
IL DOCUMENTO IN SINTESI

PARTE I: L'ANNO DELLA PANDEMIA

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

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

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

2. L'antibiotico-resistenza in Toscana

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

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

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

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

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

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

3. I profili di resistenza nei Broncoaspirati

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Uso di antibiotici in Toscana

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

PARTE II: BATTERI CONNESSI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Profili
di antibiotico-resistenza**

Emocolture Urinocolture

Tutti i patogeni

**Consumo di antibiotici
nel territorio**

**Consumo di antibiotici
in ospedale**

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

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

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

