in molti contesti l'APC viene prolungata per più giorni o somministrata anche in procedure non indicate, rivelando una persistente inappropriatezza prescrittiva. Le cause di questa inappropriatezza sono molteplici: scarsa conoscenza delle linee

guida, timore di complicanze, abitudini consolidate e talvolta mancanza di protocolli condivisi. In alcuni casi, l'estensione empirica della profilassi riflette una cultura clinica dominata dall'idea che "più è meglio", un principio che contrasta con le evidenze scientifiche.

Un uso corretto dell'APC non solo riduce le SSI, ma contribuisce anche al contenimento della resistenza antimicrobica, limitando l'esposizione inutile della flora batterica ospedaliera. In tal senso, la profilassi chirurgica rappresenta un'area di grande opportunità per i programmi di *stewardship*.

Terapia antibiotica in chirurgia: dall'empirismo alla precisione

Nella pratica chirurgica, la terapia antibiotica è spesso avviata in maniera empirica, basandosi su segni clinici, quadro laboratoristico e probabili patogeni. La successiva identificazione microbiologica e i test di sensibilità consentono di passare a una terapia mirata [15]. Tuttavia, i tempi di risposta dei test possono ancora superare le 48–72 ore, creando un intervallo critico in cui le decisioni terapeutiche devono essere prese con informazioni limitate. Negli ultimi anni, l'introduzione di tecniche diagnostiche rapide, ha ridotto i tempi di identificazione microbica, permettendo una più tempestiva ottimizzazione della terapia. L'obiettivo rimane quello di ridurre l'uso empirico di antibiotici ad ampio spettro e di promuovere una terapia "su misura" basata sui dati microbiologici reali.

Un elemento chiave della gestione terapeutica è il controllo della fonte dell'infezione, che include un intervento chirurgico o un drenaggio percutaneo volto a eliminare la causa primaria dell'infezione. Quando il controllo della fonte è tempestivo ed efficace, la durata della terapia antibiotica può essere ridotta senza compromettere gli esiti [16]. La letteratura più recente supporta cicli brevi (3–5 giorni) dopo un adeguato controllo della fonte in molte infezioni intra-addominali complicate, un cambiamento di paradigma rispetto ai trattamenti prolungati del passato.

I programmi di *antimicrobial stewardship* in chirurgia

I programmi di *antimicrobial stewardship* (Antimicrobial *Stewardship Programs,* ASP) rappresentano la risposta organizzata alla sfida della resistenza antimicrobica [17-18]. Essi mirano a promuovere un uso ottimale degli antibiotici attraverso strategie basate sull'evidenza, il monitoraggio e la formazione.

Gli ASP hanno dimostrato di ridurre l'incidenza di infezioni da batteri multiresistenti e da *Clostridioides difficile*, migliorando al contempo gli esiti clinici e riducendo i costi. Un ASP efficace in chirurgia deve necessariamente essere multidisciplinare. Dovrebbe coinvolgere, oltre ai chirurghi stessi, infettivologi, farmacisti clinici, microbiologi, epidemiologi e specialisti di sanità pubblica, anestesisti e personale infermieristico [19].

Le strategie più efficaci combinano approcci persuasivi (educativi e formativi) e restrittivi (controllo o preautorizzazione di specifici antibiotici) [20]. Le strategie persuasive, pur più lente, favoriscono un cambiamento culturale duraturo e un maggiore senso di responsabilità. Le strategie restrittive, invece, possono essere utili in situazioni di emergenza o in presenza di elevati tassi di resistenza, ma devono essere bilanciate per evitare la percezione di un controllo punitivo. Le strategie restrittive si fondano sulla preautorizzazione e la limitazione d'uso. La preautorizzazione prevede che l'utilizzo di determinati antibiotici, solitamente quelli ad ampio spettro o di ultima generazione, sia subordinato all'approvazione preventiva da parte di un infettivologo, di un farmacista clinico o del *team* di *stewardship*. Questa misura consente di monitorare in tempo reale le prescrizioni e di prevenire l'uso inappropriato, promuovendo al contempo la selezione di terapie più mirate e razionali.

La limitazione d'uso, invece, stabilisce criteri precisi e documentati per l'impiego di specifici antibiotici, ad esempio, carbapenemi, glicopeptidi o fluorochinoloni, in base alla diagnosi,

al contesto clinico o alla sensibilità microbiologica locale.

Nel contesto chirurgico, l'implementazione delle strategie restrittive riveste un significato particolare, poiché la gestione degli antibiotici è strettamente intrecciata con la pratica operatoria e le decisioni cliniche intra- e post-operatorie. I chirurghi, per la natura del loro lavoro, sono spesso chiamati a prendere decisioni rapide in situazioni di emergenza, come nel trattamento di pazienti settici, dove il tempo per richiedere autorizzazioni può essere limitato. Per questo motivo, l'applicazione di misure restrittive in chirurgia deve essere bilanciata con la necessità di garantire la tempestività e la sicurezza dell'intervento terapeutico.

Un ulteriore rischio delle strategie restrittive è quello di generare una resistenza culturale tra i chirurghi, soprattutto se la restrizione è percepita come un'interferenza nella loro autonomia professionale. In alcuni casi, ciò può tradursi in una riduzione della collaborazione con il *team* di *stewardship* o in un uso compensatorio di antibiotici non soggetti a controllo, un fenomeno noto come effetto "*squeezing the balloon*". Per evitare questi effetti indesiderati, è fondamentale che le strategie restrittive siano accompagnate da interventi educativi e comunicativi, in modo che i chirurghi comprendano le motivazioni cliniche e scientifiche delle limitazioni imposte.

I fattori che ostacolano l'adesione dei chirurghi agli ASP includono barriere culturali, organizzative e cognitive. Studi qualitativi hanno evidenziato che molti chirurghi percepiscono la prescrizione antibiotica come una priorità secondaria rispetto agli aspetti tecnici e immediati dell'intervento chirurgico [21,22]. La paura di complicanze postoperatorie spesso prevale sulla consapevolezza del rischio di resistenze o eventi avversi.

Per ottenere risultati duraturi, è indispensabile un approccio educativo e collaborativo. La creazione di protocolli locali condivisi, la definizione di responsabilità chiare e l'uso di *audit* con *feedback* rappresentano strumenti concreti per promuovere il cambiamento [23]. Si tratta di un approccio che unisce la revisione sistematica della pratica clinica alla restituzione di informazioni e suggerimenti ai prescrittori, con l'obiettivo di migliorare la qualità dell'uso degli antibiotici, promuovere la riflessione critica e stimolare il miglioramento continuo. In altre parole, questa strategia non si limita a "controllare" le prescrizioni, ma mira a rendere i chirurghi consapevoli del proprio modo di prescrivere e delle sue conseguenze cliniche ed epidemiologiche.

L'*audit* consiste nel raccogliere e analizzare dati relativi alle pratiche di prescrizione antibiotica, confrontandoli con linee guida, protocolli o *standard* locali. Successivamente, attraverso il *feedback*, questi risultati vengono restituiti ai chirurghi e discussi in modo costruttivo, per individuare aree di miglioramento e condividere buone pratiche. Ciò che rende questa strategia particolarmente adatta al contesto chirurgico è il suo carattere collaborativo: il chirurgo non subisce un controllo esterno, ma partecipa attivamente al processo di valutazione, diventando parte integrante del cambiamento. Il *feedback*, infatti, non ha una funzione punitiva, bensì educativa e motivazionale.

Nella pratica, gli *audit* in chirurgia possono assumere diverse forme. La più diffusa è quella che riguarda la profilassi antibiotica chirurgica, un ambito in cui l'inappropriatezza prescrittiva è ancora molto frequente. In molti ospedali, la profilassi viene prolungata oltre le 24 ore o somministrata in procedure in cui non è indicata, contravvenendo alle raccomandazioni delle linee guida. Attraverso l'*audit*, queste deviazioni possono essere identificate e discusse in modo sistematico, favorendo l'aderenza agli *standard* di buona pratica. L'*audit* può riguardare anche la terapia antibiotica vera e propria, per esempio nei casi di infezioni postoperatorie o intra-addominali, valutando la scelta del farmaco, la durata del trattamento e la tempistica di passaggio da terapia empirica a terapia mirata.

Gli studi disponibili mostrano che la strategia di *audit and feedback* è associata a risultati

concreti e misurabili [24,25]. In particolare, si osservano riduzioni significative della durata della profilassi chirurgica, una maggiore aderenza alle linee guida, un minor utilizzo di antibiotici ad ampio spettro e, di conseguenza, una riduzione dei tassi di infezioni ospedaliere e della comparsa di microrganismi resistenti. Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato anche un impatto positivo sulla durata della degenza ospedaliera e sui costi totali delle cure. Ciò suggerisce che un uso più razionale degli antibiotici non solo migliora la qualità clinica, ma contribuisce anche alla sostenibilità del sistema sanitario.

L'efficacia di questa strategia dipende tuttavia da alcuni fattori chiave. Innanzitutto, il *feedback* deve essere tempestivo, cioè fornito ai chirurghi in un arco di tempo breve rispetto al momento della prescrizione. Un *feedback* ricevuto a distanza di settimane, infatti, perde gran parte del suo valore educativo. In secondo luogo, il tono del *feedback* è determinante. Esso deve essere percepito come un supporto e non come una critica. La comunicazione deve essere rispettosa, basata su dati oggettivi e presentata come un'opportunità di crescita professionale.

Infine, il coinvolgimento di opinion *leader* o *"champion"* locali rappresenta un elemento strategico per il successo dei programmi di ASP in chirurgia. Queste figure sono generalmente chirurghi con una consolidata esperienza clinica, una riconosciuta *leadership* professionale e una forte capacità di influenzare i colleghi attraverso l'esempio e la competenza. La loro funzione non è semplicemente quella di "chirurghi dedicati" al programma, ma di veri e propri mediatori culturali tra il *team* di *stewardship* e la comunità chirurgica.

In molti contesti, la resistenza al cambiamento non deriva tanto dalla mancanza di conoscenze, quanto da barriere culturali, gerarchiche e relazionali che ostacolano l'adozione di nuove pratiche. I chirurghi, tradizionalmente abituati a un elevato grado di autonomia decisionale, possono percepire le raccomandazioni provenienti da altri specialisti come interferenze nella loro sfera professionale.

In questo scenario, la figura del *champion* chirurgico diventa essenziale perché consente di superare tali resistenze dall'interno del gruppo, attraverso un processo di *peer influence* basato sulla fiducia e sulla credibilità professionale. Il *champion* non impone, ma guida con l'esempio. Attraverso il dialogo diretto, la condivisione di casi clinici e la partecipazione attiva agli *audit* e ai momenti di *feedback*, il *champion* può stimolare un cambiamento graduale ma stabile nella cultura del reparto, favorendo la consapevolezza sull'importanza dell'uso appropriato degli antibiotici e della collaborazione multidisciplinare.

Un altro aspetto cruciale del ruolo del *champion* è la capacità di costruire ponti tra diverse professionalità. Egli facilita il dialogo tra chirurghi, infettivologi, microbiologi e farmacisti clinici, contribuendo a creare un linguaggio comune e una visione condivisa del problema. Questa funzione di intermediazione è fondamentale in ambienti ospedalieri complessi, dove la collaborazione multidisciplinare è spesso ostacolata da differenze culturali o comunicative tra specialità.

Dal punto di vista operativo, i *champion* locali dovrebbero essere pienamente integrati nei *team* di *stewardship* e coinvolti nella definizione e nell'aggiornamento dei protocolli antibiotici, così come nella pianificazione di attività formative e di sensibilizzazione. La loro partecipazione attiva alle riunioni multidisciplinari e agli *audit* periodici consente di mantenere alto il livello di attenzione e di garantire la continuità del programma nel tempo. È inoltre importante che gli ospedali riconoscano formalmente il ruolo di queste figure, valorizzandole attraverso il supporto istituzionale e l'inclusione nei programmi di qualità e sicurezza.

Conclusioni

L'ottimizzazione dell'uso degli antibiotici in chirurgia rappresenta una sfida complessa ma fondamentale per la sicurezza del paziente e la sostenibilità dei sistemi sanitari. Gli *antimicrobial stewardship programs* hanno dimostrato di essere strumenti efficaci per migliorare la qualità della prescrizione, ridurre gli eventi avversi e limitare la diffusione della resistenza.

Tuttavia, per essere realmente efficaci, gli ASP devono adattarsi alle specificità della chirurgia, integrandosi con le pratiche di prevenzione delle infezioni e di controllo della fonte.

La collaborazione tra chirurghi, infettivologi, farmacisti ospedalieri, microbiologi, anestesisti e infermieri è la chiave del successo. Solo attraverso un approccio integrato, basato sulla comunicazione e sulla fiducia reciproca, sarà possibile promuovere una cultura della sicurezza e dell'uso razionale degli antibiotici.

L'impegno congiunto delle istituzioni, dei professionisti e delle società scientifiche deve mirare non solo a ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici, ma anche a consolidare una nuova visione della chirurgia: una chirurgia più sicura, responsabile e sostenibile, in cui la prevenzione, il controllo delle infezioni e la *stewardship* antimicrobica diventino parte integrante della pratica quotidiana.

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Sartelli M, et al. The Global Alliance for Infections in Surgery: defining a model for antimicrobial stewardship—results from an international cross-sectional survey. World J Emerg Surg. 2017 Aug 1;12:34.
2. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. World J Emerg Surg. 2023 Oct 16;18(1):50.
3. Allegranzi B, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. Lancet Infect Dis. 2016 Dec;16(12):e288-e303.
4. Allegranzi B, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. Lancet Infect Dis. 2016 Dec;16(12):e276-e287.
5. Berríos-Torres SI, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. 2017 Aug 1;152(8):784-791.
6. Ban KA, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. J Am Coll Surg. 2017 Jan;224(1):59-74.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Surgical site infections: prevention and treatment. NICE guideline [NG125]. Disponibile online: https://www.nice.org.uk/guidance/ng125 (accesso 18 November 2024.
8. Anderson DJ, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Jun;35(6):605-27.
9. Sartelli M, et al. Implementation Strategies for Preventing Healthcare-Associated Infections across the Surgical Pathway: An Italian Multisociety Document. Antibiotics (Basel). 2023 Mar 6;12(3):521.
10. Schreiber PW, et al; Swissnoso. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005-2016: Systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018 Nov;39(11):1277-1295.
11. Sartelli M, et al. It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: a worldwide cross-sectional survey. World J Emerg Surg. 2022 Mar 17;17(1):17.
12. Bratzler DW, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013 Feb 1;70(3):195-283.
13. Sartelli M, et al. Surgical Antibiotic Prophylaxis: A Proposal for a Global Evidence-Based Bundle. Antibiotics (Basel). 2024 Jan 19;13(1):100.
14. Ierano C, et al. Appropriateness of Surgical Antimicrobial Prophylaxis Practices in Australia. JAMA Netw Open. 2019 Nov 1;2(11):e1915003.
15. Sartelli M, et al. Antimicrobial Stewardship: A Call to Action for Surgeons. Surg Infect (Larchmt). 2016 Dec;17(6):625-631.

16. Sawyer RG, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):1996-2005.
17. Global Alliance for Infections in Surgery collaborators group. A Global Declaration on Appropriate Use of Antimicrobial Agents across the Surgical Pathway. Surg Infect (Larchmt). 2017 Nov/Dec;18(8):846-853.
18. Davey P, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;(4):CD003543.
19. Goff DA, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. Lancet Infect Dis. 2017 Feb;17(2):e56-e63.
20. Dellit TH, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis. 2007 Jan 15;44(2):159-77.
21. Charani E, et al. Understanding antibiotic decision making in surgery-a qualitative analysis. Clin Microbiol Infect. 2017 Oct;23(10):752-760.
22. Charani E, et al. The Differences in Antibiotic Decision-making Between Acute Surgical and Acute Medical Teams: An Ethnographic Study of Culture and Team Dynamics. Clin Infect Dis. 2019 Jun 18;69(1):12-20.
23. Brink AJ, et al. Netcare Antimicrobial Stewardship Study Alliance. From guidelines to practice: a pharmacist-driven prospective audit and feedback improvement model for peri-operative antibiotic prophylaxis in 34 South African hospitals. J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4):1227-1234.
24. Elligsen M, et al. Prospective audit and feedback of antimicrobial stewardship in critical care: program implementation, experience, and challenges. Can J Hosp Pharm. 2012 Jan;65(1):31-6.
25. Chan AJ, et al. Evaluating a pilot, structured, face-to-face, antimicrobial stewardship, prospective audit-and-feedback program in emergency general surgery service in a community hospital. Antimicrob Steward Healthc Epidemiol. 2023 Jun 5;3(1):e96.

Antimicrobial stewardship in terapia intensiva

Lidia Dalfino[1] e Bruno Viaggi[2]

[1] *UOC Rianimazione II, AOUC Policlinico, Bari, Italia.*

[2] *Neuroanestesia e Rianimazione, AOU Careggi, Firenze, Italia.*

Introduzione

In Terapia Intensiva (TI) le infezioni sono annoverate tra le più frequenti cause di ricovero e tra le principali complicanze insorte durante la degenza. Nelle TI europee, la prevalenza puntuale di infezioni sospette o documentate è del 50%, esse spesso si manifestano con sepsi o shock settico e si associano ad una mortalità ospedaliera di circa il 30%. Tra i predittori indipendenti di mortalità spicca la multiresistenza agli antibiotici (MDR) dei patogeni in causa, soprattutto gram-negativi [1], in costante ascesa a livello globale.

L'elevata frequenza, la gravità clinica e l'alta vulnerabilità dei pazienti alle infezioni, il sempre più complesso profilo di resistenza agli antibiotici dei potenziali patogeni e la sollecitazione da parte delle Società Scientifiche Internazionali al trattamento tempestivo, dato l'alto rischio di morte, sono stati i promotori di un massivo impiego di antibiotici ad ampio spettro in TI, spesso con cicli di durata prolungata, amplificando la pressione selettiva e la diffusione di patogeni MDR.

Negli ultimi anni, lo sforzo congiunto delle Società scientifiche internazionali e degli esperti del campo ha dato un rilevante impulso alla ricerca scientifica, che ha portato alla definizione di un approccio più virtuoso alla gestione della terapia antibiotica nel paziente critico, in linea con i due principi cardine dell'*antimicrobial stewardship* (AMS) di miglioramento dell'*outcome* del singolo paziente e di tutela dell'ecologia locale.

Timing del trattamento antimicrobico nella sepsi: dal *1-hour bundle* alla gestione del sospetto clinico.

La sepsi è una sindrome a riconosciuta tempodipendenza. Sin dalla prima osservazione che per ogni ora di ritardo nella somministrazione di antibiotici efficaci dall'esordio dell'ipotensione, la mortalità dei pazienti con infezione aumenta dell'8% [2], le linee guida internazionali raccomandano l'avvio del trattamento antibiotico il prima possibile e, comunque, entro un'ora dal sospetto clinico. La naturale conseguenza è stata che nei pazienti con una bassa probabilità di infezione all'esordio, nei quali un così ristretto arco temporale non lasciava spazio ad alcun approfondimento diagnostico, l'unica strategia percorribile per il clinico fosse

l'adozione indiscriminata di un alto indice di sospetto e l'avvio immediato del trattamento antibiotico. La sepsi è definita come una disfunzione d'organo causata da una risposta deregolata dell'ospite ad un'infezione e la sua diagnosi è affidata al *SOFA score*. Nella pratica clinica routinaria, la diagnosi di infezione e di sepsi rappresenta una sfida per l'intensivista per l'assenza di un *gold standard*, la non rara aspecificità dei segni di infezione all'esordio e l'universale presenza di disfunzioni d'organo nel paziente critico. In diverse casistiche [3,4], oltre il 40% dei pazienti ricoverati in TI con diagnosi di sepsi e trattati con antibiotici ha una bassa probabilità di essere infetto o è affetto da una patologia differente in grado di mimare un'infezione [3] ed il 25% di essi ha una disfunzione d'organo erroneamente attribuita ad un'infezione [4]. Ne è conseguito un improprio *overuse* di antibiotici, ripetutamente emerso in studi di prevalenza puntuale che documentano un impiego di antibiotici nel 70% dei pazienti ricoverati, a fronte di una prevalenza di infezioni documentate nel 50% di essi [1].

Ambizioso obiettivo delle strategie di AMS in TI è oggi di garantire una terapia appropriata a ciascun paziente, evitando al contempo una impropria sovra-esposizione agli antibiotici, che si tratti di uno shock settico da infezione conclamata o di una sepsi possibile, ovvero a bassa probabilità di infezione.

Negli ultimi anni, l'osservazione che l'immediata somministrazione di antibiotici appropriati ha in realtà un impatto favorevole sulla mortalità solo nei pazienti in shock settico e che per pazienti con quadri clinici di minor gravità esiste una finestra temporale di 6 ore circa all'interno della quale la mortalità non varia in assenza di terapia [5], ha rappresentato la svolta nell'approccio al *timing*. Attualmente, l'avvio immediato di una terapia antibiotica efficace è raccomandato in presenza sia di shock che di sepsi documentata o probabile, in cui mantiene il suo valore di terapia salva-vita. In assenza di shock, nei pazienti in cui una sepsi batterica sia solo possibile, la strategia attuale consente uno spazio di attesa di qualche ora nell'avvio del trattamento antibiotico, in cui concentrare gli sforzi per escludere o meglio supportare la diagnosi di infezione [6,7].

Data la tempo-dipendenza ed il potenziale evolutivo della sindrome, tale strategia implica la necessità di disporre continuativamente di risorse diagnostiche che consentano, con tempistiche consone, di confermare o escludere un'infezione. In quest'ambito trova spazio l'utilizzo dei biomarcatori. Al contrario delle infezioni virali e degli stati infiammatori non infettivi, nelle infezioni batteriche i livelli di procalcitonina (PCT) aumentano. Sebbene non validata come biomarcatore diagnostico di infezione, grazie al suo alto potere predittivo negativo, PCT può supportare una diagnosi di esclusione nei pazienti in cui la probabilità di infezione batterica sia ritenuta intermedio-bassa, come nella sepsi possibile che, come detto, è in causa in una considerevole quota di pazienti trattati con antibiotici in TI [3]. Con lo scopo di definire strategie di identificazione precoce della sepsi in assenza di chiari segni clinici di infezione batterica e di prevederne con anticipo il potenziale evolutivo, studi recenti dimostrano l'accuratezza di PCT nel discriminare tra cause infettive e non infettive di disfunzione d'organo e l'alta *performance* di pro-adrenomedullina (ProAdm) nella stratificazione prognostica dei pazienti. ProAdm è un biomarcatore di danno endoteliale e nella fase precoce della sepsi è in grado di anticipare al clinico l'intensità della risposta dell'ospite, il suo grado di evolutività ed il potenziale sviluppo di disfunzione multi-organo. Pertanto, la contestuale determinazione dei livelli di PCT e di ProAdm, interpretati alla luce del quadro clinico e strumentale del singolo paziente, è una promettente strategia di gestione del sospetto clinico di infezione batterica e di stratificazione dell'intensità dei trattamenti, configurando il *dual marker approach* alla sepsi [8,9] (Figura 1).

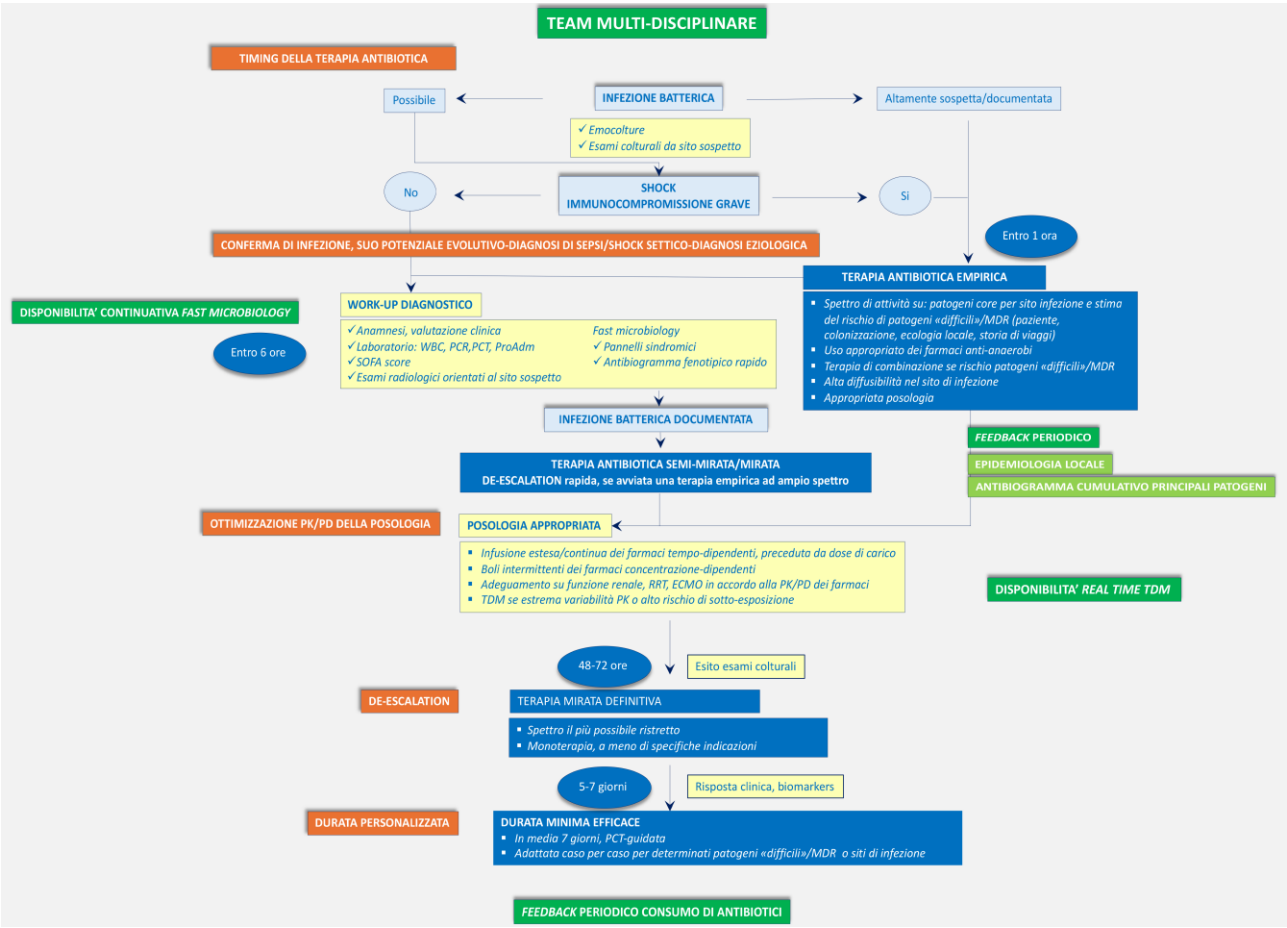


Figura 1. Strategie di *antimicrobial stewardship* in Terapia Intensiva.

L'algoritmo illustra le fasi della gestione di un paziente con infezione batterica grave in Terapia Intensiva (in arancio), dal sospetto clinico alla sospensione della terapia, in cui è dimostrata l'efficacia e la sicurezza delle strategie diagnostiche e terapeutiche che dovrebbero essere implementate in un programma di *antimicrobial stewardship*. In verde, le risorse indispensabile alla realizzazione del programma. MDR: *multidrug-resistant*. PCT: procalcitonina. PK/PD: farmacocinetico/farmacodinamico. ProAdm: pro-adrenomedullina. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. TDM: *therapeutic drug monitoring*. WBC: *white blood cells*.

La gestione del *timing* di avvio della terapia antibiotica nel paziente critico, basata sulla stima della probabilità di infezione e di sepsi e sulla presenza o meno di shock, ha di recente dimostrato validità e sicurezza in termini di impatto sulla mortalità [10] e rappresenta oggi lo *standard of care* in TI. L'integrazione del dosaggio di PCT nella gestione di un basso sospetto di infezione batterica è raccomandata dalle linee guida internazionali con la finalità di escludere una sepsi possibile, al fine di limitare l'uso improprio di antibiotici ed accelerare la ricerca di diagnosi alternative, a tutela della sicurezza dei pazienti [11].

Strategie di scelta della terapia antibiotica empirica: dall'ampio spettro indiscriminato all'approccio ragionato.

Insieme ad un *timing* di avvio inadeguato del trattamento antibiotico e ad un mancato controllo della fonte di infezione, l'inappropriatezza della terapia antibiotica empirica è il principale determinante modificabile del rischio di morbilità e mortalità dei pazienti con infezioni batteriche gravi [12]. Principale criterio di appropriatezza della terapia è la somministrazione di almeno una molecola antibiotica attiva *in vitro* sul patogeno responsabile. La scelta della terapia è in prima istanza basata sulla previsione dei patogeni probabili in base al sito

di infezione, sul grado di diffusibilità della molecola scelta nel sito stesso, sulla gravità delle condizioni cliniche del paziente e sulla stima del rischio di eziologia da patogeni "difficili", come *Pseudomonas aeruginosa* o altri patogeni MDR.

Sulla spinta delle linee guida internazionali [7] e con la finalità di garantire l'attività su tutti i potenziali patogeni, inclusi i patogeni "difficili", i regimi antibiotici ad ampio spettro hanno da sempre rappresentato lo *standard of care* nel trattamento empirico delle infezioni gravi in TI, soprattutto in presenza di shock. La letteratura recente dimostra che in questa fase della gestione dei pazienti con infezione o sepsi esistono validate opportunità di AMS che garantiscono appropriatezza terapeutica, preservando l'ecologia locale.

Impiego appropriato dei farmaci ad attività anti-anaerobia.

La disbiosi indotta dagli antibiotici, soprattutto di quelli ad attività anti-anaerobia, influenza negativamente l'immunità intestinale e sistemica del paziente e mina pesantemente la resistenza alla colonizzazione da parte del microbioma intestinale. Una singola dose di farmaco può essere sufficiente a determinare l'inibizione della flora anaerobia residente, favorendo la replicazione di colonizzanti intestinali patogeni come gli *Enterobacterales* ed *Enterococcus* spp., anche MDR, aumentando il rischio di traslocazione batterica e di infezione. Dopo sospensione del trattamento, le tempistiche di *recovery* dei commensali anaerobi possono essere molto prolungate [13]. Studi recenti condotti su vaste coorti di pazienti critici in ventilazione meccanica dimostrano che la somministrazione di farmaci anti-anaerobi aumenta la il rischio di polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP) da *Enterobacterales* e si associa ad aumentata mortalità [14]. Al di fuori delle infezioni addominali, delle infezioni necrotizzanti dei tessuti molli e a partenza dal distretto testa-collo, dell'empiema pleurico e dell'ascesso polmonare, condizioni non frequentissime in TI, i farmaci ad attività anti-anaerobia non hanno alcuna indicazione nella sepsi. Inoltre, la gran parte dei regimi ad ampio spettro comunemente impiegati in terapia empirica hanno di per sé attività sui batteri anaerobi. Pertanto, in molte occasioni l'associazione di farmaci ad attività anti-anaerobia pura, come il metronidazolo, è ridondante ed impropria e va seriamente valutata caso per caso. Il risparmio dei farmaci anti-anaerobi rientra attualmente tra le priorità dell'AMS in TI [13].

Gestione del sospetto clinico di MDR: dalla stima del rischio alla terapia semi-mirata e mirata.

Nel paziente critico, l'eziologia da patogeni MDR è il principale ostacolo al tempestivo avvio di una terapia appropriata. Come dimostrato in una vasta coorte europea di oltre 21000 episodi di infezione del torrente circolatorio, circa il 20% dei pazienti critici riceve un trattamento empirico inappropriato e l'eziologia da patogeni MDR rappresenta il principale determinante di inappropriatezza terapeutica e *timing* inadeguato, aumentando in misura considerevole il rischio di morte [15].

La stima del rischio di eziologia da patogeni MDR è da sempre ritenuta un elemento cardine nella scelta del regime di terapia empirica nel paziente critico.

In accordo alle linee guida internazionali, la scelta di una terapia antibiotica ad ampio spettro ad attività su patogeni "difficili" come *P. aeruginosa*, *Enterobacterales* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA), prevede a monte una valutazione del rischio del loro coinvolgimento nell'eziologia dell'infezione, basata su alcune caratteristiche del paziente, sulla presenza di colonizzazione e sull'epidemiologia locale. Tuttavia, la bassa *performance* di questa strategia nel garantire appropriatezza terapeutica è emersa con chiarezza negli ultimi anni. In accordo a quanto raccomandato dalle Società Scientifiche

Internazionali, il trattamento della polmonite acquisita in ospedale (HAP) e della VAP [16,17] deve prevedere l'impiego di antibiotici ad attività anti-MRSA in presenza di un'alta prevalenza locale del patogeno (> al 10 o al 20%), colonizzazione probabile o documentata e shock settico. Dati recenti dimostrano che questa strategia espone ad un rischio elevato di improprio *overuse* di antibiotici ad attività anti-MRSA. In una coorte di oltre 3000 pazienti con HAP, a fronte di un effettivo isolamento di MRSA solo nel 5.2% dei pazienti, l'adesione alle linee guida avrebbe inutilmente condotto al trattamento con farmaci anti-MRSA nella quasi totalità dei casi. Inoltre, una prevalenza locale del patogeno >20% non era associata al rischio di infezione [18]. Analoghi riscontri sono emersi in merito ai bacilli Gram-negativi. Di fatto, pazienti colonizzati da *Enterobacterales* produttori di ESBL sviluppano infezione solo nel 10%-25% dei casi e l'inclusione della colonizzazione da ESBL da sola nel processo di scelta della terapia empirica porta ad un *overuse* di carbapenemi, farmaco *backbone* del trattamento di infezioni sostenute da questi patogeni, senza alcun miglioramento della sopravvivenza [19,20] e con un impatto considerevole sulla selezione di patogeni resistenti, anche per terapie di breve durata. Il dato si ripete in ambito di infezioni acquisite in comunità, in cui l'impiego indiscriminato di regimi ad ampio spettro, attivi su MRSA, bacilli Gram-negativi ESBL produttori ed enterococco vancomicina-resistente, in circa il 70% dei casi risulta non necessario e si associa ad un aumento della mortalità dei pazienti, verosimilmente legata ad eventi avversi antibiotico-relati, come il danno renale acuto e la colite da *Clostridioides difficile* [21]. Dato il complesso *interplay* tra ospite, patogeno ed ambiente, qualunque sia il patogeno in oggetto, di fatto il potere predittivo positivo della colonizzazione non supera mai il 50% e nessun algoritmo basato sul suo impiego ha ricevuto una validazione sufficiente a supportarne l'utilizzo routinario per confermare il rischio, ma piuttosto solo per escluderlo.

Pertanto, la validità della stima del rischio di MDR con i criteri tradizionali come guida alla scelta della terapia empirica in TI è oggi ridefinita rispetto al passato. Essa mantiene il ruolo di strumento di appropriatezza per il clinico se impiegata nell'interpretazione della *fast microbiology* che, nel rispetto dei principi dell'AMS, va integrata nel percorso diagnostico dell'eziologia della sepsi.

Come è noto, la diagnostica microbiologica convenzionale fornisce risposte al clinico in merito al patogeno responsabile dell'infezione e al suo profilo di sensibilità agli antibiotici in non meno di 48-72 ore. Ciò implica che nella fase iniziale della sepsi, di maggiore instabilità e a più alto *burden* batterico, in cui in larga misura si definisce l'*outcome* del paziente, il clinico sia all'oscuro sull'appropriatezza o meno della terapia avviata. Negli ultimi anni, lo sviluppo dei pannelli sindromici in *real time PCR* ha rivoluzionato la diagnostica microbiologica in TI. La *fast microbiology* fornisce al clinico l'identificazione del patogeno ed un parziale orientamento sul suo profilo di sensibilità agli antibiotici in tempi ristretti (1.5-6 ore), rispondendo all'esigenza di verifica dell'appropriatezza terapeutica in fase precoce nel paziente in shock e migliorandone le possibilità di cura. Il suo impatto è altrettanto favorevole nel paziente clinicamente stabile con sepsi possibile che riceva la conferma diagnostica di infezione nella fase di gestione del sospetto clinico, consentendo l'avvio in prima istanza di una terapia mirata o semi-mirata. In entrambi gli scenari, la diagnostica rapida si configura come rilevante strumento di AMS, anche perché in grado di limitare l'uso improprio di antibiotici.

L'interpretazione dei pannelli sindromici richiede competenza e beneficia della stratificazione dei pazienti in classi di rischio di infezione da MDR sulla base dei criteri tradizionali raccomandati dalle Società scientifiche [7,16,17]. In condizioni di basso rischio, l'alto potere predittivo negativo del test supporta la semplificazione della terapia in caso di esito negativo. Al contrario, nel paziente ad alto rischio di MDR, il suo potere predittivo negativo perde forza e la negatività del test non supporta il passaggio a terapie a spettro ristretto, soprattutto in

presenza di condizioni cliniche gravi o a rapida evolutività [22]. È evidenza crescente il beneficio aggiuntivo al miglioramento dell'*outcome* dei pazienti da parte di programmi di AMS che si avvalgano dei pannelli sindromici, piuttosto che della sola diagnostica colturale [23].

L'introduzione nella pratica clinica della diagnostica fenotipica rapida, che offre al clinico la possibilità di disporre in tempi brevi dell'antibiogramma fenotipico del patogeno in questione, rappresenta un indubbio ulteriore *step* verso l'appropriatezza terapeutica in TI, soprattutto in contesti epidemiologici caratterizzati da un'alta prevalenza di infezioni da batteri Gram-negativi MDR e comparsa di resistenze alle molecole antibiotiche di ultima generazione. Nelle batteriemie da batteri Gram-negativi, disporre di un antibiogramma fenotipico rapido consente interventi AMS in escalation su patogeni MDR nel 36% dei casi, con un anticipo di due giorni rispetto alla microbiologia tradizionale ed interventi in *de-escalation* nel 41% dei casi, con un giorno di anticipo [24].

L'integrazione dei pannelli sindromici nel *workflow* diagnostico delle infezioni del torrente circolatorio, delle polmoniti e della meningite batterica comunitaria, in associazione all'esame colturale, è raccomandata da un *panel* multidisciplinare di esperti, allo scopo di accelerare l'identificazione dei patogeni, ottimizzare l'appropriatezza terapeutica e contenere l'uso improprio di antibiotici [25].

In contesti clinici in cui la *fast microbiology* non sia ancora di uso routinario e che si affidino alla microbiologia tradizionale, nei pazienti trattati con regimi ad ampio spettro in fase empirica la *de-escalation* in seconda-terza giornata di terapia, una volta ottenuta la disponibilità dell'antibiogramma, mantiene la sua validità come misura cardine di un programma di AMS. È una strategia che mira a ridurre l'*overuse* di antibiotici e, in senso stretto, consiste nel passaggio da regimi di terapia ad ampio spettro a regimi a spettro ristretto, a minore impatto ecologico ma con eguale o migliore attività sul patogeno in causa. Purtroppo, l'opportunità di risparmiare antibiotici ad ampio spettro quando non necessari non viene ancora colta sistematicamente nella pratica clinica. A fronte dell'assenza di un impatto negativo sulla mortalità e di una più frequente risoluzione dell'infezione, l'aderenza dei clinici a questa strategia in TI si attesta attualmente intorno al 15% [26]. Nel recente Position paper delle Società europee di TI (ESICM), microbiologia ed infettivologia (ESCMID), la *de-escalation* è raccomandata in tutti i pazienti entro 24 ore dalla disponibilità dell'antibiogramma, indipendentemente dai sito di infezione, preferibilmente in monoterapia quando i regimi empirici prevedano una terapia di combinazione [27]. L'impiego empirico di terapie antibiotiche di combinazione, basate sulla somministrazione di almeno due molecole di classi diverse dirette verso patogeni "difficili", come *P. aeruginosa*, è una strategia raccomandata soprattutto in condizioni di particolare gravità clinica, come lo shock settico o la neutropenia febbrile [7], al fine di aumentare le probabilità di attività da parte di almeno uno dei due farmaci in fase precoce. In questi contesti, il passaggio alla monoterapia mirata è una misura di AMS possibile e sicura, anche quando siano coinvolti patogeni MDR, salvo rare eccezioni. Nella recente *Guidance* sulla terapia mirata delle infezioni da batteri Gram-negativi MDR, la Società Americana di Malattie Infettive [28] si esprime a sfavore dell'impiego delle terapie di combinazione quando la sensibilità *in vitro* ad una molecola di prima linea di terapia è confermata, eccetto nelle infezioni da *S. maltophilia* e *A. baumannii* MDR, per l'attuale mancanza di dati a supporto della monoterapia in questo *setting*.

Posologia degli antibiotici: dal dosaggio *standard* all'individualizzazione guidata dalla PK/PD

L'ottimizzazione tempestiva del dosaggio dei farmaci somministrati affianca la concordanza *in vitro* nella definizione di appropriatezza della terapia antibiotica in TI. Il paziente critico presenta un'ampia variabilità del volume di distribuzione e della funzione renale, importanti determinanti della PK di antibiotici idrofili ad

escrezione renale di largo impiego in TI, come i beta-lattamici, condizionandone l'esposizione nel sito di infezione. Essa è determinata dal *derangement* fisiopatologico indotto dalla sepsi e dai trattamenti di supporto alle funzioni d'organo impiegati (reintegro volemico, vasopressori, terapie di supporto della funzione renale, ossigenazione extra-corporea) e rende l'ottimizzazione del regime posologico degli antibiotici una sfida per il clinico. La sottoesposizione agli antibiotici determinata dall'impiego di posologie *standard* o non adeguate al sito di infezione o alla MIC del patogeno in causa, è un evento noto e frequente nel paziente critico, si associa al mancato raggiungimento del *target* di efficacia di questi farmaci e comporta un alto rischio di fallimento della terapia.

Nell'ultimo decennio, un importante impulso alla ricerca scientifica da parte della farmacologia di base e clinica ha fornito un decisivo supporto al clinico, validando strategie di dosaggio e frazionamento dei farmaci antibiotici in linea con la PK/PD osservata nel paziente critico, oggi ampiamente supportate dalle linee guida internazionali [7]. Modalità di infusione estesa o continua di farmaci tempo-dipendenti come i beta-lattamici, dopo adeguata dose di carico, limitano il rischio di sottoesposizione e fallimento terapeutico. Per quanto il loro impatto sull'*outcome* dei pazienti sia stato a lungo dibattuto, una recente metanalisi di studi randomizzati e controllati, che ha incluso oltre 9000 pazienti critici in sepsi e shock settico, ne dimostra un chiaro impatto favorevole sull'*outcome* a 90 giorni rispetto alla somministrazione intermittente ed un vantaggio in termini di probabilità di risoluzione clinica e riduzione della mortalità in TI [29]. L'infusione prolungata dei farmaci beta-lattamici, tradizionali e di nuova generazione, rappresenta oggi lo *standard of care* nel paziente critico.

Condizioni di estrema variabilità PK o di alto rischio di sottoesposizione (*augmented renal clearance*, impiego di terapie di supporto renale, patogeni con MIC elevate, infezioni in siti profondi) impediscono il rapido raggiungimento ed il mantenimento di un'esposizione adeguata al farmaco nel sito di infezione ed impongono il ricorso al dosaggio dei livelli ematici degli antibiotici impiegati (*Therapeutic Drug Monitoring,* TDM). In questi casi è indispensabile che la gestione dell'adeguamento posologico della terapia antibiotica si avvalga del contributo di esperti. Esperienze recenti dimostrano che in TI un approccio multidisciplinare in cui si affidi l'interpretazione dei valori del TDM ad un farmacologo clinico esperto che fornisca tempestivamente indicazioni sull'adeguamento posologico è in grado di soddisfare entrambi i principi cardine dell'AMS, il miglioramento dell'*outcome* del paziente e la prevenzione dello sviluppo di resistenze [30]. Il TDM routinario dei farmaci beta-lattamici in TI è stato di recente raccomandato da un *panel* multidisciplinare di esperti internazionali sul tema [31].

Durata della terapia: dai multipli di 7 ad una durata personalizzata

È evidenza consolidata il dato che una durata prolungata del trattamento antibiotico esponga ad un alto rischio di eventi avversi farmaco-relati in termini di tossicità, infezioni da *C. difficile* e selezione di mutanti resistenti agli antibiotici. L'efficacia e la sicurezza di cicli di terapia con una minima durata efficace, in termini di impatto sulla risoluzione clinica, sul rischio di recidive e sulla mortalità, è supportata da svariati studi clinici e per diverse tipologie di infezione, anche quando i patogeni in causa sono batteri Gram-negativi non fermentanti, come *P. aeruginosa* e *A. baumannii*. La validità di una strategia individualizzata della durata della terapia nel paziente critico è stata dimostrata dal recente studio REGARD-VAP, studio multicentrico, randomizzato, di non inferiorità, che dimostra come un ciclo di trattamento guidato dalla risposta clinica, della durata mediana di 6 giorni, non differisca in termini di mortalità a 60 giorni e recidiva di infezione da un ciclo della durata mediana di 14 giorni stabilita dal clinico e si associ ad una riduzione di circa il 30% del rischio di eventi avversi [32].

La necessità e la sicurezza di un approccio volto a limitare la durata della terapia sono state negli ultimi anni richiamate da svariate linee guida delle principali società scientifiche internazionali [7,16,17]. Rispetto ai cicli prolungati di durata dogmaticamente prefissata del passato, una personalizzazione della terapia che si avvalga dell'integrazione di algoritmi guidati dal dosaggio di PCT alla valutazione clinica nell'approccio alla sospensione degli antibiotici, ha dimostrato validità in area critica [33]. Tale strategia rappresenta un intervento di AMS fortemente raccomandato [7] ed è considerata oggi uno *standard of care* in TI.

Conclusioni

Sulla spinta della drammatica diffusione dei patogeni multi-resistenti agli antibiotici e dell'alta mortalità dei pazienti con sepsi e shock settico, la ricerca scientifica ha consentito negli ultimi anni di ridefinire l'approccio alla gestione della terapia antibiotica in TI, fornendo al clinico concrete opportunità di addivenire ad un uso razionale e responsabile degli antibiotici in ciascuna delle principali fasi del percorso di gestione delle infezioni gravi in TI, funzionale alla pianificazione di un programma di AMS.

Per l'ampia variabilità della tipologia di pazienti ricoverati, della disponibilità di risorse, dei flussi di lavoro e della cultura locale, il programma non potrà che essere centro-specifico e suo obiettivo finale dovrà essere l'implementazione dell'uso deli antibiotici, con la duplice finalità di ottimizzare l'*outcome* del singolo paziente e tutelare l'epidemiologia locale. La complessità dell'attuale approccio clinico, diagnostico e terapeutico richiede competenze specifiche ed impone la necessità che il programma sia gestito da un *team* multidisciplinare di esperti in infettivologia, microbiologia, farmacia e, auspicabilmente, farmacologia clinica, guidati da un intensivista esperto.

Il programma non potrà prescindere dalla disponibilità di un *feedback* periodico sul consumo locale di antibiotici e sull'epidemiologia della TI, con antibiogramma cumulativo per i principali patogeni. Il coinvolgimento di tutti gli *stakeholders* del centro sull'importanza dell'AMS e sulla necessità della sua implementazione contribuirà al suo successo, che non potrà prescindere dalla contestuale implementazione di un programma strutturato di *Infection Prevention and Control* e dal supporto della *leadership* istituzionale.

Conflitto di interessi

LD dichiara di non avere alcun conflitto di interessi. BV: Abbott, Accelerate Diagnostics, Ada, Advanz Pharma, Alifax, Angelini, Becton Dickinson, Bellco, Biomerieux, Biotest, Cepheid, Correvio, Dasit, Diasorin, Emmegi Diagnostica, Gilead, InfectoPharm, Menarini, MercK Sharp & Dohme, Mundipharma, Nordic Pharma, Pfizer, Shionogi, Thermofischer Scientific, Viatris.

Bibliografia

1. Vincent JL, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. JAMA. 2020;323(15):1478-1487.
2. Kumar A, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6):1589-96.
3. Klein Klouwenberg PM, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. Crit Care. 2015;19(1):319.
4. Lengquist M, et al. Sepsis mimics among presumed sepsis patients at intensive care admission: a retrospective observational study. Infection. 2024;52(3):1041-1053.
5. Liu VX, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(7):856-863.
6. IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Clin Infect Dis. 2018; 66(10):1631-1635.
7. Evans L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11): e1063-e1143.

8. Viaggi B, et al. Mid regional pro-adrenomedullin for the prediction of organ failure in infection. Results from a single centre study. PLoS One. 2018;13(8): e0201491.
9. Baldirà J, et al. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code. Ann Intensive Care. 2020; 10:7.
10. Gross BJ, et al. Mortality and antibiotic timing in deep learning-derived surviving sepsis campaign risk groups: a multicenter study. Crit Care. 2025 Jul 14;29(1):302.
11. O'Grady, et al. Society of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America Guidelines for Evaluating New Fever in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2023; 51(11): 1570-1586.
12. Bassetti M, et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(6):106184.
13. Kullberg RFJ, et al. Empirical antibiotic therapy for sepsis: save the anaerobic microbiota. Lancet Respir Med. 2025;13(1):92-100.
14. Chanderraj R, et al. In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. Eur Respir J. 2023; 61: 2200910.
15. Tabah A, et al; EUROBACT-2 Study Group, ESICM, ESCMID ESGCIP and the OUTCOMEREA Network. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study. Intensive Care Med. 2023;49(2):178-190.
16. Torres A, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Association Latino americana del thorax (ALAT). Eur Respir J. 2017; 50:1700582.
17. Kalil AC, 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. Clin Infect Dis. 2016;63: e61-111.
18. Bostwick AD, et al. Potential impact of hospital-acquired pneumonia guidelines on empiric antibiotics. An evaluation of 113 veterans affairs medical centers. Ann Am Thorac Soc. 2019; 16:1392-8.
19. Barbier F, et al. Colonization and infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in ICU patients: what impact on outcomes and carbapenem exposure? J Antimicrob Chemother. 2016; 71:1088-9.
20. Barbier F, et al. Infection-related ventilator-associated complications in ICU patients colonised with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Intensive Care Med. 2018; 44:616-26.
21. Rhee C, et al; CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated with Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. JAMA Net Open. 2020;3(4): e202899.
22. Timsit JF, et al. When should I start broad-spectrum antibiotics? Intensive Care Med. 2024;50(11):1908-1911.
23. Peri AM, et al. Rapid Diagnostic Tests and Antimicrobial Stewardship Programs for the Management of Bloodstream Infection: What Is Their Relative Contribution to Improving Clinical Outcomes? A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2024;79(2):502-515.
24. Banerjee R, et al. Randomized Trial Evaluating Clinical Impact of RAPid IDentification and Susceptibility Testing for Gram-negative Bacteremia: RAPIDS-GN. Clin Infect Dis. 2021;73(1): e39-e46.
25. Sambri V, et al. The role of rapid and advanced microbiological methods in critical care: 2025 Emanuele Russo Delphi consensus. Clin Microbiol Infect. 2025 Dec;31(12):1993-2000
26. De Bus L, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. Intensive Care Med. 2020;46(7):1404-17.
27. Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). Intensive Care Med. 2020; 46:245-65.
28. Tamma PD, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024: ciae403
29. Abdul-Aziz MH, et al. Prolonged vs intermittent infusions of β-lactam antibiotics in adults with sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2024;332(8):638–48.
30. Gatti M, et al. A pre-post quasi-experimental study of antimicrobial stewardship exploring the impact of a multidisciplinary approach aimed at attaining an

aggressive joint pharmacokinetic/pharmacodynamic target with ceftazidime/avibactam on treatment outcome of KPC-producing Klebsiella pneumoniae infections and on ceftazidime/avibactam resistance development. Antimicrob Agents Chemother. 2025;69(7): e0048825.

31. Abdul-Aziz MH, et al; Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1127-1153.
32. Mo Y, et al. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, noninferiority trial. Lancet Respir Med. 2024 12:399-408.
33. Dark P, et al. Biomarker-Guided Antibiotic Duration for Hospitalized Patients with Suspected Sepsis: The ADAPT-Sepsis Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Feb 25;333(8):682-693.

L'*antimicrobial stewardship* in medicina d'emergenza-urgenza

Silvia Trifirò[1], Giusy Tiseo[2], Marco Falcone[2] e Lorenzo Ghiadoni[3]

[1] *U.O. Medicina d'Urgenza Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, Italia.*

[2] *U.O. Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa, Italia.*

[3] *U.O. Medicina d'Urgenza Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa, Italia.*

Introduzione

Questo capitolo vuole fornire uno strumento di guida all'uso giudizioso degli antimicrobici in medicina d'emergenza-urgenza (MEU), in un'ottica di *stewardship* antimicrobica (AMS). Identificazione e gestione adeguate della sepsi migliorano la prognosi dei pazienti settici [1], l'80% dei quali è trattato in Pronto Soccorso (PS), luogo chiave per la cura della sepsi ma con interventi di AMS ancora carenti. L'invecchiamento della popolazione, l'aumento delle procedure invasive, delle terapie immunosoppressive e antimicrobiche a largo spettro hanno reso la sepsi la principale causa di ricovero ospedaliero per numeri e costi [2], anche a causa dell'antimicrobico resistenza (AMR), oggi causa di netto aumento del numero di morti per sepsi, specie tra i più anziani [3]. In Italia, agire è particolarmente complesso a causa delle percentuali di AMR tra le più alte al mondo, cui corrispondono tassi più alti di inappropriatezza terapeutica e mortalità. Si stima che il 40-60% delle terapie antimicrobiche sia inappropriato, in pazienti ricoverati e in PS, con stime di sovra-trattamento che rasentano il 90% [4].

La gestione delle sepsi in medicina d'emergenza-urgenza

Il percorso decisionale per la sepsi in MEU è unico e, per scelte cliniche in ottica di AMS, sono necessari strumenti che: 1) distinguano rapidamente cause infettive da non infettive, 2) stratifichino il rischio dei pazienti, 3) siano validati in ampie coorti e ben padroneggiati, 4) permettano un'adeguata allocazione di risorse e pazienti, 5) permettano un'ottimizzazione del trattamento, anche per una rapida sospensione.

La prima sfida è distinguere le cause infettive di disfunzione d'organo da quelle non infettive, specie in pazienti senza febbre, poiché il rischio di trattare pazienti con *"sepsis like syndrome"* non infetti è alto. Uno studio

statunitense ha mostrato che il 18% dei pazienti trattati con antimicrobici nel dipartimento MEU non era infetto e più recentemente gli studi riportano dati anche più elevati, fino al 30% [4].

Il clinico in MEU deve chiedersi se c'è un razionale per iniziare immediatamente antimicrobici per la diagnosi ipotizzata, o se il trattamento può aspettare, poiché se da un lato la diagnosi differenziale è complessa e il rischio di *over-treatment* è elevato, il rischio di *under-treatment* è piuttosto basso, intorno all'8% [4]. L'alto *turnover* di pazienti e di personale e la necessità di decisioni rapide aumentano il rischio di somministrazione *"quick-win"* di antibiotici a largo spettro, che dovrebbe essere valutata criticamente da tutti i sanitari ed oggetto di adeguata monitorizzazione e attività di formazione specifica, considerando che gli antimicrobici scelti in PS sono spesso continuati durante il ricovero.

La presenza dell'infettivologo in PS è sicuramente preziosa per l'ottimizzazione terapeutica, nella *de-escalation* e impatta sulla mortalità, specie nei pazienti con infezioni invasive o con fattori di rischio. Non è però pensabile la condivisione di tutte le terapie antimicrobiche impostate in MEU con lo specialista infettivologo.

Anche il supporto dell'anestesista rianimatore può fornire al clinico utili strumenti, perché se le ore di ritardo nel trasferimento in terapia intensiva peggiorano linearmente la prognosi del paziente settico [5], la gestione di anziani fragili settici in ambiente intensivo non ne ha dimostrato un miglioramento della mortalità [6].

Definizione e identificazione rapida

La sepsi e lo shock settico, secondo la classificazione Sepsis-3, sono definiti come gradi diversi di disfunzione d'organo, minacciosi per la vita, correlati a un'infezione [7]. Il SOFA *(Sepsis related organ failure assessment score)*, la sua semplificazione q-SOFA (*quick* SOFA) ed i lattati sono elementi essenziali per definire rapidamente la disfunzione d'organo e lo shock e quindi per porre una diagnosi corretta.

Questi *score*, insieme ad altri (*Modified Early Warning-MEWS, National Early Warning-NEWS, Systemic Inflammatory Response-SIRS*) sono validi indicatori di destabilizzazione clinica e di mortalità, ma complessivamente hanno scarsa robustezza nell'identificazione della sepsi in *triage*, specie se valutati singolarmente. Il qSOFA, pur essendo molto semplice, non è raccomandato dalla *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) come singolo strumento di valutazione della sepsi. La NEWS ≥5 ha mostrato maggiore sensibilità per l'identificazione della sepsi in DEU, ma anche per la predizione di ricovero in terapia intensiva e la mortalità a 28 giorni [8].

Tra i *biomarkers* diagnostici classici, la procalcitonina (PCT) performa meglio di qSOFA, presepsina e proteina C reattiva (PCR) [9] e, pur con dati meno consistenti per la predizione di eventi avversi o per la raccomandazione per l'inizio della terapia antibiotica, permette di ridurre con sicurezza la durata della terapia [10,11], rappresentando un cardine dell'AMS e in genere una buona predizione di infezione da Gram-negativi. Viceversa, la PCR è meno specifica perché identifica uno stato di iper-infiammazione e, essendo una proteina di fase acuta può non alterarsi o farlo poco nell'insufficienza epatica e nelle infezioni secondarie. Anche la PCT ha comunque limiti diagnostici nelle infezioni di comparto, come ad esempio nelle endocarditi e nelle polmoniti, nell'immunodepresso o nell'insufficienza renale (incremento non contestualizzabile). Ad ogni modo, la combinazione di PCT con PCR, di qSOFA con PCT, migliorano rispettivamente il potere diagnostico per la sepsi e l'identificazione precoce della disfunzione d'organo [12].

La determinazione contestuale della PCT e della PCR già nelle prime fasi di inquadramento del paziente settico in PS permette di ottenere il tempo 0 di un *trend* temporale che, con le successive determinazioni a 24 e 72 ore, fornisce elementi utili per le successive scelte terapeutiche in termini di *de-escalation* o modifica

della terapia. Inoltre, una riduzione della PCT di più dell'80-90% dei valori di partenza o una riduzione della PCR di almeno il 50%, dopo almeno 5 giorni di antibiotico, possono essere indicatori affidabili per sospendere della terapia [13].

Biomarkers emergenti come presepsina, proadrenomedullina, TREM-1 o modelli di predizione di sepsi con tecniche di *machine learning* sono promettenti ma mancano di validazione in ampie coorti.

Ad ogni modo, ad oggi mancano dati solidi per indicazioni definitive circa lo strumento ideale per l'identificazione precoce del paziente settico, e la SSC raccomanda ancora di prediligere la sola valutazione clinica per decidere l'inizio della terapia antimicrobica.

Stratificazione del rischio con possibili approcci clinici

Se gli strumenti di *screening* e i biomarcatori non sono infallibili per la decisione sulla terapia antimicrobica, la stratificazione del rischio è cruciale in MEU per stimare la probabilità di eziologia da microrganismi multiresistenti (MDR), e quindi mettere in atto la terapia più appropriata.

Per quest'obiettivo, è cruciale identificare la fonte settica e valutare la provenienza del paziente, poiché le infezioni comunitarie sono solitamente associate a germi multi-sensibili, mentre quelle correlate all'assistenza richiedono in genere un approccio più aggressivo, con terapie attive anche verso gli MDR [14]. La fonte dell'infezione, comunitaria o nosocomiale, dovrebbe essere quindi attentamente valorizzata in PS e nelle diagnosi di dimissione.

Per una stratificazione moderna del rischio occorre tenere conto di anche di fattori di rischio non necessariamente correlati all'origine dell'infezione. Tra i fondamentali ricordiamo: età maggiore di 80 anni, elevati *score* di gravità clinica, colonizzazione preesistente da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Enterobacterales* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) o di carbapenemasi (CPE), da *Pseudomonas aeruginosa* o da *Candida* spp., terapie antibiotiche recenti, pneumopatia cronica, infezioni urinarie ricorrenti, diabete scarsamente controllato, dialisi, presenza di catetere venoso centrale o catetere vescicale a permanenza, nutrizione parenterale totale e immunodepressione.

Poiché l'approccio può variare a seconda della sindrome clinica, verranno discussi due scenari in cui la stratificazione del rischio è utile per il clinico in MEU.

La polmonite acquisita in comunità (CAP) è una delle cause più comuni di accesso al PS [15], e la scelta della terapia antibiotica in MEU deve distinguere i pazienti candidati a un approccio empirico "classico" (beta-lattamico e macrolide o fluorochinolone) da quelli che richiedono un approccio più aggressivo per patogeni "difficili da trattare" come MRSA, *P. aeruginosa* o *Enterobacterales* ESBL-produttori. Il primo passo è definire la probabilità di CAP da patogeni comunitari tipici (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella*, virus respiratori) rispetto a CAP sostenuta da patogeni MDR, integrando tre aspetti: 1) severità clinica e *setting* di ammissione, 2) caratteristiche del paziente, 3) *score* di rischio quale il PES [16,17]. Questo *score*, così denominato in quanto predice il rischio di un'eziologia da *P. aeruginosa, Enterobacterales* ESBL produttori o MRSA, è utile nella stratificazione del rischio in pazienti con CAP grave. In particolare, considera la gravità di presentazione clinica, le comorbidità e l'età del paziente, assegnando punti diversi in base all'età (40-65 anni +1, >65 anni +2), al sesso (maschio +1), a precedenti terapie antibiotiche (+2), a patologie respiratorie croniche (+2), a malattia renale cronica (+3), alterato stato di coscienza o inalazione (+2) e febbre (-1). Un PES *score* ≥5 è ad alto rischio e indica la necessità di considerare antibiotici anti-MRSA (esempio linezolid o ceftobiprolo) e anti-*Pseudomonas* o ESBL (piperacillina/tazobactam, meropenem, ceftolozane/tazobactam o altri nuovi antibiotici),

mentre un PES *score* ≤1 è indice di basso rischio e permette di identificare pazienti che possono iniziare una terapia antibiotica attiva sui germi comunitari. Lo *score* ha mostrato una capacità discriminativa clinicamente utile e si presta a essere integrato in algoritmi terapeutici per la CAP in *setting* d'urgenza, grazie alla sua semplicità e applicabilità già nella valutazione iniziale del paziente in MEU. La Figura 1 illustra questo approccio.

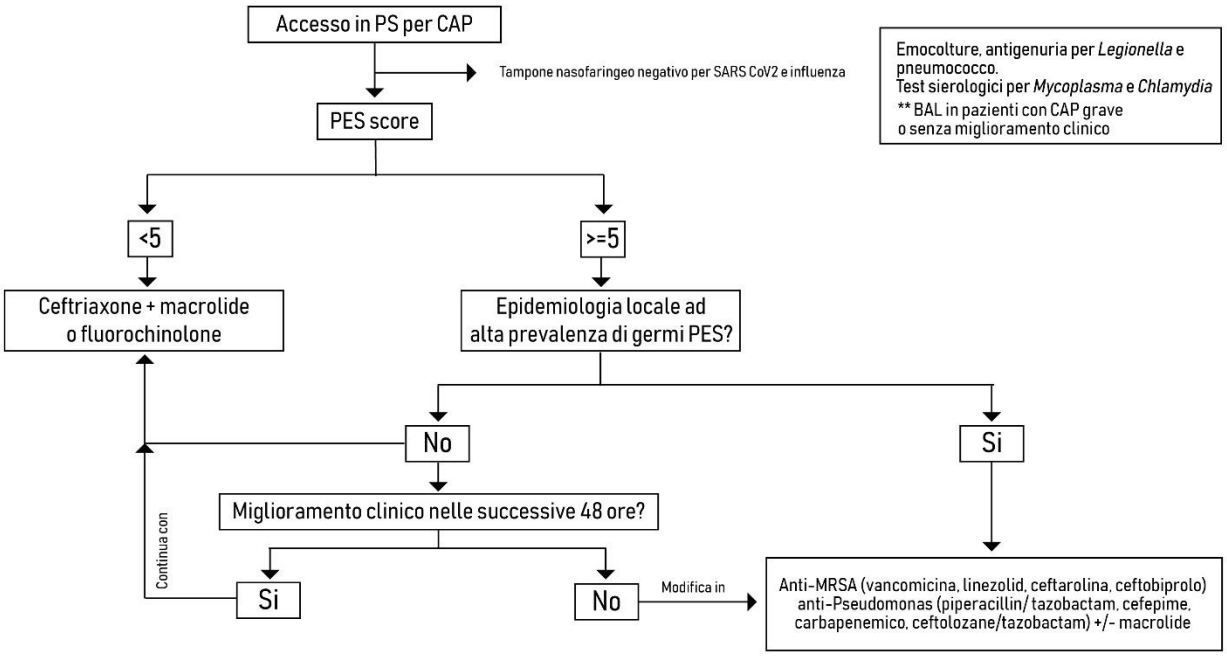


Figura 1. Applicazione del *PES score* nella CAP grave
(adattata da: Falcone M, *et al. Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:211-213 [17]).
BAL: broncolavaggio alveolare. CAP: polmonite acquisita in comunità. MRSA: *S. aureus* meticillino-resistente. PS: Pronto Soccorso.

Un altro esempio di stratificazione del rischio in MEU è la valutazione della colonizzazione rettale da microrganismi MDR in PS nei pazienti con sospetta sepsi. La valutazione precoce del rischio d'infezione da MDR è cruciale per decisioni diagnostiche e terapeutiche tempestive, specialmente in pazienti critici, immunocompromessi o con fattori di rischio, e permette di somministrare una terapia empirica appropriata nelle prime 24 ore [18]. Studi in letteratura quale CHIMERA hanno mostrato che la colonizzazione intestinale da CPE aumenta il rischio di infezione invasiva, con i ceppi NDM che presentano un rischio di batteriemia superiore rispetto ai KPC (15,4% *versus* 8,1%) [19]. L'analisi molecolare ha identificato il clone ST147 come un lignaggio ad alto rischio per la sua virulenza e diffusione ospedaliera. Fattori clinici associati al rischio di batteriemia includono colonizzazione extra-intestinale multipla, procedure invasive su vie urinarie o sistema biliodigestivo, dispositivi intravascolari, trapianto d'organo ed esposizione a cefalosporine e fluorochinoloni. Lo studio evidenzia il valore prognostico della valutazione della colonizzazione rettale, suggerendo che la conoscenza dello stato di colonizzazione può guidare non soltanto il *cohorting* più appropriato,

ma anche la terapia empirica, specialmente in pazienti gravi o con instabilità emodinamica, spesso con necessità di antimicrobici a prescrizione specialistica.

Il tampone rettale molecolare reca anche l'informazione relativa alla possibile presenza del genotipo CTX-M, una beta-lattamasi a spettro esteso indice di resistenza alle cefalosporine di III generazione, che permette una scelta più calibrata del beta- lattamico anti Gram-negativi. Infatti, l'assenza di mutazioni permette di utilizzare una cefalosporina di III generazione, mentre la presenza di CTX-M impone una terapia con piperacillina/tazobactam o con carbapenemico, in base all'isolato (rispettivamente per *Escherichia coli* e *K. pneumoniae*).

Accanto a questi esempi, l'obiettivo generale del clinico è quello di cercare la porta di entrata della sepsi se non immediatamente palese, con particolare attenzione a cute e tessuti molli, sistema endovascolare, tratto gastrointestinale e addominale, sistema nervoso centrale, oltre ai foci in genere più manifesti respiratori e urinari, per guidare la scelta della terapia più adeguata al sito infettivo e la sua rapida bonifica, se fattibile.

Ottimizzazione terapeutica in medicina d'emergenza-urgenza

Nel *bundle* dell'AMS sono inseriti cinque elementi (5 R): *right drug, right timing, right dose, right route of administration* e *right duration*.

La scelta della *right drug* è associata a ridotta mortalità come discusso negli altri paragrafi, ma merita una menzione l'utilizzo non verificato dell'etichetta "allergia a penicilline", che comporta l'utilizzo di antibiotici a più largo spettro, per cui la valutazione delle allergie a penicilline è un elemento importante di AMS.

Il *right timing* è cruciale, poiché un ritardo nella terapia antibiotica aumenta la mortalità nei pazienti con shock settico, mentre una somministrazione troppo precoce in ambulanza non ha mostrato impatto sulla mortalità [20,21].

Per la *right dose*, ottimizzare le concentrazioni plasmatiche degli antimicrobici massimizza l'eradicazione microbiologica e minimizza lo sviluppo di resistenze.

Riguardo la *right route of administration*, la terapia endovenosa è essenziale nel paziente grave, ma il paziente stabilizzato da almeno 48-72 ore, con infezione nota e transito gastro-intestinale adeguato dovrebbe passare alla terapia orale, se la biodisponibilità del farmaco e il focolaio infettivo lo permettono.

L'ultimo cardine dell'AMS, in termini di *right duration*, è la *de-escalation* precoce, che, una volta identificato l'agente eziologico e il suo profilo di sensibilità, riduce lo spettro della terapia iniziale, migliorando gli esiti clinici e le resistenze [22]. Gli attuali approcci di *de-escalation* consigliano una valutazione quotidiana in termini di *de-escalation* senza terapie di durata prefissata e, nel caso di adeguato controllo del focolaio infettivo, terapie brevi [5].

A questi cinque elementi vanno associati elementi di *infection prevention e control*.

Tempistica di somministrazione degli antimicrobici

La SSC suggerisce tempistiche diverse per la somministrazione di antibiotici in base alla probabilità di sepsi e alla presenza di shock [5].

In presenza di shock e di sepsi certa o probabile, la SCC raccomanda fortemente una terapia antibiotica empirica entro un'ora, insieme agli altri elementi del *"first hour bundle"* (non ulteriormente disaminati), nonostante la bassa qualità delle evidenze.

Nei casi di sepsi possibile con segni di shock, la terapia antibiotica va somministrata entro un'ora, mentre in assenza di shock si può attendere fino alla terza ora per raccogliere dati diagnostici, sebbene entrambe le raccomandazioni siano deboli e con evidenze di qualità molto bassa. Gli studi più recenti indicano, infatti, che nella sepsi ritardi nella somministrazione di antimicrobici inferiori a 6 ore non

influenzano la mortalità [23] e che il beneficio atteso sulla mortalità dalla somministrazione precoce di antimicrobici va contestualizzato in base al tipo di paziente, con vantaggi evidenti per pazienti con insufficienza multi organo, con tumore metastatico o con shock settico [24].

Tutto ciò suggerisce che un'attesa ragionata potrebbe limitare gli effetti collaterali di una terapia antibiotica empirica a largo spettro in pazienti senza shock settico, senza batteriemia e in coorti senza particolari fattori di rischio.

Nella valutazione del *timing* di somministrazione occorre considerare anche che una terapia antibiotica precoce può compromettere il percorso diagnostico, limitando l'isolamento colturale e l'individuazione della sede dell'infezione, poiché le colture microbiologiche possono sterilizzarsi rapidamente con la somministrazione di antibiotici efficaci, alterando anche la possibilità di eseguire *de-escalation* [25].

Il prelievo di campioni microbiologici profondi può richiedere tempo, ma l'invio di emocolture e/o urinocolture è immediato, non ritarda la somministrazione dell'antibiotico, permettendo di trovare con maggior probabilità il focolaio d'infezione e quindi di avere strumenti per eradicarlo.

Farmacologia degli antimicrobici

Il paziente con sepsi o shock settico presenta un'elevata variabilità farmacocinetica, rendendo complessa la definizione della dose "corretta" di antibiotico. Sono frequenti sia la sotto-esposizione (con fallimento terapeutico o resistenze, per aumento del volume di distribuzione o della *clearance* renale) sia la sovraesposizione (con tossicità, per riduzione della *clearance*). Conoscere la farmacocinetica (tempo o concentrazione dipendente) e le caratteristiche chimiche del farmaco (idrofilia/lipofilia, legame con le proteine plasmatiche) aiuta a definire dose, modalità e durata di somministrazione. Inoltre, il legame farmaco-proteico può variare anche nella stessa classe farmacologica per cui non è sempre possibile dare indicazioni univoche di classe.

Il volume di distrubuzione non è un volume reale e deriva dal rapporto tra la dose del farmaco e la concentrazione plasmatica raggiunta. Gli antibiotici idrofili (beta-lattamici, aminoglicosidi, glicopeptidi e lipopeptidi), hanno una *clearance* renale tendono ad avere una distribuzione tissutale limitata allo spazio extracellulare. Condizioni come iperdinamismo, versamenti in cavità corporee, ipoalbuminemia o elevata infusione di fluidi determinano riduzione delle concentrazioni plasmatiche e aumento del volume di distribuzione, con necessità di aumento della dose. Viceversa, i farmaci lipofili (fluorochinoloni, macrolidi, metronidazolo, tetraciciline, oxazolidinoni) hanno *clearance* prevalente epatica e sono soggetti ad una maggiore distribuzione tissutale, non necessitando in genere di adattamento posologico in corso di sepsi. C'è comunque da considerare che per gli antibiotici altamente legati alle proteine (ceftriaxone, ertapenem, daptomicina, teicoplanina), in corso di ipoalbuminemia aumenta la frazione non legata e la *clearance* renale, soprattutto nei pazienti iperdinamici, ustionati o sottoposti a terapie con amine, per cui anche in questi casi andranno aumentate le concentrazioni [26]. Data la complessità dello shock e la variabilità di risposta alle terapie antimicrobiche, nel paziente settico sarebbe indicato come *standard* di cura il *therapeutic drug monitoring* (TDM), sebbene non sempre disponibile.

Poiché molte infezioni non interessano il torrente ematico, è inoltre cruciale valutare le concentrazioni tissutali dell'antibiotico. I farmaci lipofili, infatti, penetrano meglio nei tessuti e agiscono anche su patogeni intracellulari. Gli idrofili, invece, raggiungono livelli più bassi nei tessuti rispetto al plasma, per cui possono rappresentare una scelta ottimale per le infezioni del torrente circolatorio. Altro aspetto da sottolineare è che la via orale non implica necessariamente minore efficacia, poiché la penetrazione tissutale dipende soprattutto dalle proprietà del farmaco e non

dalla modalità di somministrazione. È chiaro che un farmaco orale, essendo soggetto anche ai processi di assorbimento, distribuzione, raggiunge concentrazioni terapeutiche più tardivamente e non può essere considerato un'opzione per il paziente grave o instabile.

Ultima considerazione in termini di farmacocinetica riguardano l'emivita plasmatica di un antimicrobico, ovvero il tempo necessario perché la concentrazione si dimezzi, e lo stato stazionario, ovvero il momento in cui si raggiunge una stabilità tra la quantità di farmaco che entra e quello che viene eliminato. Con l'utilizzo della dose di carico, dopo 3-4 emivite, si raggiunge lo stato stazionario più precocemente ed eventualmente si può dosare la TDM.

Ottimizzazione diagnostica in medicina d'emergenza-urgenza

In MEU devono essere disponibili test laboratoristici e radiologici in grado di identificare rapidamente e con buona accuratezza il focolaio infettivo. È inoltre essenziale un corretto campionamento microbiologico, fondamentale per la diagnosi, la bonifica del focolaio, l'eventuale *de-escalation* antibiotica e il miglioramento degli esiti.

Diagnostica microbiologica rapida

La *stewardship* diagnostica, ovvero l'utilizzo dell'appropriato test di laboratorio per il giusto paziente, ha un ruolo di rilievo nella AMS, perché è in grado di migliorare l'*outcome* e l'AMR. Ciò prevede l'invio di campioni microbiologici in ogni situazione clinica di sospetto di infezione. Nei pazienti critici, inoltre, l'impiego di test microbiologici rapidi è fortemente raccomandato per migliorare la tempistica diagnostica e terapeutica, ridurre la durata delle terapie e migliorare la prognosi nelle infezioni da MDR [27]. I limiti più grandi sono il costo e l'interpretazione dei risultati non sempre univoca, per cui non sono applicabili a tappeto in tutti i pazienti di PS. Ad ogni modo, la diagnosi rapida, specie per le infezioni respiratorie acute, è fondamentale per ottimizzare l'uso degli antibiotici, ridurre complicanze e ospedalizzazioni, favorire il controllo delle infezioni, tutti aspetti cruciali per l'AMS. Molte infezioni respiratorie non vengono documentate microbiologicamente per mancanza di test non invasivi, mentre le coinfezioni e dati laboratoristici o radiologici incerti alimentano un uso inappropriato di antibiotici. I biomarcatori patogeno specifici, come ad esempio quelli per l'influenza, SARS/COV2, *S. pneumoniae, Legionella, Clostridioides difficile*, tampone nasale per MRSA, sono molto specifici e con costi contenuti e dovrebbero essere maneggiati di *routine* dal clinico in MEU.

Riguardo ai pannelli respiratori rapidi multipli, questi riducono i tempi di diagnosi di circa un giorno rispetto ai metodi colturali classici [28], la durata della terapia antimicrobica di due giorni e i trattamenti empirici (fino al 60%), aumentando la resa diagnostica e riducendo la degenza, dimezzando le prescrizioni inappropriate del PS pediatrico. I pazienti che più ne beneficiano, oltre i bambini, sono quelli ricoverati, in ICU, con età >65 anni o immunodepressi. Le linee guida tedesche ne raccomandano l'uso in PS per evitare terapie non indicate e guidare la copertura verso germi atipici.

Analogamente, i test rapidi dovrebbero diventare *standard* anche per le infezioni ematiche, integrandosi nel *workflow* del laboratorio per accelerare la diagnosi rispetto alla microbiologia tradizionale, come ad esempio il MALDI-TOF MS e i test molecolari multiplex su emocolture positive.

Un cenno anche alla diagnostica fungina rapida, considerata la bassa resa diagnostica delle emocolture per miceti: le tecniche non colturali come il dosaggio del beta-D-glucano e del galattomannano in pazienti selezionati (patologie ematologiche ad alto rischio) sono d'aiuto nella diagnostica dell'aspergillosi invasiva. Per la candidiasi invasiva invece, la diagnostica con antigeni della parete cellulare *Candida*-specifici e l'aspecifico beta-D-glucano, hanno un ruolo eminente nella

discontinuazione della terapia antifungina nel paziente critico.

Identificazione e bonifica del focolaio

Il clinico deve integrare l'anamnesi, l'esame obiettivo e i test diagnostici aggiuntivi per identificare e bonificare rapidamente il *focus* infettivo, considerando che le comorbidità o la presenza di cateteri intravascolari rappresentano il sospetto primario. I principali siti d'infezione associati alla sepsi sono: apparato respiratorio (43%), tratto urinario (16%), addome (14%), encefalo/febbre di origine sconosciuta (14%) e altri (13%). La disfunzione d'organo, invece, parametro essenziale definente la sepsi, si manifesta più frequentemente con insufficienza cardiaca e disfunzione cardiovascolare. Nel complesso il patogeno causativo viene identificato solo nel 60-65% dei pazienti con sepsi, ma ottenere una diagnosi eziologica migliora l'*outcome*.

La scelta dell'indagine dipende dal sito sospetto, dalle risorse disponibili e dalle condizioni del paziente. La radiografia del torace e l'ecografia sono esami di primo livello, ma possono risultare limitati dall'habitus del paziente o dalla sua collaborazione; in caso di dubbio, la TC è indicata per confermare (rule in) più che per escludere un focolaio, considerata la sua bassa specificità. La TC è meno utile nelle infezioni urogenitali, ma preziosa per i focolai polmonari [29]. Una TC negativa con disfunzione d'organo richiede comunque ulteriori test, soprattutto microbiologici. Tra i test rapidi, l'ecografia polmonare si distingue per accuratezza nel *ruling in/out* della CAP ed è stata inserita nelle linee guida inglesi per le polmoniti acquisite in comunità e in ospedale. L'utilizzo dell'ecografia *Point of Care* si è dimostrata utile nell'identificazione di empiema pleurico, colecistite, pielonefrite, come guida per la bonifica per via percutanea, e per la valutazione della responsività e tolleranza a fluidi.

Per escludere infezioni del torrente circolatorio un adeguato numero di emocolture, almeno 2 set (2 flaconi aerobi e 2 anaerobi), dovrebbe essere inviato, considerando che la sensibilità dei test aumenta con l'aumento del numero di set inviati [30], con relativamente basso costo (circa 26 € per set) e con possibilità di avere una diagnosi definitiva. Nei portatori di cateteri intravascolari, *in situ* da più 48 ore, almeno un set di emocolture dovrebbe essere inviato dal catetere, insieme al prelievo appaiato da venipuntura periferica, per assistere la diagnosi di potenziali infezioni del torrente circolatorio catetere-correlate.

L'identificazione e bonifica della fonte infettiva è prioritaria: deve essere effettuata subito nei pazienti stabili e appena possibile negli instabili. Nelle infezioni intra-addominali, la bonifica (chirurgica o percutanea) deve essere urgente: immediata nella peritonite diffusa e comunque entro 24 ore nelle infezioni localizzate in terapia antibiotica adeguata.

Conclusioni e criticità

Nell'emergenza-urgenza, la bilancia tra il rischio infettivo e quello di complicanze delle terapie antimicrobiche è spesso sbilanciata verso il deterioramento clinico, rendendo difficile il contenimento dell'uso di antimicrobici in DEU. Sebbene la relazione tra tempo di somministrazione di antibiotici e mortalità sia solida e lineare per lo shock settico e le setticemie, la valutazione della qualità della gestione del paziente non si può basare solo sulla tempistica della somministrazione degli antimicrobici, specie nei pazienti senza shock settico. In più, limitazioni strette nelle tempistiche di lavoro, come quelle legate al *bundle* della prima ora, possono essere poco fattibili in un *setting* complesso e affollato come quello del PS e determinare un eccessivo uso di antibiotici.

Mettere in atto trattamenti tempestivi rimane una sfida, particolarmente in pazienti anziani, con sintomi non specifici, e gestiti in *setting* non intensivi con ridotto personale. Nella fase di *triage* sembra consolidarsi l'uso della scala NEWS per la precoce identificazione dei soggetti con sepsi. Nella fase diagnostica un uso ragionato e critico di PCR e PCT in

combinazione può migliorare la diagnosi e l'approccio terapeutico, anche in ottica di sospensione precoce degli antimicrobici. Nel paziente grave, trattato con elevate quantità di fluidi, con ipoalbuminemia o versamenti, occorrerà porre attenzione alla dose corretta di antimicrobici.

È essenziale eseguire il campionamento microbiologico e farlo prima della somministrazione degli antibiotici, poiché aumenta la possibilità di isolamento microbiologico e di diagnosi eziologica. Inoltre, permette al clinico che prenderà successivamente in carico il paziente di modificare una terapia empirica non efficace, effettuare una *de-escalation* o sospendere un farmaco inappropriato. La terapia antimicrobica dovrebbe essere rivalutata quotidianamente, senza durata prefissata e, nel paziente con focolaio infettivo controllato, dovrebbe essere breve.

Infine, l'introduzione di protocolli locali, il consulto infettivologico e programmi di valutazione delle *performance* possono complessivamente migliorare la gestione del paziente settico nel complesso *setting* della MEU.

Conflitto di interessi

ST e LG non dichiarano alcun conflitto di interesse. GT dichiara di avere avuto, negli ultimi due anni, rapporti di finanziamento non condizionanti e non relativi al presente manoscritto con: Pfizer, Gilead, Shionogi, Advanz Pharma, MSD. MF dichiara dichiara di avere avuto, negli ultimi due anni, rapporti di finanziamento non condizionanti e non relativi al presente manoscritto con: Pfizer, Gilead, Viiv, Biomerieux, Shionogi, Advanz Pharma, MSD, Menarini.

Bibliografia

1. Evans L, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
2. AHRQ, Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP), National Inpatient Sample (NIS). Disponibile online: https://hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp (accesso 20 Ottobre 2025)
3. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226.
4. Shappell CN, et al. Frequency of Antibiotic Overtreatment and Associated Harms in Patients Presenting With Suspected Sepsis to the Emergency Department: A Retrospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2025 Jul 18;80(6):1197-1207.
5. Evans L, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181-1247.
6. Cardoso LT, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. Crit Care. 2011;15(1):R28.
7. Guidet B, et al. Effect of Systematic Intensive Care Unit Triage on Long-term Mortality Among Critically Ill Elderly Patients in France: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Oct 17;318(15):1450-1459.
8. Durr D, et al. National Early Warning Score (NEWS) Outperforms Quick Sepsis-Related Organ Failure (qSOFA) Score for Early Detection of Sepsis in the Emergency Department. Antibiotics (Basel). 2022 Oct 31;11(11):1518.
9. Matono T, et al. Diagnostic accuracy of quick SOFA score and inflammatory biomarkers for predicting community-onset bacteremia. Sci Rep. 2022 Jul 1;12(1):11121.
10. Tsalik EL, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. J Emerg Med. 2012 Jul;43(1):97-106.
11. Velissaris D, et al. Procalcitonin and sepsis in the Emergency Department: an update. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Jan;25(1):466-479.
12. Bolanaki M, et al. Biomarkers Improve Diagnostics of Sepsis in Adult Patients With Suspected Organ Dysfunction Based on the Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) Score in the Emergency Department. Crit Care Med. 2024 Jun 1;52(6):887-899.
13. Nielsen ND, et al. When to Stop Antibiotics in the Critically Ill? Antibiotics (Basel). 2024 Mar 18;13(3):272.
14. Falcone M, et al. Individualizing risk of multidrug-resistant pathogens in community-onset pneumonia. PLoS One. 2015;10:e0119528.
15. Cillóniz C, et al A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition. Curr Opin Crit Care. 2018;24:531-539.

16. Ceccato A, et al. Validation of a Prediction Score for Drug-Resistant Microorganisms in Community-acquired Pneumonia. Ann Am Thorac Soc. 2021;18:257-265.
17. Falcone M, et al. Community-acquired Pneumonia Owing to Multidrug-Resistant Pathogens: A Step toward an Early Identification. Ann Am Thorac Soc. 2021;18:211-213.
18. Karakosta P, et al. Rectal colonization with multidrug-resistant organisms and risk for bloodstream infection among high-risk Greek patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2025;44:437-442.
19. Falcone M, et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by Klebsiella pneumoniae producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study). Clin Microbiol Infect. 2022;28:298.e1-298.e7.
20. Kumar A, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest. 2009 Nov;136(5):1237-1248.
21. Alam N, et al. PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. Lancet Respir Med. 2018 Jan;6(1):40-50.
22. Tabah A, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. Clin Infect Dis. 2016;62:1009-1017.
23. Pak TR, et al. Risk of Misleading Conclusions in Observational Studies of Time-to-Antibiotics and Mortality in Suspected Sepsis. Clin Infect Dis. 2023 Nov 30;77(11):1534-1543.
24. Hechtman RK, et al. Heterogeneity of Benefit from Earlier Time-to-Antibiotics for Sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2024 Apr 1;209(7):852-860.
25. Zadroga R, et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(6):790-7.
26. Gonçalves-Pereira J, et al. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β-lactams. Crit Care. 2011;15(5):R206.
27. Tiseo G, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). Int J Antimicrob Agents. 2022 Aug;60(2):106611.
28. Andrews D, et al. Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections: a quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use. BMC Infect Dis. 2017 Oct 10;17(1):671.
29. Pohlan J, et al. Computed tomography in patients with sepsis presenting to the emergency department: exploring its role in light of patient outcomes. Eur Radiol. 2024 Oct;34(10):6466-6474.
30. Lee A, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol. 2007 Nov;45(11):3546-8.

Le nuove tecnologie in ausilio all'*antimicrobial stewardship* nell'era dell'antimicrobico-resistenza

Rita Murri[1,2], Massimo Fantoni[1] e Carlo Torti[1,2]

[1] *UOC Malattie Infettive - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia.*

[2] *Dipartimento di Sicurezza e Bioetica - Sezione di Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.*

Introduzione

L'antimicrobico-resistenza rappresenta oggi una delle minacce più serie per la salute globale. L'aumento costante dei germi multiresistenti, la comparsa di ceppi resistenti a tutte le opzioni terapeutiche e la complessità crescente dei pazienti ricoverati impongono l'adozione di strumenti di prevenzione, controllo e *stewardship* sempre più sofisticati. Nella pratica clinica contemporanea i pazienti sono esposti a terapie, dispositivi e procedure sempre più avanzate, che includono trapianti d'organo o di midollo, chemioterapie ad alta intensità, immunoterapie avanzate come le CAR-T, l'uso esteso di farmaci biologici e la gestione di *device* complessi quali cateteri venosi centrali, ventilazione meccanica o sistemi di supporto extracorporeo, tutti elementi che aumentano sensibilmente la vulnerabilità alle infezioni e la complessità della loro prevenzione.

Negli ultimi anni l'evoluzione dell'intelligenza artificiale (*artificial intelligence*, AI) ha portato alla diffusione di due categorie di strumenti profondamente diverse ma complementari: l'AI generativa e l'AI predittiva. L'AI generativa, basata su modelli linguistici di grandi dimensioni (*Large Language Models*, LLM) e reti neurali capaci di creare nuovi contenuti, è progettata per produrre testi, riassunti, spiegazioni cliniche, sintesi di dati complessi e persino immagini o codici, apprendendo *pattern* linguistici e concettuali da enormi quantità di informazioni. L'AI predittiva si fonda su modelli statistici e di *machine learning* addestrati per stimare probabilità future, identificare *pattern* nascosti e anticipare eventi clinici, come il rischio di infezioni, l'insorgenza di resistenze o

l'adeguatezza di un determinato trattamento antibiotico. L'integrazione di questi due approcci sta progressivamente trasformando la pratica clinica e il controllo delle infezioni, rendendo possibile una *stewardship* antimicrobica più informata, personalizzata e tempestiva. Negli ultimi anni, la digitalizzazione della pratica clinica e la disponibilità di grandi quantità di dati sanitari hanno pertanto aperto la strada a un nuovo paradigma di *antimicrobial stewardship* (AMS), nel quale tecniche di *machine learning*, analisi avanzata dei dati, algoritmi predittivi e modelli linguistici di nuova generazione svolgono un ruolo sempre più centrale.

Come possono essere impiegate queste nuove e avanzate tecnologie per supportare la lotta all'antimicrobico-resistenza? Abbiamo individuato 3 aree principali.

1. Sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza nell'era digitale

La sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza (*healthcare associated infections*, HAI) rappresenta uno degli elementi cardine dei programmi di *antimicrobial stewardship*, perché consente di comprendere in modo accurato l'entità del fenomeno HAI, le eziologie maggiormente coinvolte, i pazienti più a rischio e i *setting* a più elevata incidenza, permettendo interventi mirati e tempestivi. Una sorveglianza efficace fornisce infatti dati essenziali per identificare precocemente focolai epidemici, monitorare l'andamento delle resistenze antimicrobiche e valutare l'impatto delle misure di prevenzione. Inoltre, l'informazione epidemiologica generata dalla sorveglianza guida scelte cliniche fondamentali, come la selezione della terapia empirica più appropriata, l'ottimizzazione delle durate e la *de-escalation* antibiotica, contribuendo a ridurre il ricorso ingiustificato a molecole ad ampio spettro. Nei contesti ad alta complessità, dove dispositivi invasivi, procedure avanzate e pazienti fragili favoriscono la diffusione dei patogeni, la sorveglianza diventa ancora più cruciale, perché permette di individuare rapidamente *trends* anomali e di intervenire prima che un problema locale si trasformi in un *cluster* o in un *pattern* stabile di resistenza. In questo senso, la sorveglianza HAI non è solo una componente accessoria dei programmi di *stewardship*, ma una vera infrastruttura informativa senza la quale è impossibile costruire strategie di uso responsabile e sostenibile degli antibiotici. Un sistema accurato per la sorveglianza delle HAI permette infine la verifica dell'efficacia di eventuali interventi di miglioramento o di contenimento.

La sorveglianza tradizionale delle HAI si fonda tipicamente sulla revisione manuale delle cartelle cliniche, sull'analisi retrospettiva dei dati microbiologici e sulla notifica spontanea da parte dei reparti. Tale approccio, storicamente consolidato, presenta tuttavia limiti significativi: la sottodiagnosi delle HAI meno evidenti, il ritardo nella loro identificazione, la variabilità inter-ospedaliera nell'applicazione delle definizioni e la scarsa capacità di integrare dati non strutturati come note cliniche, referti radiologici o segnali provenienti da dispositivi medici. Da ultimo, tali sistemi sono altamente *time-consuming* e necessitano di rilevanti risorse sia in termini umani che economici.

Le moderne tecniche di intelligenza artificiale, integrate nei sistemi informativi sanitari, consentono innanzitutto di estrarre, organizzare e rendere fruibili grandi quantità di dati clinici, superando i limiti della tradizionale revisione manuale. Grazie a metodi avanzati di elaborazione del linguaggio naturale, algoritmi di *machine learning* e *pipeline* automatizzate di gestione dei dati, informazioni provenienti da fonti eterogenee – come note cliniche, referti radiologici, dati di laboratorio, prescrizioni e segnali dei dispositivi – possono essere convertite in forme strutturate e analizzabili. Questo processo si basa sul paradigma ETL *(Extract, Transform, Load)*, che descrive il percorso attraverso cui i dati vengono prima estratti dai sistemi sorgente, poi trasformati tramite pulizia, normalizzazione e arricchimento semantico, e infine caricati in *database* o *data warehouse* ottimizzati

per l'analisi. Una volta strutturati, tali dati possono essere visualizzati tramite *dashboard* interattive, interrogabili in tempo reale e capaci di integrare intuizioni generate da modelli predittivi o generativi. Questi strumenti permettono agli operatori sanitari e ai *team* di *stewardship* di monitorare tendenze epidemiologiche, valutare rapidamente *pattern* di resistenza, identificare reparti a rischio e supportare decisioni cliniche complesse, trasformando il patrimonio informativo dell'ospedale in una risorsa immediatamente accessibile e utilizzabile [1].

Un contributo particolarmente innovativo deriva dall'uso del *Natural Language Processing* (NLP) per analizzare testi clinici non strutturati. Molte informazioni rilevanti sui casi sospetti di HAI non sono codificate in forma numerica, ma contenute nei diari clinici, nelle note infermieristiche, nei referti TAC o nelle lettere di dimissione. Le tecniche NLP tradizionali, e ancor più i modelli linguistici neurali moderni, sono in grado di individuare menzioni di sintomi, segni o eventi clinici rilevanti, permettendo di classificare automaticamente le infezioni anche quando non esplicitamente codificate. In uno studio che analizzava 15 lavori che applicavano NLP e LLM alla diagnosi, sorveglianza e previsione delle malattie infettive, venivano riscontrate *performance* elevate in diversi ambiti: il modello MedLEE raggiungeva una specificità fino al 99% nella rilevazione della polmonite, mentre strumenti per infezione delle vie urinarie associate a catetere o infezioni fungine profonde superano spesso il 90% di sensibilità e accuratezza. Lo studio evidenziava anche limiti come la disomogeneità metodologiche e diversi *bias* ma gli autori sottolineavano come il potenziale di NLP e LLM sia significativo sebbene ancora largamente sottoutilizzato, richiedendo studi più ampi e validazione clinica [2].

Un ulteriore passo avanti potrà essere acquisito dall'integrazione tra tecnologie di *machine learning* e dati di sequenziamento genomico. Il *Whole-Genome Sequencing* (WGS) sta trasformando la sorveglianza e la prevenzione HAI, offrendo una risoluzione senza precedenti nell'identificazione, nel tracciamento e nella comprensione dei patogeni ospedalieri. Il WGS, infatti, permette di distinguere con precisione cloni epidemici altrimenti indistinguibili con le tecniche tradizionali, identificare catene di trasmissione nascoste e rilevare tempestivamente ceppi ad alto rischio con determinanti di resistenza e virulenza. Il sequenziamento genomico supporta sia le indagini di *outbreak* sia la sorveglianza prospettica, consentendo interventi mirati e precoci. Integrato nei programmi di *antimicrobial stewardship*, il WGS consente una scelta antibiotica più precisa, il contenimento della diffusione di ceppi resistenti e un impiego più razionale delle risorse di prevenzione, rafforzando in modo sostanziale l'efficacia delle strategie di controllo delle infezioni [3].

Questi esempi evidenziano come la sorveglianza HAI basata su intelligenza artificiale possa migliorare sia la tempestività sia l'accuratezza, riducendo il carico di lavoro del personale dedicato e aumentando la capacità di rilevare eventi complessi o sfumati.

2. Modelli predittivi di antibiotico-resistenza e di rischio di infezioni

La previsione della resistenza antimicrobica a livello del singolo paziente è una delle applicazioni più promettenti del *machine learning* nell'ambito della *stewardship*. L'obiettivo principale è anticipare il risultato successivo dell'antibiogramma e personalizzare la terapia antibiotica già nelle prime ore, prima della disponibilità delle colture definitive. Questo approccio riduce significativamente l'uso di terapie empiriche troppo ampie e il ricorso a carbapenemi o glicopeptidi in assenza di indicazioni specifiche.

In uno studio multicentrico [4] venivano analizza oltre 10.000 pazienti per valutare l'impatto dell'esposizione antibiotica sulla colonizzazione da *Enterobacterales* ESBL-produttori, integrando metodologie statistiche tradizionali con approcci avanzati di *machine learning*. La strategia *machine learning-based* consentiva di gestire un'elevata dimensionalità e di

identificare quali antibiotici, singoli o in combinazione, presentino maggior rischio di selezionare resistenze. Il modello ha evidenziato che le monoterapie, in particolare con cefalosporine, hanno il più alto impatto sul rischio di colonizzazione, mentre alcune combinazioni mostrano un effetto minore. L'uso del *machine learning* permetteva di superare i limiti delle analisi tradizionali, rivelando interazioni complesse tra esposizione antibiotica recente, durata del trattamento e contesto clinico, offrendo così strumenti più raffinati per interventi di *antimicrobial stewardship* personalizzati.

Modelli analoghi sono stati sviluppati per predire la resistenza in *Pseudomonas aeruginosa* e in *Klebsiella pneumoniae*, con prestazioni in alcuni casi superiori a quelle degli algoritmi *rule-based* tradizionalmente usati dai sistemi di microbiologia.

Una linea di ricerca particolarmente innovativa e promettente nell'ambito dell'*antimicrobial stewardship* è rappresentata dall'*"early antibiogram prediction"*, cioè la capacità di generare un antibiogramma predittivo nelle primissime fasi della valutazione microbiologica, già immediatamente dopo il prelievo del campione clinico e ben prima della crescita colturale e dell'esecuzione dei test di sensibilità. Questo approccio nasce dall'integrazione fra modelli epidemiologici locali, che tengono conto della circolazione dei patogeni e dei *pattern* di resistenza specifici del contesto ospedaliero, e algoritmi predittivi di *machine learning* addestrati su ampi *dataset* clinico-microbiologici. I modelli utilizzano variabili quali la storia antibiotica del paziente, la provenienza intra-ospedaliera, il reparto di ricovero, la tipologia di campione, e le caratteristiche demografiche e cliniche per stimare con elevata probabilità quali antibiotici saranno attivi o inefficaci contro l'agente eziologico verosimile.

Le tecniche *di machine learning* applicate direttamente agli spettri MALDI-TOF possono prevedere la resistenza di batteri clinici in meno di 24 ore dall'arrivo del campione. Utilizzando un enorme *dataset* di oltre 300.000 spettri e 750.000 fenotipi di resistenza, modelli come LightGBM e reti neurali *multilayer* (MLP) raggiungono elevati valori di *performance* (AUROC 0.74–0.80) per antibiotici critici, come la resistenza a cefalosporine in *Escherichia coli* e *K. pneumoniae* o la rsistenza ad oxacillina in *Sthaphylococcus aureus* [5]. Anticipare il "probabile antibiogramma" permette di ottimizzare la terapia empirica, evitare l'uso eccessivo di carbapenemi e favorire decisioni di *antimicrobial stewardship* più rapide e mirate, con potenziale impatto positivo sugli esiti clinici e sulla riduzione della pressione selettiva. La predizione dell'antibiogramma, se accuratamente validata e contestualizzata, rappresenta una delle strategie più efficaci per coniugare rapidità dell'inizio di terapia antibiotica appropriata e riduzione dell'antibiotico-resistenza, offrendo un supporto decisionale immediato.

Parallelamente ai modelli di resistenza, negli ultimi anni si sono diffusi approcci predittivi specificamente dedicati alle principali infezioni correlate all'assistenza. Alcuni studi hanno mostrato come modelli come *random forest* o *gradient boosting*, addestrati sull'enorme quantità di dati disponibili nelle cartelle cliniche elettroniche, siano in grado di individuare precocemente segnali compatibili con un'infezione del torrente ematico [6], con la sepsi [7] o con una polmonite associata a ventilazione (*ventilator-associated pneumonia,* VAP), con risultati caratterizzati da *performances* molto alte sebbene non perfette. Numerosi modelli predittivi di infezione del torrente ematico, basati su algoritmi di *machine learning* e sull'integrazione di dati clinici, laboratoristici e microbiologici, stanno dimostrando un'elevata capacità discriminativa, e il loro utilizzo potrebbe anche tradursi in un risparmio significativo di antibiotici: nei pazienti in cui il modello stima una bassa probabilità di batteriemia, infatti, diventa possibile evitare o ridurre terapie empiriche ad ampio spettro, favorendo scelte più mirate e coerenti con i principi dell'*antimicrobial stewardship*.

La polmonite associata a ventilazione può essere prevista tramite algoritmi di *deep learning* che analizzano segnali ventilatori complessi,

trend temporali e variazioni fisiologiche sottili. Ad esempio, lo studio PREDICT [8] rappresenta un esempio particolarmente avanzato di applicazione del *machine learning* alla predizione clinica, dimostrando come i modelli di *deep learning* possano sfruttare in modo efficace dati fisiologici continui per anticipare l'insorgenza di complicanze complesse come la VAP. Utilizzando esclusivamente cinque parametri vitali acquisiti automaticamente dai *monitor* (frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione arteriosa media, temperatura e SpO_2), gli autori hanno addestrato una rete LSTM in grado di riconoscere *pattern* dinamici indicativi di un'infezione imminente. Il modello ha raggiunto *performance* ottimali (superiori al 94%) e una sensibilità maggiore dell'85% fino a 24 ore prima della diagnosi clinica, superando nettamente gli algoritmi di *machine learning* convenzionali, come *random forest* e XGBoost, che mostravano un marcato decadimento predittivo a orizzonti temporali più lunghi. Questo lavoro evidenzia come l'analisi avanzata di serie temporali possa consentire un'identificazione precoce della VAP, offrendo nuove opportunità per interventi tempestivi e per strategie di *antimicrobial stewardship* più mirate e prudenti.

Sono stati sviluppati anche modelli predittivi dedicati alle infezioni del sito chirurgico, combinando dati clinici, elementi del percorso operatorio e, sempre più frequentemente, immagini della ferita post-operatoria. È stato recentemente pubblicato un modello multimodale di *machine learning* per la predizione precoce delle infezioni del sito chirurgico (*surgical site infection*, SSI) entro 48 ore, utilizzando dati generati direttamente dai pazienti nel contesto del monitoraggio remoto post-operatorio. Integrando *convolutional neural networks* (CNN) applicate a oltre 2600 immagini di ferite chirurgiche e *multilayer perceptron* (MLP) basati sui *patient-reported outcome measures* (PROMs), il modello produce una valutazione unificata del rischio di SSI a partire da un singolo invio digitale. Le *performance* risultano elevate, con capacità diagnostica comparabile a quella dei clinici e ottima validazione esterna, soprattutto nella combinazione delle due modalità. Le simulazioni di implementazione mostrano che l'uso del modello per escludere automaticamente i casi a basso rischio riduce il peso assistenziale di oltre l'80% senza aumentare i fallimenti diagnostici [9].

Per quanto riguarda *Clostridioides difficile*, modelli predittivi sviluppati negli Stati Uniti hanno integrato informazioni relative all'esposizione ad antibiotici, all'uso di inibitori di pompa protonica e ai *pattern* locali di circolazione dei ceppi ipervirulenti, ottenendo ottime *performance* nella previsione dei casi entro 48 ore. Questa capacità di identificare precocemente i pazienti a rischio consente di intervenire su isolamento, gestione ambientale e scelta delle terapie, riducendo ospedalizzazioni prolungate e complicanze [10].

3. *Clinical Decision Support Systems* di nuova generazione

La terza area di innovazione riguarda i sistemi di supporto alla decisione clinica (*Clinical Decision Support Systems*, CDSS), strumenti ormai diffusi nella maggior parte dei sistemi informativi ospedalieri. Originariamente, tali sistemi si basavano principalmente su regole statiche e algoritmi predefiniti: ad esempio *alert* automatici sulla funzione renale, notifiche sul rischio di interazioni farmacologiche o suggerimenti di durata *standard* dei trattamenti. Sebbene utili, questi sistemi erano caratterizzati da rigidità, alto tasso di *alert fatigue* e scarsa personalizzazione, con conseguente riduzione dell'aderenza da parte dei clinici.

I CDSS di nuova generazione integrano modelli di *machine learning* e sono in grado di formulare suggerimenti personalizzati basati sul contesto del singolo paziente. Un esempio in tal senso viene da uno studio sull' implementazione reale di un CDSS basato su *machine learning* per migliorare l'appropriatezza della terapia antibiotica nelle infezioni urinarie in regime ambulatoriale. Il sistema, denominato UTI Smart-Set (UTIS), integra un modello predittivo di resistenza antibiotica costruito su milioni di

dati storici e clinici, combinandolo con linee guida locali e caratteristiche individuali del paziente. Inserito direttamente nel *workflow* della cartella clinica elettronica, il CDSS propone in tempo reale due antibiotici "personalizzati" a più alta probabilità di efficacia. Su oltre 75.000 prescrizioni valutate, l'accettazione delle raccomandazioni UTIS ha determinato una riduzione del 37% delle terapie inappropriate, un calo superiore all'80% nell'uso di ciprofloxacina e un aumento significativo dell'impiego di molecole a spettro più ristretto, senza compromettere la guarigione clinica. Lo studio mostra come strumenti *AI-driven* possano rendere scalabile lo *stewardship* in contesti ad alto volume, migliorando sia la qualità prescrittiva sia l'allineamento alle *best practices* [11].

L'introduzione dei *Large Language Models* ha ulteriormente trasformato la natura dei CDSS, rendendoli sistemi capaci non solo di considerare i contenuti di linee guida, ma di interpretare il quadro clinico, sintetizzare dati eterogenei e generare raccomandazioni contestualizzate. I LLM possono analizzare note cliniche, referti e prescrizioni e identificare incongruenze o deviazioni dalle raccomandazioni delle linee guida. In ospedali statunitensi, prototipi basati su LLM sono stati utilizzati per automatizzare l'*"antibiotic timeout"*, generando un riesame automatico dopo 48–72 ore che include motivazione clinica del trattamento, valutazione di alternative più strette e suggerimenti di *de-escalation*. La serie di studi INSPIRE *(Intelligent Stewardship Prompts to Improve Real-Time Empiric Antibiotic Selection)*, pubblicata su JAMA a partire dal 2024, rappresenta uno dei programmi più completi mai realizzati per valutare l'impatto di CDSS integrati nell'ordine in cartella clinica elettronica (CPOE) sulla scelta empirica degli antibiotici negli ospedali statunitensi. Questi *trial cluster*-randomizzati, condotti nel più grande sistema di ospedali comunitari degli USA, condividono un approccio identico: fornire al clinico un *alert* in tempo reale che combina rischio personalizzato di infezione da MDRO, prevalenza locale e raccomandazione immediata per un antibiotico a spettro *standard* quando il rischio è <10%. La riduzione del tasso di terapia empirica con antibiotici ad ampio spettro è stata dal 17 al 35% nei 4 diversi studi, senza effetti negativi sul tempo al trasferimento in Terapia Intensiva o sulla durata della degenza. Nel loro complesso, gli studi INSPIRE dimostrano in modo convergente che i CDSS basati sul rischio personalizzato costituiscono uno strumento altamente efficace e sicuro per ridurre l'impiego inappropriato di antibiotici ad ampio spettro, rappresentando un modello maturo e scalabile di *antimicrobial stewardship* digitale.

Un aspetto molto promettente riguarda l'uso dei LLM come strumenti di formazione e *audit*. I modelli sono in grado di generare simulazioni di casi clinici realistici, riprodurre scenari tipici di inappropriatezza terapeutica e fornire spiegazioni discorsive basate su linee guida. Alcune organizzazioni sanitarie stanno valutando l'utilizzo di LLM per la generazione automatica dei *report* di *stewardship* trimestrali, riducendo il tempo richiesto ai *team* dedicati e migliorando la qualità della comunicazione con i professionisti.

Naturalmente, l'impiego dei LLM introduce nuove sfide. Le cosiddette *"hallucination"*, ovvero la generazione di contenuti plausibili ma clinicamente scorretti, rappresentano un rischio concreto se non è presente un adeguato controllo umano. Inoltre, le linee guida e i *pattern* di resistenza evolvono molto rapidamente, imponendo aggiornamenti frequenti dei modelli. Va sottolineato che la responsabilità ultima della decisione clinica rimane sempre al clinico, il quale deve essere adeguatamente formato a un uso critico dell'intelligenza artificiale. I modelli di intelligenza artificiale utilizzati nei CDSS, infatti, devono essere sottoposti a rigorosi processi di validazione, certificazione e autorizzazione regolatoria, poiché vengono ormai considerati a tutti gli effetti dispositivi medici *software*, soggetti dunque agli stessi *standard* di sicurezza, efficacia e controllo previsti per i *medical devices* tradizionali.

Conclusioni

Le nuove tecnologie stanno cambiando in modo radicale la prevenzione e il controllo delle infezioni nell'era dell'antimicrobico-resistenza. L'integrazione di *machine learning*, sorveglianza automatizzata, modelli predittivi, genomica e sistemi di supporto alla decisione potenziati da LLM offre una straordinaria opportunità per incrementare l'efficacia della *stewardship*, ridurre il consumo inappropriato di antibiotici e migliorare la sicurezza dei pazienti. Le nuove tecnologie potrebbero realizzare un *unicuum* nel supporto all'*antimicrobial stewardship*: la sorveglianza genera dati in tempo reale; i modelli predittivi utilizzano questi dati per anticipare rischi e suggerire terapie personalizzate; i CDSS intelligenti traducono le predizioni in raccomandazioni operative; e l'intero ciclo genera nuove informazioni che migliorano ulteriormente le predizioni successive.

Questa visione *data-driven* consente di trasformare la *stewardship* da un insieme di interventi puntuali a un sistema adattivo che evolve insieme all'ospedale. Tale integrazione rappresenta una delle principali sfide organizzative dei prossimi anni, richiedendo infrastrutture digitali solide, *governance* dei dati, percorsi di validazione rigorosi e una stretta collaborazione tra clinici, microbiologi, *data scientist* e servizi informatici.

Questi strumenti non sostituiscono il giudizio clinico, ma lo rafforzano, fornendo informazioni tempestive, raccomandazioni personalizzate e capacità di anticipare rischi e criticità. La sfida futura consisterà nel garantire l'affidabilità, l'equità e la sostenibilità di tali tecnologie, integrandole armoniosamente nei flussi di lavoro clinici e assicurandone l'allineamento con le linee guida e le buone pratiche professionali.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Murri R, et al. A real-time integrated framework to support clinical decision making for covid-19 patients. Comput Methods Programs Biomed. 2022 Apr;217:106655.
2. Omar M, et al. Utilizing natural language processing and large language models in the diagnosis and prediction of infectious diseases: a systematic review. Am J Infect Control. 2024 Sep;52(9):992-1001.
3. Hayden MK, et al. Genome sequencing for prevention of health-care-associated bacterial infections. Nat Rev Microbiol. 2025 Nov 10.
4. Tacconelli E, et al. Estimating the association between antibiotic exposure and colonization with extended-spectrum β-lactamase-producing gram-negative bacteria using machine learning methods: a multicentre, prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2020 Jan;26(1):87-94.
5. Weis C, et al. Direct antimicrobial resistance prediction from clinical MALDI-TOF mass spectra using machine learning. Nat Med. 2022 Jan;28(1):164-174.
6. Murri R, et al. A machine learning predictive model of bloodstream infection in hospitalized patients. Diagnostics (Basel). 2024 Feb 17;14(4):445.
7. Bhargava A, et al. FDA-authorized AI/ML tool for sepsis prediction: development and validation. NEJM AI. 2024;1(12).
8. Agard G, et al. An innovative deep learning approach for ventilator-associated pneumonia (VAP) prediction in intensive care units—PREDICT. J Clin Med. 2025;14(10):3380.
9. McLean KA, et al. Multimodal machine learning to predict surgical site infection with healthcare workload impact assessment. NPJ Digit Med. 2025 Feb 23;8(1):121.
10. Rao K, Wiens J. Predictive modeling for Clostridioides difficile infection: current state of the science, clinical applications, and future directions. Infect Dis Clin North Am. 2025 Dec;39(4):743-759.
11. Shapiro Ben David S, et al. AI driven decision support reduces antibiotic mismatches and inappropriate use in outpatient urinary tract infections. NPJ Digit Med. 2025 Jan 27;8(1):61.

Leggere l'antibiogramma nell'era della resistenza antibiotica

Fabio Arena[1]

[1] *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Foggia, Foggia, Italia.*

Introduzione

Per antibiogramma si intende un test di laboratorio che prevede l'esposizione di un isolato batterico a diverse concentrazioni di antibiotico (o più antibiotici) al fine di stimare la probabilità di successo terapeutico nel caso in cui una infezione causata da quello stesso germe venga trattata con quell'antibiotico.

Il saggio della sensibilità agli antibiotici rappresenta oggi una delle funzioni fondamentali di ogni laboratorio di microbiologia clinica [1]. La gestione terapeutica delle infezioni batteriche, soprattutto in un'era segnata dalla crescita costante delle multi-resistenze, richiede che il clinico possa disporre di informazioni affidabili e tempestive sulla sensibilità degli isolati causa di infezione. È evidente, infatti, che maggiore è la circolazione di germi che esprimono meccanismi di resistenza agli antibiotici, più elevata è l'utilità dei test di sensibilità a questi farmaci.

Non è casuale il fatto che i primi tentativi di standardizzazione dell'antibiogramma risalgono agli anni '60-'70 del secolo scorso, epoca in cui iniziò a palesarsi l'evidenza che alcuni germi resistenti agli antibiotici potevano diffondersi nella comunità ed in ospedale causando problemi di salute pubblica [2-4].

In questo contesto, l'antibiogramma costituisce uno strumento cruciale per guidare la scelta terapeutica mirata, ottimizzare l'impiego degli antimicrobici e contribuire alla *stewardship* antibiotica.

Le procedure che portano alla determinazione della sensibilità agli antibiotici ed i relativi criteri interpretativi si basano oggi su *standard* rigorosi definiti da comitati di esperti definiti a livello nazionale ed internazionale. In Europa, l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) è il comitato che stabilisce criteri (su mandato dell'*European Medicines Agency*, EMA), metodi e valori soglia utilizzati per la corretta interpretazione dei test di sensibilità.

Significato del campione microbiologico nel contesto clinico

Prima ancora della scelta dell'antibiotico, l'interpretazione del test di sensibilità inizia dalla valutazione della significatività dell'isolato e dalla valutazione del contesto clinico. In microbiologia, infatti, il dato quantitativo e quello

qualitativo sono entrambi fondamentali per stabilire se un microrganismo debba essere collocato nel contesto di una vera infezione o una semplice colonizzazione.

Un esempio paradigmatico è quella di un quadro clinico e laboratoristico compatibile con polmonite associata a ventilazione invasiva: un bronco-aspirato che evidenzi la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* con una carica microbica superiore a un milione di unità formanti colonie per millilitro rappresenta un'indicazione significativa di una probabile infezione, in quanto una carica microbica così elevata non può essere interpretata come un reperto occasionale. La conta batterica, ottenuta seminando un volume noto del campione e normalizzando il risultato per il volume totale, permette di quantificare la carica microbica e di attribuire significato clinico all'isolamento stesso.

È solo dopo questa fase interpretativa che iniziale che si può prendere in esame la sensibilità agli antibiotici e selezionare la terapia più appropriata.

La selezione degli antibiotici da testare

Nel referto di un antibiogramma compaiono i farmaci testati, i valori quantitativi usati per la misurazione dell'attività dei singoli antibiotici e le categorie interpretative (sensibile, sensibile a aumentata esposizione e resistente), che traducono l'informazione microbiologica in una probabilità di risposta clinica.

Tuttavia, è importante ricordare che nell'antibiogramma non compare mai un elenco completo di tutti gli antibiotici disponibili. La selezione degli agenti da testare segue criteri logici e rigorosi che tengono conto delle caratteristiche biologiche della specie isolata, delle proprietà farmacocinetiche dei farmaci e delle strategie di *stewardship*.

La biologia del microrganismo costituisce il primo filtro. Farmaci attivi solo contro batteri Gram-positivi, come i glicopeptidi, non hanno ragione di essere testati contro Gram-negativi come *P. aeruginosa*, poiché non sarebbero in grado di attraversare la membrana esterna. Allo stesso modo, antibiotici come la colistina, attivi sul lipopolisaccaride dei Gram-negativi, non verranno mai riportati negli antibiogrammi di *Staphylococcus aureus*. Ogni specie microbica possiede quindi un *pattern* naturale di refrattarietà ad alcuni antibiotici che non possono avere attività nei confronti di quella specie, anche in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti. Questo *pattern* viene definito comunemente come elenco delle "resistenze intrinseche". Un elenco esaustivo delle "resistenze intrinseche" delle specie microbiche di interesse clinico è disponibile al seguente indirizzo *web*, nel documento EUCAST *denominato "Expected resistant phenotypes":* www.eucast.org/bacteria/important-additional-information/expected-phenotypes/.

Il secondo filtro è rappresentato dalla farmacocinetica. Alcuni farmaci, pur essendo attivi contro una determinata specie, non raggiungono concentrazioni efficaci in specifici distretti corporei. Le tetracicline, ad esempio, non vengono eliminate in forma attiva nelle urine in misura sufficiente e non vengono pertanto incluse negli antibiogrammi relativi a germi isolati da infezioni delle vie urinarie.

Vi è poi un terzo livello, più strategico: la *stewardship* antibiotica. Alcune molecole di ultima generazione, come cefiderocol, potrebbero essere escluse dal pannello per evitare un impiego eccessivo e quindi rallentare l'insorgenza di resistenze. Allo stesso modo, farmaci con tossicità significativa potrebbero non essere inclusi per scoraggiare un loro uso nei casi in cui non è necessario. Il pannello, dunque, non è solo uno strumento descrittivo ma anche prescrittivo, che orienta le scelte con una logica di tutela della popolazione oltre che del singolo paziente. È necessario che questo terzo livello venga definito di concerto con gli specialisti che si occupano di *antibiotic stewardship* nella singola realtà epidemiologica e *setting* di cura (specialista infettivologo,

microbiologo clinico, farmacologo e farmacista, esperto di *infection control*, etc.).

È comunque utile precisare che un set minimo di molecole antibiotiche che dovrebbero essere sempre necessariamente presenti negli antibiogrammi dovrebbe essere stabilito a livello nazionale e locale, in modo da definire uno *standard* qualitativo minimo necessario per garantire l'equità delle cure in tutti i *setting*. Un esempio è costituito dal documento "Antibiogramma minimo" dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) [5].

La Concentrazione Minima Inibente (MIC)

Il fulcro dei saggi di sensibilità, nel contesto attuale, è rappresentato dalla determinazione della MIC (*Minimal Inhibitory Concentration* o concentrazione minima inibente), definita come la più bassa concentrazione, determinata in maniera standardizzata, di un antibiotico in grado di inibire la crescita del microrganismo. Questo valore costituisce il dato quantitativo fondamentale su cui poggia l'intera interpretazione clinica della sensibilità antimicrobica.

La metodologia classica per la maggior parte delle combinazioni antibiotico/microorganismo per determinare la MIC è la "macro-diluizione in brodo", nella quale una quantità di brodo di coltura contenente una carica precisa di microorganismo, viene dispensata in una serie di provette pre-riempite con concentrazioni crescenti (a raddoppio) di antibiotico. Dopo un'incubazione di circa 18 ore a temperatura di 37°C si osserva la torbidità come indicatore surrogato di crescita batterica: la prima provetta limpida rappresenta la MIC. Tale metodo, pur essendo un riferimento assoluto, è laborioso, motivo per cui nella pratica si preferisce la micro-diluizione in brodo, che miniaturizza il procedimento mantenendo gli stessi principi e consente la determinazione della sensibilità a molti antibiotici in un'unica soluzione (Figura 1A e 1B).

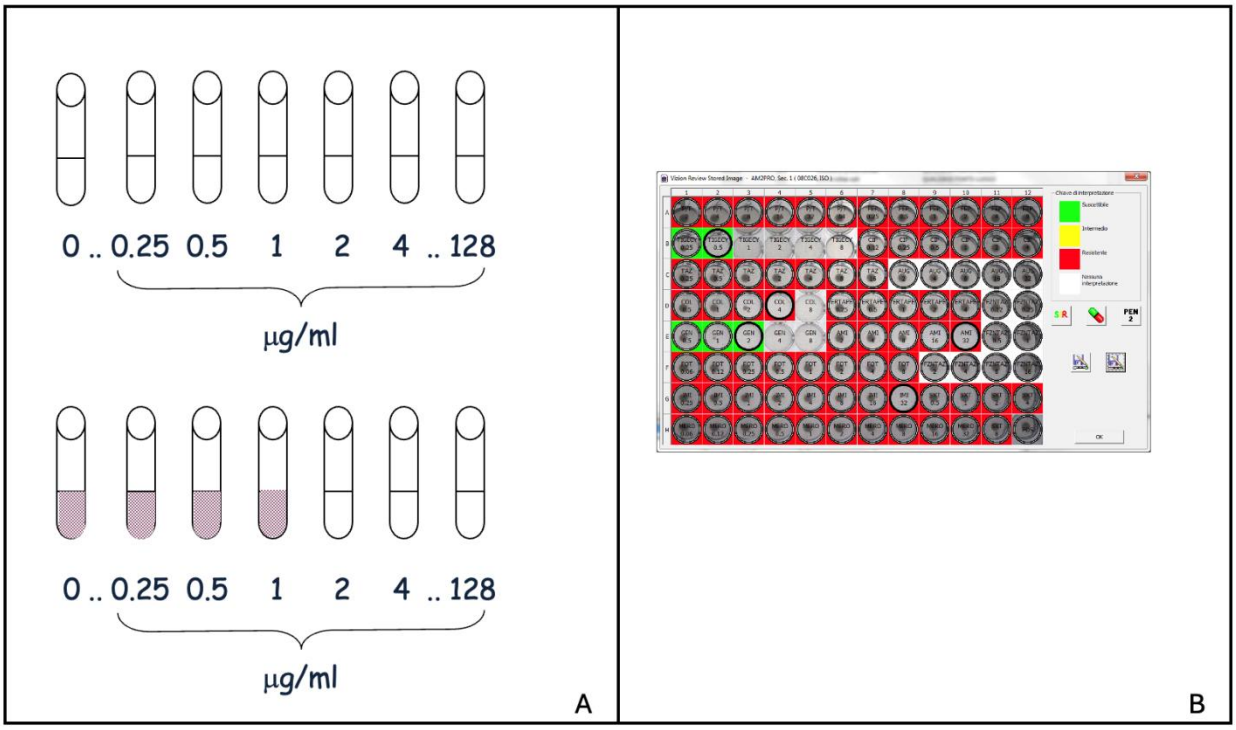


Figura 1 (A) Schematizzazione del test di macro-diluizione in brodo. **(B)** Immagine di una piastra utilizzata per la micro-diluizione in brodo.

Altri metodi, come i test automatizzati commerciali, le strisce a gradiente e la disco-diffusione, pur non essendo tutti considerati metodi di riferimento, sono ampiamente utilizzati grazie alla loro praticità. In particolare, la striscia con gradiente di antibiotico consente una lettura diretta del valore di MIC laddove l'area con crescita batterica interseca l'area priva di proliferazione, mentre la disco-diffusione traduce in efficacia anti-batterica un diametro di inibizione misurabile *in vitro*.

***Breakpoint*, distribuzione delle MIC ed ECOFF secondo EUCAST**

Il valore numerico della MIC, di per sé, non è sufficiente a guidare la scelta clinica. La sua interpretazione richiede un confronto con valori soglia definiti da EUCAST, chiamati *breakpoint* clinici. Questi rappresentano il limite oltre il quale un antibiotico non è più considerato efficace contro uno specifico patogeno alle dosi terapeutiche utilizzabili. Gli isolati vengono così classificati in tre categorie: sensibili ("S"); sensibili con aumentata esposizione ("I", per continuità concettuale con la precedente denominazione utilizzata: intermedio); o resistenti ("R").

Sensibile significa che l'antibiotico può essere utilizzato per il trattamento di quell'infezione e ci si attende un'alta probabilità di successo terapeutico utilizzando il dosaggio *standard*.

Sensibile a aumentata esposizione (nuova concezione della vecchia categoria "I": intermedio) significa che l'antibiotico può essere utilizzato per il trattamento di quell'infezione e ci si attende un'alta probabilità di successo a condizione che venga massimizzata l'esposizione al farmaco nel sito di infezione (es. utilizzo di dosaggio aumentato, sfruttamento di siti di accumulo dell'antibiotico).

Resistente significa che l'antibiotico non deve essere utilizzato perché ci si attende un'alta probabilità di fallimento terapeutico anche qualora si adottino strategie per massimizzare l'esposizione.

La definizione dei *breakpoint* è un processo complesso, fondato su tre pilastri: i parametri farmacocinetici e farmacodinamici dell'antibiotico (che definiscono le concentrazioni raggiungibili nei tessuti senza causare tossicità), la distribuzione della MIC nella popolazione batterica e i dati derivati da studi clinici che correlano la risposta terapeutica a specifici valori di MIC.

Questa sovrapposizione tra concentrazioni ottenibili nel paziente e distribuzione delle MIC nella popolazione batterica permette di capire quali sono i valori di MIC, definiti *breakpoint,* che separano i ceppi che possono essere efficacemente trattati con un determinato antibiotico a dosi *standard* da quelli che, invece, richiedono esposizione più elevata e quelli che non possono "raggiunti" senza superare i limiti di tossicità (Figura 2).

Accanto ai *breakpoint* clinici esiste il concetto di *Epidemiological Cut-Off* (ECOFF), un valore che definisce il limite di MIC che separa la popolazione *wild-type,* priva di meccanismi di resistenza, e la popolazione non-*wild-type* degli isolati appartenenti a una data specie. Gli ECOFF non rappresentano un criterio per la predizione clinica ma un'osservazione biologica: segnalano la presenza di meccanismi di resistenza espressi all'interno della specie, offrendo un indicatore epidemiologico prezioso.

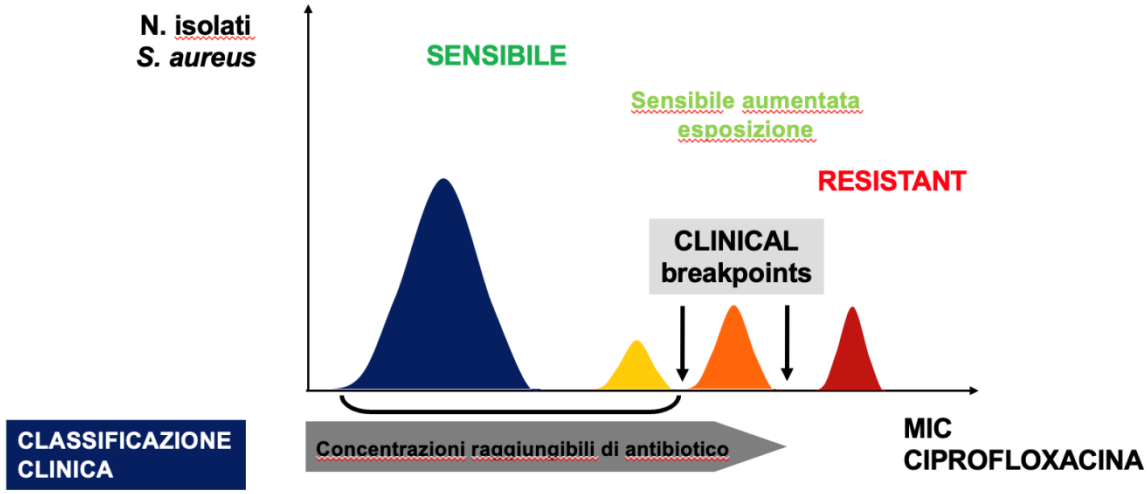


Figura 2. Schematizzazione del processo decisionale alla base della standardizzazione di un *breakpoint* clinico (adattata da: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*. 2019 [6]).

Interpretazione clinica dell'antibiogramma

Una volta stabilita la categoria interpretativa, occorre tuttavia ricordare che la MIC non va considerata come un gradiente di sensibilità. Un antibiotico con MIC molto bassa non è "più efficace" di uno con MIC prossima al *breakpoint* di sensibilità. Non esistono prove cliniche che dimostrino una maggiore efficacia terapeutica associata all'uso sistematico di antibiotici con MIC più basse all'interno della categoria S o I.

L'interpretazione della MIC deve inoltre tener conto dell'errore intrinseco del metodo, pari a circa una diluizione. È questo uno dei motivi per cui una MIC esattamente coincidente con il *breakpoint* rappresenta una situazione delicata: il valore rilevato potrebbe oscillare in eccesso o in difetto, portando potenzialmente a classificazioni diverse. In contesti clinici complessi, questa incertezza giustifica un approccio prudenziale a favore di farmaci con MIC più distanti dal valore soglia (Figura 3).

Occorre poi integrare nel ragionamento anche le caratteristiche del paziente e del sito di infezione. I parametri farmacocinetici, utilizzati da EUCAST per stabilire i *breakpoint*, derivano spesso da studi su volontari sani e con determinazioni ottenute su siero; nella pratica clinica, tuttavia, il medico deve considerare pazienti con obesità, insufficienza renale o epatica, età estreme e infezioni localizzate in sedi difficilmente raggiungibili dagli antibiotici. In tali casi, può essere ragionevole preferire farmaci con MIC basse per aumentare le probabilità che queste vengano raggiunte anche nei siti infettivi più difficilmente accessibili. Ovviamente, il metodo migliore per accertarsi che l'antibiotico raggiunga il sito di infezione in una quantità sufficiente da eccedere la MIC del microorganismo è quello di utilizzare approcci di *therapeutic drug monitoring* (TDM) nel sangue e/o nel sito di infezione stesso.

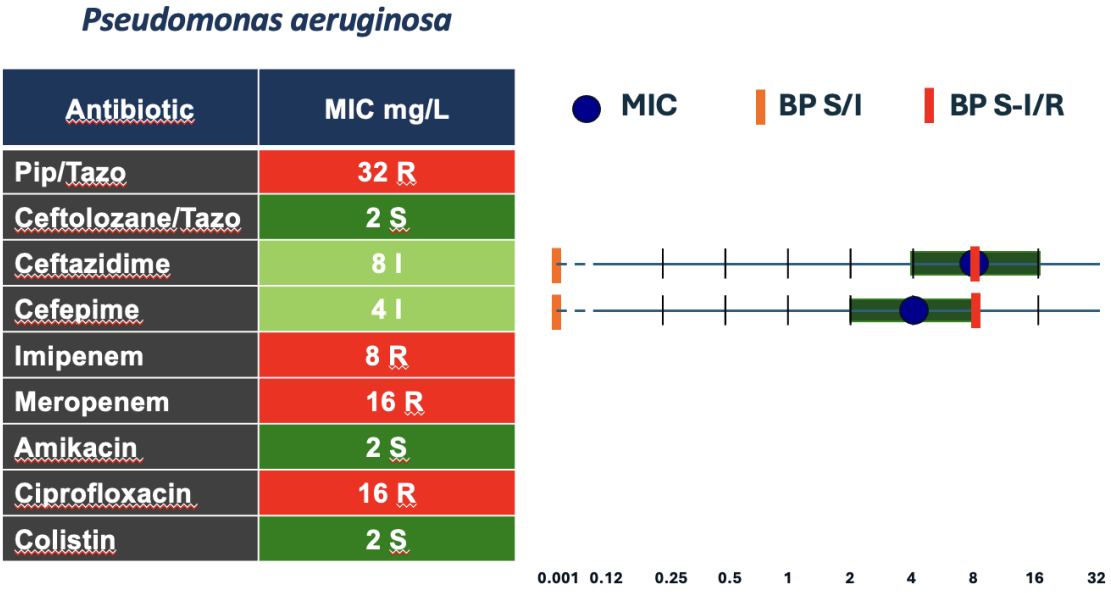


Figura 3. Esempio pratico di antibiogramma di un isolato di *Pseudomonas aeruginosa* in cui è evidenziato l'effetto della variabilità sperimentale sul valore di MIC e l'interpretazione dei farmaci ceftazidime e cefepime. MIC: concentrazione minima inibente. BPS/I: *breakpoint* che separa la categoria Sensibile da Sensibile a aumentata esposizione. BP S-I/R: *breakpoint* che separa la categoria Sensibile o Sensibile a aumentata esposizione da quella Resistente. Pip/Tazo: pieracillina/tazobactam; Ceftolozane/tazo: ceftolozane/tazobactam.

Il ruolo dei test di sensibilità nella crisi globale dell'antibiotico-resistenza

La resistenza antimicrobica ha assunto negli ultimi decenni dimensioni tali da rappresentare una minaccia diretta ai progressi della medicina moderna. La diffusione di batteri multi-resistenti, pan-resistenti e dotati di meccanismi di resistenza altamente trasferibili impone un ripensamento delle strategie terapeutiche e diagnostiche.

In questo scenario, i saggi di sensibilità agli antibiotici assumono un ruolo chiave non solo a livello individuale, per guidare la scelta terapeutica del singolo paziente, ma anche a livello di sanità pubblica. Essi permettono infatti di identificare precocemente la comparsa di nuovi meccanismi di resistenza, alimentare i sistemi di sorveglianza, definire le tendenze epidemiologiche e sostenere le decisioni dei programmi di *stewardship* antibiotica.

La possibilità di modificare le pratiche di prescrizione non dipende esclusivamente dalla scoperta di nuove molecole, ma soprattutto dalla capacità di utilizzare in maniera più razionale ed efficace gli antibiotici già esistenti. Una gestione appropriata, basata sull'utilizzo rigoroso dei test di sensibilità e sulla conoscenza dei principi EUCAST, rappresenta oggi una delle armi più potenti per contrastare l'evoluzione delle resistenze.

Conclusioni

I test di sensibilità agli antibiotici sono strumenti indispensabili della moderna pratica clinica. Essi si collocano all'interfaccia tra microbiologia, farmacologia e medicina clinica, offrendo al medico una guida affidabile per la scelta dell'antibiotico più appropriato. La standardizzazione dei metodi, l'uso rigoroso dei *breakpoint* e la comprensione dei principi che li regolano costituiscono elementi essenziali per preservare l'efficacia delle terapie antimicrobiche e fronteggiare la crescente minaccia dei batteri resistenti.

In un contesto globale dove la disponibilità di nuove molecole è limitata e la pressione selettiva continua ad aumentare, la corretta interpretazione dell'antibiogramma non è soltanto una competenza tecnica, ma un impegno etico e professionale fondamentale per la salute dei pazienti e per la tutela della collettività.

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization- Second WHO model list of essential in vitro diagnostics. Geneva; 2019 (WHO/MVP/EMP/2019.05).
2. Standardization of methods for conducting microbic sensitivity test. Second report of the Expert Commitee on Antibiotics, World Health Organization, palais de nations, Geneva, 1961.
3. Center for Disease Control. International Notes Typhoid fever – Mexico. Morbidity and Mortality Weekly report. Vol. 21, No. 21; May 1972
4. Center for Disease Control. Nosocomial bacteremias associated with intrevenous fluid therapy-USA. Morbidity and Mortality Weekly report. Vol. 20, No. 9; May 1971
5. Associazione Microbiologi Clinici Italiani. Linee di Indirizzo. Disponibile online: https://amcli.it/linee-di-indirizzo/ (accesso 29 novembre 2025).
6. EUCAST. Definitions of S, I and R. Disponibile online: https://www.eucast.org/bacteria/clinical-breakpoints-and-interpretation/definition-of-s-i-and-r/ (Accesso 29 Novembre 2025)

Fast microbiology

Monica Cricca[1,2], Giovanni Delogu[3], Giulia Gatti[1,2], Andrea Rocchetti[4] e Vittorio Sambri[1,2]

[1] *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Bologna, Italia.*

[2] *Unità Operativa di Microbiologia, Laboratorio Unico del Centro Servizi AUSL della Romagna, Cesena, Italia.*

[3] *Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma, Italia.*

[4] *S.C. Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria, Italia.*

Introduzione

La diagnostica microbiologica rapida è diventata essenziale per garantire una diagnosi tempestiva e accurata delle infezioni, ottimizzare la terapia antimicrobica e migliorare gli esiti clinici, soprattutto nei pazienti critici. Poiché la diagnostica microbiologica rapida incide in modo significativo sia sugli algoritmi diagnostici sia sulle scelte terapeutiche, è stato coniato il termine *diagnostic stewardship*, per sottolineare il ruolo centrale del laboratorio di microbiologia nella selezione dei test da utilizzare, in un'ottica di sostenibilità, miglioramento della qualità delle cure e contenimento dei costi. Questo approccio mira a evitare un impiego indiscriminato delle nuove metodiche rapide, promuovendone un utilizzo strategico in casi selezionati, al fine di ottimizzare il *turnaround time* (TAT), ridurre il tempo necessario per effettuare una terapia antibiotica ottimale, ridurre i tempi di ricovero e migliorare l'*outcome* del paziente [1]. L'impiego di test rapidi e strumenti diagnostici avanzati dovrebbe essere valutato anche in base a parametri quali sensibilità, specificità, accuratezza diagnostica e valore predittivo positivo e negativo, in modo da massimizzare l'impatto clinico e guidare in maniera ottimale la terapia antimicrobica. Inoltre, la scelta dei test diagnostici rapidi dovrebbe essere effettuata considerando non solo l'efficacia diagnostica e clinica, ma anche la sostenibilità economica e l'integrazione nell'organizzazione sanitaria, per garantire un uso appropriato delle risorse e migliorare la qualità dell'assistenza.

Nella *Delphi consensus* di Sambri *et al.* (2025), il *panel* di esperti indica che i TAT inferiori a 24 ore possono massimizzare l'utilità clinica dei test rapidi, ottimizzando la terapia antimicrobica. Inoltre, viene raccomandato che il TAT complessivo — comprensivo delle fasi preanalitica, analitica e post-analitica — sia il più possibile vicino alla durata effettiva della sola fase analitica dei test disponibili. Inoltre, il *panel* sottolinea che la decentralizzazione dei test microbiologici rapidi possa essere presa in considerazione, tenendo conto della fattibilità logistica, della sostenibilità e delle

competenze del personale, al fine di ottimizzare i tempi di identificazione dei patogeni e l'inizio della terapia appropriata [2].

In questo capitolo verranno analizzate le applicazioni della diagnostica microbiologica rapida in diversi contesti assistenziali, con particolare attenzione alle infezioni del torrente circolatorio e alle infezioni respiratorie e all'approccio *test near-patient* (NPT) o *point-of-care testing* (POCT).

Infezioni del torrente circolatorio

Le infezioni del torrente circolatorio (BSI) rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità a livello globale [3]. In Europa si stima che, ogni anno, si verifichino oltre 1.200.000 episodi di BSI, con circa 157.000 decessi correlati [4]. Secondo i dati più recenti del programma internazionale di sorveglianza antimicrobica SENTRY (1997–2016), i patogeni più frequentemente isolati nelle BSI sono risultati *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli* (circa il 20% ciascuno), seguiti da *Klebsiella pneumoniae* (7,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,3%) ed *Enterococcus faecalis* (5,2%) [5]. Nel 2019, le infezioni del torrente circolatorio hanno causato circa 2,91 milioni di decessi nel mondo, il 51,1% dei quali attribuibili a batteri Gram-negativi. Tra questi, si stima che 391.800 decessi (26,3%) siano riconducibili a infezioni sostenute da microrganismi resistenti ai carbapenemi. Il maggiore carico di resistenza è stato osservato in Asia meridionale, Asia orientale ed Europa orientale [6].

Il metodo di riferimento per la diagnosi dei patogeni nelle BSI è l'emocoltura, seguita dall'identificazione del microrganismo e dal test fenotipico di sensibilità agli antimicrobici (AST). Il 98% delle BSI da Gram-positivi e Gram-negativi viene rilevato entro 48 ore dal momento dell'incubazione dei flaconi [7]. A questi tempi si devono poi aggiungere quelli necessari per l'identificazione del microrganismo e per l'esecuzione dell'AST (24-48 ore). L'introduzione di tecnologie innovative rapide, sia genotipiche sia fenotipiche, ha accelerato in modo significativo il processo diagnostico delle infezioni del torrente circolatorio, rivoluzionando il flusso di lavoro dei laboratori di microbiologia.

Le linee guida dell'*American Society for Microbiology* (ASM) per la diagnosi delle BSI mediante test rapidi definiscono un test diagnostico rapido (RDT) come qualsiasi saggio in cui un'aliquota del brodo di un'emocoltura positiva venga utilizzata per identificare direttamente un batterio o un lievito, senza ricorrere alla coltura convenzionale o ai test biochimici tradizionali. L'obiettivo degli RDT è che il test venga eseguito non appena l'emocoltura risulti positiva oppure, nei laboratori non operativi 24 ore su 24 e 7 giorni su 7, che i risultati vengano refertati solo per i pazienti per i quali il test sia stato effettuato tempestivamente dopo la segnalazione di positività dell'emocoltura [8].

I test rapidi disponibili sul mercato per la diagnosi delle BSI sono diversi e la maggior parte viene eseguita su emocolture positive. Questi test possono essere genotipici o fenotipici.

I test genotipici sono generalmente in grado di fornire, in circa un'ora, sia l'identificazione di un ampio pannello di microrganismi sia il profilo genico di resistenza antimicrobica, prevalentemente verso antibiotici beta-lattamici. Tra le tecnologie più comuni vi sono i test basati sull'amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) che vengono applicati su emocolture positive. Questi strumenti consentono un rapido orientamento terapeutico grazie alla possibilità di rilevare geni di resistenza cruciali per la somministrazione di una terapia antibiotica ottimale, come quelli codificanti per carbapenemasi (*K. pneumoniae* carbapenemasi-produttrice [KPC], OXA-48-like, IMP, Verona *Integron-encoded* Metallo-beta-lattamasi [VIM] e *New Delhi* metallo-beta-lattamasi [NDM]), meticillino-resistenza (mecA/C), vancomicino-resistenza (vanA/B) e beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) (CTX-M). L'utilizzo dei NAAT presenta alcuni limiti. Innanzitutto, non consentono di distinguere tra KPC *wild-type* (KPC-2, KPC-3) e le numerose varianti oggi note, oltre 150 a livello mondiale. L'impiego sempre più

diffuso di ceftazidime-avibactam (CZA), dovuto principalmente alla crescente prevalenza di ceppi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi, ha infatti favorito la selezione di nuove varianti del gene blaKPC. Di particolare rilevanza clinica sono le mutazioni che interessano la sequenza amminoacidica del sito attivo della carbapenemasi, poiché possono alterarne significativamente l'attività enzimatica. Una caratteristica fenotipica cruciale di queste varianti è la resistenza a CZA, a differenza delle forme *wild-type*, che risultano generalmente sensibili. In particolare, alcune varianti — come KPC-31 e KPC-33 — presentano un fenotipo resistente a CZA ma sensibile a meropenem, con valori di concentrazione minima inibente la crescita batterica (MIC) superiori al *cut-off* epidemiologico (ECOFF). Le varianti di blaKPC possono quindi ridurre l'affidabilità diagnostica dei test molecolari NAAT nell'orientare la terapia ottimale, rendendo necessarie strategie diagnostiche alternative [9,10]. Un ulteriore limite dei test molecolari è la loro incapacità di rilevare *target* non inclusi nel pannello di patogeni o geni di resistenza disponibili, riducendo così la capacità di individuare microrganismi o meccanismi di resistenza emergenti.

I NAAT possono essere utilizzati anche su campione ematico primario. Nella meta-analisi di Giannella *et al.*, l'utilizzo della tecnologia T2MR (T2 Biosystems, Lexington, MA, USA), per l'identificazione dei patogeni responsabili delle infezioni del torrente circolatorio, consente un tempo di rilevazione e di identificazione significativamente più rapidi, un avvio più tempestivo della terapia mirata, una più rapida *de-escalation* della terapia empirica e una riduzione della durata della degenza in terapia intensiva e in ospedale, mantenendo una mortalità sovrapponibile rispetto al metodo tradizionale dell'emocoltura [11]. Il test rapido T2MR consente di rilevare sei patogeni principali, noti con l'acronimo ESKAPE (*Enterococcus* spp., *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp.). Tuttavia, in caso di risultato negativo, non è possibile escludere la presenza di altri microrganismi come potenziali agenti eziologici di BSI. Inoltre, questo test risulta di limitata utilità nella diagnosi delle BSI associate a catetere, che sono frequentemente causate da stafilococchi coagulasi-negativi, non inclusi nel pannello di rilevamento.

I test fenotipici, invece, richiedono generalmente dalle 4 alle 6 ore per fornire un risultato a partire da un'emocoltura positiva e consentono di determinare il profilo di sensibilità a un ampio spettro di antibiotici, non limitandosi ai beta-lattamici, sebbene coprano un numero più ristretto di batteri rispetto ai test genotipici. I test fenotipici rapidi che forniscono le MIC sono prevalentemente rivolti ai batteri Gram-negativi clinicamente rilevanti. I test fenotipici basati su disco-diffusione, noti come RAST, consentono invece di valutare sia batteri Gram-positivi (ad esempio *S. aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae*) sia Gram-negativi (come *E. coli, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa, Salmonella enterica*). L'interpretazione dei test fenotipici richiede l'identificazione preliminare del microrganismo mediante test ancillari, ad esempio la spettrometria di massa *matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight* (MS MALDI-TOF), per consentire una corretta lettura dei risultati secondo i criteri *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) [12]. I RAST sono molto meno costosi rispetto ai test fenotipici rapidi in MIC. La MS MALDI-TOF è in grado di identificare i microrganismi responsabili di BSI anche direttamente dal pellet batterico, ottenuto per centrifugazione del sangue di un'emocoltura positiva, senza la necessità di effettuare subcolture da flacone positivo. Mediante la MS è inoltre possibile individuare, nello spettro di massa, picchi ascrivibili a plasmidi che albergano geni di resistenza come bla bla-KPC (carbapenemasi) o *pattern* di picchi proteici per predire la presenza di *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA).

Queste metodiche rapide sono cruciali in un contesto sanitario in cui i test diagnostici rapidi e i programmi di gestione antimicrobica (ASP) si integrano strettamente.

L'integrazione degli RDT con gli ASP è fondamentale per massimizzare i vantaggi nell'utilizzo di questi test, come dimostrato da studi che evidenziano una riduzione della mortalità solo quando gli ASP accompagnano gli RDT [13]. Anche le linee guida dell'ASM evidenziano come gli RDT da soli non siano sufficienti per avere un impatto positivo sulla gestione antibiotica, durata del ricovero e *outcome* clinici. Si sottolinea, inoltre, come l'intero potenziale degli RDT si realizzi solo quando l'utilizzo dei test rapidi sia integrato con interventi organizzati di gestione antimicrobica e strategie di comunicazione attiva. Tuttavia, mancano prove sufficienti per valutare l'impatto di metodi diagnostici specifici (es. NAAT *vs*. MS MALDI-TOF) o per popolazioni specifiche (es. pazienti pediatrici o immunocompromessi) sull'*outcome* del paziente [13]. Anton-Vazquez *et al*. mostrano come in assenza di ASP, i RAST verso i metodi convenzionali abbiano mostrato scarsa o nessuna differenza nella mortalità tra i gruppi. Inoltre, i test rapidi sembrano avere un impatto minimo o nullo sulla durata del ricovero (4 *randomized controlled trials* [RCT]; 1165 partecipanti) e sul tempo di inizio della terapia antibiotica appropriata, utilizzando i test genotipici (3 RCT; 929 partecipanti). Solo i test fenotipici rapidi riducono il tempo di inizio della terapia antibiotica appropriata, sebbene l'evidenza a supporto sia di bassa certezza (2 RCT) [14].

Un problema nell'utilizzo dei test rapidi è individuare su quali pazienti utilizzarli per razionalizzare le risorse, considerato che non sono in genere test *high-throughput* e sono molto costosi. L'unica eccezione è rappresentata dai test in disco diffusione, i RAST, la cui semina può essere automatizzata su piattaforme di semina e la lettura facilitata da sistemi esperti di interpretazione dell'antibiogramma secondo le regole EUCAST integrate al sistema. L'ideale sarebbe utilizzare i test diagnostici rapidi per pazienti ad alto rischio di mortalità. Come riportato da Sambri *et al*. [2], nei pazienti critici con presentazione clinica grave ed emocolture positive, il *panel* di esperti suggerisce l'uso di test rapidi per ridurre il tempo necessario a instaurare una terapia antimicrobica ottimale. A tal proposito, l'applicazione di modelli di *machine learning* (ML) sta emergendo come uno strumento promettente per migliorare la previsione e la diagnosi della sepsi, attraverso l'analisi dei dati clinici e algoritmi avanzati per l'identificazione dei pazienti ad alto rischio [15].

Uno studio condotto presso il *Rigshospitalet* di Copenaghen (Danimarca) tra il 2010 e il 2020 ha sviluppato un modello di ML per la diagnosi precoce delle BSI. Il modello è stato addestrato su un ampio *dataset* comprendente i risultati di 144.398 emocolture provenienti da pazienti adulti, integrati con dati demografici e fino a 36 variabili biochimiche. Le emoculture positive (6,4% del totale) erano principalmente positive per *S. aureus, E. coli* ed *E. faecium*. Tra i sette modelli testati durante lo studio, LightGBM ha ottenuto le migliori prestazioni (area sotto la curva [AUC] = 0,69 nel *set* di test), mostrando una elevata capacità nell'identificare campioni negativi (valore predittivo negativo [NPV] = 0,96, specificità = 0,74) ma una sensibilità moderata (0,54). L'analisi delle variabili biochimiche, effettuata con il metodo *SHapley Additive exPlanations* (SHAP), ha individuato come principali fattori di rischio per lo sviluppo di BSI l'esiguo numero di piastrine, l'elevato numero di leucociti e un elevato rapporto neutrofili/linfociti. Lo studio conferma il potenziale delle variabili biochimiche come strumenti di supporto alla diagnosi precoce di BSI, in particolare per l'identificazione dei pazienti a basso rischio, e pone le basi per futuri sviluppi di diagnostica integrata [16]. L'importanza della stratificazione del rischio per un trattamento tempestivo e mirato di BSI e di algoritmi di ML che possano produrre una classificazione robusta è stata sottolineata anche nello studio di Ward *et al.*, dove parametri biochimici elevati, come albumina e lattato, sono stati associati a una prognosi sfavorevole [17]. Inoltre, un terzo studio ha sviluppato un sistema prognostico di rilevazione di patogeni nel torrente circolatorio chiamato TriVerity™ (Inflammatix, Inc., California, USA). Il dispositivo, basato su un modello di intelligenza artificiale (IA), utilizza l'amplificazione isotermica di 29 mRNA per determinare la possibile presenza di infezioni batteriche o virali,

suggerendo talvolta la necessità di interventi mirati. Questo sistema ha mostrato un'accuratezza superiore rispetto ai tradizionali marcatori infiammatori come la proteina C-reattiva, con un'area sotto la curva ROC di 0,83 per l'infezione batterica e 0,91 per quella virale [18].

L'implementazione dell'IA nella pratica clinica presenta tuttora applicazioni incerte, tra cui la loro integrazione nei flussi di lavoro ospedalieri. È fondamentale garantire che i modelli siano addestrati su *dataset* rappresentativi e validati in contesti clinici reali per assicurare la loro efficacia e affidabilità. In sintesi, l'IA offre opportunità significative per migliorare la diagnosi e la gestione delle BSI, riducendo i tempi di risposta e ottimizzando l'uso degli antimicrobici. Tuttavia, è essenziale chiarire e standardizzare la qualità dei dati e l'integrazione nella pratica clinica per realizzare appieno il suo potenziale.

Infezioni respiratorie

Secondo l'OMS, le infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI) rientrano tra le dieci principali cause di morte a livello globale [19]. Nei bambini di età inferiore ai cinque anni, le LRTI rappresentano una delle cause più comuni di decesso, in particolare nei paesi a basso e medio reddito, dove il tasso di mortalità rimane elevato. Negli anziani e negli individui immunocompromessi, le LRTI tendono a provocare infezioni gravi, aumentando significativamente il rischio di mortalità. Nel 2021, a livello globale, il tasso di incidenza standardizzato per età delle infezioni delle alte vie respiratorie (URTI) e delle LRTI è stato rispettivamente di 166.770 e 4.283 casi per 100.000 abitanti. Il valore più elevato di incidenza per le URTI è stato osservato nelle regioni con alto indice sociodemografico (SDI), mentre per le LRTI il valore massimo è stato registrato nelle regioni a basso SDI. Complessivamente, dal 1990 al 2021, i tassi globali di incidenza e mortalità per 100.000 abitanti sono diminuiti. Tuttavia, durante la pandemia di COVID-19, il tasso di incidenza standardizzato per età delle URTI è aumentato in molti Paesi [20].

Nei Paesi occidentali, tra il 5% e il 25% delle visite effettuate nei contesti di cure primarie (PHC *settings*) è attribuibile a pazienti che presentano segni e sintomi di infezioni respiratorie, quali tosse e febbre. I PHC *settings* comprendono gli ambulatori dei medici di medicina generale, i servizi di guardia medica, il pronto soccorso e gli altri contesti di assistenza sanitaria di primo livello, in cui avviene il primo contatto tra paziente e sistema sanitario. Il 66% delle infezioni respiratorie nei PHC *settings* sono causate da virus respiratori quali virus influenzali, RSV, SARS-CoV-2, altri coronavirus, rhinovirus o metapneumovirus umani. Gli agenti eziologici di infezioni batteriche sono: S. *pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumophila, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis* e *Legionella pneumophila* [21]. Il 90% delle infezioni respiratorie vengono gestite nei PHC *settings*.

Negli ultimi anni, anche a seguito della pandemia di COVID-19, si è assistito a un significativo avanzamento tecnologico dei test diagnostici per le infezioni respiratorie, in particolare delle metodiche basate su reazione di polimerizzazione a catena (PCR) e amplificazione isotermica mediata da loop (LAMP). La PCR multiplex, che utilizza più primers per rilevare diversi microrganismi in un'unica analisi, ha trovato diversi ambiti di applicazione. Dal punto di vista pratico, i test multiplex possono essere suddivisi in due categorie: test POCT per virus influenzali, RSV e SARS-CoV-2, e pannelli sindromici più completi disponibili sia per le URTI, che includono numerosi virus respiratori insieme a patogeni atipici come *M. pneumoniae, C. pneumophila* e *B. pertussis*, sia per le LRTI, che comprendono agenti eziologici di polmonite come *S. pneumoniae, H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *Proteus*, *E. coli, P. aeruginosa, A. baumannii* complex, *Serratia marcescens* e *S. aureus*. Quest'ultima categoria di test è principalmente rilevante in ambito ospedaliero.

Oggigiorno, diversi POCT tipo multiplex PCR sono disponibili per la diagnosi rapida di infezioni respiratorie *near-patient*, all'interno dei

PHC *settings*. L'avanzamento della tecnologia PCR e di altre metodiche molecolari ha permesso lo sviluppo di piattaforme portatili o semi-portatili, in grado di fornire risultati in tempi estremamente ridotti (da 15 minuti a 2 ore), con elevata sensibilità e specificità. Il concetto di NPT o POCT si riferisce a tecniche diagnostiche eseguite in prossimità del paziente, con tempi di risposta molto rapidi e che non richiedono necessariamente un laboratorio centralizzato. In ambito microbiologico, l'integrazione di test rapidi NPT rappresenta un'ulteriore evoluzione della *fast microbiology*, estendendo la possibilità di diagnosi immediata a reparti clinici, pronto soccorso, unità di terapia intensiva e persino a contesti ambulatoriali. Questi test supportano decisioni cliniche tempestive, migliorano la gestione del paziente e contribuiscono a una migliore allocazione delle risorse sanitarie.

In generale, i sistemi diagnostici possono essere classificati in base al grado di complessità tecnica e al livello di competenza richiesto agli operatori sanitari che li eseguono. I test antigenici rapidi (RADT) presentano una bassa complessità e richiedono competenze operative minime, mentre i sistemi PCR a cartuccia singola, pur caratterizzati da una complessità tecnica intermedia, risultano comunque di facile utilizzo. Al contrario, i sistemi PCR completamente automatizzati, anch'essi di complessità media, necessitano di personale con formazione specifica in ambito tecnico-biomedico e vengono pertanto impiegati prevalentemente nei laboratori di microbiologia. Nell'Unione Europea, i test che richiedono un basso livello di competenza operativa e garantiscono risultati riproducibili sono regolamentati dalla *Conformité Européenne In Vitro Diagnostic Regulation* (CE-IVDR) e possono essere utilizzati per NPT in PHC *settings*. Questi sistemi diagnostici possono quindi essere impiegati nei PHC *settings* da personale sanitario adeguatamente formato, purché siano assicurati rigorosi controlli di qualità interni ed esterni per mantenere elevate prestazioni analitiche. Inoltre, l'accuratezza dei POCT dovrebbe essere verificata confrontandoli con i test di riferimento (*gold standard*), in collaborazione con i laboratori di microbiologia, prima del loro impiego clinico [22-24]. I RADT dovrebbero presentare una sensibilità di almeno l'80%, in linea con le raccomandazioni di *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), *Food and Drug Administration* (FDA) e Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), mentre la specificità dovrebbe essere almeno del 97%, al fine di garantire un elevato NPV [25,26].

L'identificazione dei patogeni respiratori è cruciale per le decisioni terapeutiche, per la gestione dei pazienti nei PHC *settings* e in altre strutture sanitarie, nonché per l'implementazione di misure di controllo delle infezioni finalizzate a prevenire ulteriori trasmissioni. Nei PHC *settings*, i clinici affrontano spesso un'elevata incertezza diagnostica nella valutazione dei pazienti con infezioni delle vie respiratorie poiché i segni clinici e i sintomi da soli risultano spesso aspecifici, rendendo difficile distinguere tra infezioni batteriche e virali. Quindi, l'utilizzo appropriato di POCT per la diagnosi delle infezioni respiratorie può migliorare l'utilizzo appropriato di farmaci, ridurre le ospedalizzazioni riducendo il carico di lavoro per le strutture ospedaliere.

Per quanto riguarda le modalità di prelievo e le tempistiche, i tamponi nasofaringei sono ideali per la rilevazione di *B. pertussis* mediante PCR, mentre per la diagnosi di infezioni da *S. pneumoniae, L. pneumophila* e *M. pneumoniae* tramite PCR sono necessari campioni di espettorato (non tamponi nasofaringei). I campioni respiratori per RADT, PCR e coltura sono ottimali se prelevati entro i primi 1-3 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Anche i campioni urinari per i test antigenici urinari (UAT) sono migliori se raccolti nei primi giorni di malattia, sebbene possano contenere antigeni del patogeno per settimane. Per la diagnosi di infezioni da *M. pneumoniae* o *B. pertussis*, i campioni sierici nei soggetti non precedentemente esposti o non vaccinati possono risultare negativi per gli anticorpi specifici del patogeno nei primi 7-10 giorni di malattia. Pertanto, potrebbe essere

necessario il prelievo seriale di campioni sierici.

Sono disponibili RADT con accuratezza accettabile per quanto riguarda i virus influenzali A e B ed il SARS-CoV-2, mentre per RSV hanno una scarsa sensibilità. Mentre i test di PCR multiplex mostrano in generale un'ottima sensibilità e specificità per questi tre patogeni virali. Per quanto riguarda *Legionella* e Pneumococco, la ricerca degli antigeni urinari può essere effettuata con un approccio NPT. L'identificazione precoce di *S. pneumoniae* orienta la terapia antibiotica e consente una *de-escalation* della terapia verso penicilline, aminopenicilline o ceftriaxone contrastando l'emergenza di resistenze antimicrobiche. I test urinari per *Legionella* hanno una capacità limitata di rilevare sierogruppi di *L. pneumophila* diversi dal sierogruppo 1 o altre specie di *Legionella*. I pazienti con antigene negativo per Streptococco e *Legionella* con LRTI grave dovrebbero essere inviati in ospedale per ulteriori indagini diagnostiche di riferimento. Tutte le specie di *Legionella* possono essere coltivate, e la coltura rimane il *gold standard* per la diagnosi di legionellosi. Tuttavia, le colture presentano dei limiti, dovuti alla crescita lenta del batterio, che richiede spesso 5 giorni o più. La reazione di polimerizzazione a catena della polimerasi *real-time* (RT-PCR) può rilevare *Legionella* nei campioni respiratori, nelle urine e nel sangue. I pannelli sindromici rappresentano una valida alternativa per una diagnosi tempestiva. Per *B. pertussis* e *C. pneumoniae* non esistono RADT, quindi vengono rilevati mediante l'utilizzo di pannelli molecolari.

Per quanto riguarda le LRTI acquisite in ambito nosocomiale, esse riguardano principalmente pazienti critici, spesso ricoverati nelle unità di terapia intensiva, dove la ventilazione assistita rappresenta un importante fattore di rischio.

Secondo Dessajan *et al.*, la *multiplex PCR*, o pannello sindromico per patogeni delle basse vie respiratorie, non rileva tutti i patogeni batterici e non sempre permette di distinguere tra microrganismi colonizzanti e reali patogeni, inoltre la presenza di geni di resistenza rilevabili non indica necessariamente resistenza fenotipica. Inoltre, la mutiplex PCR dovrebbe essere utilizzata solo in pazienti con campioni adeguati del LRT. Infine, le evidenze disponibili sull'impatto dei pannelli sindromici sull'uso degli antibiotici e sugli esiti clinici dei pazienti rimangono limitate e contrastanti [27].

I pannelli sindromici utilizzati in ambito nosocomiale rilevano patogeni diversi rispetto a quelli responsabili di polmonite da comunità, quali *S. pneumoniae, H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *Proteus*, *E. coli*, *P. aeruginosa, A. baumannii* complex, *S. marcescens* e *S. aureus*. Il principale vantaggio di questi test è la possibilità di rilevare un ampio numero di patogeni in tempi rapidi, oltre alla possibilità di individuare anche geni di resistenza ai farmaci antimicrobici.

In una recente meta-analisi [28] che include 30 studi ed un totale di 8.453 pazienti provenienti da 17 regioni per un totale di 8.947 campioni respiratori si confronta l'utilizzo di un pannello sindromico di multiplex PCR, il FilmArray® Pneumonia Plus (FAPP), con il test *gold standard*, la coltura. Di questi 30 studi, la metà si sono svolti in reparti di terapia intensiva (ICU). La sensibilità complessiva del test per i 15 batteri inclusi nel pannello era del 94%, con valori variabili tra il 50% e il 100% nei diversi studi. La specificità complessiva era del 98%, con un intervallo compreso tra 93% e 100%. Per quanto riguarda i geni di resistenza antimicrobica ai farmaci antibatterici (AMR), la sensibilità complessiva era del 91% e la specificità del 99%. La percentuale media di batteri non inclusi nel pannello risultava pari al 9,3%. I principali patogeni esclusi erano *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter koseri* e *Morganella morganii*. Sei studi hanno riportato un TAT del test FAPP variabile tra 1,3 e 6,2 ore. In quattro studi che hanno confrontato il TAT del FAPP con quello della coltura, i tempi medi erano rispettivamente di 5,5 ore, 6,2 ore, 3,8 ore e 2,3 ore per FAPP, contro 25,9 ore, 29,2 ore, 48 ore e 25,2 ore per la coltura, con una differenza statisticamente significativa a favore del test FAPP.

Nella recente *Delphi consensus* di Sambri *et al*., [2] il *panel* di esperti concorda pienamente che nei pazienti in condizioni critiche con polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), il *panel* raccomanda l'utilizzo di tecniche microbiologiche rapide (come i pannelli sindromici basati su PCR) in aggiunta ai test microbiologici *standard* eseguiti su campioni delle basse vie respiratorie, al fine di aumentare i tassi di rilevamento dei patogeni e migliorare l'appropriatezza del trattamento antibiotico. Inoltre, nei pazienti critici con LRTI, il *panel* ritiene che le evidenze attuali non siano sufficienti per raccomandare l'uso del lavaggio bronco-alveolare (BAL) rispetto all'aspirato bronchiale (BA) per la diagnostica rapida; tuttavia, i campioni respiratori profondi dovrebbero essere considerati più appropriati rispetto agli aspirati endotracheali e ai campioni di espettorato.

Conclusioni

La diagnostica microbiologica rapida è oggi essenziale per una gestione tempestiva e mirata delle infezioni, soprattutto nei pazienti critici. Integrata con i programmi di *diagnostic* e *antimicrobial stewardship*, consente di ottimizzare la terapia antimicrobica e ridurre l'uso inappropriato di antibiotici. Nei casi di batteriemia, i test molecolari e fenotipici riducono i tempi diagnostici rispetto all'emocoltura, migliorando sopravvivenza e appropriatezza terapeutica, mentre l'intelligenza artificiale offre nuove prospettive per la diagnosi precoce di sepsi. Nelle infezioni respiratorie l'integrazione di test rapidi *near-patient* con quelli tradizionali centralizzati rappresenta un'ulteriore evoluzione della *fast microbiology*, estendendo la possibilità di diagnosi immediata a reparti clinici, pronto soccorso, unità di terapia intensiva e persino a contesti ambulatoriali.

Conflitto di interessi

AR dichiara di avere avuto, negli ultimi due anni, rapporti di finanziamento con: AR Abbott, Biomedical service, bioMérieux, Diasorin.

Bibliografia

1. Singhal L, et al. Diagnostic Stewardship in Clinical Microbiology: An Indispensable Component of Patient Care. Infect Disord Drug Targets. 2025;25(2):e030724231543.
2. Sambri V, et al. The role of rapid and advanced microbiological methods in critical care: 2025 Emanuele Russo Delphi consensus. Clin Microbiol Infect. 2025 Aug 28:S1198-743X(25)00420-3.
3. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection-a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. Clin Microbiol Infect. 2020 Feb;26(2):151-157.
4. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2013 Jun;19(6):501-9.
5. Diekema DJ, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:10.1128/aac.00355-19.
6. Zha L, et al. Global and regional burden of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in 2019: A systematic analysis from the MICROBE database. Int J Infect Dis. 2025 Apr;153:107769.
7. Pardo J, et al. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours. Ann Pharmacother. 2014 Jan;48(1):33-40.
8. Wolk DM, et al. The American Society for Microbiology's evidence-based laboratory medicine practice guidelines for the diagnosis of bloodstream infections using rapid tests: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Rev. 2025 Sep 11;38(3):e0013724.
9. Alvisi G, et al. Epidemiology and Genetic Traits of Carbapenemase-Producing Enterobacterales: A Global Threat to Human Health. Antibiotics 2025;14:141.
10. Ding L, et al. Comparison of Four Carbapenemase Detection Methods for blaKPC-2 Variants. Microbiol Spectr 2021;9:e00954-21.
11. Giannella M, et al. Antimicrobial and resource utilization with T2 magnetic resonance for rapid diagnosis of bloodstream infections: systematic review

with meta-analysis of controlled studies. Expert Rev Med Devices. 2021 May;18(5):473-482.
12. Zone diameter breakpoint tables for rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from blood culture bottles Version 8.1, valid from 2025-07-14 (EUCAST). Disponibile online: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/RAST/2025/EUCAST_RAST_Breakpoint_Table_v_8.1.pdf (accesso 26 ottobre 2025).
13. Beganovic M, et al. Interplay between Rapid Diagnostic Tests and Antimicrobial Stewardship Programs among Patients with Bloodstream and Other Severe Infections. J Appl Lab Med. 2019 Jan;3(4):601-616.
14. Anton-Vazquez V, et al. Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 4;5(5):CD013235.
15. Zubair M, et al. Revolutionizing sepsis diagnosis using machine learning and deep learning models: a systematic literature review. BMC Infect Dis. 2025 Oct 23;25(1):1396.
16. Marandi RZ, et al. Prediction of bloodstream infection using machine learning based primarily on biochemical data. Sci Rep. 2025 May 20;15(1):17478.
17. Ward L, et al. Clinical- vs. model-based selection of patients suspected of sepsis for direct-from-blood rapid diagnostics in the emergency department: a retrospective study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019 Aug;38(8):1515-1522.
18. Liesenfeld O, et al. Clinical validation of an AI-based blood testing device for diagnosis and prognosis of acute infection and sepsis. Nat Med. 2025 Sep 30.
19. The top ten causes of death (WHO). Disponibile online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (accesso: 26 ottobre 2025).
20. Li M, et al. Trends in the Mortality, Deaths, and Aetiologies of Lower Respiratory Infections Among 204 Countries from 1991 to 2021: An Updated Systematic Study. Viruses. 2025 Jun 25;17(7):892.
21. Nairz M, Weiss G. How to identify respiratory pathogens in primary health care - a review on the benefits, prospects and pitfalls in using point of care tests. Infection. 2025 Jul 9.
22. Buchta C, et al. Performance of SARS-CoV-2 nucleic acid amplification testing in Austria as measured by external quality assessment schemes during 3 years of the COVID-19 pandemic: an observational retrospective study. Lancet Microbe. 2023;4(12):e1015–23.
23. Camp JV, et al. RT-PCR based SARS-CoV-2 variant screening assays require careful quality control. J Clin Virol.;141:104905.
24. Stavelin A, Sandberg S. Analytical performance specifications and quality assurance of point-of-care testing in primary healthcare. Crit Rev Clin Lab Sci. 2024;61(3):164–77.
25. Drain PK. Rapid diagnostic testing for SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2022;386(3):264–72.
26. Peeling RW, et al. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. Lancet. 2022;399(10326):757–68.
27. Dessajan J, et al. Can multiplex molecular panels of microbial pathogens transform respiratory care in critically ill patients? Expert Rev Mol Diagn. 2025 Sep;25(9):525-543.
28. Moy AC, et al. Performance evaluation of a PCR panel (FilmArray® Pneumonia Plus) for detection of respiratory bacterial pathogens in respiratory specimens: A systematic review and meta-analysis. Anaesth Crit Care Pain Med. 2023 Dec;42(6):101300.

Il controllo e la sorveglianza dei microrganismi resistenti

Marina Busetti[1]

[1] *SC Microbiologia, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina ASUGI, Trieste, Italia.*

Introduzione

Il controllo e la sorveglianza dei microrganismi resistenti rappresentano elementi fondamentali per contenere la diffusione dell'antimicrobico-resistenza (AMR). Per contrastare in modo efficace questo fenomeno, è fondamentale disporre di sistemi di monitoraggio strutturati e coordinati, capaci di monitorare la diffusione dei patogeni resistenti, identificare tempestivamente l'emergere di ceppi resistenti, valutare l'efficacia delle misure di prevenzione e guidare interventi mirati nei diversi contesti assistenziali. L'integrazione di approcci epidemiologici, microbiologici e clinici consente inoltre di comprendere meglio le dinamiche di trasmissione e di orientare politiche sanitarie basate sulle evidenze. Questo capitolo analizza i principali metodi e strumenti adottati per la sorveglianza, il loro impatto sulla gestione delle infezioni e le strategie attualmente disponibili per limitare la diffusione dei microrganismi resistenti.

La sorveglianza dei microrganismi antibiotico-resistenti

La sorveglianza dei microrganismi antibiotico-resistenti rappresenta una delle strategie fondamentali per il controllo e la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e per la tutela della salute pubblica. L'aumento progressivo della resistenza agli antibiotici, sia in ambito ospedaliero sia comunitario, rende necessario un monitoraggio costante e strutturato dei microrganismi considerati prioritari, in linea con le indicazioni fornite da organismi internazionali come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza basata sul laboratorio può articolarsi in diverse modalità operative.

La forma più diffusa è la sorveglianza di *routine*, basata sulla raccolta sistematica dei dati provenienti dai laboratori di microbiologia clinica relativi ai test di sensibilità antimicrobica. Tali dati consentono di identificare l'andamento temporale delle resistenze e di individuare tempestivamente eventuali variazioni significative nei profili di sensibilità dei patogeni più rilevanti.

Accanto a questa, è spesso attiva una sorveglianza sentinella, che coinvolge un numero selezionato di laboratori rappresentativi del

territorio. Questo approccio consente di ottenere informazioni più approfondite e standardizzate su un insieme di microrganismi prioritari, assicurando al contempo la qualità e la comparabilità dei dati raccolti. In Italia, tale modello è rappresentato dal sistema AR-ISS, che contribuisce anche alla rete europea EARS-Net coordinata dall'ECDC.

Un ruolo particolarmente importante è svolto dalla sorveglianza attiva, che consiste nella ricerca proattiva della colonizzazione da parte di microrganismi multiresistenti (MDR) nei pazienti a maggior rischio, come quelli ricoverati in reparti di terapia intensiva, trapianti o ematologia. Questa modalità si realizza attraverso l'esecuzione di tamponi di sorveglianza (ad esempio rettali, nasali o cutanei) all'ingresso in reparto e a intervalli regolari, al fine di individuare precocemente soggetti colonizzati e adottare misure di *infection control* per prevenire la diffusione dei microrganismi. Tale approccio è raccomandato sia a livello nazionale che regionale, come previsto dai piani di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza (PNCAR e protocolli regionali).

Di più recente introduzione è la sorveglianza genomica, che utilizza il sequenziamento del genoma microbico per identificare geni di resistenza e tracciare la trasmissione di ceppi clonali. Questa metodologia, disponibile in alcuni laboratori di riferimento, rappresenta uno strumento avanzato per la gestione di focolai epidemici e per la caratterizzazione molecolare dei microrganismi emergenti.

I sistemi di sorveglianza dell'antimicrobico-resistenza: dal contesto globale a quello regionale

La sorveglianza dell'AMR si inserisce in un quadro integrato che coinvolge reti nazionali, programmi europei e iniziative internazionali, favorendo il confronto tra dati, l'armonizzazione dei metodi e la condivisione delle informazioni. Questa sezione analizza l'organizzazione dei sistemi di monitoraggio dal contesto globale fino a quello regionale e locale, evidenziandone le caratteristiche, i punti di forza e le prospettive future.

1. *La rete GLASS dell'Organizzazione Mondiale della Sanità*

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha adottato nel 2015 un Piano d'Azione Globale sull'antimicrobico-resistenza ed ha istituito la rete di sorveglianza *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* (GLASS), che costituisce oggi il principale sistema globale standardizzato dedicato alla raccolta e analisi dei dati internazionali in materia.

La rete GLASS costituisce la prima piattaforma ufficiale per la sorveglianza globale dell'AMR e dell'uso di antimicrobici (AMU), basata su dati forniti direttamente dai sistemi sanitari nazionali. Essa ha l'obiettivo di armonizzare la raccolta, l'analisi e la condivisione dei dati relativi alla resistenza e all'uso degli antimicrobici a livello mondiale. GLASS promuove un approccio integrato secondo la prospettiva *One Health*, che include i settori umano, animale, alimentare e ambientale.

La struttura operativa della rete si articola in diversi moduli: GLASS-AMR, dedicato alla sorveglianza routinaria della resistenza in batteri clinicamente rilevanti; GLASS-AMU e GLASS-AMC, per il monitoraggio del consumo e dell'uso di antimicrobici; e GLASS-EAR, destinato alla rilevazione precoce di nuove resistenze emergenti. L'adesione avviene su base volontaria, previa iscrizione formale dei Paesi membri. Le autorità nazionali raccolgono i dati dai laboratori clinici e li trasmettono alla piattaforma globale dell'OMS, che elabora rapporti annuali e profili comparativi per ciascun Paese [1].

Nel 2022 i Paesi partecipanti alla rete GLASS erano 127, con oltre 3 milioni di infezioni documentate e più di 24.000 siti di sorveglianza attivi. Nonostante i progressi, permangono criticità legate alla disomogeneità nella qualità dei dati e alla limitata rappresentatività geografica, soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito.

Tuttavia GLASS costituisce una base fondamentale per la comparazione internazionale e per la definizione di strategie di contrasto coordinate.

I dati raccolti attraverso GLASS vengono presentati tramite rapporti annuali che includono analisi comparative tra regioni, valori di prevalenza della resistenza per specifici antibiotici e microrganismi, nonché *trend* temporali disponibili per i Paesi con serie storiche consolidate. Per i microrganismi ritenuti prioritari dall'OMS, tra cui *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Streptococcus pneumoniae* e *Salmonella* spp., vengono riportate informazioni sulla percentuale di resistenza ai principali antibiotici di riferimento, incluse classi critiche come carbapenemi, cefalosporine di terza generazione e fluorochinoloni [2]. Le informazioni sono curate in forma grafica mediante tabelle, mappe epidemiologiche e diagrammi temporali.

La rete GLASS dispone di una piattaforma digitale interattiva (*dashboard*), disponibile pubblicamente sul sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che consente la visualizzazione, l'analisi e il *download* dei dati globali relativi all'AMR e all'uso di antimicrobici (AMU). La *dashboard* GLASS presenta informazioni aggiornate per ciascun Paese, territorio o area iscritto alla rete, e fornisce dati arricchiti da visualizzazioni interattive e indicatori sintetici, tutti liberamente scaricabili [3].

Le informazioni pubblicate costituiscono oggi un riferimento centrale nello sviluppo delle politiche di sanità pubblica relative alla lotta contro l'antibiotico-resistenza, contribuendo a rafforzare il coordinamento internazionale.

2. *La rete europea di sorveglianza EARS-Net*

Un ruolo determinante nel monitoraggio dell'antibiotico-resistenza a livello europeo è svolto dalla rete EARS-Net *(European Antimicrobial Resistance Surveillance Network)*. Gestita dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC), la rete rappresenta lo strumento di riferimento per la raccolta sistematica di dati relativi ai profili di sensibilità dei batteri isolati da infezioni batteriche invasive nell'Unione Europea e nei Paesi dello Spazio Economico Europeo [4]. La sua funzione principale consiste nel fornire una visione armonizzata dell'andamento dell'AMR, consentendo l'individuazione di differenze geografiche significative e l'emergere di *trend* epidemiologici rilevanti per la sanità pubblica [5].

La sua efficacia risiede nella standardizzazione dei metodi, nell'ampiezza del bacino di raccolta dati e nella capacità di confrontare trasversalmente le *performance* dei diversi sistemi sanitari. In un contesto in cui l'AMR assume caratteristiche di minaccia transfrontaliera, la cooperazione tra Stati membri costituisce un elemento imprescindibile per l'elaborazione di politiche coordinate, tempestive e basate sull'evidenza [4].

La partecipazione a EARS-Net avviene attraverso i *National Focal Points,* figure nominate dalle autorità sanitarie di ciascun Paese, responsabili del coordinamento locale della sorveglianza. Questi si interfacciano con una rete di laboratori di Microbiologia clinica che, su base volontaria o regolamentata a livello nazionale, inviano annualmente dati relativi agli isolati batterici prelevati da sangue e liquido cerebrospinale. In molti Stati membri, la raccolta avviene mediante sistemi informatici centralizzati, mentre in altri contesti è prevista una trasmissione manuale tramite piattaforme dedicate [4].

Al fine di garantire comparabilità e affidabilità dei dati, l'ECDC fornisce istruzioni operative dettagliate sui metodi di laboratorio e sulla categorizzazione delle resistenze secondo gli *standard* internazionali definiti da EUCAST [6]. I laboratori sono tenuti a eseguire controlli di qualità interni e a partecipare regolarmente a programmi di valutazione esterna, per garantire la qualità dei dati [7].

Una volta raccolti, i dati inviati dai Paesi partecipanti vengono sottoposti a controlli di qualità, caricati nel *database* centrale TESSy (*The European Surveillance System*) ed elaborati statisticamente. Vengono successivamente pubblicati in *report* annuali che presentano analisi aggiornate sulle resistenze antimicrobiche, mappe comparative, *trend* temporali, variazioni geografiche e considerazioni epidemiologiche, e sono consultabili liberamente sul sito dell'ECDC [8].

Accanto ai rapporti tradizionali, sono accessibili online le *dashboard* interattive di visualizzazione dei dati, con cui è possibile esplorare le informazioni in modo dinamico, selezionando microrganismi, antibiotici e Paesi, e ottenendo grafici e tabelle personalizzate. I dati sono esportabili e le rappresentazioni grafiche generate possono essere salvate [9].

I microrganismi considerati includono patogeni di particolare interesse caratterizzati da elevata capacità di sviluppare multipli meccanismi di resistenza, quali *E. coli, K. pneumoniae, S. aureus, P. aeruginosa, Acinetobacter* spp. ed *Enterococcus* spp. [4]. Negli ultimi anni, la rete ha esteso il proprio interesse verso tematiche emergenti, tra cui la diffusione di carbapenemasi prodotte da Enterobatteri, la resistenza combinata in *A. baumannii* e l'evoluzione rapida dei ceppi di *S. aureus* resistenti a più classi antibiotiche [9].

Dal punto di vista metodologico, EARS-Net sta integrando progressivamente strumenti di sorveglianza innovativi come il sequenziamento genomico, che permette di tracciare la diffusione dei determinanti genetici della resistenza [10], e sistemi digitali avanzati per la raccolta e l'analisi dei dati.

3. Il sistema nazionale italiano: AR-ISS e CRE

Il sistema di sorveglianza dell'antimicrobicoresistenza in Italia rappresenta un modello consolidato di raccolta e analisi dei dati, in linea con gli *standard* internazionali stabiliti dall'OMS e dall'ECDC.

La sorveglianza dell'AMR nel settore umano si realizza principalmente attraverso due reti coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS): la sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza (AR-ISS) e la sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE).

La rete AR-ISS, attiva dal 2001, raccoglie dati provenienti da circa cinquanta laboratori ospedalieri su tutto il territorio nazionale, con partecipazione volontaria. Essa monitora otto principali patogeni batterici di rilevanza clinica e epidemiologica da infezioni invasive (isolati da sangue o liquor): *E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, Acinetobacter* spp., *S. aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium* e *S. pneumoniae* [11]. In ottemperanza agli obiettivi del PNCAR 2022-2025 e alla sorveglianza globale GLASS, dal 2024 la sorveglianza è stata ampliata a campioni diversi da sangue e liquor, raccogliendo i dati di antibiotico-resistenza relativi ai ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* isolati da infezioni urinarie [12].

Per ciascun microrganismo vengono monitorate le resistenze verso antibiotici di importanza terapeutica o epidemiologica. I protocolli di raccolta sono armonizzati con quelli della rete europea EARS-Net, e i dati nazionali vengono annualmente trasmessi alla piattaforma europea TESSy e successivamente alla rete GLASS.

A livello nazionale viene prodotto annualmente un rapporto analitico pubblicato dall'ISS, che contribuisce alla definizione delle politiche sanitarie nazionali e regionali [12].

La sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) è stata istituita nel 2013 con una circolare emanata dal Ministero della Salute, che ha introdotto un sistema di notifica attiva [13]. Negli anni seguenti la sorveglianza è stata aggiornata con documenti integrativi, confermandone la natura obbligatoria e il ruolo strategico nel monitoraggio nazionale [14]. L'inserimento di questa sorveglianza obbligatoria nel PNCAR ha contribuito a consolidarne l'importanza e la continuità.

La sorveglianza prevede che i laboratori microbiologici identifichino tempestivamente gli isolati sospetti, attraverso l'esecuzione di test fenotipici e/o indagini molecolari. I casi confermati devono essere notificati alle autorità sanitarie locali e trasmessi all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) mediante flussi informativi standardizzati, permettendo l'analisi epidemiologica a livello regionale e nazionale. Analogamente alla rete AR-ISS, anche per la sorveglianza CRE l'Istituto Superiore di Sanità elabora un *report* annuale che presenta le analisi epidemiologiche dei dati raccolti, fornendo supporto tecnico-scientifico alle autorità sanitarie nazionali e regionali [15].

Infine la partecipazione alle reti EARS-Net e GLASS attraverso la trasmissione dei dati nazionali raccolti da AR-ISS e CRE, in conformità con gli *standard* tecnici dell'OMS, consente di inserire il contesto italiano in una prospettiva globale, confrontare l'andamento della resistenza antimicrobica a livello nazionale con quello degli altri Paesi europei e internazionali, favorendo la definizione di strategie basate sull'evidenza scientifica. L'allineamento metodologico tra i protocolli italiani e quelli di GLASS ed EARS-Net ha inoltre incentivato il miglioramento della qualità dei dati raccolti e la digitalizzazione dei sistemi informativi, rafforzando la posizione dell'Italia nel sistema globale di sorveglianza dell'AMR.

4. *Le reti regionali di sorveglianza dell'antimicrobico-resistenza in Italia*

Il sistema di sorveglianza dell'antimicrobico-resistenza in Italia si articola su più livelli, con una forte componente regionale che contribuisce alla raccolta, analisi e utilizzo dei dati epidemiologici e microbiologici. In coerenza con il PNCAR, molte Regioni hanno istituito proprie reti di sorveglianza e sistemi di monitoraggio, mirati a integrare le informazioni nazionali e ad adattare le strategie di prevenzione e controllo alle peculiarità locali.

Le esperienze regionali più consolidate seguono il principio *One Health*, favorendo l'integrazione dei dati provenienti dal settore umano, veterinario e ambientale. Esse si distinguono per la capacità di coordinare i laboratori di microbiologia, garantire l'omogeneità dei dati e promuovere l'uso consapevole degli antimicrobici attraverso programmi di *stewardship* e campagne di formazione. Le reti regionali sono collegate alla rete nazionale AR-ISS dell'Istituto Superiore di Sanità e tramite questa alla rete europea EARS-Net.

Le reti regionali di sorveglianza costituiscono un elemento fondamentale per il contrasto all'AMR, consentendo di monitorare l'andamento epidemiologico locale, promuovere la formazione degli operatori sanitari e favorire una risposta tempestiva alle emergenze infettive. Emerge tuttavia la necessità di una maggiore armonizzazione metodologica tra le diverse Regioni, al fine di migliorare la comparabilità dei dati e l'efficacia delle politiche di intervento.

Tra le Regioni che presentano reti di sorveglianza consolidate e ben documentate citiamo Toscana, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Campania, Lombardia, Piemonte, Veneto e Liguria.

Regione Toscana

In Toscana, la rete SMART (Sorveglianza Microbiologica e dell'Antimicrobico-Resistenza Toscana) dei laboratori di Microbiologia clinica è coordinata dall'Agenzia Regionale di Sanità (ARS). Tale rete integra i dati di laboratorio provenienti da strutture pubbliche e private, consentendo un monitoraggio accurato dei principali patogeni e dei relativi profili di resistenza. La Regione pubblica regolarmente rapporti annuali sull'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici, promuovendo politiche di *stewardship* e formazione per il personale sanitario [16].

Regione Emilia-Romagna

La Regione Emilia-Romagna ha istituito nel 2003 un sistema per la sorveglianza delle

resistenze agli antibiotici, che comprende tutti i centri ospedalieri pubblici della regione e laboratori di strutture ospedaliere private, coordinato dall'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ASSR). Questa rete si distingue per un approccio integrato tra dati clinici, microbiologici e di consumo, che consente di orientare le politiche regionali. Il rapporto annuale sulla Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna documenta l'evoluzione dei principali patogeni e fornisce linee guida operative per le Aziende Sanitarie Locali [17].

Regione Friuli Venezia Giulia

Nella regione FVG è attivo un Registro Regionale delle Resistenze Batteriche coordinato dall'Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute (ARCS) e la Rete Cure Sicure FVG. Il Registro regionale riceve regolarmente i dati da tutti i laboratori pubblici di Microbiologia sul territorio regionale e fornisce analisi aggregate sulle resistenze di pazienti ricoverati o dal territorio. Queste vengono pubblicate annualmente in un "*Report* sul consumo degli antibiotici e le resistenze agli antibiotici in Friuli Venezia Giulia" e consentono alla Regione di monitorare l'andamento, definire interventi mirati e inserirli nei programmi regionali di contrasto all'AMR [18].

Regione Campania

Dal 2010 la Regione Campania si è dotata di un Sistema Regionale di Sorveglianza dell'Antibiotico Resistenza (Si.Re.Ar.), che assicura con regolarità le rilevazioni sull'antibiotico resistenza. Alla rete regionale aderiscono oltre 20 laboratori di microbiologia, che operano in tutte le Aziende Sanitarie e Ospedaliere della regione. Tale rete raccoglie e analizza i dati relativi alle principali specie batteriche e ai tassi di resistenza antimicrobica; i *report* annuali sull'antibiotico resistenza sono scaricabili dal sito della Regione [19].

Regione Lombardia

La Regione Lombardia ha adottato un sistema di sorveglianza e prevenzione integrato nel Piano Regionale della Prevenzione, nell'ambito del programma "Misure per il contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza". Il sistema regionale raccoglie i dati provenienti dai Laboratori di Microbiologia delle strutture pubbliche della Regione attraverso la piattaforma MICROBIO. La regione Lombardia produce *report* epidemiologici, tra cui quello relativo alle emocolture, che permette di valutare nel dettaglio la diffusione di microrganismi resistenti nel contesto ospedaliero [20].

Regione Piemonte

La sorveglianza delle "antibiotico resistenze", attiva in Piemonte dal 2015, prevede da parte dei laboratori la raccolta e l'invio annuale tramite piattaforma *web* regionale dei dati relativi ad alcuni microrganismi isolati da sangue e liquor. I dati raccolti provengono da tutti i laboratori delle strutture pubbliche del Sistema Sanitario Regionale e di alcune strutture convenzionate. I *report* sono reperibili sul sito della Regione [21].

Regione Veneto

La Regione Veneto nell'ambito del Piano regionale di contrasto all'antimicrobico-resistenza ha sviluppato una strategia regionale di sorveglianza e controllo dell'AMR, in linea con le direttive del PNCAR. Il sistema regionale comprende una rete di laboratori di Microbiologia che monitora l'andamento delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi e altri patogeni multiresistenti [22].

Regione Liguria

La Regione Liguria attua un sistema di sorveglianza integrato tramite l'Agenzia Ligure per la Sanità (ALiSa), che definisce modalità, protocolli e flussi informativi. La rete regionale

raccoglie informazioni sui ceppi isolati da campioni biologici ospedalieri, ambulatoriali e da strutture socio-sanitarie. I risultati delle attività di contrasto all'antimicrobico-resistenza in Regione Liguria vengono pubblicati periodicamente sul sito della ALiSa [23].

Elaborazione epidemiologica e presentazione dei dati di sensibilità antimicrobica

Dato il ruolo fondamentale della sorveglianza per fronteggiare la crescente diffusione della resistenza antimicrobica, è indispensabile disporre di dati affidabili, comparabili e aggiornati sulla sensibilità dei microrganismi agli antibiotici. A tale scopo i dati prodotti dai laboratori di Microbiologia devono essere raccolti con metodi standardizzati e riproducibili, per rappresentare accuratamente la situazione locale delle resistenze. Standardizzare i criteri di inclusione, di analisi e presentazione dei dati di AMR favorisce la comparabilità tra laboratori e strutture sanitarie, fornisce informazioni clinicamente rilevanti per la terapia empirica e supporta le attività di *antimicrobial stewardship*.

L'analisi e la presentazione dei dati di sensibilità antimicrobica ("antibiogrammi cumulativi") devono seguire alcune regole fondamentali. Il *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ha definito in una linea guida gli *standard* metodologici che costituiscono uno strumento per i laboratori che intendono realizzare *report* secondo criteri di qualità e uniformità riconosciuti a livello internazionale [24].

Le principali raccomandazioni operative riguardano:

- la frequenza di elaborazione dei dati: gli antibiogrammi cumulativi devono essere elaborati e pubblicati almeno una volta l'anno; la revisione periodica consente di monitorare l'evoluzione dei profili di resistenza e di aggiornare tempestivamente le linee guida terapeutiche locali;
- la tipologia di isolati da includere: vanno considerati solo gli isolati clinici diagnostici e non quelli derivanti da attività di sorveglianza, *screening* o studi epidemiologici;
- la qualità dei risultati: devono essere utilizzati solo i risultati finali e validati dei test di sensibilità;
- la gestione dei duplicati: includere solo il primo isolato di una specie per paziente e periodo di analisi, per evitare sovrastime o sottostime;
- il numero minimo di isolati: includere solo specie con almeno 30 isolati testati nel periodo considerato, per garantire una significatività statistica sufficiente;
- la scelta degli antibiotici: includere solo gli agenti antimicrobici testati di *routine*; calcolare la % di Sensibilità includendo anche i risultati eventualmente soppressi nei referti clinici a causa di regole di refertazione selettiva o "a cascata";
- i *bias* di selezione: evitare l'inclusione di risultati relativi a antibiotici testati esclusivamente su isolati multiresistenti o selezionati;
- la presentazione dei risultati: è preferibile riportare la % di Sensibilità, ed escludere le categorie I (Intermedio) e SDD (Sensibile Dose Dipendente) dal calcolo.

Le tabelle degli antibiogrammi cumulativi devono riportare: la specie batterica testata; il numero di isolati considerati (solo il primo isolato per paziente per periodo di riferimento); gli antibiotici testati; la percentuale di sensibilità (%S) per ciascun antibiotico.

I dati cumulativi di sensibilità antimicrobica possono rappresentare:

- la percentuale di sensibilità per tutti i batteri Gram-positivi e Gram-negativi isolati in un ospedale o sistema sanitario, indipendentemente dal tipo di campione o dalle caratteristiche del paziente;
- analisi più mirate, secondo criteri specifici quali ad esempio tipo di infezione (es. solo isolati da sangue o da urine), tipologia di paziente (es. fibrosi cistica, trapiantati renali, pazienti oncologici) o ubicazione del

paziente (es. terapia intensiva, reparti di degenza, ambulatori).

Oltre all'antibiogramma fenotipico, la rilevazione di marcatori genetici di resistenza antimicrobica (ad esempio mecA/C, blaCTX-M) o di meccanismi associati alla resistenza (come la produzione di carbapenemasi) è una pratica diffusa nei laboratori di Microbiologia clinica. Anche i risultati collettivi dei test per marcatori di AMR possono essere inclusi nei dati epidemiologici, sia come voce separata sia combinati con i dati percentuali di sensibilità ottenuti dai test fenotipici.

Attraverso un approccio metodologicamente rigoroso, basato su selezione accurata dei dati, eliminazione dei duplicati e uso di soglie statistiche minime, i laboratori possono contribuire in modo significativo al monitoraggio e al controllo dell'antibiotico-resistenza.

Sorveglianza di laboratorio degli *outbreak* da microrganismi antibiotico-resistenti e tipizzazione genomica avanzata.

Il laboratorio di Microbiologia clinica svolge un ruolo centrale nella rilevazione precoce e nella caratterizzazione degli *outbreak* causati da microrganismi antibiotico-resistenti. L'aumento globale della diffusione di ceppi multiresistenti ha reso indispensabile un approccio laboratoristico integrato, in grado di combinare la diagnostica fenotipica tradizionale con tecniche genomiche avanzate di tipizzazione.

Individuazione di un outbreak

L'individuazione precoce di un possibile focolaio si basa sull'analisi sistematica dei dati microbiologici [25]. Tuttavia, mentre l'uso di *software* per la sorveglianza AMR nei laboratori di Microbiologia è relativamente diffuso, l'adozione di strumenti specifici per l'individuazione di *outbreak* con capacità avanzate è probabilmente molto meno diffusa, e vi è una forte differenza tra i diversi contesti.

Le attività di sorveglianza di un laboratorio di Microbiologia idealmente comprendono:

- monitoraggio continuo dei profili di resistenza degli isolati clinici tramite Sistemi Informatici di Laboratorio (LIS - *Laboratory Information System*) integrati con *software* di sorveglianza epidemiologica;
- analisi temporale e spaziale degli isolati per identificare *cluster* di ceppi con profilo fenotipico identico o molto simile (stesso profilo di sensibilità, stessa specie, medesima origine nosocomiale o reparto di isolamento)
- applicazione di algoritmi di allerta automatica, che segnalino aumenti anomali nella frequenza di microrganismi con caratteristiche di resistenza sovrapponibili (ad esempio, CRE o *S. aureus* MRSA in più pazienti dello stesso reparto).

In caso di sospetto *outbreak*, il Laboratorio di Microbiologia deve segnalarlo tempestivamente al Servizio di Prevenzione e Controllo delle Infezioni. È inoltre compito del laboratorio la raccolta, conservazione e tracciabilità degli isolati clinici (ed eventualmente ambientali) coinvolti e la conferma fenotipica del profilo di resistenza.

Tipizzazione microbiologica: dal fenotipo al genoma

La conferma di un sospetto *cluster* richiede la valutazione contestuale di criteri microbiologici (ceppi con profilo identico di sensibilità per confermare la possibile correlazione tra isolati) e temporo-spaziali (comparsa ravvicinata nel tempo, provenienza da aree assistenziali correlate, eventuale condivisione di attrezzature o personale). In questa fase il laboratorio collabora strettamente con il Servizio di Prevenzione e Controllo delle Infezioni per validare il sospetto di *outbreak* e avviare la caratterizzazione dei ceppi coinvolti.

La conferma della correlazione tra i microrganismi isolati nel corso di un sospetto *outbreak*

richiede una tipizzazione genomica degli isolati selezionati [26].

Storicamente, la tipizzazione dei ceppi si è basata su metodi che analizzano geni specifici, quali l'elettroforesi su gel a campo pulsato (PFGE), il *multilocus sequence typing* (MLST) e la *Polymerase chain reaction* basata su sequenze di elementi ripetitivi (rep-PCR). Questi approcci, che analizzano frammenti relativamente piccoli del genoma batterico e richiedono protocolli dipendenti dalla specie, pur rimanendo validi in contesti specifici, non garantiscono la risoluzione genomica necessaria per distinguere tra ceppi strettamente correlati, soprattutto in *outbreak* complessi [26].

L'introduzione di metodiche di sequenziamento con analisi bioinformatica dei risultati ha permesso una definizione precisa dei microrganismi. In particolare, le tecniche di *Whole Genome Sequencing* (WGS) che permettono il sequenziamento dell'intero genoma batterico hanno rivoluzionato la tipizzazione microbica, fornendo una risoluzione molto più elevata e una visione completa del loro patrimonio genetico. Il WGS consente di valutare con estrema precisione la relazione clonale tra isolati e di caratterizzare i determinanti molecolari di resistenza e virulenza, motivo per cui viene sempre più utilizzato nelle indagini sugli *outbreak*. Tuttavia, nonostante il miglioramento delle tecnologie, l'impiego del WGS presenta ancora criticità legate a variabilità dei metodi, strumenti bioinformatici eterogenei, mancanza di standardizzazione e tempi di analisi. Per fronteggiare questi limiti, sono stati sviluppati nuovi strumenti *web-based* dedicati [27].

L'utilizzo della genomica nella sorveglianza di laboratorio, oltre a fornire una conferma della correlazione clonale tra isolati o la sua esclusione (evitando interventi non necessari in caso di falsi *cluster*), consente il monitoraggio dei ceppi epidemici nel tempo e la comparazione con cloni già identificati e tipizzati in altri *outbreak* e diverse aree geografiche. In futuro una sorveglianza genomica integrata, basata su reti regionali e nazionali, potrà consentire di condividere in tempo reale i dati e di guidare strategie di contenimento sempre più efficaci.

Sorveglianza attiva dei microrganismi multiresistenti (MDRO)

La sorveglianza attiva dei microrganismi multiresistenti rappresenta una delle strategie fondamentali nel controllo delle infezioni correlate all'assistenza. Il suo scopo è identificare precocemente pazienti colonizzati o infetti da microrganismi resistenti agli antibiotici, al fine di prevenire la trasmissione all'interno delle strutture sanitarie, migliorare la gestione clinica e supportare i programmi di uso appropriato degli antimicrobici.

I microrganismi più frequentemente oggetto di sorveglianza includono gli Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE/CRE), *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA), Enterococchi vancomicino-resistenti (VRE), *P. aeruginosa* e *A. baumannii* multiresistenti.

A differenza della sorveglianza passiva, che si limita a rilevare le infezioni clinicamente manifeste, la sorveglianza attiva prevede l'esecuzione di tamponi di *screening* per individuare anche i portatori asintomatici. Ciò consente l'attivazione tempestiva di misure di isolamento e contenimento, fondamentali per ridurre la diffusione intra-ospedaliera dei microrganismi resistenti.

Quando e dove attuarla

La sorveglianza attiva viene raccomandata in modo sistematico nei reparti a più elevato rischio di diffusione, come le terapie intensive, le unità di ematologia e oncologia, le aree di trapianto e le neonatologie. Può essere inoltre attivata in occasione di focolai epidemici, quando la sorveglianza passiva evidenzia un aumento di casi o in presenza di pazienti trasferiti da strutture o provenienti da aree geografiche con nota circolazione di MDRO, di contatti stretti di casi confermati o di pazienti portatori

di dispositivi invasivi o sottoposti a trattamenti antibiotici prolungati [28].

Tipologia e frequenza dei tamponi

Lo *screening* deve essere effettuato preferibilmente al momento del ricovero e, nei reparti a elevato rischio o in caso di focolaio, può essere ripetuto periodicamente (ad esempio su base settimanale). Un nuovo *screening* è raccomandato prima del trasferimento del paziente in altri reparti o strutture. Le sedi di prelievo variano in base al microrganismo sorvegliato: tampone rettale o perineale per CPE/CRE, ESBL e VRE; tampone nasale per MRSA; secrezioni respiratorie o ferite per *Pseudomonas* e *Acinetobacter* multiresistenti [28-30].

Metodi diagnostici

I laboratori di Microbiologia utilizzano tecniche colturali su terreni selettivi, che permettono l'isolamento del microrganismo per la successiva caratterizzazione fenotipica, e richiedono 24–48 ore. I metodi colturali sono integrati sempre più spesso da metodi molecolari per la ricerca di geni di resistenza come blaKPC, mecA o vanA/B. I metodi molecolari offrono tempi rapidi di risposta e permettono di attuare precocemente le misure di controllo, possiedono un'elevata sensibilità, in particolare nelle colonizzazioni a bassa carica batterica, ma non consentono la valutazione fenotipica della resistenza. Una strategia efficace di sorveglianza microbiologica attiva può essere basata quindi sull'approccio integrato tra metodiche colturali e molecolari.

Gestione dei risultati e misure di controllo

In caso di positività, questa va comunicata tempestivamente per permettere di instaurare le idonee precauzioni. Lo stato di colonizzazione deve essere registrato nei sistemi informativi aziendali e segnalato in caso di trasferimento, in modo da garantire la continuità delle misure preventive. Il coinvolgimento dei *team* di controllo infezioni è essenziale per coordinare gli interventi.

In conclusione, l'efficacia della sorveglianza attiva dei microrganismi multiresistenti dipende da una stretta collaborazione multidisciplinare. Solo attraverso un approccio sistematico, integrato e aggiornato è possibile ridurre la diffusione dei microrganismi multiresistenti per garantire la sicurezza dei pazienti.

Conclusioni

In conclusione, la sorveglianza dei microrganismi resistenti agli antibiotici rappresenta un elemento imprescindibile nella lotta all'antimicrobico-resistenza. Per affrontare efficacemente questa sfida sono richiesti sistemi di monitoraggio ben organizzati e strutturati, capaci di fornire dati epidemiologici standardizzati ed aggiornati sulla diffusione dei patogeni resistenti, dal livello locale fino alle dimensioni regionale, nazionale e globale.

In questo contesto, l'attività dei laboratori di Microbiologia riveste un ruolo centrale: essi forniscono e analizzano gli antibiogrammi cumulativi, monitorano l'evoluzione dei profili di resistenza, identificano precocemente eventi epidemici e contribuiscono alla sorveglianza attiva. L'epidemiologia basata sui dati di laboratorio è cruciale per valutare l'efficacia delle misure preventive e guidare interventi mirati nei diversi contesti assistenziali.

Infine, un approccio multidisciplinare e una stretta collaborazione tra tutte le figure coinvolte nel controllo delle infezioni sono elementi essenziali per garantire risposte tempestive e ridurre la diffusione dei microrganismi resistenti, contribuendo così a preservare l'efficacia delle terapie antibiotiche nel tempo.

Conflitto di interessi

L'autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Disponibile online: https://www.who.int/initiatives/glass (accesso: 1 novembre 2025).
2. World Health Organization. GLASS resources. Disponibile online: https://www.who.int/initiatives/glass/resource-centre (accesso: 1 novembre 2025).
3. World Health Organization. GLASS Dashboard. Disponibile online: https://worldhealthorg.shinyapps.io/glass-dashboard/_w_5c9d9290/#!/home (accesso: 1 novembre 2025).
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2023. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data (accesso: 1 novembre 2025).
5. Cassini A, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019 Jan;19(1):56-66.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and disk diffusion tests, v.15.0, 2025. Disponibile online: https://www.eucast.org (accesso: 1 novembre 2025).
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). External quality assessment scheme report. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data (accesso: 1 novembre 2025).
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). TESSy system overview and metadata standards. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data (accesso: 1 novembre 2025).
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponibile online: https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx (accesso: 1 novembre 2025).
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Expert opinion on Whole genome sequencing for public health surveillance. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data (accesso: 1 novembre 2025).
11. Epicentro – Istituto Superiore di Sanità. Protocollo della sorveglianza AR-ISS – Versione 07 febbraio 2024. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/pdf/ARISS_Protocollo_07_febbraio_2024.pdf (accesso: 1 novembre 2025).
12. Il sistema di sorveglianza AR-ISS. Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss (accesso: 1 novembre 2025).
13. Ministero della Salute. Circolare ministeriale "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di Carbapenemasi (CPE)", 26 febbraio 2013. Disponibile online: http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=45499&parte=1%20&serie= (accesso: 1 novembre 2025).
14. Ministero della Salute. Circolare ministeriale "2019 - Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) –ERRATA CORRIGE." Disponibile online: https://cre.iss.it/pagine/Documenti.aspx (accesso: 1 novembre 2025).
15. Iacchini S, et al. CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2023. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2024. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-4/2024). Disponibile online: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/RIS-4_2024.pdf (accesso: 1 novembre 2025).
16. ARS Toscana – Antibiotico-resistenza e uso di antibiotici in Toscana. Disponibile online: https://www.ars.toscana.it/pubblicazioni-ns/documenti/5332-antibiotico-resistenza-uso-antibiotici-in-toscana-2024-documento-ars-126.html (accesso: 1 novembre 2025).
17. ASSR Emilia-Romagna – Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2024 Disponibile online: https://assr.regione.emilia-romagna.it/pubblicazioni/rapporti-documenti/antibioticoresistenza-2024 (accesso: 1 novembre 2025).
18. ARCS Friuli Venezia Giulia – Gli antibiotici e le resistenze agli antibiotici in Friuli Venezia Giulia. Disponibile online: https://arcs.sanita.fvg.it/media/uploads/2024/11/22/report-antibiotici-amr-2023.pdf (accesso: 1 novembre 2025).
19. Regione Campania – Antibiotico-Resistenza e Infezioni Correlate all'Assistenza. Disponibile online: https://www.regione.campania.it/it/printable/antibiotico-resistenza-ed-infezioni-correlate-all-assistenza-r11p (accesso: 1 novembre 2025).
20. Regione Lombardia – Antimicrobico-resistenza: una sfida globale. Disponibile online: https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/cittadini/salute-e-prevenzione/Prevenzione-

e-benessere/antimicrobico-resistenza/antimicrobico-resistenza (accesso: 1 novembre 2025).
21. Regione Piemonte - Antibiotico resistenza - Indicazioni per operatori sanitari. Disponibile online: https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/prevenzione/antibiotico-resistenza-indicazioni-per-operatori-sanitari (accesso: 27 novembre 2025).
22. Regione Veneto – Antimicrobico-resistenza. Disponibile online: https://www.regione.veneto.it/web/sanita/antimicrobico-resistenza (accesso: 1 novembre 2025).
23. ALiSa Liguria – Infezioni correlate all'assistenza e e antimicrobico-resistenza. Disponibile online: https://www.alisa.liguria.it/organizzazione/direzione-generale/prevenzione-epidemiologia-programmazione-e-controlli/infezioni-assistenza-antimicrobico-resistenza.html (accesso: 1 novembre 2025).
24. CLSI. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data. 5th ed. CLSI guideline M39. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
25. CDC The CDC Field Epidemiology Manual - Conducting a Field Investigation. Disponibile online: https://www.cdc.gov/field-epi-manual/site.html#php (accesso: 1 novembre 2025).
26. Nutman A, Marchaim D. How to: molecular investigation of a hospital outbreak. Clin Microbiol Infect. 2019 Jun;25(6):688-695.
27. Jauneikaite E, et al. Genomics for antimicrobial resistance surveillance to support infection prevention and control in health-care facilities. Lancet Microbe. 2023 Dec;4(12):e1040-e1046.
28. Centers for Disease Control and Prevention. MDRO management guidelines. Disponibile online: https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/mdro-management/summary-recommendations.html (accesso: 10 Marzo 2025).
29. Popovich KJ, et al. SHEA/IDSA/APIC Practice Recommendation: Strategies to prevent methicillin-resistant Staphylococcus aureus transmission and infection in acute-care hospitals: 2022 Update. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2023;44(7):1039-1067.
30. Tacconelli E, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55.

Il monitoraggio dell'uso degli antibiotici

Lucia Rossi[1], Eleonora Serra[2], Anna Maria Marata[3], Annalisa Campomori[4] e Fabio Pieraccini[5]

[1]*Direttrice U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera Rimini, AUSL Romagna, Rimini, Italia.*

[2] *Farmacista Dirigente U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera Rimini, AUSL Romagna, Rimini, Italia.*

[3] *già Coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco Emilia-Romagna e componente della Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA.*

[4] *Direttrice U.O. Farmacia Ospedaliera Nord, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Trento ed ex componente del Comitato Prezzi e Rimborso di AIFA, Trento, Italia.*

[5] *Direttore Direzione Assistenza Farmaceutica AUSL Romagna, Forlì, Italia.*

Introduzione

L'uso non appropriato e/o eccessivo di antibiotici è considerato il principale *driver* per la comparsa e la diffusione di microrganismi resistenti [1]; la sorveglianza del consumo di antibiotici (in termini di quantità e qualità), insieme al monitoraggio delle resistenze microbiche e delle infezioni correlate all'assistenza, rappresentano i principali pilastri dei piani di contrasto all'antibiotico-resistenza [2-4].

L'analisi del consumo di antibiotici è una delle attività raccomandate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per consentire ai professionisti sanitari di monitorare i propri comportamenti prescrittivi e alle organizzazioni sanitarie di valutare l'impatto dei propri programmi di monitoraggio e ottimizzazione della prescrizione di antibiotici. La disponibilità di dati di consumo standardizzati ed affidabili è inoltre un elemento essenziale per guidare e misurare l'efficacia degli interventi di *antimicrobial stewardship* [5].

Questo capitolo si pone l'obiettivo di:

- descrivere i principali sistemi di sorveglianza del consumo (quantitativo e qualitativo) degli antibiotici a livello internazionale e nazionale,
- illustrare i principali metodi di analisi dei consumi,
- illustrare i principali indicatori e gli obiettivi di monitoraggio per un uso appropriato degli antibiotici,

- esaminare l'andamento dei consumi degli antibiotici a livello globale, europeo e italiano.

I principali sistemi di sorveglianza a livello internazionale e nazionale

Nel 2015 l'OMS, in collaborazione con l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura (FAO) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità Animale (OIE), ha elaborato un Piano d'Azione Globale contro l'antimicrobico-resistenza (AMR) [2] incentrato sull'approccio integrato *One Health* per promuovere l'uso appropriato degli antibiotici in ambito umano, veterinario e ambientale. A supporto di questo piano, l'OMS ha lanciato il sistema globale di sorveglianza dell'AMR (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*, GLASS) [6], con l'obiettivo di promuovere l'istituzione di sistemi di sorveglianza nazionali per il monitoraggio delle resistenze dei principali patogeni e, successivamente, del consumo di antibiotici e di supportare un approccio mondiale comune e standardizzato alla raccolta, analisi e condivisione dei dati. Nel 2017, l'OMS ha introdotto il sistema *AWaRe* (*Access*, *Watch*, *Reserve*) per classificare gli antibiotici in base al loro spettro d'azione e al potenziale rischio di selezione di resistenze [7]; nel dicembre 2022, ha inoltre pubblicato l'*AWaRe Antibiotic Book* che fornisce una guida sintetica e basata sulle evidenze sulle molecole da utilizzare in prima o seconda scelta nelle infezioni più frequenti [8].

Si sono quindi creati sistemi di raccolta dati a livello dei vari continenti. In Europa il sistema più diffuso è rappresentato dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) che ha istituito due sistemi di sorveglianza in ambito umano: la rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica che fornisce anche un atlante interattivo delle resistenze nei singoli paesi (https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx) (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*, EARS-Net) e, successivamente, la rete europea di sorveglianza del consumo degli antimicrobici (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*, ESAC-Net). A supporto di quest'ultima, l'ECDC ha sviluppato la piattaforma informatica TESSy *(The European Surveillance System)* che, attraverso la raccolta e l'elaborazione dei dati provenienti dalle reti di sorveglianza nazionali dei 25 paesi membri dell'Unione Europea più Islanda e Norvegia, fornisce annualmente una panoramica completa sul consumo complessivo e a livello dei singoli paesi degli antibiotici per uso umano (nel territorio e in ospedale) confrontandolo con gli anni precedenti.

In Italia, dal 2017 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) oltre al tradizionale rapporto OsMed sul consumo dei farmaci, pubblica un approfondimento sull'uso degli antibiotici (il Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia"), con l'obiettivo di monitorare l'andamento dei consumi e della spesa degli antibiotici per uso umano e al contempo di identificare le aree di potenziale inappropriatezza d'uso. Le analisi dei consumi degli antibiotici presentate nel rapporto riguardano l'uso sia in ambito territoriale sia in ambito ospedaliero, sia come dato globale, sia con dati disaggregati per confronti tra regioni e province autonome, sia rispetto alla classificazione *AWaRe*. Sono inoltre presentati i dati di spesa relativi all'acquisto privato di antibiotici di fascia A, i dati di consumo degli antibiotici non sistemici, e i dati di consumo italiani rispetto a quelli degli altri Paesi europei. In accordo a quanto previsto dal Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico Resistenza (PNCAR) 2022-2025 [4], nelle ultime edizioni è stata inserita una sezione relativa al confronto dell'utilizzo degli antibiotici in ambito veterinario (nelle varie modalità) rispetto all'ambito umano e sono state condotte delle analisi di correlazione tra i consumi di antibiotici e i dati delle resistenze di alcuni patogeni a classi specifiche di antibiotici.

Metodi di analisi dei consumi di antibiotici

La sorveglianza sull'uso di antibiotici si avvale di diverse metodologie, ciascuna con specifici

vantaggi e limiti [9]. In particolare, esistono una serie di metodi alternativi per misurare e descrivere l'uso di antibiotici, che variano in relazione agli obiettivi dell'analisi, al *setting* che si intende studiare, alle fonti di dati disponibili e alla popolazione studiata.

L'utilizzo di antibiotici può essere valutato sia con metodi quantitativi sia con metodi qualitativi.

I metodi quantitativi, più diffusi e facili da applicare, utilizzano indicatori numerici per monitorare e confrontare la quantità di antibiotici prescritti/utilizzati; consentono una maggiore comparabilità dei dati, tuttavia non forniscono informazioni sulla qualità della prescrizione. I metodi qualitativi sono più complessi perché richiedono la disponibilità di informazioni cliniche sul paziente e sono caratterizzati da una minore standardizzazione; tuttavia, sono fondamentali per valutare l'appropriatezza prescrittiva, in particolare rispetto alle strategie di *stewardship*.

Fonti dei dati

La maggior parte dei programmi di sorveglianza utilizza come fonte i *database* amministrativi relativi all'acquisto o alla dispensazione dei farmaci da parte delle farmacie ospedaliere o territoriali (che descrivono in termini quantitativi i farmaci dispensati dai sistemi sanitari o acquistati direttamente dai pazienti, con differenze nei vari paesi in rapporto alle specifiche modalità di funzionamento dei sistemi sanitari). Se da un lato questi sistemi garantiscono una buona copertura ed una facile accessibilità, dall'altro non distinguono tra farmaci acquistati o dispensati e farmaci realmente somministrati e possono pertanto sovrastimare il consumo effettivo [9], inoltre non consentono di analizzare le scelte prescrittive rispetto al quadro clinico.

La disponibilità dei dati di prescrizione consente invece un'analisi più dettagliata delle terapie (con informazioni su dose, durata, via di somministrazione e soprattutto indicazione clinica), tuttavia tale modalità richiede la disponibilità di sistemi informatici integrati e validati, spesso assenti o non compatibili tra strutture.

Gli studi di prevalenza (*Point Prevalence Surveys*, PPS) forniscono una "fotografia" dell'uso di antibiotici in un determinato giorno o periodo e in uno specifico scenario clinico e sono quindi utili per identificare *pattern* prescrittivi e inappropriatezze. Tale modalità ha però i limiti degli studi osservazionali ed inoltre non fornisce informazioni sulla durata della terapia o sull'aderenza [5].

La scelta del numeratore

L'unità di misura più utilizzata a livello internazionale per quantificare l'uso dei farmaci e quindi anche degli antibiotici è la dose definita giornaliera (*Defined Daily Dose*, DDD), definita dall'OMS come la dose media di mantenimento giornaliera di utilizzo di un farmaco, per la sua indicazione principale, in un paziente adulto. I valori delle DDD per ogni farmaco vengono attribuiti dal Centro Collaborativo dell'OMS per la Metodologia delle Statistiche sui Farmaci a tutti i principi attivi in commercio identificati secondo la classificazione Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) per ciascuna via di somministrazione [10].

L'utilizzo della DDD ha il vantaggio di consentire confronti standardizzati tra i consumi di antibiotici nei diversi ospedali, Regioni o Paesi ed è facilmente calcolabile dai dati amministrativi, anche se non sempre riflette la dose effettivamente utilizzata nella pratica clinica e non è applicabile in pediatria o in pazienti che richiedono aggiustamenti posologici (ad es. insufficienza renale) [11]. Inoltre, la DDD di alcuni farmaci può subire aggiornamenti nel corso del tempo e creare quindi problemi quando si deve fare un confronto storico.

L'utilizzo delle DDD come unità di misura *standard* del consumo di antibiotici è comunque raccomandato dall'OMS e dalle Linee guida per lo sviluppo dei programmi di *antimicrobial*

stewardship della *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e della *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) [5].

In letteratura sono descritte anche altre unità di misura che includono la dose giornaliera prescritta (*Prescribed Daily Dose*, PDD), i giorni di terapia (*Days of Therapy*, DOT) e la durata della terapia (*Lenght of Therapy*, LOT).

La PDD è definita dall'OMS come la dose media prescritta in un campione rappresentativo di prescrizioni. Può essere determinata da studi di prescrizione, cartelle cliniche o *database*, e consente di correlarla alla diagnosi per cui il farmaco viene utilizzato. La PDD fornisce la quantità media giornaliera di un farmaco effettivamente prescritta in uno specifico scenario clinico, è particolarmente utile per confrontare le pratiche prescrittive con le raccomandazioni terapeutiche locali e consente una stima più precisa del consumo effettivo di antibiotici a livello individuale. Il principale svantaggio delle PDD è la mancanza di standardizzazione, poiché la dose giornaliera comunemente prescritta può variare in base al contesto clinico o geografico [11].

I *Days of Therapy* (DOT) descrivono i giorni di terapia di ciascun antibiotico somministrato al paziente, indipendentemente dal dosaggio e dal numero di dosi giornaliere. I DOT, il cui uso è raccomandato dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [12], non forniscono informazioni sugli aggiustamenti posologici e non risentono delle discrepanze tra DDD e PDD; tuttavia, richiedono la disponibilità di dati di prescrizione a livello di singolo paziente, difficili da ottenere in assenza di sistemi informatizzati di prescrizione [9].

La *Length of Therapy* (LOT) misura la durata complessiva della terapia antibiotica indipendentemente dal numero di farmaci assunti. È utile per valutare la durata media dei trattamenti e il grado di esposizione complessivo.

La scelta del denominatore

Il consumo di antibiotici viene generalmente rapportato a un denominatore che riflette l'attività clinica oppure la dimensione della popolazione. La scelta del denominatore è cruciale per garantire comparabilità e interpretabilità dei dati.

Nei principali programmi di sorveglianza nazionali e internazionali, incluso l'ESAC-Net, il consumo complessivo (ospedaliero e territoriale) di antibiotici è espresso in DDD per 1.000 abitanti die.

Se da un lato il denominatore basato sulla popolazione generale può rappresentare adeguatamente il consumo territoriale, dove il numeratore è rappresentato solitamente da numeri molto elevati (circa il 90% delle DDD prescritte), esso risulta meno adatto per valutare il consumo ospedaliero di antibiotici, che solitamente si riferisce ad un uso che in assoluto è quantitativamente molto più limitato che sul territorio, ma che per la frequenza di utilizzo nella popolazione degente e per la qualità degli antibiotici e delle dosi utilizzate dovrebbe essere rapportato a denominatori più rappresentativi della popolazione o dell'attività ospedaliera [13]. I denominatori usati più frequentemente in ospedale sono infatti le giornate di degenza (solitamente 100 giornate di degenza), il numero di ricoveri o il numero di dimissioni.

Diversi studi hanno evidenziato come l'uso di denominatori diversi per il calcolo dei tassi nazionali di consumo di antibiotici nel settore ospedaliero abbia un impatto rilevante sulle analisi comparative e sulla valutazione degli andamenti [13]. L'importanza della scelta di un denominatore appropriato per misurare il consumo ospedaliero di antibiotici è risultata evidente anche durante la pandemia COVID-19, quando l'attività ospedaliera è cambiata rapidamente, con variazioni significative nei tassi di occupazione dei letti e nella durata della degenza. Studi e rapporti nazionali hanno mostrato tendenze contrastanti nel consumo ospedaliero di antibiotici durante la pandemia, a seconda del denominatore utilizzato,

indicando che l'uso della DDD per 1.000 abitanti al giorno come unico indicatore di consumo non era sufficientemente sensibile per valutare i cambiamenti nel consumo ospedaliero [13].

La valutazione dei consumi di antibiotici in setting specifici di popolazione

Nella popolazione pediatrica, i metodi di misurazione basati sulle DDD non sono applicabili poiché si riferiscono a dosi *standard* per adulti e potrebbero sottostimare l'esposizione ai farmaci. Le PDD, ovvero le dosi effettivamente prescritte, aumentano con l'età e si avvicinano alle DDD solo nei bambini di età ≥10 anni [14].

L'utilizzo territoriale viene solitamente monitorato utilizzando indicatori quali il numero di prescrizioni per 1.000 bambini, il numero di confezioni per utilizzatore o la prevalenza d'uso in rapporto ad intervalli di età. L'uso ospedaliero viene spesso valutato tramite studi di prevalenza puntuale (PPS); DOT, LOT e PDD sono considerate alternative alle DDD nei bambini.

Anche nel contesto della terapia intensiva, l'utilizzo della DDD presenta dei limiti a causa dell'elevata variabilità dei dosaggi di antibiotici utilizzati e delle ampie differenze rispetto alle dosi effettivamente prescritte nella pratica clinica corrente (PDD) [15]; nei pazienti in terapia intensiva, il consumo complessivo di antimicrobici è risultato più alto (di circa il 37%) quando misurato in DDD piuttosto che in DOT, e la PDD è risultata superiore alla DDD per oltre il 40% degli antibiotici analizzati [16]. Alcuni autori hanno suggerito l'uso combinato di DOT e DDD come approccio più appropriato per una quantificazione precisa del consumo di antimicrobici nelle unità di terapia intensiva [17]. È poi importante considerare che in ospedale in generale e nelle terapie intensive in particolare, è molto importante il monitoraggio del tipo di antibiotico utilizzato e la distinzione fra l'uso profilattico e l'uso terapeutico.

Principali indicatori e obiettivi di monitoraggio per un uso appropriato degli antibiotici

I sistemi di sorveglianza dell'uso degli antibiotici dovrebbero consentire, insieme al controllo dei livelli di consumo (indicatori quantitativi), anche l'analisi dell'appropriatezza prescrittiva (indicatori qualitativi). Tali indicatori, oltre a fornire informazioni epidemiologiche, possono essere utilizzati per fissare obiettivi e guidare l'attuazione di azioni correttive a livello internazionale, nazionale e locale.

Il sistema *AWaRe* (*Access*, *Watch*, *Reserve*) consente la definizione di indicatori specifici ed uniformi a livello internazionale. In realtà, fra i numerosi indicatori di appropriatezza sviluppati negli ultimi anni sia nel setting ospedaliero sia nel *setting* territoriale, solo una piccola percentuale è basata sul sistema *AWaRe* [18].

L'ECDC, insieme con l'Autorità Europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha definito tre indicatori per supportare gli Stati Membri nel monitoraggio dell'uso appropriato degli antibiotici [19]:

- il consumo totale di antibatterici per uso sistemico;
- il rapporto tra il consumo di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto;
- la percentuale del consumo di antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea utilizzati in ambito ospedaliero.

Il Consiglio Europeo, il 26 aprile 2023 [20], anche sulla base dell'*AWaRe Antibiotic Book* pubblicato nel dicembre 2022, ha fissato per tutti i Paesi un obiettivo di riduzione del 20% del consumo totale di antibiotici negli esseri umani da raggiungere tra il 2019 e il 2030 e il raggiungimento del 65% dell'utilizzo di antibiotici del gruppo *Access*. Più recentemente, in occasione della 79° riunione di alto livello dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (UNGA) sull'AMR tenutasi a New York il 26 settembre 2024, i *leader* dei 193 Stati Membri

delle Nazioni Unite (ONU) hanno approvato una dichiarazione che stabilisce l'obiettivo di utilizzo di almeno il 70% di antibiotici *Access* entro il 2030 [21].

Anche il PNCAR 2022-2025 [4] che fornisce un ampio set di indicatori per monitorare l'impatto delle azioni del Piano sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici, oltre a obiettivi di tipo quantitativo, che riguardano la riduzione del consumo totale di antibiotici sistemici (del 10% in ambito territoriale e del 5% in ambito ospedaliero) e la riduzione del 10% del consumo di carbapenemi e fluorochinoloni in ambito ospedaliero, ha definito obiettivi di carattere qualitativo come la riduzione del 20% del rapporto tra il consumo di molecole ad ampio spettro e a spettro ristretto e l'incremento del 30% del rapporto tra confezioni di amoxicillina e amoxicillina + acido clavulanico nella popolazione pediatrica.

Uno studio di prevalenza [22] condotto in Italia nel 2016 e nel 2022 secondo la metodologia dell'ECDC ha considerato i seguenti indicatori per valutare le pratiche prescrittive in ambito ospedaliero:

- categorie di antibiotici più frequentemente prescritti;
- percentuale di antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea;
- percentuale di profilassi chirurgiche di durata superiore a un giorno;
- percentuale di trattamenti per infezioni ospedaliere con un risultato microbiologico disponibile (indicatore indiretto di terapia mirata);
- percentuale di terapie antibiotiche per le quali è stata registrata una modifica (per *escalation* o *de-escalation,* passaggio da via endovenosa a orale, eventi avversi).

Per quanto riguarda la via di somministrazione, il Rapporto OsMed monitora l'incidenza del consumo di antibiotici per via parenterale sul totale di ciascuna classe [23]. In ambito ospedaliero, il passaggio precoce dalla terapia antibiotica endovenosa a quella orale è importante perché riduce le complicanze legate all'accesso venoso, permette dimissioni più rapide e contribuisce a limitare le resistenze batteriche diminuendo la durata dell'esposizione a farmaci a più ampio spettro, la pressione selettiva e il rischio di infezioni nosocomiali.

Rispetto all'utilizzo degli antibiotici nella profilassi peri-operatoria, oltre alla durata, è utile valutare anche l'indicazione alla profilassi in relazione al tipo di intervento, la scelta del farmaco e il *timing* di somministrazione.

Notoriamente, gli antibiotici per uso sistemico sono tra le categorie terapeutiche sulle quali la stagionalità dei consumi incide maggiormente. La valutazione dell'andamento mensile e la variazione stagionale dei consumi possono pertanto offrire indicazioni sull'appropriatezza d'uso.

Anche l'analisi dei consumi in relazione al sesso e all'età può fornire informazioni utili per migliorare la qualità prescrittiva (es. infezioni delle vie urinarie nelle donne o negli anziani).

A questo proposito, la Regione Emilia Romagna ha proposto un indicatore combinato ottenuto sommando i valori di quattro componenti: a) consumo giornaliero di antibiotici per 1.000 residenti, b) percentuale di antibiotici *Access* in base alla classificazione *AWaRe* sul consumo territoriale totale di antibiotici per uso sistemico, c) consumo giornaliero di fluorochinoloni nella popolazione ≥75 anni x 1.000 residenti, d) tasso di prescrizione di antibiotici in età pediatrica x 1.000 residenti [24].

Infine, una valutazione qualitativa dell'uso complessivo di antibiotici non può prescindere dall'analisi dei consumi di antibatterici non sistemici (ad es. in ambito dermatologico, oftalmologico o intestinale).

Andamento dei consumi di antibiotici a livello globale, europeo e italiano

Negli ultimi due decenni, l'uso globale di antimicrobici è aumentato, in particolare nei Paesi a basso e medio reddito (*Low and Middle-*

Income Countries, LMIC) e nelle regioni del Sud-Est Asiatico e del Mediterraneo Orientale, con uno spostamento verso gli antibiotici ad ampio spettro della categoria *Watch* [25,26]. Questa tendenza è in parte il risultato di un miglior accesso ai medicinali dovuto allo sviluppo economico in alcune aree del mondo; tuttavia, può indicare anche un problema di uso inappropriato degli antibiotici, ad esempio per le infezioni virali delle vie respiratorie.

Secondo l'ultimo *report* GLASS-AMU [27], che ha raccolto i dati di 60 Paesi, il consumo medio totale di antibiotici nel 2022 è risultato pari a 18,3 DDD per 1.000 abitanti al giorno, con un'ampia variabilità in base all'area geografica e al reddito (da 6,3 a 67,7 DDD per 1.000 abitanti al giorno). L'uso complessivo di antibiotici è risultato più elevato nei paesi a medio reddito e le formulazioni orali hanno rappresentato la maggior parte dell'uso, con una mediana del 95%. I dati GLASS-AMU 2022 mostrano anche un uso relativamente elevato di antibiotici *Watch* (45,3% delle DDD totali); globalmente, 58% dei Paesi (35/60) hanno centrato l'obiettivo OMS del 60% di antibiotici *Access* entro il 2023 e 31,7% (19/60) hanno raggiunto anche l'obiettivo UNGA del 70% di antibiotici *Access* entro il 2030. Alcuni LMIC hanno riportato un uso molto basso o nullo di antibiotici *Reserve*, indicando la necessità di migliorare l'accesso a questi farmaci essenziali per il trattamento delle infezioni da patogeni multiresistenti. Altri Paesi hanno riportato un uso eccessivo di antibiotici "non classificati" o "non raccomandati", ovvero combinazioni di diversi antibiotici ad ampio spettro il cui impiego non è supportato da evidenze scientifiche né raccomandato dalle linee guida internazionali e il cui uso dovrebbe essere ridotto al minimo.

Secondo l'ultimo *report* ESAC-Net [28], nel 2023 il consumo medio totale (ospedaliero e territoriale) nella popolazione europea è stato di 20,0 DDD per 1.000 abitanti al giorno (9,6-28,5). La percentuale di consumo di antibiotici appartenenti al gruppo *Access* è risultata pari al 61,5% (41,7% - 75,1%).

A livello territoriale, il consumo medio di antibatterici per uso sistemico è stato di 18,3 DDD per 1.000 abitanti al giorno (8,8 - 26,7); i gruppi di antibiotici più consumati in UE/SEE sono stati: penicilline (47%), macrolidi, lincosamidi e streptogramine (17%), cefalosporine e altri beta-lattamici (12%), tetracicline (9%) e chinoloni (7%). Il rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro e quello di antibiotici a spettro ristretto è risultato pari a 5,5 (0,1 – 97,9).

A livello ospedaliero, il consumo medio di antibatterici per uso sistemico è stato di 1,6 DDD per 1.000 abitanti al giorno (0,8 - 3,2). I gruppi di antibiotici più consumati in ospedale sono stati: penicilline (34%), cefalosporine e altri beta-lattamici (28%), altri antibatterici (12%), chinoloni (9%) e macrolidi, lincosamidi e streptogramine (8%). La quota di antibiotici ad ampio spettro sul totale del consumo ospedaliero è stata del 40,1% (14,2% - 65,0%). La percentuale di consumo di antibiotici del gruppo *Reserve* nel settore ospedaliero è stata del 5,4% (0,7% - 15,9%) nel 2023, con una tendenza crescente significativa tra 2019 e 2023.

Secondo il Rapporto Nazionale 2023 sull'uso degli antibiotici [23], l'Italia, con un consumo territoriale pari a 21,2 DDD per 1.000 abitanti al giorno, in aumento del 5,7% rispetto al 2022, si colloca al settimo posto in Europa tra i Paesi a maggior utilizzo di antibiotici. In Italia si osserva inoltre un maggior ricorso a molecole ad ampio spettro, a maggior impatto sulle resistenze antibiotiche, con un *trend* in peggioramento negli ultimi anni.

Nel 2023, solo il 52% dei consumi territoriali è riferibile ad antibiotici del gruppo *Access*. Tale percentuale, pur in aumento rispetto al 2022, è sensibilmente inferiore alla media europea, pari al 63%. Anche in ambito ospedaliero l'Italia registra nel 2023 consumi superiori alla media europea (1,9 DDD *vs.* 1,6 DDD per 1.000 abitanti al giorno) e in aumento del 5,0% rispetto al 2022. Nel 2023 solo il 38,1% dei consumi ospedalieri in Italia sono riferibili ad antibiotici del gruppo *Access* in confronto ad una media europea del 46%.

Conclusioni

Il monitoraggio quantitativo e qualitativo del consumo di antibiotici è uno dei pilastri del contrasto all'antibioticoresistenza ed è un elemento chiave dei programmi di *stewardship* antimicrobica.

L'individuazione di obiettivi e di indicatori comuni e condivisi è di importanza determinante nella definizione di programmi di contrasto dell'uso inappropriato degli antibiotici.

La standardizzazione dei metodi di sorveglianza è cruciale per migliorare l'accuratezza e la comparabilità delle analisi; l'uso combinato di più indicatori, sia di tipo quantitativo che di tipo qualitativo, può migliorare la comprensione dei *pattern* prescrittivi e guidare interventi di *stewardship* mirati e tempestivi.

L'andamento dei consumi in Italia evidenzia la necessità di intensificare gli sforzi per allinearsi agli obiettivi europei e globali, riducendo il consumo totale di antibiotici, aumentando la percentuale di utilizzo di antibiotici del gruppo *Access* e contrastando la tendenza al ricorso eccessivo a molecole ad ampio spettro.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Okeke IN, et al. The scope of the antimicrobial resistance challenge. Lancet 2024;403:2426-2438.
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva, 2015. Disponibile online: https://iris.who.int/handle/10665/193736 (accesso 20 novembre 2025).
3. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Disponibile online: https://health.ec.europa.eu/document/download/353f40d1-f114-4c41-9755-c7e3f1da5378_en?filename=amr_2017_action-plan.pdf (accesso 20 novembre 2025).
4. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Disponibile online: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3294_allegato.pdf (accesso 20 novembre 2025).
5. Gravatt LAH, et al. Challenges in Measuring Antibiotic Consumption. Curr Infect Dis Rep 2013;15:559–563.
6. World Health Organization (WHO). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS), 2017 (https://www.who.int/initiatives/glass)
7. World Health Organization. AWaRe Classification. 2021. Disponibile online: https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification (accesso 20 novembre 2025).
8. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) Antibiotic Book. 2022. Disponibile online: https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382 (accesso 20 novembre 2025).
9. Kandimahforoujaki M, et al. A systematic scoping review of metrics utilized to measure antibiotic consumption in hospital settings. Br J Clin Pharmacol 2025 May 28.
10. The World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. AnatomicalTherapeutic Chemical (ATC). Disponibile online: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ (accesso 20 novembre 2025).
11. Grau S, et al. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. Enferm Infect Microbiol Clin. 2013;31 (Supl 4):16-24.
12. Centers for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network (NHSN). Surveillance for antimicrobial use and antimicrobial resistance options. Protocols: Antimicrobial use and resistance (AUR) module, 2015. Disponibile online: http://www.cdc.gov/nhsn/acute-care-hospital/aur/index.html (accesso 20 novembre 2025).
13. Rubinić I, et al. ESAC-Net study group. Measuring hospital antibiotic consumption in EU/EEA countries: comparison of different metrics, 2017 to 2021. Euro Surveill. 2024;29(46):pii=2400317.
14. D'Amore C, et al. Use of multiple metrics to assess antibiotic use in Italian children's Hospitals. Scientific Reports 2021 Feb 11;11(1):3543.
15. Nunes PHC, et al. Antibiotic Consumption and Deviation of Prescribed Daily Dose From the Defined Daily Dose in Critical Care Patients: A Point-Prevalence Study. Front. Pharmacol. 2022 13:913568.
16. Vallès J, et al. Comparison of the Defined Daily Dose and Days of Therapy Methods for Evaluating the Consumption of Antibiotics and Antifungals in the Intensive Care Unit. Med Intensiva (Engl Ed) 2020 Jun-Jul;44(5):294-300.

17. Deshwal, et al. Investigating the Variability among Indicators for Quantifying Antimicrobial Use in the Intensive Care Units: Analysis of Real-world Evidence. Indian J Crit Care Med 2024 Jul;28(7):662-676.
18. Funiciello E, et al. Identifying AWaRe indicators for appropriate antibiotic use: a narrative review. J JAntimicrobChemother.2024 Dec 2;79(12):3063-3077.
19. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA BIOHAZ Panel (European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards) and CVMP (EMA Committee for Medicinal Products for Veterinary Use), 2017. ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. EFSA Journal 2017;15(10):5017.
20. Council of the European Union. Council Recommendation on stepping up EU actions to combat antimicrobial resistance in a One Health approach (2023/C 220/01). Official Journal of the European Union C 220/1.Disponibile online: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32023H0622(01) (accesso 20 novembre 2025).
21. UN General Assembly High-Level Meeting on antimicrobial resistance 2024. Political Declaration of the High-level Meeting on Antimicrobial Resistance. 9 September 2024. Disponibile online: https://www.un.org/pga/wp-content/uploads/sites/108/2024/09/FINAL-Text-AMR-to-PGA.pdf (accesso 20 novembre 2025).
22. Vicentini C, et al. Quality indicators for appropriate inpatient antibiotic use: results from two national surveys in Italy, 2016-2022. J Hosp Infect.2025;160:34-44.
23. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2023. Roma: AgenzialtalianadelFarmaco, 2025.
24. Settore Innovazione nei servizi sanitari e sociali della Regione Emilia-Romagna. Indicatori per il monitoraggio dell'uso di antibiotici e della prevenzione delle infezioni guida tecnica. Novembre 2023.
25. Klein EY. Global trends in antibiotic consumption during 2016–2023 and future projections through 2030. PNAS 2024;121: e2411919121.
26. Wang L, et al. Global antibiotic consumption and regional antimicrobial resistance, 2010–21: an analysis of pharmaceutical sales and antimicrobial resistance surveillance data. Lancet Glob Health. 2025;13:e1880–91.
27. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report. Antibiotic use data for 2022. Geneva: World Health Organization; 2025. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2023. Stockholm, ECDC 2024.

Principi di Farmacia Clinica applicati ai programmi di *antimicrobial stewardship*

Maria Chiara Silvani[1,6], Daniele Mengato[2,6], Elena Sora[3,6], Laura Cancian[4,6] e Alessia Salvador[5,6]

[1] *U.O. Assistenza Farmaceutica Ospedaliera Ravenna, AUSL Romagna, Regione Emilia Romagna, Italia.*

[2] *U.O.C. Farmacia, Azienda Ospedale-Università Padova, Padova, Italia.*

[3] *U.O. Stewardship Antimicrobica - Dipartimento Interaziendale Gestione Integrata del Rischio Infettivo - IRCCS Policlinico S. Orsola - IRCCS IOR Bologna - AUSL Imola - AUSL Bologna, Regione Emilia Romagna, Italia.*

[4] *Direzione Assistenza Farmaceutica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Modena, Italia.*

[5] *U.O.C. Farmacia Ospedaliera, Ospedale all'Angelo, AULSS3 Serenissima, Mestre, Italia.*

[6] *Rete Infettivologica Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFaCT), Italia.*

Introduzione

Negli ultimi decenni la Farmacia Clinica ha assunto un ruolo sempre più centrale e proattivo all'interno dei sistemi sanitari moderni. Da una funzione prevalentemente legata alla gestione della logistica e dell'allestimento del farmaco, il farmacista è divenuto progressivamente un professionista sanitario integrato nei percorsi clinico-assistenziali, contribuendo attivamente all'ottimizzazione delle decisioni terapeutiche e al conseguente miglioramento degli esiti clinici dei pazienti.

In sostanza, la Farmacia Clinica è una disciplina orientata al paziente e alla pratica clinica che si occupa di promuovere l'uso razionale dei farmaci, ottimizzare i risultati terapeutici, migliorare la sicurezza dei processi terapeutici e favorire la sostenibilità del sistema sanitario [1].

L'*European Society of Clinical Pharmacy* (ESCP), in un'ottica semantica, stabilisce una distinzione cruciale tra *"Pharmaceutical Care"* (l'assistenza farmaceutica al singolo paziente) e "Farmacia Clinica". Quest'ultima non si limita ad attività dirette esclusivamente a singoli

pazienti, ma abbraccia anche interventi rivolti ai prescrittori e/o alla popolazione, quali, ad esempio, la *stewardship* antibiotica (*Antimicrobial Stewardship*, AMS), lo sviluppo del prontuario terapeutico e delle linee guida, la gestione della sicurezza della terapia informatizzata e la definizione dei processi di gestione delle terapie. Va inoltre sottolineato che la farmacia clinica è una disciplina di pratica professionale e di ricerca. In tale contesto, la competenza del farmacista clinico risulta cruciale nei programmi di AMS, dove la gestione razionale della terapia antimicrobica rappresenta una delle principali strategie per contrastare l'antibiotico-resistenza [2-4].

Concetti chiave della Farmacia Clinica

Ottimizzazione della farmacoterapia

L'ottimizzazione della farmacoterapia implica la scelta di farmaci basata su evidenze scientifiche, la definizione del dosaggio corretto, la selezione della via di somministrazione più appropriata e la valutazione di interazioni ed effetti avversi. Nel contesto AMS, questo si traduce in strategie proattive quali la *de-escalation*, *switch* da formulazione endovenosa (EV) a orale (OS) precoce e la restrizione mirata delle molecole ad ampio spettro [3,4].

Individualizzazione del trattamento

Ogni paziente richiede un trattamento personalizzato che tenga conto del sito di infezione, delle comorbidità, della funzione d'organo, delle allergie e dell'eventuale colonizzazione da germi multi-resistenti [1]. Il farmacista clinico contribuisce in modo determinante a questo processo, ad esempio raccomandando regimi posologici personalizzati (ad esempio adeguando i dosaggi antibiotici alla *clearance* della creatinina) o suggerendo alternative in caso di resistenze note [5,6].

La raccolta puntuale di eventuali reazioni avverse, con la contestuale segnalazione, contribuisce ulteriormente a garantire la sicurezza del paziente. In molte realtà internazionali, inoltre, il farmacista clinico, insieme al farmacologo clinico, si occupa del *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) dei farmaci antinfettivi.

Valutazione del rischio-beneficio

Ogni decisione terapeutica deve bilanciare efficacia, sicurezza e sostenibilità. Il farmacista fornisce un'analisi aggiornata delle evidenze disponibili, supportando il clinico nella scelta più appropriata. Nei programmi AMS ciò significa valutare criticamente l'indicazione clinica all'avvio, al mantenimento o alla sospensione di una terapia antibiotica [3,4].

Monitoraggio e reportistica

Il monitoraggio, esteso oltre l'aspetto clinico-farmacologico individuale, rappresenta un pilastro gestionale dell'AMS per valutarne l'impatto e la sostenibilità istituzionale [7].

Il farmacista clinico supporta l'implementazione di sistemi di monitoraggio proattivo dei consumi e dei risultati tramite:

- Definizione di indicatori di consumo e *benchmark*: utilizzando metriche standardizzate, il farmacista traccia i *trend* di utilizzo (totale e per classi specifiche). Tali dati vengono correlati al *case mix* e confrontati con *benchmark* interni ed esterni per identificare le aree critiche.
- Reportistica e *feedback*: il farmacista è cruciale nella trasformazione dei dati grezzi in informazioni utili; vengono prodotti *report* periodici per i decisori, includendo indicatori di consumo, spesa e *outcome*, e forniti *feedback* basati su *audit* di appropriatezza ai prescrittori per promuovere il miglioramento continuo.

Comunicazione interprofessionale

La comunicazione efficace e la consulenza tempestiva tra professionisti sanitari sono un

cardine della Farmacia Clinica. Il farmacista partecipa attivamente agli incontri del *team* medico e collabora nella definizione e aggiornamento dei protocolli locali, facilitando decisioni multidisciplinari e condivise [1].

Integrazione del farmacista nel team clinico

L'integrazione del farmacista nel *team* clinico migliora qualità e sicurezza delle cure. La partecipazione attiva del farmacista clinico alle visite in reparto, ai *round* clinici e ai comitati terapeutici offre una consulenza rapida e altamente specializzata a supporto dell'appropriatezza prescrittiva. Numerosi studi hanno dimostrato che la presenza del farmacista nei *team* AMS riduce significativamente l'uso inappropriato di antibiotici, i costi della terapia antimicrobica e, in ultima analisi, la mortalità [12,13].

Attività del Farmacista Clinico in un programma di AMS

Un programma di AMS efficace e sostenibile si fonda su una struttura ben definita, richiede una *leadership* solida, ruoli definiti e la presenza di un *team* multidisciplinare che includa infettivologi, microbiologi e farmacisti clinici [3-5, 7].

Il farmacista può assumere ruoli di co-*leadership* e rappresenta la componente professionale in grado di fornire la *Pharmacy Expertise* (Competenza Farmaceutica) essenziale per l'ottimizzazione del percorso terapeutico, ponendosi come fulcro operativo e strategico dell'intero programma [4,5].

Interventi operativi a supporto della prescrizione

Gli interventi tipici del farmacista clinico all'interno dei programmi di AMS sono classificabili all'interno delle strategie *front-end* (pre-prescrizione) e *back-end* (post-prescrizione), essenziali per garantire l'appropriatezza terapeutica [3,4,9].

1. Strategie *Front-End* (Pre-Prescrizione)

Questi interventi mirano a influenzare la prescrizione al momento della decisione clinica, prima che la terapia venga avviata e consistono in:

- Gestione della pre-autorizzazione: il farmacista clinico è spesso responsabile della supervisione del processo di pre-autorizzazione per l'uso degli antibiotici a spettro ristretto o *Reserve*. Questo assicura che il farmaco sia riservato solo alle indicazioni cliniche più appropriate, in accordo con i protocolli locali.
- Sviluppo di protocolli: Il farmacista contribuisce attivamente alla redazione e all'aggiornamento di linee guida e protocolli terapeutici interni, assicurando che questi riflettano le ultime evidenze scientifiche e siano coerenti con i *pattern* di resistenza microbiologica locali.
- Monitoraggio prescrittivo e restituzione di *feedback* a cadenza regolare: il monitoraggio dei consumi antimicrobici e dei *pattern* di resistenza è fondamentale per valutare l'efficacia del programma AMS e identificare aree di miglioramento. Gli *audit* periodici e i *feedback* personalizzati ai prescrittori favoriscono un miglioramento continuo [5,6]. Il farmacista è spesso responsabile dell'analisi dei dati e della comunicazione dei risultati al *team* AMS e alla direzione [12].

2. Strategie *Back-End* (Post-Prescrizione)

Questi interventi si concentrano sulla revisione e sull'ottimizzazione della terapia già avviata e si avvalgono di interventi di:

- Revisione Post-Prescrittiva e *Ward Round*: partecipando attivamente ai *ward round* multidisciplinari, il farmacista supporta la revisione tempestiva delle terapie (idealmente entro 48-72 ore dalla prescrizione). Sulla base dei risultati microbiologici, dei dati di laboratorio e delle condizioni cliniche, il farmacista supporta l'ottimizzazione

farmacologica favorendo le pratiche di *de-escalation*, gli aggiustamenti posologici personalizzati alle esigenze del paziente, raccomandando lo *switch* precoce da terapia endovenosa a quella orale, garantendo la durata più breve ed efficace della cura.

Ricognizione farmacologica e medication review

La ricognizione farmacologica e la revisione della terapia farmacologica *(medication review)* rappresentano strumenti cardine all'interno dei programmi di AMS, poiché consentono di garantire l'appropriatezza, la sicurezza e la continuità terapeutica nei percorsi di cura. Entrambe le attività si inseriscono in una prospettiva di *governance* clinica orientata alla qualità, contribuendo in modo significativo al miglioramento degli esiti clinici e alla riduzione dei rischi correlati alla terapia antibiotica

La riconciliazione farmacologica consiste in un processo strutturato, sistematico e documentato volto a garantire la coerenza delle terapie farmacologiche assunte dal paziente nei diversi momenti di transizione assistenziale. Essa si basa sulla raccolta accurata e sulla verifica delle informazioni relative a tutti i farmaci in uso, confrontandole con le nuove prescrizioni al fine di identificare e correggere eventuali discrepanze, omissioni o duplicazioni terapeutiche [15,16].

Nel contesto dell'AMS, la *medication review* assume particolare rilevanza per:

- assicurare la corretta identificazione delle terapie antimicrobiche in corso o recenti, evitando sovrapposizioni e duplicazioni;
- individuare potenziali interazioni farmacologiche o incompatibilità con altri trattamenti cronici;
- favorire una gestione appropriata delle transizioni di cura, soprattutto nei pazienti complessi o politrattati, riducendo il rischio di errori terapeutici e di esposizione inappropriata ad antibiotici ad ampio spettro.

Il farmacista clinico, attraverso la collaborazione diretta con il personale medico e infermieristico, svolge un ruolo determinante nella ricognizione delle terapie, nella validazione e analisi dei dati raccolti e nella comunicazione delle eventuali criticità rilevate. Tale attività costituisce la base informativa su cui si fonda la successiva revisione strutturata della terapia.

La *medication review* rappresenta uno degli strumenti più efficaci attraverso cui il farmacista clinico contribuisce direttamente all'ottimizzazione della terapia farmacologica. Nel contesto della AMS, la revisione delle terapie antibiotiche è un'attività strutturata che ha l'obiettivo di valutare l'appropriatezza, la sicurezza, l'efficacia e la sostenibilità delle prescrizioni in corso.

Questa attività può essere svolta in diversi momenti del percorso terapeutico:

- All'avvio della terapia, per verificare l'appropriatezza della scelta empirica rispetto al sospetto clinico, alle linee guida locali e alla situazione epidemiologica dell'ospedale.
- Durante la terapia, generalmente entro 48–72 ore dall'inizio, per rivalutare la necessità del trattamento sulla base dei risultati microbiologici, dell'evoluzione clinica e dei parametri di laboratorio.
- Al momento della sospensione, per assicurarsi che la durata sia conforme alle raccomandazioni e che non vi siano indicazioni per una prosecuzione o per un trattamento sequenziale orale.

Numerosi studi hanno dimostrato che la revisione sistematica delle terapie antibiotiche, effettuata in collaborazione con il *team* clinico e la riconciliazione ed eventuale *deprescribing* da parte del clinico, può ridurre l'utilizzo inappropriato di antimicrobici e migliorare gli esiti clinici [5,6].

Il farmacista clinico fornisce raccomandazioni su:

- Dosaggi: adattamento in base a età, peso, funzione renale ed epatica, tipo di infezione

e caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche.
- Interazioni: valutazione delle interazioni farmacologiche potenzialmente clinicamente rilevanti.
- Durata della terapia: indicazione della durata ottimale secondo linee guida e prove scientifiche, evitando trattamenti eccessivamente lunghi.

In diversi contesti ospedalieri, la presenza attiva del farmacista clinico ha portato a un aumento significativo dell'aderenza alle linee guida, a una riduzione della durata media dei trattamenti e a un miglioramento degli esiti di infezioni complesse come polmoniti nosocomiali, sepsi e infezioni del torrente ematico [7,10].

Il farmacista clinico svolge una funzione di sorveglianza attiva sull'appropriatezza delle prescrizioni, identificando potenziali errori terapeutici o scelte subottimali [2,11].

Le principali aree di inappropriatezza includono:

- Scelta non ottimale dell'antibiotico rispetto al quadro clinico o ai dati microbiologici.
- Dosaggio inadeguato.
- Durata eccessiva o insufficiente della terapia.
- Duplice copertura antibiotica non necessaria.
- Mancato adeguamento della terapia ai risultati dei test di sensibilità.

La segnalazione tempestiva al *team* clinico consente di correggere errori prima che si traducano in conseguenze cliniche rilevanti, migliorando la sicurezza del paziente e la qualità complessiva delle cure.

La collaborazione con microbiologi e infettivologi consente di integrare dati microbiologici e valutazioni cliniche con competenze farmacocinetiche e farmacodinamiche, contribuendo a decisioni terapeutiche condivise e più appropriate [3,4,13]. Studi multicentrici hanno evidenziato che tale collaborazione porta a una significativa riduzione dell'uso di antibiotici ad ampio spettro, della durata delle terapie e delle infezioni da microrganismi multiresistenti [7,13].

Attività di formazione ed educazione

Il farmacista clinico infine contribuisce alla diffusione di una cultura dell'uso appropriato degli antibiotici attraverso [8,10]:

- Corsi strutturati e seminari su linee guida, farmacologia e gestione delle resistenze.
- Sessioni pratiche durante gli incontri del *team* medico.
- Produzione di materiali didattici e raccomandazioni locali.
- Aggiornamenti periodici su nuove evidenze scientifiche.

La formazione non è un intervento accessorio, ma un pilastro dei programmi AMS, promuovendo comportamenti prescrittivi appropriati e il miglioramento continuo delle pratiche cliniche [13,14].

Attraverso la revisione strutturata delle terapie, la consulenza specialistica, la collaborazione interdisciplinare e la formazione continua, il farmacista contribuisce in modo determinante al buon funzionamento dei programmi AMS, promuovendo un uso più razionale, sicuro ed efficace degli antibiotici.

Applicazione pratica dei principi di Farmacia Clinica ai programmi di AMS

Esperienza dell'Azienda USL di Bologna

Dal 2022 l'Azienda USL di Bologna ha introdotto la figura del farmacista clinico all'interno dei *team* multidisciplinari della UOC *Stewardship Antibiotica*, con l'obiettivo di ottimizzare l'uso degli antimicrobici e contrastare le resistenze. Il progetto si basa sull'integrazione tra monitoraggio dei consumi, dati di resistenza locali e strumenti analitici regionali per la restituzione di indicatori quantitativi e qualitativi fino al singolo prescrittore.

Grazie a *report* dinamici e alla stretta collaborazione con la microbiologia, è stato possibile correlare consumo e resistenza anche per fasce d'età, individuando aree prioritarie di intervento sul territorio. Tra queste: il teleconsulto settimanale con i Medici di Medicina Generale, la teleconsulenza alle strutture socio-sanitarie con *team* multidisciplinare e le attività formative per Pediatri di Libera Scelta e Pediatri ospedalieri.

Tra i principali risultati si evidenziano la riduzione delle prescrizioni inappropriate, l'aumento dell'impiego di antibiotici *Access* oltre il 60%, l'uso prevalente dell'amoxicillina in età pediatrica e il calo dei consumi di fluorochinoloni, quest' ultimo associato a una ripresa della sensibilità degli Enterobatteri isolati sia sul territorio sia in ospedale [17].

L'esperienza ha inoltre promosso l'adattamento locale delle schede WHO per la gestione delle infezioni non complicate, l'informatizzazione dei processi prescrittivi e campagne di sensibilizzazione rivolte alla popolazione [18]. L'integrazione dei flussi informativi regionali (erogazione diretta, SDO, farmaceutica convenzionata, cartella clinica elettronica) ha permesso di realizzare *audit* clinici mirati, come la revisione della durata delle terapie antibiotiche.

Dal 2025 è attivo il farmacista clinico consulente nel *team* della dimissione protetta, con compiti di valutazione e selezione del paziente, riconciliazione terapeutica, validazione farmaceutica, dispensazione, preparazione e somministrazione. Questo approccio ha contribuito a migliorare la sicurezza, l'appropriatezza e la continuità delle cure, generando risparmi organizzativi attraverso la riduzione delle giornate di degenza e l'ottimizzazione delle risorse disponibili.

L'integrazione del farmacista clinico ha inoltre permesso di introdurre valutazioni costo-efficacia trasversali, basate anche su indicatori di qualità della vita (QALY), per una misurazione più completa dell'impatto clinico ed economico degli interventi.

L'esperienza conferma che un modello multidisciplinare integrato rappresenta una buona pratica replicabile, capace di garantire una gestione sostenibile, sicura e appropriata delle terapie antibiotiche.

Esperienza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Il contrasto al fenomeno dell'AMR a livello istituzionale rende indispensabile l'implementazione di sistemi di monitoraggio continuo e proattivo del consumo degli antibiotici. A tal fine, presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena è stato ottimizzato, a partire dal 2017, un *software home-made* e *real-time* sviluppato dal Controllo di Gestione in stretta collaborazione con la Farmacia Ospedaliera. Questo strumento, denominato *FacViewer*, consente un monitoraggio dettagliato e stratificato, calcolando indicatori chiave come le DDD per 100 giornate di degenza e i dati di spesa correlati per tutte le classi di antibiotici. Il programma offre avanzate capacità di *reporting*, permettendo la selezione per struttura sanitaria, area clinica, unità operativa, regime di attività e periodo di riferimento, risultando essenziale per generare *report* analitici a supporto delle decisioni di *Antimicrobial Stewardship*.

FacViewer è alimentato dal *software* complementare *FacManager*, che permette di associare a ciascun antibiotico tag specifici utili ad organizzare gli antibiotici in categorie terapeutiche e generare *report* aggregati e filtrabili in modo mirato. La classificazione *AWaRe* è inclusa nei tag assegnati a ciascun antibiotico, consentendo così di valutare la conformità alle raccomandazioni internazionali per il contenimento dell'antibiotico-resistenza.

I dati di consumo vengono analizzati periodicamente in incontri multidisciplinari con gli infettivologi per permettere di individuare rapidamente le aree di criticità e supportare l'implementazione di interventi mirati di *Antimicrobial Stewardship*.

L'analisi dei dati di consumo riferita al biennio 2023–2024 dimostra l'efficacia del monitoraggio continuo. Globalmente, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria ha conseguito una riduzione complessiva del consumo di antibiotici, con un decremento significativo delle DDD totali per 100 giornate di degenza, passando da 79,1 nel 2023 a 69,5 nel 2024. Si è registrato, inoltre, un decremento delle DDD per 100 giornate di degenza sia per i carbapenemi, che passano da 2,5 nel 2023 a 2,3 nel 2024, che per i chinolonici, che passano da 3,1 nel 2023 a 2,7 nel 2024.

Il sistema di monitoraggio si conferma altamente performante e indispensabile per l'*Antimicrobial Stewardship*. La sua capacità di fornire dati precisi, specifici e stratificati (fino al livello del singolo reparto e mese per mese) lo rende uno strumento cruciale a supporto delle azioni del Farmacista Clinico. Non solo consente la valutazione puntuale dei consumi e l'identificazione rapida dei *trend* anomali, ma viene anche integrato nelle schede degli obiettivi di *budget*, garantendo che gli interventi di appropriatezza prescrittiva siano misurabili, mirati e supportati da indicatori di *governance* sanitaria.

Esperienza dell'Azienda Ulss3 Serenissima - Ospedale all'Angelo di Mestre (VE)

A seguito dell'emergenza sanitaria COVID-19, l'Azienda ULSS 3 Serenissima ha rilevato un significativo incremento nell'impiego di antibiotici in ambito ospedaliero, caratterizzato in particolare da un elevato utilizzo di molecole di ultima generazione appartenenti alla categoria *Reserve* e di carbapenemi.

Con il sostegno proattivo della Direzione Sanitaria e delle Direzioni Mediche, è stato intrapreso un percorso multidisciplinare, strutturato per *step* e finalizzato alla riduzione dell'uso ingiustificato degli antimicrobici e, contestualmente, all'assicurazione di una terapia tempestiva e mirata laddove clinicamente necessaria.

I due pilastri fondamentali di questa strategia di *Antimicrobial Stewardship* sono stati il monitoraggio costante del consumo di antibiotici e la sorveglianza microbiologica. La Farmacia Ospedaliera di Mestre ha istituito un monitoraggio analitico prima trimestrale e, successivamente, mensile dei consumi, stratificati per ciascuna Unità Operativa dei cinque Presidi Ospedalieri aziendali. Il *report* include i consumi totali, i consumi per specifiche classi terapeutiche (carbapenemi e fluorochinoloni), e il dettaglio per molecola secondo la classificazione *AWaRe*. Parallelamente, l'Unità Operativa di Microbiologia ha avviato l'elaborazione trimestrale dei dati di sorveglianza.

Sono state implementate misure di controllo ad alta intensità per i farmaci ritenuti critici. Per le molecole appartenenti alla categoria *Reserve* ad alto costo, è stata introdotta la consulenza obbligatoria da parte degli infettivologi e la Farmacia ne ha limitato la dispensazione a una settimana di terapia, assicurando così un *follow-up* specialistico più serrato. A partire dal 2023, la richiesta motivata per singolo paziente è stata estesa anche ai carbapenemi, con l'obbligo di consulenza infettivologica dopo le prime 72 ore di somministrazione.

Il ruolo del Farmacista Clinico è risultato cruciale anche nell'ottimizzazione della durata della terapia: i farmacisti hanno ottenuto l'accesso alla cartella clinica per la verifica diretta delle prescrizioni, un'azione supportata da riunioni interprofessionali volte a omogeneizzare le prassi. Per migliorare ulteriormente l'appropriatezza, sono state aggiornate le linee guida locali sulla base dell'epidemiologia aziendale, in particolare per la profilassi chirurgica (inclusa la prevenzione dell'infezione del sito chirurgico) e per il trattamento della sepsi.

Inoltre, partendo dal presupposto di cercare di evitare ricoveri prolungati e quindi potenziali esposizioni ad agenti infettivi nei pazienti sottoposti ad antibiotico-terapia per via parenterale, è stato avviato un progetto pilota per l'implementazione dell'*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy* (OPAT) in pazienti selezionati che non richiedevano più il ricovero

ospedaliero se non per la somministrazione endovenosa degli antibiotici.

Queste azioni strutturate e multidisciplinari hanno condotto a una drastica riduzione dell'impiego degli antibiotici a livello aziendale, passando da un consumo di 80,5 DDD/100 gg di degenza nel 2021 a 67,8 DDD/100 gg di degenza nel primo semestre 2025, con un decremento complessivo di circa il 16%.

Esperienza dell'Azienda Ospedale-Università Padova

L'attività AMS presso l'Azienda Ospedale-Università Padova (AOUP) è attiva da oltre un biennio per quanto riguarda il paziente adulto ma da oltre cinque anni nel *setting* pediatrico [19]. La pianificazione e la supervisione di queste attività ricadono sotto la responsabilità del Gruppo Multidisciplinare Ospedaliero (GMO), il quale si occupa di stilare e supervisionare il "Programma Aziendale per il corretto uso degli antibiotici". Gli obiettivi annuali del Programma si concentrano sul potenziamento della formazione e dell'educazione del personale, sul miglioramento della diagnostica e sull'ottimizzazione dell'appropriatezza prescrittiva.

Le strategie operative di AMS sono state istituzionalizzate a partire da ottobre 2023, adottando un approccio ibrido che prevede la compresenza strutturata di strategie *front-end*, le quali subordinano la prescrizione a una pre-autorizzazione e a controlli preventivi, e strategie *back-end*, che prevedono la revisione delle terapie dopo la prescrizione, la discussione collegiale dei casi e la restituzione ai clinici in una chiara ottica *audit & feedback*.

All'interno di queste progettualità, il farmacista clinico svolge un ruolo determinante garantendo la *Pharmacy Expertise* necessaria all'ottimizzazione del percorso.

- Strategie *Front-End*: in questo ambito il farmacista clinico concorre attivamente alla gestione di un prontuario terapeutico specificamente dedicato agli antibiotici, operando la selezione e la revisione periodica delle modalità di prescrizione ed erogazione delle varie molecole. Negli ultimi due anni, il monitoraggio è stato potenziato aumentando le molecole richiedibili con Richiesta Motivata (RM) per Singolo Paziente, oltre ad aumentare il numero di molecole che necessitano di consulenza infettivologica al momento della prescrizione e/o dopo le prime 72 ore (a seconda della molecola). Per ogni richiesta pervenuta in Farmacia, il farmacista dedicato si occupa di validare la terapia verificando, mediante l'accesso alla Cartella Clinica Informatizzata, la rispondenza ai requisiti di appropriatezza. A settembre 2025, la percentuale di molecole monitorare tramite RM risulta essere del 55% e la media di richieste riviste quotidianamente supera le 200.
- Strategie *Back-End*: il farmacista partecipa attivamente ai *ward round* e costituisce, insieme all'Infettivologo e al Microbiologo, un *Team* di AMS mobile che è impegnato nella revisione delle terapie sul campo. In questo contesto il farmacista estrae informaticamente la terapia del paziente, riportando il dettaglio del farmaco e della durata della terapia stessa, e condivide con l'infettivologo i pazienti meritevoli di *audit* per discussioni collegiali settimanali o bi-settimanali con i prescrittori. I *feedback* erogati si focalizzano su tipologie di intervento chiare: terapia da sospendere, da semplificare *(de-escalation)*, da proseguire o da potenziare *(escalation)*. Questo servizio ha interessato, ad oggi, circa 900 pazienti in 8 Unità Operative, principalmente di Area Medica.
- Monitoraggio e *reporting*: contestualmente all'implementazione delle attività, il farmacista si occupa di monitorare l'utilizzo degli antibiotici in azienda, fornendo un *report* mensile a tutte le Unità Operative, comprensivo di analisi quantitative (consumo di antibiotici in DDD/100 giornate degenza) e qualitative (consumo secondo classificazione *AWaRe*).

La combinazione strutturata di queste strategie ha prodotto risultati significativi e misurabili. Complessivamente, il consumo di antibiotici è sceso dalle 96,0 DDD/100 giornate degenza pre-implementazione (2022) a 78,8 DDD/100 giornate degenza per il primo semestre 2025, con una riduzione di oltre il 18%. Dal punto di vista qualitativo, si osserva un *trend* in costante crescita del consumo di molecole *Access* (stabilmente sopra il 40%) e un contenimento parallelo dei gruppi *Watch* e *Reserve*. L'impatto economico è stato altresì rilevante, con un risparmio netto consistente sulla spesa farmaceutica. La robustezza dell'intervento è stata validata da una *Interrupted Time Series Analysis*, che ha dimostrato la significatività statistica (p<0.001) del *trend* post-intervento di -2,24 DDD/100 gg degenza/mese, rispetto al *trend* pre-intervento (-0,13 DDD/100 gg degenza/mese), con risultati confermati anche nell'analisi per classificazione *AWaRe* [20].

L'esperienza di Padova sottolinea come la diffusione di una vera cultura della responsabilità nell'uso degli antibiotici, richieda la capacità di combinare strategie restrittive e persuasive e di adottare una rigorosa AMS sul campo, essenziale per affrontare l'emergenza dell'antimicrobico-resistenza.

Conclusioni

In conclusione, nell'ambito dei programmi di AMS, la competenza del farmacista clinico costituisce un presidio fondamentale per garantire appropriatezza prescrittiva, efficacia terapeutica e contenimento delle resistenze antimicrobiche. Attraverso la partecipazione attiva ai *team* multidisciplinari, la conduzione di attività di revisione delle terapie antibiotiche, il monitoraggio dei consumi e l'elaborazione di indicatori di *performance*, il farmacista contribuisce alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici più coerenti con le evidenze scientifiche e con i principi di buona pratica clinica.

Le esperienze documentate in letteratura e nei contesti operativi delle esperienze selezionate, evidenziano come la presenza strutturata del farmacista clinico nei programmi AMS si traduca in un impatto significativo sulla qualità dell'assistenza, sulla riduzione dell'impiego inappropriato di antibiotici e sul contenimento dei consumi, determinando benefici misurabili in termini di esiti clinici e di sostenibilità organizzativa.

In tale prospettiva, la formalizzazione del ruolo del farmacista clinico nei percorsi assistenziali e nei programmi istituzionali di *Antimicrobial Stewardship* costituisce pertanto un obiettivo prioritario per le politiche sanitarie orientate alla qualità, alla sicurezza e all'efficienza del sistema.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. American College of Clinical Pharmacy (ACCP). The definition of clinical pharmacy. Pharmacotherapy. 2008;28(6):816–817.
2. World Health Organization. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Geneva: WHO; 2019.
3. Dellit TH, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. Clin Infect Dis. 2007;44(2):159–177.
4. Barlam TF, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10): e51–e77.
5. Kooda K, et al. Impact of Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship on Appropriate Antibiotic Prescribing in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. 2022 Apr;79(4):374-387.
6. MacDougall C, et al. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev. 2005;18(4):638–656.
7. Karanika S, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the

implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8):4840–4852.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial stewardship: core elements and checklist. Stockholm: ECDC; 2019.
9. Goff DA, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship. Lancet Infect Dis. 2017;17(2):e56–e63.
10. Pulcini C, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. Clin Microbiol Infect. 2019;25(1):20–25.
11. Charani E, et al. Antibiotic stewardship programmes--what's missing? J Antimicrob Chemother. 2010;65(11):2275–2277.
12. Tamma PD, et al. Antimicrobial stewardship: another focus for patient safety? Curr Opin Infect Dis. 2014;27(4):348–355.
13. Mashmood R, et al. Impact of pharmacist-led services on antimicrobial stewardship programs: a metaanalysis on clinical outcomes. Journal of Pharmaceutical Health Services Research, 2021;12(4):615-625
14. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022–2025. Roma: Ministero della Salute; 2022.
15. Ministero della Salute. Raccomandazione n. 17 – Raccomandazione per la riconciliazione della terapia farmacologica. Roma: Ministero della Salute; 30 ottobre 2014
16. Documento intersocietario di Medication Review e Deprescribing. Disponibile online: https://www.sifweb.org/press-release/medication-review-e-deprescribing-pubblicate-le-strategie-operative-per-l-ottimizzazione-nella-prescrizione-delle-terapie-2023-10-17 (accesso: 26 Ottobre 2025).
17. Tedeschi S, et Al. An Improvement in the Antimicrobial Resistance Patterns of Urinary Isolates in the Out-of-Hospital Setting Following Decreased Community Use of Antibiotics during the COVID-19 Pandemic. Antibiotics 2023, 12, 126.
18. Regione Emilia Romagna. Innovazione Sanitaria e Sociale. Schede per la gestione delle infezioni. Disponibile online: https://assr.regione.emilia-romagna.it/notizie/2024/schede-per-la-gestione-delle-infezioni (accesso: 29 ottobre 2025).
19. Liberati C, et al. Impact of a two step antimicrobial stewardship program in a paediatric haematology and oncology unit. Sci Rep. 2024 Nov 26;14(1):29296.
20. Mazzitelli M, et al. Outcomes of Implementing a Multidimensional Antimicrobial Stewardship Program in a Medical Ward in a Third-Level University Hospital in Northern Italy. Antibiotics (Basel). 2025 Jul 5;14(7):683.

Farmacista SSN: competenze utili nell'*antimicrobial stewardship*

Francesca Vivaldi[1], Ahimsa Carissimi[1], Lorenzo Gambitta[2], Carlo Livini[3] e Roberta Marra[4]

[1] *Azienda Usl Toscana Nord Ovest, Pontedera, Italia.*

[2] *ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Italia.*

[3] *Azienda Sanitaria di Fermo, Fermo, Italia.*

[4] *Asl Napoli 1 centro P.O. Ospedale del Mare, Napoli, Italia.*

Introduzione

La resistenza antimicrobica rappresenta oggi una delle maggiori sfide per i sistemi sanitari di tutto il mondo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito questo fenomeno una delle dieci principali minacce alla salute pubblica globale e ne ha fatto una priorità strategica, poiché mina le basi stesse della medicina moderna e rischia di rendere inefficaci terapie che negli ultimi decenni hanno salvato milioni di vite [1]. Nell'Unione Europea e nello Spazio Economico Europeo si stimano circa 33.000 decessi ogni anno direttamente attribuibili ad infezioni causate da batteri resistenti, con un impatto economico superiore a 1,5 miliardi di euro in costi sanitari aggiuntivi e perdita di produttività [2].

Il nostro Paese si colloca in una posizione particolarmente delicata. I dati raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) indicano che l'Italia presenta livelli di consumo di antibiotici superiori alla media europea e un'elevata incidenza di resistenze, soprattutto per microrganismi come *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*, responsabili di gravi infezioni ospedaliere e comunitarie [3,4]. Questo quadro, caratterizzato da un uso spesso inappropriato e da pratiche prescrittive eterogenee, richiede risposte strutturate e coordinate.

In questo contesto si collocano i programmi di *antimicrobial stewardship* (AMS), intesi come un insieme di strategie integrate che hanno l'obiettivo di garantire un uso ottimale degli antimicrobici, migliorando gli esiti clinici e riducendo gli eventi avversi, senza trascurare l'impatto sulla sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) [5,6]. L'AMS è oggi riconosciuta come una componente essenziale della buona pratica clinica e della sicurezza del paziente.

Tra le figure professionali che partecipano a questi programmi, il farmacista del SSN riveste

un ruolo sempre più centrale. Tradizionalmente percepito come custode del farmaco e gestore della spesa, negli ultimi anni il farmacista ha visto ampliarsi il proprio perimetro di competenze fino a divenire interlocutore privilegiato in numerosi aspetti della *governance* clinica: dall'analisi dei consumi alla valutazione farmaco-economica, dal supporto alle decisioni terapeutiche alla formazione del personale sanitario [7-9]. La sua presenza nei *team* di *stewardship* rappresenta non soltanto un valore aggiunto, ma una vera e propria necessità, poiché le sfide poste dall'antimicrobico-resistenza richiedono competenze trasversali e capacità di raccordo tra clinica, gestione e sanità pubblica.

L'*antimicrobial stewardship*: principi e obiettivi

Il concetto di *stewardship* antimicrobica nasce dalla consapevolezza che l'uso degli antibiotici non può essere considerato un atto clinico isolato, ma una decisione che ha conseguenze a livello individuale e collettivo. Somministrare un antibiotico al paziente significa non solo curare un'infezione, ma anche esercitare una pressione selettiva sulla flora batterica, con il rischio di favorire lo sviluppo di ceppi resistenti [6].

Gli obiettivi di un programma di AMS sono molteplici e tra loro strettamente interconnessi. Anzitutto vi è la finalità clinica: assicurare che ogni paziente riceva il trattamento più appropriato, alla dose e per la durata corretta, massimizzando le probabilità di guarigione e minimizzando i rischi di fallimento terapeutico o di eventi avversi [5]. Vi è poi un obiettivo epidemiologico, volto a contenere la diffusione di resistenze e a preservare l'efficacia degli antimicrobici disponibili. Infine, non meno importante, vi è la dimensione economica: l'uso razionale degli antibiotici contribuisce a ridurre i costi associati a degenze prolungate, complicanze infettive e necessità di terapie di seconda o terza linea, spesso più costose [9].

Le modalità operative attraverso cui questi obiettivi si traducono in pratica possono essere ricondotte a due grandi categorie: interventi restrittivi, che limitano l'accesso ad alcune molecole attraverso autorizzazioni o prescrizioni controllate, e interventi persuasivi, che puntano a orientare i comportamenti professionali tramite linee guida, *audit* clinici, sistemi di *feedback* e formazione continua [6,7].

Il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022–2025 sottolinea come l'efficacia di tali programmi dipenda dalla loro natura multidisciplinare e dalla capacità di integrare competenze diverse in un disegno coerente [5]. In questo scenario, il farmacista viene individuato come figura cruciale, in grado di portare un contributo tecnico e scientifico unico per la gestione appropriata degli antimicrobici.

Le competenze del farmacista nel *team* AMS

Competenze cliniche e terapeutiche

Il contributo del farmacista ai programmi di *stewardship* non si esaurisce nella dimensione gestionale, ma si estende al cuore stesso dell'attività clinica. La scelta dell'antibiotico più appropriato non è mai un'operazione banale: richiede di integrare evidenze scientifiche, dati epidemiologici locali, caratteristiche del paziente e linee guida terapeutiche. In questo processo, il farmacista fornisce un supporto essenziale, affiancando il medico nella valutazione delle alternative disponibili e suggerendo la soluzione più sicura ed efficace.

Particolare rilievo assume il tema del dosaggio. La corretta posologia di un antimicrobico è il risultato di un equilibrio complesso tra parametri farmacocinetici e farmacodinamici, condizioni cliniche del paziente e natura dell'infezione. Pazienti in terapia intensiva, soggetti pediatrici o con insufficienza renale ed epatica rappresentano contesti in cui la standardizzazione delle dosi può risultare inadeguata. Il farmacista, grazie alla conoscenza dei principi PK/PD (Farmacocinetica/Farmacodinamica) e alla

familiarità con il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM), è in grado di suggerire aggiustamenti individualizzati, aumentando le probabilità di successo terapeutico e riducendo i rischi di tossicità [10,11].

Competenze regolatorie e normative

Accanto all'aspetto clinico, il farmacista ospedaliero ha un ruolo centrale anche sul piano regolatorio, assicurando che l'uso degli antimicrobici sia conforme all'RCP (Riassunto delle caratteristiche del Prodotto) del farmaco e alle linee guida nazionali. Verifica la correttezza prescrittiva rispetto alle schede di prescrizione cartacee AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e alla rimborsabilità, con particolare attenzione ai casi di uso *off-label*, garantendo l'appropriatezza clinica e documentale.

Gestisce gli antibiotici *Reserve*, secondo la classificazione dell'OMS, attraverso i registri AIFA, monitorando l'uso e gestendo la dispensazione.

Inoltre, il farmacista ospedaliero partecipa attivamente alla stesura e all'aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO), integrando le indicazioni delle commissioni locali e nazionali e assicurando una selezione di molecole basata su criteri di efficacia, sicurezza e sostenibilità economica. Fornisce pareri tecnici qualificati in merito all'impiego di farmaci ad accesso controllato, valutando rischi, benefici e alternative terapeutiche.

Collabora alla farmacovigilanza, segnalando reazioni avverse e contribuendo alla sicurezza complessiva del sistema [5,6].

Competenze di analisi e monitoraggio

Un pilastro dell'attività del farmacista all'interno dei programmi AMS è rappresentato dall'analisi dei consumi. Attraverso indicatori standardizzati come le dosi definite giornaliere (*Defined Daily Dose*, DDD), il farmacista raccoglie, elabora e interpreta dati relativi all'impiego degli antimicrobici, producendo *report* periodici che consentono di identificare aree critiche e di pianificare interventi mirati [4,9]. Questo ruolo di analista si estende al collegamento tra consumo, *outcome* clinici e *trend* di resistenza, costruendo un quadro integrato utile ai decisori sanitari e alle direzioni aziendali. Il farmacista confronta inoltre i dati locali con i *trend* nazionali ed europei, avvalendosi dei rapporti pubblicati da AIFA (OsMed) e dai sistemi di sorveglianza ECDC, strumenti fondamentali per monitorare l'appropriatezza prescrittiva e individuare strategie di contenimento della resistenza antimicrobica.

Competenze farmaco-economiche

La *stewardship* non può prescindere da una valutazione attenta dei costi. Il farmacista contribuisce in maniera decisiva a questa dimensione, stimando non solo le spese dirette per l'acquisto dei farmaci, ma anche i risparmi derivanti da degenze abbreviate, complicanze evitate e minore ricorso a terapie di seconda linea [9,12]. Tale analisi permette di fornire alle direzioni sanitarie argomenti solidi per giustificare investimenti in nuove tecnologie, in personale dedicato e in farmaci innovativi quando questi risultino costo-efficaci. A decorrere dal 1° gennaio 2025, infatti, gli agenti anti-infettivi per infezioni da germi multiresistenti, classificati come *Reserve* secondo la nomenclatura dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*AWaRe: Access, Watch, Reserve*) e/o attivi verso patogeni individuati come prioritari dall'elenco *Bacterial Priority Pathogens List* dell'OMS, accedono al Fondo per i farmaci innovativi istituito ai sensi dell'articolo 49 della legge di bilancio. Tali medicinali, soggetti a registro di monitoraggio delle dispensazioni gestito da AIFA, possono beneficiare di una dotazione massima annua pari a 100 milioni di euro.

Competenze formative e comunicative

Un altro ambito in cui il farmacista porta un contributo insostituibile è la formazione del

personale. Attraverso corsi, incontri multidisciplinari e attività di *audit*, il farmacista favorisce la diffusione di una cultura dell'uso razionale degli antibiotici, fornendo ai clinici strumenti pratici per migliorare le loro decisioni prescrittive [7,8]. Non meno importante è la capacità di comunicare con i pazienti, spiegando l'importanza dell'aderenza terapeutica e i rischi legati a un uso improprio degli antibiotici. La Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO) ha promosso, in collaborazione con Cittadinanzattiva, diverse iniziative di educazione sanitaria rivolte alla cittadinanza, finalizzate a promuovere una maggiore consapevolezza sull'uso corretto degli antibiotici. Tra queste, la realizzazione di opuscoli informativi e campagne divulgative dedicate a genitori e bambini, mirate a diffondere nella popolazione i principi della prevenzione delle infezioni e dell'uso appropriato degli antimicrobici, in linea con gli obiettivi della strategia nazionale per il contrasto all'antimicrobico-resistenza.

Competenze logistiche e di gestione delle carenze

Le frequenti difficoltà di approvvigionamento di talune molecole richiedono una gestione delle scorte estremamente accurata. Il farmacista ospedaliero è chiamato a monitorare sia le carenze — situazioni in cui un medicinale risulta non reperibile su tutto il territorio nazionale — sia le indisponibilità — circostanze in cui la filiera distributiva presenta disfunzioni locali. In particolare, la normativa definisce la "carenza" come l'impossibilità per il paziente di reperire un farmaco a causa di irreperibilità del principio attivo, problemi produttivi o regolatori, o un'improvvisa crescita della domanda [5].

Il farmacista interviene quindi sia proponendo alternative terapeutiche equivalenti, sia partecipando alle procedure di importazione autorizzate dall'AIFA quando non esistono sostituti sul mercato nazionale. In tale contesto si inserisce il progetto *DruGhost*, primo *database* nazionale ed europeo delle indisponibilità di farmaci, realizzato da SIFO in sinergia con AIFA. Il sistema consente di mappare e quantificare il fenomeno delle indisponibilità, di segnalare tempestivamente le mancate forniture ai titolari delle AIC e agli operatori della filiera, e di condividere tali informazioni con AIFA per consentire un'azione più efficace di vigilanza e prevenzione. I dati più recenti mostrano che, tra il 1° gennaio 2022 e il 1° marzo 2023, sono state raccolte quasi 26.000 segnalazioni di farmaci "indisponibili", di cui 2.775 riguardanti farmacie aggiudicatarie di gare [13].

Competenze nella prevenzione delle infezioni

Pur non essendo il principale attore nel campo del controllo delle infezioni, il farmacista ospedaliero fornisce un contributo significativo attraverso attività complementari come l'ottimizzazione della profilassi chirurgica, la razionalizzazione dell'uso di antisettici e disinfettanti e la promozione di pratiche sicure nell'uso dei dispositivi medici e nell'igiene delle mani [12]. Le linee guida dedicate stabiliscono con precisione quando sia opportuno procedere alla profilassi antibiotica in chirurgia: un uso inappropriato degli antibiotici può infatti comprometterne l'efficacia, peggiorare le condizioni cliniche del paziente, favorire la resistenza batterica e determinare costi farmaceutici maggiori. Analogamente, l'impiego errato di antisettici o disinfettanti, che rivestono un ruolo cruciale nella prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza, può generare esiti sub-ottimali. È inoltre importante ricordare che, secondo le recenti disposizioni, l'antisepsi cutanea prima di procedure mediche invasive dovrà essere eseguita con specialità contenenti clorexidina digluconato (CHG) al 2% in soluzione idroalcolica al 70%. In questo scenario, l'igiene delle mani rappresenta una delle misure più efficaci per la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza: le linee guida della *World Health Organization* (WHO) e dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) forniscono raccomandazioni dettagliate rivolte agli operatori sanitari per promuovere pratiche corrette e sicure [14,15].

Competenze digitali e tecnologiche

Infine, in un'epoca segnata dalla digitalizzazione, il farmacista si trova a dover interpretare e utilizzare nuovi strumenti tecnologici. Sistemi informatizzati di prescrizione, *software* di supporto alle decisioni cliniche e *dashboard* aziendali per il monitoraggio in tempo reale costituiscono risorse che, se correttamente gestite, possono potenziare l'efficacia dei programmi di *stewardship*. In prospettiva, l'impiego di algoritmi di intelligenza artificiale potrebbe permettere al farmacista di predire resistenze e di contribuire in maniera ancora più proattiva alla scelta terapeutica [10,16].

Criticità e prospettive future

Nonostante il riconoscimento crescente del ruolo del farmacista nei programmi di AMS, rimangono alcune criticità che ne limitano il pieno sviluppo. In molte realtà, la carenza di personale rappresenta un ostacolo significativo: i farmacisti ospedalieri sono spesso sovraccarichi di attività burocratiche e amministrative e non possono dedicare tempo sufficiente alla *stewardship* [11]. Inoltre, vi è una forte disomogeneità tra le diverse Regioni e aziende sanitarie, con esperienze virtuose ma non sempre replicabili su larga scala.

Un altro punto critico riguarda il riconoscimento istituzionale del ruolo del farmacista nei *team* multidisciplinari. Sebbene il PNCAR ne sottolinei l'importanza, nella pratica quotidiana il contributo del farmacista è talvolta marginalizzato o confinato agli aspetti puramente gestionali [5]. Anche la diffusione di strumenti digitali integrati rimane disomogenea: in assenza di sistemi informatizzati di prescrizione e di raccolta dati, risulta difficile mettere in atto strategie di *stewardship* realmente efficaci.

Le prospettive future, tuttavia, sono incoraggianti. La formazione avanzata in farmacocinetica clinica e in monitoraggio terapeutico, l'integrazione tra ospedale e territorio e l'uso delle nuove tecnologie digitali rappresentano opportunità concrete per potenziare il contributo del farmacista. Inoltre, un maggiore riconoscimento contrattuale e professionale, che valorizzi il tempo dedicato alla *stewardship*, potrebbe favorire la piena realizzazione del potenziale di questa figura professionale [13].

Conclusioni

La lotta contro l'antimicrobico-resistenza è una sfida che richiede un approccio sistemico, multidisciplinare e sostenibile. In questo scenario, il farmacista del SSN emerge come attore chiave, capace di coniugare competenze cliniche, gestionali e comunicative in un unico profilo professionale.

Le sue capacità di analisi, la conoscenza della farmacocinetica e della farmacodinamica, la familiarità con la normativa, le competenze farmaco-economiche e la sensibilità alla formazione fanno del farmacista un partner indispensabile nei programmi di *antimicrobial stewardship*. La valorizzazione di questo ruolo, attraverso investimenti in formazione, tecnologia e risorse umane, rappresenta un passaggio necessario affinché il sistema sanitario possa affrontare in modo efficace la minaccia globale delle resistenze antimicrobiche.

Il futuro dell'AMS in Italia e in Europa dipenderà dalla capacità di integrare il farmacista in maniera piena e strutturata nei *team* multidisciplinari, riconoscendone il contributo unico e imprescindibile al servizio della salute pubblica.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva. 2015. Disponibile online: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/1a487887-e162-46a0-8aef-

802907c66070/content (accesso 5 novembre 2025).
2. Cassini A, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(1):56–66.
3. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2023. European Centre for Disease Prevention and Control; 2024. Disponibile online: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-ECDC-WHO-executive-summary-2023-data.pdf (accesso 5 novembre 2025).
4. Istituto Superiore di Sanità. Rapporto Nazionale Antibiotici 2023. Consumo e resistenze in Italia. Roma: ISS; 2024.
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Carenze e indisponibilità di farmaci. Disponibile online: https://www.aifa.gov.it/carenze-e-indisponibilita (accesso: 5 novembre 2025).
6. Barlam TF, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51–77.
7. Pulcini C, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. Clin Microbiol Infect. 2019;25(1):20–25.
8. Howard P, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. J Antimicrob Chemother. 2015;70(4):1245–55.
9. Nathwani D, et al. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 2019;8:35.
10. Goff DA, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. Lancet Infect Dis. 2017;17(2):e56–63.
11. Pulcini C, et al. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. Clin Microbiol Infect. 2017;23(11):785–7.
12. Dik J-WH, et al. An integrated stewardship model: antimicrobial, infection prevention and diagnostic stewardship. JAC-Antimicrob Resist. 2019;1(3):dlz047.
13. Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO). Portale indisponibilità farmaci – Progetto DruGhost. Disponibile online: https://www.sifoweb.it/portale-indisponibilit%C3%A0-farmaci.html (accesso: 5 novembre 2025).
14. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Disponibile online: https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906 (accesso: 5 Novembre 2025).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Disponibile online: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5116a1.html (accesso: 5 novembre 2025).
16. Nathwani D, et al. Antimicrobial stewardship in Scotland: impact of a national programme. Antimicrob Resist Infect Control. 2012;1:7.

Farmacista e *antimicrobial stewardship:* un'esperienza italiana di successo in un centro ad alta specializzazione

Emanuela Omodeo Salè[1] e Ada Iezzi[2]

[1] *Direttrice Farmacia Ospedaliera IEO-CCM (Istituto Europeo di Oncologia e Centro Cardiologico Monzino), Milano, Italia.*

[2] *Farmacista ospedaliera Centro Cardiologico Monzino, Milano, Italia.*

Introduzione

La lotta alle infezioni rappresenta da sempre una delle principali sfide per i sistemi sanitari in particolare per l'impatto sugli *outcome* clinici, sulle potenziali complicanze che ne potrebbero derivare e per la sostenibilità assistenziale ed economica. Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) enuncia alcune azioni chiave che le strutture sanitarie sono chiamate a mettere in pratica concretamente nelle proprie realtà per perseguire l'obiettivo. Tra queste si annoverano la sorveglianza, l'uso prudente degli antibiotici, la prevenzione e il controllo delle infezioni, la promozione della ricerca scientifica e delle innovazioni terapeutiche, la sensibilizzazione per aumentare la consapevolezza del fenomeno tra gli operatori sanitari, i pazienti e i cittadini. In ambito ospedaliero, l'attenzione è volta in particolare alla prevenzione e al contenimento delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) per il loro risvolto sull'assetto clinico e economico. Queste tematiche sono prioritarie e urgenti per garantire l'efficacia e la sicurezza delle cure; talvolta però emergono diverse difficoltà nel mettere in pratica concretamente e in maniera integrata le raccomandazioni e le evidenze scientifiche pur riconoscendone il valore e l'importanza. In questo capitolo condivideremo l'esperienza del Centro Cardiologico Monzino, IRCCSS ad alta specializzazione nell'ambito delle patologie cardiovascolari che da diversi anni sta lavorando per costruire un percorso di *antimicrobial stewardship* efficace all'interno del quale la farmacia ospedaliera ha rivestito e ancora oggi gioca un ruolo importante e strategico.

Le strategie per l'implementazione dell'*antimicrobial stewardship* presso il Centro Cardiologico Monzino

L'indirizzo specialistico della struttura, volto al trattamento clinico e chirurgico-interventistico delle patologie e delle disfunzioni dell'apparato cardiovascolare, ha di fatto determinato la necessità di approfondire l'ambito infettivologico per il significativo e potenziale rischio del paziente di contrarre e sviluppare infezioni. Le peculiarità del paziente quali la patologia principale di cui è affetto, le comorbidità, le politerapie assunte, i fattori di rischio individuali, i rischi intrinseci legati alle procedure chirurgiche, lo stato immunitario sono solo alcune delle variabili non trascurabili ai fini della valutazione del rischio di sviluppare infezioni nel corso dell'iter terapeutico. Da qui l'esigenza di studiare un approccio condiviso e integrato per prevenire e, nel caso in cui questo non fosse possibile, per trattare in maniera il più appropriata possibile un'infezione al fine di ridurre i tassi di morbidità e mortalità.

Per poter dare un indirizzo strategico, il Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) rappresenta l'organismo fondamentale per la definizione e revisione dei protocolli di prevenzione e trattamento, controllo e gestione delle infezioni. La sua composizione multidisciplinare prevede il coinvolgimento attivo di varie figure tra le quali medici igienisti, cardiologi, microbiologici, farmacisti ospedalieri, anestesisti, infettivologi e *risk manager*. Le riunioni del CIO sono delle occasioni importanti per confrontarsi e decidere le priorità e costituire dei gruppi di lavoro operativi sulle varie tematiche.

Per un ulteriore supporto alla Direzione Sanitaria sul governo delle questioni di natura igienico-sanitaria, è stato costituito il Servizio di Igiene Ospedaliera (SIO) che al suo interno si sviluppa in una prima area dedicata alle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e in una seconda focalizzata invece su un ambito prettamente legato all'ambito dell'igiene ospedaliera. Gli obiettivi del SIO sono principalmente legati alla prevenzione, sorveglianza e controllo del rischio infettivo valutando l'intero processo di assistenza al paziente. Dal momento che per un'efficace implementazione dell'*antimicrobial stewardship* è fondamentale avere un approccio di sistema alla tematica, il SIO ha tra i suoi ambiti di competenza anche l'ideazione di piani formativi per tutto il personale sulle tematiche infettive e la sorveglianza degli aspetti igienico-sanitari delle attività alberghiere (pulizie, biancheria, ristorazione), il corretto smaltimento dei rifiuti ospedalieri, la sanificazione delle reti idriche per prevenire eventuali infezioni da microrganismi. Per agire concretamente su questo ambito, la Direzione Sanitaria ha costituito il *Water Safety team* per il controllo della qualità dell'acqua sanitaria che prevede il coinvolgimento del SIO e di altre figure afferenti al Servizio Tecnico e Servizio Prevenzione e Protezione. L'obiettivo di questo progetto è quello di poter definire un documento di valutazione del rischio specifico sul tema proponendo delle azioni concrete di miglioramento per contenere eventuali rischi.

Un'altra strategia messa in atto per prevenire lo sviluppo di eventuali ICA, ha visto la costituzione di un organismo multidisciplinare, il Nucleo di Valutazione di Direzione Sanitaria al quale la Farmacia Ospedaliera partecipa attivamente con la finalità di verificare tra i vari aspetti, anche quelli legati alla gestione dei farmaci e dispositivi medici in reparto. Nell'ambito della prevenzione delle infezioni, i membri del Nucleo di Valutazione si occupano di valutare il rispetto e la conformità alle procedure aziendali per quanto concerne le buone pratiche sull'igiene delle mani e il rispetto del *dress code* degli operatori, la disinfezione e la pulizia delle superfici ambientali e dei dispositivi immergibili e non immergibili, il corretto smaltimento dei rifiuti ospedalieri e la corretta gestione degli isolamenti.

Nell'ambito più clinico, citiamo alcuni importanti progetti ai quali la Farmacia Ospedaliera ha partecipato attivamente quali il contenimento delle infezioni da dispositivi cardiaci elettronici impiantabili (CIED), un percorso per la gestione dell'endocardite infettiva e l'implementazione del PDTA regionale sulla sepsi e shock settico.

Le infezioni derivanti da impianto di dispositivi cardiaci elettronici (CIED) sono complicanze gravi conseguenti alla contaminazione di cateteri o dispositivo durante l'impianto o a seguito di processi infettivi extra-cardiaci. Le infezioni del CIED rappresentano la causa più frequente di estrazione dello stesso (circa il 53% dei casi), su un'incidenza generale di espianto in Italia che si assesta tra lo 0.3% e l'1.4%. Un dato prognostico negativo è la formazione del *biofilm*, un'aggregazione di microbi circondata da matrice polimerica prodotto dalla specie stessa, in grado di attuare un meccanismo di sopravvivenza verso le difese dell'ospite e i farmaci antibiotici. L'infezione da corpo estraneo associata a questa complicanza può richiedere provvedimenti terapeutici specifici, quali scelta di antibiotici con grado accettabile di penetrazione nel *biofilm*, pulizia chirurgica, terapia antibiotica cronica ed estrazione/sostituzione del dispositivo [1]. La prevenzione risulta essere una strategia efficace, volta a tutelare la salute del paziente e ridurre l'impatto economico conseguente a complicanze di questo genere. Negli scorsi anni, in collaborazione con il CIO, la Farmacia Ospedaliera ha condotto una revisione sistematica della letteratura per finalizzata alla definizione di criteri di eleggibilità dei pazienti candidati all'esecuzione delle seguenti procedure per i quali vi fosse indicazione all'impiego di involucri riassorbibili a base di antibatterici: CRT *(cardiac resynchronization therapy defibrillator),* CRT-P *(cardiac resynchronization therapy pacemaker),* ICD *(implantable cardioverter defibrillator)* e PM *(pacemaker)*. È stato elaborato un modulo di richiesta del dispositivo per singolo paziente nel quali il clinico deve indicare la tipologia di procedura in programma (primo impianto, revisione, upgrading), se il primo impianto è stato effettuato presso il nostro centro oppure in altri ospedali, tipologia di CIED coinvolto. In un'altra sezione del modulo sono elencati i fattori di rischio del paziente, i farmaci assunti (corticosteroidi e anticoagulanti orali in terapia cronica), le caratteristiche del paziente (funzionalità renale, scompenso cardiaco, diabete in trattamento farmacologico, genere maschile). Ad ogni fattore di rischio è stato associato un punteggio Odds Ratio il cui valore cumulativo attribuisce il rischio infettivo del paziente. La richiesta è ritenuta valida in caso di *cut-off* ≥15 comportando la validazione della richiesta (in accordo con la Direzione Sanitaria) del dispositivo dopo aver effettuato la verifica della corrispondenza tra le informazioni indicate e la storia clinica del paziente.

Il secondo progetto si focalizza sulla diagnosi precoce e sul trattamento dell'endocardite infettiva, la cui prognosi è spesso sfavorevole. La complessità della patologia e i rischi intrinseci di una degenerazione frequente sono tra gli presupposti sui quali è stato costruito un modello organizzativo integrato e multidisciplinare finalizzato a ridurre le infezioni ospedaliere, incrementare la possibilità di identificare il paziente a rischio e migliorare il trattamento grazie ad una stratificazione precoce del rischio con l'impostazione di un'adeguata terapia antibiotica e l'invio ad una chirurgia precoce per i pazienti selezionati.

Per quanto concerne il PDTA sulla sepsi e sullo shock settico, la Farmacia Ospedaliera è stata coinvolta in occasione della diffusione del documento di indirizzo operativo per l'identificazione e la gestione della sospetta/accertata sepsi-shock settico nella popolazione adulta redatto dal "Gruppo di lavoro lotta alla sepsi" di Regione Lombardia. Il documento regionale ha lo scopo di proporre gli elementi clinico-

organizzativi per standardizzare/uniformare il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale secondo le raccomandazioni di provata efficacia del paziente adulto con sospetta/accertata sepsi/shock settico nelle fasi precoci e di proporre "strategie operative" volte ad ottimizzare la presa in carico e la tempestiva gestione del paziente affetto da una patologia tempo-dipendente con l'obiettivo di ridurre la morbidità e la mortalità correlate alla sepsi/shock settico [2]. Nel documento, tra le principali novità, una delle più importanti è legata al superamento del concetto di sepsi che assume il significato di risposta sregolata dell'organismo all'infezione espressa come danno d'organo potenzialmente letale. L'ampliamento della definizione ha comportato la necessità di rivedere il PDTA sulla gestione e trattamento della patologia a livello regionale con la richiesta alle realtà ospedaliere di delineare al proprio interno dei percorsi e delle procedure ad hoc.

Nella nostra realtà, con il coordinamento del CIO, sono stati creati due gruppi di lavoro che hanno lavorato parallelamente sul PDTA e sull'elaborazione degli schemi di antibioticoterapia empirica. I gruppi di lavoro hanno visto il coinvolgimento multidisciplinare di vari professionisti tra cui i farmacisti ospedalieri, i medici di Direzione Sanitaria, i microbiologi e gli infettivologi. La Farmacia Ospedaliera si è dedicata in particolare all'elaborazione degli schemi di antibioticoterapia con l'obiettivo di:

- guidare il clinico nella corretta gestione (prescrizione, monitoraggio, rivalutazione, *de-escalation*) della terapia antibiotica empirica nei pazienti adulti con o senza sospetta/accertata sepsi o shock settico;
- standardizzare, uniformare e ottimizzare gli schemi di terapia antibiotica empirica per il trattamento della sepsi, patologia tempo-dipendente;
- garantire al paziente una terapia antibiotica appropriata, efficace e sicura secondo le indicazioni registrate dei farmaci, le linee guida e i principi dell'*antimicrobial stewardship;*
- promuovere l'uso appropriato degli antibiotici per prevenire e ridurre la frequenza dell'antibiotico-resistenza nelle infezioni causate da batteri *multidrug-resistant* (MDR) alla luce della classificazione *AWaRe* (*Access*, *Watch*, *Reserve*) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS);
- definire i criteri e le modalità per attivare il servizio di consulenza infettivologica per i casi più complessi e per la gestione delle infezioni (anche se sospette) da MDR;
- revisionare la terapia antibiotica empirica in funzione dell'epidemiologia locale (CCM);
- fornire dei criteri di stratificazione del rischio che indirizzino verso la terapia antibiotica empirica più appropriata. Gli schemi sono stati elaborati considerando l'epidemiologia locale, le resistenze e positività microbiologiche rilevate negli ultimi tre anni presso la nostra realtà per sede di infezione.

Gli schemi di antibioticoterapia empirica elaborati presso il Centro Cardiologico Monzino per sede sono i seguenti:

- Infezione delle basse vie respiratorie
  - Polmonite comunitaria
  - Polmonite *ab ingestis*
  - Polmonite nosocomiale (HAP)
  - Polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)
- Endocardite
- Infezioni da dispositivi impiantabili
- Infezione intra-addominale
  - Infezione intra-addominale comunitaria
  - Infezione intra-addominale nosocomiale
- Infezione delle vie urinarie (Figura 1A e1B)

  - Infezione delle vie urinarie (IVU) comunitaria
  - Infezione delle vie urinarie (IVU) nosocomiale
- Infezione del sistema nervoso centrale (SNC)
  - Meningite e ventricolite nosocomiali associate a procedure
  - Ascesso cerebrale/subdurale comunitario
  - Ascesso cerebrale/subdurale nosocomiale (post-chirurgico)
- Infezione della cute e dei tessuti molli
  - Fascite necrotizzante/gangrena di Fournier
  - Celluliti/erisipela acquisite in comunità
  - Infezione della ferita chirurgica.
- Sepsi/shock settico di origine sconosciuta.

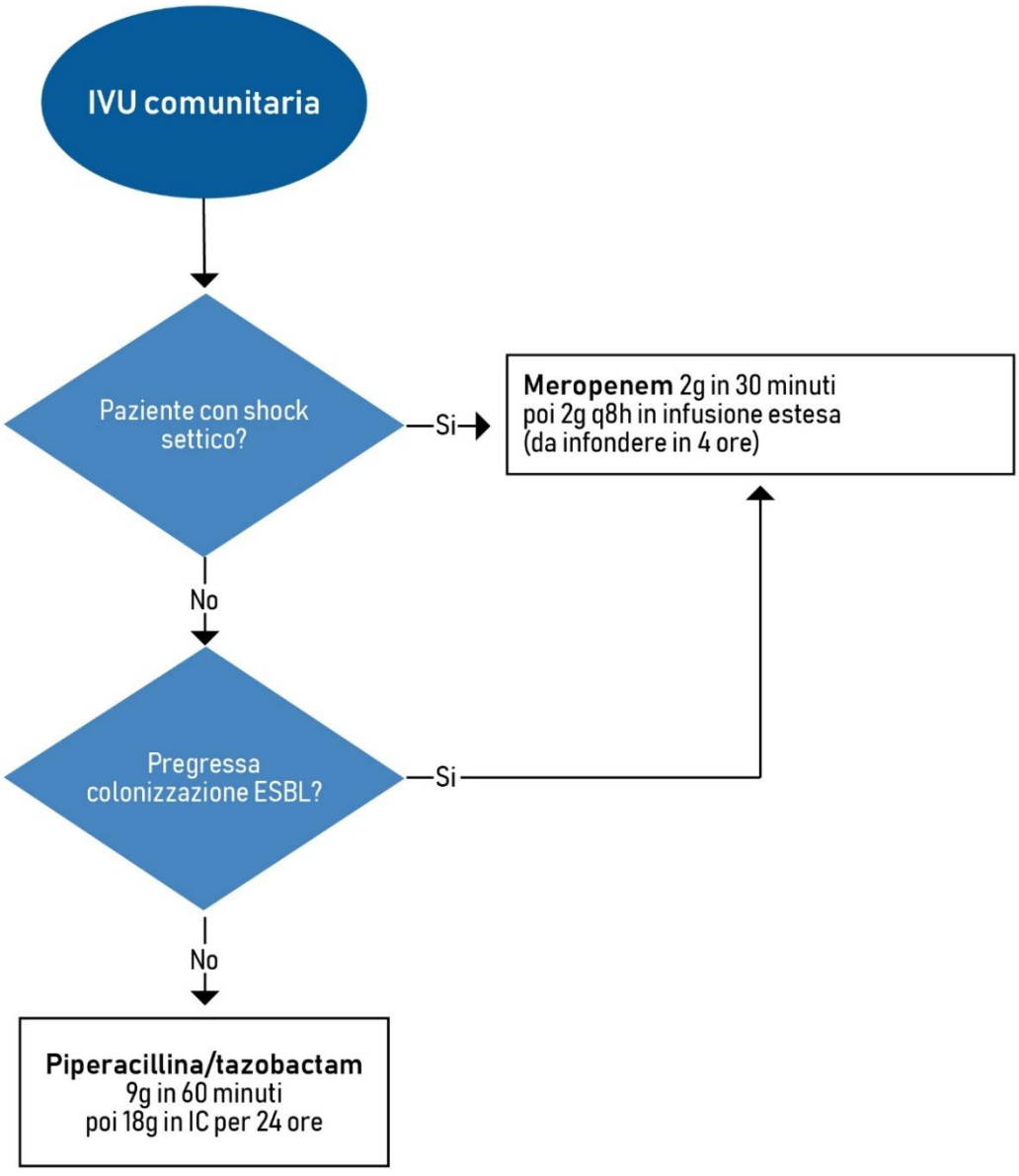


Figura 1A. *Flow-chart* degli schemi di antibioticoterapia empirica elaborati presso il Centro Cardiologico Monzino per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie comunitaria.

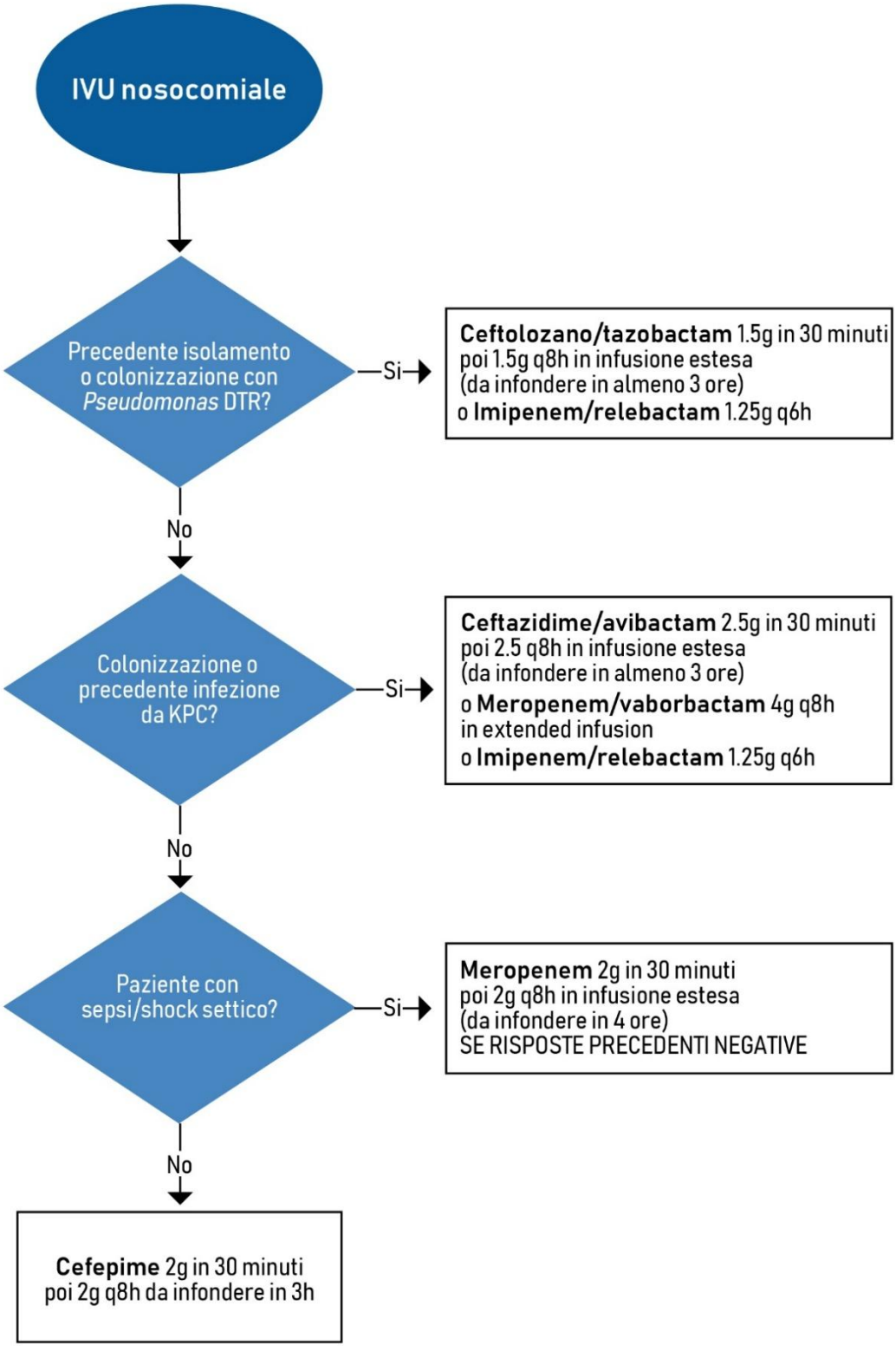


Figura 1B. *Flow-chart* degli schemi di antibioticoterapia empirica elaborati presso il Centro Cardiologico Monzino per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie nosocomiale.

Gli schemi di antibioticoterapia empirica elaborati sono stati raccolti sottoforma di *flow-chart* che sintetizzano per sede di infezione gli schemi terapeutici suggeriti all'interno di una brochure tascabile distribuita a tutti i medici della struttura. Si riporta a titolo di esempio, la *flow-chart* elaborata per il trattamento in terapia empirica delle infezioni IVU comunitaria e nosocomiale.

Per tutti gli schemi di antibioticoterapia empirica sono state studiate delle varianti per i pazienti allergici ai beta-lattamici. Le molecole, per le quali sono previsti degli aggiustamenti posologici in caso di insufficienze d'organo (epatiche e/o renali), sono state segnalate con *alert* visibili e intuitivi al fine di segnalare al medico la necessità di rivedere il dosaggio del farmaco.

Il Centro partecipa inoltre attivamente ai programmi nazionali di sorveglianza delle ICA dando un prezioso contributo aderendo alle *survey* ministeriali sui consumi di gel alcolico per l'igiene delle mani e sui dati delle infezioni nosocomiali e da microrganismi multi-resistenti. Per poter avere accesso a queste importanti informazioni, il centro ha sviluppato un sistema di *alert* laboratoristici sui microrganismi multi-resistenti che ha l'obiettivo di informare tempestivamente tutti i membri del CIO mediante la generazione di un *alert* trasmesso tramite e-mail nei casi in cui sia stato accertato un isolamento da microrganismo multi-resistente. Per poter effettuare le statistiche microbiologiche, grazie all'integrazione dell'intelligenza artificiale con i diversi applicativi della struttura, è stato possibile estrarre i risultati i *report* di interesse. Con questo sistema è possibile interrogare la piattaforma estraendo in maniera dettagliata le positività e le resistenze microbiche, suddivise per periodo, unità operativa, tipo di campione, microrganismo, resistenza e sede.

I risultati ottenuti dalle estrazioni dell'epidemiologia locale dei microrganismi e delle resistenze rappresentano dei dati importanti ai fini della revisione periodica dei prontuari terapeutici ospedalieri e delle modalità di gestione degli antibiotici. La Farmacia Ospedaliera, in accordo e su richiesta del CIO, ha ritenuto necessario modificare dal 2023 ad oggi la gestione di una serie di molecole antibiotiche, in particolare quelle afferenti alla categoria *Reserve* introducendo il vincolo della prescrizione da parte dell'infettivologo e la disponibilità dell'esito dell'antibiogramma per poter procedere con la dispensazione del farmaco. La rivalutazione delle terapie antibiotiche viene svolta con una frequenza ravvicinata a distanza di pochi giorni per verificare la risposta nel tempo del paziente ai farmaci e per rilevare eventuali tossicità. La distribuzione delle dosi del farmaco avviene di volta in volta per sensibilizzare gli operatori alla necessità di effettuare la *de-escalation* della terapia e per evitare di stoccare quantità eccessive di farmaco presso i reparti. Periodicamente il farmacista elabora dei report di consumo delle molecole antibiotiche adottando l'unità di misura DDD (dose giornaliera definita)/100 giorni di degenza secondo la classificazione ATC *(Anatomical Therapeutic Chemical classification system)*. L'analisi ottenuta viene confrontata con gli indicatori nazionali e internazionali al fine di valutare eventuali criticità e aree di miglioramento. I *report* prodotti restituiscono annualmente l'andamento del consumo delle molecole antibiotiche a livello generale come dati aggregati; è tuttavia possibile poter fare un'indagine più approfondita valutando il profilo di utilizzo nei singoli ambiti clinici (chirurgico, cure intensive, reparti medici) nel tempo. In parallelo i dati ottenuti sono confrontati con le analisi epidemiologiche sulle infezioni rilevate presso la struttura con un'attenzione particolare alle ICA. Un altro importante aspetto che vede coinvolta la figura del farmacista ospedaliero è la selezione dei dispositivi medici più idonei per ridurre i rischi

di contaminazione ponendo l'attenzione sulle politiche e procedure ottimali volte a prevenire la trasmissione delle infezioni e garantire la qualità dei preparati sterili; in tal senso la centralizzazione dell'allestimento è senza dubbio un importante valore aggiunto in grado di fare la differenza. Il farmacista ospedaliero ricopre inoltre, anche nell'ambito infettivologico, un ruolo fondamentale in quanto punto di riferimento per gli operatori sulle corrette modalità di gestione e manipolazione dei farmaci, sull'impiego appropriato e sicuro dei disinfettanti, antisettici, detergenti e sui dispositivi medici.

Conclusioni

La prescrizione dei farmaci antibiotici si distingue da quella di altri farmaci per l'impatto che ha non solo sul singolo paziente, ma anche sul quadro epidemiologico generale, influenzandone i profili di sensibilità e di resistenza dell'epidemiologia locale. Le resistenze alle molecole ad oggi a disposizione sono sempre più in crescita rappresentando una criticità sulla quale è importante agire tempestivamente e con strategie efficaci e sinergiche.

L'*antimicrobial stewardship* contempla al suo interno una serie di raccomandazioni e *input* per strutturare all'interno delle proprie realtà un approccio di sistema che possa tenere conto delle peculiarità dei pazienti seguiti e dell'andamento della diffusione delle patologie infettive. L'esperienza che quotidianamente maturiamo all'interno della nostra realtà rispetto a questi temi ci porta a considerare i PDTA, le linee guida e le procedure aziendali sull'argomento come degli strumenti dinamici che necessitano di essere ripensati, rivalutati e attualizzati rispetto agli scenari patologici, epidemiologici e terapeutici che il contesto presenta.

Per poter fare tutto questo è fondamentale la condivisione e il coinvolgimento nell'intero processo di tutte le figure tra le quali quella del farmacista ospedaliero che, a vari livelli, decidono di accettare con professionalità e competenza la sfida del contrasto alle infezioni e all'antibiotico-resistenza.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Stefani S, et al. Le infezioni biofilm-correlate: nuovi scenari di diagnosi e terapia. ReadFiles n.3 2020.
2. Linee di indirizzo regionali per l'identificazione e la gestione iniziale di sospetta o accertata sepsi/shock settico. Gruppo di Lavoro per la lotta alla sepsi, Regione Lombardia 2024.



“Se vuoi andare veloce vai da solo,
se vuoi andare lontano vai insieme agli altri”

Proverbio africano

La prevenzione e il controllo delle infezioni rappresentano, oggi più che mai, una priorità strategica per i sistemi sanitari nazionali e internazionali. L'aumento costante dell'antimicrobico-resistenza, riconosciuto dalle principali istituzioni sanitarie mondiali come una delle minacce più rilevanti per la salute pubblica, impone un impegno collettivo, strutturato e continuativo. In questo scenario complesso, caratterizzato da dinamiche epidemiologiche in rapida evoluzione, dall'introduzione di tecnologie avanzate e dalla crescente interconnessione tra *setting* assistenziali, nessuna professione può operare in modo isolato. La sicurezza delle cure richiede, al contrario, un approccio sistemico che integri conoscenze, ruoli e responsabilità differenti, orientandoli verso obiettivi comuni.

Il testo si propone di offrire una visione condivisa, aggiornata e scientificamente fondata dei principi e delle pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni. Esso intende fungere da riferimento per i professionisti sanitari del nostro Paese, promuovendo un linguaggio comune, favorendo il confronto multidisciplinare e sostenendo la diffusione di una cultura della sicurezza capace di superare i tradizionali confini professionali.

Affrontare la complessità delle infezioni correlate all'assistenza e prepararsi alle sfide emergenti richiede, infatti, una piena integrazione tra competenze diverse, unite da obiettivi comuni e responsabilità condivise. In questa prospettiva, il testo rappresenta un punto di partenza per consolidare e rafforzare quella rete di professionalità, conoscenze e collaborazioni che costituisce il fondamento di un sistema sanitario moderno, resiliente e orientato alla tutela della salute pubblica.

Massimo Sartelli
Presidente della Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie (SIMPIOS)

Con il supporto non condizionante di

MENARINI