



**ARS TOSCANA**  
agenzia regionale di sanità

**Regione Toscana**



[www.ars.toscana.it](http://www.ars.toscana.it)

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

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

Documenti  
ARS Toscana

maggio 2019 **103**

103



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

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Andrea Vannucci

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

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

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

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

## **Pubblicazione a cura di:**

Silvia Forni<sup>1</sup>

Sara D'Arienzo<sup>1</sup>

Fabrizio Gemmi<sup>1</sup>

## **Hanno collaborato:**

Fabio Arena<sup>2</sup>

Letizia Bachini<sup>1</sup>

Simona Barnini<sup>3</sup>

Francesca Collini<sup>1</sup>

Giovanna Paggi<sup>4</sup>

Filippo Pieralli<sup>5</sup>

Eleonora Riccobono<sup>6</sup>

Gian Maria Rossolini<sup>5,6</sup>

Giulio Toccafondi<sup>7</sup>

Giorgio Tulli<sup>4</sup>

Patrizio Zanolini<sup>8</sup>

Il gruppo SMART - Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana<sup>1\*</sup>

\* GM Rossolini (Università di Firenze / AOU Careggi); P Pecile (AOU Careggi); MG Cusi, S Cresti (Università di Siena / AOU Senese); S Barnini (AOU Pisana); R Mattei, D Salamone, P Petricci, C Vettori (AUSL Toscana Nord-Ovest); L Bianchi, R Degl'Innocenti, C Dodi (AUSL Toscana Centro); A Rebuffat, T Batignani, I Galanti, S Valentini (AUSL Toscana Sud-Est); S Forni, S D'Arienzo (ARS Toscana); MM D'Andrea (Università di Siena); B Covello (ESTAR)

## **Editing e impaginazione**

Caterina Baldocchi<sup>9</sup>, Elena Marchini<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Agenzia regionale di sanità della Toscana, Osservatorio qualità ed equità

<sup>2</sup> Università degli studi di Foggia, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale

<sup>3</sup> Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

<sup>4</sup> Collaboratore, Agenzia regionale di sanità della Toscana

<sup>5</sup> Azienda ospedaliero-universitaria Careggi

<sup>6</sup> Università di Firenze, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica

<sup>7</sup> Centro gestione rischio clinico e sicurezza del paziente della Regione Toscana

<sup>8</sup> Università degli studi di Firenze, Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina preventiva

<sup>9</sup> Agenzia regionale di sanità della Toscana, P.O. Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica

<sup>1</sup> Decreto Coordinatore Osservatorio qualità ed equità n. 21 del 08/05/2017.





# INDICE

INTRODUZIONE	pag.	7
<b>1. L'USO DI ANTIBIOTICI</b>		13
1.1 L'ETÀ PEDIATRICA		14
1.2 LE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI		21
1.3 LA RIABILITAZIONE EXTRA-OSPEDALIERA IN REGIME RESIDENZIALE (EX ART. 26)		30
<b>2. I PROFILI DI RESISTENZA</b>		39
2.1 I PAZIENTI, GLI ISOLAMENTI E I PROFILI DI RESISTENZA		41
2.2 LA RIABILITAZIONE OSPEDALIERA: I PAZIENTI, GLI ISOLAMENTI E I PROFILI DI RESISTENZA		60
2.3 LE INFEZIONI DA <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i>		77
<b>3. INFEZIONI DA <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i></b>		89
<b>APPENDICE - METODI</b>		99



---

# INTRODUZIONE

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è in continuo aumento e rappresenta oggi una priorità di sanità pubblica a livello mondiale con crescente impatto sia epidemiologico che economico. Tale fenomeno si associa infatti ad un aumento di morbosità e mortalità, nonché ad un aumento dei costi per il sistema sanitario e per la società in generale.

Sebbene l'antibiotico-resistenza sia un problema globale, si presenta con differenze epidemiologiche significative nei vari paesi e l'Italia anche nel 2017 si conferma uno di quelli maggiormente interessati. Nel nostro paese infatti la resistenza agli antibiotici è tra le più elevate in Europa. Secondo i dati EARS-net 2017 [1], l'Italia è tra i pochi paesi che presentano percentuali di MRSA stabilmente superiori al 30%, resistenze ai carbapenemi in *Acinetobacter* oltre il 50% e livelli resistenza degli enterobatteri (*K. pneumoniae* ed *E. coli*) ai principali farmaci di prima scelta per questi patogeni (cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni, amino glicosidi) stabilmente tra i più alti in Europa. Un trend favorevole è invece rappresentato dalla diminuzione della resistenza ai carbapenemi in *K. pneumoniae*, passata da 33,8% nel 2017 a 29,7% nel 2018.

Uno studio epidemiologico recente [2] ha stimato il possibile impatto sulla salute degli attuali livelli di antibiotico-resistenza osservati nell'area europea in termini di decessi e anni in condizione di buona salute persi (DALYs, ovvero *disability-adjusted life years*). Nel complesso il peso delle patologie infettive misurato in DALYs è comparabile a quello di influenza, tubercolosi e HIV/AIDS messe assieme [3]. È stato stimato che ogni anno nei paesi dell'Unione europea e dell'area economica europea avvengono oltre 670.000 infezioni da batteri resistenti che comportano 33.000 morti conseguenti. Il dato drammatico è che l'Italia è il paese che maggiormente contribuisce a questo triste primato con oltre 10.000 decessi, circa un terzo del totale. A questo si associa il maggior numero di anni in condizione di buona salute persi, pari a circa 450 DALYs per 100.000 abitanti vicino solo al dato della Grecia, ma doppio rispetto a quello stimato per altri paesi come Francia e Polonia.

La diffusione di infezioni da batteri resistenti si traduce in un aumento dei costi a carico del sistema sanitario in conseguenza dell'aumento delle giornate di degenza in ospedale e dell'incremento delle complicanze. L'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OECD - *Organization for Economic Co-operation and Development*) [4] ha stimato che in Italia l'antibiotico-resistenza da ora al 2050 richiederà ogni anno poco meno di 2.500 giornate di degenza per 100.000 abitanti. Questo si potrebbe tradurre per il sistema sanitario nazionale in un costo medio annuale da ora al 2050 pari a 5€ per abitante [3]. Anche in questo caso la stima osservata in Italia è la più alta nell'area europea e doppia rispetto alla media, pari a poco meno di 2€.

Interventi efficaci per scongiurare questi scenari sono stati proposti dall'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) nel 2015 con il *Global Action Plan* [5]. In linea con questa proposta lo studio dell'OECD 2018 [4] ha individuato cinque soluzioni ottimali dal punto di vista dell'analisi costi e benefici: migliorare le condizioni igieniche delle aziende sanitarie, realizzare programmi di stewardship antibiotica, aumentare il ricorso a test diagnostici rapidi, ritardare la prescrizione di antibiotici e promuovere campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica. Gli autori hanno stimato che un programma di questo tipo in Italia potrebbe tradursi in 8.800 decessi evitati ogni anno e un risparmio di circa 10€ per abitante/anno.

Il Ministero della Salute ha presentato nel 2017 il **Piano nazionale di contrasto all'antimicrobico-resistenza 2017-2020 (PNCAR)** [6] con l'obiettivo di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'antibiotico resistenza a livello nazionale, regionale e locale, integrando tutti i settori interessati secondo l'approccio «*One health*» promosso dall'OMS. Tale approccio prevede una visione integrata, che comprenda interamente la filiera dell'antimicrobicoresistenza e dell'utilizzo di antibiotici, delle interazioni fra la medicina umana e la medicina veterinaria con il fine di promuovere un uso appropriato degli antibiotici in entrambi i settori. Tali indirizzi sono coerenti anche con gli obiettivi che il Ministero stesso darà alle regioni con l'introduzione del Nuovo sistema di garanzia dei livelli essenziali di assistenza nel 2020, che prevede un indicatore specifico di riduzione del consumo di antibiotici a livello territoriale.

Le indicazioni del piano nazionale sono state riprese in Toscana con la **delibera 1439 del 17 dicembre 2018 “Linee di indirizzo per un approccio integrato alla prevenzione e contrasto alle infezioni correlate all'assistenza, all'antimicrobico-resistenza e alla sepsi”** [7] che propone una visione di ampio respiro e un approccio coerente e integrato a livello della singola struttura e di tutto il sistema socio sanitario, dagli ospedali, alle strutture intermedie, al territorio. In particolare il modello propone un approccio integrato e multidisciplinare per raccordare tutti gli interventi finalizzati alla gestione delle infezioni e al contrasto alle resistenze antimicrobiche comprendendo tre programmi tra di loro fortemente interconnessi: *antimicrobial, infection prevention e diagnostic stewardship*. Le linee di indirizzo sono ad oggi in fase di implementazione nelle aziende toscane che stanno recependo le indicazioni regionali.

## **PRESENTAZIONE DEL REPORT**

Questo report su *Antibiotico-resistenza e uso di antibiotici* in Toscana arriva nel 2019 alla sua sesta edizione e si presenta completamente rinnovato nei contenuti. In questo documento sono proposti alcuni approfondimenti su specifiche tematiche che negli anni sono state presentate come rilevanti nel contrasto alla resistenze-antibiotiche.

Il **primo capitolo** è dedicato all'uso degli antibiotici in tre gruppi di popolazione: pediatrica, anziani residenti in strutture sanitarie assistenziali e pazienti in Riabilitazione residenziale extra-ospedaliera (ex art. 26).

Il **secondo capitolo** è invece rivolto all'analisi delle resistenze per alcune condizioni, in particolare tra i pazienti con sepsi, i ricoverati in Riabilitazione ospedaliera e i pazienti con isolamento di *Klebsiella pneumoniae* in sangue o urine.

Infine il **terzo capitolo** è dedicato al tema delle infezioni da *Clostridium difficile* e in particolare alla stima dell'incidenza di questa patologia.

Il monitoraggio dell'epidemiologia delle antibiotico-resistenze e l'uso degli antibiotici in Toscana, contenuto nei report precedenti, resta fondamentale per individuare criticità, pianificare interventi e monitorare l'evoluzione di questo rilevante problema di sanità pubblica. Pertanto abbiamo scelto di rendere disponibili tali contenuti sotto forma di slide sul sito dell'Agenzia regionale di sanità, con l'obiettivo di aumentarne la fruibilità e diffusione.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance in Europe 2017, Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
- [2] Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4. Epub 2018 Nov 5.
- [3] OECD, Antimicrobial resistance: tackling the burden in the European Union, briefing note for EU/EEA countries, 2019. (<https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf>)
- [4] OECD. Stemming the superbug tide: just a few dollars more. OECD Publishing, Paris, 2018. (<https://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.htm>)
- [5] World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance, 2015. ([https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1))
- [6] Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2660\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)
- [7] Delibera 1439 del 17 dicembre 2018. Linee di indirizzo per un approccio integrato alla prevenzione e contrasto alle infezioni correlate all'assistenza, all'antimicrobico-resistenza e alla sepsi. Regione Toscana.





## **SEZIONE 1**

# **L'USO DI ANTIBIOTICI**





---

# 1. L'USO DI ANTIBIOTICI

Nel 2018 il Sistema sanitario regionale ha erogato complessivamente 20,33 DDD<sup>1</sup>/1.000 abitanti *die*, dato stabile rispetto all'anno precedente e leggermente inferiore rispetto a quello italiano 2017 presentato nel rapporto AIFA<sup>2</sup>, pari a 21,8.

Il 90% del consumo di antibiotici è in regime di assistenza convenzionata, pari a 18,6 DDD/1.000 abitanti *die* praticamente stabile rispetto al 2017. Questo dato è inferiore rispetto a quello nazionale riportato nel rapporto AIFA pari a 19,7 DDD/1.000 abitanti *die*.

Si riconferma in Toscana una marcata stagionalità: nei mesi invernali viene prescritto il 35,4% in più di antibiotici rispetto ai mesi estivi. Inoltre si mantiene elevato il ricorso all'amoxicillina clavulanato a sfavore dell'amoxicillina (rapporto pari a 85 verso 15 nel 2018). Sul territorio regionale si osservano variazioni nei comportamenti prescrittivi con un range di variazione tra le zone distretto che va da 15,1 a 23 DDD per 1.000 abitanti *die*. Da 2 anni ARS mette a disposizione dei medici di Medicina generale (MMG) e dei medici di comunità indicatori relativi ai comportamenti prescrittivi di antibiotici nel portale del Programma di osservazione territorio (<https://proter.ars.toscana.it/>) per specifica Aggregazione funzionale territoriale e MMG. Nel corso degli ultimi 12 mesi il portale ha avuto circa 5.000 accessi e i dati sono stati utilizzati come base per vari audit clinici, anche sul tema dell'antibiotico-resistenza.

Di seguito sono riportati alcuni focus sul consumo di antibiotici in categorie di popolazione per cui iniziative specifiche sono necessarie al fine di intervenire sul consumo di antibiotici:

- popolazione in età pediatrica (0-13) cui sono indirizzate l'11% del totale delle prescrizioni di antibiotici per la maggior parte in carico ai pediatri di libera scelta;
- anziani residenti in strutture sanitarie assistenziali, tra i quali la prevalenza di utilizzatori di antibiotici in un anno supera il 60%. La fragilità di queste persone, unita alla situazione di vita comunitaria rendono necessarie iniziative di *stewardship* antibiotica adatte allo specifico contesto.
- pazienti in Riabilitazione residenziale (ex. articolo 26), anch'essi caratterizzati da condizione di fragilità ed elevato consumo di antibiotici.

---

<sup>1</sup> DDD: *defined daily dose*.

<sup>2</sup> Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto nazionale 2017. Roma 2019.

## 1.1 L'ETÀ PEDIATRICA

La popolazione pediatrica è tra le più esposte all'utilizzo di antibiotici e, di conseguenza, la corretta prescrizione da parte dei pediatri assume un ruolo di particolare rilevanza. Tuttavia, si stima che circa la metà degli antibiotici prescritti ai bambini nell'ambito delle cure primarie non sia necessario. Ad esempio, l'otite acuta media è una delle patologie più comuni diagnosticate nei bambini ed essendo spesso autolimitante, nei tre quarti dei casi sarebbe possibile evitare l'utilizzo di antibiotici tramite la corretta applicazione delle linee guida [1]. Inoltre, spesso una buona parte di terapie sono mantenute più a lungo di quanto non sia consigliato dalle linee guida stesse [2].

Secondo uno studio del 2011, il numero di prescrizioni di antibiotico per residente/anno risultava essere 1,17 in Italia per la fascia 0-14 anni mentre in Danimarca era solo 0,39, mentre la prevalenza di prescrizione (percentuale di bambini con almeno una prescrizione di antibiotico) era del 14% per il Regno Unito, 18% per l'Olanda, 36% per la Germania e ben il 51% per l'Italia [3].

Vi possono essere diversi fattori che contribuiscono a un uso eccessivo e spesso inappropriato degli antibiotici nella popolazione pediatrica, come ad esempio la difficoltà a effettuare una diagnosi microbiologica dell'infezione, la preoccupazione da parte dei pediatri di una scarsa compliance per antibiotici che richiedono 2 o 3 somministrazioni giornaliere e infine le pressioni da parte dei genitori, che inducono spesso il pediatra a una scarsa aderenza alle raccomandazioni delle linee guida esistenti [4, 3].

Al fine di risolvere tali problematiche sono stati sviluppati alcuni interventi ed iniziative di *antibiotic stewardship*. In Emilia-Romagna, il Progetto Bambini e Antibiotici - ProBA [4], promosso dall'Agenzia sanitaria e sociale regionale a partire dal 2003, ha portato alla realizzazione di due linee guida "Otite media acuta in età pediatrica" [5] e "Faringo-tonsillite acuta in età pediatrica" [6] diffuse nel 2007. La Regione Veneto invece, tramite il progetto "Antibiotici in pediatria: un progetto per promuovere l'alleanza terapeutica con i genitori", è intervenuta sulla comunicazione e la relazione tra pediatra e genitore. Nel 2016 la stessa Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) ha promosso "L'utilizzo giudizioso della terapia antibiotica nel trattamento delle patologie infettive in età evolutive" [7], un documento di facile fruibilità per il pediatra di famiglia realizzato attraverso la revisione delle maggiori evidenze in tema di prescrizione antibiotica in età evolutiva.

Il nostro studio si inserisce in questo contesto avendo come obiettivo quello di andare ad analizzare la situazione prescrittiva in Toscana e di individuare aree di potenziale inappropriata così da promuovere strategie e interventi volti a migliorare le prescrizioni e l'utilizzo di questa classe di farmaci.

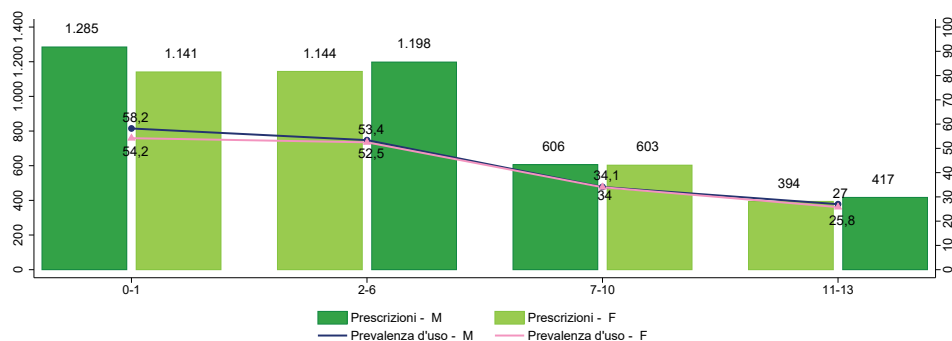
## Risultati

- Il rapporto AIFA sull'uso degli antibiotici in Italia [8] stima che, nel corso del 2017 il 41,4% della popolazione pediatrica 0-13 anni appartenente alle sei regioni analizzate (Lombardia, Veneto, Toscana, Lazio, Campania e Puglia) ha ricevuto almeno una prescrizione di antibiotici sistemici. In Toscana nel 2018, secondo il nostro studio, tale percentuale è risultata essere del 41,5% (**Tabella 1**).
- La distribuzione per fascia d'età risulta sovrapponibile al quadro descritto da AIFA [8], evidenziando un picco di prevalenza d'uso, pari al 50%, nel primo anno di vita del bambino che diminuisce progressivamente fino a raggiungere un valore di poco al di sotto del 30% nella fascia di età 11-13 anni (**Figura 1**).
- Il tasso di prescrizione è, rispetto al dato AIFA, inferiore di circa il 23% (1.047 *vs* 828 prescrizioni per 1.000 bambini). La prevalenza di prescrizioni per ogni classe di antibiotici sistemici sembra essere più bassa rispetto al dato AIFA così come il tasso di prescrizione, a eccezione di quello relativo a penicilline compresi inibitori delle beta-lattamasi (446 su 1.000 bambini per la Toscana *vs* 438 per report AIFA). Lo stesso scenario si riscontra anche considerando le percentuali di prescrizioni per ogni classe di antibiotico (**Tablelle 3 e 4**).
- La percentuale di prescrizione dell'amoxicillina è la più bassa tra le varie classi di antibiotici e il rapporto tra prescrizioni di amoxicillina e amoxicillina + acido clavulanico risulta essere solo di 0,2, ben al di sotto delle regioni del Nord (0,5) ma anche di quelle del Sud (0,3) riportate nel report AIFA (**Tabella 5**).
- Il nostro report evidenzia, inoltre, una grande eterogeneità nel tasso di prescrizione (da 651 a 1.270) e nella prevalenza d'uso (da 34,8% per la zona-distretto Senese al 54,6% per la Val di Chiana Aretina) tra zone-distretto differenti (**Figure 2 e 3**).

**Tabella 1**  
**Prescrizione di antibiotici sistemici (J01) in età pediatrica, Toscana 2018 e Italia 2017 (dato AIFA)**

	TOTALE	Penicilline ad ampio spettro J01CA	Associazioni di penicilline J01CR	Cefalosporine J01 (DB+DC +DD+DE)	Macro-lidi J01FA	ALTR0
<b>Toscana</b>						
Prescrizioni per 1.000 bambini	828	72	446	178	120	13
Confezioni per utilizzatore	2,5	1,9	2,0	2,0	1,5	2,5
Prevalenza d'uso (%)	41,5	5,2	27,1	11,9	9,1	0,7
<b>Italia</b>						
Prescrizioni per 1.000 bambini	1.047	150	438	240	196	24
Confezioni per utilizzatore	2,6	2,0	2,0	2,1	1,6	2,3
Prevalenza d'uso (%)	41,4	8,0	23,2	12,0	12,4	1,2

**Figura 1**  
**Andamento della prevalenza d'uso e del consumo (prescrizioni) di antibiotici sistemici (J01) in età pediatrica, per classe di età e genere, Toscana 2018**



**Tabella 2**  
**Prescrizione di antibiotici sistemici (J01) per 1.000 bambini per area geografica e fascia di età, Toscana 2018 e Italia 2017 (dato AIFA)**

CLASSE ETÀ	AREA VASTA DI RESIDENZA			TOTALE	ITALIA
	CENTRO	NORD-OVEST	SUD-EST		
0-1	1.121	1.281	1.312	1.215	1.366
2-6	1.012	1.347	1.238	1.172	1.461
7-10	519	682	664	605	794
11-13	340	459	462	406	572
<b>TOTALE</b>	<b>722</b>	<b>931</b>	<b>894</b>	<b>828</b>	<b>1.047</b>

**Tabella 3**  
**Prevalenza d'uso di antibiotici sistemici (J01) in età pediatrica, percentuale per area geografica e categoria terapeutica, Toscana 2018 e Italia 2017 (dato AIFA)**

CATEGORIA TERAPEUTICA	AREA VASTA DI RESIDENZA				ITALIA
	CENTRO	NORD-OVEST	SUD-EST	TOTALE	
Penicilline ad ampio spettro (J01CA-CE-CF)	4,9	2,3	4,2	3,9	8,0
Associazione di penicilline - compresi gli inibitori di beta-lattamasi (J01CR)	21,9	23,4	23,0	22,7	23,2
Cefalosporine (J01 DB-DC-DD-DE)	5,9	11,2	10,1	8,5	12,0
Macrolidi (J01FA)	4,7	8,1	5,7	6,0	12,4
Altro	0,4	0,4	0,5	0,4	1,2
<b>TOTALE</b>	<b>37,9</b>	<b>45,3</b>	<b>42,8</b>	<b>41,5</b>	<b>41,4</b>

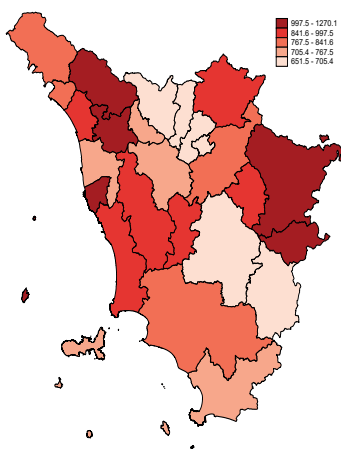
**Tabella 4**  
**Prescrizioni di antibiotici sistemici (J01) per 1.000 bambini per area geografica e categoria terapeutica, Toscana 2018 e Italia 2017 (dato AIFA)**

CATEGORIA TERAPEUTICA	AREA VASTA DI RESIDENZA				ITALIA
	CENTRO	NORD-OVEST	SUD-EST	TOTALE	
Penicilline ad ampio spettro (J01CA-CE-CF)	90	42	86	73	150
Associazione di penicilline - compresi gli inibitori di beta-lattamasi (J01CR)	413	473	473	446	438
Cefalosporine (J01 DB-DC-DD-DE)	119	239	207	178	240
Macrolidi (J01FA)	89	164	117	120	196
Altro	11	12	11	11	24
<b>TOTALE</b>	<b>722</b>	<b>931</b>	<b>883</b>	<b>828</b>	<b>1.047</b>

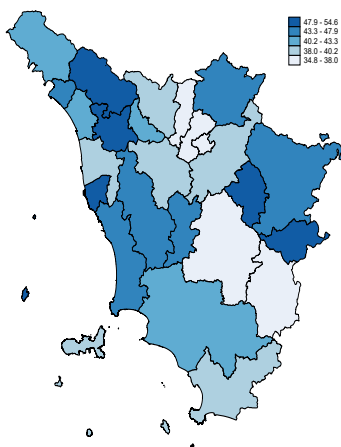
**Tabella 5**  
**Indicatori pediatrici relativi a specifiche categorie di antibiotici e ratio amoxicillina/amoxicillina-acido clavulanico, Toscana 2018 e Italia 2017 (dato AIFA)**

INDICATORE	AREA VASTA DI RESIDENZA				ITALIA
	CENTRO	NORD-OVEST	SUD-EST	TOTALE	
% Prescrizioni di penicilline ad ampio spettro	12,4	4,5	9,8	8,8	14,3
% Prescrizioni di associazioni di penicilline- compresi gli inibitori di beta-lattamasi	57,2	50,9	53,5	53,8	41,9
% Prescrizioni di cefalosporine	16,5	25,6	23,5	21,5	22,9
% Prescrizioni di macrolidi	12,4	17,7	13,2	14,5	18,7
Ratio Prescrizioni di amoxicillina/ amoxicillina-clavulanico	0,2	0,1	0,2	0,2	0,3

**Figura 2**  
Prescrizioni di antibiotici sistemici (J01) per 1.000 bambini per zona-distretto di residenza, Toscana 2018



**Figura 3**  
Prevalenza d'uso di antibiotici sistemici (J01) in età pediatrica, percentuale per zona-distretto di residenza, Toscana 2018



## Conclusioni

I dati della Toscana confermano un andamento analogo a quanto osservato nel report AIFA [8]. Infatti si conferma un'elevata prevalenza di uso in età pediatrica, in particolare fino ai sei anni di età. In Toscana il rapporto tra prescrizioni di amoxicillina e amoxicillina + acido clavulanico presenta valori particolarmente critici, in particolare considerando che per le due condizioni cliniche più frequenti nella popolazione pediatrica, la faringotonsillite e l'otite, viene raccomandata la sola amoxicillina come farmaco di prima scelta. L'elevata variabilità geografica a livello prescrittivo, in linea con un altro studio italiano [9], può dipendere da vari fattori compreso il differente approccio clinico tenuto dai singoli pediatri. Appare quindi sempre più chiara la necessità di pianificare interventi di informazione e formazione rivolti sia ai genitori che ai medici prescrittori, allo scopo di promuovere l'uso razionale degli antibiotici nella popolazione pediatrica, così da ridurre sia i costi sociali sia le potenziali conseguenze sulla salute dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA CITATA NEL TESTO

- [1] Piovani D, Clavenna A, Cartabia M et al. Assessing the quality of paediatric antibiotic prescribing by community paediatricians: a database analysis of prescribing in Lombardy. *BMJ Paediatr Open*. 2017;1(1):e000169. Published 2017 Sep 11. doi:10.1136/bmjpo-2017-000169
- [2] Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ, Walker AS, McNulty CA, Robotham JV. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ*. 2019;364:l440. Published 2019 Feb 27. doi:10.1136/bmj.l440
- [3] Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child* 2011;96:590-5.
- [4] Moro ML, Marchi M, Gagliotti C, Di Mario S, Resi D. Progetto Bambini a Antibiotici [ProBA]. Regional Group. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. *BMC Pediatr*. 2009;9:69.
- [5] Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Otite media acuta in età pediatrica. Linea Guida Regionale. Marzo 2015 (<https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2017/09/doss254-otite-mediaer.pdf>).
- [6] Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Faringotonsillite in età pediatrica. Linea Guida Regionale, Marzo 2015. (<https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2017/09/doss253-faringotonsillite-er.pdf>).
- [7] Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP). L'utilizzo giudizioso della terapia antibiotica in età evolutiva. Consensus Conference della Pediatria delle Cure Primarie 2016.
- [8] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2017. Roma 2019.
- [9] Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, Davoli M, Fusco D. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health*. 2017 Nov 17;17(1):886. doi: 10.1186/s12889-017-4905-4.



## ALTRI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Rocchi F, Addis A, Martini N. Current national initiatives about drug policies and cost control in Europe: the Italy example. *J Ambul Care Manage*, 2004, 27:127–131.
- Piovani D, Clavenna A, Cartabia M, Bonati M. The regional profile of antibiotic prescriptions in Italian outpatient children. *Antibiotic Collaborative Group Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Jun; 68(6): 997-1005. Published online 2012 Jan 21. doi: 10.1007/s00228-011-1204-3
- Principi N, Esposito S. Antimicrobial stewardship in paediatrics. *BMC infectious diseases* vol. 16,1 424. 18 Aug. 2016, doi:10.1186/s12879-016-1772-z
- Giorgio Costa, Michele Gangemi, Mauro Cinquetti, Daniela Degani, Silvia Perlini Valter Spanevello, Franco Raimo, Margherita Andretta. Antibiotici in pediatria: un progetto per promuovere l'alleanza terapeutica con i genitori. *Quaderni acp* 2 2016 [www.quaderniacp.it](http://www.quaderniacp.it)

## 1.2 LE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI

Nel corso dell'ultimo secolo, il miglioramento della qualità di vita ed i progressi in campo medico hanno comportato un notevole aumento della speranza di vita alla nascita. In Toscana gli anziani sono circa 940mila, ovvero il 25% della popolazione e nel 2017, l'aspettativa di vita ha raggiunto gli 82 anni per gli uomini e 86 per le donne [1,2].

Tuttavia, gli anni di vita guadagnati non sono interamente spesi in buona salute: proprio la fascia più anziana della popolazione, quella degli ultra-settantacinquenni, concentra su di sé i maggiori problemi di salute caratterizzati da cronicità, comorbidità e problemi assistenziali complessi, riconducibili a situazioni di disabilità multiple e di non autosufficienza [3]. In Toscana gli anziani non autosufficienti con limitazioni nella attività di base della vita quotidiana come mangiare, lavarsi e vestirsi, sono circa 123mila con una prevalenza pari al 13% in linea con quella italiana (14%) [2]. In Italia, il bisogno di cure e assistenza per queste persone viene coperto in parte attraverso due servizi: l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) e le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA). Gli anziani toscani ricorrono all'istituzionalizzazione in RSA in 14 ogni 1.000, a fronte di una media italiana di 16 ogni 1.000 [2].

Secondo la letteratura scientifica, le RSA sono luoghi ad alto rischio di infezioni [4-7]. In Europa, ad esempio, la prevalenza di infezioni nelle RSA è del 3,4%. La colonizzazione da germi multi-resistenti (MDR) determina sia un maggior rischio di infezione di difficile trattamento, con mortalità maggiore rispetto a quella per germi non MDR, sia un maggior rischio di trasmissione crociata da ospite a ospite, trattandosi di anziani non autosufficienti che vivono in ambienti comuni. Infatti il "profilo tipo" dell'anziano residente in RSA risulta essere: donna ultra-ottantacinquenne con pluri-patologie, ridotta autonomia nelle attività di vita quotidiana e/o frequentemente con elevata compromissione delle funzioni intellettive e comunicative [8]. Inoltre questi anziani sono particolarmente suscettibili alle patologie infettive e conseguentemente gli antibiotici sono tra i farmaci più comunemente somministrati. Gli effetti collaterali degli antibiotici possono essere particolarmente pericolosi per i pazienti anziani fragili ed includono il rischio di diarrea severa da *Clostridium difficile*, eventi avversi, interazioni e infezioni da parte di microrganismi resistenti. Purtroppo, secondo alcuni studi, circa il 50% degli antibiotici prescritti non risultano essere necessari mentre, anche quando clinicamente indicati, risultano avere uno spettro troppo ampio o sono mantenuti per più tempo rispetto a quello necessario per eradicare l'infezione [9]. In particolare i quadri clinici in cui più spesso vengono prescritte terapie antibiotiche inappropriate sono le infezioni respiratorie virali e le batteriurie asintomatiche [10].

Da un recente studio europeo promosso dall'ECDC - HALT-3, a cui ha partecipato anche la Toscana con 35 RSA e 1.536 anziani residenti, nel 2017 la prevalenza di infezioni correlate all'assistenza è risultata pari al 4,3%, mentre la prevalenza registrata in Italia è stata complessivamente pari al 3,9%. L'uso di antibiotici per via sistemica interessa il 3,7% in Toscana e il 4,2% in Italia [11,12].

Poiché l'uso inappropriato degli antibiotici può comportare la selezione di microrganismi resistenti, negli ultimi anni, anche in RSA, sono stati sviluppati programmi di *antimicrobial stewardship* comprendenti diversi approcci, tra cui misure per facilitare la prescrizione di terapie antibiotiche appropriate, monitoraggio del consumo degli antibiotici, sviluppo di formulari di antibiotici e la loro regolare revisione, implementazione della raccolta dei campioni per gli esami microbiologici [13].

Lo scopo di questo lavoro è quello di analizzare il consumo degli antibiotici nelle RSA toscane nel biennio 2017-2018 così da individuare aree di potenziale inappropriata e promuovere strategie ed interventi volti a migliorare le prescrizioni e l'utilizzo di questa classe di farmaci.

## Risultati

- Nel biennio 2017-2018 vengono analizzati i consumi antibiotici di 7.882 anziani non autosufficienti residenti nelle RSA della Toscana in regime di convenzione con il Sistema sanitario.
- Nel 2018, sono stati consumati un totale di 49,91 DDD per 1.000 residenti *die*, dato lievemente inferiore rispetto a quello del 2017 pari a 51,99 (**Tabella 1**).
- Il 62,9% dei residenti ha ricevuto una terapia antibiotica durante il 2018 con un range di valori abbastanza eterogenei che varia da un minimo del 51,3% a un massimo del 87,6% a seconda della zona-distretto di appartenenza (**Tabella 1 e Figura 8**).
- Le classi di antibiotici maggiormente utilizzate sono le penicilline con 19,54 DDD per 1.000 residenti *die* (39%) seguite dai fluorochinoloni (19%), dalle cefalosporine (18%) e dai macrolidi (14%). Anche in questo caso è presente una grande variabilità a seconda della zona-distretto presa in esame (**Figure 2, 4, 5 e 6**).
- Il rapporto tra l'utilizzo di amoxicillina e amoxicillina/clavulanato è mediamente di 1 a 12, nel biennio esaminato (**Tabella 4 e Figura 7**).

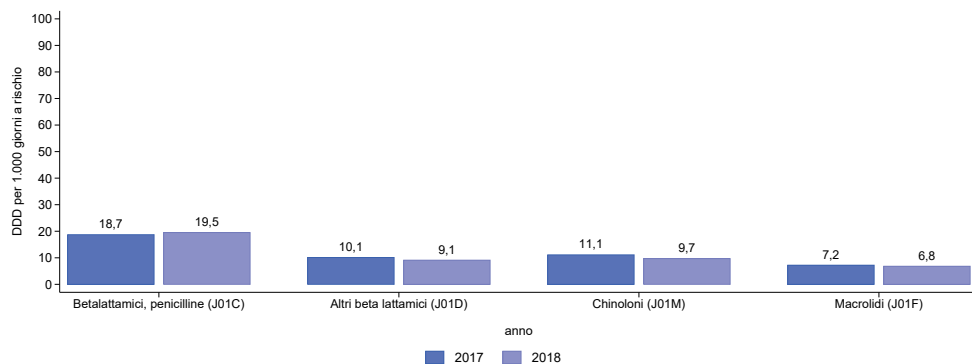
**Tabella 1**

**Consumo di antimicrobici a uso sistemico (J01) in RSA per 1.000 giorni a rischio e percentuale di soggetti con almeno una prescrizione di antimicrobici ad uso sistemico (J01, Toscana 2017-2018)**

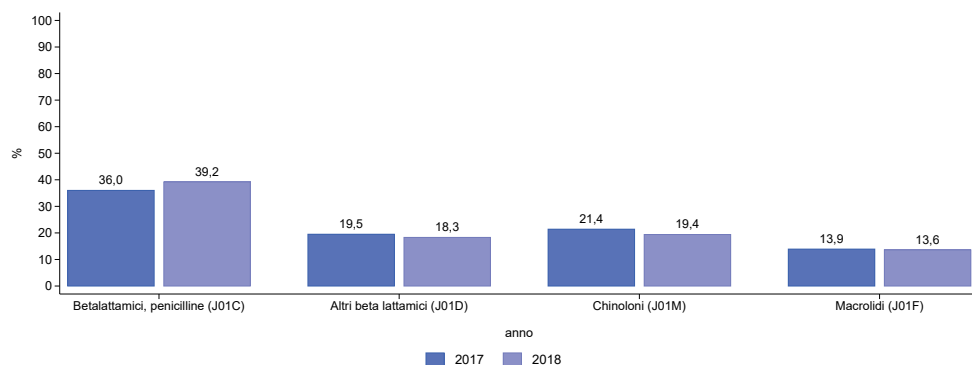
	DDD	GG RISCHIO	DDD per 1.000 giorni a rischio	% di residenti con almeno una prescrizione
2017	98.289	1.890.682	51,99	61,1%
2018	94.337	1.890.098	49,91	62,9%

**Figura 1**

**Consumo di antimicrobici a uso sistemico in RSA per 1.000 giorni a rischio per classe ATC3, Toscana 2017-2018**

**Figura 2**

**Consumo di antimicrobici a uso sistemico in RSA, percentuale per classe ATC3, Toscana 2017-2018**



**Tabella 2**  
**Indicatori di consumo di antimicrobici a uso sistemico in RSA, Toscana 2017-2018**

	Percentuale di penicilline sensibili alle beta-lattamasi (J01CE_%)	Percentuale di associazione di penicilline incluso inibitori di beta-lattamasi (J01CR_%)	Percentuale di cefalosporine di III e IV generazione (J01DD+DE_%)	Percentuale di fluorchinoloni (J01MA_%)
2018	<0,01%	35,81%	17,9%	19,31%
2017	<0,01%	33,51%	19,07%	21,40%

**Tabella 3**  
**Consumo di antimicrobici a uso sistemico in RSA per classe ATC e AUSL di residenza , Toscana 2018**

AUSL	Antibiotici per uso sistemico (J01)	Beta-lattamici, Penicilline (J01C)	Chinoloni (J01M)	Macrolodi (J01F)
Toscana Centro	46,05	21,33	7,68	5,72
Toscana Nord-ovest	54,00	18,40	11,72	10,00
Toscana Sud-Est	52,66	17,72	11,09	6,05
Toscana	49,91	19,54	9,66	6,81

**Figura 3**  
**Consumo di antimicrobici a uso sistemico (J01) in RSA per 1.000 abitanti *die* per zona di residenza, Toscana 2018**

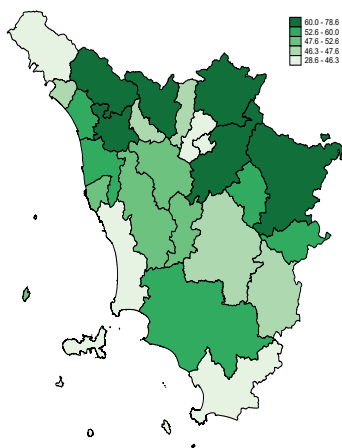


Figura 4

Consumo di penicilline e inibitori delle beta-lattamasi (J01C) in RSA per 1.000 abitanti *die* per zona di residenza, Toscana 2018

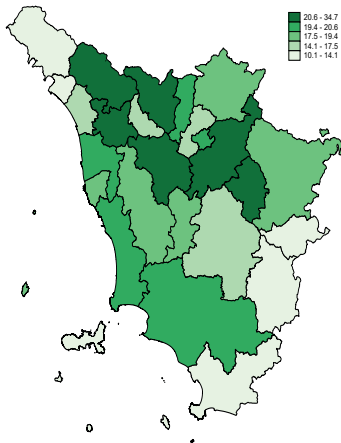
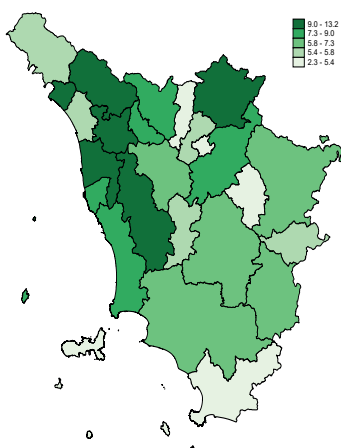
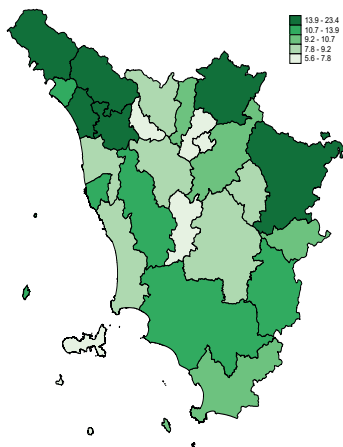


Figura 5

Consumo di macrolidi (J01F) in RSA per 1.000 abitanti *die* per zona di residenza, Toscana 2018



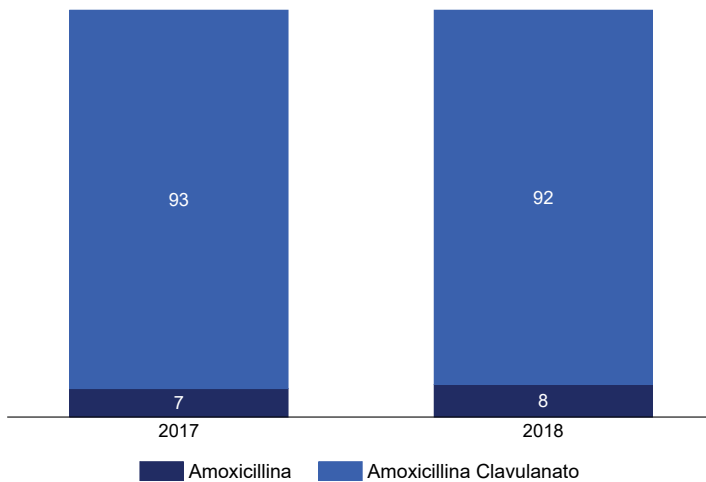
**Figura 6**  
**Consumo di chinoloni (J01M) in RSA per 1.000 abitanti *die* per zona di residenza, Toscana 2018**



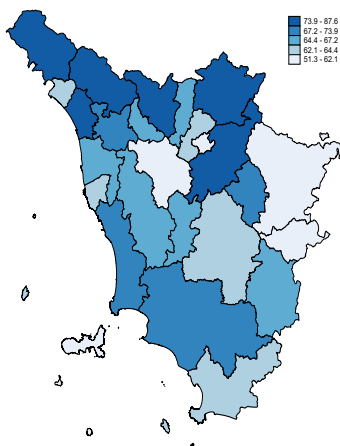
**Tabella 4**  
**Rapporto tra amoxicillina e amoxicillina/clavulanato in RSA per AUSL di residenza, Toscana 2018**

	Amoxicillina	Amoxicillina clavulanato
Toscana	8,4	91,6
AUSL Centro	11,8	88,2
AUSL Nord-Ovest	3,4	96,6
AUSL Sud-Est	6,2	93,8

**Figura 7**  
**Rapporto tra amoxicillina e amoxicillina/clavulanato in RSA, Toscana 2017-2018**



**Figura 8**  
**Percentuale di soggetti con almeno una prescrizione di antimicrobici a uso sistemico (J01) in RSA per zona-distretto di residenza, Toscana 2018**





## Conclusioni

Nel biennio 2017-2018, sono stati esaminati i consumi antibiotici degli anziani non autosufficienti residenti nelle RSA toscane in regime di convenzione. Nel 2018 il consumo di antibiotici tra questi pazienti è leggermente inferiore se paragonato con i dati rilevati in Francia (63,3 DDD per 1.000) e in Norvegia (106 DDD per 1.000) nello stesso *setting* [14]. Un recente studio italiano riporta valori decisamente più elevati di quelli toscani: circa 75 DDD per 1.000 residenti *die*, nelle RSA della ULSS 5 Ovest di Vicenza [14].

Tra gli anziani residenti in RSA toscane che ricevono una terapia antibiotica (62,9%) emerge un'ampia variabilità territoriale, in linea con lo studio di Van Buul *et al.* [15] in cui si stima che in Olanda venga somministrata almeno una terapia antibiotica all'anno a una percentuale variabile tra il 47% e il 79% dei residenti in RSA.

Le classi antibiotiche maggiormente prescritte sono le penicilline (nel 39% dei casi), seguite da fluorochinoloni (19%), cefalosporine (18%) e macrolidi (14%); un'elevata variabilità territoriale conferma comportamenti eterogenei tra i prescrittori che, nel caso delle RSA toscane, sono principalmente MMG. La stessa letteratura scientifica riporta dati molto eterogenei relativamente alla distribuzione percentuale delle classi antibiotiche, che variano notevolmente a seconda del contesto, della popolazione in studio e delle tecniche diagnostiche disponibili [13]. In Europa, secondo lo studio HALT-3 [12], le penicilline (inclusi inibitori delle beta-lattamasi) sono prescritte nel 30,2% dei casi e i fluorochinoloni nel 14,9%, mentre in Italia le classi di antibiotici più prescritte sono le cefalosporine (27,3%), seguite da penicilline (24%) e fluorochinoloni (21,5%) [12]. Al contrario, negli USA e in Canada gli antibiotici più comunemente prescritti sono i fluorochinoloni [12].

Infine, dalla nostra analisi è emerso che il rapporto tra l'utilizzo di amoxicillina e amoxicillina/clavulanato è mediamente di 1 a 12. Tuttavia, l'amoxicillina/clavulanato dovrebbe essere somministrata solo in presenza di batteri resistenti in quanto la sola componente costituita dall'acido clavulanico può essere causa di reazioni avverse, esponendo così i pazienti a ulteriori rischi [16].

Sarebbe quindi auspicabile che, nel prossimo futuro, queste strutture si dotassero di strumenti per facilitare un uso appropriato di antibiotici, come linee guida, strumenti di controllo e verifica dei consumi, principalmente per due motivi tra loro interconnessi: il primo è la transizione demografica ed epidemiologica in atto, che sta determinando un effetto di crescita progressiva di grandi anziani residenti in RSA con profili di salute progressivamente peggiori; il secondo è relativo al medico di famiglia che è il professionista di riferimento per le prescrizioni ma anche figura esterna alla struttura, il cui ruolo prevede una presenza e un impatto non costanti nel tempo.

**BIBLIOGRAFIA CITATA NEL TESTO**

- [1] Direzione organizzazione e sistemi informativi, Settore sistema informativo di supporto alle decisioni. Ufficio regionale di Statistica. Speranza di vita e stili di vita in Toscana - Anno 2017.
- [2] Agenzia regionale di sanità. Welfare e salute in Toscana 2017. Relazione sanitaria regionale annuale 2017.
- [3] World Health Organization. World report on ageing and health. WHO, Geneva, 2015.
- [4] Lautenbach E et al: Colonization with ESB-L producing E. Coli and Klebsiella species in long-term care facility residents. *Inf Contr Hosp Epidemiol* 2012; 33: 302-4.
- [5] Prabaker K et al. Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a multi-hospital study. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2012; 33: 1193-99.
- [6] Viau RA et al. Silent dissemination of *Klebsiella pneumoniae* isolates bearing *K. Pneumoniae* carbapenemase in a long-term care facilities for children and young adults in Northeast Ohio. *Clin Inf Dis* 2012; 54: 1314-21.
- [7] Lindsay E. Preventing infections in non-hospital settings: long-term care. *Emerging Infectious Diseases*, April 2001; Volume 7, Number 2.
- [8] Agenzia regionale di sanità. Progetto ministeriale CCM: Il monitoraggio della qualità dell'assistenza in RSA. Report conclusivo (CD), giugno 2013. [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/2/70-0205\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/2/70-0205_article)
- [9] Daneman N, Gruneir A, Newman A, Fischer HD, Bronskill SE, Rochon PA, Anderson GM, Bell CM. Antibiotic use in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother*, 2011 Dec; 66(12):2856-63.
- [10] Loeb M, Bentley DW, Bradley S, et al. Development of minimum criteria for the initiation of antibiotics in residents of long-term-care facilities: results of a consensus conference. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:120-4.
- [11] Agenzia regionale di sanità. Prevalenza di infezioni e uso di antibiotici nelle strutture residenziali per anziani: i risultati del progetto HALT-3 in Toscana, Report 2017.
- [12] Ricchizzi E, Latour K, Kärki T, Buttazzi R, Jans B, Moro ML, Nakitanda OA, Plachouras D, Monnet DL, Suetens C, Kinross P, the HALT Study Group. Antimicrobial use in European long-term care facilities: results from the third point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(46):pii=1800394. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800394>
- [13] Falcone M et al. Antimicrobial consumption and impact of antimicrobial stewardship programmes in longterm care facilities. *Clinical Microbiology and Infection* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.028>
- [14] Tedesco A et al. Tendenze d'uso degli antibiotici nelle residenze sanitarie per anziani: risultati di uno studio di sorveglianza nel periodo 2011-2013 presso l'ULSS 5 Ovest Vicentino. *GImPIOS* 2015; Vol. 5, n. 1.
- [15] Van Buul LW, van der Steen JT, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RTGM, van Benthem BHB, Natsch S, Hertogh CMPM. Antibiotic use and resistance in long term care facilities. *JAMDA*. 2012;3:568. ei-568e13.
- [16] Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(1):111-8. 10.1517/14740330802527984.

### 1.3 LA RIABILITAZIONE EXTRA-OSPEDALIERA IN REGIME RESIDENZIALE (EX ART. 26)

I soggetti che affrontano un ciclo di Riabilitazione e/o di recupero funzionale dopo una malattia, un trauma o un intervento chirurgico, costituiscono una popolazione molto eterogenea, ma molto meno distinta di quanto si possa pensare, nei diversi *setting* riabilitativi.

L'intensità assistenziale di un paziente ricoverato in regime ex art. 26<sup>3</sup> è sicuramente inferiore a quella di un soggetto in cod. 75, tuttavia il tipo di popolazione interessata, spesso con più di una malattia cronica e in condizioni di "fragilità" fa sì che rischi e livelli di attenzione e intervento possano mostrare più punti in comune che differenze. Se si considera il rischio infettivo, magari aggravato dalla possibile presenza di microrganismi antibiotico-resistenti, sappiamo come questo possa dipendere da tre fattori chiave: caratteristiche del soggetto, malattia recente e tipo di microrganismo. Questi fattori rimangono, a prescindere dall'allocazione nello specifico *setting* riabilitativo.

L'orientamento della Regione Toscana è, sulla base della letteratura e delle esperienze internazionali, quello di estendere le strategie per la prevenzione e il contrasto alle infezioni correlate all'assistenza anche in ambito riabilitativo, con azioni adattate agli specifici contesti [1]. L'utilizzo corretto degli antibiotici, ad esempio, è uno dei campi sui quali occorre intervenire con determinazione. A questo proposito, programmi di *stewardship* antimicrobica applicati al settore delle cure post-acute hanno dimostrato efficacia nella riduzione del consumo di antibiotici, sull'*outcome* dei pazienti e nel miglioramento dei *pattern* di antibiotico-resistenza [2,3,4].

I dati che riportiamo nelle pagine successive riguardano pazienti ricoverati nelle strutture di Riabilitazione extra-ospedaliera in regime residenziale (ex art. 26). Nel contesto della rete riabilitativa Toscana, queste strutture si occupano di soggetti portatori di disabilità fisiche, psichiche e sensoriali che presentano condizioni di disabilità conseguenti a patologie acute invalidanti ma in condizione cliniche stabilizzate [5]. Una caratteristica di questi *setting* è che la cura e la prescrizione dei farmaci è affidata ai medici di Medicina generale.

---

<sup>3</sup> <http://www.regione.toscana.it/-/03-prestazioni-di-riabilitazione-ex-art-26-l-833-78-spr->

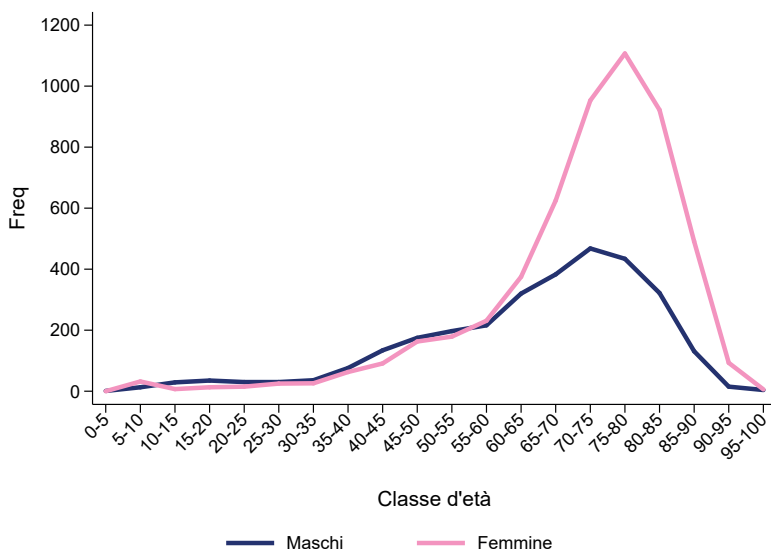
## Risultati

- La popolazione che accede alla Riabilitazione extra-ospedaliera ha un'età mediana di 77 anni (media: 73,4) ed è prevalentemente femminile (63%). Questa popolazione è pressoché invariata dal 2017 (**Tabella 1, Figura 1**).
- Il consumo di antibiotici (J01) è di 4,9 DDD per 100 giornate di degenza. Il dato di consumo registra un lieve aumento rispetto al 2017 e rappresenta lo 0,08% della prescrizione territoriale totale (**Tabella 2**).
- La classe più frequentemente prescritta è quella dei beta-lattamici penicilline (J01C), seguita da chinolonici (J01M), macrolidi(J01D) e altri beta-lattamici (J01D) (**Figura 2**).
- Raffrontando questi dati con quelli relativi ai consumi ospedalieri si nota che in Riabilitazione vengono più frequentemente prescritti beta-lattamici penicilline (J01C) e chinolonici, a fronte di un ridotto ricorso ad altri beta-lattamici (J01D). Con riferimento alle prescrizioni territoriali l'andamento per classe di antibiotici nei due *setting* è simile (**Figura 3**).
- Il rapporto percentuale tra consumo di amoxicillina clavulanato e amoxicillina rimane invariato tra 2017 e 2018 e tende quasi totalmente a sfavore del consumo della sola amoxicillina (**Figura 4**).
- Il 17,6% dei pazienti ricoverati in Riabilitazione extra-ospedaliera riceve una prescrizione di antibiotici durante il periodo di degenza, questa percentuale sale al 38% per coloro il cui ciclo di riabilitazione si protrae oltre 21 giorni (**Tabella 3**).
- In **tabella 4** sono riportati gli indicatori di qualità ESAC-net: la percentuale di cefalosporine di III e IV generazione risulta più alta rispetto al dato territoriale, questo può essere imputabile al carattere residenziale della Riabilitazione extra-ospedaliera. La percentuale di fluorochinoloni, è un dato, seppure in diminuzione rispetto al 2017, molto più alto rispetto a quello del territorio.

**Tabella 1**  
Caratteristiche dei pazienti in Riabilitazione extra-ospedaliera, Toscana 2017-2018

	2017	2018
% MASCHI	35,4%	37%
ETA' MEDIA	73,6	73,4
ETA' MEDIANA	77	77

**Figura 1**  
**Distribuzione assoluta per sesso e classe di età dei pazienti in Riabilitazione extra-ospedaliera, Toscana 2017-2018**



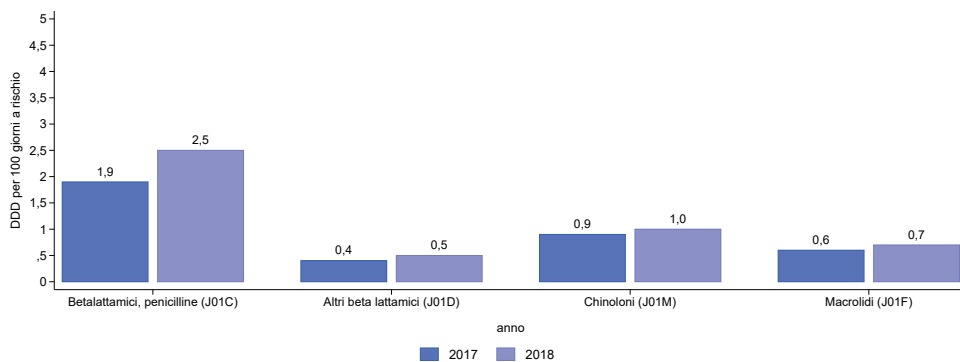
**Tabella 2**  
**Consumo di antimicrobici ad uso sistemico (J01) in Riabilitazione extra-ospedaliera per 100 giorni a rischio, Toscana 2017-2018**

	2017			2018		
	DDD	Giorni rischio	DDD*100 giorni a rischio	DDD	Giorni rischio	DDD*100 giorni a rischio
Residenziale	18.894	468.956	4,0	18.759	379.242	4,9

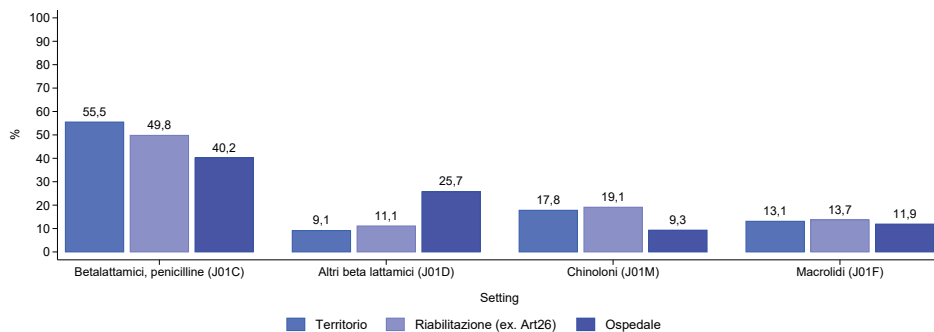
**Tabella 3**  
**Percentuale di soggetti con almeno una prescrizione di antimicrobici a uso sistemico (J01) in Riabilitazione extra-ospedaliera, Toscana 2017-2018**

	% Soggetti con almeno una prescrizione	
	2017	2018
Totale	17,52	17,65
Soggetti con degenza >21 giorni	34,60	38,23

**Figura 2**  
**Consumo di antimicrobici ad uso sistemico in Riabilitazione extra-ospedaliera per 100 giorni a rischio per classe ATC3, Toscana 2017-2018**



**Figura 3**  
**Consumo percentuale di antimicrobici ad uso sistemico in Riabilitazione extra-ospedaliera per classe ATC3, rapportato al consumo percentuale territoriale e ospedaliero in Toscana 2017-2018**



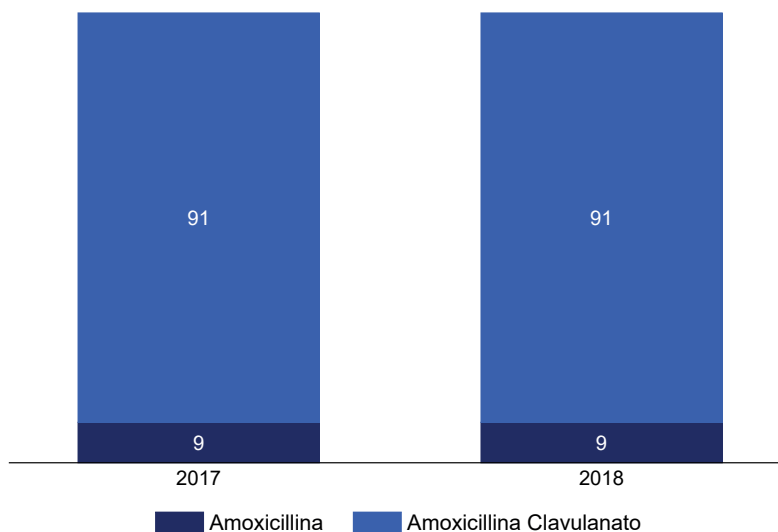
**Tabella 4**

**Indicatori di qualità del consumo di antimicrobici ad uso sistemico in Riabilitazione extra-ospedaliera rapportati ai consumi territoriali di antibiotici in Toscana 2017-2018 e i consumi in Italia (ECDC) 2017**

		Percentuale di penicilline sensibili alle beta-lattamasi (JO1CE_%)	Percentuale di associazione di penicilline incluso inibitori di beta-lattamasi (JO1CR_%)	Percentuale di cefalosporine di III e IV generazione (JO1DD+DE_%)	Percentuale di fluorchinoloni (JO1MA_%)
Riabilitazione	2018	<0,01%	44,87%	10,24%	19,07%
	2017	<0,01%	43,10%	9,63%	21,78%
Territorio	2018	<0.1%	47,52%	8,20%	13,0%
	2017	<0.1%	47,61%	8,1%	14,1%
Italia 2017 (ECDC)		<0.1%	43,2%	7,2%	11,4%

**Figura 4**

**Rapporto tra amoxicillina e amoxicillina/clavulanato in Riabilitazione extra-ospedaliera, Toscana 2017-2018**



## Conclusioni

I dati rilevati per le Riabilitazioni extraospedaliere (ex art. 26) sono in linea per quanto riguarda la prescrizione di beta-lattamici, penicilline (J01C) e macrolidi (J01F). Risulta superiore la prescrizione di chinolonici sia rapportato al consumo ospedaliero che a quello territoriale. Altro dato su cui porre attenzione è l'aumento di prescrizioni in soggetti con una degenza maggiore di 21 giorni. Occorre riflettere sul consumo di chinolonici e mettere in atto strategie per il loro contenimento, viste le recenti Raccomandazioni AIFA, le raccomandazioni della Comunità europea e delle principali Agenzie per la sicurezza e il numero di resistenze presenti in Toscana e in Europa per questa classe di farmaci. Risulta quindi importante continuare a promuovere un uso responsabile degli antibiotici: evitando l'uso inappropriato, selezionando l'antibiotico corretto, il dosaggio e la durata di trattamento secondo evidenze scientifiche e allo stesso tempo adottare un programma per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza. Riteniamo che raccogliere e fornire dati relativi alle strutture di Riabilitazione in regime ex art. 26, che informino in merito al rischio infettivo specifico, ovvero alla possibilità di contrarre un'infezione e alla capacità di risposta a essa, sia una iniziativa interessante sotto il profilo dell'epidemiologia delle infezioni ed utile per la comprensione dell'efficacia di tali servizi e per guidare gli eventuali miglioramenti.

## BIBLIOGRAFIA CITATA NEL TESTO

- [1] Direzione Diritti di cittadinanza e coesione sociale linee di indirizzo per un approccio integrato alla prevenzione e contrasto alle infezioni correlate all'assistenza, all'antimicrobicoresistenza e alla sepsi 2017. Allegato B.
- [2] Tedeschi A et al. An Antimicrobial Infection control & hospital epidemiology on Systematic Infectious Disease Consultation in a Rehabilitation Facility *Infection control & hospital epidemiology* <http://www.cambridge.org/core/terms>. <http://dx.doi.org/10.1017/ice.2016.233>
- [3] Arena F, Vannetti F, Di Pilato V, Fabbri L, Colavecchio OL, Giani T, Marraccini C, Pupillo R, Macchi C, Converti F, Rossolini GM, Diversity of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae epidemiology in long-term acute care rehabilitation settings from an area of hyper- endemicity, and evaluation of an intervention bundle, *Journal of Hospital Infection* (2018), doi: 10.1016/j.jhin.2018.05.025.
- [4] Flanagan E et al. Infection Control in Alternative Health Care Settings: An Update *Infect Dis Clin North Am.* 2016 September ; 30(3): 785–804. doi:10.1016/j.idc.2016.05.001.
- [5] SNLG\_Regioni Toscana Documento di indirizzo diagnostico terapeutico sui percorsi riabilitativi 2015.







## **SEZIONE 2**

### **I PROFILI DI RESISTENZA**



## 2. I PROFILI DI RESISTENZA

Tra gli isolati batterici in oggetto di studio si osserva una sostanziale stabilità nel 2018, con un'incidenza di batteri Gram + pari a 69,6 per 100.000 e di Gram – in leggero aumento, da 96,3 nel 2017 a 116,8 nel 2018 per 100.000 abitanti (**Tabella 1**).

Con riferimento ai patogeni Gram-positivi si nota una sostanziale stabilità della proporzione di MRSA, a fronte di una diminuzione non significativa della resistenza a vancomicina in *Enterococcus faecium*, in controtendenza col dato italiano.

Per quanto riguarda i patogeni Gram-negativi, per *Escherichia coli* si osserva una diminuzione non significativa delle resistenza per fluorochinoloni e cefalosporine di terza generazione a fronte di un aumento della resistenza a carbapenemi, che passa da 0,3 a 1,4% tra il 2017 e il 2018. Le resistenze in *Klebsiella pneumoniae* nel 2018 mostrano una diminuzione significativa per carbapenemi ma non per fluorochinoloni, leggermente maggiori rispetto al dati italiano e molto superiori al dato europeo. Ugualmente anche per *Pseudomonas aeruginosa* si presenta una riduzione delle resistenze a carbapenemi e aminoglicosidi, quest'ultimi in modo significativo. Stabili restano le elevate resistenze a carbapenemi e fluorochinoloni in *Acinetobacter spp.* (**Tabella 2**).

**Tabella 1**  
**Numero di batteriemie e candidemie e tasso di incidenza per 100.000 abitanti, Toscana 2018**

Specie	n	%	Tasso su 100.000 abitanti
<b>Gram +</b>			
<i>S. aureus</i>	1.315	17%	35,19
<i>E. faecalis</i>	740	10%	19,80
<i>E. faecium</i>	370	5%	9,90
<i>S. pneumoniae</i>	177	2%	4,74
<b>Gram -</b>			
<i>E. coli</i>	2.570	34%	68,77
<i>K. pneumoniae</i>	1.050	14%	28,10
<i>P. aeruginosa</i>	516	7%	13,81
<i>Acinetobacter spp.</i>	232	3%	6,21
<i>Candida spp.</i>	654	10%	17,50

**Tabella 2**  
**Profili di resistenza in batteriemie in Toscana, anni 2017-2018 e Italia 2017 e Europa 2016 (dato ECDC)**

	Toscana 2018	Toscana 2017	Italia 2017	Europa 2016
<i>3rd generation ceph-R Klebsiella</i>	61,5	61,9	54,6	25,7
<i>Carbapenem-R Klebsiella</i>	29,1	35,5	29,7	6,1
<i>3rd generation ceph-R E.coli</i>	37,0	39,0	29,5	12,4
<i>FQ R E.coli</i>	48,0	51,0	44,9	21,0
<i>Carbapenem-R Pseudomonas</i>	9	14,7	19,9	15,0
<i>Carbapenem-R Acinetobacter</i>	76,9	78,0	78,7	35,1
<i>MRSA</i>	30,8	30,8	33,9	13,7
<i>Vanco-R Enterococcus faecium</i>	23,1	24,5	14,6	11,8

Di seguito sono riportati alcuni focus sui profili di resistenze in patologie o *setting* assistenziali specifici per cui la conoscenza dell'epidemiologia è utile al fine di definire strategie di contenimento delle infezioni così come stabilire terapia empiriche mirate:

- **pazienti con sepsi**, condizione che rappresenta un rilevante problema di sanità pubblica in termini di intendenza e di letalità;
- **pazienti in Riabilitazione ospedaliera** che, per la condizione di particolare fragilità, sono particolarmente a rischio di sviluppare infezioni;
- **pazienti con isolamento da *Klebsiella pneumoniae***, agente eziologico di varie patologie in popolazioni fragili che necessita di lunghe trattamenti antibiotici.

## 2.1 LA SEPSI: I PAZIENTI, GLI ISOLAMENTI E I PROFILI DI RESISTENZA

La sepsi è una delle principali cause di morbidità e mortalità nei sistemi sanitari in tutto il mondo. Colpisce milioni di persone ogni anno (1.4 milioni in Europa). In Toscana i casi stimati sono 15.000 all'anno. La sepsi rappresenta uno dei motivi più comuni per l'ammissione al Pronto soccorso (PS) e all'unità di Terapia intensiva (TI). La mortalità anche in altri paesi ad alto reddito come la Germania va dal 30-40% (sepsi) al 50% (shock settico).

La recente definizione descrive la sepsi come **un'insufficienza degli organi generata da una risposta "disregolata" dell'ospite all'infezione che mette in pericolo la vita**. Da questa definizione emerge un nuovo concetto: quello della sepsi come **emergenza medica**, quindi come sindrome la cui gravità aumenta fino alla morte nello scorrere rapido del tempo, un concetto che obbliga ad un profondo cambiamento nel management territoriale e ospedaliero.

Come con altre emergenze mediche, il riconoscimento precoce e la gestione appropriata dei pazienti con sepsi è associato a esiti più favorevoli per i pazienti. A differenza di altre emergenze mediche, il processo decisionale e diagnostico per i pazienti settici è tutt'altro che semplice. La sepsi è di difficile diagnosi: i sintomi sono aspecifici. I pazienti che sviluppano la sepsi hanno una ridotta capacità di contrastare l'infezione, a causa di condizioni variabili (dipendenti da fattori individuali, legate al sistema immunitario, alle condizioni di salute, all'ambiente e al microrganismo responsabile dell'infezione).

La comprensione del **rapporto fra sepsi e infezioni** inizia con la conoscenza dei **fattori di rischio** che espongono all'infezione. È importante mettere a fuoco, sia la storia clinica del paziente, che i comportamenti delle strutture sanitarie e le occasioni che compromettono le barriere che difendono pazienti e cittadini dall'infezione. Ad esempio è importante considerare se la funzione del sistema immunitario del paziente è ridotta (età >65, recente intervento chirurgico, trattamento immunosoppressivo) se il patogeno è un germe multi-resistente, se le infezioni sono da mettere in relazione a un attacco protratto alle difese immunitarie (influenza), a una gravidanza o ad una recente procedura invasiva. O se il paziente è colonizzato, ad esempio in seguito a una degenza in una struttura con un alto tasso di infezioni correlate all'assistenza. La presenza di fattori di rischio da sola non è un pericolo per la salute. Gli operatori sanitari devono essere capaci di cogliere i fattori di rischio associati ad altri segni di allerta riconducibili alla sepsi. Una volta riconosciuta la sepsi, l'organizzazione deve favorire negli operatori la capacità di individuare il percorso più appropriato per il paziente.

Il problema delle antibiotico-resistenze in questo scenario deve necessariamente essere considerato sia nella valutazione dei fattori di rischio che nel trattamento con terapia antibiotica. I ruoli della **Microbiologia clinica** e della sorveglianza microbiologica sono fondamentali. La terapia antibiotica ad ampio spettro è di copertura e permette di guadagnare il tempo che deve essere speso per evitare i danni collaterali di una terapia generica o eccessivamente protratta e per individuare il patogeno responsabile e il trattamento efficace, includendo il controllo chirurgico della fonte infettiva.

Questo documento presenta le relazioni fra contrasto alle resistenze e lotta alla sepsi. I due ambiti di attività non possono correre in maniera svincolata l'uno dall'altro. In particolare, nella rilevazione dei fattori di rischio e nella gestione della terapia antibiotica i due ambiti sono in costante interazione. Una terapia somministrata senza un'adeguata considerazione dei profili di resistenza presenti nell'epidemiologia o nel patogeno responsabile dell'infezione che ha innescato la risposta disregolata dell'ospite avranno un'efficacia limitata. Nella peggiore delle ipotesi, potrebbero alimentare i meccanismi di resistenza che si intende contenere.

L'obiettivo di questa analisi è descrivere i percorsi di cura dei pazienti con diagnosi di sepsi, dall'eventuale accesso in PS, al decorso in ospedale fino ai relativi profili di resistenza degli isolati in emocolture e in urinocolture. L'analisi di basa su dati amministrativi integrati con dati microbiologici. La validità dei dati riportati dipende dalla qualità delle codifiche in scheda di dimissione ospedaliera delle informazioni cliniche, in particolare delle infezioni e della sepsi.

## Risultati

- Il numero di ricoveri per sepsi in ospedali pubblici toscani nel 2017 è stato pari a 9.004, mentre nel 2018 è salito a 9.631, per un totale di 18.635 ricoveri (**Tabella 1**).
- L'83,9% di questi ricoveri è preceduto da un accesso a un PS nei 3 giorni antecedenti al ricovero (nel 98,3% di questi pazienti l'esito dell'accesso in PS è il ricovero immediato) (**Tabella 1**).
- La diagnosi codificata nella scheda di pronto soccorso riporta nel 35% dei casi una causa infettiva e in particolare nel 8,7% una diagnosi esplicita di sepsi. Va inoltre evidenziato che negli stessi anni 558 pazienti sono deceduti in PS con una diagnosi di sepsi, quota pari al 3,5% di tutti gli accessi al PS per questa patologia (**Tabella 1**).
- Nel complesso l'83,5% dei ricoveri è per cause mediche e il 16,5% per cause chirurgiche: nel caso di ricoveri medici l'86,5% accede da PS, mentre questa

percentuale scende al 70,7% tra i ricoveri chirurgici. Il 43% di questi pazienti, oltre alla diagnosi di sepsi riporta una diagnosi di scompenso cardiaco congestizio o di insufficienza respiratoria.

- Un quarto dei pazienti ricoverati per sepsi, in media, ha almeno una emocoltura positiva; la proporzione sale significativamente ad un terzo per i ricoveri chirurgici, sia urgenti che programmati (**Tabella 1**).
- La mortalità a 30 giorni dell'ammissione supera il 30% ed è più elevata nei ricoveri medici non programmati, mentre il 50% di questi pazienti non è vivo a un anno dal ricovero (**Tabella 1 e Figura 1**).
- Il 18% dei pazienti dimessi in vita dall'ospedale viene ricoverato nuovamente nei 30 giorni successivi alla dimissione (**Tabella 1**).
- Le specie più frequentemente isolate sono *Escherichia coli* sia nel sangue sia nelle urine, seguita da *Staphylococcus epidermidis* nelle batteriemie e da *Klebsiella pneumoniae* nelle urino colture (**Tablelle 2 e 4**).
- I profili di resistenza dei microrganismi isolati presentano valori molto elevati (**Tabella 5, Figure 2 e 3**).



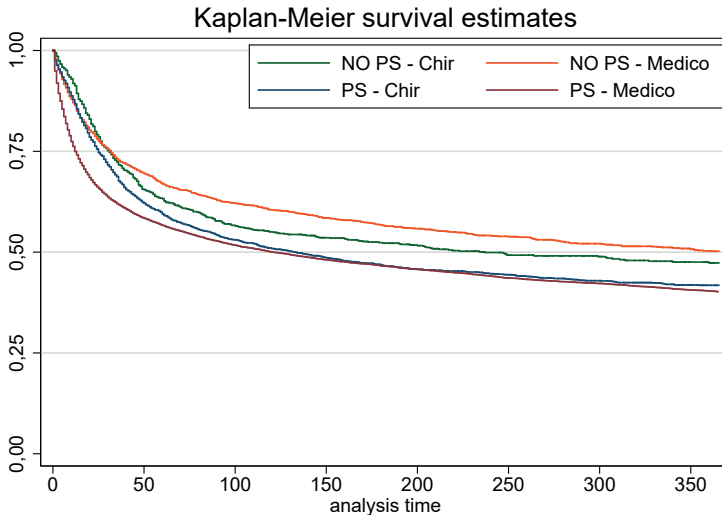
**Tabella 1**  
**Caratteristiche dei pazienti con ricovero per sepsi, Toscana 2017-2018**

	Ricovero programmato (non da PS)			Ricovero urgente (da PS)		
	Totale	Chirurgici	Medici	Chirurgici	Chirurgici	Medici
Frequenza	18.635	895	2.093	2.164	13.483	
	IC[95%]	IC[95%]	IC[95%]	IC[95%]	IC[95%]	IC[95%]
età (media)	75,8 [75,6-76]	66,2 [65,1-67,3]	68,2 [67,4-69,1]	71,6 [70,9-72,2]	78,3 [78-78,5]	
sesto (% M)	52,7 [52-53,5]	61,2 [58-64,4]	54,3 [52,2-56,4]	56,7 [54,6-58,8]	51,3 [50,5-52,1]	
Indice di Charlson° (%)						
0	20,8 [20,2-21,4]	24,0 [21,3-26,9]	19,2 [17,5-20,9]	31,9 [30-33,9]	19,1 [18,4-19,8]	
1	20,3 [19,7-20,9]	15,5 [13,3-18,1]	16,5 [15-18,1]	22,1 [20,4-23,9]	20,9 [20,2-21,6]	
2+	58,9 [58,2-59,6]	60,4 [57,2-63,6]	64,4 [62,3-66,4]	46,0 [43,9-48,1]	60,0 [59,2-60,8]	
durata della degenza (media)	14,6 [14,4-14,9]	31,0 [29-33]	18,0 [17,1-18,8]	28,1 [27-29,2]	10,9 [10,7-11]	
almeno un passaggio in TI	25,5 [24,85-26,1]	82,4 [79,85-84,85]	19,6 [17,93-21,34]	79,2 [77,45-80,87]	14,0 [13,4-14,57]	
almeno una emocoltura positiva (%)	23,9 [23,3-24,5]	34,3 [31,3-37,5]	24,3 [22,5-26,2]	32,9 [30,9-34,9]	21,8 [21,1-22,5]	
di cui polimicrobici	26,6 [25,4-28]	43,3 [37,9-48,9]	27,0 [23,3-31]	42,2 [38,6-45,9]	21,1 [19,6-22,6]	
almeno una urino-coltura positiva (%)	22,2 [21,6-22,8]	22,0 [19,4-24,8]	21,1 [19,4-22,9]	23,0 [21,3-24,8]	22,2 [21,5-23]	
di cui polimicrobici	25,1 [23,8-26,4]	30,5 [24,4-37,3]	29,3 [25,2-33,7]	32,1 [28,2-36,4]	22,9 [21,4-24,4]	
mortalità a 30gg (%)	34,6 [33,9-35,3]	24,8 [22,1-27,7]	25,2 [23,4-27,1]	28,9 [27,1-30,9]	37,6 [36,8-38,4]	
mortalità ospedaliera (%)	31,8 [31,1-32,5]	36,3 [33,2-39,5]	23,6 [21,8-25,4]	37,2 [35,2-39,3]	31,9 [31,1-32,7]	
riammissioni a 30gg (%)	18,4 [17,7-19,1]	16,3 [13,5-19,6]	19,8 [17,9-21,8]	15,7 [13,8-17,7]	18,7 [17,9-19,5]	

\* Non è possibile calcolare il numero di emocolture positive/ricieste in quanto questo dato non è noto

° Vedi appendice

**Figura 1**  
**Sopravvivenza a un anno da ricovero per sepsi per tipo di ricovero, Toscana 2017-2018**



**Tabella 2**  
**Numero di isolati non ripetuti entro 28 gg in batteriemie in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018**

Isolato	N	%	% cumulata
Totale	6.287		
<i>Escherichia coli</i>	1.061	16,88	16,88
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	897	14,27	31,14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	553	8,80	39,94
<i>Staphylococcus aureus</i>	514	8,18	48,12
<i>Staphylococcus hominis</i>	386	6,14	54,25
<i>Candida spp.</i>	379	6,03	60,28
<i>Enterococcus faecalis</i>	299	4,76	65,04
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	287	4,56	69,60
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	261	4,15	73,76
<i>Enterococcus faecium</i>	191	3,04	76,79
<i>Staphylococcus capitis</i>	163	2,59	79,39
<i>Acinetobacter spp.</i>	148	2,35	81,74
<i>Proteus mirabilis</i>	131	2,08	83,82
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	94	1,50	85,32
<i>Enterobacter cloacae</i>	83	1,32	86,64
<i>Serratia marcescens</i>	51	0,81	87,45
Altro	789	12,55	100,00

\* nel 60% delle volte è isolato assieme ad almeno un altro germe

**Tabella 3**  
**Isolati non ripetuti entro 28 giorni in batteriemie in ricoveri per sepsi e per tipo di ricovero, Toscana 2017-2018**

	Totale		Ricovero programmato (non da PS)				Ricovero urgente (da PS)			
			chirurgico		medico		chirurgico		medico	
	rank	%	rank	%	rank	%	rank	%	rank	%
<i>Escherichia coli</i>	1	16,88	5	6,77	1	16,55	3	8,32	1	21,32
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	14,27	1	17,88	2	13,93	1	19,71	2	11,98
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	8,80	2	11,63	3	10,34	2	10,18	3	7,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	8,18	13	2,78	4	7,72	5	6,3	4	9,71
<i>Staphylococcus hominis</i>	5	6,14	8	3,99	8	5,38	6	5,98	5	6,67
<i>Candida spp.</i>	6	6,03	3	8,51	5	6,48	4	7,51	6	5,07
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	4,76	9	3,82	6	6,21	7	4,52	7	4,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	4,56	4	6,94	9	3,59	8	6,7	8	3,68
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	4,15	6	5,9	7	5,93	9	5,01	9	3,26
<i>Enterococcus faecium</i>	10	3,04	7	5,21	10	2,9	12	3,07	10	2,72
<i>Staphylococcus capitis</i>	11	2,59	12	3,13	12	1,66	11	2,75	11	2,64
<i>Acinetobacter spp.</i>	12	2,35	11	3,47	11	2,21	10	3,96	12	1,68
<i>Proteus mirabilis</i>	13	2,08	15	1,56	16	0,83	13	1,21	14	2,69
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	1,50	31	0,17	19	0,55	15	0,89	14	2,08
<i>Enterobacter cloacae</i>	15	1,32	10	3,65	13	1,52	19	1,37	15	0,91
<i>Serratia marcescens</i>	16	0,81	17	1,04	15	1,38	16	1,62	16	0,4

\* Con rank si intende la classifica dell'isolato per tipo di ricovero

**Tabella 4**  
**Numero di isolati non ripetuti entro 28 giorni in urinocolture in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018**

Isolato	N	%	% cumulata
	5.426		
<i>Escherichia coli</i>	1.744	32,14	32,14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	903	16,64	48,78
<i>Enterococcus faecalis</i>	677	12,48	61,26
<i>Candida spp.</i>	502	9,25	70,51
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	396	7,3	77,81
<i>Proteus mirabilis</i>	376	6,93	84,74
<i>Enterococcus faecium</i>	218	4,02	88,76
<i>Acinetobacter spp.</i>	78	1,44	90,2
<i>Morganella morganii</i>	69	1,27	91,47
<i>Staphylococcus aureus</i>	64	1,18	92,65
<i>Klebsiella oxytoca</i>	56	1,03	93,68
Altro	343	6,32	100,00

**Tabella 5**  
**Percentuale di resistenze per isolato e classe di antibiotici in ricoveri per sepsi in batteriemia, Toscana 2017-2018**

	Ricovero programmato (non da PS)				Ricovero urgente (da PS)	
	Totale	chirurgico	medico	chirurgico	medico	medico
3rd generation ceph-R <i>Klebsiella</i>	72,9 [69,1-76,6]	81,5 [70,1-89,3]	70,3 [58,8-79,6]	74,6 [66,2-81,5]	70,8 [65,2-75,8]	
Carbapenem-R <i>Klebsiella</i>	42,6 [38,5-46,8]	60,0 [47,6-71,2]	45,9 [34,9-57,4]	43,7 [35,2-52,5]	37,3 [31,9-43,1]	
3rd generation ceph-R <i>E. coli</i>	43,8 [40,8-46,8]	47,4 [32,1-63,2]	36,1 [28-45,2]	44,1 [34,8-53,9]	44,7 [41,3-48,2]	
FQ R <i>E. coli</i>	55,9 [52,9-58,9]	57,9 [41,7-72,5]	43,7 [35-52,8]	56,9 [47,1-66,2]	57,5 [54,1-60,9]	
Carbapenem-R <i>Pseudomonas</i>	25,5 [20,5-31,2]	14,7 [6,1-31,2]	34,9 [22,1-50,3]	32,8 [22,1-45,6]	21,5 [15-29,8]	
Carbapenem-R <i>Acinetobacter</i>	88,4 [82,1-92,7]	85,0 [61,4-95,3]	80,0 [51,6-93,7]	98,0 [86,5-99,7]	84,1 [72,7-91,3]	
MRSA	38,0 [33,9-42,3]	50,0 [26,6-73,4]	35,7 [24,2-49,1]	35,1 [25,2-46,4]	38,4 [33,5-43,6]	
Vanco-R <i>Enterococcus faecium</i>	27,4 [21,5-34,2]	33,3 [18,7-52,1]	19,0 [7,1-42]	28,9 [16,6-45,4]	26,7 [18,9-36,3]	

**Figura 2**  
**Profilo di resistenza in isolati da batteriemie in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018**

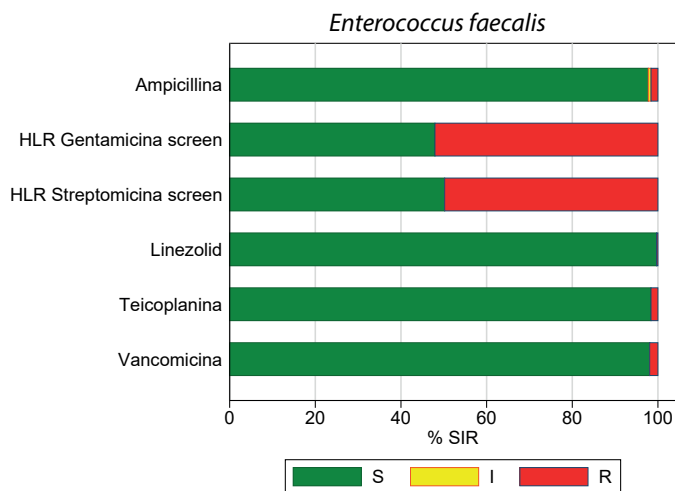
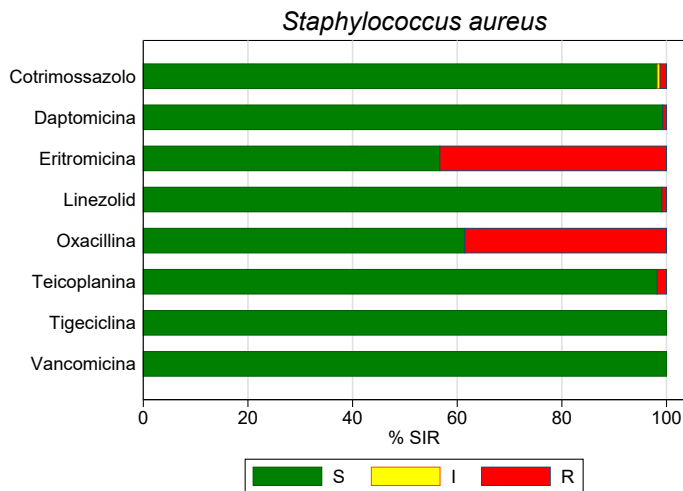


Figura 2 (segue)

Profilo di resistenza in isolati da batteriemie in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018

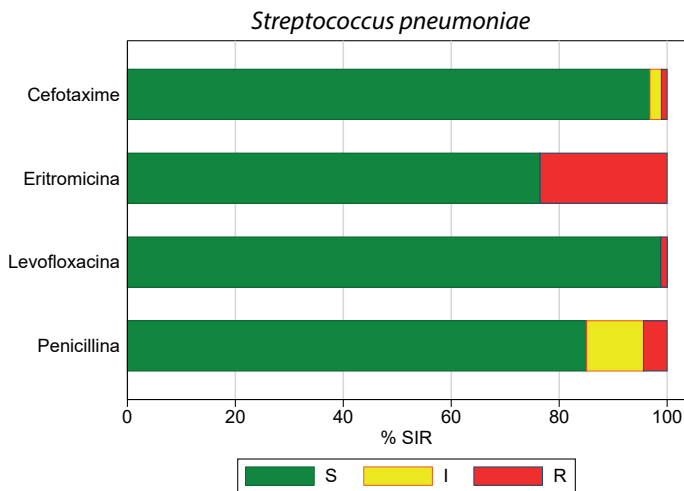
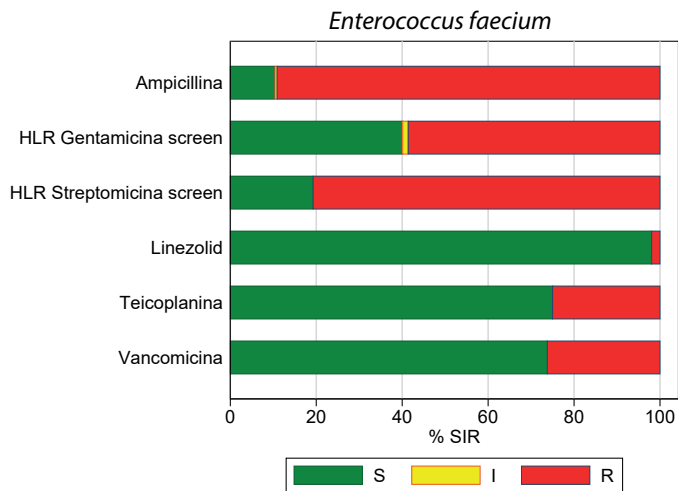


Figura 2 (segue)

Profilo di resistenza in isolati da batteriemie in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018

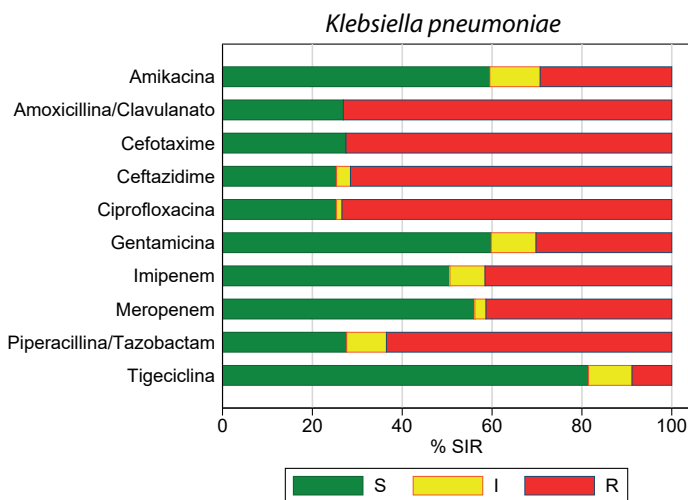
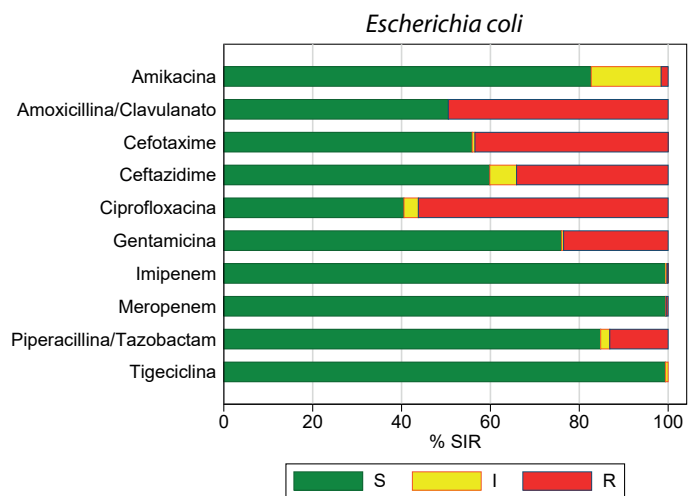
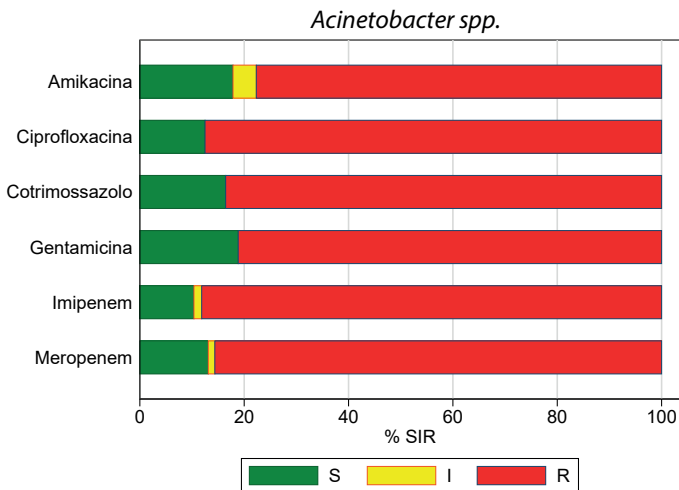
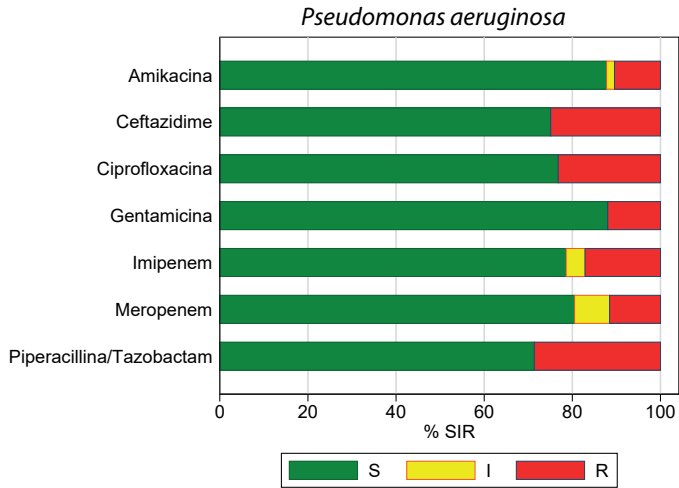


Figura 2 (segue)

Profilo di resistenza in isolati da batteriemie in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018





**Figura 3**  
**Profilo di resistenza in isolati da urinocolture in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018**

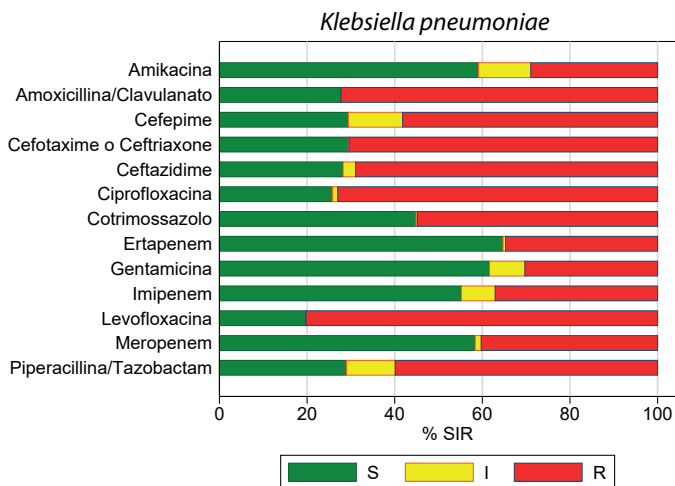
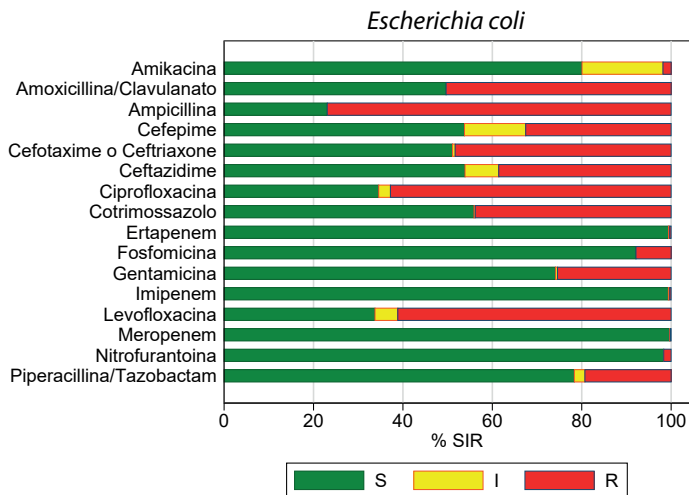


Figura 3 (segue)

Profilo di resistenza in isolati da urinocolture in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018

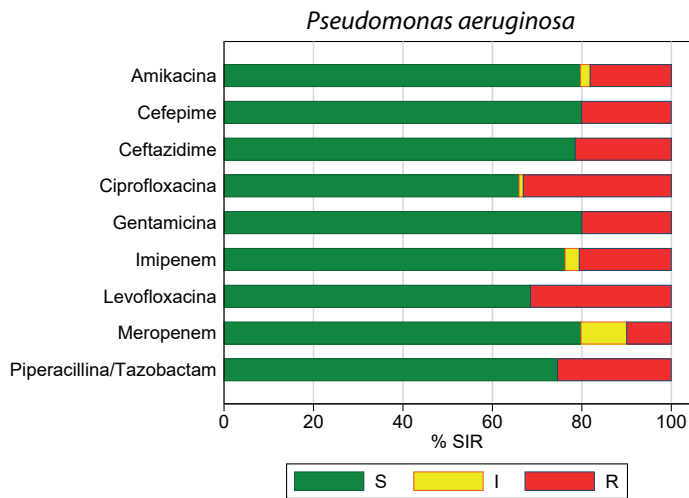
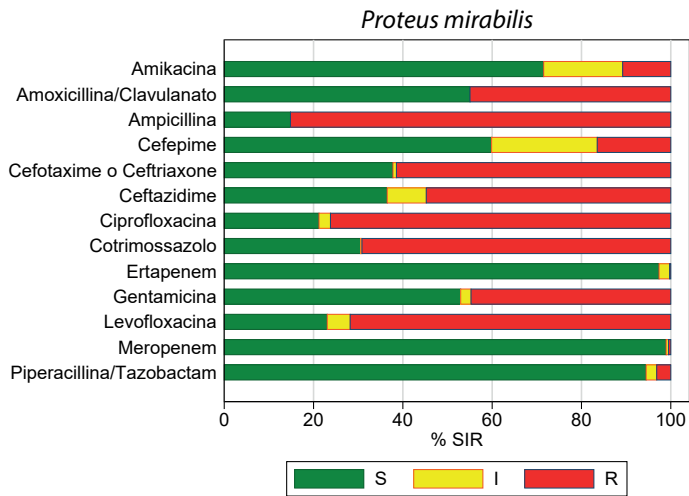


Figura 3 (segue)

Profilo di resistenza in isolati da urinocolture in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018

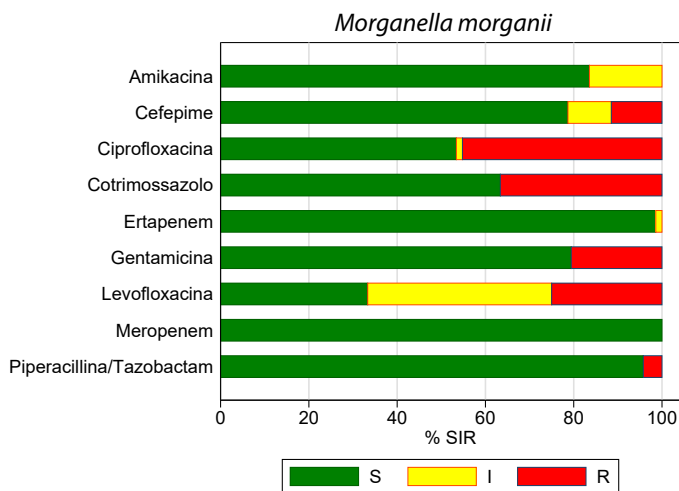
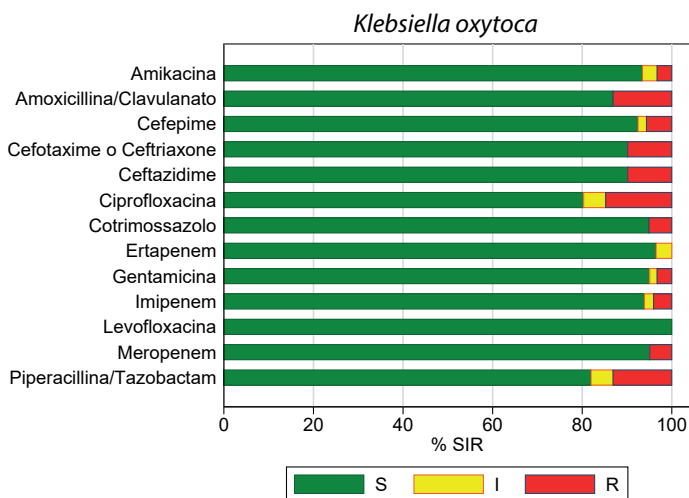


Figura 3 (segue)

Profilo di resistenza in isolati da urinocolture in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018

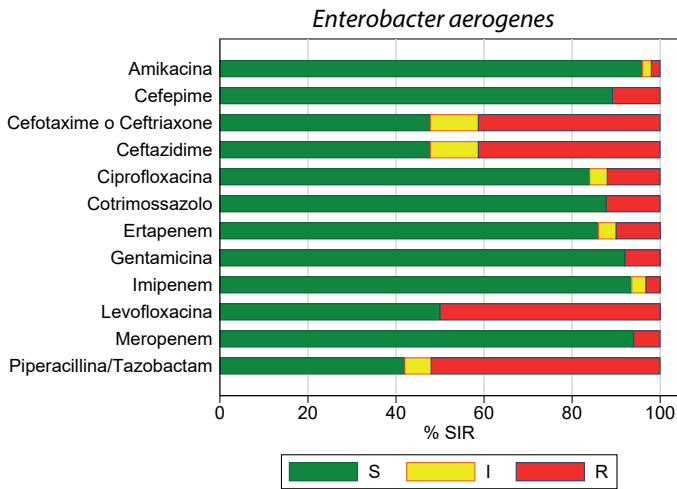
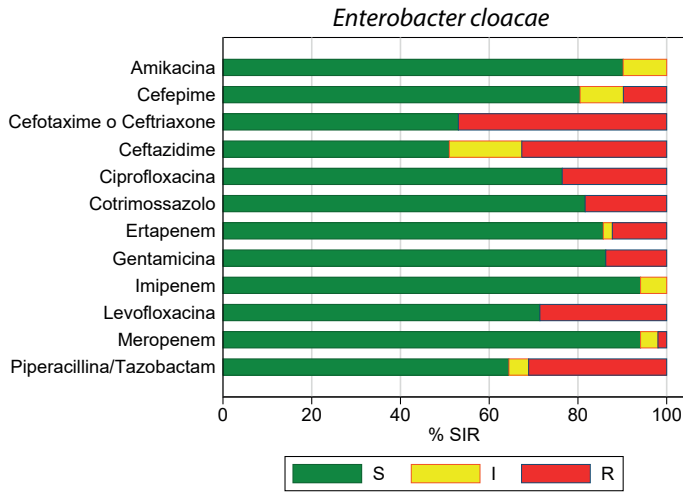


Figura 3 (segue)

Profilo di resistenza in isolati da urinocolture in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018

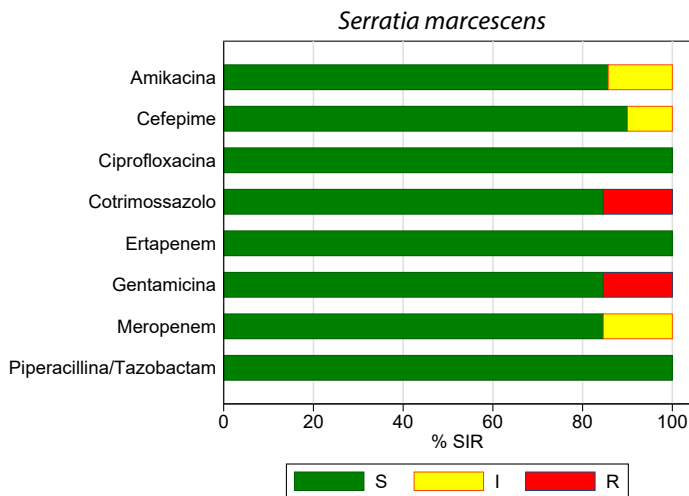
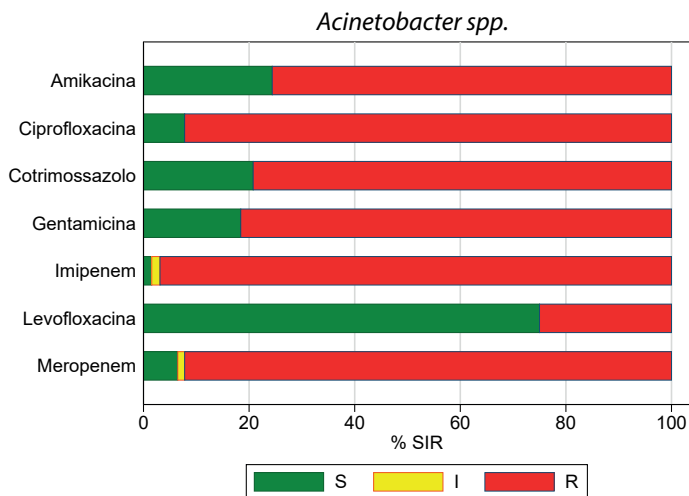
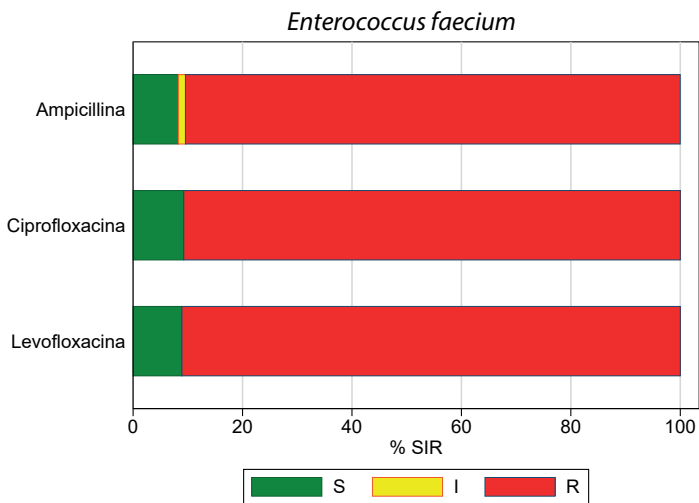
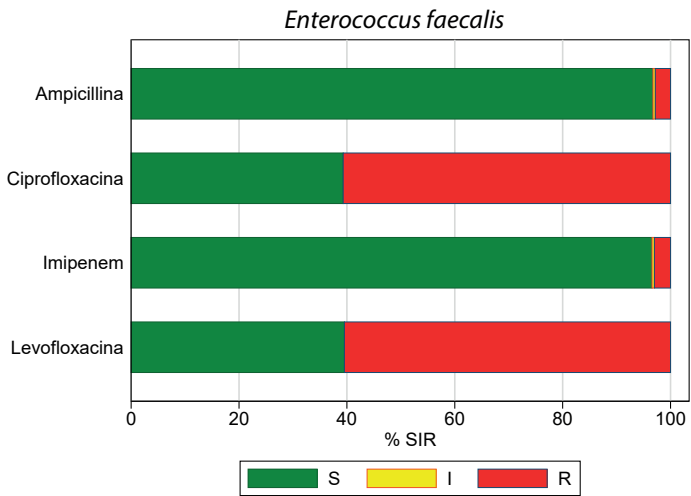


Figura 3 (segue)

Profilo di resistenza in isolati da urinocolture in ricoveri per sepsi, Toscana 2017-2018



## Conclusioni

I dati a disposizione fanno rilevare un aumento del numero dei ricoveri per sepsi e shock settico, che sebbene al di sotto del dato atteso pari a circa 15.000 casi l'anno, indicano una maggiore attenzione alla sepsi da parte degli operatori sanitari in particolare nei PS. Troppo basse risultano essere la percentuale di causa infettiva rilevata e la diagnosi esplicita di sepsi, a segnalare la necessità di una maggior formazione sulla codifica nelle SDO.

La percentuale complessiva del 20,8% di sepsi ad indice di Charlson pari a 0 induce a delle riflessioni su un possibile evento avverso che necessitano approfondimenti ulteriori. Le comorbidità comunque si confermano un importante rischio per i pazienti.

Interessante è il lungo periodo di degenza delle sepsi da ricoveri programmati ma anche d'urgenza in Chirurgia che evidenzia come sia importante porre l'attenzione sulle infezioni correlate all'assistenza e sui germi multi resistenti in questo *setting* ospedaliero. Questo dato trova conferma anche nella percentuale di almeno un passaggio in Terapia intensiva, quattro volte più frequente nel *setting* chirurgico rispetto al *setting* medico.

La mortalità rimane complessivamente troppo alta in special modo nel *setting* medico e in particolare nei pazienti medici che si presentano al PS, questi dati potrebbero rimandare a una riflessione sull'appropriatezza del ricovero. È evidente dunque la necessità di rivedere l'appropriatezza del ricovero dei pazienti con sepsi e shock settico nell'ospedale.

Alta è anche la percentuale delle riammissioni in special modo nel *setting* medico che sfiora il 20% nei pazienti con ricovero programmato medico.

Un quarto dei pazienti ricoverati per sepsi, in media, ha almeno una emocoltura positiva; la proporzione sale significativamente a un terzo per i ricoveri chirurgici, sia urgenti che programmati. Non è noto, al momento, se per tutti i pazienti con sospetto/diagnosi di sepsi vengano eseguite emocolture: questo dato consentirebbe di valutare anche l'idoneità del campione, in termini di correttezza di prelievo e adeguatezza del volume di sangue prelevato, al fine di ottimizzare la sensibilità dell'esame.

Le emocolture positive dei pazienti chirurgici risultano inoltre molto spesso polimicrobiche; questa evidenza meriterebbe di essere correlata al tipo di chirurgia cui il paziente è sottoposto. Un altro dato molto interessante è l'elevata percentuale di isolamento di *Staphylococcus epidermidis*, sia in coltura pura che contestualmente a un altro microrganismo, segno chiaro di contaminazione all'atto del prelievo e quindi della necessità di diffondere le corrette modalità di prelievo per l'emocoltura anche e soprattutto in situazioni di urgenza come i casi di sepsi al PS.

Le specie isolate dalle batteriemie sono in linea con quanto riportato nella letteratura internazionale, mentre i profili di suscettibilità ai farmaci antimicrobici mostrano cospicue resistenze, fenomeno già noto ma nondimeno allarmante per il nostro Paese.

È a questo proposito che l'impiego della diagnostica microbiologica rapida può fornire uno strumento essenziale per la lotta alla sepsi: la terapia antibiotica empirica, infatti, non è più applicabile con buone speranze di successo senza conoscere la specie batterica responsabile dell'infezione. Basti considerare, ad esempio, l'impiego di piperacillina/tazobactam in un'infezione causata da *Escherichia coli* oppure da *Klebsiella pneumoniae*: nel primo caso il trattamento sarà efficace per oltre l'80% dei casi, nel secondo, viceversa, sarà inefficace per quasi l'80% dei casi. Analoga considerazione vale per le batteriemie sostenute da *Enterococcus spp.*: mentre *E. faecalis* risulta sensibile agli antibiotici comunemente impiegati in terapia, circa un terzo degli stipiti di *E. faecium* isolati da emocoltura è resistente a vancomicina, sottolineando ancora una volta come conoscere la specie infettante permetta di instaurare precocemente la terapia opportuna e contribuisca ad arginare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Con la risoluzione n. A70/13 del 13 aprile 2017 dell'Assemblea mondiale della sanità si richiamano gli Stati membri ad agire per il "miglioramento della prevenzione, della diagnosi e della gestione clinica della sepsi". La risoluzione pone in stretta relazione la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza, l'uso corretto degli antibiotici, la formazione degli operatori sul rischio di progressione da infezioni a sepsi con la gestione clinica ovvero l'accesso a una diagnosi precoce e a servizi efficienti. La Regione Toscana, con il centro Gestione rischio clinico-centro collaborativo OMS, l'ARS e il Gruppo tecnico regionale del Piano di contrasto all'antibiotico-resistenza (PNCAR), promuove - attraverso l'analisi basata sui dati - azioni volte ad aumentare la sicurezza e la qualità del sistema. Queste analisi vanno nella direzione di offrire spunti per la pianificazione e il monitoraggio delle azioni intraprese. Ovviamente questi dati necessitano di un futuro ulteriore approfondimento che sarà tanto più possibile fare quanto più sarà precisa la codifica di sepsi e shock settico e quanto maggiore sarà l'attenzione data alla microbiologia classica e rapida clinica, ai biomarker e agli eventuali *trigger* e analisi dei fattori di rischio.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Angus DC et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care., Crit. Care Med., vol. 29, no. 7, pp. 1303-1310, 2001.
- Gadre, Shruti K et al. Epidemiology and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Sepsis, CHEST, Volume 155, Issue 3, 483-490.
- Fleischmann-Struzek C et al. "Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany." *Intensive care medicine* vol. 44,11 (2018): 1826-1835. doi:10.1007/s00134-018-5377-4.
- Toccafondi G, Tulli G (a cura di). Lotta alla sepsi, call to action, anno 2019. [https://www.ars.toscana.it/lotta-alla-sepsi/lottaAllaSepsi\\_callToAction](https://www.ars.toscana.it/lotta-alla-sepsi/lottaAllaSepsi_callToAction)



## 2.2 LA RIABILITAZIONE OSPEDALIERA: I PAZIENTI, GLI ISOLAMENTI E I PROFILI DI RESISTENZA

Le strutture incluse in questa sorveglianza sono accomunate dalla presenza di reparti di codice 75 e/o codice 56. In particolare, i reparti di codice 75 accolgono pazienti con Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA), cioè grave danno cerebrale, di origine traumatica o di altra natura, tale da determinare una condizione di coma con punteggio GCS inferiore o uguale a 8, protratto per almeno 24 ore, ed associate menomazioni sensomotorie, cognitive o comportamentali, che comportano disabilità grave. I reparti codice 56, sono reparti medici caratterizzati da livello di intensità di cura intermedio e accolgono pazienti con problemi ortopedici, cardiologici, respiratori e/o disturbi neurologici che necessitano di procedure di Riabilitazione funzionale e/o cognitiva. In Toscana le strutture che offrono un servizio di Riabilitazione ospedaliera sono caratterizzato da una notevole eterogeneità organizzativa e logistica.

I pazienti assistiti in queste strutture, specialmente nei reparti di GCA, sono particolarmente prone a sviluppare infezioni a causa della simultanea presenza di molteplici fattori di rischio (per esempio cateterizzazione vescicale, presenza di piaghe da decubito, riflessi bulbari alterati ecc.).

I dati disponibili in letteratura relativi alla circolazione di isolati batterici antibiotico-resistenti in strutture di Riabilitazione ospedaliera sono molto limitati o assenti per alcuni *setting* specifici [1-4]. È comunque ragionevole attendersi un livello elevato di circolazione di germi multi-resistenti in questi reparti, per vari motivi:

- i) tutti i pazienti ammessi hanno una recente storia di ricovero in ospedale per acuti;
- ii) la lunghezza della degenza media è più estesa rispetto a quella dei reparti degli Ospedali per acuti (degenza media >25 giorni);
- iii) a causa delle comorbidità di base e del motivo del ricovero in Riabilitazione, i pazienti ammessi hanno un limitato livello di autonomia, sono quindi inevitabili frequenti contatti con gli operatori sanitari;
- iv) i pazienti ammessi a reparti di Riabilitazione ospedaliera effettuano manovre riabilitative anche in spazi comuni (palestre, piscine, ecc.) e possono condividere attrezzature con altri pazienti.

Tutti questi elencati rappresentano, secondo i dati di letteratura, importanti fattori di rischio per l'acquisizione di patogeni multi-resistenti.

È pertanto particolarmente importante disporre di dati aggiornati sulla prevalenza delle specie e sui relativi profili di resistenza dei patogeni isolati da pazienti infetti, ammessi a reparti di Riabilitazione ospedaliera.

Questa analisi mira a descrivere le caratteristiche dei pazienti ricoverati nelle Riabilitazioni ospedaliere in Toscana per tipo di assistenza, il relativo decorso in termini di riammissioni e mortalità, isolamenti da sangue e urine e i relativi profili di resistenza degli isolati nel periodo 2017 e 2018. Le strutture incluse in questa analisi includono, oltre ai reparti riabilitativi degli ospedali pubblici, anche le due Riabilitazioni ospedaliere della Fondazione Don Gnocchi di Firenze e Massa Carrara per l'anno 2018.

## Risultati

- Il numero di ricoverati in Riabilitazione ospedaliera negli ospedali in studio della Toscana tra il 2017 e il 2018 è stato pari a 11705. Il 15,4% è ricoverato in cod. 75 ovvero 1.799 ricoveri, mentre il restante è in cod. 56 (9.906 ricoveri). Prevalgono i pazienti di sesso maschile. I pazienti ammessi ai reparti di cod. 75 hanno un'età media nettamente inferiore rispetto a quella dei pazienti ricoverati presso i reparti di cod. 56. I pazienti con più alti livelli di comorbidità sono quelli ricoverati presso i reparti cod. 56 neurologici e respiratori. Come atteso, la durata media della degenza è più alta rispetto a quella rilevata negli ospedali per acuti ed è massima nei reparti cod. 75 (media: 37,7 giorni) (**Tabella 1**).
- La percentuale di pazienti che sviluppa una infezione del torrente circolatorio durante la degenza non è trascurabile in nessun caso ma spicca il dato dei reparti cod. 75, nei quali si ha un 27,1% di pazienti con almeno un isolamento da sangue e una elevata percentuale di infezioni polimicrobiche (**Tabella 1**).
- I pazienti con i più alti tassi di mortalità a 30 gg dall'ammissione, mortalità durante il ricovero e con i tassi di riammissione ospedaliera entro 30 gg dalla dimissione sono quelli dei reparti cod. 56 respiratori (**Tabella 1**).
- Se si escludono gli isolamenti di specie probabilmente riconducibili a contaminazioni avvenute durante la fase di prelievo (*Staphylococcus spp.* coagulasi-negativi), le due specie più frequentemente isolate da emocoltura sono *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*. Da notare che il terzo germe in ordine di frequenza ottenuto da emocoltura di questi pazienti è *Serratia marcescens*, un patogeno opportunisto Gram-negativo isolato raramente da campioni di pazienti ammessi ad ospedali per acuti. Per quanto riguarda la specie *Staphylococcus aureus* invece si rileva una frequenza minore rispetto a quella comunemente rilevata negli ospedali per acuti (**Tabella 2**).
- Fra i germi con i profili di resistenza più problematici è doveroso segnalare *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas aeruginosa*, soprattutto per quanto riguarda le elevate percentuali di resistenza ai carbapenemi (**Tabelle 3 e 5, Figura 1 e 2**).

- È utile segnalare che per tutti i profili di resistenza ritenuti più problematici (**Tabella 3**), le percentuali di resistenza riscontrate nei reparti di Riabilitazione ospedaliera sono invariabilmente più elevate delle corrispondenti documentate nei reparti degli ospedali per acuti. In particolare, la differenza rilevata si aggira intorno al 20% per la resistenza ai carbapenemi in *Klebsiella pneumoniae*, la resistenza alle cefalosporine di terza generazione e ai chinoloni in *Escherichia coli*, e la resistenza alla meticillina in *S. aureus*. Notevole è anche la circolazione di *Enterococcus faecium* resistente ai glicopeptidi.
- Non vi sono, invece, differenze particolarmente rilevanti tra profili di resistenza nei codici 75 e codici 56.
- Le tre specie prevalenti nelle urinocolture sono, in ordine decrescente, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *E. faecalis* (**Tabella 4**).
- Per gli isolati dalle urine, anche se in misura leggermente minore, si rilevano le stesse criticità segnalate per i patogeni da emocoltura, per quanto riguarda i profili di resistenza più importanti (**Tabella 5**). In particolare è doveroso segnalare la alta percentuale di *E. coli* resistente ai chinoloni e di *E. faecium* resistente ai glicopeptidi.

**Tabella 1**  
**Caratteristiche dei pazienti in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018**

	Codice 75				Codice 56			
	neurologici	respiratori	cardiologici	muscoloscheletrici	altro			
N	1.799	806	1.814	2.763	351			
età (media)	33,1 [31,7-34,5]	70,7 [69,9-71,4]	71,3 [70,8-71,8]	74,2 [73,8-74,7]	66,6 [65,3-68]			
sesto (%M)	60,9 [58,6-63,2]	57,3 [53,9-60,7]	61,1 [58,8-63,3]	32,2 [30,5-33,9]	59,5 [54,3-64,6]			
Indice di Charlson ° (%)								
0	26,6 [24,2-29,1]	7,7 [6,1-9,8]	17,8 [16-19,7]	48,9 [46,9-50,8]	30,2 [25,5-35,4]			
1	27,0 [24,6-29,5]	26,8 [23,9-30]	29,3 [27,2-31,6]	27,3 [25,6-29]	17,2 [13,5-21,7]			
2+	46,4 [43,7-49,2]	65,4 [62,1-68,7]	52,9 [50,5-55,3]	23,9 [22,3-25,6]	52,6 [47,2-57,9]			
durata della degenza (media)								
	37,7 [35,4-39,9]	25,9 [24,8-27]	17,8 [17,4-18,2]	14,8 [14,3-15,2]	18,8 [17,6-20]			
almeno un isolamento da sangue								
	27,1 [25,88-28,34]	3,6 [2,82-4,52]	12,8 [11,64-14,04]	20,3 [16,63-24,54]	19,7 [15,82-24,16]			
<i>di cui polimicrobici</i>								
	48,9 [43,4-54,4]	35,2 [26-45,6]	7,7 [1,9-26,7]	5,0 [0,7-29,4]	9,1 [1,1-46,4]			
almeno un isolamento da urine								
	29,1 [27,02-31,21]	27,3 [25,92-28,63]	22,0 [19,23-24,95]	7,1 [6,02-8,39]	20,1 [18,67-21,66]			
<i>di cui polimicrobici</i>								
	60,7 [56,5-64,8]	39,5 [36,7-42,3]	31,5 [25-38,7]	17,8 [12,1-25,4]	30,7 [27-34,6]			
mortalità a 30 gg dall'ammissione								
	4,0 [3-5,2]	3,3 [2,7-3,9]	6,6 [5-8,5]	2,1 [1,5-2,9]	1,2 [0,9-1,7]			
mortalità alla dimissione dalla Riabilitazione ospedaliera								
	6,4 [5,4-7,6]	1,6 [1,3-2]	6,2 [4,7-8,1]	0,7 [0,4-1,2]	0,5 [0,3-0,8]			
riammissioni a 30 gg dalla dimissione								
	5,3 [4,2-6,8]	10,3 [9,3-11,2]	15,5 [13,1-18,3]	8,3 [7,1-9,8]	5,0 [4,2-5,9]			

° vedi Appendice

**Tabella 2**  
**Numero di isolati non ripetuti entro 28 giorni in batteriemie in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018**

Isolato	N	%	% cumulata
Totale	1.138		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	169	14,85	14,85
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	160	14,06	28,91
<i>Escherichia coli</i>	88	7,73	36,64
<i>Serratia marcescens</i>	73	6,41	43,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70	6,15	49,21
<i>Enterococcus faecalis</i>	65	5,71	54,92
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	64	5,62	60,54
<i>Staphylococcus capitis</i>	60	5,27	65,82
<i>Candida spp.</i>	57	5,01	70,83
<i>Staphylococcus hominis</i>	57	5,01	75,83
<i>Staphylococcus aureus</i>	48	4,22	80,05
<i>Enterococcus faecium</i>	25	2,20	82,25
<i>Acinetobacter spp.</i>	24	2,11	84,36
<i>Proteus mirabilis</i>	22	1,93	86,29
<i>Enterobacter cloacae</i>	13	1,14	87,43
Altro	143	12,57	100,00

**Figura 1**  
**Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in batteriemie in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018**

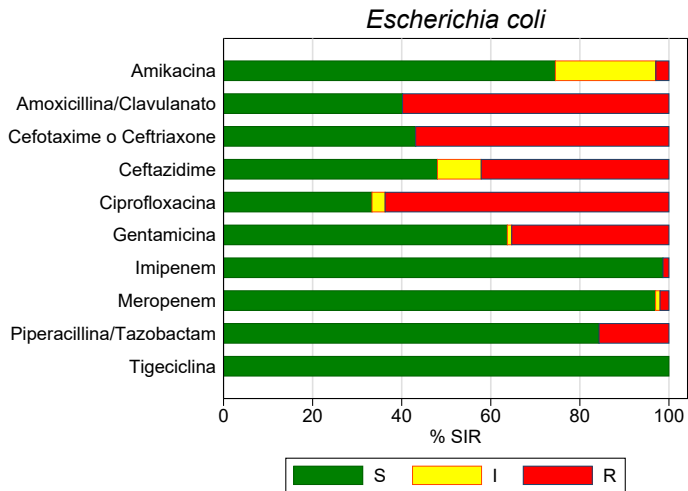
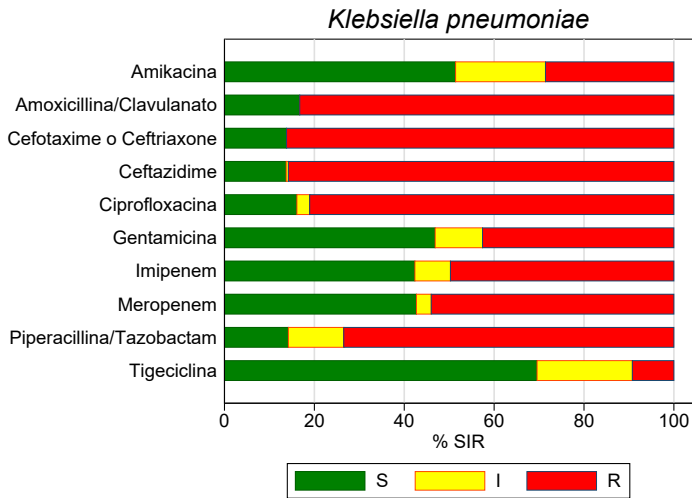


Figura 1 (segue)

Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in batteriemie in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018

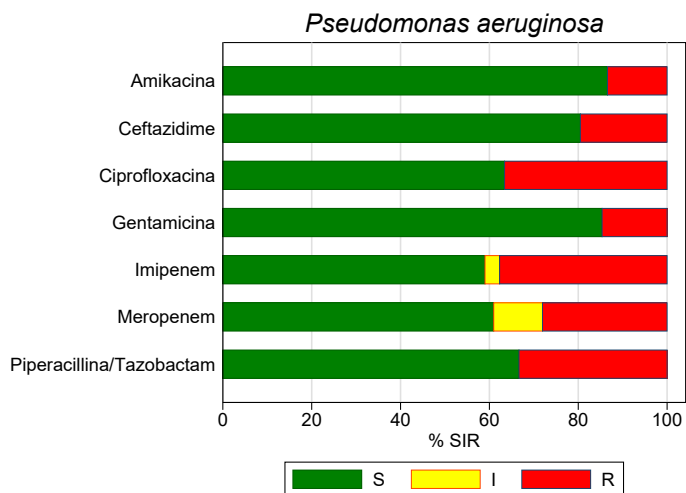
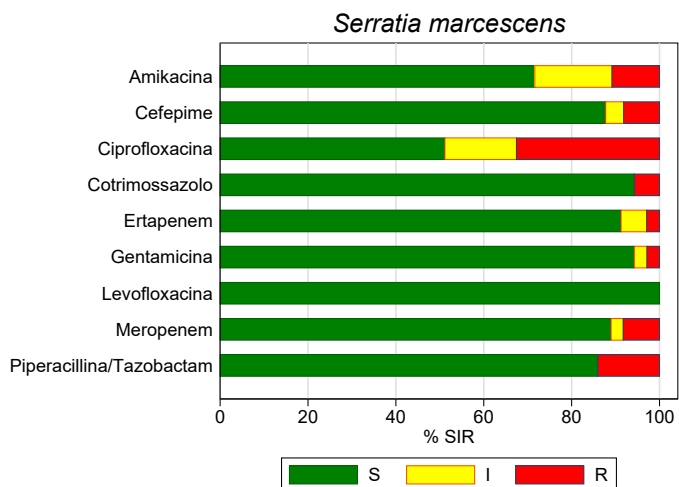


Figura 1 (segue)

Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in batteriemie in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018

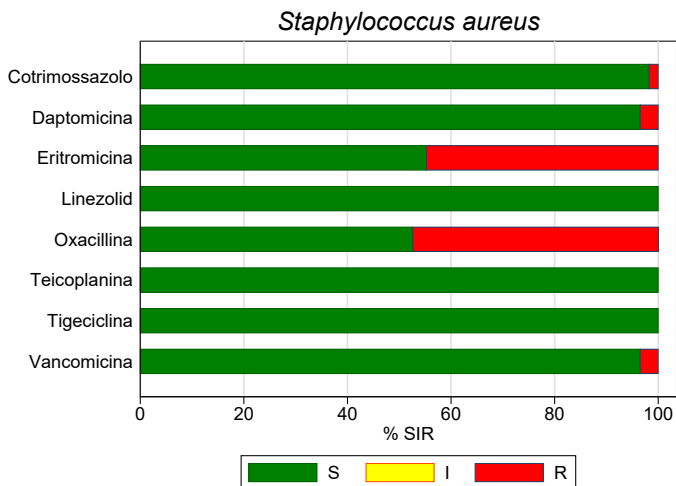
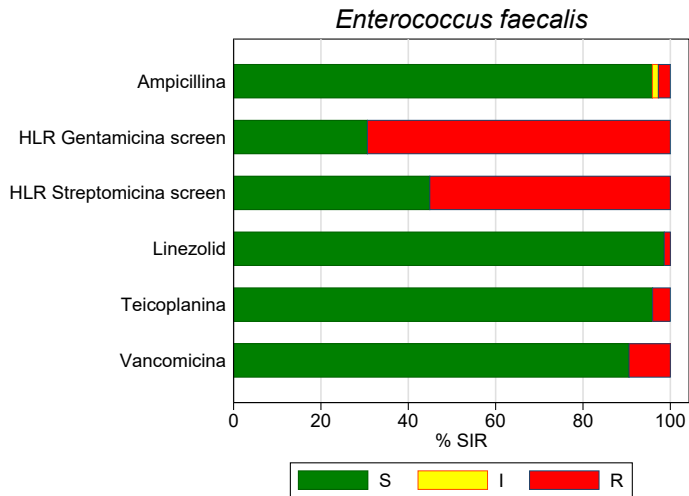




Figura 1 (segue)

Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in batteriemie in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018

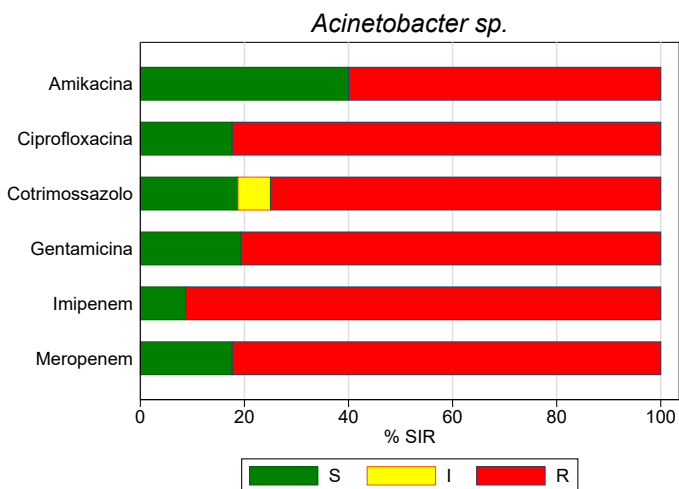
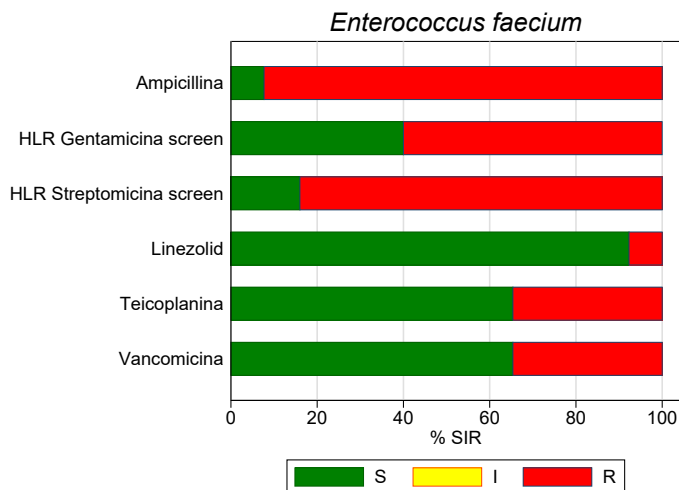
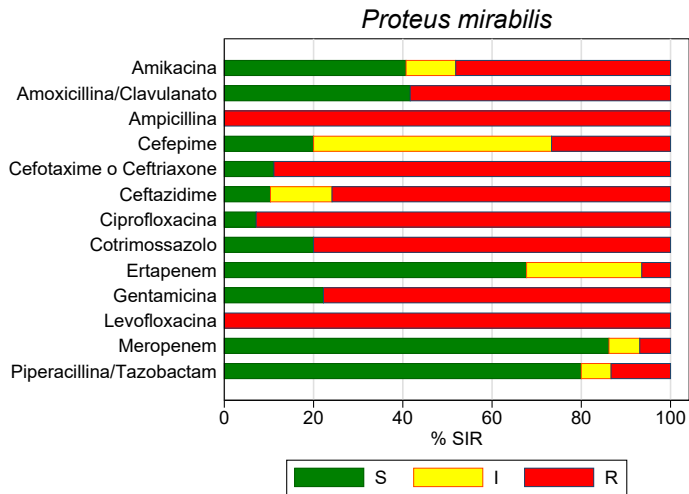


Figura 1 (segue)

Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in batteriemie in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018



**Tabella 3**  
**Percentuale di resistenza in isolati non ripetuti entro 28 giorni in batteriemie in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera per tipi di assistenza, Toscana 2017-2018**

	Totale		Codice 75		Codice 56		Ricoveri per acuti in regime ordinario	
	%	[IC95%]	%	[IC95%]	%	[IC95%]	%	[IC95%]
3 <sup>rd</sup> generation ceph-R <i>Klebsiella</i>	84,4	[78,0-89,2]	86,8	[78,8-92,1]	80,3	[57,7-80,7]	62	[59,4-64,5]
Carbapenem-R <i>Klebsiella</i>	53,3	[45,6-60,8]	55,7	[46-64,9]	49,2	[36,8-61,7]	32	[29,6-34,4]
3 <sup>rd</sup> generation ceph-R <i>E. coli</i>	59,1	[48,4-69]	58,6	[39,8-75,2]	59,3	[46,2-71,3]	39,1	[37,5-40,6]
FQ R <i>E. coli</i>	65,9	[55,2-75,2]	72,4	[53,1-85,9]	62,7	[49,5-74,3]	50,9	[49,3-52,5]
Carbapenem-R <i>Pseudomonas</i>	37,1	[26,4-49,3]	38,9	[26,6-75,2]	31,3	[13-74,3]	24,3	[21,3-27,5]
Carbapenem-R <i>Acinetobacter</i>	91,7	[69,8-98,1]	100,0	-	71,4	[27,8-94,2]	77,5	[72,7-81,7]
MRSA	48,9	[34,6-63,4]	44,4	[23-68,1]	51,7	[33,4-69,6]	30	[28-32,1]
Vanco-R <i>Enterococcus faecium</i>	36,0	[19-57,5]	40,0	[14,1-73,1]	33,3	[13,4-61,7]	24,1	[20,7-27,8]

**Tabella 4**  
**Numero di isolati non ripetuti entro 28 giorni in urinocolture in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018**

Isolato	N	%	% cumulata
Totale	4.205		
<i>Escherichia coli</i>	1.145	27,23	27,23
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	832	19,79	47,02
<i>Enterococcus faecalis</i>	539	12,82	59,83
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	414	9,85	69,68
<i>Proteus mirabilis</i>	389	9,25	78,93
<i>Candida spp.</i>	157	3,73	82,66
<i>Morganella morganii</i>	127	3,02	85,68
<i>Enterococcus faecium</i>	83	1,97	87,66
<i>Acinetobacter spp.</i>	74	1,76	89,42
<i>Providencia stuartii</i>	69	1,64	91,06
<i>Enterobacter aerogenes</i>	61	1,45	92,51
<i>Klebsiella oxytoca</i>	52	1,24	93,75
<i>Enterobacter cloacae</i>	48	1,14	94,89
Altro	215	5,11	100

**Figura 2**  
**Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in urinocolture in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018**

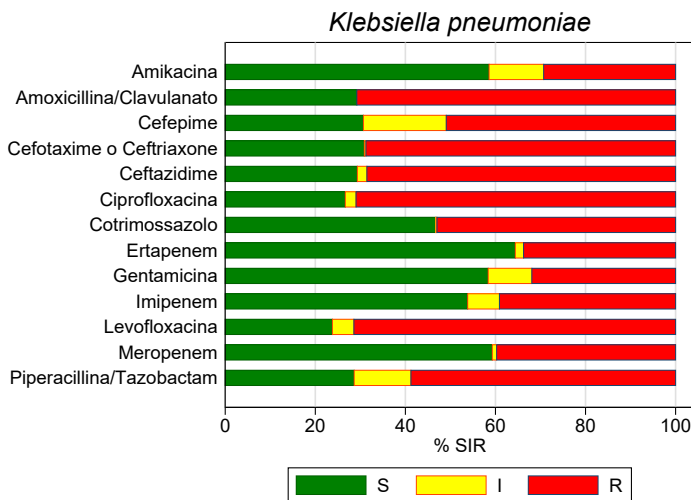
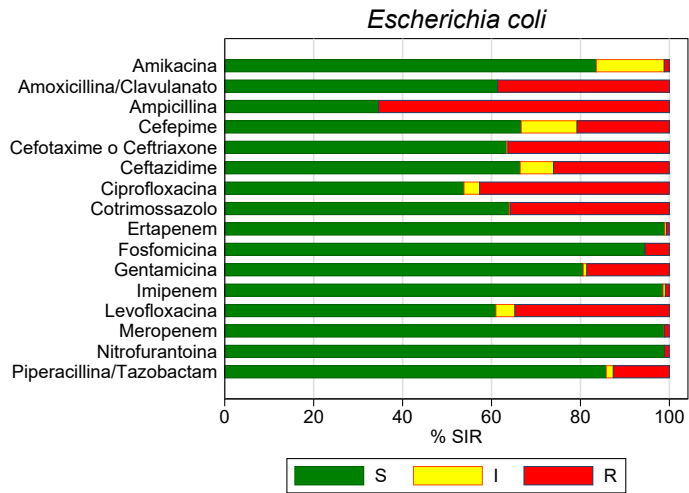


Figura 2 (segue)

Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in urinocolture in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018

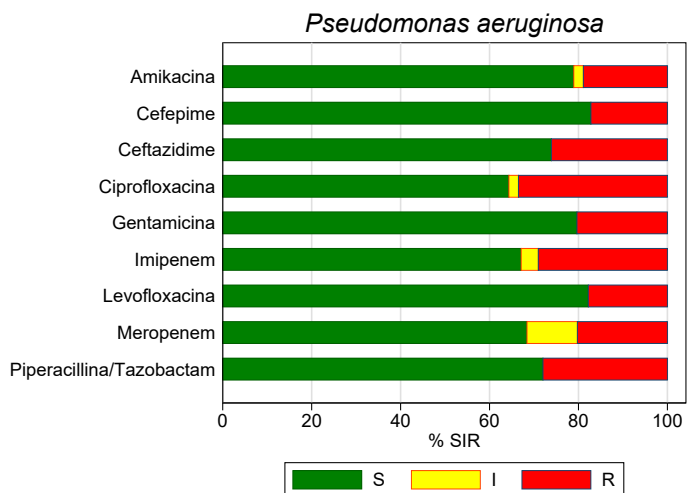
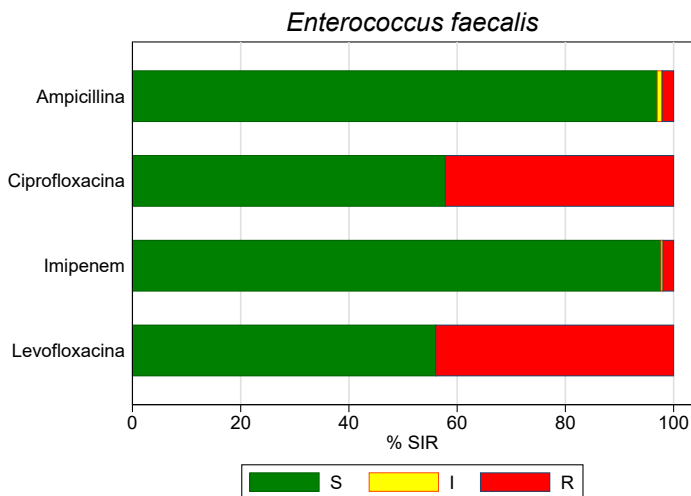


Figura 2 (segue)

Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in urinocolture in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018

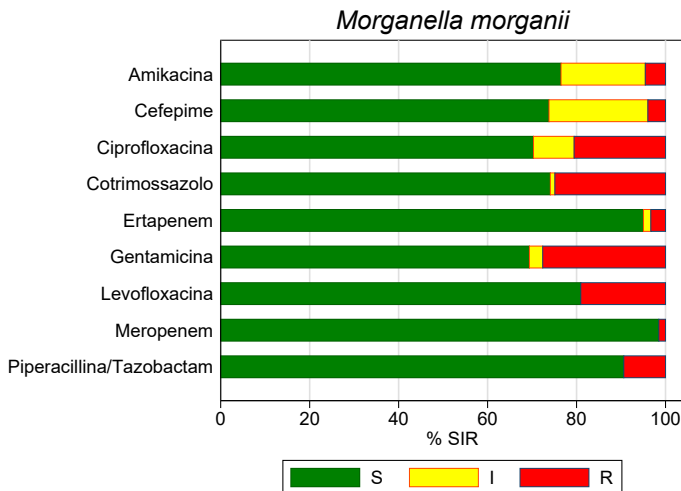
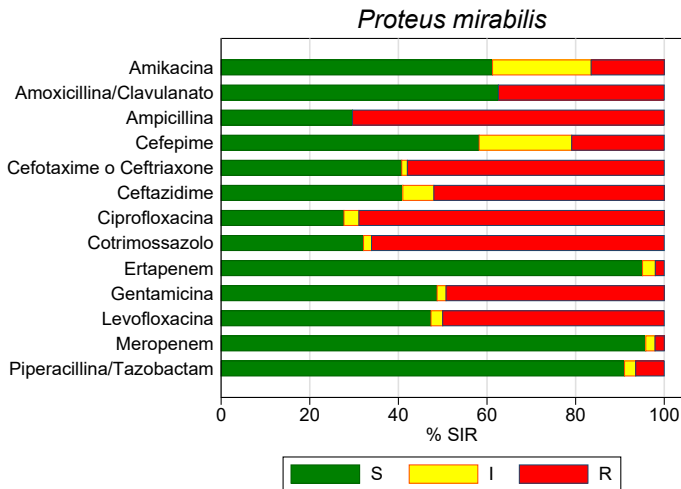
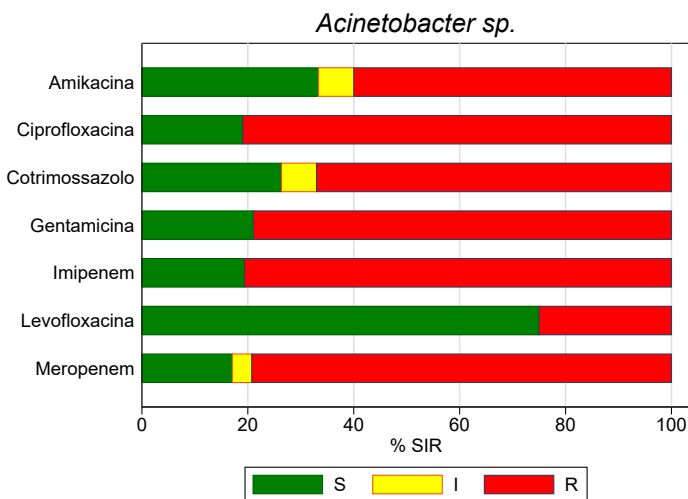
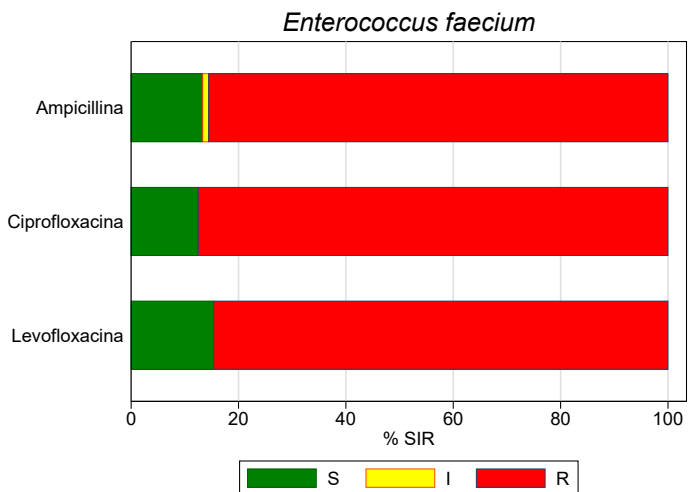


Figura 2 (segue)

Profilo di resistenza per isolati non ripetuti entro 28 giorni in urinocolture in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera, Toscana 2017-2018



**Tabella 5**  
**Percentuale di resistenza in isolati non ripetuti entro 28 giorni in urino-colture in ricoveri in Riabilitazione ospedaliera per tipi di assistenza, Toscana 2017-2018**

	Totale		Codice 75		Codice 56		Ricoveri per acuti in regime ordinario	
	%	[IC95%]	%	[IC95%]	%	[IC95%]	%	[IC95%]
3 <sup>rd</sup> generation ceph-R <i>Klebsiella</i>	71,7	[68,4-74,7]	87,6	[83,1-91,1]	63,8	[59,6-67,7]	58,3	[56,9-59,7]
Carbapenem-R <i>Klebsiella</i>	42,3	[39,0-45,8]	58,8	[52,8-64,6]	34,2	[30,3-38,3]	29,9	[28,6-31,2]
FQ-R <i>E. coli</i>	43,5	[40,6-46,5]	55,2	[47,7-62,4]	41,4	[38,2-44,5]	48,4	[47,5-49,2]
3 <sup>rd</sup> generation ceph-R <i>E. coli</i>	38,9	[36,1-41,8]	51,7	[44,3-59,1]	36,5	[33,5-39,7]	35	[34,2-35,8]
Vanco-R <i>Enterococcus faecium</i>	31,3	[21,9-42,4]	33,3	[16,3-56,2]	30,5	[20,0-43,6]	21,8	[19,6-24,2]

## Conclusioni

I dati raccolti mostrano che l'incidenza delle infezioni urinarie e del torrente circolatorio nei reparti di Riabilitazione è elevata. Si può affermare che l'occorrenza di questi due tipi di infezione sia un evento assolutamente frequente nei pazienti ricoverati presso i codici 75 e 56.

Dato che in alcuni di questi reparti si osservano anche una mortalità a 30 giorni dal ricovero e una mortalità intra-riabilitazione non trascurabili, sarebbe utile approfondire l'analisi andando ad analizzare la correlazione tra eventi infettivi e mortalità osservata.

Dall'analisi dei dati emerge inoltre una preoccupante evidenza di circolazione di patogeni multi-resistenti nelle strutture di Riabilitazione ospedaliera, con dati di prevalenza maggiori rispetto a quelli documentati per gli ospedali per acuti.

Di fatto, l'analisi condotta evidenzia che esiste (oltre al probabile fenomeno di importazione delle resistenze dagli ospedali per acuti) anche una significativa trasmissione di germi multi-resistenti intra-riabilitazione.

In conclusione si può affermare che esiste l'urgenza di identificare indicatori adeguati e interventi di contenimento dedicati, specifici per i reparti di Riabilitazione ospedaliera. La semplice traslazione degli indicatori e degli interventi individuati per gli ospedali per acuti potrebbe, infatti, avere una efficacia sub-ottimale o assente.



**RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

- [1] Piazza A, Caltagirone M, Bitar I, Nucleo E, Spalla M, Fogato E, D'Angelo R, Pagani L, Migliavacca R. Emergence of *Escherichia coli* Sequence Type 131 (ST131) and ST3948 with KPC-2, KPC-3 and KPC-8 carbapenemases from a Long-Term Care and Rehabilitation Facility (LTCRF) in Northern Italy. *Adv Exp Med Biol*. 2016;901:77-89. doi: 10.1007/5584\_2015\_5017.
- [2] Giufrè M, Accogli M, Ricchizzi E, Barbanti F, Farina C, Fazio P, Mattei R, Sarti M, Barozzi A, Buttazzi R, Cosentino M, Nardone M, Savini V, Spigaglia P, Moro ML, Cerquetti M. Multidrug-resistant infections in long-term care facilities: extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and hypervirulent antibiotic resistant *Clostridium difficile*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Jul;91(3):275-281. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.02.018.
- [3] Arena F, Vannetti F, Di Pilato V, Fabbri L, Colavecchio OL, Giani T, Marraccini C, Pupillo R, Macchi C, Converti F, Rossolini GM. Diversity of the epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in long-term acute care rehabilitation settings from an area of hyperendemicity, and evaluation of an intervention bundle. *J Hosp Infect*. 2018 Sep;100(1):29-34. doi: 10.1016/j.jhin.2018.05.025.
- [4] Tedeschi S, Trapani F, Liverani A, Tumietto F, Cristini F, Pignanelli S, Berlingeri A, Bonavita J, Belloni GP, Bartoletti M, Giannella M, Pederzini R, Viale P. The burden of colonization and infection by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in the neuro-rehabilitation setting: a prospective six-year experience. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Mar;40(3):368-371. doi: 10.1017/ice.2018.344

## 2.3 INFEZIONI DA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

*La Klebsiella pneumoniae* è un batterio opportunisto, Gram negativo appartenente alla famiglia delle enterobacteriaceae. È l'agente eziologico di un ampio spettro di patologie tra cui, le più comuni sono rappresentate dalle polmoniti, le infezioni urinarie e le batteriemie primarie o secondarie. Essendo un patogeno opportunisto, la popolazione più a rischio di sviluppare tali patologie è composta da individui immunodepressi e da pazienti ricoverati in ospedale, curati per altre patologie e sottoposti a lunghi trattamenti tramite antibiotici o tramite l'uso di respiratori o cateteri [1].

Le polmoniti da *K. pneumoniae* rappresentano la causa del 11,8% delle polmoniti nosocomiali e circa il 3-5% delle polmoniti acquisite in comunità, tuttavia, può raggiungere una percentuale compresa tra il 22% e il 32% nelle polmoniti severe che richiedono il ricovero in un reparto di terapia intensiva. La letalità di una polmonite da *K. pneumoniae* nei pazienti ricoverati terapia intensiva può raggiungere valori compresi tra il 45% ed il 72% [2].

*K. pneumoniae* è anche la seconda o terza causa (a seconda della popolazione in esame), di infezioni urinarie dopo *Escherichia coli*. In generale, *K. pneumoniae* rappresenta l'agente eziologico di circa il 2-6% delle infezioni urinarie nosocomiali e del 4,3-7% di quelle acquisite in comunità [3].

Una conseguenza particolarmente grave delle polmoniti e delle infezioni urinarie è la batteriemia che si caratterizza per una letalità particolarmente elevata soprattutto se associata a fattori di rischio quali l'età avanzata del paziente, l'alcolismo, il ricovero in una unità di terapia intensiva e la necessità di ventilazione meccanica e/o di cateterismo urinario [4].

Nel continente asiatico, sono recentemente emersi alcuni ceppi particolarmente virulenti che possono colpire anche individui perfettamente in salute oltre ai pazienti immunocompromessi. Questo fenomeno ha determinato un ampliamento dello spettro delle patologie causate da *K. pneumoniae*. In particolare, sono stati osservati ascessi del fegato, meningiti, infezioni severe della pelle, endoftalmi e ascessi in altri tipi di organi e tessuti.

Il trattamento di queste numerose e diverse patologie sta divenendo sempre più difficoltoso a causa dell'emergere di ceppi resistenti alla maggior parte degli antibiotici in commercio tra cui le cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi. Inoltre, negli ultimi anni sono emersi e si sono rapidamente diffusi ceppi resistenti anche ai carbapenemi [5], antibiotici che costituiscono generalmente l'ultima risorsa per trattare infezioni da batteri multi-resistenti.

Lo scopo di questo lavoro è quello di andare a indagare l'incidenza e i profili di resistenza di *K. pneumoniae* nel biennio 2017-2018.

## Risultati

- Tra il 2017 e il 2018 si è osservato un leggero aumento nel numero di pazienti ricoverati con almeno un isolamento di *K. pneumoniae*, sia dal sangue che dalle urine (**Tabella 1**).
- Questi pazienti hanno un'età media attorno ai 70 anni, sono equamente distribuiti tra maschi e femmine e oltre il 60% ha un indice di Charlson superiore a 2 (**Tabella 1**).
- La durata della degenza media è pari a 17 giorni per i pazienti con isolamento di *Klebsiella pneumoniae* nelle urine e sale a 25 giorni per gli isolamenti dal emocoltura (**Tabella 1**).
- La mortalità a 30 giorni dall'ammissione è superiore al 20% nei pazienti con isolamento dal sangue, e del 17% nei casi con isolamento da urine. In entrambi i casi la sopravvivenza a un anno è attorno al 50% (**Tabella 1 e Figura 1**).
- Tra i dimessi in vita dall'ospedale 1 su 5 si ricovera nuovamente entro 30 giorni dalla dimissione (**Tabella 1**).
- Per quanto riguarda il profilo di resistenza in emocolture, circa il 60% degli isolati è resistente a ciprofloxacina, amoxicillina/clavulanato e cefalosporine di III generazione. La resistenza a carbapenemi è attorno al 30%, in diminuzione nel 2018 (**Figura 2**).
- Con riferimento alle urinocolture, gli isolamenti in pazienti ricoverati sono oltre 2.000 l'anno, con percentuali di resistenza a amoxicillina/clavulanato e ciprofloxacina attorno al 60% (**Figura 3**).

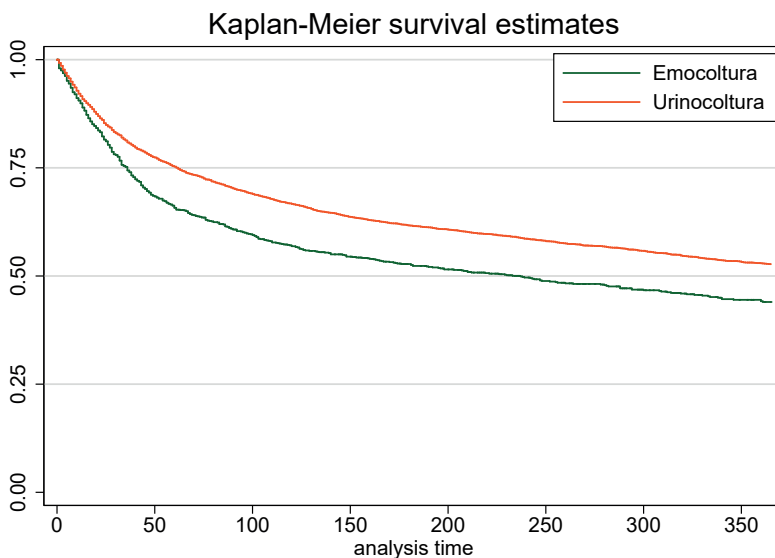
**Tabella 1**  
**Caratteristiche dei pazienti con ricovero per *Klebsiella pneumoniae*, Toscana 2017-2018**

	2017		2018	
	Sangue	Urine	Sangue	Urine
N	634	2.215	820	2.800
età (media)	70,9 [69,69-72,17]	73,4 [72,66-74,14]	69,3 [68,09-70,57]	74,1 [73,37-74,72]
sexo (%M)	59,5 [55,64-63,29]	41,0 [38,94-43,04]	63,9 [60,61-67,19]	42,5 [40,67-44,33]
Indice di Charlson (%)				
0	18,0 [15,18-21,17]	15,7 [14,21-17,24]	19,9 [17,28-22,75]	16,2 [14,89-17,63]
1	14,4 [11,83-17,31]	17,1 [15,6-18,74]	17,0 [14,53-19,68]	16,7 [15,34-18,11]
2+	67,7 [63,92-71,2]	67,2 [65,24-69,15]	63,2 [59,81-66,41]	67,1 [65,34-68,82]
<hr/>				
durata degenza (media)	25,6 [23,56-27,69]	17,8 [16,88-18,75]	25,7 [23,53-27,76]	17,5 [16,74-18,33]
mortalità a 30gg	21,3 [18,1-24,48]	17,4 [15,8-18,96]	22,6 [19,7-25,42]	17,1 [15,75-18,54]
mortalità ospedaliera	27,1 [23,66-30,59]	13,3 [11,9-14,73]	24,5 [21,57-27,46]	14,3 [12,99-15,58]
riammissioni a 30gg	22,5 [18,7-26,32]	21,2 [19,37-23,03]	20,0 [16,88-23,19]	19,7 [18,12-21,3]
<hr/>				
Infezioni	74,9 [71,54-78,2]	54,5 [52,37-56,52]	73,3 [70,26-76,3]	55,3 [53,41-57,09]
Infezioni vie urinarie	12,5 [9,89-15,03]	27,0 [25,1-28,8]	14,4 [11,99-16,79]	30,6 [28,86-32,28]
Infezioni vie respiratorie	14,2 [11,48-16,91]	10,7 [9,41-11,99]	12,6 [10,29-14,83]	11,0 [9,81-12,12]
Sepsi	29,18 [25,64-32,72]	12,01 [10,65-13,36]	35,7 [32,45-39,01]	13,7 [12,41-14,95]

**Tabella 2**  
**L'incidenza di *Klebsiella pneumoniae* nel 2017 e nel 2018 per 1.000 gg deg. e per 100 ricoveri**

	<i>K. Pneumoniae</i> *1.000 gg degenza		<i>K. Pneumoniae</i> *100 ricoveri	
	2017	2018	2017	2018
Sangue	0,24	0,31	0,18	0,23
Urine	0,84	1,06	0,60	0,77

**Figura 1**  
**Sopravvivenza a un anno da ricovero con isolamento di *Klebsiella pneumoniae* per tipo di coltura, Toscana 2017-2018**



**Figura 2**  
**Profilo di resistenza in ricoveri per *Klebsiella pneumoniae* isolata nel sangue, Toscana 2017-2018**

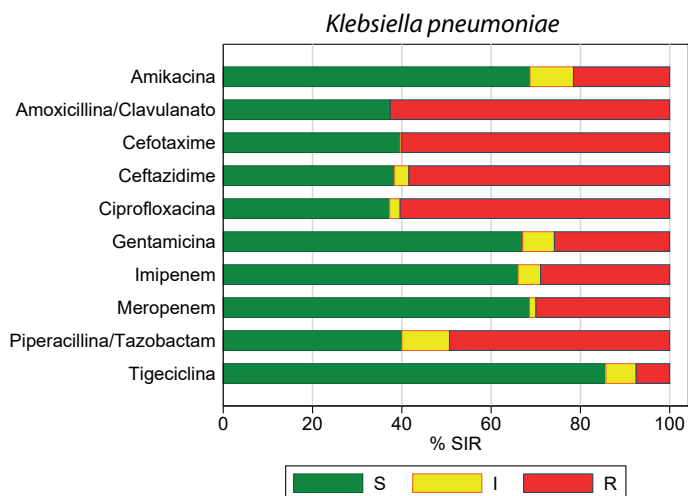
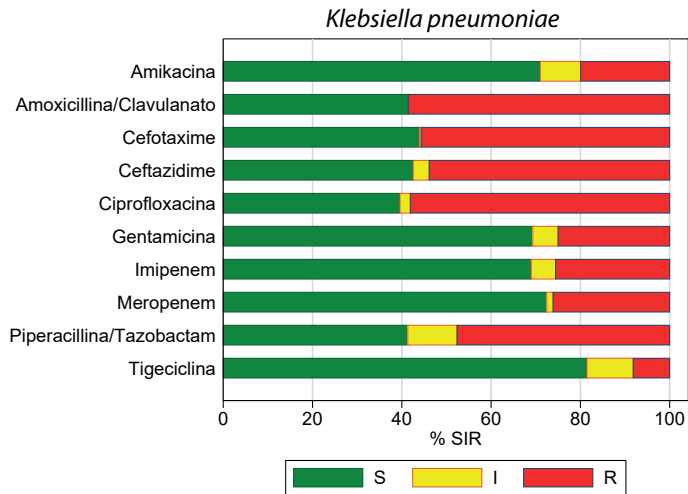


Figura 3

Profilo di resistenza in ricoveri per *Klebsiella pneumoniae* isolata nelle urine, Toscana 2017-2018

### **Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi: dati italiani e toscani a confronto**

Per far fronte all'emergenza degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi, il Ministero della Salute ha emanato a inizio 2013 una Circolare "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE)" chiedendo alle Aziende sanitarie locali e/o alle Regioni di segnalare al Ministero della Salute e all'Istituto superiore di Sanità tutti i casi di batteriemie causate da CPE. Nel 2018 l'ISS ha pubblicato un rapporto [6] nel quale sono presentati i risultati dei primi tre anni di questa sorveglianza in Italia. Di seguito abbiamo messo a confronto i dati italiani con quelli toscani relativi al 2018. In Toscana di seguito si fa riferimento ai soli casi di *K. pneumoniae*, in quanto i casi di batteriemia da *Escherichia coli* segnalati sono stati 3 nel 2017 e 4 nel 2018.

Tra luglio 2015 e 2016, in Italia sono stati segnalati 1.814 casi di CPE. Secondo i nostri dati nel 2018 in Toscana sono state compilate 206 schede. In Toscana il 36% delle segnalazioni nel 2018 sono state compilate entro 4 giorni da prelievo, contro il 48% del dato nazionale. L'85% delle schede entro 10 giorni.

Anche in Toscana si conferma, in accordo con il dato italiano, che le batteriemie hanno riguardato oltre il 60% di soggetti di sesso maschile, con età media attorno ai 70 anni e mediana di 74 nel 2018, leggermente più alta della media nazionale. Il 77% dei pazienti si trovava in ospedale al momento dell'insorgenza della batteriemia, contro l'84% per il resto del Paese: infatti una quota maggiore di batteriemie in Toscana presenta come luogo di inizio sintomi il domicilio o una struttura residenziale. Il 16% delle batteriemie è primitiva, negli altri casi nel 2018 ha avuto un'origine presunta soprattutto da catetere venoso centrale o periferico (25,5%) o da infezione delle vie urinarie (22,1%), in proporzione maggiore al dato italiano. Il 22% dei pazienti nel 2018 era deceduto al momento della segnalazione e l'11 era stato dimesso; solo il 58% era ancora ricoverato, contro il 77% a livello nazionale. Tale dato va letto assieme a quello relativo alla tempestività della compilazione della scheda.

La conferma fenotipica e/o genotipica della produzione di carbapenemasi è stata riportata in 97 segnalazioni nel 2018 (47,1% dei casi totali). Il test fenotipico da solo o in associazione al test genotipico è stato indicato nel 83,5% dei casi con conferma. Il test genotipico, invece, da solo o associato al test fenotipico, è stato riportato solo nel 27,8% dei casi con conferma. I dati toscani indicano da una parte una progressiva aderenza alla sorveglianza nazionale, con aumento del numero di schede compilate, anche in rapporto al numero di casi evidenziati dai dati SMART: la percentuale di schede compilate rapportata ai casi di CPE segnalati in SMART è passata da 66% a 76% (**Tabella 3**).

**Tabella 3**  
**Casi di batteriemia da CPE segnalati, Toscana 2017-2018, Italia 2013-2016. Fonti: ARS e ISS**

	Toscana				Italia	
	2017		2018		N	%
	N	%	N	%		
<b>Sesso<sup>^</sup></b>	181		206		5.331	
Maschi	116	64,1	131	63,9	3.194	62,4
Femmine	65	35,9	74	36,1	1.921	37,6
<i>Missing</i>	0		1		216	
<b>Luogo inizio sintomi<sup>^^</sup></b>	181		206		<b>3.090</b>	
Ospedale	141	77,9	159	77,2	2.597	84,0
Domicilio	30	16,6	32	15,5	272	8,8
Struttura residenziale	7	3,9	11	5,3	80	2,6
<i>Missing</i>	3	1,7	4	1,9	141	4,6
<b>Origine batteriemia<sup>^^</sup></b>	181		206		<b>3.090</b>	
Catetere venoso centrale/ periferico	27	16,1	46	25,4	554	21,9
Infezione addominale	19	11,3	17	9,4	272	10,7
Infezione delle vie urinarie	35	20,8	40	22,1	488	19,3
Infezione della cute	2	1,2	6	3,3	66	2,6
Infezione della ferita chirurgica	3	1,8	3	1,7	60	2,4
Polmonite	31	18,5	17	9,4	246	9,7
Polmonite associata a ventilazione	5	3,0	1	0,6	149	5,9
Primitiva	28	16,7	30	16,6	467	18,4
Altro	18	10,7	21	11,6	233	9,2
<i>Missing</i>	13		25		555	
<b>Conferma<sup>^^</sup></b>	<b>99</b>		<b>97</b>		<b>1.848</b>	
Solo fenotipica	81	81,8	70	72,2	1.266	68,6
Solo genotipica	10	10,1	16	16,5	230	12,4
Entrambe	8	8,1	11	11,3	352	19,0
	<b>180</b>		<b>201</b>		<b>5.115</b>	
<b>Età<sup>^</sup></b>	<b>media</b>	<b>mediana</b>	<b>media</b>	<b>mediana</b>	<b>media</b>	<b>mediana</b>
	71	72	70	74	65	68

<sup>^</sup> 1/04/ 2013- 31/7/2016

<sup>^^</sup> 1/01/ 2015- 31/7/2016



## Conclusioni

La *K. pneumoniae* è un patogeno opportunisto la cui incidenza varia tra il 5% e il 7% di tutte le infezioni acquisite in ospedale [1]. In Toscana, l'incidenza di casi di *K. pneumoniae* isolati nel sangue è passata da 0,18 nel 2017 a 0,6 casi su 100 ricoveri nel 2018.

Dai dati emerge che l'età media dei pazienti colpiti è di circa 70 anni e che nel 67% dei casi si trattava di pazienti con un indice di Charlson  $\geq 2$  a conferma che questo batterio colpisce prevalentemente soggetti fragili.

Una conseguenza particolarmente grave delle polmoniti e delle infezioni urinarie è la batteriemia. *K. pneumoniae* è tra i Gram negativi patogeni una delle maggiori cause di batteriemie la cui letalità, secondo alcuni studi, oscilla tra il 27,4% al 37%. Nel nostro caso, tra i pazienti con un isolamento nel sangue di *K. pneumoniae*, circa il 35% dei pazienti ha sviluppato una sepsi ed il 22% è morto entro 30 giorni dal ricovero.

Secondo i dati dell'ECDC [7], nel 2015, la percentuale media di ceppi di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi in Europa è stata del 8,1% con una larghissima variabilità che va da 0 al 61,9%. In Italia, la resistenza ai carbapenemi nelle batteriemie da *K. pneumoniae* è salita rapidamente dal 1,3% nel 2009 al 27% nel 2011 fino al 33% nel 2015, una delle percentuali di resistenza più alte d'Europa insieme a quella di Grecia e Romania. Il dato toscano conferma questo trend con una resistenza della *K. pneumoniae* verso i carbapenemi in circa il 30% dei campioni ematici.

Le opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da un ceppo di *K. pneumoniae* multi-resistente sono molto ridotte e si limitano spesso ad associazioni di antibiotici oppure all'utilizzo della colistina. Tuttavia, sempre secondo il report dell'ECDC, i paesi che riportano maggiori percentuali di resistenza ai carbapenemi risultano avere anche elevate percentuali di resistenza combinata ai carbapenemi ed alla colistina.

Sono essenziali sia l'adozione di misure di *infection control*, che prevengano la trasmissione del batterio, sia la messa in atto di programmi di *antimicrobial stewardship* al fine di ridurre il trend di incremento delle resistenze nella *K. pneumoniae*.

## BIBLIOGRAFIA CITATA NEL TESTO

- [1] Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016; 80(3):629-661. Published 2016 Jun 15. doi:10.1128/MMBR.00078-15
- [2] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE, Fridkin SK. Multistate pointprevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:1198-1208. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>
- [3] Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectrum,* 2016; 4(1):UTI-0005-2012. doi:10.1128/microbiolspec.UTI-0005-2012.
- [4] Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:589-603.
- [5] Carretto E, Farina C, Labonia M, Landini MP, Pongolini S, Sambri V, Bandi C, Marone P, Sasser D. Genomic epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* in Italy and novel insights into the origin and global evolution of its resistance to carbapenem antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:389-396. doi:10.1128/AAC.04224-14.
- [6] Rapporti ISTISAN 17|18 Sabbatucci M, Iacchini S, Iannazzo S, Farfusola C, Marella A.M., Bizzotti V, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A. Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Rapporto 2013-2016. [http://old.iss.it/binary/publ/cont/17\\_18\\_web.pdf](http://old.iss.it/binary/publ/cont/17_18_web.pdf)
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.

## ALTRI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Gaiarsa S, Comandatore F, Gaibani P, Corbella M, Dalla Valle C, Epis S, Scaltriti E, Carretto E, Farina C, Labonia M, Landini MP, Pongolini S, Sambri V, Bandi C, Marone P, Sasser D. Genomic epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* in Italy and novel insights into the origin and global evolution of its resistance to carbapenem antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:389 -396.





## SEZIONE 3

### LE INFEZIONI DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*



---

### 3. LE INFEZIONI DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Il *Clostridium difficile* è un batterio Gram-positivo, anaerobico, formante spore, presente fisiologicamente nella flora batterica della vagina e dell'intestino e storicamente considerato come uno dei principali patogeni nosocomiali associati all'esposizione ad antibiotici.

La contaminazione avviene per via oro-fecale tramite spore resistenti al calore ed ai comuni disinfettanti, che possono persistere per diversi mesi nell'ambiente. I ceppi patogeni producono tossine necrotizzanti capaci di degradare lo strato epiteliale del colon con un conseguente aumento della permeabilità intestinale che si manifesta come diarrea. Il quadro clinico può variare da una colonizzazione asintomatica, ad una lieve diarrea fino alla colite pseudo-membranosa, al megacolon tossico ed esitare nel decesso del paziente.

Le alterazioni della flora gastrointestinale provocate da antibiotici non efficaci contro il *C. difficile* sono il più importante fattore predisponente. In particolare, le cefalosporine (soprattutto quelle di 3<sup>a</sup> generazione), le penicilline (ampicillina e amoxicillina), la clindamicina e i fluorochinoloni comportano il più alto rischio di infezione.

Nell'ultimo ventennio l'incidenza della malattia è cresciuta notevolmente, insieme alla gravità dei casi, alle ricadute e alla mortalità. Le cause possono ricercarsi sia nella circolazione di nuovi ceppi epidemici iper-virulenti e resistenti agli antibiotici sia nei cambiamenti demografici della popolazione. Negli USA l'incidenza è passata da 3,85 su 1.000 dimessi nel 2000 a 8,53 su 1.000 nel 2009, con un picco per quest'ultimo anno di circa 20 su 1.000 negli ultraottantenni [1].

Nel 2000 uno studio in un ospedale australiano ha evidenziato che, modificando la politica d'uso degli antibiotici, l'incidenza è diminuita da 2,09 a 0,87 casi per 1.000 dimessi [2]. Oltre alla terapia antibiotica, anche i ricoveri ripetuti in strutture sanitarie anche di lungodegenza, così come le condizioni cliniche del paziente, l'età >65 anni, i trattamenti chemioterapici e immunosoppressivi, la presenza di sondino naso-gastrico, la recente chirurgia e la terapia con inibitori di pompa possono favorire l'infezione da *C. difficile*.

Il trattamento si basa sulla somministrazione di metronidazolo, vancomicina o fidaxomicina a seconda della gravità dell'infezione. Queste opzioni terapeutiche sono efficaci nel trattamento del *C. difficile*, tuttavia l'efficacia può ridursi nel caso di ceppi particolarmente virulenti. I tassi di recidiva variano dal 15% al 20%; è stato ipotizzato lo sviluppo di resistenza da parte del bacillo verso gli antibiotici utilizzati, ma i dati attualmente presenti in letteratura sono ancora contrastanti [3].

Il trend della infezione in ambito ospedaliero è aumentato sia in Europa che in Canada e negli USA per poi stabilizzarsi negli ultimi anni. Tuttavia, 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 [4]. 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.

Obiettivo di questa analisi è misurare la validità della scheda di dimissione ospedaliera nella stima del numero di pazienti ricoverati in ospedale per acuti con diagnosi di infezione di *Clostridium difficile* (CD). Inoltre per tali casi verrà valutata la durata della degenza, le diagnosi principali e esiti in termini di riammissioni e mortalità.

## Risultati

- Il numero complessivo di ricoveri in cui è stato isolato almeno un ceppo tossinogenico da CD è pari a 1.657 per un totale di 1804 isolamenti. Con riferimento ai 1.657 ricoveri in cui è stato isolato un ceppo tossinogenico, nel 95% dei casi il prelievo è avvenuto durante il ricovero, mentre negli altri casi è avvenuto nelle due settimane precedenti (1,8%) o successive (3,2%) alla dimissione. Con riferimento alle schede di dimissione prodotte dagli ospedali inclusi nello studio nel periodo in studio il numero di ricoveri con codifica di infezione da CD è invece pari a 1.173 (**Tabella 1**).
- Nei ricoveri in regime ordinario in pazienti di età 1 o più, la sensibilità<sup>4</sup> della codifica in SDO è pari al 57,5% e il valore predittivo positivo<sup>5</sup> è pari al 80,4%. Come da attendersi il fenomeno delle infezioni da CD in SDO è ampiamente sotto-codificato, in quanto in 695 casi positivi al test microbiologico la codifica non è riportata. Va segnalato che in nel 14% di questi casi (pari a 101 casi) è riportata una diagnosi aspecifica ma riconducibile a infezione da CD<sup>6</sup> (**Tabella 1**).
- La sensibilità della SDO nell'identificare i casi di infezioni da CD aumenta considerando per ogni soggetto il primo ricovero che non ne ha precedenti nei 90 giorni, nei pazienti ricoverati in area medica e tra gli anziani (**Tabella 1**).

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Codici aspecifici: 00846 infezione intestinale da altri anaerobi; 00849 infezione intestinale da altri batteri specificati; 0085 enterite batterica non specificata; 009 infezioni intestinali mal definite; 0090 colite, enterite e gastroenterite infettive; 0091 colite, enterite e gastroenterite di presunta origine infettiva; 0092 diarrea infettiva; 0093 diarrea di presunta origine infettiva; 78791 diarrea.

- Il valore predittivo positivo è più alto nei primi ricoveri entro 3 mesi, a conferma di quanto emerso prima.
- Vi sono infine 228 casi di infezione da CD segnalata in SDO a cui non corrisponde alcun esame di laboratorio positivo durante il ricovero. Nel 10% di questi casi risulta un referto di ceppo tossinogenico in un ricovero nel mese precedente o nei tre successivi a quello in studio (**Tabella 1**).
- Con riferimento i soli ricoveri in regime ordinario, età maggiore di un anno con codifica di infezione da *Clostridium difficile* in SDO l'incidenza in ospedale è pari a 2,16 per 1.000 ricoveri, mentre aggiungendo i casi con evidenziati dal laboratorio ma senza codifica l'incidenza sale a 3,44 per 1.000.
- L'incidenza misurata sul numero di giorni a rischio è pari a 5,21 casi per 10.000 giornate di degenza.
- Questo dato varia tra gli ospedali in studio passando da 1,39 a 9,91 per 1.000 ricoveri. L'incidenza aumenta con età, indice di Charlson e nei ricoveri in specialità mediche, mentre è simile tra uomini e donne.
- Con riferimento ai 1.862 casi di infezione di CD ricoverate in ospedale in regime ordinario, il 55,3% sono femmine, l'età media è pari a 74,8 anni (IC 95% 73,9-75,6) e l'indice di Charlson è pari a 2,78 (IC 95% 2,67-2,90).
- Il numero di primi casi per ogni paziente nei 90 giorni è pari a 1739 (94%), mentre gli altri 123 casi sono recidive negli stessi pazienti.
- L'82,5% dei casi avviene in area medica e l'8,6% in area chirurgica.
- La percentuale di persone dimesse in vita che ritorna in ospedale entro 30 giorni è pari al 24% e questa percentuale non varia tra le aree cliniche.
- La mortalità a 30 giorni dal ricovero è pari al 19% ed è massima tra i ricoverati in area intensiva (29%).



**Tabella 1**  
**Numero di ricoveri per presenza di codifica di infezione da CD in SDO e di isolamenti di almeno un ceppo tossigenico, regime ordinario, età 1 o più, Toscana 2017-2018<sup>o</sup>**

	Codifica di infezione da CD in SDO				Totale ricoveri con isolamento di ceppo toss. presente <sup>^</sup>	Sensibilità		Totale codifica in SDO di infezione da CD presente	Valore predittivo positivo	
	Presente		Assente			Valore	Intervallo di confidenza al 95%		Valore	Intervallo di confidenza al 95%
	Presente <sup>^</sup>	Assente	Presente <sup>^</sup>	Assente						
	A	B	D	A+D	A/(A+D)*100	A/(A+B)*100	A+B	A/(A+B)*100		
regime ordinario	939	228	695	1.634	57,5	(55-59,8)	1.167	80,5	(78-82,7)	
ricovero indice*	772	128	582	1.354	57,0	(54,3-59,6)	900	85,8	(83,3-87,9)	
<i>anno</i>										
2017	463	113	340	803	57,7	(54,1-61,1)	576	80,4	(76,8-83,5)	
2018	476	115	355	831	57,3	(53,8-60,6)	591	80,5	(77,1-83,6)	
<i>area di ricovero</i>										
area medica	848	202	487	1335	63,5	(60,8-66,1)	1.050	80,8	(78,2-83,1)	
area chirurgica	37	10	113	150	24,7	(18-32,3)	47	78,7	(64,3-89,2)	
area intensiva	16	6	41	57	28,1	(16,9-41,5)	22	72,7	(49,7-89,2)	
altre aree	38	10	54	92	41,3	(31,1-52)	48	79,2	(65-89,5)	
<i>età</i>										
età 65 o più	793	186	529	1.322	60,0	(57,2-62,6)	979	81,0	(78,4-83,4)	
età 85 o più	296	65	154	450	65,8	(61,1-70,1)	361	82,0	(77,6-85,8)	
<i>seesso</i>										
maschi	386	96	350	736	52,4	(48,7-56,1)	482	80,1	(76,2-83,5)	
femmine	553	132	345	898	61,6	(58,3-64,7)	685	80,7	(77,5-83,6)	
<i>indice di Charlson<sup>#</sup></i>										
pari a 0-2	149	39	101	250	59,6	(53,2-65,7)	188	79,3	(72,7-84,8)	
pari a 3-4	196	45	111	307	63,8	(58,1-69,2)	241	81,3	(75,8-86)	
pari a 5 o più	592	144	481	1.073	55,2	(52,1-58,1)	736	80,4	(77,3-83,2)	

<sup>o</sup>ospedali di studio

<sup>^</sup> Fonte: LIS dei laboratori di microbiologia

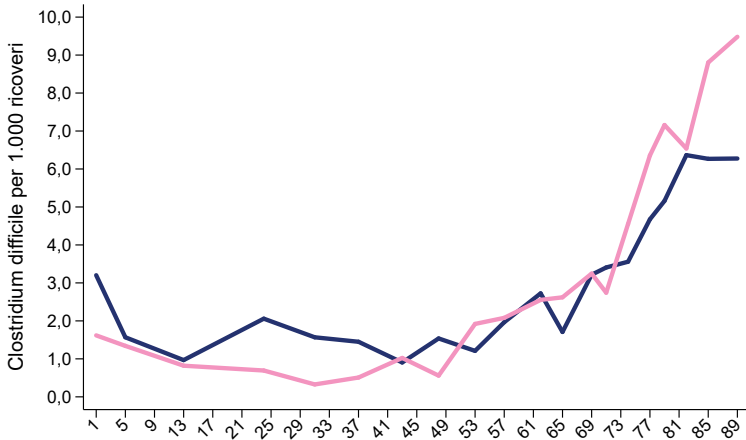
<sup>^</sup> ricoveri in cui è stato riscontrato uno o più isolamenti da ceppo tossigenico

\*primo ricovero che non ne ha precedenti nei 90 giorni

<sup>#</sup> Vedi Appendice

**Figura 1**

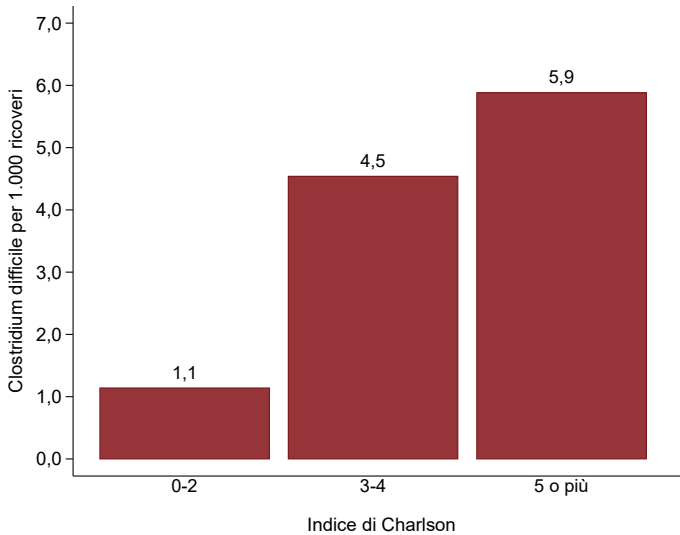
Incidenza di infezioni da *Clostridium difficile* per 1.000 ricoveri in regime ordinario, età 1 o più, Toscana 2017-2018°



°ospedali di studio

**Figura 2**

Incidenza di infezioni da *Clostridium difficile* per 1.000 ricoveri in regime ordinario, età 1 o più, Toscana 2017-2018°



## Conclusioni

Secondo una recente metanalisi l'incidenza di infezione da *C. difficile* varia a livello globale in ambito ospedaliero tra gli 0 e i 35,15 casi ogni 1.000 ricoveri con una media pari a 2,24 casi su 1.000 [5]. Tuttavia, si stima che nella sola Europa, ogni anno circa 40000 casi non vengano diagnosticati [6]. Questi dati sono concordanti con quanto emerso nel nostro studio. Infatti, secondo il flusso di dati delle SDO, negli ospedali toscani l'incidenza media è di 2,16 su 1.000 ricoveri, ma aggiungendo i casi evidenziati dal laboratorio non codificati nella SDO l'incidenza sale a 3,44 su 1.000 con un range di valori che varia tra 1,39 e 9,91 casi ogni 1.000 ricoveri a seconda dell'ospedale preso in esame. Tale stima è assolutamente in linea con quella misurata anche in studi analoghi effettuati in Italia: in Emilia-Romagna nel 2013 è stata stimata un'incidenza pari a 3,14 casi per 1.000 ricoveri [7]. Uno studio condotto in cinque ospedali a Roma [8] ha misurato nel 2011 un'incidenza pari a 2,3 per 10.000 giorni a rischio, dato inferiore al valore osservato in Toscana pari a 5,21 per 10.000 giornate di degenza.

Per quanto riguarda la distribuzione in fasce di età, la letteratura riporta come gli anziani siano più colpiti dalle infezioni da *C. difficile*. Anche nel nostro studio è stato rinvenuta un'incidenza crescente con l'età del paziente.

In letteratura il tasso di recidiva varia tra il 15% e il 20% mentre secondo i nostri dati, la percentuale di pazienti che hanno una recidiva nei 3 mesi successivi è pari al 23% mentre la quota che rientra in ospedale entro 30 giorni dalla dimissione è pari al 24%. In uno studio di prevalenza puntuale dell'ECDC [9], nel 2016 in Europa in media la mortalità a 30 giorni è stata pari a 20,7%, dato anche questo in linea con il nostro studio che riporta una mortalità a 30 giorni del 19%.

I dati riportati evidenziano il peso che deve sostenere il Sistema sanitario per la gestione delle infezioni da *C. difficile*. Una recente analisi europea ha stimato in circa 3 miliardi di euro il costo annuale per trattare questa patologia [10]. Nell'ottica di ottimizzazione delle risorse, emerge quindi la necessità di adottare efficaci programmi congiunti di sorveglianza, di controllo dei fattori di rischio e di *antimicrobial stewardship*.

**BIBLIOGRAFIA CITATA NEL TESTO**

- [1] Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. Clin Infect Dis 2012; 55 (S2): S65-S70.
- [2] Thomas C, Stevenson M, Williamson D, Riley T. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiological data from western Australia associated with a modified antibiotic policy. Clin Infect Dis 2002; 35: 1457-62.
- [3] 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>.
- [4] Depestel DD & Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. Journal of Pharmacy practice, 2013; 26(5), 464-75. doi:10.1177/0897190013499521
- [5] Balsells E et al. Global burden of *Clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. Journal of global health, 2018; vol. 9,1: 010407. doi:10.7189/jogh.09.010407
- [6] Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). Lancet Infect Dis. 2014;14:1208-19. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70991-0.
- [7] Morandi M, Buttazzi R, Moro ML. Infezione intestinale da *Clostridium difficile*, dati Emilia-Romagna 2010-2013. Agenzia sanitaria e sociale regionale, Emilia-Romagna, 2015.
- [8] Di Bella S, Musso M, Cataldo MA, Meledandri M, Bordi E, Capozzi D, Cava MC, Chiaradonna P, Prignano G, Petrosillo N. [Clostridium difficile infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011](#). BMC Infect Dis., 2013, Mar 22;13:146. doi: 10.1186/1471-2334-13-146.
- [9] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections: *Clostridium difficile* infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm, 2018.
- [10] Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. J Infect 2013; 66:115-28. doi: 10.1016/j.jinf.2012.10.019. Epub 2012 Oct 24.

**ALTRI RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

- Spigaglia P, Mastrantonio P, Barbanti F. (2018) Antibiotic Resistances of *Clostridium difficile*. In: Mastrantonio P, Rupnik M. (eds) Updates on *Clostridium difficile* in Europe. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1050. Springer, Cham.
- Cohen, M. B. (2009). *Clostridium difficile* infections: emerging epidemiology and new treatments. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 48(Suppl 2), S63–S65. doi:10.1097/mpg.0b013e3181a118c6





**APPENDICE**

**METODI**



---

# METODI

## Fonte dei dati

Per la costruzione delle misure sono stati utilizzati i seguenti flussi dati amministrativi:

- **SPF:** farmaci erogati da farmacie sia private che pubbliche, dispensati su presentazione della ricetta medica, nei limiti delle prestazioni erogabili a carico del SSN.
- **FED:** prestazioni farmaceutiche erogate direttamente dalle strutture pubbliche. Sono oggetto di rilevazione di questo flusso:
  1. farmaci erogati direttamente dalle strutture pubbliche ad utenti in dimissione da ricovero (l. 405/01 art. 8 lett. c);
  2. farmaci erogati direttamente dalle strutture pubbliche a seguito di visita specialistica (l. 405/01 art. 8 lett. c);
  3. farmaci erogati da strutture pubbliche per assistenza domiciliare;
  4. farmaci erogati in assistenza residenziale e semi-residenziale;
  5. farmaci per emofilia somministrati ad utenti ricoverati;
  6. distribuzione per conto: farmaci erogati attraverso le farmacie territoriali convenzionate in base a specifici accordi;
  7. farmaci erogati direttamente all'utente, non compresi nelle voci precedenti (es: DM 537/93, farmaci di fascia H; DM 22/12/2000, farmaci erogabili in duplice via; deliberazione G.R. 135/2002, integrazione elenco Principi attivi per i farmaci erogabili in duplice via di distribuzione);
  8. farmaci somministrati in corso di prestazioni ambulatoriali;
  9. farmaci oncologici somministrati a utenti ricoverati o ambulatorialmente.
- **Assistenza domiciliare/RSA (AD/RSA):** ossia il complesso integrato di interventi, procedure e attività sanitarie erogate a persone non autosufficienti in regime residenziale, semi-residenziale o domiciliare.
- **Prestazioni Riabilitazioni (SPR):** rilevazione dei flussi sono tutte le prestazioni riabilitative erogate nell'ambito dei Livelli di Assistenza Riabilitativa ai cittadini che, in fase post-acuta, presentano condizioni di recupero e/o modificabilità funzionale, o che, presentando condizioni di disabilità stabilizzate, necessitano di interventi di prevenzione della perdita delle competenze funzionali e della non autosufficienza.



- **Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO):** contiene informazioni inerenti alla struttura di ricovero (ospedale, reparto, ecc.), alle caratteristiche anagrafiche del soggetto ricoverato (età, sesso, residenza, ecc.) e del ricovero (diagnosi, regime, durata, ecc.).
- **Pronto soccorso (EMUR):** Per ogni accesso al Pronto soccorso sono oggetto di rilevazione le informazioni relative a:
  - identificazione della struttura erogatrice
  - dati relativi all'accesso ed alla dimissione
  - identificazione dell'assistito
  - dati relativi alle diagnosi ed alle prestazioni erogate
  - dati relativi alla valorizzazione economica dell'accesso.
- **Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana (SMART):** contiene informazioni su ceppi batterici da sangue o liquor o da urine e i relativi risultati dei test di sensibilità su un set di antibiotici per i 13 laboratori pubblici presenti in regione Toscana. Oltre a tali informazioni sono presenti dati relativi al paziente (sesso ed età) e al campione (luogo e data del prelievo). Questo consente di adottare criteri di analisi che ricalcano quelli proposti da EARS-net [1], in particolare di individuare gli isolati non duplicati per la stessa persona (stessa specie e stesso antibiotico, isolati a distanza maggiore di 28 giorni). Tale sorveglianza è stabilita dalla regione Toscana con la delibera DGDS 1258/2012. Per l'anno 2018 ha aderito a SMART anche la Fondazione Don Carlo Gnocchi inviando i dati riportati nel monitoraggio delle resistenze in setting riabilitativo (capitolo 3).
- **Anagrafe sanitaria degli assistiti.**

La fonte dei dati per i dati di popolazione residente in Toscana al primo gennaio 2018 è ISTAT .

## POPOLAZIONE IN STUDIO E ANALISI STATISTICHE

### L'uso di antibiotici

Per valutare il **consumo di antimicrobici** si fa riferimento al sistema di classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) usato per la classificazione sistematica dei farmaci e controllato dall'Organizzazione mondiale della sanità. Il gruppo di antimicrobici considerati nella presente relazione è quello afferente alla gruppo terapeutico principale J01, ossia 'antibatterici per uso sistemico'. Un'ulteriore classificazione è possibile utilizzando il terzo e il quarto livello gerarchico del sistema (codice ATC a 4 e 5 cifre), ossia quello che definisce il sottogruppo chimico-terapeutico farmacologici e quello che fornisce l'informazione relativa alla singola sostanza chimica.

### L'età pediatrica

La popolazione in studio è data dai soggetti con età inferiore a 14 anni residenti in Toscana nel 2018 a cui risultano prescrizioni di antibiotici da dati SPF e FED. I dati di popolazioni fanno riferimento alla fonte ISTAT.

Gli indicatori calcolati sono:

- *Tasso di prescrizione antibiotica*: rapporto tra il totale delle prescrizioni relative ai soggetti in studio e la popolazione nel periodo di riferimento (per 1.000).
- *Confezioni per utilizzatore*: rapporto tra il totale di confezioni prescritte e il numero dei soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione nel periodo di riferimento.
- *Prevalenza d'uso*: rapporto tra il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e la popolazione in studio nel periodo di riferimento (per 100).
- *Percentuale di prescrizioni per classe di antibiotico*: rapporto tra le prescrizioni per specifico sottogruppo chimico-terapeutico e il totale delle prescrizioni nel periodo di riferimento.
- *Ratio tra amoxicillina e amoxicillina/acido clavulanico*: rapporto tra prescrizioni di amoxicillina (ATC5 J01CA04) e di amoxicillina/acido clavulanico (ATC4 J01CR).

Gli indicatori sono stati stratificati per sesso, classe di età e zona geografica di residenza del soggetto.

### Le Residenze sanitarie assistenziali

La popolazione in studio è data dai soggetti con età maggiore o uguale a 65 anni presenti in una RSA durante gli anni 2017 e 2018 e residenti in Toscana da flusso AD/

RSA. Sono esclusi i soggetti con identificativo univoco regionale non corretto e con data di inizio o data di fine della prestazione non corretta.

Per il calcolo del consumo di antibiotici si fa riferimento ai soggetti che hanno ricevuto una prescrizione di antibiotico da dati SPF e FED con data di erogazione compresa tra la data di ammissione e la data di dimissione nella struttura residenziale assistenziale.

Gli indicatori calcolati sono:

- *Tasso di consumo*: rapporto tra il totale delle DDD prescritte durante la prestazione e la popolazione selezionata moltiplicata per il totale dei giorni a rischio nel periodo in studio (per 1.000).
- *Distribuzione percentuale delle prescrizioni per classe di antibiotico*: rapporto tra le DDD prescritte per specifico sottogruppo chimico-terapeutico e il totale delle DDD nel periodo in studio (per 100).
- *Prevalenza d'uso*: rapporto tra il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e il totale della popolazione selezionata nel periodo in studio (per 100).
- Rapporto tra amoxicillina e amoxicillina/acido clavulanico: rapporto tra le DDD di amoxicillina prescritte (ATC5 J01CA04) e la somma totale di DDD prescritte di amoxicillina e amoxicillina/acido clavulanico (ATC4 J01CR) (per 100).

Gli indicatori sono stati stratificati per zona geografica di residenza del soggetto.

## **La Riabilitazione extra-ospedaliera in regime residenziale (ex art. 26)**

La popolazione in studio è data dai soggetti presenti in Riabilitazione extra-ospedaliera (ex art. 26) in regime residenziale durante gli anni 2017 e 2018 e residenti in Toscana da flusso SPR. Sono esclusi i soggetti con identificativo univoco regionale non corretto, con data di inizio o data di fine della prestazione non corretta e con prestazioni in regime ambulatoriale, semi-residenziale, prestazioni fornite da residenze assistenziali per disabili (RSD) o prestazioni fornite da comunità di alloggio o altra struttura intermedia.

Per il calcolo del consumo di antibiotici si fa riferimento ai soggetti che hanno ricevuto una prescrizione di antibiotico da dati SPF e FED con data di erogazione compresa tra la data di inizio e la data di fine del ciclo riabilitativo.

Gli indicatori calcolati sono:

- *Tasso di consumo*: rapporto tra il totale delle DDD prescritte durante il ciclo riabilitativo e la popolazione selezionata moltiplicata per il totale dei giorni a rischio nel periodo in studio (per 100).

- Distribuzione percentuale delle prescrizioni per classe di antibiotico: rapporto tra le DDD prescritte per specifico sottogruppo chimico-terapeutico e il totale delle DDD nel periodo in studio (per 100).
- Prevalenza d'uso: rapporto tra il numero di soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione e il totale della popolazione selezionata nel periodo in studio (per 100).
- Rapporto tra amoxicillina e amoxicillina/acido clavulanico: rapporto tra le DDD di amoxicillina prescritte (ATC5 J01CA04) e la somma totale di DDD prescritte di amoxicillina e amoxicilina/acido clavulanico (ATC4 J01CR) (per 100).

Gli indicatori sono stati stratificati per sesso, classe di età e zona geografica di residenza del soggetto.

## I PROFILI DI RESISTENZA

### La sepsi: i pazienti, gli isolamenti e i profili di resistenza

La popolazione in studio è data dai ricoveri in SDO in regime ordinario con diagnosi di sepsi definita secondo l'algoritmo proposto da Angus [2] avvenuti in ospedali pubblici in regione Toscana nel 2017 e 2018. Per i pazienti così selezionati è stato verificato l'eventuale accesso in pronto soccorso nei tre giorni precedenti il ricovero attraverso il link con i dati EMUR, lo stato in vita al 31/12/2018 attraverso il link con l'anagrafe sanitaria assistiti e la presenza di esami colturali attraverso il link con SMART. Sono esclusi i soggetti con identificativo univoco regionale non corretto.

Nel report sono descritte le caratteristiche della popolazione in studio per tipo di ricovero, in particolare distinguendo i ricoveri programmati (non da PS) e urgenti (da PS) e quelli con DRG medico o chirurgico. Per queste categorie sono riportate analisi concernenti età, sesso, indice di Charlson, durata della degenza, passaggio in Terapia intensiva (TI). Sono inoltre riportati dati di esito come mortalità in ospedale oppure a 30 giorni dall'ammissione e riammissioni a 30 giorni dalla dimissione per i dimessi in vita. Viene analizzata la presenza nel ricovero in studio di urinocolture e emocolture positive e sono descritti gli isolati da sangue e urine non ripetuti entro 28 giorni, con i relativi profili di resistenza. Mediante il metodo di Kaplan-Meier [3] è stata fatta un'analisi della curva di sopravvivenza di questi pazienti a un anno dal ricovero (si ricorda che lo stato in vita è stato verificato fino al 31/12/2018).

### La Riabilitazione ospedaliera: i pazienti, gli isolamenti e i profili di resistenza

La popolazione in studio è data dai ricoveri in SDO per riabilitazione (specialità di ammissione pari a 56 o 75) avvenuti in ospedali pubblici in regione Toscana nel 2017 e 2018. Sono esclusi gli ospedali che in un anno hanno eseguito meno di 20 ricoveri negli

anni in studio. Con riferimento all'anno 2018 sono inclusi anche i ricoveri effettuati presso il Centro di riabilitazione "Don Gnocchi" di Firenze (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS) e il Centro "S. Maria alla Pineta" di Massa, entrambe strutture appartenenti alla Fondazione Don Carlo Gnocchi. Sono esclusi i soggetti con identificativo univoco regionale non corretto.

In particolare, i reparti di codice 75 accolgono pazienti con «grave cerebrolesione acquisita» (GCA), cioè grave danno cerebrale, di origine traumatica o di altra natura, tale da determinare una condizione di coma con punteggio GCS inferiore o uguale a 8, protratto per almeno 24 ore, ed associate menomazioni sensomotorie, cognitive o comportamentali, che comportano disabilità grave. I reparti codice 56, sono reparti medici caratterizzati da livello di intensità di cura intermedio e accolgono pazienti con problemi ortopedici, cardiologici, respiratori e/o disturbi neurologici che necessitano di procedure di riabilitazione funzionale e/o cognitiva.

Per i pazienti così selezionati è stato verificato lo stato in vita al 31/12/2018 attraverso il link con l'anagrafe sanitaria assistiti e la presenza di esami colturali attraverso il link con SMART.

Nel report sono descritte le caratteristiche della popolazione in studio per tipo di reparto riabilitativo. Sono riportate analisi concernenti età, sesso, indice di Charlson, durata della degenza. Sono inoltre riportati dati di esito come mortalità in ospedale oppure a 30 giorni dall'ammissione e riammissioni a 30 giorni dalla dimissione per i dimessi in vita. Viene analizzata la presenza nel ricovero in studio di urinocolture e emocolture positive e sono descritti gli isolati da sangue e urine non ripetuti entro 28 giorni, con i relativi profili di resistenza. Tali profili sono messi a confronto con gli analoghi nel caso di ricoveri per acuti in regime ordinario.

### **Infezioni da *Klebsiella pneumoniae***

La popolazione in studio è dai ricoveri in reparti per acuti (esclusi ammessi in specialità 75 e 56) in ospedali pubblici della Toscana nel 2017 e 2018 in cui risulta almeno un isolamento non ripetuto entro i 28 giorni di *Klebsiella pneumoniae* da sangue o urine dai dati SMART. Per i pazienti così selezionati è stato verificato lo stato in vita al 31/12/2018 attraverso il link con l'anagrafe sanitaria. Sono esclusi i soggetti con identificativo univoco regionale non corretto.

Nel report sono descritte le caratteristiche della popolazione in studio per anno e materiale di isolamento. Sono riportate analisi concernenti età, sesso, indice di Charlson, durata della degenza e profili di resistenza. È descritta la presenza in questi casi di codici ICD-9-CM di diagnosi relativi a presenza di infezione e in particolare infezione delle vie urinarie, delle vie respiratorie e di sepsi in modo esplicito ([https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana\\_ARS/2019/lista\\_ICD9CM\\_infezioni](https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana_ARS/2019/lista_ICD9CM_infezioni)). Sono inoltre

riportati dati di esito come mortalità in ospedale oppure a 30 giorni dall'ammissione e riammissioni a 30 giorni dalla dimissione per i dimessi in vita. L'incidenza di questo patogeno è calcolata per 1000 giornate di degenza e per 100 ricoveri. Mediante il metodo di Kaplan-Meier [3] è stata effettuata un'analisi della curva di sopravvivenza di questi pazienti a un anno dal ricovero per tipo di coltura (si ricorda che lo stato in vita è stato verificato fino al 31/12/2018).

## Le infezioni da *Clostridium difficile*

La popolazione in studio è data dai ricoveri in SDO in regime ordinario in pazienti con età 1 o più e diagnosi di infezione da *Clostridium difficile* (ICD-9\_CM pari a 00845) avvenuti strutture pubbliche in regione Toscana nel 2017 e 2018. Sono inoltre inclusi nell'analisi i ricoveri in cui risulta isolato un ceppo tossinogenico di *Clostridium difficile* (Cd). Questa informazione è stata segnalata da nove laboratori pubblici regionali: laboratorio di Arezzo, Grosseto, Nottola, AOU Senese, Lucca, AOU Pisana, Livorno, Empoli e AOU Careggi. Questi dati sono stati collegati alle relative schede di dimissione ospedaliera attraverso informazioni su sesso, data di nascita, ospedale di ricovero e data del prelievo. Nel documento si fa riferimento ai dati relativi alle ventinove strutture ([https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana\\_ARS/2019/codici\\_ospedali.pdf](https://www.ars.toscana.it/images/pubblicazioni/Collana_ARS/2019/codici_ospedali.pdf)) per cui è disponibile il dato microbiologico. Sono esclusi i soggetti con identificativo univoco regionale non corretto. Per i pazienti così selezionati è stato verificato lo stato in vita al 31/12/2018 attraverso il link con l'anagrafe sanitaria assistiti.

Questo ha permesso di verificare l'attendibilità della codifica in SDO di infezione da *Clostridium difficile* mediante l'informazione derivata dagli esami di laboratorio utilizzando due misure:

- *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 sia riportata la corretta codifica in SDO;
- *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.

Infine i casi così identificati sono stati messi a confronto per caratteristiche demografiche, quali sesso, età e indice di Charlson. È stata inoltre calcolata una stima dell'incidenza di infezioni da Cd in Toscana per 1.000 ricoveri.

**L'indice di Charlson** [4] misura il grado di complessità assistenziale utilizzando i dati del flusso informativo SDO. Per ogni paziente in studio, sono ricercati i ricoveri precedenti (fino a 36 mesi) ed è verificata la presenza di codici di diagnosi relativi a 17 patologie croniche (infarto miocardico, insufficienza cardiaca congestizia, malattia vascolare periferica, demenza, malattia cerebrovascolare, malattia polmonare cronica, malattia del tessuto connettivo, ulcera, diabete, epatopatia, emiplegia, malattia renale moderata o grave, diabete con danno d'organo, tumore, leucemia, linfoma, sindrome dell'immunodeficienza acquisita). L'indice è definito da una somma pesata di tali patologie croniche: un valore uguale a 0 indica che la malattia per quel paziente ha una complessità standard (complessità implicita nella malattia stessa); un valore uguale a 1 indica che la malattia ha una complessità aumentata di poco rispetto alla malattia stessa; infine un indice pari o superiore a 2 indica che la malattia presenta un'elevata complessità.

**BIBLIOGRAFIA**

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance in Europe 2017, Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
- [2] Angus DC et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 7, pp. 1303–1310, 2001.
- [3] Cox D, Oakes D. Analysis of survival data. London: Chapman and Hall; 1984.
- [4] Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative, databases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(6):613-619.