



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Regione Toscana




L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2023

Documenti
ARS Toscana

maggio
2024

122



**L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA
E L'USO DI ANTIBIOTICI
IN TOSCANA NEL 2023**

Per citare la versione on-line di questo volume:

AA.VV. *L'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana nel 2023*, Forni S, Gemmi F (a cura di), Firenze, Agenzia regionale di sanità della Toscana, 2024, Collana dei Documenti ARS, 122, ISSN on-line 1970-3252.

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Lucia Turco

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

Iscrizione Registro stampa periodica Cancelleria Tribunale di Firenze N. 5498
del 19/06/2006

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2023

A cura di

Silvia Forni¹

Fabrizio Gemmi¹

Autori

Simona Barnini²

Simone Bartolacci¹

Alessandro Bartoloni³

Guglielmo Bonaccorsi⁴

Jacopo Demurtas⁵

Giulia Gemignani²

Cesira Giordano²

Alessandro Leonildi²

Elisabetta Mantegoli⁶

Linda Martorella⁷

Valentina Petrini³

Michele Spinicci³

Lorenzo Stacchini⁷

Mario Tumbarello⁸

Lorenzo Zammarchi³

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

2 Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

3 Università di Firenze, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica; Azienda ospedaliero-universitaria Careggi

4 Università di Firenze, Dipartimento di Scienze della salute

5 Medico di Medicina generale, Azienda USL Toscana Sud-est

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

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

8 Università di Siena, Dipartimento di Biotecnologie mediche; Azienda ospedaliero-universitaria Senese

Ringraziamenti

Rete SMART (Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana)*

Coordinatori aziendali della Rete AID (*Antimicrobial, Infection prevention, and Diagnostic integrated stewardship model*)[^]

* Gian Maria Rossolini (AOU Careggi), Tommaso Giani (AOU Careggi), Maria Grazia Cusi (AOU Senese, SIM sez. Toscana), Stefania Cresti (AOU Senese), Simona Barnini (AOU Pisana), Mauro Pistello (AOU Pisana), Maria Nardone (AUSL Toscana Nord-

ovest), Domenico Salamone (AUSL Toscana Nord-ovest), Patrizia Petricci (AUSL Toscana Nord-ovest), Patrizia Isola (AUSL Toscana Nord-ovest), Loria Bianchi (AUSL Toscana Centro), Tamara Brunelli (AUSL Toscana Centro), Carlotta Dodi (AUSL Toscana Centro), Annunziata Rebuffat (AUSL Toscana Sud-est), Tiziana Batignani (AUSL Toscana Sud-est), Eva Parisio (AUSL Toscana Sud-est), Silvia Valentini (AUSL Toscana Sud-est), Patrizia Pecile (Amcli sez. Toscana), Silvia Forni (ARS Toscana), Simone Bartolacci (ARS Toscana), Rachele Capocchi (ARS Toscana), Fabrizio Gemmi (ARS Toscana), Maico Coltelli (Estar)

- ^ Fabrizio Niccolini (AOU Careggi), Giulia Gemignani (AOU Pisana), Raffaella Olivieri (AOU Senese), Luisa Galli (AOU Meyer), Monica Baroni (Fondazione Monasterio), Anna Patrizia Poli (AUSL Toscana Centro), Paola Vivani (AUSL Toscana Nord-ovest), Silvana Pilia (AUSL Toscana Sud-est)

Layout, editing e impaginazione

Elena Marchini, Caterina Baldocchi, Silvia Fallani, Barbara Meoni

ARSToscana, Direzione, Soluzioni web, data visualization, formazione e documentazione scientifica

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 6
IL DOCUMENTO IN SINTESI	8
PARTE I - LA TOSCANA NEL 2023	
1. PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA IN TOSCANA (Forni S, Bartolacci S, Gemmi F)	18
2. SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI (Mantegoli E, Forni S)	45
3. CONSUMO DI ANTIBIOTICI (Stacchini L, Martorella L, Bonaccorsi G, Forni S)	53
4. APPROPRIATEZZA NELL'USO DEGLI ANTIBIOTICI E CLASSIFICAZIONE AWARE (Stacchini L, Martorella L, Bonaccorsi G, Forni S, Demurtas J, Tumbarello M)	64
PARTE II - NULLA È COSTANTE, SE NON IL CAMBIAMENTO	
1. EPPUR SI MUOVE: LE PERIPEZIE DI UN <i>ACINETOBACTER</i> PISANO (Barnini S, Giordano C, Leonildi A, Gemignani G)	74
2. SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE DA <i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i> (Forni S, Stacchini L, Martorella L, Bartolacci S, Gemmi F)	80
3. ANTIMICROBICO-RESISTENZA E CLIMA: A QUALCUNO PIACE CALDO (Barnini S, Gemmi F)	90
4. CAMBIAMENTI IN ATTO NELLE ARBOVIROSI (Spinicci M, Petrini V, Zammarchi L, Bartoloni A)	100

INTRODUZIONE

Viviamo in un'epoca di cambiamenti accelerati, che interessano ogni aspetto della società e dell'ambiente, dove aumentano anche le variabili in gioco nel complesso ambito della lotta alle infezioni e all'antimicrobico-resistenza su scala mondiale.

Da alcuni anni ci stiamo abituando ad affrontare il tema con la chiave di lettura *one health*, che oggi mostra di essere limitata se riferita alle azioni di contrasto all'AMR in medicina umana, veterinaria e alla contaminazione dell'ambiente. Abbiamo esteso il concetto, definendo come *planetary health* "la salute della civilizzazione umana e lo stato dei sistemi naturali da cui essa dipende"¹.

Nel documento presentato l'anno scorso sono stati affrontati temi quali gli spostamenti delle popolazioni, i viaggi e la loro influenza sulla AMR²; quest'anno cerchiamo di approfondire i legami tra crisi climatica, comportamento dei batteri (con una storia originale) e ampliamento dell'areale dei vettori. Gli effetti negativi del cambiamento climatico sono già evidenti e si prevede un futuro potenzialmente catastrofico per la salute delle popolazioni umane.

I microrganismi giocano bene la loro parte in questa commedia: in miliardi di giri intorno al sole, si sono evoluti affrontando minacce chimiche, fisiche e biologiche, impiegando strategie di grande efficienza (riuso di geni e molecole sviluppate a fronte di pericoli diversi), solidarietà (scambiandosi informazioni genetiche), versatilità (comunicando tramite batteriofagi e pili sessuali), adattabilità (modificando opportunamente forme e ritmi riproduttivi). Le società più complesse in genere rispondono aumentando in complessità e così facendo si ottengono successi limitati e di poca durata.

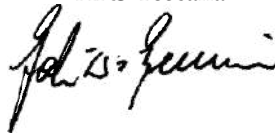
Solo attraverso la cooperazione internazionale, l'investimento nella ricerca e l'adozione di politiche responsabili possiamo sperare di contenere la minaccia della resistenza agli antimicrobici e garantire un futuro più sicuro per tutti. Molto resterebbe da dire sul tema dell'uguaglianza sociale che, unica, se perseguita, potrebbe annullare i reattori di sviluppo dell'AMR.

1 Whitmee S, Haines A, Beyrer C, Boltz F, Capon AG, de Souza Dias BF, Ezeh A, Frumkin H, Gong P, Head P, Horton R, Mace GM, Marten R, Myers SS, Nishtar S, Osofsky SA, Pattanayak SK, Pongsiri MJ, Romanelli C, Soucat A, Vega J, Yach D. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health. Lancet. 2015 Nov 14;386(10007):1973-2028.

2 L'Antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana nel 2022. Collana Documenti ARS Toscana, 121, giugno 2023 <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/4945-antibiotico-resistenza-uso-antibiotici-in-toscana-2022-documento-ars-121.html>

In mezzo a tutta questa complessità, per il singolo professionista sanitario è lecito chiedersi “che posso farci io?”. La responsabilità nel prescrivere antibiotici e nel controllare le fonti infettive si estende oltre la cura del singolo paziente fino alle più ampie implicazioni sulla salute pubblica. Seguendo i principi di gestione antimicrobica, come l’educazione del paziente, la prescrizione appropriata di antibiotici, la scelta dell’antibiotico a spettro ristretto e la prevenzione delle infezioni, è possibile mitigare l’impatto dell’AMR nella pratica e preservare l’efficacia degli antibiotici per le generazioni future.

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



IL DOCUMENTO IN SINTESI

PARTE I - LA TOSCANA NEL 2023

I PROFILI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA

La rete SMART (Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana) dei laboratori di Microbiologia clinica della regione ha raccolto 8.888 emocolture e 99.429 urinocolture nel 2023: rispetto al 2022 le emocolture positive sono diminuite del 6,1%, mentre le urinocolture sono aumentate del 13,9%.

Nelle **emocolture**, nel 35,6% dei casi è stato isolato un batterio Gram positivo, nel 55,1% un Gram negativo e nel 9,3% una *Candida*.

Escherichia coli risulta la specie più frequente (29% dei casi): gli isolamenti di questa specie sono stabili dal 2022, quando risultavano in aumento rispetto agli anni precedenti. Sono stabili gli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter spp*, mentre sono diminuiti quelli di *Staphylococcus aureus*, degli enterococchi, di *Pseudomonas aeruginosa* e di *Candida spp*.

Streptococcus pneumoniae, anche se con numeri bassi, è in aumento: si era registrata una riduzione degli isolamenti in emocoltura nel 2020 e nel 2021 rispetto agli anni precedenti, probabilmente come effetto indiretto delle misure di contenimento del contagio attuate in corso di pandemia, ma dal 2022 si rileva un aumento di frequenza.

Nelle **urinocolture** le specie isolate più frequentemente sono *E. coli* (50,9%), *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Ps. aeruginosa*.

Continua il trend di diminuzione della **meticillino-resistenza** in *Staphylococcus aureus* (MRSA) iniziato nel 2015; la percentuale attuale è 18% contro il 30 % dell'Italia nel suo insieme (ultimo dato disponibile, 2022). Lo 0,1% degli isolati di *S. aureus* in Toscana risultano resistenti alla **vancomicina**.

Restando nei Gram positivi, la resistenza alla **vancomicina** in *Enterococcus faecium* (VRE) è presente nel 29,2% dei casi ed è stabile dal 2022, mentre risulta in notevole aumento sugli anni precedenti (16% nel 2021). In Italia la percentuale di VRE nel 2022 era 30,7% con un trend in aumento.

Dal 2015 al 2022, in Italia la percentuale di isolati di *Streptococcus pneumoniae* resistenti alla **penicillina** (12%) e all'**eritromicina** (25%), sono rimaste stabili. In Toscana (2023) risulta resistente alla penicillina nel 9% dei casi, in diminuzione negli ultimi tre anni, e all'eritromicina nel 22%.

Tra i Gram negativi, la percentuale di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai **carbapenemi** è inferiore alla media nazionale (24,7% nel 2022, trend in calo dal 2016) con un andamento in diminuzione dal 2017 al 2023 (19,9%).

La resistenza alle **cefalosporine di III generazione** (62,2% nel 2023) mostra un trend in aumento dal 2020.

Per *Escherichia coli* la resistenza ai **fluorochinoloni** in Toscana continua a essere presente nel 32,5% delle emocolture e nel 25,5% delle urino-colture nel 2023, con un trend in diminuzione (45,8% nel 2019); anche per l'Italia il trend appare in riduzione dal 2017 (nel 2022 il dato era 31,6%). Tuttavia, la percentuale di *E. coli* multiresistente (**MDR**) nelle emocolture mostra trend in diminuzione in Toscana (7,7% nel 2023; era 11,2% nel 2021), dato sostanzialmente in linea con quello nazionale.

In *Pseudomonas aeruginosa* la resistenza ai **carbapenemi** risulta più elevata in Toscana nel 2023 (15,8%) rispetto agli anni precedenti (13,1% nel 2021, 6,1% nel 2020). Questo dato è sostanzialmente in linea con il valore nazionale del 2022 (16,4% con trend in crescita). La multiresistenza (**MDR**) in Toscana è rilevata nell'8,4% dei casi, sostanzialmente stabile, il dato è inferiore a quello nazionale del 2022 (12,5%).

Acinetobacter mostra percentuali di resistenza ai **carbapenemi** inferiori a quelle nazionali (88,5% nel 2022): in Toscana è presente nel 63,6% dei casi nel 2023, in riduzione rispetto agli anni precedenti.

Nel 14% dei casi le *Candida* isolate in Toscana risultano resistenti al fluconazolo nel 21,5%, nel 13,2% al voriconazolo, nello 0,3% a caspofungina, 0,1% a micafungina, 1,6% a amfotericina B e 1% ad anidulafungina.

SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI (CRE)

In Toscana nel 2023 sono stati segnalati 296 casi di batteriemia da CRE, con un'incidenza pari a 8,1 casi ogni 100.000 residenti, in aumento rispetto all'anno precedente (nel 2022 il tasso era stato 6,5 per 100.000). Per l'Italia, complessivamente, nel 2022 il tasso era 4,3 su 100.000 residenti (valore standardizzato per sesso ed età).

La distribuzione non è omogenea nella nostra regione, nel 2023 si registra un'incidenza di 9,5 su 100.000 residenti per l'Area vasta Nord-ovest (trend in diminuzione: 10,6/100.000 nel 2022; 13/100.000 nel 2021), di 8,1 (in aumento: 5,2 nel 2022; 4,7 nel 2021) e 5,8 (in aumento: 2,8 nel 2022; 2,3 nel 2021), rispettivamente, nelle Aree vaste Centro e Sud-est. La grande maggioranza delle batteriemie CRE è causata da *K. pneumoniae* (97,6%) e solo 6 casi da *E. coli*.

Il 67% dei casi segnalati è per pazienti di sesso maschile, l'età mediana è 75,5 anni.

Il 65,8% dei casi era stato ospedalizzato nell'anno precedente ed il 92,5% era stato sottoposto a terapia antibiotica nei sei mesi precedenti. Inoltre, nei 6 mesi precedenti l'isolamento:

- il 63% aveva avuto necessità di un catetere venoso centrale e il 75,6% di uno urinario;
- il 44,2% era passato da una terapia intensiva o era stato sottoposto a ventilazione (42,5%);
- il 31,1% aveva subito un intervento chirurgico.

Nel 92% dei casi è stato identificato il tipo di carbapenemasi (l'enzima è stato caratterizzato mediante test genotipico, da solo o in associazione con il fenotipo):

- nel 37,3% dei casi si tratta di metallo beta-lattamasi, principalmente di tipo New-Delhi (NDM), da sola o in combinazione con un secondo enzima;
- nel 65,7% carbapenemasi di tipo KPC;
- sono stati identificati 4 ceppi produttori di OXA-48;
- nel 4% degli isolati è stata riportata la presenza contemporanea di due diverse carbapenemasi.

Nel 64,7% dei casi degli ospedali della AUSL Nord-ovest e nel 71% dei casi dell'AOU Pisana è prodotta una NDM; nelle altre Aree vaste sono più frequenti le KPC (90,8% AUSL Toscana Centro; 98,2% AOU Careggi; 80% AUSL Sud-est; 61,1% AOU Senese).

A livello nazionale, la carbapenemasi di tipo NDM è stata individuata in 13 regioni.

IL CONSUMO DI ANTIBIOTICI E L'APPROPRIATEZZA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE AWARE

Prima della pandemia, in Toscana il consumo di antibiotici mostrava un andamento in diminuzione, soprattutto a livello territoriale (15,1 DDD*1000 abitanti/die nel 2019), mentre la componente ospedaliera risultava sostanzialmente stabile (1,6 DDD*1000 abitanti/die nel 2019).

Nei due anni pandemici 2020 e 2021 si è osservato un forte calo nei consumi, più netto in ambito territoriale (11,2 nel 2020; 10,4 nel 2021) ma presente anche in ospedale (1,4 nel 2020 e 2021).

Nel 2022, il consumo di antibiotici sistemici è tornato a crescere (14,7 DDD*1000 abitanti/die; 13,2 a domicilio e 1,5 in ospedale), e il 2023 ha mostrato un incremento territoriale (14,4 DDD*1000 abitanti/die) e una diminuzione a livello ospedaliero (1,3: il valore più basso da quando l'indicatore viene monitorato) con un consumo totale di 15,8 DDD*1000 abitanti/die.

Dal 2017, nell'**uso domiciliare** degli antibiotici, il rapporto tra molecole ad ampio spettro e quelle a spettro ristretto è andato riducendosi, per l'aumento percentuale della quota di farmaci a spettro ristretto, testimoniando un miglioramento della qualità delle prescrizioni (valore di 6,1 nel 2023 - era 13,1 nel 2015; la media europea del 2022 era 4). Inoltre, dal 2017 si è assistito ad un incremento del rapporto tra

consumo di amoxicillina e amoxicillina con acido clavulanico (33,5% nel 2023), anche se il dato permane molto lontano dalle raccomandazioni internazionali, che suggeriscono una percentuale dell'80% per l'amoxicillina da sola.

Nel 2017 l'Organizzazione mondiale della sanità ha adottato la classificazione **AWaRe** (*Access, Watch, Reserve*) per migliorare il consumo di antibiotici a livello locale, nazionale e globale. Gli antibiotici vengono suddivisi in tre gruppi principali, *Access*, *Watch* e *Reserve* valutando le linee guida per il trattamento delle malattie infettive più frequenti e l'impatto potenziale delle singole molecole e delle relative classi di appartenenza sullo sviluppo della resistenza.

L'utilizzo di antibiotici **Access** è aumentato progressivamente su base regionale, passando dal 47,1% (2017) al 52,1% (2022). In nessuna delle tre AUSL si raggiunge il livello consigliato a livello europeo di consumo di antibiotici del gruppo *Access*, cioè il 65%.

A **livello ospedaliero** i dati della Toscana mostrano che le classi di antibiotici più utilizzate nel 2023 sono state le penicilline in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi (20,9 DDD*100 gg di degenza), cefalosporine di III generazione (13,4 DDD*100 gg di degenza) e i macrolidi (6,7 DDD*100 gg di degenza).

Tra il 2017 e il 2023, sebbene ci sia stata una riduzione importante nel consumo totale degli antibiotici, si rileva un trend in diminuzione nel consumo di molecole **Watch** (57,7% nel 2023) e in aumento di **Access** (33,7% nel 2023). Inoltre, il consumo gli antibiotici del gruppo **Reserve** è aumentato progressivamente tra il 2015 e il 2023 (8,6%).

Il principio attivo più prescritto in ambito ospedaliero è il ceftriaxone, cefalosporina di III generazione in classe *Watch* che da sola rappresenta il 16,5% di tutti gli antibiotici erogati in ospedale.

PARTE II - NULLA È COSTANTE, SE NON IL CAMBIAMENTO

Acinetobacter identifica un genere di batteri Gram negativi presenti nell'acqua e nel suolo. È anche un commensale, ospite transitorio della cute, della faringe e delle vie respiratorie, e può causare infezioni opportunistiche, caratterizzate da livelli di letalità elevata e frequente causa di preoccupazione tra i sanitari per la tendenza a sviluppare focolai nosocomiali.

Le caratteristiche di virulenza di *A. baumannii* sono direttamente legate alla motilità, e lui (lungi dallo starsene immobile, come farebbe supporre il nome del genere) dispone di due diversi meccanismi di movimento: la motilità per contrazione è un movimento coordinato causato dall'estensione, dall'attaccamento e dalla retrazione dei pili coinvolti nell'adesione superficiale e nella formazione del biofilm, mentre la motilità associata alla superficie è un tipo di movimento che non necessita di appendici ed è probabilmente guidato dal rilascio di molecole polimeriche extracellulari. Pare che *A. baumannii* aderisca alle superfici quando i nutrienti scarseggiano: un ambiente pulito ma non disinfettato a sufficienza è l'ideale per accogliere questi microrganismi.

Nel capitolo dedicato a questa specie, è descritta una forma osservata presso l'AOU Pisana, con fenotipo caratterizzato da colonie di colore insolitamente scuro, per la produzione di pigmento melaninico. Il fenotipo pigmentato è ritenuto molto raro e sembra indurre nel batterio una minore suscettibilità sia verso le difese dell'ospite che verso gli insulti ambientali. Un aumento della resistenza ai raggi UV è stata descritta in un ceppo isolato da un paziente in Terapia intensiva in Cina, mentre comportamenti epidemici da parte di *A. baumannii* pigmentato sono stati osservati solo a Boa Vista, in Brasile, in dodici pazienti.

Nell'osservazione dell'AOU Pisana non sono emerse differenze significative nella mortalità a 30 giorni e nel numero di eventi di sepsi o shock settico nei pazienti con infezione da *A. baumannii* pigmentato o non pigmentato, né risulta significativa l'apparente predilezione dei ceppi pigmentati per le infezioni respiratorie. Da notare, con il progredire verso la stagione più fredda, la diminuzione dei ceppi non pigmentati.

La pigmentazione è protettiva: nel test di microdiluizione, la concentrazione minima di perossido di idrogeno che ha inibito la crescita del ceppo scuro è stata dello 0,04%, mentre i ceppi chiari sono stati inibiti allo 0,00015%. Queste dosi sono ampiamente inferiori alla diluizione all'1% usata nella disinfezione degli ambienti ospedalieri, tuttavia è stato osservato che i batteri pigmentati sono comparsi nel semestre in cui la disinfezione è effettuata proprio con il perossido di idrogeno, che viene alternato al cloro.

Clostridioides difficile è un Gram positivo, anaerobio obbligato, sporigeno, che può fare parte del microbiota intestinale degli adulti sani tra il 3% e il 15%.

Di *C. difficile* esistono sia ceppi tossigeni sia non tossigeni, ma solo i tossigeni sono patogeni per gli esseri umani. Il quadro clinico (*C. difficile infections* - CDI) può variare da diarrea febbrile lieve, a forme con diarrea grave, alla colite pseudo-membranosa, fino al megacolon tossico e sepsi che possono rivelarsi fatali.

Nel periodo considerato (gennaio-ottobre 2023) si sono registrati 1.270 casi di CDI su una popolazione di 2.525.816 residenti nelle province incluse (Arezzo, Firenze, Grosseto, Lucca e Pisa). Il 74% dei casi con CDI sono ricoverati in ospedale. L'incidenza di CDI nella popolazione Toscana si è attestata a 50,3 casi per 100.000 residenti. Nei maschi l'incidenza è risultata 49,4 per 100.000 residenti e nelle femmine 51,3 casi per 100.000. L'incidenza cresce con l'aumentare dell'età: la classe d'età maggiormente colpita è quella over 74. Complessivamente, i casi ricorrenti sono stati il 12% di tutte le CDI. L'incidenza in ospedale è stata di 5,6 casi per 10.000 giornate di degenza; di queste, quelle acquisite in ospedale sono 4,3 per 10.000 giornate di degenza.

L'antimicrobico-resistenza (AMR) e i cambiamenti climatici sono assurti a rappresentare i rischi principali per la salute, a livello globale. Si valuta che oltre la metà delle patologie infettive umane a diffusione mondiale possano essere aggravate dai cambiamenti climatici. Questi possono avvicinare gli agenti patogeni alle persone: il riscaldamento e i cambiamenti delle precipitazioni, ad esempio, sono associati all'espansione di vettori come zanzare, zecche, pulci, uccelli e diversi mammiferi implicati in epidemie.

Le modificazioni climatiche possono anche agire avvicinando le persone agli agenti patogeni. Le ondate di caldo, ad esempio, aumentano le attività legate all'acqua; gli eventi meteorici estremi portano a inondazioni, spostamenti di popolazione e sovraffollamento, che è associato all'aumento dei tassi di infezione; le inondazioni inoltre possono provocare la diffusione di infezioni trasmesse dall'acqua a causa dello straripamento del sistema fognario o della contaminazione da parte del bestiame; gli inquinanti inducono l'espressione di geni di resistenza agli antibiotici e la mutagenesi batterica.

Infine, il riscaldamento può favorire aspetti riproduttivi dei patogeni e una maggiore virulenza, oltre a aumentare la suscettibilità umana alle malattie infettive.

L'innalzamento delle temperature, oltre all'aumento dei tassi di crescita batterica determina una maggiore efficienza del trasferimento genico orizzontale, strettamente collegato alla diffusione della resistenza antimicrobica.

Un'indagine condotta negli Stati Uniti ha rilevato che a un incremento di 10°C nella media delle temperature minime corrisponde un aumento dell'AMR del 4,2% in *E. coli*, del 2,2% in *K. pneumoniae* e del 2,7% in *S. aureus*. Questi dati sono confermati in uno studio successivo condotto in Europa: la differenza geografica della

temperatura in Europa spiega almeno parte delle differenze nei tassi di resistenza ai carbapenemi in *K. pneumoniae*, alla meticillina in *S. aureus* e MDR *E. coli*. La probabilità di rilevare resistenza ai carbapenemi in *Acinetobacter* diminuisce, sempre in Europa, all'aumentare della distanza dall'equatore, in misura del del 7% per ogni grado di latitudine.

In condizioni sperimentali è stato osservato che la temperatura è uno dei più potenti modificatori del ritmo di crescita batterica e può portare sia ad aumento della trasmissione di stipti resistenti tra uomini e animali, che all'aumento della crescita batterica nel suolo con trasmissione di AMR da cibo e fonti ambientali.

Sebbene gli **arbovirus** non siano direttamente causa della resistenza antimicrobica, la loro diffusione, legata ai cambiamenti climatici, può portare a un uso maggiore e spesso inappropriato di antibiotici, oltre a creare condizioni favorevoli allo sviluppo e alla diffusione di batteri resistenti. Affrontare queste sfide richiede sforzi coordinati nella sanità pubblica, tra cui migliori capacità diagnostiche, solide pratiche di controllo delle infezioni e programmi completi di gestione antimicrobica. Le arbovirosi sono un ampio gruppo di malattie infettive di origine zoonotica trasmesse all'uomo attraverso morso o puntura di artropodi vettori, come per esempio zanzare, zecche e flebotomi. In Italia, gli arbovirus possono essere causa di infezioni sia importate sia autoctone e possono causare malattie con presentazioni cliniche diverse. Le arbovirosi soggette a sorveglianza speciale in Italia includono le infezioni da virus Dengue, Chikungunya, Zika, West Nile, Usutu, l'encefalite da zecche (*Tick-Borne Encephalitis* - TBE) e le infezioni neuroinvasive da virus Toscana.

Lo scorso anno sono stati documentati contemporaneamente diversi episodi di trasmissione autoctona di **Dengue** in tre paesi membri dell'Unione Europea con oltre 100 casi segnalati di infezione umana: in Francia (43 casi), Spagna (3 casi) e Italia (82 casi in almeno 4 *cluster* non correlati tra loro). Fattori associati alla diffusione della Dengue sono il cambiamento nella distribuzione dei vettori (*A. aegypti* e *A. albopictus*), soprattutto in paesi precedentemente "naive" per Dengue; gli effetti dei fenomeni climatici causati da El Niño nel 2023; il cambiamento climatico con aumento delle temperature, delle precipitazioni e dei livelli di umidità; l'indebolimento dei sistemi sanitari a causa della pandemia COVID-19; crisi umanitarie e movimenti di popolazione.

Dalla fine del 2013 l'epidemiologia mondiale dell'infezione da virus **Chikungunya** ha subito una trasformazione radicale in seguito alla diffusione epidemica nei Caraibi e in ampie regioni delle Americhe, con milioni di casi registrati negli anni successivi. In Italia, due focolai epidemici, responsabili di centinaia di casi autoctoni si sono verificati a distanza di 10 anni nelle estati 2007 e 2017, rispettivamente in Emilia-Romagna e tra Lazio e Calabria. Negli ultimi anni i casi di importazione sono stati

in numero abbastanza contenuto: 25 nel 2019, 6 nel 2020, nessuno nel 2021-2022, 8 nel 2023. Dall'inizio del 2024 sono stati confermati 3 casi di Chikungunya tutti associati a viaggi all'estero.

Le infezioni da **virus Toscana, West Nile, Usutu** e da virus dell'encefalite da zecche (**TBE**) sono invece endemiche in Italia, provocando ogni anno, soprattutto durante la stagione calda, un certo numero di sindromi febbrili, quadri di meningite asettica, e, in alcuni casi, meningoencefalite e paralisi flaccida.



PARTE I

LA TOSCANA NEL 2023



CAPITOLO 1

PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA IN TOSCANA

1. PROFILI DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA IN TOSCANA

In Toscana, già dal 2022 le attività sanitarie sono tornate a livelli di erogazione uguali o superiori al 2019. Le emocolture positive per isolamento dei microrganismi sottoposti a monitoraggio della rete di Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana (SMART) nel 2023 risultano diminuite del 6,4%. Sono sorvegliati i principali batteri e miceti patogeni rilevanti dal punto di vista clinico ed epidemiologico, compresi quelli monitorati a livello nazionale, nel sistema di sorveglianza AR-ISS dell'Istituto superiore di sanità [1], ed europeo, nell'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) [2].

Tabella 1.1
Microrganismi monitorati dalla rete SMART

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

Nota: * indica le specie monitorate dalle reti di sorveglianza AR-ISS e EARS-Net.

In questo capitolo presentiamo l'andamento del numero di isolati da sangue e da urine e delle percentuali di resistenza agli antimicrobici nella nostra regione.

La rete SMART nel 2023 ha raccolto 8.888 emocolture positive (isolati, esclusi i duplicati) e 99.429 urinocolture.

Tabella 1.2
Urinocolture e emocolture, numero di pazienti, episodi e isolati (esclusi i duplicati) - Toscana 2023 - Fonte: SMART

	Pazienti	Isolati
Urinocolture	84.253	99.429
Emocolture	8.488	8.888

Rispetto al 2022, sono diminuite le emocolture positive (erano 7.499 nel 2020; 8.219 nel 2021, 9.465 nel 2022), mentre mantengono un andamento in aumento le urinocolture (58.746 nel 2020; 75.877 nel 2021, 87.241 nel 2022)¹.

Tutti i profili di antibiotico-resistenza delle specie monitorate per la Toscana, con trend temporale e dettaglio per Zona-distretto sono disponibili per la consultazione cliccando su "**Infezioni Obiettivo Zero**" (IOZ) dalla pagina delle banche dati del sito web ARS Toscana: <https://bit.ly/3K2CdvH>

¹ La raccolta comprende tutte le urinocolture eseguite dai laboratori della rete SMART, per pazienti ricoverati e per utenti esterni.

EMOCOLTURE

Nel 2023, gli isolamenti dal sangue di microrganismi oggetto di monitoraggio della rete SMART sono stati 8.888; sono diminuiti del 6,4% rispetto al 2022, mentre superano il 2021 del 7,6%.

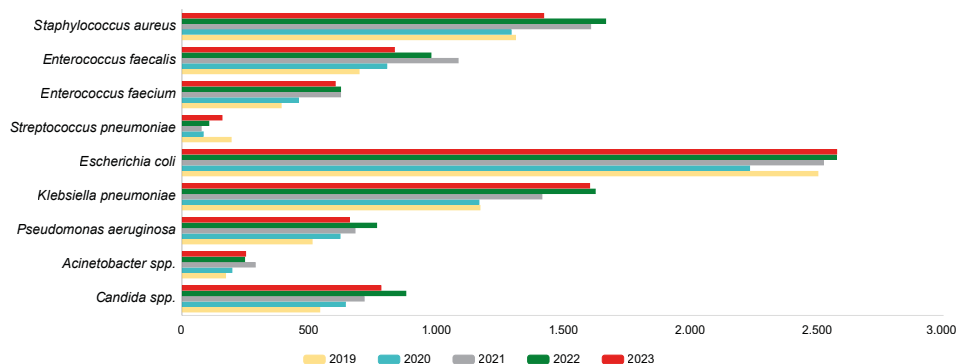
Nel 35,6% dei casi è stato isolato un Gram positivo, nel 57,2% un Gram negativo e nell'8,8% una *Candida*.

Tabella 1.3
Emocolture, numerosità delle specie sorvegliate - Toscana 2019-2023 - Fonte: ARS - SMART

	2023		2022		2021		2020		2019		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Gram positivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.423	16,0%	1.667	17,6%	1572	18,3%	1295	17%	1312	18%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	835	9,4%	979	10,3%	917	10,7%	805	11%	696	9%
	<i>Enterococcus faecium</i>	602	6,8%	623	6,6%	560	6,5%	457	6%	389	5%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	156	1,8%	104	1,1%	72	0,8%	82	1%	192	3%
Gram negativi	<i>Escherichia coli</i>	2.578	29,0%	2.576	27,2%	2450	28,5%	2234	30%	2503	33%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.605	18,0%	1.627	17,2%	1389	16,1%	1168	16%	1172	16%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	658	7,4%	765	8,1%	663	7,7%	621	8%	511	7%
	<i>Acinetobacter spp.</i>	249	2,8%	245	2,6%	281	3,3%	195	3%	170	2%
Miceti	<i>Candida spp.</i>	782	8,8%	880	9,3%	700	8,1%	642	8,6%	541	7%
Totale		8.888		9.466		8.604		7.499		7.486	

Figura 1.1
Andamento degli isolati da emocoltura - Toscana 2019-2023 - Fonte: ARS - SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2023 - Totale - Emocolture
Fonte: ARS - Rete SMART



Escherichia coli è risultata la specie più frequente, con il 29% degli isolamenti: il numero di isolati di questa specie è simile al 2022 e in aumento sugli anni precedenti.

Sono stabili gli isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter spp*, mentre sono diminuiti quelli di *Staphylococcus aureus*, degli enterococchi, di *Pseudomonas aeruginosa* e di *Candida spp*.

Questi andamenti non si spiegano facilmente: il ritorno a livelli simili a quelli pre pandemici delle batteriemie da *Streptococcus pneumoniae* potrebbe essere attribuibile al venir meno delle misure di contenimento delle infezioni respiratorie attivate in corso di pandemia [3], mentre sono necessarie ulteriori osservazioni per riferire la generale riduzione dei casi da patogeni intestinali a un possibile miglioramento delle procedure di *infection control* a livello ospedaliero.

Figura 1.2
Emocolture, andamento degli isolati di Gram positivi - Toscana 2018-2023 - Fonte: ARS - SMART

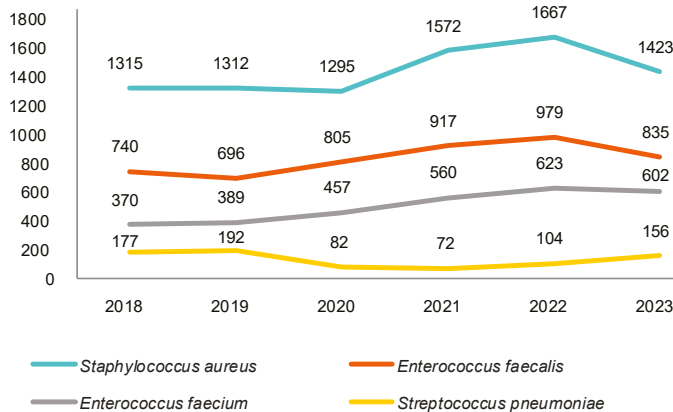
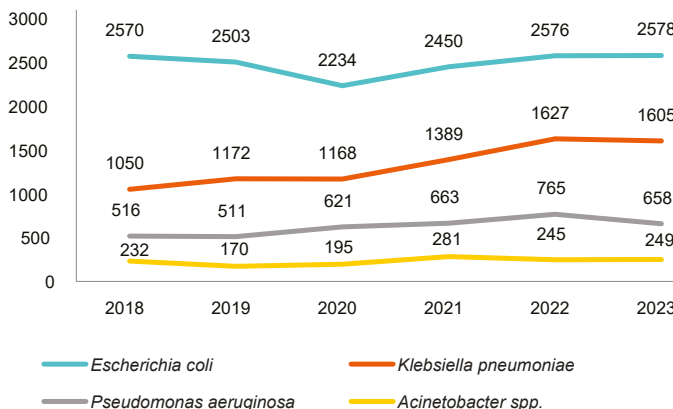


Figura 1.3
Emocolture, andamento degli isolati di Gram negativi - Toscana 2018-2022 - Fonte: ARS - SMART



La tabella seguente mostra la frequenza delle varie specie come tasso su 100mila abitanti.

Tabella 1.4
Emocolture, numerosità e tassi (su 100.000 abitanti) delle specie sorvegliate - Toscana 2023
Fonte: ARS - SMART

Specie	2023		2022		
	N	Tasso/100.000	N	Tasso/100.000	
Gram positivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.423	38,9	1.667	45,5
	<i>Enterococcus faecalis</i>	835	22,8	979	26,7
	<i>Enterococcus faecium</i>	602	16,4	623	17,0
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	156	4,3	104	2,8
Gram negativi	<i>Escherichia coli</i>	2.578	70,4	2.576	70,3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.605	43,8	1.627	44,4
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	658	18,0	765	20,9
	<i>Acinetobacter spp</i>	249	6,8	245	6,7
Miceti	<i>Candida spp</i>	782	21,4	880	24,0

Tra le candidi, che mostrano complessivamente una diminuzione rispetto al 2022, *Candida albicans* rappresenta il 42,1% della casistica, seguita da *C. parapsilosis* (37,9%); nel marzo 2023 si è registrato un primo caso di candidemia da *C. auris* in Toscana [4].

Figura 1.4
Emocolture, andamento degli isolati di *Candida* - Toscana 2018-2023 - Fonte: ARS - SMART

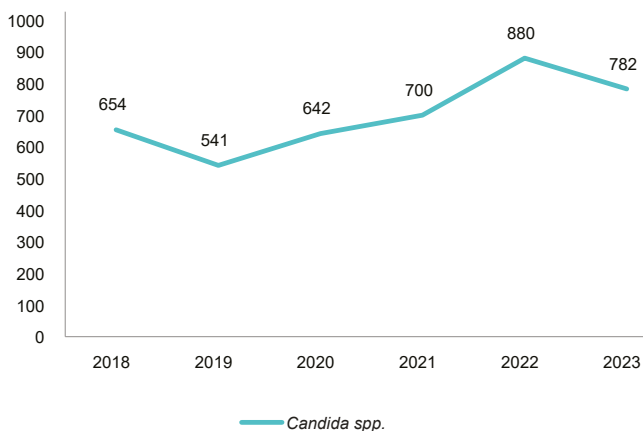


Tabella 1.5
Candidemie - Toscana, anni 2020-2023 - Fonte: ARS - SMART

	2020		2021		2022		2023	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Candida albicans</i>	326	51%	372	53,1%	401	45,6%	326	41,7
<i>Candida parapsilosis</i>	189	29%	187	26,7%	295	33,5%	302	38,6
<i>Candida glabrata</i>	58	9%	72	10,3%	102	11,6%	67	8,6
<i>Candida tropicalis</i>	42	7%	33	4,7%	51	5,8%	43	5,5
<i>Candida krusei</i>	13	2%	19	2,7%	15	1,7%	12	1,5
<i>Candida auris</i>	0		0		0		1	0,1
Altre specie	14	2%	17	2,4%	16	1,8%	31	4,0
Totale	642		700		880		782	

Le emocolture con isolati polimicrobici costituiscono il 13,3% del totale. La frequenza risulta minore per *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Escherichia coli*, mentre è più alta negli enterococchi, in *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Candida*.

Tabella 1.6
Emocolture, isolati polimicrobici - Toscana 2023 - Fonte: ARS - SMART

Tipo	Isolati non ripetuti	Monomicrobici	Polimicrobici	% polimicrobici
Gram positivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.323	100	7
	<i>Enterococcus faecalis</i>	604	231	27,7
	<i>Enterococcus faecium</i>	440	162	26,9
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	152	4	2,6
Gram negativi	<i>Escherichia coli</i>	2.372	206	8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.398	207	12,9
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	538	120	18,2
	<i>Acinetobacter sp.</i>	194	55	22,1
Miceti	<i>Candida spp.</i>	666	116	14,8
Totale		7.687	1.201	13,5

URINOCOLTURE

Nelle urinocolture, le specie isolate più frequentemente sono *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Tutti i laboratori della rete SMART operano in ambito ospedaliero, pertanto la casistica microbiologica esaminata riguarda sia pazienti ricoverati che utenti domiciliari: questo ha evidenti ripercussioni sulla frequenza delle varie specie microbiche.

E. coli da sola rappresenta il 50,9% degli isolati; complessivamente, le specie Gram negative rappresentano l'85% della casistica.

Tabella 1.7

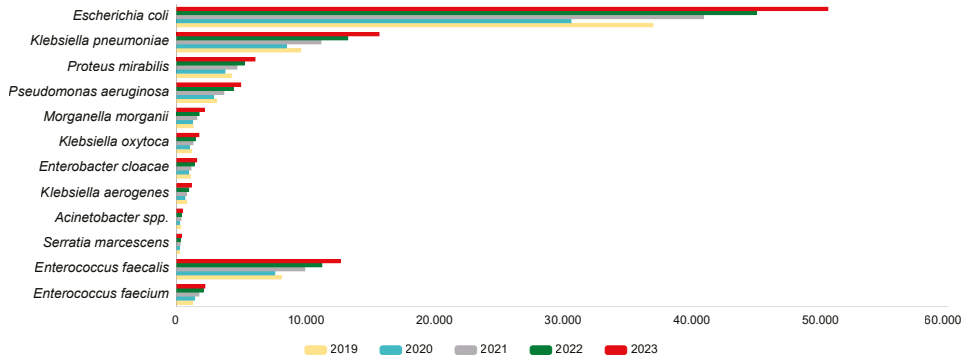
Urinocolture, numerosità delle specie sorvegliate - Toscana 2019-2023 - Fonte: ARS - SMART

	2023		2022		2021		2020		2019	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Escherichia coli</i>	50.592	50,9	45.022	51,6	40.899	54%	30.624	52%	36.991	54%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15.703	15,8	13.274	15,2	11.189	15%	8.504	14%	9.623	14%
<i>Proteus mirabilis</i>	6.068	6,1	5.236	6	4.665	6%	3.732	6%	4.256	6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.951	5,0	4.399	5	3.644	5%	2.827	5%	3.073	5%
<i>Morganella morganii</i>	2.136	2,1	1.720	2	1.545	2%	1.215	2%	1.256	2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1.703	1,7	1.421	1,6	1.241	2%	954	2%	1.140	2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1.530	1,5	1.339	1,5	1.092	1%	906	2%	1.043	2%
<i>Klebsiella aerogenes</i> (*)	1.113	1,1	910	1	752	1%	620	1%	760	1%
<i>Acinetobacter spp.</i>	415	0,4	352	0,4	308	0,4%	197	0%	284	<1%
<i>Serratia marcescens</i>	346	0,3	269	0,3	247	0,3%	188	0%	191	<1%
<i>Enterococcus faecalis</i>	12.686	12,8	11.258	12,9	8.773	12%	7.605	13%	8.105	12%
<i>Enterococcus faecium</i>	2.172	2,2	2.041	2,3	1.522	2%	1.374	2,3%	1.226	2,0%
Totale	99.429		87.241		75.877		58.746		67.948	

Nota *: in precedenza denominata *Enterobacter aerogenes*.

Figura 1.5
Andamento degli isolati da urinocoltura - Toscana 2019-2023 - Fonte: ARS - SMART

Rapporto (x 100) - Anno 2023 - Totale - Urinocolture
 Fonte: ARS - Rete SMART



PROFILI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA

I paragrafi seguenti mostrano l'andamento dei profili di antibiotico-resistenza, ottenuti dalla raccolta dati della rete SMART, a cui partecipano tutti i 13 laboratori di Microbiologia clinica del Servizio sanitario regionale, aggiornati al 2023; al momento della pubblicazione, i confronti con il resto d'Italia e con gli altri Paesi dell'Unione europea sono possibili fino al 2022, e si riferiscono al monitoraggio effettuato dal sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza dell'Istituto superiore di sanità (AR-ISS) e al *Surveillance Atlas of Infectious Diseases* dello European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [5 e 6].

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

ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Staphylococcus aureus è un cocco Gram positivo. Tipicamente è agente eziologico di infezioni cutanee, ascessi, osteomieliti, polmoniti, endocarditi, artriti settiche e sepsi, oltre a causare patologie correlate alla produzione di esotossine. È una frequente causa di Infezioni correlate all'assistenza (ICA), specialmente in soggetti con impianti protesici. Nel 2023, in Toscana, lo stafilococco è stato isolato in 1.423 emocolture (tasso di 38,9 /100.000 abitanti), con una riduzione marcata rispetto al 2022 (-242 casi; -17%).

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

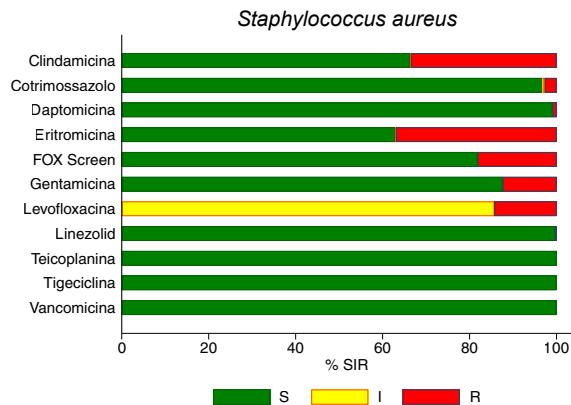
La percentuale di MRSA nell'Unione europea è altamente variabile, da valori tra 1,1 e 2% di Norvegia, Svezia, Danimarca e Olanda, a percentuali superiori al 25% in Portogallo (25%), Spagna (25,8%), Italia (29,9%), Croazia (31,1%), Romania (38,9%), Grecia (39%) e Cipro (50,8%) nel 2022. In Italia l'andamento è in diminuzione dal 2000 (44,3%) al 2022.

In Toscana, nel 2023 la percentuale di MRSA² è del 18%, sensibilmente inferiore rispetto all'Italia nel suo insieme, con una netta riduzione dal 2017 (31%).

La resistenza alla vancomicina è 0,1% dei casi, alla teicoplanina 2%.

Come per gli anni precedenti, la resistenza all'eritromicina si è stabilizzata al valore del 36%.

Figura 1.6
Profilo di resistenza di *Staphylococcus aureus* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS SMART



² Nel profilo di antibiotico-resistenza di *S. aureus*, FOX screen indica la ricerca di resistenza alla meticillina (MRSA) provocata dal gene mecA. ECDC, Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2022. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) surveillance data for 2021.*

ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

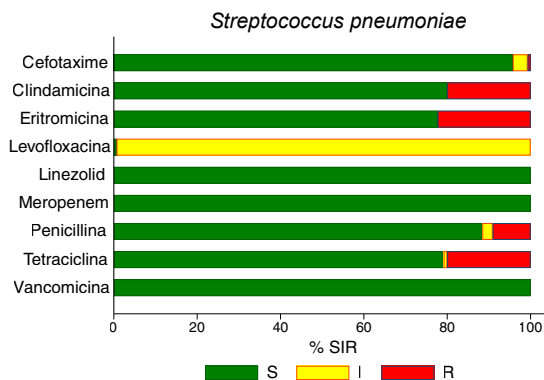
Lo pneumococco è un cocco Gram positivo. È il più frequente agente eziologico di polmoniti batteriche contratte in comunità, e di altre malattie non invasive (otite media acuta, bronchite, congiuntivite, sinusite), ma può causare infezioni invasive come sepsi, meningite, endocardite, osteomielite, peritonite, principalmente in soggetti immunodepressi, splenectomizzati, trattati con corticosteroidi e anziani. Nel 2023, in Toscana, lo pneumococco è stato isolato in 156 emocolture (tasso 4,3/100.000 ab.), con un incremento del 50% rispetto al 2022 (104 casi; 2,8/100.000). Dopo una riduzione degli isolati nei primi due anni pandemici (tasso 1,9 nel 2021; 2,2 nel 2020), anche se non si raggiungono i tassi di prima della pandemia (5,1/100.000 nel 2019), la frequenza delle infezioni invasive è tornata a salire. Un'indagine sui ricoverati condotta in Toscana suggeriva che le restrizioni imposte dal lockdown avessero ridotto la circolazione di patogeni diffusibili per *droplet* [3].

In Italia, dal 2015 al 2022 si è osservata una stabilità della percentuale di isolati di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina e all'eritromicina, che corrispondono alle resistenze con maggiore importanza clinica.

La resistenza alla penicillina in UE si rileva in percentuali inferiori al 10% nella maggior parte dei paesi, mentre supera il 25% in Islanda, Francia, Romania e Grecia. In Italia la resistenza alla penicillina è presente nel 12% dei casi nel 2022. Per la Toscana il valore rilevato nel 2023 è il 9%, stabile negli ultimi tre anni.

La resistenza ai macrolidi si rileva in meno del 5% degli isolati in Danimarca, Paesi Bassi, Norvegia e Lettonia. In Italia, il dato del 2022 era del 25%. Valori più alti si riscontrano in Islanda (26,5%), Grecia (34,1%) e Romania (36,1%). In Toscana il valore del 2023 è del 22,4%, stabile rispetto al 2022 e in forte riduzione rispetto al 2021 (37,5%).

Figura 1.7
Profilo di resistenza di *Streptococcus pneumoniae* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS - SMART



ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEGLI ENTEROCOCCHI

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

In Toscana, nel 2023 *E. faecalis* è stato isolato in 835 emocolture (tasso 22,8/100.000 ab.; -17% sul 2022) e in 12.686 urinocolture;

E. faecium è stato isolato dal sangue in 602 pazienti (tasso 16,4 /100.000 ab.; -3,5% sul 2022) e nelle urine in 2.172 casi.

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

La frequenza di isolamento di entrambi gli enterococchi nelle emocolture mostra per la prima volta un dato in diminuzione sul 2022, dopo un trend in crescita dal 2015.

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

In UE la resistenza alla vancomicina in *E. faecium* si riscontra in percentuali superiori al 25% in Irlanda ed in quasi tutti i paesi dell'Europa orientale. In Italia la percentuale è del 30,7% con trend in aumento dal 2009 al 2022.

In Toscana, nel 2023 la percentuale di *E. faecium* vancomicino-resistente nelle emocolture è del 29,2%, simile a quella registrata lo scorso anno, dopo una riduzione statisticamente significativa nel 2020 (10,5%). Nelle urinocolture la resistenza alla vancomicina è rilevata nel 30,4% degli isolati di *E. faecium*.

Figura 1.8

Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS SMART

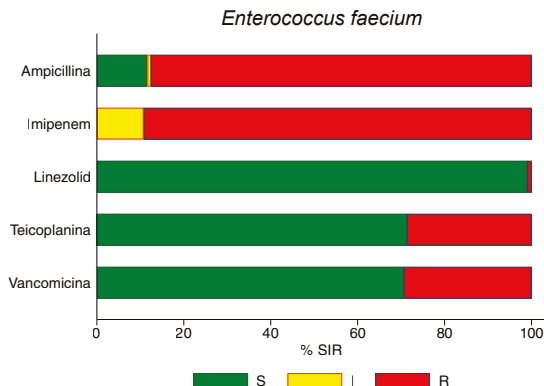
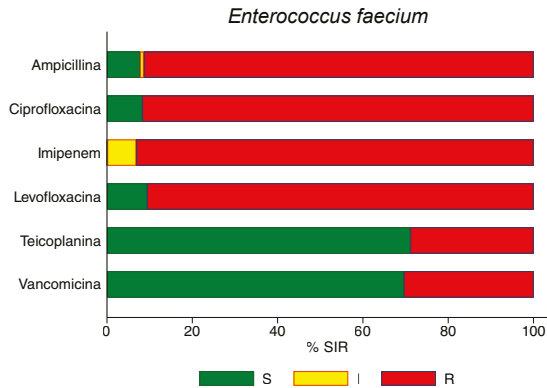


Figura 1.9**Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle urinocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS SMART**

Per contro, in *E. faecalis* la resistenza alla vancomicina è più rara: l'ECDC riporta, per il 2022, le più elevate percentuali di resistenza in Polonia (4,5%), Grecia (7%) e Lettonia (7%). In Italia la percentuale rilevata nel 2022 è stata del 2%.

In Toscana la percentuale di resistenza alla vancomicina nelle emocolture è stata dell'1,5% nel 2023. Nelle urine la percentuale di resistenza alla vancomicina è risultata dell'1,3%.

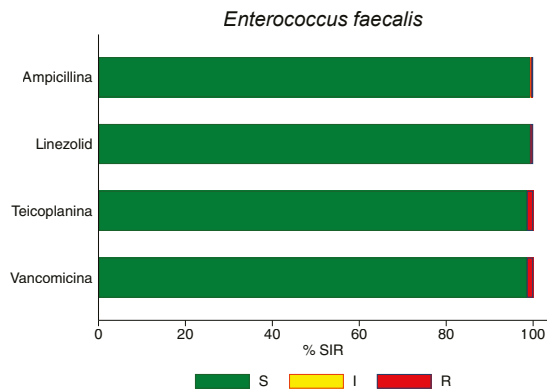
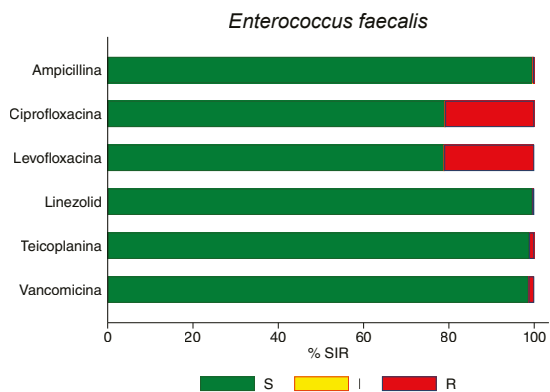
Figura 1.10**Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS SMART**

Figura 1.11
Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle urinocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS SMART



ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEGLI ENTEROBATTERI

Con il termine **enterobatteri** si indicano le specie comprese nell'ordine *Enterobacteriales*, che comprende molte specie di batteri Gram negativi, a forma di bastoncello, provvisti di fimbrie filamentose (pili) e in molti casi di flagelli, il cui habitat è costituito principalmente dall'intestino degli animali, e che in anaerobiosi sono in grado di fermentare gli zuccheri. La famiglia comprende molti generi, tra i quali *Klebsiella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*.

Le specie di *Enterobacteriales* oggetto di monitoraggio sono *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* nel sangue ed *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella aerogenes*³, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* nelle urine. I profili di resistenza in Toscana per tutti questi germi sono pubblicati online da ARS *sull'Atlante dell'antibioticoresistenza e uso degli antibiotici*⁴.

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

Al monitoraggio delle *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi (CPE) e alla persistente diffusione di ceppi produttori di New Delhi Metallo-beta-lattamasi (NDM) è dedicato un capitolo specifico in questo documento [7, 8, 9, 10].

Antibiotico-resistenza in *Klebsiella pneumoniae*

In Toscana, *K. pneumoniae* è stata isolata dal sangue in 1.605 casi nel 2023, con un tasso di 43,8/100.000 abitanti. Il numero di isolamenti è leggermente diminuito rispetto al 2022 (1.627 casi; 44,4/100.000) dopo anni che mostravano un trend in aumento (1.389 casi nel 2021, 37,6/100.000; 1.168 casi nel 2020, 31,6/100.000).

K. pneumoniae produttrice di carbapenemasi è poco frequente in Europa centro settentrionale e in Spagna, mentre raggiunge percentuali preoccupanti in Italia (24,7%), Cipro (36,4%), Bulgaria (47,3%), Romania (47,8%) e Grecia (72%): in tutti questi paesi, tranne la Bulgaria, la percentuale del 2022 risulta inferiore all'anno precedente, dopo un trend generale di crescita continua.

3 In precedenza denominato *Enterobacter aerogenes*.

4 <https://bit.ly/3K2CdvH>

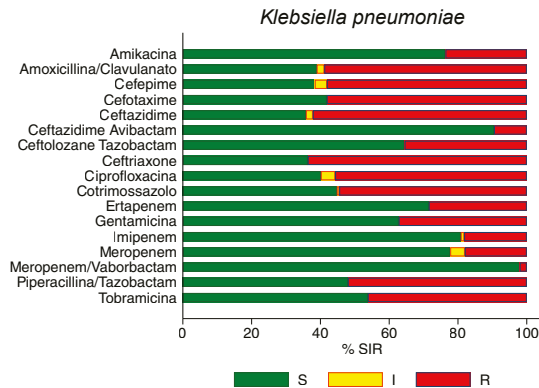
In Italia si è avuta una crescita dal 2009 al 2013 (34,3%); dal 2016 si rileva un trend in diminuzione.

In Toscana la percentuale di KPC nelle emocolture risulta inferiore al dato nazionale: nel 2023 si rileva infatti una percentuale di resistenza del 19,9%: l'andamento è in diminuzione dal 2017, con una marcata riduzione nel 2020 (27,2%) e ancora di più nel 2021 (19,2%), ma la percentuale del 2023 supera quella rilevata nel 2022 (18%).

La resistenza alle cefalosporine di III generazione (62,2% nel 2023) mostra un trend in aumento dal 2022: 2022 (61,4%) 2021 (59,5%) e 2020 (58,7%).

Trend in lievissima diminuzione anche per la resistenza ai fluorochinoloni (56%); era 56,9% nel 2022, 57,1% nel 2021, 58,1% nel 2020 e 62,9% nel 2019.

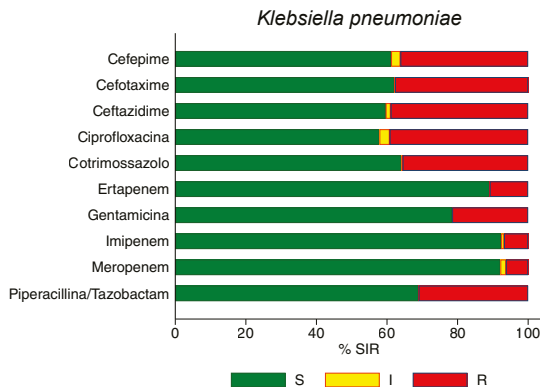
Figura 1.12
Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS SMART



Per gli enterobatteri si parla di organismi *multi-drug resistant* (MDR) in presenza di resistenza contemporanea a cefalosporine, aminoglicosidi e fluorochinoloni.

La percentuale di *K. pneumoniae* MDR in Toscana (36,7%) risulta inferiore rispetto al 2022 (39,2%) e agli anni precedenti (43,4% nel 2021; 38,2% nel 2020; 39,6% nel 2019) e resta ancora a valori molto più alti dell'Italia nel suo insieme (24,9% nel 2022).

K. pneumoniae è stata isolata da urinocoltura in 15.703 casi. Risulta resistente ai fluorochinoloni nel 39,2% dei casi, alle cefalosporine di III generazione nel 38% e ai carbapenemi nel 10,1%.

Figura 1.13**Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle urinocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS SMART**

Antibiotico-resistenza in *Escherichia coli*

E. coli è il batterio più comunemente isolato sia nel sangue che nelle urine. Componente stabile della flora batterica dell'intestino degli animali omeoterme; ceppi di *E. coli* sono agenti eziologici di malattie intestinali, infezioni del tratto urinario, meningite, peritonite, sepsi e polmonite. Alcuni ceppi di *E. coli* sono tossigeni.

Il numero di isolamenti nel sangue nel 2023 è 2.578 (70,4/100.000 ab.), simile al 2022 (2.576; 70,3/100.000) e in leggero aumento sul 2021 (2450, tasso 66,3/100.000).

La resistenza ai carbapenemi è riscontrata in bassa percentuale (1%) in tutta l'UE. In Italia la percentuale nel 2022 era 0,3%.

In Toscana, nel 2020 la resistenza era presente nello 0,2% dei casi, è salita a 1,1% nel 2021 ed è tornata a livelli bassi nel 2022 (<0.2%) e 2023 (0,2%).

La resistenza alle cefalosporine di III generazione nelle emocolture è diffusa in UE con livelli superiori al 5% degli isolati: nel 2022 raggiunge le maggiori percentuali in Slovacchia (23,7%), Italia (24,2%), Cipro (32,4%) e Bulgaria (40,2%).

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

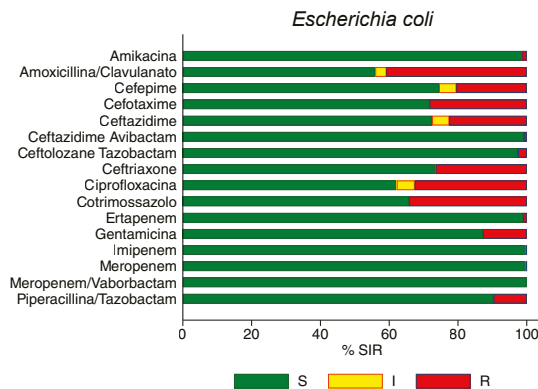
La situazione in Toscana è severa ma il trend è in diminuzione dal 2017 al 2021 (21,5%), con livelli scesi sotto la media nazionale nel 2022 (20,1%), leggero aumento nel 2023 (22,4%).

La resistenza ai fluorochinoloni in Toscana nel 2023 continua a essere presente nel 32,5% delle emocolture, leggermente risalita dopo un trend in diminuzione dal 2019 (45,8% nel 2019; 41,7% nel 2020; 34,9% nel 2021; 30,7% nel 2022).

Anche per l'Italia il trend è in diminuzione dal 2017: nel 2022 la percentuale è 31,6%, tassi superiori di resistenza si riscontrano in Slovacchia (32,4%), Grecia (37,8%), Bulgaria (40,6%) e Cipro (46,4%).

E. coli MDR rappresenta il 7,7% degli isolati da sangue nel 2023 in Toscana, con trend in costante diminuzione dal 2017 (16,8%) in linea con il resto d'Italia; infatti la percentuale nazionale del 2022 è il 9%, con un trend in diminuzione dal 2015 (14,6%); in UE, *E. coli* MDR varia da 1,5% in Danimarca e 1,6% in Norvegia, all'11,9% di Cipro e 14,2% della Bulgaria.

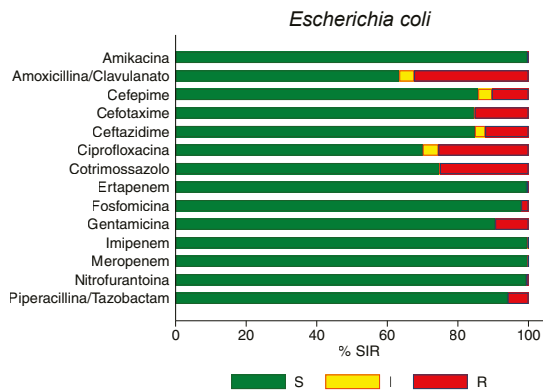
Figura 1.14
Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS - SMART



Le urinocolture positive per *E. coli* sono state 50.592 nel 2023 (50,9% del totale degli isolati monitorati). Risulta resistente ai fluorochinoloni nel 25,5% dei casi. La resistenza alle cefalosporine di III generazione è presente nel 15% dei casi; quella al cotrimossazolo nel 25%; quella all'amoxicillina / acido clavulanico nel 32% dei casi.

I trend della resistenza a fluorochinoloni, amoxicillina / acido clavulanico e cotrimossazolo sono stabili rispetto allo scorso anno: la frequenza di ceppi resistenti permane a livelli tali da sconsigliare l'uso in terapia empirica delle infezioni urinarie di questi antimicrobici.

Figura 1.15
Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle urinocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS - SMART



ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

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

In Toscana, nel 2023 è stata isolata dal sangue in 658 casi (18/100.000 abitanti); la frequenza di isolamenti è diminuita rispetto all'anno scorso, dopo un trend di crescita (769 casi, 20,9/100.000 ab. nel 2022; 663 casi, 18/100.000 nel 2021; 621 casi, 16,8/100.000 nel 2020).

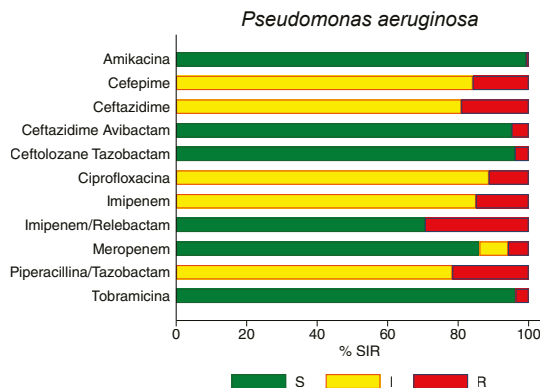
In UE la resistenza ai carbapenemi in *Ps. aeruginosa* nelle emocolture registra frequenze molto variabili, nel 2022: da 2,4% in Danimarca, 5% in Finlandia e 6% nei Paesi Bassi, fino a percentuali molto superiori per l'Europa orientale: 40,8% in Bulgaria, 48,7% in Grecia, e 53,9% in Romania. In Italia la percentuale nel 2022 è 16,4%.

In Toscana la resistenza ai carbapenemi mostra valori in linea con quella nazionale: 15,8% nel 2023, in aumento sul 2022 (13,9%), 2021 (13,1%) e, soprattutto, sul 2020 (6,1%).

In *Pseudomonas* si definiscono *multi-drug resistant* (MDR) i ceppi resistenti contemporaneamente ad almeno tre antibiotici tra piperacillina-tazobactam, ceftazidime, fluorochinoloni e carbapenemi. Questa multiresistenza, nel 2022 è riscontrata in meno del 4% dei casi in Scandinavia e Paesi Bassi, mentre le percentuali maggiori si riscontrano in Bulgaria e Grecia (entrambe 45,5%) e Romania (47,7%); in Italia la percentuale nel 2022 era 12,5%.

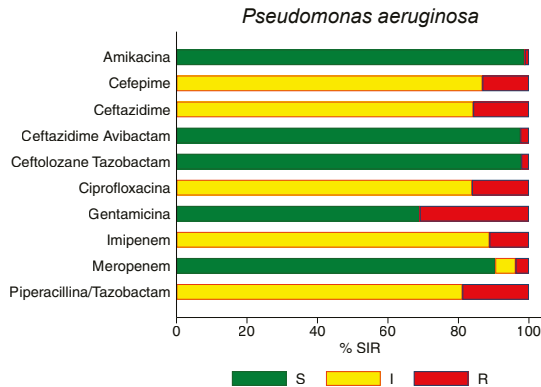
Ps. aeruginosa in Toscana risulta multiresistente nell'8,4% dei casi, stabile rispetto agli anni precedenti.

Figura 1.16
Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS - SMART



Nelle urinocolture, in *Ps. aeruginosa* la resistenza alla ciprofloxacina si riscontra nel 16% dei casi, dato stabile rispetto agli anni precedenti; in forte aumento la resistenza alla gentamicina: 30% dei casi nel 2023 (era 19% nel 2022, 13% nel 2021 e 8,6% nel 2020); stabile la resistenza a piperacillina / tazobactam (18,8% nel 2023; era 21% nel 2022, 17,5% nel 2021 e 17,1% nel 2020).

Figura 1.17
Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle urinocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS - SMART



ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *ACINETOBACTER*

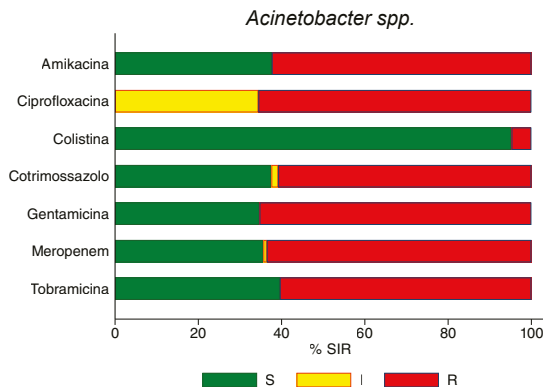
Acinetobacter identifica un genere di batteri Gram negativi presenti nell'acqua e nel suolo. È anche un commensale sulla cute umana e può causare infezioni opportunistiche. Alle caratteristiche microbiologiche e al controllo di questo genere è dedicato un capitolo in questo documento.

In Toscana, *Acinetobacter* è stato isolato da sangue in 249 casi nel 2023 (6,8/100.000); il dato è simile al 2022 (245 casi; 6,7/100.000) e in riduzione sul 2021 (281 casi; 7,5/100.000).

Negli isolati da emocoltura, nel 2022 la resistenza ai carbapenemi di *Acinetobacter* risulta in crescita. È registrata con frequenze ancora basse in numerosi paesi dell'Europa centro settentrionale: 1% nei Paesi Bassi (0,5% nel 2021), 2,4% in Belgio (1,2% nel 2021), 2,6% in Irlanda (1,5% nel 2021), 2,7% in Svezia (0,7% nel 2021), 2,9% in Norvegia (0 nel 2021); raggiunge valori elevatissimi in Italia (88,5%; 86,9 nel 2022), Lituania (88,7%; 96,1 nel 2022), Romania (89,3%, 93,5 nel 2022), Cipro (94,6%; 92,1 nel 2022), Grecia (95,9%; 96,9 nel 2022) e Croazia (98,6%; 99,5 nel 2022).

In Toscana, pur con percentuali di resistenza ai carbapenemi molto elevate, la situazione appare migliore di quella nazionale: nel 2023 è 63,6%, in leggera riduzione rispetto al 2022 (65,7%) e al 2021(72%).

Figura 1.18
Profilo di resistenza di *Acinetobacter spp* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS - SMART



ANTIMICOTICO-RESISTENZA NELLE INFEZIONI INVASIVE DA *CANDIDA*

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

Le infezioni invasive da *Candida* (ICI) si associano a una letalità del 49%, ma questa può aumentare fino al 98% nei pazienti con shock settico con terapia antimicotica ritardata. L'identificazione precoce delle ICI è difficile, e le attuali raccomandazioni indicano di iniziare una terapia antimicotica empirica nei pazienti con sepsi ad alto rischio di ICI. Molte condizioni (comuni e aspecifiche) sono ritenute possibili fattori di rischio per ICI, tra queste, una recente metanalisi ha evidenziato: uso di antibiotici ad ampio spettro da più di 72 ore, trasfusione di sangue, colonizzazione da *Candida*, catetere venoso centrale, nutrizione parenterale totale, ventilazione meccanica, batteriemia e sepsi, HIV, terapia renale sostitutiva, shock, chirurgia addominale, malattie ematologiche, neutropenia, trapianto, immunosoppressione, corticosteroidi, malattie renali, tumori maligni, diabete mellito e altre. Da questo risulta che quasi tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva dovrebbero essere considerati a rischio di ICI, ovviamente il giudizio clinico è dirimente in questo tipo di decisioni [11].

Una ricerca recente riporta che in ricoverati in terapia intensiva, la maggior parte degli isolati di *Candida albicans* era sensibile al voriconazolo (71,4%), all'amfotericina B (62,8%) e al fluconazolo (57,1%). Quasi tre quarti mostravano sensibilità dose-dipendente alla nistatina. Un numero importante di isolati era resistente al miconazolo (51,4%) e al ketoconazolo (37,1%) Gli isolati di *Candida non albicans* (NAC) mostravano analoghe caratteristiche: 80% di sensibilità al voriconazolo, quasi due terzi all'amfotericina B e al fluconazolo; frequente la resistenza al miconazolo (65,6%) e al ketoconazolo (46,7%) [12].

Uno studio recente effettuato in un ospedale universitario italiano *C. albicans* rappresentava il 52% delle specie isolate nei pazienti in terapia intensiva, seguita da *C. parapsilosis* (24%) e *C. glabrata* (14%) [13]. La resistenza al fluconazolo era presente nell'1% degli isolati di *C. albicans*, 0% in *C. parapsilosis*, 5% in *C. glabrata* e 25% in *C. tropicalis*. Ad eccezione di un isolato di *C. glabrata* che mostrava una MIC per amfotericina B di 2,0 µg/ml, tutti gli isolati erano sensibili sia a caspofungina che ad amfotericina B.

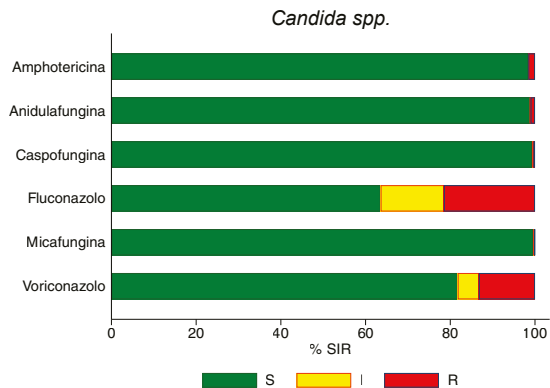
Le candidemie rilevate dalla rete SMART in Toscana sono diminuite nel 2023 (782 casi, 21,4/100.000) dopo un trend in aumento, da 654 nel 2017 a 880 casi (23,9/100.000) nel 2022.

Candida albicans rappresenta il 41,7% della casistica, *C. parapsilosis* 38,6% (era 29% nel 2022), *C. glabrata* 8,6%, *C. tropicalis* 5,5%.

Nel marzo 2023 si è verificato il primo caso di infezione invasiva da *C. auris* in Toscana. Questo patogeno emergente multiresistente, per il quale è instaurata una sorveglianza attiva, era già stato segnalato in varie regioni italiane [4, 14].

Le *Candida* isolate in Toscana nel 2023 risultano resistenti al fluconazolo 21,5% (era 14% nel 2022), al voriconazolo 13,2% (10% nel 2022), a caspofungina nello 0,3% (2% nel 2022), a micafungina nello 0,1% (2% nel 2022), a amfotericina B nell'1,6% (1% nel 2022) e ad anidulafungina nell'1%, come nel 2022.

Figura 1.19
Profilo di resistenza di *Candida spp* nelle emocolture - Toscana 2023 - Fonte: ARS - SMART



Riferimenti

- [1] <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>
- [2] <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>
- [3] Lastrucci V, Bonaccorsi G, Forni S, D'Arienzo S, Bachini L, Paoli S, Lorini C, Gemmi F. The indirect impact of COVID-19 large-scale containment measures on the incidence of community-acquired pneumonia in older people: a region-wide population-based study in Tuscany, Italy. *Int J Infect Dis.* 2021 Aug;109:182-188. doi: 10.1016/j.ijid.2021.06.058.
- [4] Erica De Vita, Guglielmo Arzilli, Lara Tavoschi, Simona Barnini, Giulia Gemignani, Antonella Lupetti, Angelo Baggiani, Andrea Davide Porretta, Caterina Rizzo. Malattie invasive da *Candida auris*. In Francesco Innocenti (a cura di) *La sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive in Toscana 2022*. Collana dei Rapporti Ars, n. 5, 26 ottobre 2023. <https://www.ars.toscana.it/2-articoli/5019-sorveglianza-epidemiologica-malattie-infettive-toscana-2022.html>
- [5] <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss> (consultato aprile 2024)
- [6] <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data> (consultato aprile 2024)
- [7] Tavoschi L, Forni S, Porretta A, Righi L, Pieralli F, Menichetti F, Falcone M, Gemignani G, Sani S, Vivani P, Bellandi T, Tacconi D, Turini L, Toccafondi G, Privitera G, Lopalco P, Baggiani A, Gemmi F, Luchini G, Petrillo M, Roti L, Pezzotti P, Pantosti A, Iannazzo S, Mechi MT, Rossolini GM, On Behalf Of The Tuscan Clinical Microbiology Laboratory Network. Prolonged outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE), Tuscany, Italy, 2018 to 2019. *Euro Surveill.* 2020 Feb;25(6):2000085. doi: 10.2807/1560-7917
- [8] Falcone M, Giordano C, Barnini S, Tiseo G, Leonildi A, Malacarne P, Menichetti F, Carattoli A. Extremely drug-resistant NDM-9-producing ST147 *Klebsiella pneumoniae* causing infections in Italy, May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Dec;25(48):2001779. doi: 10.2807/1560-7917
- [9] Falcone M, Giordano C, Barnini S, Tiseo G, Leonildi A, Malacarne P, Menichetti F, Carattoli A. Extremely drug-resistant NDM-9-producing ST147 *Klebsiella pneumoniae* causing infections in Italy, May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Dec;25(48):2001779. doi: 10.2807/1560-7917
- [10] ECDC, 2019. European Centre for Disease Prevention and Control. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019. ECDC: Stockholm; 4 June 2019.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/04-Jun-2019-RRA-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf>
- [11] Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2022 Feb;161(2):345-355. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.081
- [12] Ahmad S, Kumar S, Rajpal K, Sinha R, Kumar R, Muni S, Kumari N. Candidemia Among ICU Patients: Species Characterisation, Resistance Pattern and Association With Candida Score: A Prospective Study. *Cureus.* 2022 Apr 29;14(4):e24612. doi: 10.7759/cureus.24612. PMID: 35651467; PMCID: PMC9138890.

- [13] Mazzanti S, Brescini L, Morroni G, Orsetti E, Pocognoli A, Donati A, Cerutti E, Munch C, Montalti R, Barchiesi F. Candidemia in intensive care units over nine years at a large Italian university hospital: Comparison with other wards. *PLoS One*. 2021 May 26;16(5):e0252165. doi: 10.1371/journal.pone.0252165
- [14] ECDC, 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: *Candida auris* outbreak in healthcare facilities in northern Italy, 2019-2021. ECDC: Stockholm; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-candida-auris-outbreak-healthcare-facilities-northern-italy>



CAPITOLO 2

SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI

2. SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA

La sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) è stata istituita con circolare del Ministero della Salute del 2013 “Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)”, in cui si richiedeva la segnalazione di tutti i pazienti con emocoltura positiva per *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* in cui il microrganismo isolato non fosse sensibile a imipenem e/o meropenem o fosse dimostrata la produzione di carbapenemasi mediante test di conferma fenotipica e/o genotipica. Sebbene altre specie di enterobatteri resistenti ai carbapenemi possano causare infezioni gravi in pazienti ricoverati in strutture sanitarie nel nostro Paese (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, etc.), la sorveglianza è dedicata esclusivamente a *K. pneumoniae* ed *E. coli*. Questa è stata successivamente aggiornata con circolare del Ministero della salute del 6/12/2019 “Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)” in cui viene adottata la definizione CRE anziché CPE, per cui devono essere segnalate tutte le batteriemie da ceppi resistenti ad almeno un carbapenemico (ertapenem, imipenem o meropenem), indipendentemente dalla rilevazione della presenza/produzione di carbapenemasi e le batteriemie da ceppi produttori di carbapenemasi (dimostrata da test fenotipici o genotipici), indipendentemente dalla sensibilità ai carbapenemi. La Regione Toscana, con il decreto n. 12772 del 26/07/2019¹, ha inserito nella sorveglianza anche le infezioni in materiale diverso da sangue e le colonizzazioni rettali da enterobatteri produttori di carbapenemasi di tipo NDM. I dati analizzati si basano sulle segnalazioni individuali, rese anonime, degli ospedali (sia Aziende ospedaliero-universitarie che delle Unità sanitarie locali) sul portale dedicato di ARS che alimenta, in maniera automatica e periodica, il sistema dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS).

I DATI DEL 2023

In Toscana nel 2023 sono stati segnalati 296 casi di batteriemia da CRE, con un’incidenza pari a 8,1 batteriemie ogni 100.000 residenti, in aumento rispetto

1 “Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di Enterobacterales produttori di metallo-beta lattamasi di tipo New-Delhi” approvato con il decreto n. 12772 del 26/07/2019.

all'anno precedente (nel 2022 era stato pari a 6,5 per 100.000). Tale valore, in Italia, era pari a 4,3 su 100.000 residenti nel 2022 (valore standardizzato per sesso ed età)².

Le segnalazioni dei casi sono arrivate da 51 ospedali distribuiti nelle tre Aree vaste presenti in Toscana, di queste, 20 strutture hanno segnalato *zero reporting* cioè non hanno avuto nessun caso. L'incidenza è stata più alta tra i residenti nell'Area vasta Nord-ovest.

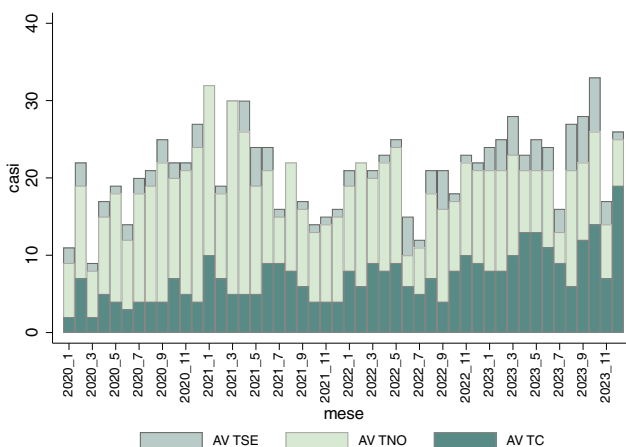
Tabella 2.1
Numero e incidenza di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) per Area vasta - Toscana 2023 - Fonte: Sorveglianza CRE - ISTAT

Area vasta	Casi	Popolazione	Tasso per 100.000 residenti
Toscana Centro	130	1.604.409	8,10
Toscana Nord-ovest	119	1.246.330	9,55
Toscana Sud-est	47	811.242	5,79
Toscana	296	3.661.981	8,08

Nella figura a seguire è riportato l'andamento delle segnalazioni per anno e mese per Area vasta, mentre nella figura successiva è riportato il dettaglio per Azienda sanitaria relativo al 2023.

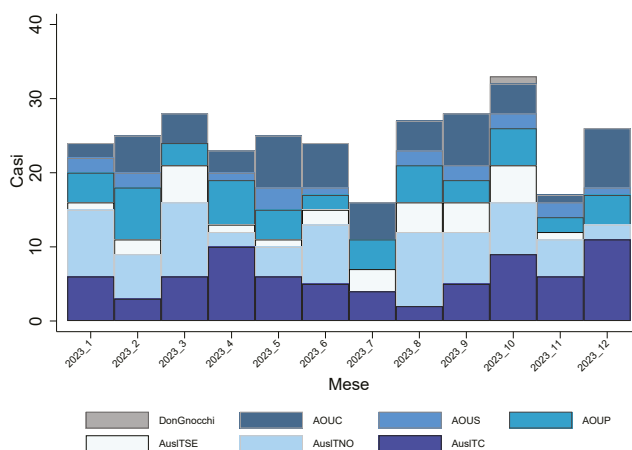
L'incidenza, rispetto alle giornate di degenza, in Toscana nel 2023 è stata pari a 12,2 casi per 100.000 giornate di degenza ordinaria. Tale valore varia da 0 a oltre 40 tra gli ospedali partecipanti.

Figura 2.1
Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) per mese di diagnosi e Area vasta - Toscana 2020-2023 - Fonte: Sorveglianza CRE



² https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/RIS-3_2023.pdf

Figura 2.2
Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) per mese di diagnosi e Azienda sanitaria - Toscana 2023 - Fonte: Sorveglianza CRE



La quasi totalità delle batteriemie sorvegliate è stata causata da *K. pneumoniae* (289) e solo 6 casi da *E. coli*, mentre in un caso non è noto il microorganismo. Nella tabella seguente è riportata una descrizione delle caratteristiche dei casi di batteriemia da CRE diagnosticate nel 2023. I casi segnalati si riferiscono maggiormente a pazienti di sesso maschile (67%), con una percentuale in aumento rispetto all'anno precedente. L'età mediana è stata pari a 75,5 anni (range interquartile, IQR 63-82 anni). Al momento dell'inizio dei sintomi il 57% dei pazienti si trovava già in ospedale e tra questi il tempo mediano tra l'ingresso in ospedale e il prelievo dell'emocoltura è stato di 17 giorni (IQR 6-35 giorni). L'origine presunta della batteriemia è stata imputabile a un catetere venoso centrale (23,6%) e infezione delle vie urinarie (37,2%).

Tabella 2.2
Caratteristiche dei pazienti con batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)
Toscana 2021-2023 - Fonte: sorveglianza CRE

	2021		2022		2023	
	N	%	N	%	N	%
Patogeno						
<i>K. pneumoniae</i>	257	99,2	228	95	289	97,6
<i>E. coli</i>	2	0,8	12	5	6	2,0
<i>n.a.</i>					1	0,3
Genere						
Maschile	185	71,7	153	64	206	69,6
Femminile	73	28,3	86	36	90	30,4
Classe di età						
0-19	4	1,6	3	1,3	5	1,7
20-39	9	3,5	5	2,1	7	2,4
40-59	52	20,2	33	14	54	18,2
60-79	130	50,4	120	51,1	143	48,3
80+	63	24,4	74	31,5	87	29,4
Nazionalità						
Italiana	230	97,5	224	98,7	284	97,6
Altro	6	2,5	3	1,3	7	2,4
Luogo di inizio sintomi						
Ospedale	183	72,6	174	75	164	56,9
Domicilio	54	21,4	40	17,2	84	29,2
RSA	15	6	18	7,8	40	13,9
Origine presunta dell'infezione						
Catetere venoso centrale/periferico	102	39,4	79	32,9	70	23,6
Infezione delle vie urinarie	54	20,8	63	26,3	110	37,2
Primitiva	27	10,4	29	12,1	40	13,5
Infezione addominale	24	9,3	14	5,8	28	9,5
Polmonite associata a ventilazione	13	5	16	6,7	7	2,4
Infezione da ferita chirurgica	5	1,9	4	1,7	7	2,4
Infezione della cute e tessuti molli	4	1,5	5	2,1	10	3,4
Polmonite	0	0	0	0	0	0,0
Colonizzazione intestinale	143	55	164	68,3	215	72,6

L'80% dei casi era stato ospedalizzato nell'anno precedente e il 97% era stato sottoposto a terapia antibiotica nei 6 mesi precedenti. Inoltre, nei 6 mesi precedenti l'isolamento, il 69,7% aveva avuto necessità di un catetere venoso centrale e l'88% di uno urinario, quasi la metà era passato da una terapia intensiva o aveva subito un intervento chirurgico e un terzo era stato sottoposto a ventilazione meccanica. Nella tabella seguente è riportata una descrizione dei fattori di rischio e modalità di isolamento di questi pazienti. Il 79% dei casi risultava posto in isolamento

funzionale e il 16% in stanza singola. Il tempo mediano tra prelievo dell'emocoltura ed emissione dell'alert è stato di 3 giorni (IQR 2-5 giorni). I reparti di ricovero maggiormente interessati sono stati Medicina generale/Malattie infettive (20,9%) seguiti dalla Terapia intensiva (14,2%), nel 45,3% di casi il dato era mancante.

Tabella 2.3

Fattori di rischio e modalità di isolamento dei pazienti con batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) - Toscana 2021-2023 - Fonte: Sorveglianza CRE

	2021		2022		2023	
	N	%	N	%	N	%
Ospedalizzazioni nell'anno precedente						
Sì	146	65,8	152	72,4	222	80,1
No	76	34,2	58	27,6	55	19,9
Terapie antibiotiche nei 6 mesi precedenti						
Sì	196	92,5	194	94,2	239	97,6
No	16	7,5	12	5,8	6	2,4
Terapia intensiva nei 6 mesi precedenti						
Sì	95	44,2	95	47,5	96	40,9
No	120	55,8	105	52,5	139	59,1
Intervento chirurgico nei 6 mesi precedenti						
Sì	60	31,1	73	40,3	112	45,7
No	133	68,9	108	59,7	133	54,3
Ventilazione nei 6 mesi precedenti						
Sì	91	42,5	73	38,6	81	35,7
No	123	57,5	116	61,4	146	64,3
Catetere venoso nei 6 mesi precedenti						
Sì	136	63	137	67,8	166	69,7
No	80	37	65	32,2	72	30,3
Catetere urinario nei 6 mesi precedenti						
Sì	167	75,6	198	88	226	88,6
No	54	24,4	27	12	29	11,4
Modalità di isolamento						
Funzionale	133	52,2	177	75,3	229	79,5
<i>Patient cohorting</i>	18	7,1	10	4,3	9	3,1
Stanza singola	64	25,1	43	18,3	47	16,3
Più di una modalità	40	15,7	5	2,1	3	1,0
Area di ricovero ospedaliero						
Terapia intensiva	96	37,1	56	23,3	42	14,2
Medicina generale/Malattie infettive	36	13,9	69	28,8	62	20,9
Chirurgia generale e specialistica	9	3,5	10	4,2	18	6,1
Lungodegenza/Geriatria/Riabilitazione		0,0	12	5,0	24	8,1
Altro	34	13,1	24	10,0	16	5,4
Dato mancante	84	32,4	69	28,8	134	45,3

Nel 92% dei casi è stato caratterizzato il tipo di carbapenemasi, nella tabella che segue sono riportati gli enzimi caratterizzati in Toscana e per Azienda. Il 37,3% degli enzimi caratterizzati erano metallo beta-lattamasi, principalmente di tipo New-Delhi metallo beta-lattamasi (NDM), da sola o in combinazione con un secondo enzima e nel 65,7% carbapenemasi di tipo KPC. Nel 4% degli isolati in cui sono stati caratterizzati gli enzimi è stata riportata la presenza contemporanea di due diverse carbapenemasi. Solo 4 ceppi sono risultati produttori di enzima OXA-48 in combinazione con una seconda carbapenemasi. Nel 2022, le metallo-beta-lattamasi erano prodotte dal 55% degli isolati. Negli ospedali dell'AUSL Toscana Nord-ovest e AOU Pisana rimane prevalente la quota di NDM, mentre nelle altre Aziende le KPC sono i casi più frequenti.

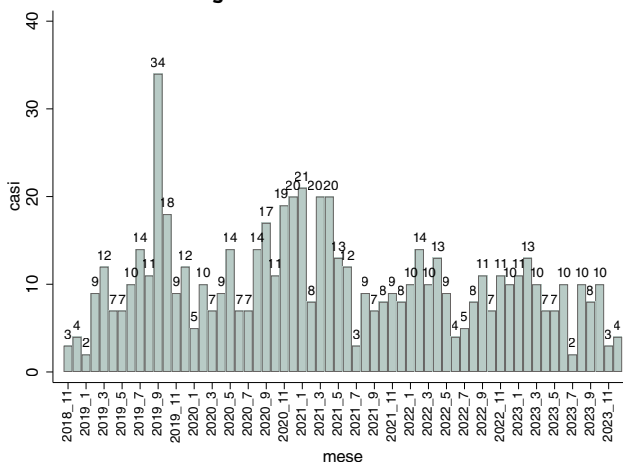
Tabella 2.4
Enzimi caratterizzati - Toscana e Aree vaste 2023 - Fonte: Sorveglianza CRE

	Toscana		AUSL Toscana Centro		AUSL Toscana Nord-ovest		AUSL Toscana Sud-est	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Serina proteasi								
KPC	167	61,6	44	81,5	23	33,8	19	76
Metallo beta lattamasi								
NDM	87	32,1	4	7,4	40	58,8	4	16
VIM	6	2,2			1	1,5	1	4
Doppio enzima								
NDM + OXA-48	1	0,4	1	1,8				
KPC + NDM	7	2,6	3	5,6	4	5,9		
KPC + OXA-48	3	1,1	2	3,7			1	4

	Toscana		AOU Pisana		AOU Senese		AOU Careggi		Don Gnocchi	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Serina proteasi										
KPC	167	61,6	14	28,6	11	61,1	55	98,2	1	100,0
Metallo beta lattamasi										
NDM	87	32,1	35	71,4	3	16,7	1	1,8		
VIM	6	2,2			4	22,2				
Doppio enzima										
NDM + OXA-48	1	0,4								
KPC + NDM	7	2,6								
KPC + OXA-48	3	1,1								

Nella figura seguente è riportato l'andamento delle batteriemie da ceppi produttori di carbapenemasi di tipo NDM in Toscana dal 2019. A livello nazionale, come riportato nel report dell'ISS del 2022, la carbapenemasi di tipo NDM è stata individuata in 13 regioni, con prevalenza maggiore in Toscana.

Figura 2.3
Numero di casi di batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) NDM per mese - Toscana 2019-2023 - Fonte: Sorveglianza CRE



Per quanto riguarda il profilo di resistenza dei CRE isolati da batteriemie in Toscana nel corso del 2023, sono stati segnalati 8 isolati con resistenza contemporanea a colistina e a fosfomicina. Nel corso del 2022 questi casi erano stati 9. Va inoltre segnalato che 29/132 (21,9%) ceppi produttori di KPC presentavano resistenza a ceftazidime-avibactam.

Tabella 2.5
Profili di resistenza in con batteriemia da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) Toscana 2023 - Fonte: Sorveglianza CRE

Antibiotico	Sensibile	Intermedio	Resistente	Totale	Non testato	n.a.
Amikacina	83 (35,8%)	0 (0%)	149 (64,2%)	232	19	45
Cefiderocol	25 (51%)	3 (6,1%)	21 (42,9%)	49	20	227
Ceftazidime-avibactam	150 (55,8%)	0 (0%)	119 (44,2%)	269	20	7
Colistina	185 (89,8%)	0 (0%)	21 (10,2%)	206	19	71
Fosfomicina	38 (51,4%)	0 (0%)	36 (48,6%)	74	21	201
Gentamicina	107 (41%)	0 (0%)	154 (59%)	261	18	17
Meropenem	18 (6,6%)	42 (15,4%)	212 (77,9%)	272	20	4
Tigeciclina	37 (64,9%)	6 (10,5%)	14 (24,6%)	57	21	218



CAPITOLO 3

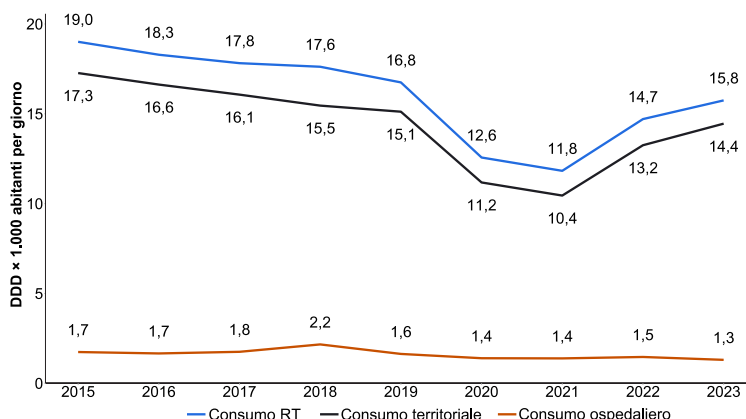
CONSUMO DI ANTIBIOTICI

3. CONSUMO DI ANTIBIOTICI

Dopo una sostanziale riduzione del consumo di antibiotici durante il biennio 2020-2021 a causa della pandemia da SARS-CoV 2, si è osservato un aumento del 24,8% nel 2022 che si conferma anche nel 2023.

Il valore complessivo regionale è stato di 15,8 DDD × 1.000 abitanti per giorno, in aumento del 7,5% rispetto al 2022.

Figura 3.1.
Andamento temporale del consumo di antibiotici espresso come DDD × 1.000 abitanti per giorno - Consumo regionale, territoriale e ospedaliero - Toscana 2015-2023



Nel 2023, a livello territoriale il dato si attesta a 14,4 DDD × 1.000 abitanti per giorno e rappresenta il 91,1% del consumo totale. Il consumo ospedaliero rapportato alla popolazione residente in Toscana è stato pari a 1,3 DDD × 1.000 abitanti per giorno, il dato più basso da quando l'indicatore viene monitorato.

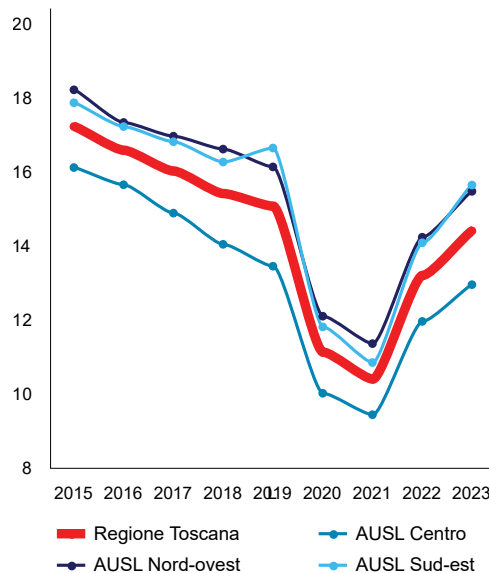
Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) monitorano l'uso degli antibiotici sia per quantità che per qualità. Come indicatore di quantità è stato definito il consumo totale di antibiotici per uso sistemico espresso in DDD × 1.000 abitanti per giorno [1]. Il rapporto ECDC utilizza questa unità di misura sia per l'ambito territoriale che per quello ospedaliero. Tuttavia, è da sottolineare come l'ECDC, nei prossimi anni, preveda di cambiare l'indicatore ospedaliero esprimendolo in DDD × 100 giornate di degenza [1, 2], indicatore già utilizzato dall'ARS e dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA).

Come ulteriori indicatori, vengono osservati il consumo di antibiotici *Access* secondo la classificazione AWaRe - cui è dedicato un paragrafo nel capitolo dell'appropriatezza in questo documento - e il consumo di antibiotici ad ampio spettro, con un indicatore differente tra ospedale e territorio.

AMBITO TERRITORIALE

I consumi di antibiotici a livello territoriale nel 2023 sono aumentati dell'8,3% rispetto al 2022. L'aumento è stato più elevato nelle AUSL Sud-est e Nord-ovest. Rispetto ai dati registrati nel 2019, quindi prima della pandemia da SARS-CoV 2, i valori di consumo risultano comunque inferiori.

Figura 3.2
Andamento temporale del consumo di antibiotici espresso in DDD × 1.000 abitanti per giorno
Toscana e AUSL 2015-2023



Dovremo aspettare i dati del prossimo anno per capire se il consumo si assesterà e tornerà sul trend decrescente registrato tra il 2015 e il 2019 o se siamo di fronte a una reale inversione di tendenza.

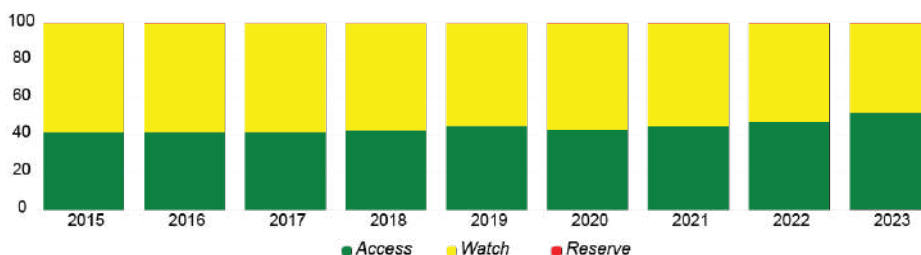
Le classi antibiotiche più utilizzate nel 2023 sono state le penicilline (7,1 DDD × 1.000 abitanti per giorno), le associazioni di penicilline (5,3 DDD × 1.000 abitanti per giorno), i macrolidi (2,9 DDD × 1.000 abitanti per giorno), le cefalosporine (1,7 DDD × 1.000 abitanti per giorno) e i chinoloni (1,0 DDD × 1.000 abitanti per giorno). Rispetto al 2022, il consumo è aumentato per tutte le classi tranne che i macrolidi e i chinoloni.

Il consumo di antibiotici *Access* esprime, in percentuale, il consumo degli antibiotici raccomandati dalle linee guida per il trattamento di prima linea per le 25 malattie

infettive più frequenti rispetto al consumo totale. Questo è uno degli indicatori di qualità monitorati dall'ECDC. La percentuale è passata dal 41,6% nel 2015 al 52,2% nel 2023, mostrando una tendenza in aumento negli anni. Ancora molto dovrà essere fatto per raggiungere il 65% raccomandato dal Consiglio europeo, ma i risultati sono incoraggianti, perché il valore è migliorato di 5 punti percentuali solamente nell'ultimo anno.

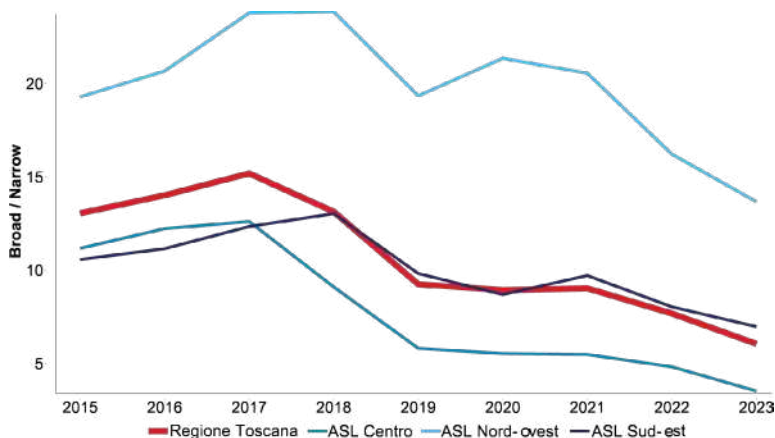
Figura 3.3
Consumo di antibiotici per classe AWaRe a livello territoriale - Toscana 2015-2023

Rapporto (x 100) - Totale
Fonte: RT Prestazioni farmaceutiche (SPF), RT Farmaci erogati direttamente (FED)



Il rapporto tra i consumi (espressi in DDD \times 1.000 abitanti per giorno) tra antibiotici ad ampio spettro e quelli a spettro ristretto è l'indicatore territoriale che valuta la qualità del consumo di antibiotici: valori inferiori di questo rapporto indicano una migliore appropriatezza. Questo indicatore è migliorato progressivamente da 13,1 nel 2015 a 6,1 nel 2023. La serie storica è mostrata nella figura che segue. Dal 2019 il valore si sta rapidamente avvicinando alla media dei Paesi europei, pari a 4,0 nel 2022.

Figura 3.4
Andamento temporale del rapporto consumo territoriale di antibiotici ad ampio spettro e a spettro ristretto - Toscana e AUSL 2015-2023

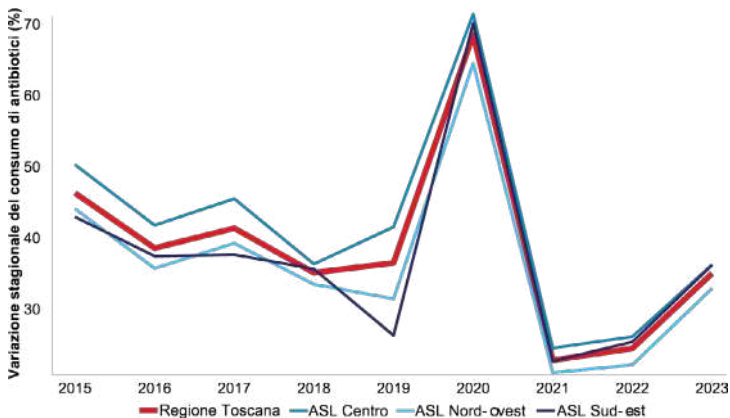


Un ulteriore indicatore, monitorato dall'ARS, è la variazione stagionale del consumo di antibiotici. Esso esprime, in percentuale, la variazione del consumo di antibiotici tra la stagione invernale (gennaio-marzo e ottobre-dicembre) e la stagione estiva (aprile-settembre) secondo la seguente formula:

$$\text{Var. stagionale} = \frac{\text{Consumo nella stagione invernale} - \text{Consumo nella stagione estiva}}{\text{Consumo nella stagione estiva}} \cdot 100$$

L'indicatore ha lo scopo di stimare la quantità di prescrizioni potenzialmente inappropriata nel periodo invernale. Secondo un articolo pubblicato su Eurosurveillance nel 2020 [3], la variazione stagionale dovrebbe risultare sempre inferiore al 20%. In Toscana, l'indicatore è risultato sempre superiore al 20%. In particolare, tra il 2015 ed il 2019 la percentuale era compresa tra il 46,3% ed il 36,5%. Il dato del 2020 non è in linea con i valori precedenti o successivi a causa dell'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 che ha influito soprattutto sui consumi degli antibiotici, come abbiamo già osservato nelle prime due figure. Dopo una riduzione durante il 2021 (22,8%) ed il 2022 (24,5%), nel 2023 la percentuale è tornata ai valori del periodo pre-pandemico, pari al 35%.

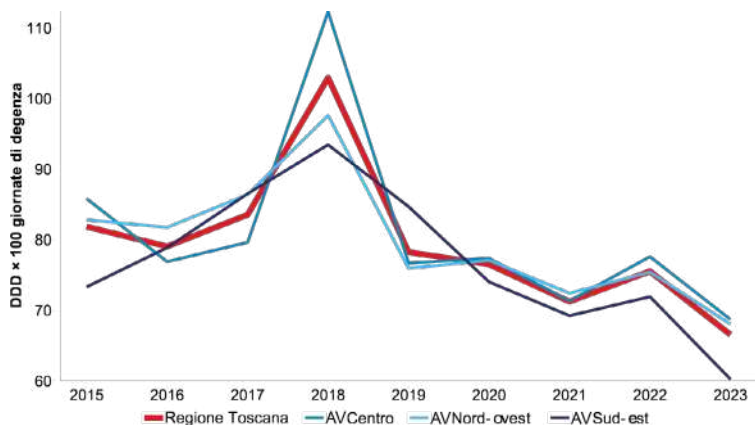
Figura 3.5
Andamento temporale della variazione stagionale del consumo di antibiotici - Toscana e AUSL 2015-2023



AMBITO OSPEDALIERO

Anche quest'anno si conferma il trend in diminuzione del consumo di antibiotici espresso come DDD \times 100 giornate di degenza, passato da 75,5 nel 2022 a 66,6 quest'anno.

Figura 3.6
Andamento temporale del consumo ospedaliero di antibiotici espresso in DDD \times 100 giornate di degenza - Toscana e Aree vaste 2015-2023



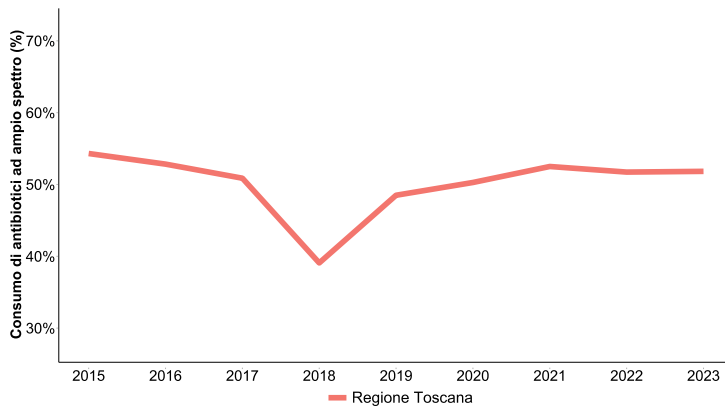
Le classi di antibiotici più utilizzate nel 2023 sono state le penicilline in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi (20,9 DDD \times 100 giornate di degenza), seguite da cefalosporine di terza generazione (13,4 DDD \times 100 giornate di degenza) ed i macrolidi (6,7 DDD \times 100 giornate di degenza).

CONSUMO DI ANTIBIOTICI AD AMPIO SPETTRO IN OSPEDALE

In ambito ospedaliero gli antibiotici che vengono considerati ad ampio spettro sono i glicopeptidi, le cefalosporine di terza e quarta generazione, i monobattami, i carbapenemi, i fluorochinoloni, le polimixine, la piperacillina in associazione ad inibitori enzimatici, il linezolid, il tedizolid e la daptomicina. Il consumo di questi antibiotici viene rapportato al consumo ospedaliero totale e l'indicatore viene espresso in termini percentuali.

Il consumo è sostanzialmente rimasto simile durante gli anni mostrati e nel 2023 si è attestato al 51,8% mentre nel 2015 era il 54,3%. La diminuzione percentuale osservabile nel 2018 è spiegabile anche con il maggiore consumo complessivo di antibiotici in ospedale registrato durante quell'anno.

Figura 3.7
Andamento temporale del consumo ospedaliero di antibiotici a spettro esteso rispetto al consumo ospedaliero - Toscana 2015-2023



CONCLUSIONI

Rispetto allo scorso anno il consumo totale di antibiotici risulta aumentato in ambito territoriale ed è diminuito in quello ospedaliero. È importante continuare a monitorare sia le quantità che gli indicatori di qualità per capire come intervenire per migliorare l'appropriatezza dell'uso di antibiotici. Ricordiamo, infatti, che l'uso inappropriato degli antibiotici, in particolare quelli ad ampio spettro, favorisce la selezione di ceppi resistenti che determinano un aumento del carico assistenziale sul sistema sanitario e un incremento della durata della degenza, della mortalità e dei costi associati all'assistenza, senza apportare alcun beneficio all'assistito.

I dati presentati devono essere letti anche considerando il **Piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza** (PNCAR) 2022-2025. Il Piano fa della sorveglianza del consumo di antibiotici uno dei tre pilastri dedicati ai principali interventi di prevenzione e controllo dell'antibiotico-resistenza. Lo stesso Piano fornisce anche gli indicatori per monitorare il consumo degli antibiotici e l'obiettivo da raggiungere per il 2025 per tre ambiti: territoriale, ospedaliero e pediatrico. Nella tabella seguente sono mostrati gli indicatori.

Tabella 3.1

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

Ambito territoriale

Riduzione $\geq 10\%$ del consumo (DDD \times 1.000 abitanti per giorno) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022

Riduzione $\geq 20\%$ del rapporto tra il consumo (DDD \times 1.000 abitanti per giorno) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022

Ambito ospedaliero

Riduzione $> 5\%$ del consumo (DDD \times 100 giornate di degenza) di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022

Riduzione del consumo (DDD \times 100 giornate di degenza) di carbapenemi $\geq 10\%$ in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022

Riduzione del consumo (DDD \times 100 giornate di degenza) di fluorochinoloni $\geq 10\%$ in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022

Gli obiettivi del PNCAR dovranno essere raggiunti entro il 2025. Nella tabella seguente mostriamo anche i valori del 2022 che sono quelli da considerare per il calcolo degli obiettivi minimi previsti da raggiungere entro il 2025.

Tabella 3.2
Indicatori monitorati secondo il PNCAR - Valori di partenza (2022), valori nel 2023

Indicatori	2022	2023
Ambito territoriale		
Consumo di antibiotici sistemici (DDD × 1.000 abitanti per giorno)	13,2	14,4
Rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro e molecole a spettro ristretto	7,7	6,1
Ambito ospedaliero		
Consumo di antibiotici sistemici (DDD × 100 giornate di degenza)	75,5	66,5
Consumo di carbapenemi (DDD × 100 giornate di degenza)	3,3	2,7
Consumo di fluorochinoloni (DDD × 100 giornate di degenza)	3,5	2,7

Riferimenti

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023
- [2] Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jun 1;73(suppl_6):vi50-vi8. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dky118>
- [3] Thilly Nathalie, Pereira Ouarda, Schouten Jeroen, Hulscher Marlies EIJ, Pulcini Céline. Proxy indicators to estimate appropriateness of antibiotic prescriptions by general practitioners: a proof-of-concept cross-sectional study based on reimbursement data, north-eastern France 2017. *Euro Surveill.* 2020;25(27):pii=1900468. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.27.1900468>



CAPITOLO 4

APPROPRIATEZZA NELL'USO DEGLI ANTIBIOTICI E CLASSIFICAZIONE **AWaRE**

4. APPROPRIATEZZA NELL'USO DEGLI ANTIBIOTICI E CLASSIFICAZIONE AWaRE

Preservare l'efficacia degli antibiotici esistenti attraverso l'uso appropriato è fondamentale per garantire che questi farmaci rimangano efficaci per le generazioni attuali e future. L'appropriatezza della prescrizione si riferisce alla garanzia che i pazienti ricevano l'antibiotico efficace al momento giusto, in dosi e durata adeguate per un patogeno sensibile.

Inoltre, come ogni farmaco, gli antibiotici possono causare effetti avversi con entità da lieve (es. disturbi gastrointestinali) a grave (es. anafilassi). L'uso di antibiotici solo quando necessario e la scelta dell'antibiotico più appropriato per l'infezione specifica possono aiutare a minimizzare il rischio di questi effetti avversi.

La classificazione AWaRE [1] è uno strumento utile per indirizzare il consumo di antibiotici, di facile utilizzo da parte dei professionisti sanitari per la scelta della giusta molecola, in modo da ridurre la diffusione dell'antimicrobico-resistenza (AMR) e migliorare l'appropriatezza prescrittiva. Secondo questa classificazione gli antibiotici sono suddivisi in tre categorie: *Access*, *Watch* e *Reserve*.

Gli antibiotici del gruppo *Access* sono quelli indicati come prima o seconda scelta per le 25 infezioni più comuni. Questi antibiotici dovrebbero essere sempre disponibili, accessibili ed economici. Spesso questi antibiotici sono a spettro ristretto, pertanto hanno un minore potenziale di indurre AMR. Fanno parte di questo gruppo l'amoxicillina, il cotrimossazolo (sulfametossazolo + trimetoprim), la doxiciclina e l'eritromicina. Alcuni di questi principi attivi sono indicati anche in seconda scelta, come l'amoxicillina + acido clavulanico.

Il gruppo *Watch* include la maggior parte degli antibiotici di importanza critica per la medicina umana e l'uso veterinario. Questi antibiotici sono indicati per un numero limitato di specifiche patologie infettive. Sono generalmente farmaci ad ampio spettro, quindi con elevato potenziale di indurre AMR. Fanno parte di questo gruppo la piperacillina, il ceftriaxone, i macrolidi ed i fluorochinoloni.

Gli antibiotici *Reserve* sono tutte quelle molecole ad azione antibiotica che dovrebbero essere utilizzate solo quando strettamente necessario, in base alla sensibilità del germe isolato e alla situazione clinica: infatti, questi antibiotici dovrebbero essere usati su pazienti altamente selezionati (infezioni pericolose per la vita dovute a batteri multiresistenti) ed il loro uso dovrebbe essere strettamente monitorato. Gli antibiotici *Reserve* dovrebbero essere prioritariamente destinatari di programmi di *stewardship* per garantirne l'efficacia in futuro. Alcune delle molecole incluse in questo gruppo sono

la tigeciclina, la fosfomicina parenterale, il linezolid, la colistina, la daptomicina e alcuni carbapenemi compresi quelli in associazione ad inibitori delle beta-lattamasi.

L'obiettivo generale di questa classificazione è quello di ridurre l'uso degli antibiotici del gruppo *Watch e Reserve* e di aumentare l'uso relativo e la disponibilità degli antibiotici del gruppo *Access*.

All'interno dell'elenco degli indicatori proposti dall'ECDC, l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per supportare gli stati membri dell'UE nella riduzione dell'uso inappropriato di antibiotici, sono stati proposti, oltre ad un indicatore primario relativo al consumo complessivo di antibiotici, ulteriori indicatori secondari, sia per l'ambito territoriale che per le strutture ospedaliere. I dati relativi sono analizzati dalla Rete europea di sorveglianza del consumo di antimicrobici (ESAC-Net) [2].

AMBITO TERRITORIALE

A livello di popolazione, il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso degli antibiotici prevede l'utilizzo di indicatori proxy. Questo si rende necessario perché generalmente non è disponibile la diagnosi clinica per la quale l'antibiotico viene prescritto. Tuttavia, ci possiamo aspettare che trovare valori di questi indicatori in un dato range ne evidenzia un uso appropriato.

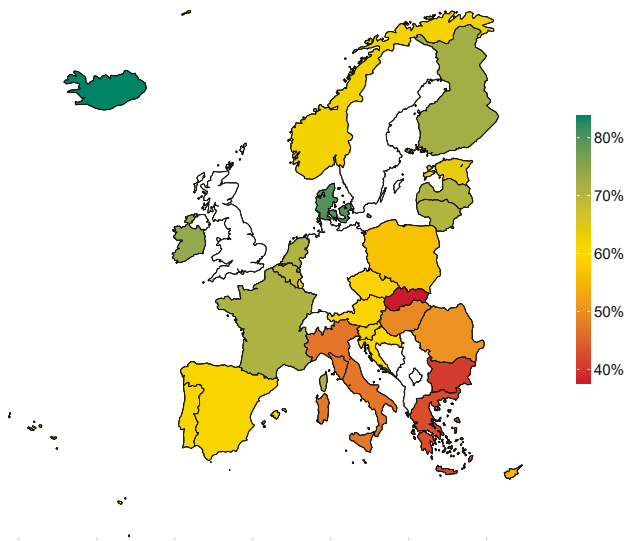
Il Piano nazionale di contrasto all'antimicrobico-resistenza 2022-2025 (PNCAR) propone indicatori per valutare l'appropriatezza della prescrizione antibiotica, tra cui il consumo complessivo di antibiotici e il rapporto tra amoxicillina e amoxicillina-acido clavulanico. Inoltre, il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) monitora il consumo di antibiotici *Access*, oltre ad altri indicatori di appropriatezza, tra cui il rapporto tra antibiotici ad ampio spettro e a spettro ristretto.

CONSUMO DI ANTIBIOTICI ACCESS SECONDO LA CLASSIFICAZIONE AWARE

Il consumo di antibiotici *Access* è uno degli indicatori monitorati dall'ECDC. Secondo la raccomandazione del Consiglio europeo del 22 giugno 2023 (2023/C 220/01) i Paesi dell'UE/EEA dovranno raggiungere una percentuale di consumo di antibiotici *Access* pari al 65% del consumo totale entro il 2030.

La percentuale di consumo di antibiotici di classe *Access* in Italia nel 2022 si è attestata al 47,2%: anche la Toscana non si discosta da questo valore. Ad oggi, sono nove i Paesi che raggiungono la percentuale indicata dalla raccomandazione del Consiglio europeo (Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Islanda, Irlanda, Lettonia, Lituania, Paesi Bassi).

Figura 4.1
Consumo di antibiotici Access in ambito territoriale - Percentuale sul consumo totale - Paesi UE/EEA e Toscana 2022



L'Italia mostra un valore che è tra i più bassi dell'Europa meridionale, superiore solo alla Grecia (42,6%), mentre tutti gli altri Paesi della medesima area risultano avere un consumo di antibiotici *Access* superiore al 60%. Le molecole più utilizzate in Toscana nel 2022 sono elencate nella tabella seguente.

Tabella 4.1
Le 15 molecole più usate in ambito territoriale in Toscana secondo la classificazione AWaRe
In verde gli antibiotici Access e in giallo gli antibiotici Watch

N	Codice ATC	Principio Attivo	Toscana (%)	Cumulativa (%)
1	J01CR02	Amoxicillina e inibitori delle beta-lattamasi	35,06%	35,06%
2	J01FA10	Azitromicina	10,72%	45,78%
3	J01FA09	Claritromicina	10,25%	56,03%
4	J01CA04	Amoxicillina	9,23%	65,26%
5	J01DD08	Cefixima	7,42%	72,68%
6	J01MA12	Levofloxacina	4,00%	76,68%
7	J01MA02	Ciprofloxacina	3,83%	80,51%
8	J01EE01	Sulfametossazolo e trimetoprim (cotrimossazolo)	3,76%	84,27%
9	J01XX01	Fosfomicina (per os)	3,67%	87,94%
10	J01DD04	Ceftriaxone	2,72%	90,66%
11	J01DD16	Cefditoren	2,22%	92,88%
12	J01AA02	Doxiciclina	1,75%	94,63%
13	J01XE01	Nitrofurantoina	1,40%	96,03%
14	J01DD13	Cefpodoxima	0,73%	96,76%
15	J01AA04	Limeciclina	0,67%	97,42%

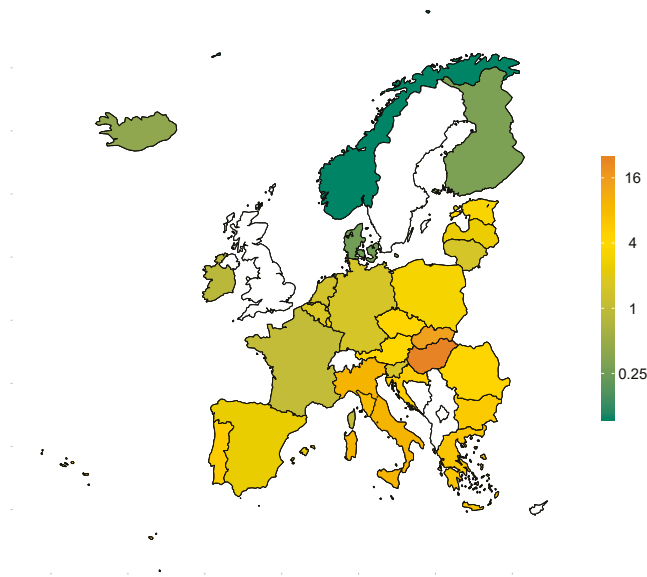
RAPPORTO DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI AD AMPIO SPETTRO E SPETTRO RISTRETTO (BROAD/NARROW)

L'indicatore che descrive il consumo di antibiotici nel settore delle cure primarie è il rapporto *broad/narrow*, corrispondente al rapporto tra consumo di molecole ad ampio spettro (che includono penicilline ad ampio spettro, cefalosporine di seconda e terza generazione, macrolidi - esclusa la eritromicina e fluorochinoloni) e consumo di molecole a spettro ristretto (penicilline a spettro ristretto, cefalosporine di prima generazione ed eritromicina). Tale indicatore, ripreso anche dal PNCAR, va ad integrare lo strumento della classificazione AWaRE nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e risulta soprattutto utile nel confronto tra diverse realtà e Paesi.

Secondo il rapporto fornito dall'ECDC, emerge che il trend italiano di questo indicatore mostra un peggioramento progressivo negli anni e ha raggiunto il valore di 9,4 nel 2022; al contrario, i dati della Toscana mostrano che dal 2017 il rapporto è diminuito, passando da 15,2 a 7,6. I tre Paesi con un rapporto superiore a quello italiano risultano Ungheria (24,73), Malta (24,54) e Slovacchia (14,07).

Facendo una panoramica a livello europeo, i Paesi scandinavi mostrano un rapporto *broad/narrow* inferiore a 1; la Francia e la Germania mostrano un rapporto di poco superiore ad 1, seguiti dalla Spagna (2,4). L'indicatore di questi Paesi è inferiore alla media europea (4,0).

Figura 4.2
Rapporto di consumo tra antibiotici ad ampio spettro e antibiotici a spettro ristretto - Paesi UE/EEA e Toscana 2022

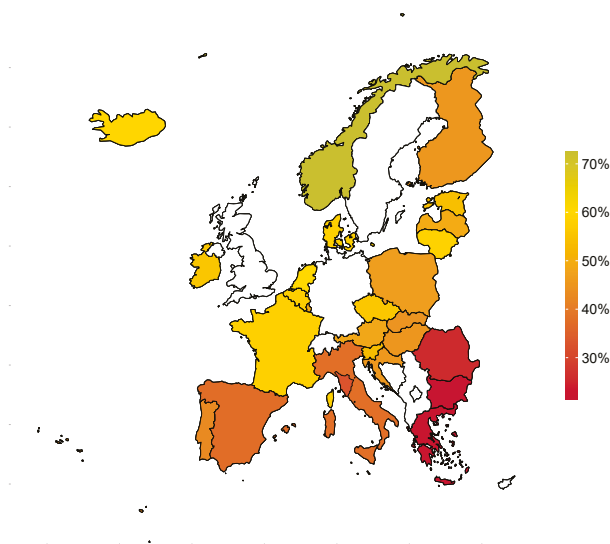


AMBITO OSPEDALIERO

Anche in ambito ospedaliero l'ECDC monitora il consumo di antibiotici *Access* e un ulteriore indicatore secondario riferibile al consumo di antibiotici ad ampio spettro rispetto al consumo totale ospedaliero.

CONSUMO DI ANTIBIOTICI *ACCESS* SECONDO LA CLASSIFICAZIONE *AWaRE* IN OSPEDALE

Figura 4.3
Consumo di antibiotici *Access* in ospedale - Percentuale sul consumo totale - Paesi UE/EEA e Toscana 2022



In Toscana la percentuale di consumo di *Access* in ambito ospedaliero nel 2022 si è attestato al 32,6%, mentre in Italia al 37,9%. Il dato registrato in Italia è simile a quello della Spagna (37,2%), ed inferiore a quello del Portogallo (42,9%) e della Francia (58%). Il dato italiano è uno dei più bassi dell'Europa meridionale, superiore solo al dato della Grecia (22,1%).

Tuttavia, per meglio interpretare i dati del consumo della classe *Access*, dovrebbero essere tenute in considerazione le differenti caratteristiche della casistica di pazienti ricoverati e in generale dell'organizzazione ospedaliera locale. Infatti, sono notevole le differenze tra gli indicatori di performance delle varie aree geografiche (degenze medie, tassi standardizzati di ospedalizzazione, indice di *case-mix*¹ e 'indice comparativo di performance²).

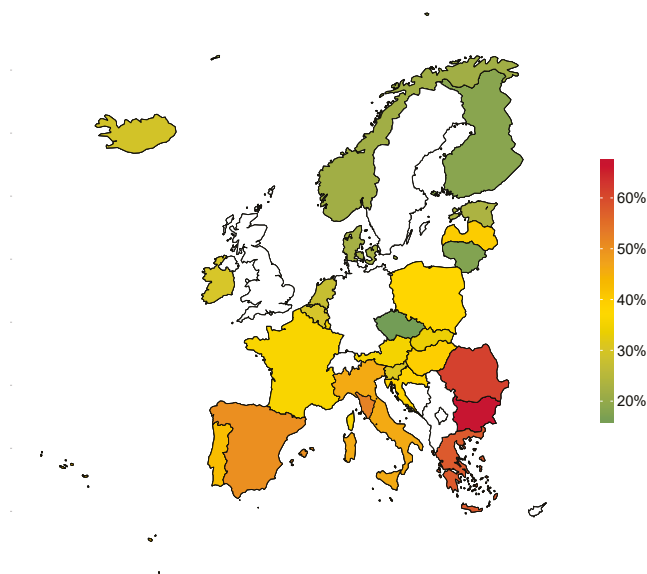
¹ Rapporto tra il peso medio DRG atteso nell'ospedale/azienda di dimissione e il peso medio DRG nello standard.

² Rapporto fra la degenza media standardizzata per case-mix di un dato erogatore e la degenza media dello standard di riferimento impiegato per la standardizzazione.

RAPPORTO TRA *BROAD* E CONSUMO TOTALE DI ANTIBIOTICI

A livello europeo, in ambito ospedaliero viene monitorato il rapporto tra i consumi di alcuni antibiotici ad ampio spettro e il consumo totale di antibiotici. Gli antibiotici considerati ad ampio spettro sono i glicopeptidi, le cefalosporine di terza e quarta generazione, i monobattami, i carbapenemi, i fluorochinoloni, le polimixine, la piperacillina in associazione a inibitori enzimatici, il linezolid, il tedizolid e la daptomicina.

Figura 4.4
Rapporto di consumo tra antibiotici ad ampio spettro e consumo totale di antibiotici in ospedale - Paesi UE/EEA e Toscana 2022



Per quanto riguarda il consumo di antibiotici *Broad*, si può osservare un gradiente nei consumi tra i Paesi scandinavi e i Paesi del Sud Europa, con i primi che mostrano dei consumi inferiori rispetto ai secondi. La percentuale di consumo in Toscana è superiore a quella registrata in Italia e si attesta al 52,4%.

In Toscana le prime 15 molecole più usate in ambito ospedaliero sono indicate nella tabella a seguire.

Tabella 4.2

Le 15 molecole più usate in ambito ospedaliero in Toscana secondo la classificazione AWaRe
 In verde gli antibiotici *Access*, in giallo gli antibiotici *Watch* e in rosso gli antibiotici *Reserve*

N	Codice ATC	Principio Attivo	Toscana (%)	Cumulativa (%)
1	J01DD04	Ceftriaxone	16,48%	16,48%
2	J01CR02	Amoxicillina e inibitori delle beta-lattamasi	13,98%	30,46%
3	J01CR05	Piperacillina e inibitori delle beta-lattamasi	13,75%	44,21%
4	J01FA10	Azitromicina	7,55%	51,76%
5	J01DB04	Cefazolina	7,22%	58,97%
6	J01XA01	Vancomicina	4,06%	63,04%
7	J01DH02	Meropenem	3,87%	66,91%
8	J01XD01	Metronidazolo	2,87%	69,78%
9	J01XX09	Daptomicina	2,79%	72,56%
10	J01MA12	Levofloxacina	2,75%	75,32%
11	J01FA09	Claritromicina	2,72%	78,04%
12	J01EE01	Sulfametossazolo e trimetoprim (cotrimossazolo)	2,25%	80,30%
13	J01CF04	Oxacillina	2,21%	82,51%
14	J01XX08	Linezolid	2,02%	84,52%
15	J01MA02	Ciprofloxacina	1,77%	86,29%

I dati presentati nell'annuale rapporto sull'antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana necessitano di una profonda riflessione, che includa un punto di vista epidemiologico e diagnostico.

Dal punto di vista epidemiologico, va considerato che i criteri AWaRe sono criteri sviluppati attraverso la metodologia del consenso da un panel di esperti internazionali e hanno una applicabilità relativa nel contesto locale in aree gravate da elevate percentuali di antibiotico-resistenza. Come si evince dai dati presentati, tale situazione riguarda anche la Toscana e questo deve necessariamente essere tenuto in considerazione nel momento in cui si sceglie un antibiotico.

In altre parole, dei criteri applicabili in contesti nordeuropei, nei Paesi mediterranei possono costituire un'utile linea di indirizzo ma sicuramente devono tener conto del contesto epidemiologico.

In ambito ospedaliero è più semplice ottenere una diagnosi microbiologica che consenta in tempi ragionevolmente brevi di effettuare una terapia antibiotica mirata riducendo il ricorso ad una terapia antibiotica inappropriata. Ben diversa è la situazione della medicina territoriale che spesso, utilizzando un approccio empirico, non dispone dei criteri necessari per definire se effettivamente sia opportuno utilizzare come prima scelta antibiotici *Access*, oppure valutare le classi *Watch* o *Reserve*, senza ricorrere a trattamenti di prima linea che potrebbero essere poco o nulla efficaci. In questo contesto sarebbe ad esempio utile l'implementazione di una diagnostica antigenica, per poter almeno distinguere, ad esempio, tra i principali quadri di virosi (RSV, influenza, COVID-19) e patologie a verosimile eziologia batterica.

Riferimenti

- [1] AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>)
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023



PARTE II

**NULLA È COSTANTE,
SE NON IL CAMBIAMENTO**



CAPITOLO 1

**EPPUR SI MUOVE:
LE PERIPEZIE
DI UN *ACINETOBACTER* PISANO**

1. EPPUR SI MUOVE: LE PERIPEZIE DI UN *ACINETOBACTER* PISANO

Acinetobacter è un genere di batteri Gram negativi, aerobi, asporigeni, catalasi positivi ed ossidasi negativi. Proprio alla mancata produzione di ossidasi fece riferimento Paul Baumann [1] per proporre la collocazione di varie specie del gruppo *Moraxella*, oggi Famiglia *Moraxellaceae*, nel genere *Acinetobacter*, che era stato così denominato da Brisou e Prévot nel 1954 a causa dell'immobilità di questi batteri privi di flagelli. Nel 1986 Bouvet e Grimont [2] distinguono diverse specie mediante ibridazione del DNA e danno il nome attuale ad *Acinetobacter baumannii*, in onore di Baumann. In laboratorio, comunemente, si identificano batteri del cosiddetto *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex, quasi tornando indietro nel tempo, a quando Martinus W. Beijerinck [sì, proprio lui: quell'olandese un po' timido e un po' spocchioso che scoprì i virus e li chiamò filtrabili (*contagium vivum fluidum*), snobbò Koch, studiò la fermentazione dei lieviti in anaerobiosi e la fissazione dell'azoto atmosferico...] insomma Beijerinck, dedicandosi ai microrganismi ambientali, per primo descrisse un *Micrococcus calco-aceticum*. Impiegò le colture di arricchimento e osservò che l'acetato di calcio come fonte di carbonio e di energia porta "pressoché invariabilmente all'isolamento di *moraxelle* ossidasi-negative da suolo ed acqua" [1].

Il laboratorio di Microbiologia clinica, si diceva, generalmente si accontenta di identificare *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*, in quanto questi batteri, difficili da distinguere per specie anche in spettrometria di massa MALDI-TOF, a meno che non se ne esegua l'estrazione delle proteine, devono la loro considerazione in ambito ospedaliero alla loro ingente antibiotico-resistenza e non a particolari caratteristiche di patogenicità.

Dal lavoro dei grandi batteriologi succitati, si cominciò a conoscere la variabilità di questi batteri: sono cocchi, ma anche cocco-bacilli, ma anche bastoncelli, singoli, a coppie, in catenelle o lunghi cordoni; Gram negativi, ma spesso resistenti alla decolorazione... in breve, pleomorfi come pochi. E per essere un batterio che di cognome fa Immobile, può avere invece ben due diversi meccanismi di movimento: la motilità per contrazione è un movimento coordinato causato dall'estensione, dall'attaccamento e dalla retrazione dei pili di tipo IV, che sono coinvolti nell'adesione superficiale e nella formazione del biofilm. La motilità associata alla superficie è un tipo di movimento che non necessita di appendici ed è molto probabilmente guidato dal rilascio di molecole polimeriche extracellulari. Questo tipo di motilità è legata alla produzione di 1,3-diamminopropano, alla formazione di lipo-oligosaccaridi e alle proteine delle pompe di efflusso. Poiché le caratteristiche di virulenza di *A. baumannii* sono direttamente legate alla motilità, è

possibile che questa possa essere sfruttata nella prevenzione delle infezioni [3]. Forse la peculiarità più spiccata di questi batteri è quella di aderire e colonizzare superfici, sulle quali sono capaci di resistere per molto tempo, anche in condizioni sfavorevoli. La grande plasticità tipica dei batteri ambientali in questo caso è stata impiegata per la colonizzazione di un nuovo ambiente: quello ospedaliero. Pare che *A. baumannii* decida di aderire alle superfici quando i nutrienti scarseggiano. Gli studi in proposito sono molto interessanti: si veda la bella review di Hing Jian Mea *et al.* [4]. Di certo viene da riflettere sul fatto che un ambiente pulito ma non disinfettato a sufficienza sia l'ideale per accogliere questi microrganismi. Il discorso ci tornerà, su questa faccenda della disinfezione.

Batterio ubiquitario, ambientale specializzato per "ospedalizzarsi" in modo capillare, persistendo e provocando colonizzazioni e infezioni distinguibili fra loro solo se presenti i segni clinici di infezione, nei pazienti; ospite transitorio della cute, della faringe, del tratto respiratorio del personale sanitario, batterio ormai arcinoto, anzi famigerato, per la sua estrema abilità nell'accogliere determinanti di resistenza agli antibiotici, cos'ha mai di speciale questo *Acinetobacter* girellone isolato all'ospedale di Pisa, città dove si è abituati a svariati oggetti in movimento: dal pianeta sul quale ci troviamo, ai pendoli e persino alle torri campanarie?

Una caratteristica inattesa: è nero!

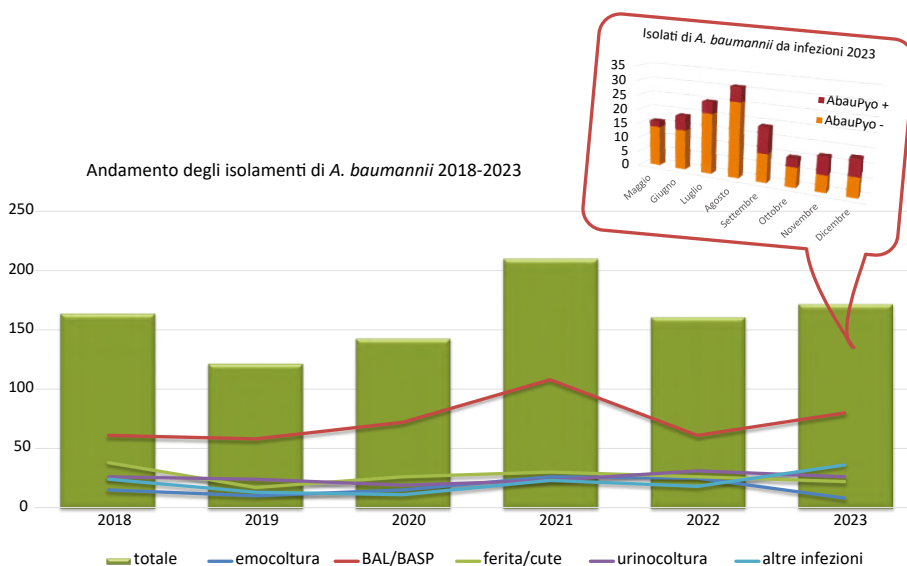
Figura 1.1
Coltura su Muller Hinton agar di *Acinetobacter baumannii* produttore di piomelanina e non



Tutto cominciò controllando un antibiogramma eseguito in microdiluizione: mostrava molte resistenze. Il microbiologo non si limitò a chiederne la ripetizione, andò a verificare di persona la micropiastra e osservò del materiale scuro sul fondo dei pozzetti. Sospettò la presenza di *Pseudomonas aeruginosa* e fece notare al tecnico che l'identificazione data, *Acinetobacter baumannii*, solitamente di colore pallido, non doveva essere quella giusta. Ma il tecnico, esperto e navigato, sebbene non molto comunicativo, replicò «No no, capita...». Da lì presero il via varie indagini, che portarono infine, in otto mesi, all'isolamento successivo di 40 stipiti, da campioni clinici di altrettanti pazienti, molti collocabili in cluster, soprattutto in reparti di Terapia intensiva, ma anche di Medicina. Il batterio scuro non era affatto immobile e la sua colorazione caratteristica lo rendeva facile da seguire, a zozzo per l'ospedale.

Nella figura seguente è riportato l'andamento degli isolamenti di *A. baumannii* da infezioni (le colonizzazioni sono state escluse) nell'ospedale dell'Azienda ospedaliero-universitaria Pisana dal 2018 al 2023. Per il 2023, il *balloon* mostra le proporzioni reciproche tra i ceppi pigmentati e i non pigmentati. Non sono emerse differenze significative nella mortalità a 30 giorni e nel numero di eventi di sepsi/shock settico nei pazienti con infezione da *A. baumannii* pigmentato o non pigmentato, negli 8 mesi dell'osservazione, né risulta significativa l'apparente predilezione dei ceppi pigmentati per le infezioni respiratorie. Da notare, con il progredire verso la stagione più fredda, la diminuzione dei ceppi non pigmentati.

Figura 1.2
Sei anni di infezioni da *A. baumannii* in AOUN - Nel *balloon* il sottoinsieme delle infezioni registrate nel 2023, dalla comparsa, a maggio, del ceppo pigmentato



Il fenotipo pigmentato è ritenuto raro e sembra indurre nel batterio minore suscettibilità sia verso le difese dell'ospite che verso gli insulti ambientali [5]. Ad esempio, un ceppo isolato da un paziente in una Terapia intensiva a Hangzhou, Zhejiang, Cina, viene descritto per l'aumentata resistenza ai raggi UV, mentre comportamenti epidemici da parte di *A. baumannii* pigmentato sono stati osservati solo a Boa Vista, in Brasile, in dodici pazienti nell'arco di sei mesi, soprattutto in Terapia intensiva [7]. Di quale pigmento stiamo parlando, nel caso pisano? Potrebbe trattarsi di melanina, ed un'estrazione con successiva lettura del composto in spettrofotometria mostrava infatti il picco di assorbimento caratteristico della melanina, a 215 nm, ma anche di piomelanina [8]. Fonseca *et al.* riportano che "In diversi batteri, la produzione di pigmenti, come le melanine, è stata collegata alla virulenza e alla patogenicità. Le melanine sono pigmenti nero-marroni e giallo-rossi derivati dall'ossidazione di diversi composti fenolici. A seconda del percorso di biosintesi, la melanina può assumere una denominazione diversa, come piomelanina, che è un pigmento bruno-rossastro risultante dalla tirosina o dalla fenilalanina attraverso l'accumulo di acido omogentisico. Questo pigmento fornisce protezione contro lo stress ossidativo e contribuisce all'invasività e alla persistenza. La piomelanina migliora l'adesione batterica alla superficie, la formazione di biofilm, il trasferimento di elettroni extra-cellulari, la resistenza ai metalli pesanti, la riduzione/acquisizione del ferro e induce l'espressione di fattori di virulenza, che aumentano la risposta adattativa allo stress ambientale" [7]. Nel caso pisano, riteniamo, indirettamente, si tratti proprio di piomelanina, in quanto viene prodotta a 37°C e non a temperatura ambiente.

Prove sulla resistenza allo stress ossidativo hanno dimostrato che la pigmentazione è protettiva: nel test di microdiluizione in brodo con H₂O₂ la concentrazione minima di perossido di idrogeno che ha inibito la crescita del ceppo scuro è stata dello 0,04%; i ceppi chiari sono stati inibiti allo 0,00015% di acqua ossigenata. Le concentrazioni batteriostatiche di perossido di idrogeno sono risultate anche battericide. Queste dosi sono ampiamente inferiori alla diluizione all'1% usata nella disinfezione degli ambienti ospedalieri, tuttavia è stato osservato che i batteri pigmentati sono comparsi nel semestre in cui la disinfezione è effettuata proprio con il perossido di idrogeno, che viene alternato al cloro.

Abbiamo voluto anticipare qui il racconto di questa insolita epidemia, in corso di pubblicazione, per avvisare i colleghi dell'arrivo di una vecchia conoscenza in questa nuova veste, che implica ancora maggiore attenzione nella sorveglianza e nel controllo delle infezioni correlate alla assistenza.

Riferimenti

- [1] Baumann P, Doudoroff M, Stanier RY. A study of the Moraxella group. II. Oxidative-negative species (genus Acinetobacter). J Bacteriol. 1968 May;95(5):1520-41. doi: 10.1128/jb.95.5.1520-1541.1968. PMID: 5650064; PMCID: PMC252171.
- [2] Bouvet PJM and Grimont PAD. Taxonomy of the Genus Acinetobacter with the Recognition of Acinetobacter baumannii sp. nov., Acinetobacter haemolyticus sp. nov., Acinetobacter johnsonii sp. nov., and Acinetobacter junii sp. nov. and Emended Descriptions of Acinetobacter calcoaceticus and Acinetobacter Iwoffii. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 1986, 36, (2): 228-240, doi: 10.1099/00207713-36-2-228.
- [3] Jeong, GJ, Khan, F, Tabassum, N. *et al.* Motility of *Acinetobacter baumannii*: regulatory systems and controlling strategies. *Appl Microbiol Biotechnol* 108, 3 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12975-6>
- [4] Hing Jian Mea, Phelim Voon Chen Yong, Eng Hwa Wong. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation, *Microbiological Research*, Volume 247,2021,126722,ISSN 0944-5013,<https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126722>.
- [5] Coelho-Souza T, Martins N, Maia F, Frases S, Bonelli RR, Riley LW, Moreira BM. Pyomelanin production: a rare phenotype in *Acinetobacter baumannii*. J Med Microbiol. 2014 Jan;63(Pt 1):152-154. doi: 10.1099/jmm.0.064089-0. Epub 2013 Oct 22. PMID: 24149622; PMCID: PMC3870426.
- [6] Zhao F, Liu H, Yao Y, Zhang L, Zhou Z, Leptihn S, Yu Y, Hua X, Fu Y. Description of a Rare Pyomelanin-Producing Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strain Coharboring Chromosomal OXA-23 and NDM-1. *Microbiol Spectr*. 2022 Aug 31;10(4):e0214422. doi: 10.1128/spectrum.02144-22. Epub 2022 Aug 10. PMID: 35946816; PMCID: PMC9431530.
- [7] Fonseca É, Freitas F, Caldart R, Morgado S, Vicente AC. Pyomelanin biosynthetic pathway in pigment-producer strains from the pandemic *Acinetobacter baumannii* IC-5. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020 Nov 6;115:e200371. doi: 10.1590/0074-02760200371. PMID: 33174904; PMCID: PMC7646211.
- [8] A. Leonildi, C. Giordano, A. Rosellini, M. Menichini, A. Vecchione, S. Losacco, S. Barnini. A melanin-producing *Acinetobacter baumannii* outbreak: the first report in EU area. *ECCMID 2024*, P1494.



CAPITOLO 2

SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE DA *CLOSTRIDIoidES DIFFICILE*

2. SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE DA *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

Clostridioides difficile (precedentemente *Clostridium difficile*) è un batterio Gram positivo, anaerobio obbligato, sporigeno, che può fare parte del normale microbiota intestinale essendo presente in una percentuale tra il 3% e il 15% degli adulti sani.

Di *C. difficile* sono stati isolati sia ceppi tossigenici sia non tossigenici, ma solo i tossigenici sono patogeni per gli esseri umani. La patogenicità è dovuta alla presenza di due esotossine, la tossina A (TcdA, una enterotossina) e la tossina B (TcdB, una citotossina). Queste sono capaci di degradare lo strato epiteliale del colon con un conseguente aumento della permeabilità intestinale che si manifesta con diarrea, prevalentemente di tipo acquoso. Il quadro clinico può variare da una lieve diarrea con febbre e dolori addominali, a diarrea più grave, alla colite pseudo-membranosa, fino al megacolon tossico e sepsi che possono rivelarsi fatali. La contaminazione avviene per via oro-fecale tramite ingestione di spore, che sono resistenti al calore ed ai comuni disinfettanti e possono persistere per diversi mesi nell'ambiente.

FATTORI DI RISCHIO, COMPLICANZE E TRATTAMENTO

Alcune condizioni si associano alla possibilità di sviluppare patologia da *C. difficile* (*C. difficile infection* – CDI): le alterazioni della flora gastrointestinale provocate da antibiotici sono il più importante fattore predisponente. La clindamicina, i fluorochinoloni, le cefalosporine (in particolare di 3^a generazione) e alcune aminopenicilline, rispetto ad altri antibiotici, comportano un maggiore rischio di sviluppare una CDI [1]. Tra le condizioni cliniche associate, ricordiamo le malattie infiammatorie croniche intestinali (malattia di Crohn, colite ulcerosa), l'insufficienza renale cronica e il diabete [2-4]. Anche i ricoveri ripetuti in strutture sanitarie, comprese quelle di lungodegenza, l'età maggiore di 65 anni, i trattamenti chemioterapici e immunosoppressivi, la recente chirurgia addominale e la terapia con inibitori di pompa protonica possono favorire la CDI [5-7].

Uno dei problemi principali delle CDI è l'alta frequenza di recidiva: anche dopo un trattamento efficace, circa il 20-30% dei pazienti presenta una recidiva dell'infezione. Inoltre, *C. difficile* può sviluppare resistenza agli antibiotici e, quindi, lo stesso trattamento può diventare inefficace nel tempo e dopo frequenti recidive [8].

In generale, l'importanza delle CDI risiede nella loro potenziale gravità, negli alti tassi di recidiva e nell'associazione con l'uso di antibiotici. Anche se fattori di rischio per CDI la fanno considerare una patologia correlata all'assistenza sanitaria, non sono infrequenti i casi acquisiti in comunità.

I tassi di questa patologia acquisita in comunità possono variare notevolmente, ma sono generalmente più bassi rispetto a quelli delle strutture sanitarie.

Il trattamento dell'infezione da *C. difficile* consiste nella somministrazione di metronidazolo, vancomicina o fidaxomicina a seconda della gravità dell'infezione. Queste opzioni terapeutiche sono generalmente efficaci, sebbene l'efficacia possa ridursi nel caso di ceppi particolarmente virulenti. Circa l'1% (0.2%–7.6%) di tutti i pazienti richiede una colectomia, totale o parziale [9]. Gli sforzi per prevenire, diagnosticare e trattare efficacemente le infezioni da *C. difficile* sono essenziali per mitigarne l'impatto sulla salute pubblica.

EPIDEMIOLOGIA

I tassi di incidenza possono variare tra regioni e Paesi a causa delle differenze nelle pratiche sanitarie, nell'uso di antimicrobici, nella struttura demografica, nelle dinamiche della popolazione e nella capacità di monitoraggio dei sistemi di sorveglianza. L'epidemiologia è sostanzialmente mutata rispetto al passato e attualmente è possibile riscontrare casi di infezione da *C. difficile* anche in soggetti normalmente considerati a basso rischio. Ne consegue l'importanza di strutturare una robusta rete di sorveglianza che possa permettere non solo di individuare e controllare le infezioni da *C. difficile*, ma anche di capirne meglio l'epidemiologia. È da osservare che le CDI possono risultare sotto-segnalate o essere diagnosticate in modo errato, in particolare nei contesti comunitari dove la consapevolezza è minore.

Nel Regno Unito, l'incidenza annuale di CDI è stata di 22,2 per 100.000 residenti tra aprile 2020 e marzo 2021 ed è rimasta relativamente stabile dal 2013 [10]. Nel 2021, in Irlanda, il tasso di incidenza per CDI nuove e ricorrenti è risultato pari a 32,8 casi per 100.000 abitanti [11]. Uno studio pubblicato sul Journal of Hospital Infection riportava un tasso di incidenza complessivo di CDI pari a 3,1 casi per 10.000 giorni di degenza negli ospedali francesi nel 2016 [12]. In Germania l'incidenza di questa infezione è stata inferiore rispetto ad altri Paesi europei ed era di circa 4,3 casi per 10.000 giorni di degenza nel 2021 [13].

Obiettivo di questa analisi è valutare l'incidenza di *C. difficile* in Toscana, in ambito territoriale e in ospedale. Inoltre, abbiamo stimato l'incidenza di CDI associata all'assistenza ospedaliera, così come definito dai criteri ECDC (positività per *C. difficile* tossigenico in paziente ammesso in ospedale da almeno 48 ore o dimesso entro 28 giorni). Abbiamo anche stimato la validità della Scheda di dimissione ospedaliera (SDO) nella stima del numero di pazienti ricoverati in ospedale per acuti con diagnosi di CDI.

METODOLOGIA

Si definiscono come *casi* tutti gli esiti positivi alla ricerca di *C. difficile* produttore di tossine A e B che non presentano una positività nei 14 giorni precedenti. Si definiscono invece come *casi ricorrenti* tutte le positività relative ad uno stesso paziente insorte tra 15 e 56 giorni successive al primo referto positivo. Queste definizioni sono elaborate in accordo col protocollo adottato dal Centro europeo per la prevenzione ed il controllo delle malattie (ECDC) per la sorveglianza delle CDI [14].

INCIDENZA DI POPOLAZIONE

Per il calcolo dell'incidenza delle CDI nella popolazione sul territorio, sono stati inclusi tutti i casi rilevati nel periodo tra gennaio e ottobre 2023. I dati utilizzati provengono dai laboratori degli ospedali posti nelle province di Arezzo, Firenze, Grosseto, Lucca¹ e Pisa. La popolazione oggetto di sorveglianza era riferibile alle stesse zone elencate. Sono stati esclusi i casi verificatisi nei bambini di età inferiore ad un anno. L'incidenza è espressa come numero di casi per 100.000 residenti.

INCIDENZA IN OSPEDALE

Per la stima dell'incidenza delle CDI insorte in ospedale o presenti all'ammissione in reparto del paziente, sono stati inclusi tutti i casi rilevati nel periodo tra gennaio e ottobre 2023 dai laboratori dell'Azienda ospedaliero-universitaria (AOU) Senese, della AOU Careggi, della AOU Pisana e di tutti gli ospedali delle province di Arezzo, Firenze, Grosseto, Lucca e Pisa.

Per calcolare l'incidenza ospedaliera abbiamo considerato i pazienti che hanno sviluppato una CDI durante il ricovero o che risultavano già positivi nei 14 giorni precedenti all'ammissione. Di questi, abbiamo considerato come CDI acquisite in ospedale (HA - *Hospital-Acquired*) i casi rilevati in un periodo compreso tra i 2 giorni successivi all'ammissione e 28 giorni dalla dimissione. L'incidenza è espressa come numero di casi per 10.000 giorni di degenza.

VERIFICA DELLA CODIFICA

Per valutare la qualità della codifica delle CDI nelle SDO sono stati presi in considerazione solo i *casi ospedalizzati* per CDI o insorti durante la degenza. È stata considerata la presenza del codice di diagnosi ICD9-CM 008.45 sia in diagnosi principale che in diagnosi secondaria.

1 Il laboratorio di microbiologia di Lucca provvede ad eseguire le analisi anche per la provincia di Massa-Carrara.

RISULTATI

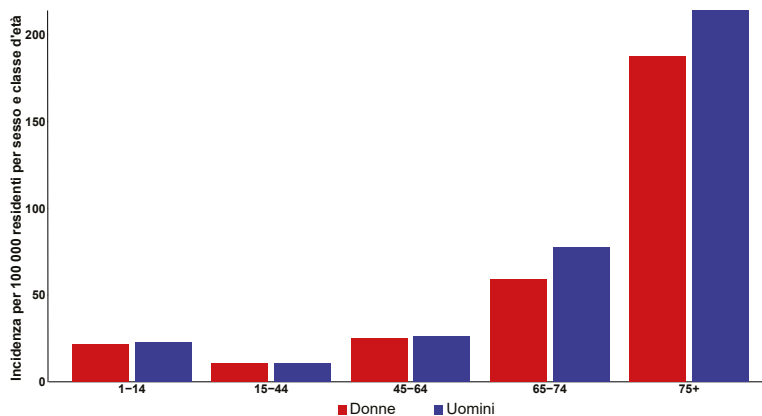
Nel periodo considerato si sono registrati 1.270 casi di CDI su una popolazione di 2.525.816 residenti nelle province incluse. Il 74% dei casi sono pazienti con CDI ricoverati in ospedale.

L'incidenza di CDI nella popolazione della Toscana si è attestata a 50,3 casi per 100.000 residenti. Considerando la popolazione complessiva, nei maschi l'incidenza è risultata pari a 49,4 casi per 100.000 residenti, mentre nelle femmine è pari a 51,3 casi per 100.000. L'incidenza cresce con l'aumentare dell'età e in ogni classe è superiore tra i maschi rispetto alle femmine. Infatti, il dato complessivo per sesso, superiore nelle donne rispetto agli uomini nonostante l'andamento opposto per età, si spiega in quanto le donne sono più numerose nelle classi di età anziane. La classe d'età maggiormente colpita è quella over 74 (198,4 casi per 100.000 residenti), seguita da quella 65-74 (67,9 casi per 100.000 residenti). L'incidenza più bassa si riscontra, invece, nella classe d'età 15-44 (10,6 casi per 100.000 residenti). Per tutte le classi d'età, i maschi sono maggiormente colpiti rispetto alle femmine. Tra i residenti con meno di 15 anni, l'incidenza è stata di 22,1 casi per 100.000 residenti.

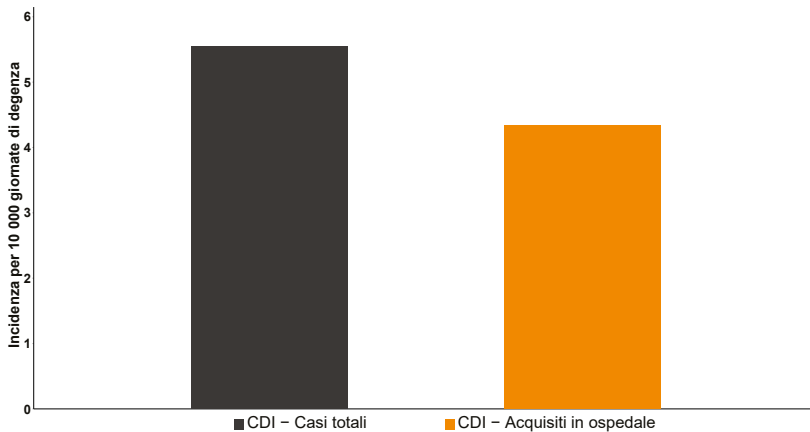
Complessivamente, i casi ricorrenti sono stati il 12% di tutte le CDI.

Figura 2.1

Incidenza di CDI per 100.000 residenti per sesso e classe di età - Toscana 2023 - Fonte: Elaborazioni ARS su dati SMART e ISTAT



L'incidenza in ospedale è stata di 5,6 casi per 10.000 giornate di degenza. Di tutti i casi registrati tra i ricoverati, 582 sono definibili come CDI acquisite in ospedale. Per 61 casi non è stato possibile stabilire se fossero acquisiti in ospedale o in comunità, applicando la definizione dell'ECDC. L'incidenza di CDI acquisite in ospedale è stata di 4,3 casi per 10.000 giornate di degenza.

Figura 2.2**Incidenza di CDI in ricoverati per 10.000 giornate di degenza - Toscana gennaio-ottobre 2023****Fonte: Elaborazioni ARS su dati SMART e SDO**

Nei ricoveri in regime ordinario in pazienti di età 1 o più, la sensibilità² della codifica in SDO è pari al 48,59% e il valore predittivo positivo³ è pari al 78,98%. Come atteso, il fenomeno delle infezioni da CD in SDO è ampiamente sottocodificato.

2 La sensibilità, ovvero percentuale di ceppi tossinogenici verificati in laboratorio che hanno una codifica di infezione da CD in SDO. Indica la probabilità che nei ricoveri con infezione da CD verificata in laboratorio sia riportata la codifica in SDO.

3 Il valore predittivo positivo, ovvero la percentuale di ricoveri in SDO con codifica di infezione da CD a cui corrisponde un ceppo tossinogenico dai dati di laboratorio. Indica la probabilità che nei ricoveri con codifica in SDO di infezione da CD vi sia effettivamente un isolamento di ceppo tossinogenico.

CONCLUSIONI

Il dato di incidenza in ambito territoriale rilevato (49,4 maschi per 100.000; 51,3 femmine per 100.000) risulta inferiore a quello registrato dal CDC degli Stati Uniti nel 2021, che era pari a 93,7 casi per 100.000 maschi e 126,2 per 100.000 femmine [15]. Un recente studio tedesco [16] ha mostrato che il tasso di incidenza di queste infezioni è passato da 123,9 a 77,1 casi per 100.000 residenti tra il 2015 ed il 2019. Il dato toscano risulta quindi inferiore al dato USA e al dato tedesco.

A livello ospedaliero, uno studio [17] pubblicato nel 2019 indica che globalmente l'incidenza delle infezioni da *C. difficile* in ospedale è di 3,5 casi per 10.000 giorni di degenza. Il rapporto pubblicato dall'ECDC [18] riguardante la sorveglianza delle CDI in 1.559 ospedali europei ha mostrato che l'incidenza tra il 2016 ed il 2017 è stata di 3,48 casi per 10.000 giorni di degenza. Il dato rilevato per la Toscana risulta quindi superiore al dato globale (5,6 vs. 3,5) e al dato europeo (5,6 vs. 3,5).

Secondo questa analisi, negli ospedali toscani l'incidenza è stata di 5,6 casi per 10.000 giornate di degenza, mentre nel 2017-2018 si osservava un'incidenza di 5,2 per 10.000 giornate di degenza [19]. L'incidenza di CDI è aumentata del 7,7% in 5 anni.

Nella nostra analisi è riscontrata un'incidenza di CDI crescente con l'età del paziente, soprattutto a partire dal sessantacinquesimo anno di vita, coerentemente con la letteratura scientifica. La percentuale di pazienti che hanno una recidiva nei 3 mesi successivi è pari al 12%, mentre il dato di letteratura riporta percentuali comprese tra il 15 e il 20% [8].

Riferimenti

- [1] Aaron C Miller, Alan T Arakkal, Daniel K Sewell, Alberto M Segre, Joseph Tholany, Philip M Polgreen, CDC MInD-Healthcare Group, Comparison of Different Antibiotics and the Risk for Community-Associated *Clostridioides difficile* Infection: A Case–Control Study, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 10, Issue 8, August 2023, ofad413, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad413>
- [2] Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46(Suppl 1):S19–31.
- [3] Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al.: *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019, 38:1211–21. 10.1007/s10096-019-03539-6
- [4] Huang H, Wu S, Chen R, Xu S, Fang H, Weintraub A, Nord CE: Risk factors of *Clostridium difficile* infections among patients in a university hospital in Shanghai, China. *Anaerobe*. 2014, 30:65–9. 10.1016/j.anaerobe.2014.08.015
- [5] Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372:825–34.
- [6] Anand A, Glatt AE: *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis*. 1993, 17:109–13. 10.1093/clinids/17.1.109
- [7] Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H: Risk factors for *Clostridium difficile* infections - an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *J Glob Health*. 2017, 7:010417. 10.7189/jogh.07.010417
- [8] Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang Y-W, Sun X. Update on antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*: resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol*, 2017; 55:1998–2008. <https://doi.org/10.1128/JCM.02250-16>
- [9] McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., Dubberke E.R., Garey K.W., Gould C.V., Kelly C., Loo V., Shaklee Sammons J., Sandora T.J., Wilcox M.H. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); 2018, 66 (7), pp. 987 - 994; 10.1093/cid/ciy149
- [10] UKHSA (2021). Annual epidemiological commentary: Gram-negative bacteraemia, MRSA bacteraemia, MSSA bacteraemia and *C. difficile* infections, up to and including financial year April 2020 to March 2021.
- [11] HSE Health Protection Surveillance Centre. *Clostridioides difficile* infection in Ireland 2021: Dublin HSE HPSC; 2022
- [12] Khanafer N, Oltra L, Hulin M, Dauwalder O, Vandenesch F, Vanhems P. *Clostridium difficile* infection in a French university hospital: Eight years of prospective surveillance study [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul 18;95(28):e0916]. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3874. doi:10.1097/MD.0000000000003874
- [13] Vehreschild MJGT, Schreiber S, von Müller L, et al. Trends in the epidemiology of *Clostridioides difficile* infection in Germany. *Infection*. 2023;51(6):1695–1702. doi:10.1007/s15010-023-02044-5

- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Clostridioides (Clostridium) difficile infections. Surveillance protocol version 2.4. Stockholm: ECDC; 2019.
- [15] 2021 Annual Report for the Emerging Infections Program for Clostridioides difficile Infection. <https://www.cdc.gov/hai/eip/Annual-CDI-Report-2021.html>
- [16] Tricotel, A., Antunes, A., Wilk, A. et al. Epidemiological and clinical burden of Clostridioides difficile infections and recurrences between 2015–2019: the RECUR Germany study. *BMC Infect Dis* 24, 357 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09218-y>
- [17] Balsells, Evelyn et al. “Global burden of Clostridium difficile infections: a systematic review and meta-analysis.” *Journal of global health* vol. 9,1 (2019): 010407. doi:10.7189/jogh.09.010407
- [18] European Centre for Disease Prevention and Control. Clostridioides (Clostridium) difficile infections. Annual epidemiological report for 2016–2017. Stockholm: ECDC; 2022
- [19] Documento ARS 103, L'Antibiotico-resistenza e l'uso di antibiotici in Toscana, maggio 2019



CAPITOLO 3

ANTIMICROBICO-RESISTENZA E CLIMA: A QUALCUNO PIACE CALDO

3. ANTIMICROBICO-RESISTENZA E CLIMA: A QUALCUNO PIACE CALDO

L'antimicrobico-resistenza (AMR) e i cambiamenti climatici sono assurti a rappresentare i rischi principali per la salute, a livello globale.

Gli effetti negativi del cambiamento climatico sono già evidenti e si prevede un futuro potenzialmente catastrofico per la salute delle popolazioni umane: l'impatto dei rapidi mutamenti del clima su una popolazione di 9 miliardi di individui minaccia di annientare i progressi ottenuti in mezzo secolo di sviluppo nel campo della salute [1].

Tra le conseguenze dirette si annoverano l'aumento dello stress termico, le inondazioni, la siccità e il pericolo crescente di eventi climatici estremi, con ripercussioni dirette o indirette sulla salute della popolazione, per il peggioramento dell'inquinamento atmosferico, l'alterata diffusione dei vettori di microrganismi patogeni, gli alimenti non sicuri, la denutrizione, gli spostamenti di masse di popolazione e le patologie psichiatriche. Il clima, infatti, è sempre cambiato, dall'alba del mondo, ma forse nella storia dell'uomo non si è mai vista, o registrata, tanta rapidità.

Il cambiamento climatico può sovvertire i vantaggi sanitari ottenuti mediante lo sviluppo economico (che è, paradossalmente, proprio la causa del cambiamento del clima): affrontarlo con consapevolezza potrebbe rappresentare la più grande opportunità di questo secolo per la salute globale. Molte risposte di mitigazione, di adattamento e di economia sostenibile porterebbero alla diretta riduzione del peso delle malattie, alleviando la povertà e affrontando la disuguaglianza a livello planetario.

Si valuta che oltre la metà delle patologie infettive umane a diffusione mondiale possano essere aggravate, in almeno una fase della loro storia naturale, dai cambiamenti climatici [2]. Questi possono **avvicinare gli agenti patogeni alle persone**: il riscaldamento e i cambiamenti delle precipitazioni, ad esempio, sono associati all'espansione di vettori come zanzare, zecche, pulci, uccelli e diversi mammiferi implicati in epidemie. Anche nei sistemi acquatici si riscontrano movimenti di patogeni, come *Vibrio* e *Anisakis*. Il riscaldamento, alle latitudini più elevate, ha consentito ai vettori e agli agenti patogeni di sopravvivere all'inverno. Epidemie virali sono associate a spostamenti della fauna selvatica per la ricerca di risorse alimentari. Il riscaldamento è inoltre causa di scongelamento del permafrost, esponendo agenti patogeni inattivi in precedenza: è nota un'epidemia di antrace nel

Circolo polare artico, in cui le analisi genetiche suggeriscono che il ceppo batterico potrebbe essere stato antico, e che provenga dal cadavere di un animale emerso dal ghiaccio disciolto.

La crisi climatica è responsabile della diffusione di agenti patogeni emergenti o riemergenti, in grado di produrre nuovi meccanismi di resistenza. Entro il 2050 le persone esposte alle malattie trasmesse da vettori saliranno a 500 milioni. A livello mondiale, la malaria è la malattia trasmessa da vettori più diffusa; temperatura e umidità sono considerati due importanti fattori coinvolti nella sua diffusione. Allo stesso modo, infezioni tipiche dei climi tropicali trasmesse da vettori (come Zika, malattia di Chagas, dengue e chikungunya) si stanno espandendo, anche nei mesi invernali, verso Paesi esposti all'innalzamento delle temperature.

Le modificazioni climatiche possono anche agire **avvicinando le persone agli agenti patogeni**. Le ondate di caldo, ad esempio, aumentando le attività ricreative legate all'acqua, sono state associate all'incremento dei casi di diverse malattie, come infezioni da *Vibrio*, meningoencefalite amebica primaria e gastroenteriti. Man mano che il clima si riscalda, la capacità dell'atmosfera di trattenere l'acqua aumenta in modo esponenziale, causando tempeste più violente e con precipitazioni più abbondanti: queste portano a inondazioni, spostamenti di popolazione e sovraffollamento.

Il sovraffollamento è associato all'aumento dei tassi di infezione. Le inondazioni possono provocare la diffusione di infezioni trasmesse dall'acqua a causa dello straripamento del sistema fognario o della contaminazione da parte del bestiame. Gli inquinanti inducono l'espressione di geni di resistenza agli antibiotici e la mutagenesi batterica [3].

Tempeste, inondazioni e innalzamento del livello del mare causano spostamenti di persone e questi hanno determinato epidemie documentate di leptospirosi, criptosporidiosi, febbre tifoide, epatiti, malattie respiratorie e della pelle. I cambiamenti nell'uso del territorio e la deforestazione hanno facilitato l'occupazione umana nelle aree selvagge, portando a numerose epidemie di malattie come Ebola, malattia di Lyme, e malaria. Siccità e forti precipitazioni provocano inoltre spostamenti di bestiame, con esposizione ad agenti patogeni e conseguente insorgenza di malattie, come antrace e febbre emorragica. È stato anche osservato che le precipitazioni e la temperatura influenzano la frequenza degli incontri sociali umani e la trasmissibilità di virus come l'influenza e il Sars-CoV-2.

Infine, il riscaldamento può **favorire aspetti riproduttivi dei patogeni**, e una maggiore virulenza, oltre ad aumentare la suscettibilità umana alle malattie infettive.

I batteri hanno sviluppato dei meccanismi primari per sopravvivere e crescere in presenza di antibiotici:

- una popolazione batterica può sopravvivere temporaneamente agli antibiotici attraverso cambiamenti fisiologici che rallentano la crescita, un fenomeno noto come *tolleranza*;
- con la *persistenza*, una sotto-popolazione di cellule si trova in uno stato di crescita lenta o assente e diviene transitoriamente non attaccabile da antibiotici;
- i batteri sviluppano modificazioni genetiche che li fanno sopravvivere a concentrazioni più elevate di antibiotici per periodi più lunghi, con conseguente *resistenza*.

Fattori ambientali come la temperatura, il pH e la disponibilità di nutrienti modulano questi meccanismi e quindi le possibilità dei batteri di sopravvivere in presenza di antibiotici [4].

La temperatura è intimamente collegata ai processi vitali dei batteri e alle infezioni. Il trasferimento genico orizzontale, un meccanismo importante per l'acquisizione della resistenza agli antibiotici, aumenta con la temperatura. Inoltre, un aumento di temperatura aumenta in generale i tassi di crescita batterica.

Esistono molte evidenze che i tassi di infezione batterica siano associati all'aumento della temperatura, con meccanismi complessi, che coinvolgono anche la frequenza di manifestazioni meteorologiche estreme [5].

I batteri del genere *Vibrio* si prestano allo studio di modelli di interazione tra ambiente e malattie infettive, per la loro diffusione nelle acque superficiali, soprattutto marine, fortemente influenzata dai grandi eventi meteorologici. Le evidenze suggeriscono che l'innalzamento delle temperature sia associato alla diffusione di *Vibrio spp.* con sviluppo di stipti patogeni e la diffusione di epidemie. Ricerche svolte in Florida dopo l'uragano Ian (2022), mostrano che la variabilità genetica dei ceppi di *Vibrio parahaemolyticus* circolanti nell'ambiente si è modificata dopo la tempesta [6]. Il colera rappresenta ancora oggi un rischio per la salute pubblica, in regioni dove i sistemi socio-sanitari sono vulnerabili e il clima influisce sulla diffusione di *Vibrio cholerae*. Il riscaldamento degli strati superficiali del mare e la temperatura delle acque a livello della costa aumentano la frequenza di isolamento di *V. cholerae* nell'ambiente, talvolta con sviluppo di focolai epidemici. Molto interessante, a questo proposito, lo sviluppo di modelli previsionali in tempo reale, basati su parametri meteorologici, per seguire l'andamento di un'epidemia di colera in Yemen nel 2016. Il modello ha dimostrato di prevedere il rischio di colera con almeno quattro settimane di anticipo e un'accuratezza del 72%. In base a questa esperienza, si può immaginare lo sviluppo di modelli di previsione per le malattie infettive correlate agli eventi climatici, al fine di progettare interventi e limitare l'esposizione agli agenti patogeni [7].

Anche l'aria è riconosciuta come una possibile fonte di trasmissione dell'AMR. Batteri resistenti agli antibiotici e geni dell'AMR, oltre a essere diffusi agli impianti di trattamento delle acque reflue, possono essere immessi nell'atmosfera e raggiungere gli individui attraverso l'inalazione.

È stato dimostrato che il particolato PM_{2,5} contiene batteri e geni AMR. Oltre al trasporto passivo, il PM_{2,5} potrebbe anche migliorare l'efficienza del trasferimento di geni AMR, aumentando la permeabilità della membrana cellulare batterica, la produzione dei pili e la trasposizione genica [8].

Il particolato potrebbe svolgere un ruolo di primaria importanza nella disseminazione dell'AMR: questo suggerisce che la salute della popolazione potrebbe trarre beneficio dal controllo delle emissioni anche riguardo il contenimento dell'AMR.

L'innalzamento delle temperature, oltre all'aumento dei tassi di crescita batterica, determina una maggiore efficienza del trasferimento genico orizzontale, strettamente collegato alla diffusione della resistenza antimicrobica [9].

Caldo e umidità sono considerati fattori di rischio per l'aumento di incidenza di salmonellosi, associata a incremento dell'AMR nel genere *Salmonella*.

È documentata una certa stagionalità per alcune infezioni batteriche: durante i mesi più caldi si rileva una maggiore incidenza di infezioni da batteri Gram negativi, con condizioni ottimali di crescita a 32-36°C. Allo stesso modo, le infezioni del torrente circolatorio, le infezioni correlate all'assistenza (ICA) come quelle del sito chirurgico, e le infezioni intra-addominali risultano più frequenti durante l'estate. Le cause sono multifattoriali e comprendono cambiamenti nelle interazioni umane, delle caratteristiche dei microrganismi e dei fattori ambientali, tra cui il consumo di acqua, la preparazione del cibo, la temperatura e l'umidità.

Un'indagine condotta negli Stati Uniti ha rilevato, dopo aggiustamento per fonte di infezione, livello di prescrizione di antibiotici e densità di popolazione, che a un incremento di 10°C nella media delle temperature minime corrisponde un aumento dell'AMR del 4,2% in *Escherichia coli*, del 2,2% in *Klebsiella pneumoniae* (in entrambi i casi $p < 0.0001$) e del 2,7% in *Staphylococcus aureus* ($p = 0,21$, n.s.) [10].

Osservazioni condotte in Cina confermano l'esistenza di una correlazione tra temperatura ambientale e prevalenza di *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (CRPA, CRKP). In questo caso, gli indicatori di temperatura ambientale considerati erano la media annuale e la variabilità temporale della media annuale: è stato rilevato che ad ogni aumento di 1°C della temperatura media dell'aria corrispondeva un aumento del 14% di CRKP e 6% di CRPA [11].

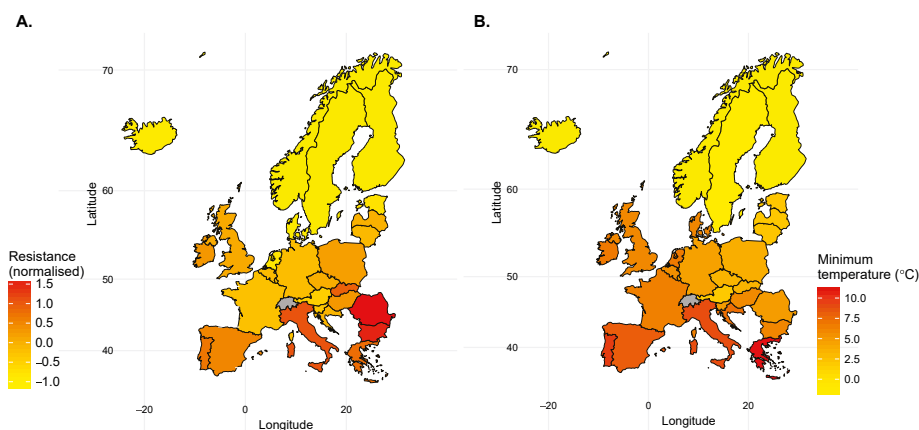
Il medesimo gruppo di lavoro che ha pubblicato lo studio statunitense ha condotto un'ulteriore analisi in ventotto Stati europei [12]: questa nuova ricerca ha confermato una correlazione lineare positiva tra temperatura e AMR, tra Stati e tra

anni differenti, per *E. coli*, *K. pneumoniae* e *S. aureus*. In particolare, l'aumento nella frequenza di AMR risulta più rapido alle temperature maggiori e per tassi più alti di prescrizione di antibiotici.

La differenza geografica della temperatura in Europa spiega almeno parte delle differenze nei tassi di resistenza ai carbapenemi in *K. pneumoniae*, alla meticillina in *S. aureus* e a diversi antibiotici in *E. coli* (Multi Drug Resistance, MDR, *E. coli*). Ciò è in linea con i risultati osservati negli USA: questo fenomeno potrebbe quindi avere validità generale e non limitarsi ad un singolo continente [13].

Figura 3.1

La resistenza agli antibiotici aumenta con l'aumento della temperatura minima - Paesi dell'UE/EEA e Regno Unito 2000–2016



(A) Mappa AMR media normalizzata per tre comuni patogeni (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*).
(B) Mappa con la temperatura minima media annuale (°C).

Tratta da: McGough SF, MacFadden DR, Hattab MW, Mølbak K, Santillana M. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. Euro Surveill. 2020;25. su licenza Creative Commons Attribution 4.0 International License [12]

Con modelli di regressione logistica applicati agli Stati europei, si è mostrato che livelli inferiori di prodotto interno lordo pro capite (*Gross Domestic Product Per Capita*, GDP PC) e più bassa latitudine si associano in modo indipendente e statisticamente significativo a un rischio più elevato di resistenza per tutti i gruppi antimicrobici [14]. Il genere *Acinetobacter* comprende batteri comunemente isolati negli ambienti ospedalieri, che causano frequentemente ICA: a questo genere è dedicato un capitolo nel presente documento. La probabilità di rilevare resistenza ai carbapenemi in *Acinetobacter spp.* da isolati invasivi diminuisce all'aumentare della distanza dall'equatore, in misura del 7% per ogni grado di latitudine (IC 95% 2–12%); inoltre, si è rilevata una maggior prevalenza di resistenza a aminoglicosidi, fluorochinoloni e carbapenemi in Paesi con GDP PC inferiore a 35.000 \$.

Ma come si spiegano le modificazioni della resistenza agli antibiotici collegate alla temperatura e ai cambiamenti climatici?

La risposta a stress fisici come la pressione e la temperatura è considerata tra i primi adattamenti rilevati tra gli organismi, in natura. I meccanismi di difesa dalle alte temperature sono presenti in tutte le forme di vita e sono altamente conservati. Poiché i primi antibiotici appartengono a periodi più recenti nel corso della storia naturale del nostro pianeta (sarebbero prodotti da meno di 2 miliardi di anni) è plausibile che le risposte adattative alle variazioni di temperatura ambientale si siano evolute prima della risposta agli antibiotici [15, 16] e che, conseguentemente, i batteri abbiano utilizzato, per fronteggiare la minaccia antibiotica, alcuni meccanismi preesistenti che conferivano resistenza alle variazioni di temperatura, perché calore e farmaci hanno effetto sulle medesime componenti cellulari.

Tra i motivi che corroborano questa ipotesi c'è l'osservazione che, al pari della temperatura, alcune classi di antibiotici, come macrolidi e aminoglicosidi, colpiscono la sintesi e il *fold*ing delle proteine. Le cellule possono evolvere una limitata varietà di risposte ai diversi tipi di stressore, perché lo sviluppo di un sistema di contrasto innovativo richiede investimento in termini di informazione genetica, produzione di proteine, tempo di evoluzione ed energia.

È stato dimostrato che alcuni antibiotici inducono la produzione di proteine *heat-shock*, e che l'AMR può essere temperatura-dipendente. Inoltre la selezione di *E. coli* in grado di resistere a temperature più alte si associa allo sviluppo della resistenza alla rifampicina, nonostante il farmaco non prenda parte al processo di selezione [17].

Una volta che le strategie di difesa si sono sviluppate, il trasferimento orizzontale di geni diventa un elemento chiave nell'evoluzione batterica. Tra i diversi meccanismi, la coniugazione, che consente il passaggio di plasmidi attraverso i pili della superficie batterica, è sicuramente rilevante per il trasferimento di geni dell'AMR, come nel caso della diffusione di geni di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). La temperatura ottimale facilita sia la coniugazione batterica, sia l'assunzione di materiale genetico liberato nell'ambiente circostante.

In condizioni sperimentali, è stata valutata la frequenza di eventi di coniugazione in tre diversi ceppi di *E. coli*, esposti a differenti condizioni, per quanto riguarda temperatura di incubazione, proporzione tra cellule donatrici / riceventi e disponibilità di nutrienti [18]. Il maggior numero di eventi di trasferimento si ottiene a 37°C; a 25° questo diminuisce di 1 o 2 log (a seconda dello stipite batterico). In due ceppi su tre la frequenza minima di coniugazione si raggiunge a 9°, mentre nel terzo, il minimo era già raggiunto a 15°. La riduzione dei nutrienti determina una diminuzione della frequenza di coniugazione in tutti gli stipiti.

Con concentrazione di nutrienti e temperatura ottimali, due ceppi su tre aumentano la frequenza di coniugazione.

La temperatura è uno dei più potenti modificatori del ritmo di crescita batterica e può portare sia ad aumento della trasmissione di stipiti resistenti tra uomini e animali, che all'aumento della crescita batterica nel suolo con trasmissione di AMR da cibo e fonti ambientali.

In tutto il mondo, il cambiamento climatico di origine antropica sta già influenzando la biologia e l'ecologia di alcuni organismi. L'Organizzazione mondiale della sanità identifica nel cambiamento climatico uno dei fattori maggiormente responsabili di emergenze infettivologiche e, in questo ambito, le malattie da vettori e le infezioni enteriche rappresentano quelle a maggior impatto potenziale.

La correlazione esistente tra temperatura dell'ambiente e AMR suggerisce che la diffusione delle specie resistenti possa essere modificata e potenziata dall'incremento delle temperature locali. Si pensa che i substrati ambientali possano rappresentare un importante *reservoir* per l'AMR, ed è anche possibile che il resistoma ambientale (cioè l'insieme dei geni di resistenza) possa diversificarsi maggiormente in un clima caldo. Oltre alle modificazioni dirette dei profili di AMR, gli effetti del clima possono favorire la diffusione delle resistenze intervenendo in fenomeni complessi, di tipo sociale e comportamentale, coinvolgenti popolazioni umane (come spostamenti di popolazione a seguito di inondazioni o siccità), animali e ambientali, in prospettiva *one health*.

Queste osservazioni possono significare che le attuali proiezioni di impatto dell'AMR [19] possano risultare significativamente sottostimate, a fronte del cambiamento climatico.

Riferimenti

- [1] Watts N, Adger WN, Agnolucci P, Blackstock J, Byass P, Cai W, Chaytor S, Colbourn T, Collins M, Cooper A, Cox PM, Depledge J, Drummond P, Ekins P, Galaz V, Grace D, Graham H, Grubb M, Haines A, Hamilton I, Hunter A, Jiang X, Li M, Kelman I, Liang L, Lott M, Lowe R, Luo Y, Mace G, Maslin M, Nilsson M, Oreszczyn T, Pye S, Quinn T, Svendsdotter M, Venevsky S, Warner K, Xu B, Yang J, Yin Y, Yu C, Zhang Q, Gong P, Montgomery H, Costello A. Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1861-914. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60854-6.
- [2] Mora C, McKenzie T, Gaw IM, Dean JM, von Hammerstein H, Knudson TA, Setter RO, Smith CZ, Webster KM, Patz JA, Franklin EC. Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nat Clim Chang*. 2022;12(9):869-875. doi: 10.1038/s41558-022-01426-1.
- [3] Burnham JP. Climate change and antibiotic resistance: a deadly combination. *Ther Adv Infect Dis*. 2021 Feb 15;8:2049936121991374. doi: 10.1177/2049936121991374.
- [4] Rodríguez-Verdugo A, Lozano-Huntelman N, Cruz-Loya M, Savage V, Yeh P. Compounding Effects of Climate Warming and Antibiotic Resistance. *iScience*. 2020 Apr 24;23(4):101024. doi: 10.1016/j.isci.2020.101024.
- [5] Wong C. Antibiotic resistance is a growing threat - is climate change making it worse? *Nature*. 2024 Jan 8. doi: 10.1038/d41586-023-04077-0.
- [6] Brumfield KD, Usmani M, Santiago S, Singh K, Gangwar M, Hasan NA, Netherland M, Deliz K, Angelini C, Beatty NL, Huq A, Jutla AS, Colwell RR. 2023. Genomic diversity of *Vibrio* spp. and metagenomic analysis of pathogens in Florida Gulf coastal waters following Hurricane Ian. *mBio* 14:e01476-23. doi: 10.1128/mbio.01476-23
- [7] Usmani M, Brumfield KD, Magers BM, Chaves-Gonzalez J, Ticehurst H, Barciela R, McBean F, Colwell RR, Jutla A. Combating cholera by building predictive capabilities for pathogenic *Vibrio cholerae* in Yemen. *Sci Rep*. 2023 Feb 8;13(1):2255. doi: 10.1038/s41598-022-22946-y
- [8] Zhou Z, Shuai X, Lin Z, Yu X, Ba X, Holmes MA, Xiao Y, Gu B, Chen H. Association between particulate matter (PM)_{2.5} air pollution and clinical antibiotic resistance: a global analysis. *Lancet Planet Health*. 2023 Aug;7(8):e649-e659. doi: 10.1016/S2542-5196(23)00135-3
- [9] Magnano San Lio R, Favara G, Maugeri A, Barchitta M, Agodi A. How Antimicrobial Resistance Is Linked to Climate Change: An Overview of Two Intertwined Global Challenges. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 17;20(3):1681. doi:10.3390/ijerph20031681
- [10] MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. Antibiotic Resistance Increases with Local Temperature. *Nat Clim Chang*. 2018 Jun;8(6):510-514. doi: 10.1038/s41558-018-0161-6
- [11] Li W, Liu C, Ho HC, Shi L, Zeng Y, Yang X, Huang Q, Pei Y, Huang C, Yang L. Association between antibiotic resistance and increasing ambient temperature in China: An ecological study with nationwide panel data. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 Nov 14;30:100628. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100628
- [12] McGough SF, MacFadden DR, Hattab MW, Mølbak K, Santillana M. Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill*. 2020 Nov;25(45):1900414. doi: 10.2807/1560-7917

- [13] Kaba HEJ, Kuhlmann E, Scheithauer S. Thinking outside the box: Association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe - A 30 country observational study. *Int J Hyg Environ Health*. 2020 Jan;223(1):151-158. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.09.008
- [14] Alvarez-Uria G, Midde M. Trends and factors associated with antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. invasive isolates in Europe: A country-level analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018 Sep;14:29-32. doi: 10.1016/j.jgar.2018.05.024
- [15] Cruz-Loya M, Kang TM, Lozano NA, Watanabe R, Tekin E, Damoiseaux R, Savage VM, Yeh PJ. Stressor interaction networks suggest antibiotic resistance co-opted from stress responses to temperature. *ISME J*. 2019 Jan;13(1):12-23. doi: 10.1038/s41396-018-0241-7
- [16] D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, Froese D, Zazula G, Calmels F, Debruyne R, Golding GB, Poinar HN, Wright GD. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011 Aug 31;477(7365):457-61. doi: 10.1038/nature10388
- [17] Rodríguez-Verdugo A, Gaut BS, Tenailon O. Evolution of *Escherichia coli* rifampicin resistance in an antibiotic-free environment during thermal stress. *BMC Evol Biol*. 2013 Feb 22;13:50. doi: 10.1186/1471-2148-13-50
- [18] Pallares-Vega R, Macedo G, Brouwer MSM, Hernandez Leal L, van der Maas P, van Loosdrecht MCM, Weissbrodt DG, Heederik D, Mevius D, Schmitt H. Temperature and Nutrient Limitations Decrease Transfer of Conjugative IncP-1 Plasmid pKJK5 to Wild *Escherichia coli* Strains. *Front Microbiol*. 2021 Jul 19;12:656250. doi: 10.3389/fmicb.2021.656250
- [19] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0



CAPITOLO 4

CAMBIAMENTI IN ATTO NELLE ARBOVIROSI

4. CAMBIAMENTI IN ATTO NELLE ARBOVIROSI

Sebbene gli arbovirus non siano direttamente causa della resistenza antimicrobica, la loro diffusione, legata ai cambiamenti climatici, può portare a un uso maggiore e spesso inappropriato di antibiotici, oltre a creare condizioni favorevoli allo sviluppo e alla diffusione di batteri resistenti. Affrontare queste sfide richiede sforzi coordinati nella sanità pubblica, tra cui migliori capacità diagnostiche, solide pratiche di controllo delle infezioni e programmi completi di gestione antimicrobica.

Le arbovirosi sono un ampio gruppo di malattie infettive di origine zoonotica trasmesse all'uomo attraverso morso o puntura di artropodi vettori, come per esempio zanzare, zecche e flebotomi.

Il termine arbovirus deriva dall'inglese (*Arthropode-Borne Virus*) e include oltre 100 virus in grado di causare malattia nell'uomo, appartenenti a famiglie e generi tra i quali *Togaviridae* (*Alphavirus*), *Flaviridae* (*Flavivirus*) e *Bunyaviridae* (*Bunyavirus* e *Phlebovirus*). In Italia, gli arbovirus possono essere causa di infezioni sia importate sia autoctone e possono causare malattie con presentazioni cliniche diverse. Le arbovirosi soggette a sorveglianza speciale in Italia includono le infezioni da virus Dengue, Chikungunya, Zika, West Nile, Usutu, l'encefalite da zecche (*Tick-Borne Encephalitis*, TBE) e le infezioni neuroinvasive da virus Toscana.

A livello globale, la febbre Dengue è oggi la più importante arbovirosi, soprattutto in considerazione dell'incremento esponenziale di incidenza mostrato negli ultimi 50 anni. L'infezione è endemica in molte aree tropicali e subtropicali; è causata da 4 sierotipi di virus Dengue ed è trasmessa all'uomo attraverso la puntura di zanzare infette appartenenti al genere *Aedes*. Attualmente si stima in circa 50-100 milioni il numero di casi annui di Dengue, con circa 2,5 miliardi di persone che vivono in aree a rischio. L'introduzione in Europa a partire dagli anni '90 di un potenziale vettore come *Aedes albopictus*, meglio conosciuta come zanzare tigre, ha fornito i presupposti affinché anche alle nostre latitudini si possano generare casi autoctoni. In Italia, nel periodo dal 2015 al 2023, sono stati notificati 1013 casi di Dengue, la maggioranza dei quali importati da aree endemiche come Sud-est asiatico e Caraibi.

Il numero più alto di casi di Dengue è stato registrato nel 2023 con un massimo storico di oltre 6,5 milioni di casi e più di 7300 morti correlate; sono risultati coinvolti 92 Paesi in tutto il mondo. La regione delle Americhe ha segnalato 4,5 milioni di casi, con 2300 morti. Un alto numero di casi è stato segnalato in Asia, in particolare in Bangladesh (321.000), Malaysia (111.400), Thailandia (150.000) e Vietnam (369.000). Lo scorso anno sono stati documentati contemporaneamente diversi

episodi di trasmissione autoctona in tre Paesi membri dell'Unione Europea con oltre 100 casi segnalati di infezione umana: in Francia (43 casi), Spagna (3 casi) e Italia (82 casi in almeno 4 *cluster* non correlati tra loro). L'identificazione per la prima volta di casi autoctoni nel nostro Paese è stata riportata nel periodo estivo del 2020 quando sono stati segnalati in Veneto 10 casi autoctoni appartenenti a uno stesso *cluster*. In Italia, come nel resto d'Europa, la Dengue è presente principalmente come malattia di importazione associata a viaggi; nel 2023 in Italia sono stati notificati 295 casi confermati di infezione associati a viaggi internazionali a fronte degli 82 autoctoni.

Nel 2024, secondo i dati aggiornati a fine aprile sono stati segnalati globalmente oltre cinque milioni di casi di Dengue e oltre 2.000 morti correlate. La maggior parte di questi è stata segnalata nella regione delle Americhe, con il Brasile che ha segnalato la maggior parte dei casi (oltre 4 milioni). Secondo i dati dell'Organizzazione panamericana della sanità (OPS/PAHO), nelle Americhe dall'inizio del 2024 sono stati segnalati un totale di 6.769.140 casi sospetti di Dengue, con un'incidenza cumulativa di 717 per 100.000 persone. Questo dato rappresenta un aumento del 206% rispetto allo stesso periodo del 2023 e del 387% rispetto alla media degli ultimi 5 anni. Questo scenario epidemiologico ha portato le autorità italiane ad alzare il livello di vigilanza in porti e aeroporti. Al momento nel 2024 non sono stati segnalati casi autoctoni di Dengue in Europa, i casi di Dengue confermati in Italia dal 1 gennaio sono 197 casi (Fonte: ISS, 13 maggio 2024), tutti associati a viaggi all'estero.

Diversi fattori sono associati all'aumento del rischio di diffusione dell'epidemia di Dengue: il cambiamento nella distribuzione dei vettori (*A. aegypti* e *A. albopictus*), soprattutto in Paesi precedentemente "naive" per Dengue; gli effetti dei fenomeni climatici causati da El Niño nel 2023; il cambiamento climatico caratterizzato da aumento delle temperature, delle precipitazioni e dei livelli di umidità; l'indebolimento dei sistemi sanitari a causa della pandemia COVID-19; crisi umanitarie e movimenti di popolazione.

È importante rafforzare la consapevolezza nei viaggiatori internazionali del rischio di acquisire Dengue quando ci si reca in luoghi endemici per questa infezione. Allo stesso tempo, gli operatori sanitari devono essere consapevoli della possibilità di focolai autoctoni Dengue in Italia in modo da considerarne la possibilità nell'ambito del processo diagnostico.

La presentazione clinica della febbre Dengue varia da forme asintomatiche fino a quadri di sindromi emorragiche e shock. Le forme gravi, che nel complesso sono meno dell'1% di tutti i casi, sono estremamente più frequenti nelle popolazioni che vivono a costante rischio di trasmissione piuttosto che nei viaggiatori, poiché il principale fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze è costituito dalle pregresse infezioni da virus Dengue di sierotipo diverso.

Il termine Chikungunya - letteralmente “ciò che contorce” nella lingua Makonde parlata nel Nord del Mozambico e nel Sud-est della Tanzania - venne coniato in seguito all'epidemia del 1952, durante la quale avvenne il primo isolamento del virus omonimo, per descrivere la sindrome febbrile acuta, associata a violenti sintomi articolari causata dalla puntura di zanzare infette del genere *Aedes*. Il virus è endemico in parte dell'Africa, nel Sud-est asiatico e nel subcontinente indiano; tuttavia, l'interesse internazionale verso questa arbovirosi è progressivamente incrementato a partire dal 2005, quando eventi epidemici di entità anomala si sono susseguiti nelle isole dell'Oceano indiano (la più imponente sull'isola di Réunion con circa 266.000 contagi) e successivamente in India. A partire dalla fine del 2013 l'epidemiologia mondiale dell'infezione da virus Chikungunya ha subito una trasformazione radicale in seguito alla diffusione epidemica prima nei Caraibi e successivamente in ampie regioni delle Americhe, con milioni di casi registrati negli anni successivi. In Italia, due focolai epidemici, responsabili di centinaia di casi autoctoni, si sono verificati a distanza di 10 anni nelle estati 2007 e 2017, rispettivamente in Emilia-Romagna e tra Lazio e Calabria. Negli ultimi anni i casi di importazione sono stati in numero abbastanza contenuto: 25 nel 2019, 6 nel 2020, nessuno nel 2021-2022, 8 nel 2023. Dall'inizio del 2024 sono stati confermati 3 casi di Chikungunya tutti associati a viaggi all'estero.

La malattia si manifesta tipicamente con febbre elevata e imponenti artromialgie che sfociano talvolta in vere e proprie poliartriti a distribuzione simmetrica, con edema delle sedi colpite e segni di tenosinovite, localizzate a carico di estremità distali o articolazioni prossimali. Le manifestazioni artritiche, dovute alla persistenza del virus a livello del tessuto sinoviale o più probabilmente alla formazione di crioglobuline, possono tornare a comparire in forma continua o di episodi ricorrenti entro 2-3 mesi dalla risoluzione della fase acuta, con frequenza significativa; oltre la metà dei soggetti infettati presenta sintomi nei 15 mesi successivi e nel 12% dei casi il quadro non si è risolto a 3 anni di distanza.

Anche l'infezione da virus Zika è trasmessa principalmente per via vettoriale, dalla puntura di zanzare appartenenti al genere *Aedes*. Tuttavia, a differenza di Dengue e Chikungunya, questa infezione può essere trasmessa anche per via sessuale – principalmente da un maschio infetto ai suoi partner, sia maschi che femmine, sia nel caso di malattia sintomatica che asintomatica - e per via verticale durante la gravidanza, attraverso la placenta e/o nel periodo perinatale. Dalla sua prima identificazione nel 1947, per molti anni il virus Zika è stato considerato responsabile di una malattia esotica estremamente rara e di scarsa rilevanza clinica. In anni recenti, il virus Zika ha attirato l'attenzione dell'opinione pubblica per essersi diffuso in forma epidemica nelle isole del Pacifico (2007 e 2013/14) e nel Sud America (a partire dal 2015), dove

ha causato milioni di contagi e ha fornito la prova definitiva che l'infezione si associa a sindrome di Guillain-Barré e, quando trasmessa per via verticale, ad anomalie del sistema nervoso centrale (compresa la microcefalia) del feto. Le complicanze neurologiche e le potenziali conseguenze della trasmissione materno-fetale rimangono le principali minacce di una infezione a decorso altrimenti benigno, asintomatica in circa l'80% dei casi oppure caratterizzata da sintomi come rash cutaneo (maculare o maculo-papulare, a evoluzione centrifuga), febbre e artralgie, iniezione congiuntivale ed edemi periarticolari. In Italia si sono registrati alcuni casi sporadici di trasmissione autoctona dovuta a trasmissione sessuale e materno fetale, mentre fino ad oggi non sono mai stati registrati casi di trasmissione autoctona vettoriale, cosa che invece è avvenuta nel sud della Francia nell'estate del 2019. Negli ultimi anni i casi di infezione da virus Zika di importazione sono stati in numero abbastanza contenuto: 4 nel 2019, 3 nel 2020, nessuno nel 2021, 1 nel 2022, 9 nel 2023 ed 1 da inizio 2024.

Le infezioni da virus Toscana, West Nile, Usutu e da virus dell'encefalite da zecche (TBE) sono invece endemiche in Italia, provocando ogni anno, soprattutto durante la stagione calda, un certo numero di sindromi febbrili, quadri di meningite asettica, e, in alcuni casi, meningoencefalite e paralisi flaccida. Va inoltre considerato che nella maggior parte dei casi questi virus possono causare manifestazioni subcliniche o aspecifiche, portando ad una notevole sottostima della reale incidenza di queste sindromi. Il virus Toscana (TOSV), appartenente al genere *Phlebovirus*, è endemico in molte regioni italiane, dove la presenza del vettore (flebotomi della specie *Phlebotomus perniciosus* e *Phlebotomus perfiliewi*) è ben nota. TOSV, isolato per la prima volta nel 1971 da flebotomi raccolti sul Monte Argentario, e successivamente nel 1983 dal liquor di un malato di meningite, è responsabile di contagi nel periodo maggio-ottobre, rappresentando la terza causa di meningite a liquor limpido nel Centro Italia. Le manifestazioni possono spaziare da gravi sintomi neurologici (meningite con o senza coinvolgimento encefalitico) a quadri subclinici (infezione paucisintomatica con sintomi simil-influenzali come febbre, cefalea, nausea, vomito, mialgie). Considerato che la gran parte dei pazienti con forme autolimitanti lievi e aspecifiche non arrivano alla diagnosi eziologica, è prevedibile che il numero di segnalazioni costituisca una notevole sottostima della reale quantità di infezioni. Negli ultimi due anni i casi appaiono aumentati, con Emilia-Romagna e Toscana che riportano la maggior parte dei casi. Nel 2019 erano stati segnalati 56 casi in Italia, nel 2020 36, nel 2021 56, mentre siamo passati ai 100 casi del 2022 e 130 nel 2023. Ancora nessun caso è stato segnalato dall'inizio del 2024.

Il virus West Nile (WNV), appartenente al genere *Flavivirus*, è stato segnalato in Europa a partire dal 1958. In Italia il primo focolaio di WNV è stato identificato nell'estate del 1998 nell'area circostante il Padule di Fucecchio in Toscana, con alcuni

casi clinici nei cavalli. WNV viene trasmesso tra zanzare ornitofile (soprattutto *Culex* spp.) con alcune specie di uccelli selvatici che servono da serbatoio e amplificatore dell'infezione virale. Le persone e gli equidi costituiscono ospiti a fondo cieco, incapaci di alimentare la circolazione del virus, a causa della brevità e della scarsa entità della viremia che si genera nei soggetti infetti. L'infezione da WNV decorre in maniera asintomatica nella maggior parte dei casi. Tuttavia in meno dell'1% dei casi, e soprattutto in soggetti con fattori di rischio, quali età avanzata, immunodepressione e patologie croniche, l'infezione può manifestarsi in forma neuro-invasiva, con quadri clinici potenzialmente letali, che includono encefalite, meningo-encefalite o paralisi flaccida. Dall'inizio di maggio a novembre del 2023 sono stati segnalati ben 332 casi di infezione umana da WNV in Italia la maggior parte nelle regioni del nord Italia, 71 dei quali identificati in donatori di sangue asintomatici, 190 le forme neuroinvasive e 27 decessi. Nel 2022 tra giugno e novembre erano stati segnalati in Italia 588 casi nell'uomo, di cui 295 in forma neuroinvasiva (3 in Toscana), e 37 decessi. Ad oggi salgono a 52 le province con dimostrata circolazione di WNV appartenenti a 10 Regioni: Piemonte, Lombardia, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Emilia-Romagna, Puglia, Basilicata, Sicilia e Sardegna.

Il virus Usutu (USUV), anch'esso appartenente al genere *Flavivirus*, condivide alcune caratteristiche del ciclo biologico con WNV, come la trasmissione da parte di zanzare ornitofile (soprattutto *Culex* spp.), e il ruolo di serbatoio e amplificatori di alcune specie di uccelli selvatici. Tuttavia, i due virus differiscono sostanzialmente per il loro impatto clinico, dal momento che la capacità di indurre forme neuro-invasive da parte di USUV sembra essere, a oggi, limitata a pochi casi sporadici. Nel periodo giugno-novembre 2022 sono stati segnalati in Italia 6 casi di USUV di cui 4 asintomatici in donatori di sangue tra Friuli-Venezia Giulia e Piemonte e 2 con sindrome febbrile in Emilia-Romagna e Lombardia. Nel 2023 i casi sono stati 7 casi (2 in Piemonte e 5 in Lombardia), tra i quali sono state segnalate 2 forme neuroinvasive.

Il virus della TBE viene generalmente trasmesso alle persone attraverso la puntura di zecche infette; tuttavia l'infezione può avvenire anche tramite il consumo di prodotti a base di latte non pastorizzato o per via verticale dalla madre al feto. Il sottotipo europeo del virus è trasmesso dalla zecca *Ixodes ricinus*, endemica nelle aree rurali e nelle foreste dell'Europa centrale, orientale e settentrionale. La malattia ha un andamento stagionale, verificandosi principalmente da giugno-luglio a settembre-ottobre. Circa due terzi delle infezioni umane sono asintomatiche. L'andamento della malattia può essere spesso bifasico: ad una prima fase caratterizzata da sintomi aspecifici (febbre, affaticamento, mialgia, nausea) può seguire dopo un intervallo asintomatico di circa

una settimana la comparsa di sintomi specifici dovuti all'interessamento del sistema nervoso centrale, quali meningite, meningoencefalite, mielite, paralisi, radicolite. Nel 2023 sono stati segnalati 49 casi di infezione da virus della TBE, la maggior parte dei quali in Veneto (23 casi) e in Trentino-Alto Adige (11 casi), gli altri casi segnalati in Friuli-Venezia Giulia (7 casi), in Emilia-Romagna (4 casi), in Trentino-Alto Adige (3 casi) ed un caso in Lombardia. L'anno precedente i casi erano stati 40 con una diffusione geografica simile, sebbene sporadici casi fossero stati segnalati anche in Lazio e Liguria (un caso ciascuno). Al momento della preparazione di questo documento, nell'anno in corso, è stato segnalato un solo caso di infezione neuroinvasiva-TBE in Italia. La diagnostica delle arbovirosi prese in esame si basa su tecniche sierologiche e di biologia molecolare. Per nessuna di queste infezioni sono disponibili farmaci ad azione antivirale specifica, pertanto il trattamento si basa su terapia sintomatica e di supporto. Per quanto riguarda l'infezione da virus Dengue è utile ricordare che è sconsigliato l'utilizzo di antinfiammatori non steroidei che possano aggravare il rischio emorragico. Le misure di profilassi includono le tecniche di prevenzione individuale delle punture di insetti e i morsi di zecca, particolarmente raccomandate per limitare il rischio di infezione durante un soggiorno in aree a rischio. Per quanto riguarda la TBE, è disponibile un vaccino efficace e ben tollerato, raccomandato nel Piano nazionale prevenzione vaccinale (Pnpv) 2023-2025 per soggetti professionalmente esposti, in particolare lavoratori in aree endemiche e in zone rurali e boschive (es. contadini, corpo forestale, militari, volontari del soccorso alpino e volontari della protezione civile) ma anche per la popolazione residente in determinate aree rurali a rischio (stabilite valutando la situazione epidemiologica).

Per quanto riguarda il virus Dengue esistono già due vaccini approvati. Il primo (Dengvaxia; Sanofi Pasteur) è un vaccino ricombinante chimerico tetravalente, costruito sulla base del virus vaccinale della febbre gialla che richiede la somministrazione di 3 dosi (a tempo 0, 6 e 12 mesi). È stato autorizzato negli Stati Uniti per le persone di età compresa tra 9 e 16 anni con conferma di laboratorio di una precedente infezione da virus Dengue e che vivono in un territorio statunitense endemico per la Dengue (Samoa americane, Guam, Porto Rico o Isole Vergini americane). L'efficacia del vaccino contro l'infezione sintomatica in questo gruppo è di circa il 76%. Dengvaxia è inoltre approvato in circa 20 Paesi endemici per la Dengue (tra cui Brasile, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Indonesia, Messico, Paraguay, Perù, Singapore e Thailandia) per soggetti di età compresa tra 9 e 45 anni che vivono in queste aree. Anche AIFA e EMA hanno autorizzato l'uso di Dengvaxia nelle persone in tale fascia di età con precedente infezione da virus Dengue confermata in laboratorio. In Australia, Dengvaxia è disponibile con rilascio speciale per l'uso in persone di età compresa tra 9 e 45 anni che vivono in aree endemiche. Dati significativi mostrano che le persone che ricevono Dengvaxia e che non sono state infettate dal

virus della Dengue prima della vaccinazione hanno (a partire da circa 30 mesi dopo la prima dose) un rischio più elevato (simile a quello delle persone sieropositive non vaccinate) di malattie più gravi e di ospedalizzazione a causa della Dengue, rispetto alle persone sieronegative non vaccinate. L'OMS raccomanda specificamente che i paesi con Dengue endemico istituiscano programmi in cui vengano vaccinate solo le persone sieropositive per il virus della Dengue. Per tale motivazione è attualmente in fase di valutazione un possibile ritiro di Dengvaxia dal commercio.

Il secondo vaccino disponibile è commercializzato da Takeda con il nome di Qdenga. Si tratta di un vaccino ricombinante chimerico tetravalente vivo attenuato, costruito sulla base del virus Dengue sierotipo 2 e prevede la somministrazione di 2 dosi (a tempo 0 e 3 mesi). È stato recentemente approvato da EMA e AIFA per soggetti dai 4 anni di età. L'efficacia è stata valutata fino a 54 mesi dopo la prima dose. I risultati indicano una efficacia variabile a seconda di tre fattori: il tempo intercorso dalla vaccinazione, il sierostato basale del soggetto e il sierotipo di Dengue. In particolare, l'efficacia globale nel prevenire episodi virologicamente confermati è risultata essere dell'80% dopo 1 anno dalla vaccinazione e del 62.8% dopo 4 anni. L'efficacia globale nei confronti dell'ospedalizzazione al contrario è risultata più conservata (>95%) anche al quarto anno dopo il completamento della vaccinazione. Considerando invece i pazienti sieronegativi al *baseline*, invece, l'efficacia è dimostrata solo nei confronti dei sierotipi 1 e 2, mentre il vaccino non appare proteggere nei confronti dei sierotipi Dengue 3 e 4 (né per quanto riguarda l'*outcome* di infezione né quello di ospedalizzazione). Per quanto riguarda i pazienti sieropositivi al basale, l'efficacia è risultata maggiore nei confronti del sierotipo 2 rispetto agli altri.

C'è da sottolineare tuttavia che, a differenza dell'altro vaccino licenziato, non è stato riscontrato un aumento del rischio di forme gravi nei soggetti sieronegativi vaccinati. Inoltre è stato dimostrato che la protezione conferita da Qdenga dopo 3 mesi dalla somministrazione della prima dose, quindi prima di completare il ciclo vaccinale con la seconda somministrazione, è pari all'80%, paragonabile quindi a quella che si ha dopo 12 mesi dalla seconda dose di vaccino. Questo suggerirebbe un possibile impiego della vaccinazione anche in quei viaggiatori non in grado di completare la vaccinazione prima della partenza (c'è comunque da considerare che la protezione del vaccino inizia solo dopo 2 settimane dalla prima dose). Anche per Chikungunya alla fine del 2023 è stato approvato dalla Food and Drug Administration il primo vaccino al mondo (Ixchiq). Si tratta di un vaccino a virus vivo attenuato autorizzato per la somministrazione in persone di età pari o superiore a 18 anni. I dati presentati dalla casa farmaceutica produttrice (Valneva) al termine della fase 3 dimostrano una copertura del 98.8% dopo 28 giorni dalla somministrazione di una singola dose.

Considerato il rischio di importazione da aree endemiche/epidemiche di casi di Dengue, Chikungunya e Zika, è necessario mantenere un elevato livello di attenzione

verso queste infezioni al fine di contrastarne la possibile diffusione epidemica. La strategia di prevenzione si fonda sulla sorveglianza entomologica e lotta alla zanzara tigre, perseguendo la massima riduzione possibile della densità di popolazione delle zanzare, e l'individuazione più precoce possibile dei casi, per attuare immediatamente le misure di controllo finalizzate a impedire la trasmissione del virus dalla persona infetta alle zanzare e da queste a un'altra persona. Un terzo obiettivo è costituito dall'implementazione di misure per prevenire la trasmissione di queste infezioni attraverso altre vie quali le donazioni di sangue, organi, tessuti e cellule staminali emopoietiche e quella sessuale.