

INTERVENTI

Buone pratiche per la sorveglianza e il controllo dell'antibiotico-resistenza

Good practices for the surveillance and control of antimicrobial resistance

Maria Luisa Moro,¹ Marta Ciofi Degli Atti,² Carmen D'Amore,² Giuseppe Diegoli,³ Silvia Forni,⁴ Carlo Gagliotti,¹ Fabrizio Gemmi,⁴ Stefania Iannazzo,⁵ Viviana Miraglia,³ Angelo Pan,⁶ Annalisa Pantosti,⁷ Silvia Pittalis,⁸ Vincenzo Puro,⁸ Enrico Ricchizzi,¹ Bruno Sarnelli,⁹ Carlo Torti,¹⁰ Carla Zotti¹¹

¹ Agenzia sanitaria e sociale Regione Emilia-Romagna, Bologna

² IRCCS ospedale pediatrico "Bambino Gesù", Roma

³ Direzione generale cura della persona, salute e welfare della Regione Emilia-Romagna, Bologna

⁴ Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze

⁵ Ufficio V, Direzione generale della prevenzione, Ministero della salute, Roma

⁶ Azienda ospedaliera "Istituti ospitalieri", Cremona

⁷ Istituto superiore di sanità, Roma

⁸ Istituto nazionale malattie infettive "Lazzaro Spallanzani", Roma

⁹ Direzione generale tutela della salute e coordinamento del Sistema sanitario regionale della Regione Campania, Napoli

¹⁰ Azienda ospedaliero universitaria "Mater Domini", Catanzaro

¹¹ Dipartimento di scienze della sanità pubblica e pediatriche, Università di Torino

Corrispondenza: Maria Luisa Moro; marialuisa.moro@regione.emilia-romagna.it

RIASSUNTO

L'Italia è uno dei Paesi europei con il più elevato consumo di antibiotici, sia in ambito territoriale sia ospedaliero, e con i più preoccupanti livelli di resistenza agli antibiotici. Nel 2015, è stato finanziato dal Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM) il Progetto "Buone pratiche per la sorveglianza e il controllo dell'antibiotico-resistenza", con l'obiettivo di favorire azioni integrate a livello nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza (AMR) e promuovere la diffusione delle buone pratiche esistenti.

I principali obiettivi del progetto erano: delineare il quadro delle buone pratiche esistenti a livello nazionale attraverso una revisione della letteratura scientifica; migliorare la sorveglianza attraverso l'individuazione di standard comuni minimi, incluso l'ambito pediatrico, e il consolidamento del sistema nazionale di sorveglianza dell'AMR coordinato dall'Istituto superiore di sanità (ISS); definire strumenti per identificare le priorità di intervento; attuare interventi di implementazione di buone pratiche, con particolare riguardo all'uso appropriato di antibiotici nelle infezioni delle alte vie respiratorie in pediatria di comunità; attuare programmi di informazione/formazione sull'uso prudente di antibiotici in veterinaria.

Hanno partecipato al progetto 7 regioni (Emilia-Romagna con funzione di coordinamento del progetto, Campania, Calabria, Lazio, Lombardia, Piemonte, Toscana) e l'ISS.

Il progetto ha consentito di documentare la scarsa diffusione di esperienze di controllo dell'AMR a livello nazionale (su 277 studi esaminati, solo nel 6,1% dei casi l'obiettivo era la valutazione dell'efficacia di specifici interventi); una significativa variabilità tra regioni sia nel consumo di antibiotici sia nella prevalenza di microrganismi antibioticoresistenti, con diffusione in alcune regioni di numerosi microrganismi responsabili di infezioni "critiche" per il loro potenziale impatto sulla salute; l'efficacia di un intervento multimodale mirato a promuovere l'uso responsabile di antibiotici nei bambini per infezioni frequenti, quali faringotonsillite e otite media acuta (riduzione del 35% del consumo di antibiotici tra il 2010 e il

MESSAGGIO PRINCIPALE

■ L'Italia è uno dei Paesi europei con i livelli più elevati di resistenza agli antibiotici. Il Progetto CCM "Buone pratiche per la sorveglianza e il controllo dell'antibiotico-resistenza", a cui hanno partecipato 7 regioni, si era posto come obiettivi di migliorare la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e di definire strumenti di intervento e attuare interventi di informazione/formazione sull'uso prudente di antibiotici, anche in veterinaria. Il progetto ha contribuito a identificare le aree più critiche e a individuare soluzioni potenzialmente trasferibili a livello nazionale.

2017 in Emilia-Romagna e inversione del rapporto amoxicillina/amoxicillina-acido clavulanico); la necessità di individuare nuovi indicatori per monitorare il consumo di antibiotici nelle pediatrie ospedaliere e di un sistema nazionale per segnalare nuovi profili di resistenza; la buona accettazione di programmi formativi indirizzati ai veterinari.

In conclusione, il progetto ha contribuito a identificare le aree più critiche e a individuare soluzioni potenzialmente trasferibili a livello nazionale.

Parole chiave: antibiotico-resistenza, sorveglianza, controllo, revisione della letteratura, buone pratiche cliniche

ABSTRACT

Italy is one of the European Countries with the highest level of antimicrobial consumption, both in the community and in hospital settings, and with the highest prevalence of antimicrobial resistant microorganisms. In 2015, the Project "Good practices for the surveillance and control of antimicrobial resistance" was funded by the Italian National Centre for Disease Prevention and Control (CCM): the aim was to promote integrated actions at national level to control antimicrobial

INTERVENTI

resistance, favouring the transfer of existing good practices. The principal objectives of the project were: to describe the Italian scenario of good practices based on literature review; to improve the capacity of surveillance, through achieving consensus on a core set of indicators, including paediatrics, and through the strengthening of the national surveillance system of antimicrobial resistance coordinated by the Italian National Institute of Health; to define tools useful for priority setting; to evaluate the efficacy of intervention programme aimed at promoting the appropriate use of antibiotics among children for upper respiratory tract infections in the community; to set up training programmes on the prudent use of antibiotics in veterinary medicine.

Seven regions were enrolled in the project (Emilia-Romagna with the role of programme coordinator, Campania, Calabria, Lazio, Lombardy, Piedmont, Tuscany) and the Italian National Health Institute.

The project allowed to document: the scarce spread of control practices at national level (out of 277 studies reviewed, only 6.1% of the cases were targeted to evaluating the effectiveness of intervention programmes); a significant variabil-

ity among regions both in relation to antimicrobial consumption and antimicrobial resistance prevalence, with a worrying spread in some regions of several antimicrobial resistant organisms responsible for "critical" infections with great potential health impact; the effectiveness of an intervention aimed at promoting appropriate use of antibiotics in frequent infections for children in the community, such as pharyngotonsillitis and acute otitis media (35% reduction of antimicrobial consumption between 2010 and 2017 in Emilia-Romagna; an inversion of the ratio amoxicillin/amoxicillin-clavulanate); the need for new indicators to monitor antimicrobial consumption in hospital paediatric wards and of a new national system for timely identification of new antimicrobial resistance profiles; a positive evaluation of the training programme for veterinary physicians. In conclusion, the project has contributed to identify the most critical areas for antimicrobial resistance control and to select appropriate solutions, potentially transferable to the national level.

Keywords: antimicrobial resistance, surveillance, control, literature review, good clinical practices

INTRODUZIONE

L'antibiotico-resistenza (*antimicrobial resistance*, AMR) rappresenta in tutto il mondo una vera emergenza per la salute pubblica, data la diffusione sempre più rapida a livello globale di microrganismi multiresistenti. Secondo Landecker,¹ l'AMR è una condizione ecologica collettiva del tardo industrialismo. Gli antibiotici sono divenuti prodotti biologici industrializzati, infrastrutturali alla produzione di salute (per esempio, nell'esecuzione di interventi chirurgici) e alimenti (per esempio, carne e frutta). La scala della produzione di antibiotici è la scala ottimale per la selezione della resistenza: milioni di tonnellate ogni anno. L'ampiezza di utilizzo degli antibiotici a livello mondiale nei diversi ambiti ha condizionato il materializzarsi di un'ecologia antibiotica, che ha coinvolto i microrganismi commensali e i patogeni sia in ambito umano sia in veterinaria e in agricoltura. Tutto ciò mentre si riduceva progressivamente l'interesse dell'industria farmaceutica per la ricerca su nuovi antibiotici e si creavano le condizioni atte a rendere più facile la trasmissione di infezioni sostenute da microrganismi antibioticoresistenti (in ospedali, in strutture residenziali per anziani e in altri contesti territoriali e, per l'ambito veterinario, negli allevamenti intensivi).²

Nonostante l'allarme sulle conseguenze disastrose attese da una mancata inversione di rotta fosse stato già lanciato nei primi anni Novanta dall'autorevole rivista *Science*,³ interventi coordinati e un impegno a livello globale sono stati avviati solo dopo il 2010 grazie all'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) che ha dedicato al tema dell'AMR la giornata mondiale della salute del 7 aprile 2011.⁴ L'inefficacia degli interventi attuati a livello globale

è testimoniata dal fatto che, tra il 2000 e il 2015, il consumo di antibiotici in 76 Paesi, espresso in dosi definite giornaliere (DDD), è aumentato del 65% (21,1-34,8 miliardi di DDD) e il tasso di consumo di antibiotici del 39% (11,3-15,7 DDD per 1.000 abitanti per giorno).⁵ Anche il controllo della trasmissione di infezioni in ambito assistenziale a livello globale è ancora insufficiente e troppi sistemi sanitari tollerano un livello inaccettabilmente elevato di trasmissione di queste infezioni.⁶

L'Italia è uno dei Paesi europei con il più elevato consumo di antibiotici, sia in ambito territoriale sia ospedaliero,^{7,8} e con i più preoccupanti livelli di resistenza agli antibiotici.⁹ Anche l'utilizzo e le vendite di antibiotici in ambito veterinario in Italia sono tra i più elevati in Europa.¹⁰ Un fenomeno molto allarmante è rappresentato dalla diffusione endemica in Italia, a partire dal 2010, di enterobatteri resistenti ai carbapenemi, che causano nei pazienti ospedalizzati infezioni associate a una letalità elevata¹¹ e si trasmettono facilmente in ambito ospedaliero. Una recente stima sul numero di decessi associati a infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti in Europa mette in evidenza che in Italia si verificano ogni anno quasi 11.000 decessi che rappresentano il 32% dei decessi per queste infezioni stimati in Europa.¹²

Prima dell'Intesa Stato-Regioni del novembre 2017 sul Piano nazionale di contrasto all'antimicrobicoresistenza,¹³ non vi erano azioni integrate a livello nazionale per contrastare tale fenomeno, anche se diverse regioni e singole istituzioni avessero da anni avviato programmi specifici e il Ministero della salute, attraverso il Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM), avesse finanziato diversi progetti e azioni centrali.

INTERVENTI

Il sistema di sorveglianza dell'AMR a livello nazionale coordinato dall'Istituto superiore di sanità (AR-ISS)¹⁴ si basa su un numero limitato di laboratori sentinella, non rappresentativi delle diverse realtà regionali. In aggiunta, le analisi dei dati di uso di antibiotici a livello nazionale, resi disponibili attraverso i Rapporti OSMED,¹⁵ si sono limitate perlopiù a rappresentazioni aggregate a livello nazionale, includendo spesso gli antibiotici nella classe più generale dei farmaci antiinfettivi (assieme ad antivirali e antifungini). Solo alcune regioni avevano avviato sistemi regionali di sorveglianza dell'AMR e di monitoraggio dell'uso di antibiotici, mentre la disponibilità di questi dati è essenziale per promuovere azioni di miglioramento a livello locale.

Il Progetto "Buone pratiche per la sorveglianza e il controllo dell'antibiotico-resistenza" finanziato dal CCM si inserisce in questo quadro, con l'obiettivo di promuovere azioni integrate a livello nazionale. In questo contributo verranno presentate in estrema sintesi le attività del progetto.

OBIETTIVI E ISTITUZIONI PARTECIPANTI AL PROGETTO

Il progetto aveva i seguenti obiettivi:

1. delineare il quadro delle esperienze di contrasto dell'antibioticoresistenza in ambito umano a livello regionale e nazionale, in modo da individuare le buone pratiche esistenti potenzialmente trasferibili in altre regioni o aziende sanitarie;
2. definire strumenti per identificare le priorità di intervento;
3. migliorare la sorveglianza attraverso:
 - l'individuazione di standard comuni minimi per la sorveglianza dell'antibioticoresistenza e il monitoraggio dell'uso di antibiotici, incluso l'ambito pediatrico;
 - il consolidamento del Sistema nazionale di sorveglianza dell'antibioticoresistenza coordinato dall'Istituto superiore di sanità, con particolare attenzione agli aspetti di rappresentatività e diagnosi microbiologica;
4. attuare interventi di implementazione di buone pratiche, con particolare riguardo all'uso appropriato di antibiotici nelle infezioni delle alte vie respiratorie in pediatria di comunità;
5. attuare programmi di informazione/formazione sull'uso prudente di antibiotici in veterinaria.

Hanno partecipato al progetto 7 regioni (Emilia-Romagna con funzione di coordinamento del progetto, Campania, Calabria, Lazio, Lombardia, Piemonte, Toscana) e l'Istituto superiore di sanità. Il progetto ha avuto una durata di 2 anni (da luglio 2015 a luglio 2017).

MATERIALI E METODI

INDAGINE SULLE ESPERIENZE ESISTENTI A LIVELLO NAZIONALE

Sono stati interrogati i motori di ricerca MedLine ed EM-BASE e le fonti informative pertinenti disponibili on-li-

ne per identificare lavori pubblicati tra il 01.01.2009 e il 31.12.2016. Sono stati inclusi gli studi condotti in Italia sull'antibiotico-resistenza. Sono stati esclusi: • revisioni e metanalisi; • studi su popolazioni pediatriche, studi riferiti a farmaci antitubercolari, antifungini, antiparassitari, antivirali, antitumorali, pre/probiotici; • studi di validazione di test di sensibilità o di efficacia di agenti sperimentali; • studi riguardanti legionella e tubercolosi; • studi su microrganismi di interesse veterinario/industria agro-alimentare.

Sono stati, inoltre, esplorati i siti web delle principali società scientifiche italiane, istituti e agenzie regionali per identificare progetti ed esperienze relative ad attività di sorveglianza, prevenzione e controllo dell'antibiotico-resistenza.

SORVEGLIANZA E MONITORAGGIO DI ANTIBIOTICORESISTENZA E CONSUMO DI ANTIBIOTICI

Allo scopo di promuovere sistemi regionali in grado di fornire dati a livello locale, sono stati individuati indicatori selezionati sulla base della loro rilevanza in relazione all'epidemiologia nazionale, della disponibilità di misure analoghe a livello europeo (ECDC) e della fattibilità di calcolo. Sono state incluse misure di consumo di antibiotici in ospedale e sul territorio (quest'ultimo per fasce di età) e di profilo di resistenza agli antibiotici per vari microrganismi su isolati non ripetuti da sangue (la lista degli indicatori è riportata nei materiali aggiuntivi on-line). Tutte le regioni sono state invitate a calcolare e inviare gli indicatori individuati relativamente all'anno 2015. Gli indicatori di consumo degli antibiotici sono ricavabili dai flussi informativi correnti, mentre quelli riguardanti la resistenza possono essere ottenuti dai sistemi informativi dei laboratori di microbiologia. Alle regioni sono state fornite indicazioni su razionale e modalità di calcolo degli indicatori. Le regioni che hanno aderito al progetto sono state: Campania, Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Marche, Sicilia, Toscana e Veneto. I dati raccolti sono stati sottoposti a una verifica di qualità e congruità ed eventuali chiarimenti o revisioni sono stati richiesti direttamente ai referenti regionali.

PROMUOVERE L'USO APPROPRIATO DI ANTIBIOTICI NEI BAMBINI

Il progetto del CCM ha rappresentato l'occasione per arricchire il Progetto "Bambini e antibiotici" (PROBA), avviato in Emilia-Romagna alcuni anni fa, di ulteriori strumenti utili all'implementazione di linee guida della *evidence-based medicine* (EBM) e per provare a trasferire in parte tale attività nella Regione Piemonte.

Il progetto PROBA si è articolato come segue:

1. definizione di linee guida sulla gestione di due infezioni frequenti in pediatria territoriale, l'otite media acuta e la faringotonsillite,¹⁶ utilizzando il metodo GRADE,¹⁷

INTERVENTI

con una fase di condivisione con un gruppo di genitori, attraverso *focus group* e interviste, per capirne i bisogni informativi e raccogliere il loro giudizio sulla fattibilità delle raccomandazioni principali;

2. promozione dell'adesione alle linee guida attraverso: • la distribuzione ai professionisti delle raccomandazioni anche in formato breve, dei dati aggiornati relativi alle resistenze in Emilia-Romagna e delle tabelle con i dosaggi dei farmaci antidolorifici e antibiotici; • la messa a punto di strumenti informatici per il monitoraggio dell'adesione da parte dei pediatri di libera scelta (PLS) (applicativo di cartella clinica PROBA all'interno del Portale SOLE utilizzato dai pediatri). L'applicativo consente il calcolo automatico dello score di McIsaac, suggerisce l'eventuale approfondimento diagnostico basato su test rapido, suggerisce la decisione terapeutica conseguente, consente di monitorare l'utilizzo del test rapido e le decisioni del pediatra;

3. informazione alla popolazione attraverso una campagna informativa rivolta alla popolazione regionale, che, oltre ai messaggi relativi all'uso degli antibiotici, promuove anche il lavaggio delle mani e altre azioni preventive di provata efficacia. La campagna di comunicazione si avvale anche di video sullo sviluppo delle resistenze agli antibiotici, la corretta igiene delle mani per la prevenzione delle infezioni, le modalità per gestire le infezioni senza ricorrere agli antibiotici;

4. reportistica e *feedback* ai PLS, con una reportistica individualizzata semestrale e annuale, che include 5 indicatori e può essere consultata sul Portale SOLE oppure tramite app per i dispositivi mobili;

5. reportistica regionale in formato tradizionale cartaceo e interattiva ad accesso libero (*open data*) che consente di consultare i dati utilizzando uno schema analogo a quello proposto per i PLS.

La Regione Piemonte ha attivato un progetto pilota coinvolgendo 13 PLS per l'implementazione delle raccomandazioni contenute nelle linee guida regionali dell'Emilia-Romagna. In questo progetto è stato promosso, in particolare, un protocollo di utilizzo e monitoraggio del test rapido per la diagnosi di faringotonsillite streptococcica. I PLS hanno seguito il protocollo delle linee guida dell'Emilia-Romagna attribuendo il punteggio clinico McIsaac di fronte al sospetto clinico di faringotonsillite streptococcica ed effettuando il test rapido per rilevare l'antigene di Streptococco Beta Emolitico di Gruppo A in presenza di punteggio McIsaac 3 e 4; il trattamento terapeutico è stato prescritto (oltre che nei casi con score McIsaac pari a 5) anche in quelli con positività al RAD.

Nell'ambito della pediatria ospedaliera, l'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" (OPBG) di Roma ha promosso due indagini successive mirate, rispettivamente, a indagare lo stato di attuazione delle misure di controllo dell'AMR e a stimare il consumo degli antibiotici in ospedali pediatrici italiani.

Alla **prima indagine** hanno partecipato, oltre all'OPBG, l'Ospedale infantile "Regina Margherita" (Torino, Piemonte), l'Ospedale dei bambini di Brescia (Brescia, Lombardia) e l'Ospedale "Meyer" (Firenze, Toscana), selezionati in quanto ospedali pediatrici collocati nei territori delle regioni partecipanti al progetto. Inoltre, la Regione Piemonte ha coinvolto i dipartimenti e le unità operative di pediatria degli ospedali regionali, con risposta da parte di 9 centri. La partecipazione consisteva nella compilazione di un questionario on-line composto da tre sezioni riguardanti:

■ le politiche per la prevenzione e il controllo delle infezioni acquisite in ospedale;

■ la prevenzione e il controllo dei batteri *multi-drug resistant* (MDR);

■ le politiche di prescrizione di antibiotici e *antimicrobial stewardship* (ASP).

I questionari sono stati compilati tra maggio e settembre 2016 e facevano riferimento alle attività implementate nell'anno 2015.

La **seconda indagine** aveva come obiettivo primario la stima della prevalenza d'uso di antibiotici in alcuni ospedali pediatrici (tre dei quattro partecipanti alla prima indagine, ai quali si è aggiunto l'Ospedale pediatrico "Giovanni XXIII" di Bari). Come obiettivo secondario, lo studio voleva valutare la fattibilità del calcolo di indicatori di consumo specifici per la pediatria ospedaliera e alternativi rispetto all'indicatore di consumo DDD, largamente usato nella popolazione adulta, ma non raccomandato nella popolazione pediatrica. L'indagine è stata svolta nell'arco di una settimana nel periodo novembre-dicembre 2016. Come indicatori di consumo sono stati calcolati la *prescribed daily dose* (PDD, cioè il prodotto tra la dose e il numero di dosi/die in grammi), i *days of therapy* (DOT, cioè la somma dei giorni di terapia di ciascun antibiotico ricevuto) e la *length of therapy* (LOT, cioè la somma dei giorni in cui è stato somministrato almeno un antibiotico).

DEFINIZIONE DI UN SISTEMA ESPlicito PER INDIVIDUARE

LE AREE PRIORITARIE DI INTERVENTO

Attraverso un processo a più fasi dove si è utilizzata la metodologia Delphi, sono stati identificati indicatori ad hoc; a ciascuno di essi è stato assegnato un punteggio per calcolare uno score sintetico. Il punteggio era basato sui seguenti indicatori: • prevalenza del microrganismo isolato da materiali invasivi; • prevalenza di AMR su isolati invasivi; • posizione del tasso di AMR rispetto ai Paesi dell'Unione europea (stratificata in quintili); • differenza rispetto al tasso medio nazionale dell'AMR (per i soli confronti regionali); • trend dell'AMR negli ultimi 5 anni; • tasso di mortalità dei pazienti con un'infezione; • trasmissibilità del microrganismo; • disponibilità di terapia antimicrobica efficace.

INTERVENTI

Tanto più elevato era il punteggio sintetico, tanto maggiore la priorità di intervento.

Il punteggio massimo raggiungibile era pari a 70 punti; i livelli di priorità erano quattro: • non preoccupante (0-10 punti); • preoccupante (11-32 punti); • urgente (33-42 punti); • critico (>42 punti).

Sono stati valutati sette germi con 20 combinazioni di antibiotici-germi.

Lo strumento è stato applicato utilizzando i dati disponibili a livello nazionale e a livello regionale per tre sole regioni (Campania, Emilia-Romagna, Toscana), le uniche per le quali siano reperibili dati sistematici sul web.

ALTRE ATTIVITÀ

Con l'obiettivo di migliorare la qualità e la rappresentatività dei dati rilevati dal Sistema nazionale di sorveglianza dell'AMR (AR-ISS), coordinato dall'Istituto superiore di sanità, è stato approntato un questionario conoscitivo diretto ai laboratori partecipanti ad AR-ISS allo scopo di indagare le caratteristiche dei laboratori, il volume di attività con particolare riguardo alle emocolture, le metodiche utilizzate per rilevare l'antibiotico-resistenza nei patogeni sotto sorveglianza, la presenza di eventuali sistemi di allerta e le attività nel campo dell'epidemiologia locale e del controllo dell'antibiotico-resistenza.

Il progetto ha affrontato anche il tema dell'AMR in ambito veterinario, sotto il profilo sia della formazione/informazione sia dello sviluppo di modelli integrati di rilevazione e analisi dei dati sull'utilizzo di antibiotici in campo zootecnico e nelle produzioni di alimenti di origine animale. La formazione, accreditata ECM, è stata realizzata sul portale Eduiss "Formazione a distanza Istituto superiore di sanità" (<https://www.eduiss.it/>), destinata esclusivamente a veterinari afferenti ad AUSL e IZS e a veterinari liberi professionisti e mirata a: • perfezionare l'attività di farmacovigilanza nelle diverse filiere zootecniche da parte dei servizi veterinari; • razionalizzare la prescrizione degli antibiotici, per un utilizzo prudente e responsabile, per i veterinari liberi professionisti (LLPP); • sensibilizzare tutti al problema AMR nell'ottica *one health*.

Per quanto concerne lo sviluppo di modelli di analisi dei dati di utilizzo di antibiotico, in Campania, Abruzzo e Lombardia è stato implementato e sperimentato un database informatico per il monitoraggio di farmacovigilanza e farmacovigilanza, con l'obiettivo di individuare aziende zootecniche verso cui mirare i controlli rientranti nel Piano nazionale residui.

RISULTATI DEL PROGETTO

LE ESPERIENZE ESISTENTI A LIVELLO NAZIONALE

Sono stati identificati 975 documenti derivanti dalla ricerca diretta e dalla bibliografia degli articoli inclusi e, attraverso l'esame di titolo e abstract, ne sono stati selezionati

358, letti ed esaminati integralmente: di questi, 45 sono stati esclusi in quanto non pertinenti e 36 perché contenevano dati pubblicati anche in studi già inclusi. Sono stati complessivamente inclusi nell'analisi 277 lavori.

La tabella 1 sintetizza le caratteristiche dei 277 studi esaminati. La maggior parte (57%) è finalizzata a descrivere o a sorvegliare determinate infezioni o microrganismi resistenti agli antibiotici o a descrivere l'uso di antibiotici (11,9%); solo 17 studi (6,1%) sono mirati a valutare l'efficacia di specifici interventi e in un solo caso con un disegno di studio controllato randomizzato; in altri 16 casi si tratta di valutazioni pre-post (di cui 4 mirate a valutare l'efficacia di molecole antibiotiche e 5 mirate a valutare l'efficacia di interventi di contrasto alla diffusione di Enterobatteri produttori di carbapenemasi). Il 30% dei 277 studi ha avuto una dimensione sovragionale.

SORVEGLIANZA E MONITORAGGIO

La tabella 2 confronta alcuni indicatori analizzati per le regioni rispondenti. Si osserva una significativa variabilità tra regioni nel consumo di antibiotici in ambito territoriale (sul territorio si concentra il 90% del consumo di antibiotici): il consumo nella regione Campania, sia per tutta la popolazione sia per la sola fascia pediatrica, è dal 30% al 40% superiore rispetto alla media osservata nel totale delle regioni studiate. Anche la frequenza di alcuni microrganismi resistenti ad antibiotici selezionati isolati da sangue e liquor è molto variabile da una regione all'altra, con frequenze più elevate della media in Campania, Sicilia, Toscana e Veneto per alcuni dei microrganismi sentinella considerati.

PROMUOVERE L'USO APPROPRIATO DI ANTIBIOTICI NEI BAMBINI

L'impatto del programma regionale è stato valutato analizzando il consumo di antibiotici nel periodo 2005-2016.¹⁸ Il tasso di prescrizioni è passato da 1.307 per 1.000 bambini nel 2005 a 881 nel 2016 (*p for trend* <0,001), accompagnato da un significativo aumento del rapporto amoxicillina in relazione ad amoxicillina-acido clavulanico, che è passato da 0,6 a 1,1 (*p for trend* = 0,001). Si è anche ridotta la frequenza di prescrizione di altri antibiotici di seconda scelta. Nel 2017, è stata osservata un'ulteriore riduzione del tasso di prescrizioni pari al 35% rispetto al 2010, con un calo ancora più consistente (-37%) nei più piccoli, fino ai 6 anni.¹⁹

In Piemonte sono stati sorvegliati per 582 giorni circa 12.300 bambini di età compresa tra i 2 e i 14 anni nel periodo 15 gennaio-15 aprile 2017, per un totale di 19.885 anni-paziente.

Sono state osservate 295 faringotonsilliti che hanno interessato il 2,4% dei bambini sorvegliati, con un'incidenza pari a 15/1.000 anni-paziente. Il trattamento terapeutico è stato quasi solo rappresentato da amoxicillina (45,5%),

INTERVENTI

AMBITO GEOGRAFICO	SERIE DI CASI	EVENTI EPIDEMICI	STUDI DESCRITTIVI/SORVEGLIANZA DI INFEZIONI E/O COLONIZZAZIONI	STUDI DESCRITTIVI SULL'USO DI ANTIBIOTICI	STUDIO DEI FATTORI DI RISCHIO DI INFEZIONI E/O COLONIZZAZIONI	INDAGINI SU ATTIVITÀ DI CONTROLLO E/O ADESIONE A LINEE GUIDA	VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI INTERVENTI*	TOTALE n. (% di colonna)
Internazionale			5	1	1	3		10 (3,6)
Più di una regione	1		48**	14	3	6	1	73 (26,4)
Abruzzo				1				1 (0,4)
Calabria		1	1					2 (0,7)
Campania	3	3	7	2		1	1	17 (6,1)
Emilia-Romagna	1	2	10	5	1	1	5	25 (9,0)
Friuli Venezia Giulia	1		3				1	5 (1,8)
Lazio	6	2	29	3		1	1	42 (15,2)
Liguria	4	2	4				2	12 (4,3)
Lombardia	1		13	1	1		2	18 (6,5)
Marche		2	3					5 (1,8)
Piemonte		1	10	2		1	1	15 (5,4)
Puglia	1		2	1				4 (1,4)
Sardegna	1		1					2 (0,7)
Sicilia	3	6	7	1				17 (6,1)
Toscana	2	2	6	1	1		2	14 (5,1)
Trentino Alto-Adige			3				1	4 (1,4)
Umbria	1			1				2 (0,7)
Valle d'Aosta			1					1 (0,4)
Veneto	1	2	5					8 (2,9)
TOTALE n. (% riga)	26 (9,4)	23 (8,3)	158 (57,0)	33 (11,9)	7 (2,5)	13 (4,7)	17 (6,1)	277

* Sono stati inclusi anche 4 studi di valutazione dell'efficacia di trattamenti antibiotici in pazienti con infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti. / Included 4 evaluation studies on efficacy of antibiotic treatment in patients with infections due to multi-resistant microorganisms.

** Tra cui uno su frequenza di resistenza e uso di antibiotici. / Included 1 study on frequency of resistance and use of antibiotics.

Tabella 1. Risultati della ricerca della letteratura.

Table 1. Results of the literature review.

REGIONE	USO DI ANTIBIOTICI IN COMUNITÀ (DDD/1.000 ABITANTI DIE)		USO DI ANTIBIOTICI IN OSPEDALE		ANTIBIOTICORESISTENZA NEGLI ISOLATI DA SANGUE E LIQUOR		
	Tutta la popolazione	Età >13 anni	Su 100 giorni di degenza	Su 100 dimissioni	Klebsiella: % resistenti a carbapenemi	Escherichia coli: % resistenti a Cefalosporine di terza generazione	MRSA*
Campania	27,3	28,3	79,3	587,6	54,6	43,1	38,2
Emilia-Romagna	18,2	17,9	94,3	734,7	27,3	29,5	34,1
Friuli Venezia Giulia	17,0	16,5	98,9	811,5	4,6	16,9	36,3
Marche	23,4	23,4	68,6	568,5	30,0	29,9	23,2
Sicilia	23,4	NA	68,4	540,9	41,4	26,9	46,0
Toscana	21,8	18,4	83,8	544,0	43,9	37,4	58,1
Veneto	15,3	15,07	83,9	788,6	37,2	40,4	33,7
Totale	20,9	19,9	82,4	653,7	30,5	32,0	43,0

* Stafilococco aureo resistente alla meticillina / *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

DDD: dose giornaliera definita / defined daily dose

Tabella 2. Utilizzo di antibiotici per uso sistemico (J01) e frequenza di antibioticoresistenza nelle regioni partecipanti.

Table 2. Usage of antimicrobials for systemic use (J01) and frequency of antimicrobial resistance in the participant regions.

INTERVENTI

MICRO ORGANISMO	ESCHERICHIA COLI			KLEBSIELLA PNEUMONIAE			PSEUDOMONAS AERUGINOSA			ACINETOBACTER BAUMANNII		STAPHYLOCOCCUS AUREUS	ENTEROCOCCUS FAECIUM	STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
	ESBL	FLQ	CARB	ESBL	FLQ	CARB	ESBL	FLQ	CARB	AMINOGLIC	CARB	OXA	VANCO	PENICILL
Italia	X	X		X	X	X	X	X	X		X		X	
Campania	X		X	X		X	X	X		X	X	X	X	X
Emilia-Romagna	X	X		X		X								
Toscana	X		X						X		X		X	

ESBL: produttori di betalattamasi a spettro esteso / *producer of extended spectrum beta-lactamases*; **FLQ:** resistenza ai fluorochinoloni / *resistance to fluoroquinolones*; **CARB:** resistenza ai carbapenemi / *resistance to carbapenems*; **AMINOGLIC:** resistenza agli aminoglicosidi / *resistance to aminoglycosides*; **OXA:** resistenza alla oxacillina, Stafilococchi meticillino-resistenti / *resistance to oxacillin, methicillin-resistant staphylococci*; **VANCO:** resistenza alla vancomicina / *resistance to vancomycin*; **PENICILL:** resistenza alla penicillina / *resistance to penicillin*

Tabella 3. Infezioni critiche in Italia sostenute da microrganismi antibioticoresistenti.

Table 3. Critical infections in Italy due to antimicrobial resistant microorganisms.

seguito da cefalosporine (5,35%) e amoxicillina/acido clavulanico (3%). Nel 46,1% dei casi non è stato somministrato alcun antibiotico. È stato possibile confrontare il consumo di antibiotici dei pediatri di una sola delle tre ASL coinvolte con i dati farmaceutici di ASL non coinvolte; su un numero limitato e non significativo di operatori; tra i pediatri coinvolti si è osservato un utilizzo più contenuto degli antibiotici.

Relativamente all'indagine conoscitiva sulle misure di controllo dell'AMR nella pediatria ospedaliera, hanno partecipato complessivamente 13 centri tra ospedali pediatrici e presidi ospedalieri. In tema di prevenzione e monitoraggio delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), tutti i centri avevano istituito un comitato multidisciplinare per il controllo delle infezioni e redatto procedure per l'igiene delle mani, per le misure di isolamento e per la prevenzione delle infezioni associate a procedure invasive (cateteri venosi centrali e cateteri urinari). Le attività di sorveglianza e controllo di microrganismi MDR sono state riportate in 11 centri su 13, con differenze relative sia alle modalità di sorveglianza sia alle azioni di controllo. In merito alle politiche prescrittive degli antibiotici, 12 ospedali avevano elaborato procedure sulla profilassi chirurgica e 7 di questi disponevano anche di procedure sulla profilassi medica; 8 centri avevano redatto almeno una procedura sul trattamento delle infezioni batteriche.

L'indagine di prevalenza d'uso degli antibiotici ha incluso 810 pazienti, di cui 380 (46,9%) erano in trattamento con almeno un antibiotico per via sistemica. La profilassi era l'indicazione più frequente per il trattamento antibiotico, rappresentando il 26,8% della popolazione in studio (217/810). La prevalenza dei trattati per infezioni era del 20,6% (167/810). Nel complesso dei trattamenti per infezione, sono state misurate un DOT pari a 33,1/100 gior-

ni-paziente e una LOT di 19,1 giorni-paziente. La PDD mediana per fascia di età approssimava la DDD standard solo nei bambini di età ≥ 10 anni.

DEFINIZIONE DI UN SISTEMA ESPlicito PER INDIVIDUARE LE AREE PRIORITARIE DI INTERVENTO

Le principali priorità per il controllo della diffusione dell'AMR a livello nazionale sono risultati *Escherichia coli* produttore di betalattamasi a spettro allargato (ESBL) (57 su 70 punti), *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi (CR) (55/70) e *K.pneumoniae* ESBL (53/70); tutti i precedenti si collocano a livello critico (tabella 3).

Il punteggio complessivo in assoluto più elevato è stato per CR-*K.pneumoniae* (59/70) in Campania. Gli organismi MDR più critici riportati in Toscana ed Emilia-Romagna sono stati, rispettivamente, CR-*Acinetobacter baumannii* ed ESBL-*E.coli*. Tra le 3 regioni sono state osservate differenze significative nel numero di organismi MDR classificati come critici (Emilia-Romagna: 4; Toscana: 5; Campania: 11).

ALTRE ATTIVITÀ

Una risposta al questionario presso i laboratori della rete di sorveglianza AR-ISS è stata ottenuta da 41 laboratori su 58 (70%). Il numero degli ospedali serviti dai laboratori rispondenti è 80, per un totale di 36.487 posti letto con una mediana di 371,5. Il 73% dei laboratori risultava accreditato. Nella maggioranza dei laboratori, i test di sensibilità agli antibiotici sono eseguiti mediante metodi automatizzati. I test di conferma molecolare per la presenza di carbapenemasi in *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli* venivano effettuati solo dal 50% dei laboratori (dati relativi al 2015). Durante un meeting a cui hanno partecipato i rappresentanti di 9 regioni italiane, si è trovato un con-

INTERVENTI

sensu sulla necessità di istituire un sistema a livello nazionale per segnalare nuovi meccanismi di resistenza o nuove specie con meccanismi noti, basato su una piattaforma web, con un moderatore, e che preveda una forma di accredito per i laboratori partecipanti. Si è anche raggiunto il consenso sulla necessità di armonizzare il pannello di antibiotici da testare per le diverse specie batteriche sotto sorveglianza e di rafforzare la capacità dei laboratori di riconoscere i meccanismi di resistenza più rilevanti mediante test molecolari.

Il programma formativo in formazione a distanza (FAD) per i veterinari prevedeva un tetto massimo di 500 partecipanti. Dei 500 iscritti, 451 hanno completato l'attività formativa, ricevendo i 24 crediti formativi. I partecipanti provenivano per il 42% dal Nord Italia, per il 38% dal Centro e per il 20% dal Sud. La maggior parte dei veterinari erano dipendenti (82%), mentre i rimanenti erano liberi professionisti (9%), convenzionati (8%) o privi di occupazione (1%). Il percorso è stato valutato dai partecipanti in generale con punteggi molto elevati in tutte le aree, sottolineando l'adeguatezza dello strumento proposto, la chiarezza degli intenti formativi e l'efficacia della formazione.

La sperimentazione del database per la farmacovigilanza in ambito veterinario ha coinvolto aziende provenienti dai distretti ASL di Caserta, Napoli 2 Nord e Napoli 3 Sud. In 2 aziende sono stati registrati fenomeni di AMR. Tra le 208 aziende che erano state oggetto di campionamento per il PNR, solo 4 avevano ricevuto prescrizioni farmaceutiche, ma in quell'occasione nessuna aveva evidenziato fenomeni di AMR.

CONCLUSIONI

Il progetto ha contribuito a documentare che il quadro epidemiologico nazionale del fenomeno dell'AMR, che colloca l'Italia tra i Paesi europei con una diffusione di microrganismi antibioticoresistenti e di infezioni sostenute da questi microrganismi tra le più alte in Europa,⁹ nasconde importanti differenze tra aree del Paese: i dati rilevati in 7 regioni dimostrano che, per i tre microrganismi sentinella considerati, la variabilità sul territorio nazionale è estremamente significativa. Se si prendono in considerazione, per esempio, gli Enterobatteri produttori di carba-

penemasi, per i quali è stato lanciato un allarme a livello globale,²⁰ la prevalenza media osservata nelle 7 regioni studiate è pari a 30,5% degli isolati di questi batteri da emocolture, ma è del 79% più elevata in Campania e tra il 20% e il 43% più elevata in altre regioni.

Per quanto concerne l'esistenza di programmi di intervento e buone pratiche a livello nazionale, il Progetto ha documentato numerose iniziative mirate soprattutto a descrivere sia la diffusione di infezioni antibioticoresistenti sia l'utilizzo di antibiotici, mentre sono molto poche le pubblicazioni che hanno valutato l'efficacia di interventi: solo 17 tra il 2009 e il 2016. Il programma di intervento portato avanti dalla Regione Emilia-Romagna per promuovere l'uso appropriato di antibiotici nelle infezioni delle alte vie respiratorie in età pediatrica si è dimostrato molto efficace: un intervento multimodale con il coinvolgimento dei pediatri di libera scelta, dei pediatri ospedalieri, dei genitori e dei cittadini ha promosso una significativa riduzione nell'utilizzo di antibiotici in età pediatrica, una maggiore appropriatezza nella scelta dell'antibiotico ove necessario e, di conseguenza, una riduzione delle infezioni antibioticoresistenti.²¹ Il progetto CCM ha rappresentato l'occasione per sperimentare la fattibilità di trasferire i principi indicati dalle linee guida da una regione a un'altra, con risultati promettenti.

È, infine, necessario e urgente armonizzare le metodologie di sorveglianza e monitoraggio di questo fenomeno per metterne in luce differenze e criticità. In ambito ospedaliero, l'indagine di prevalenza del consumo di antibiotici si è dimostrato uno strumento utile per il calcolo di indicatori specifici per la pediatria ospedaliera, la cui implementazione e diffusione richiede sistemi di prescrizione informatizzata. La necessità di metodologie armonizzate emerge anche alla luce della recente evoluzione del sistema di garanzia dei livelli essenziali di assistenza, che include tra le misure da monitorare il consumo di antibiotici a livello territoriale. Da questo punto di vista, il Piano nazionale di contrasto all'AMR, approvato in occasione dell'Intesa Stato-Regioni del 02.11.2017, rappresenterà l'occasione per promuovere politiche omogenee a livello nazionale e regionale.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Landecker H. Antibiotic resistance and the biology of history. *Body Soc* 2016; 22(4):19-52.
2. Standing Medical Advisory Committee. The path of least resistance. Main Report. 1998. Disponibile all'indirizzo: <http://antibiotic-action.com/wp-content/uploads/2011/07/Standing-Medical-Advisory-Committee-The-path-of-least-resistance-1998.pdf>
3. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257(5073):1050-55.
4. World Health Organization. World Health Day – 7 April 2011: Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/world-health-day/2011/en/>
5. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM 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.
6. Allegranzi B, Kilpatrick C, Storr J et al. Global infection prevention and control priorities 2018-22: a call for action. *Lancet Glob Health* 2017;5(12):e1178-80.

INTERVENTI

7. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Report. Annual epidemiological report for 2017. Antimicrobial consumption. Stockholm, ECDC, 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ESAC-NET-reportAER-2017-updated.pdf>
8. Suetens C, Latour K, Kärki T et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill* 2018;23(46):pii:1800516.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. Stockholm, ECDC, 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
10. European Medicine Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016. Trends from 2010 to 2016. Eight ESVAC Report. EMA 2018. Disponibile all'indirizzo: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-30-european-countries-2016-trends-2010-2016-eighth-esvac_en.pdf
11. Ramos-Castañeda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R et al. Mortality due to KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Systematic review and meta-analysis: Mortality due to KPC *Klebsiella pneumoniae* infections. *J Infect* 2018;76(5):438-48.
12. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D 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.
13. Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n.131 tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobicoresistenza" (PNCAR) 2017-2020. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf
14. Istituto Superiore di Sanità. Sistema di sorveglianza nazionale sentinella dell'antibioticoresistenza (AR-ISS). Disponibile all'indirizzo: http://www.epicentro.iss.it/resistenza_antibiotici/aggiornamenti
15. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia 2017. Disponibile all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/rapporto-nazionale-sull%E2%80%99uso-dei-farmaci-italia-2017-0>
16. Di Mario S, Gagliotti C, Moro ML. La faringotonsillite in età pediatrica. Aggiornamento delle linee guida della Regione Emilia-Romagna. *Medico e Bambino* 2015;34(7):442-47.
17. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
18. Di Mario S, Gagliotti C, Buttazzi R et al. Observational pre-post study showed that a quality improvement project reduced paediatric antibiotic prescribing rates in primary care. *Acta Paediatr* 2018;107(10):1805-09.
19. Gagliotti C, Buttazzi R, Ricchizzi E, Moro ML, Di Mario S. Uso di antibiotici e resistenze antimicrobiche in età pediatrica. Rapporto Emilia-Romagna 2017. Bologna, Agenzia Sanitaria e Sociale, 2018. Disponibile all'indirizzo: <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/antibiotici-pediatria-2017>
20. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. WHO 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/>
21. Gagliotti C, Buttazzi R, Di Mario S, Morsillo F, Moro ML. A regionwide intervention to promote appropriate antibiotic use in children reversed trends in erythromycin resistance to *Streptococcus pyogenes*. *Acta Paediatr* 2015;104(9):e422-24.