



L'UTILIZZO DI ANTIBIOTICI E L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA

Secondo report della Rete di Sorveglianza dell'Antibiotico Resistenza in Toscana (SART)

Documenti dell'Agenzia Regionale
di Sanità della Toscana

Agenzia regionale di sanità della Toscana

Villa La Quiete alle Montalve
via Pietro Dazzi, 1
50141 Firenze

Centralino: 055 462431
Fax: 055 4624330
info@ars.toscana.it

Osservatorio di epidemiologia
osservatorio.epidemiologia@ars.toscana.it

Osservatorio qualità ed equità
osservatorio.qualita@ars.toscana.it

Centro di documentazione
centrodocumentazione@ars.toscana.it

www.ars.toscana.it



L'UTILIZZO DI ANTIBIOTICI E L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA

Il consumo
di antibiotici
.....
I profili di
antibiotico-resistenza

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

*Secondo report della
Rete di Sorveglianza
dell'Antibiotico
Resistenza in Toscana
(SART)*

Il consumo di antibiotici

I profili di antibiotico-resistenza



Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Francesco Cipriani

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

e il Gruppo di Lavoro SART - Sorveglianza dell'antibiotico resistenza in Toscana

Laboratorio	Referenti
S.O.D. Microbiologia e Virologia Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi	Gian Maria Rossolini, Università di Firenze e AOU Careggi Patrizia Pecile, AOU Careggi Cristina Berdondini, Estar Gianni Mecocci, Estar
U.O. Microbiologia e Virologia Azienda Ospedaliero Universitaria Senese	Maria Grazia Cusi, Università di Siena Marco Maria D'Andrea, Università di Siena Cristina Del Colombo, Estar
U.O. Microbiologia Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana	Simona Barnini, AOU Pisana Ombretta Paolilli, AOU Pisana Letizia Lelli, AOU Pisana
S.S.D Analisi Cliniche e Immunoallergologia Azienda USL 1 Massa Carrara	Biagio Marsiglia, USL 1 Stefania Lombardi, USL 1 Annamaria Giromella, USL 1
Laboratorio di Microbiologia Azienda USL 2 Lucca	Romano Mattei, USL 2 Maico Coltelli, USL 2
U.O. Microbiologia Azienda USL 3 Pistoia	Loria Bianchi, USL 3 Gabriele Bini, USL 3
Sezione Microbiologia, U.O. Analisi Chimico Cliniche, Azienda USL 4 Prato	Roberto Degli Innocenti, USL 4 Federico Mannocci, USL 4
U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia, Azienda USL 5 Pisa	Domenico Salamone, USL 5 Matteo Nasuto, Estar
U.O.C Medicina di Laboratorio Azienda USL 6 Livorno	Marcello Fiorini, USL 6 Patrizia Petricci, USL 6 Patrizia Isola, USL 6 Alessandro Olivoni, USL 6
U.O. Laboratorio Analisi Val di Chiana Amiata Azienda USL 7 Siena	Tiziana Batignani, USL 7 Ilaria Ceccherini, Estar
U.F. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche, Presidio Ospedaliero Alta Val d'Elsa, Azienda USL 7 Siena	Annalisa Rebuffat, USL 7 Ilaria Ceccherini, Estar
U.O.S. Microbiologia, Azienda USL 8 Arezzo	Irene Galanti, USL 8 Sandra Bartolucci, USL 8
Area funzionale diagnostica di laboratorio, Sezione di Microbiologia, P.O. grossetano, Azienda USL 9 Grosseto	Silvia Valentini, USL 9 Augusto Maddalena, USL 9
U.O.S.D. Microbiologia Azienda USL 11 Empoli	Carlotta Dodi, USL 11 Valter Lelli, Estar
U.O. Analisi Chimico Cliniche Microbiologiche Azienda USL 12 Viareggio	Chiara Vettori, USL 12 Paola Vecchiotti, Estar

Editing e impaginazione

Caterina Baldocchi

P.O. Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica
Agenzia regionale di sanità della Toscana

Indice

1. Introduzione	pag. 9
1.1 Strategie e obiettivi del lavoro	11
2. Il consumo di antibiotici	17
2.1 Il consumo ospedaliero	17
2.1.1 Il consumo in Toscana	20
2.1.2 La variabilità dei consumi per Area Vasta	27
2.2 Il consumo sul territorio	30
2.2.1 Il consumo in Toscana	33
2.2.2 La variabilità dei consumi per Azienda Sanitaria Locale	38
2.3 Il consumo complessivo	40
3. I profili di antibiotico-resistenza	43
3.1 I laboratori arruolati	43
3.2 Profili specifici per batteri Gram-positivi	44
3.2.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	44
3.2.2 <i>Enterococcus</i>	48
3.2.2.1 <i>Enterococcus faecalis</i>	49
3.2.2.2 <i>Enterococcus faecium</i>	51
3.2.3 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	54
3.3 Profili specifici per batteri Gram-negativi	56
3.3.1 <i>Escherichia coli</i>	56
3.3.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	61
3.3.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66
3.3.4 <i>Acinetobacter spp.</i>	70
4. Conclusioni	75
Bibliografia	79
Allegati	
I - Progetto: Delibera Giunta Regionale Toscana n. 1138 del 9/12/2014	87
II - Metodi di analisi del consumo di antibiotici	95
III - Metodi per profili di antibiotico-resistenza	101

1. Introduzione

1. Introduzione

Il 3 settembre 1928 rappresenta una data storica per l'umanità: Alexander Fleming scopriva, in maniera fortuita che un fungo, il *Penicillium notatum*, che aveva contaminato una capsula Petri in laboratorio, uccideva i batteri che stava studiando. L'agente antimicrobico era la penicillina che in circa dieci anni fu trasformata dai ricercatori in un farmaco che permise il trattamento di numerose infezioni batteriche e il salvataggio di numerose vite umane¹. Inizia così l' "era degli antibiotici", un periodo caratterizzato da grandi scoperte e da un crescente sviluppo di nuove molecole che hanno permesso rilevanti cambiamenti nella cura delle malattie. Rapidamente è arrivato però quel problema che lo stesso Fleming aveva preannunciato, nel suo discorso, alla consegna del Premio Nobel: l'antibiotico-resistenza. Nonostante questo sia un fenomeno evolutivo inevitabile, Fleming temeva a ragione che l'uso scorretto di antibiotici avrebbe potuto velocizzarne lo sviluppo e nel suo discorso affermava: "... arriverà il momento in cui la penicillina potrà essere comprata nei negozi. Ci sarà, però, il rischio che uomini ignoranti, assumendo dosi di antibiotico sub letali per i microbi, che stanno cercando di debellare, rendano i microbi stessi resistenti alla cura"².

Negli ultimi anni il problema dell'antibiotico-resistenza, cioè l'insensibilità dei batteri patogeni agli antibiotici, è cresciuto sempre più, tanto da diventare un problema drammatico. Contemporaneamente si sono verificati un costante aumento del numero di batteri resistenti e una riduzione di nuove molecole. Il problema dell'antibiotico-resistenza sta realmente diventando un serio problema di sanità pubblica a livello mondiale; l'Organizzazione Mondiale della Sanità delineava, nel suo rapporto 2014, l'insorgere di un'era post antibiotica in cui anche le infezioni più comuni sarebbero potute diventare causa di morte, indicando come le principali cause di resistenza sia l'abuso che l'uso non appropriato degli antibiotici³. Il Governo inglese ha creato grande allarme e scalpore con la pubblicazione del rapporto del *Cabinet Office* per il *National Risk Register of Civil Emergencies*. Questo rapporto rilevava che Il numero di infezioni complicate da resistenza agli antibiotici potrebbe aumentare notevolmente nei prossimi 20 anni. Se si dovesse verificare un'epidemia, ci si potrebbe aspettare che circa 200.000 persone colpite da infezione batterica non abbiano i farmaci efficaci a combatterla e che circa 80.000 di loro potrebbero morire⁴.

In Italia il quadro è ancora più preoccupante che in altri Paesi europei. La Società italiana di malattie infettive e tropicali (SIMIT) riporta come in Italia, a differenza di altri paesi europei, il consumo di farmaci antimicrobici, nel 2013, sia aumentato del 5,2% e in media il 5% dei pazienti ospedalizzati contragga un'infezione durante il ricovero. Sono stimati tra 5.000 e 7.000 decessi annui riconducibili a infezioni correlate all'assistenza, con un costo annuo superiore a 100 milioni di euro. I progressi conseguiti nell'ambito della batteriologia e immunologia, la scoperta prima dei sulfamidici e quindi degli antibiotici (penicillina), hanno contribuito a diffondere l'illusione che le

infezioni ospedaliere potessero essere definitivamente eradicato. Questa illusione si è subito rivelata falsa: le infezioni ospedaliere continuano a rappresentare la più frequente 'complicanza' ospedaliera e il loro trend, in assenza di programmi di controllo, è in continuo aumento⁵.

Lo *European Centre for Disease prevention and Control* (ECDC), nel rapporto pubblicato a dicembre 2014, evidenziava le brutte abitudini italiane nell'uso degli antibiotici: il nostro Paese ha il non invidiabile primato di essere nella fascia con la più alta percentuale di resistenza per molti dei batteri patogeni⁶.

La prospettiva di un mondo senza antibiotici efficaci ha allarmato e reso partecipe l'opinione pubblica e professionale sulla necessità di conservare questa preziosa risorsa; purtroppo, come farlo nel modo più efficace è tutt'altro che chiaro⁷. Se si verificasse un ritorno all'era pre-antibiotica, in mancanza di antibiotici efficaci contro numerosi batteri causa di infezioni nell'uomo, persino interventi chirurgici di routine potrebbero diventare procedure ad alto rischio, con una elevata frequenza di complicanze post-operatorie e di mortalità; inoltre molte metodiche della medicina moderna, quali trapianti e terapie antitumorali, potrebbero diventare controindicati a causa del rischio infettivo⁴.

In questo scenario, che non appare più così lontano e apocalittico, ma che rappresenta una minaccia reale da combattere su più fronti, s'impone la necessità di progettare programmi per promuovere un uso più corretto degli antimicrobici limitandone l'uso eccessivo, il sottoutilizzo e l'uso improprio. Gli interventi per ridurre l'uso eccessivo hanno l'obiettivo di: conservare l'efficacia degli antibiotici, migliorare la sicurezza del paziente, contribuire al più ampio obiettivo di ridurre la resistenza antimicrobica e diminuire i costi.

Per arginare il problema occorre sicuramente agire su più fronti:

- sui comportamenti e le conoscenze dei medici
- sull'informazione dei cittadini
- sul rispetto delle buone pratiche cliniche
- sulle industrie per incentivare la ricerca.

Per i **medici** è essenziale la conoscenza dell'uso appropriato degli antibiotici sia per l'utilizzo ospedaliero che per quello territoriale, introducendo il concetto di *stewardship*, ossia la possibilità di razionalizzarne l'uso prescrivendo l'antibiotico giusto al paziente giusto ovvero solo quando ne abbia bisogno, al dosaggio giusto e per una giusta durata⁸.

Nonostante la provata efficacia di questi farmaci, anch'essi presentano seri effetti collaterali, tra i quali reazioni allergiche e gravi reazioni avverse di epatotossicità, nefrotossicità, cardiotoxicità; inoltre possono aumentare il rischio di insorgenza di alcune infezioni come quelle da *Clostridium difficile* che rappresenta un rilevante e attuale problema nelle nostre strutture ospedaliere e residenziali^{9,10}.

Altro punto fondamentale è il coinvolgimento dei **cittadini** mediante un'informazione diretta e facilmente comprensibile. L'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) è ormai da molto tempo interessata a questo tema; l'ultima campagna svolta

nel 2014, dal nome “Senza regole gli antibiotici non funzionano”, è stata pensata per scoraggiare il ricorso agli antibiotici quando non necessari.

I 3 messaggi chiave utilizzati sono stati:

- *Gli antibiotici vanno usati solo quando necessario, dietro prescrizione medica, osservando scrupolosamente dosi e durata della terapia indicata dal medico.* Tale contenuto è volto a informare la popolazione generale sui rischi che possono essere connessi all'autocura, all'interruzione spontanea della terapia o alla somministrazione di dosi inadeguate, rischi che possono ripercuotersi sia sull'efficacia della cura sia sullo sviluppo dei batteri resistenti.
- *Gli antibiotici non curano le malattie virali.* Patologie stagionali quali raffreddore, influenza e altre affezioni virali dell'apparato respiratorio vanno attentamente valutate dal medico, che è il solo soggetto in grado di stabilire se è presente un'infezione virale o batterica.
- *Usare bene gli antibiotici è una responsabilità del singolo, nei confronti della propria salute, per avere sempre a disposizione farmaci efficaci per la propria patologia ed è inoltre una responsabilità collettiva,* poiché favorire lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza, attraverso un uso improprio degli antibiotici, mette a rischio la salute della collettività.

Inoltre, per combattere il rischio di infezioni occorre monitorare costantemente l'aderenza e l'attuazione di **buone pratiche cliniche e di nursing** cominciando da quella più semplice, il lavaggio delle mani, conoscenza ormai nota a tutti ma spesso dimenticata¹¹.

Infine, ma non meno importante, è indispensabile che **l'industria** investa ancora sulla ricerca di nuove molecole in grado di combattere i meccanismi di resistenza. L'impegno costante nella ricerca e nell'innovazione sia da parte dell'industria che dei centri di ricerca è essenziale. Essendo trattamenti utilizzati prevalentemente in acuto, gli antibiotici sono meno remunerativi per le aziende farmaceutiche rispetto a farmaci per malattie croniche e dunque esistono meno incentivi per investire in ricerca in quest'area specifica¹². La ricerca pubblica andrebbe rafforzata soprattutto a livello di collaborazioni tra gruppi di ricerca a livello internazionale, poiché si tratta di un ambito di interesse comune che richiede ampie risorse. Questo si scontra con due dati di fatto: la generale carenza o non utilizzo di fondi e la difficoltà di instaurare collaborazioni trasparenti tra ricerca pubblica e/o *no-profit* e aziende farmaceutiche, in cui il controllo dei dati scientifici non sia esclusiva delle aziende¹³.

1.1 Strategie e obiettivi del lavoro

La sorveglianza sull'insorgenza di resistenze antibiotiche è considerata un'azione essenziale per contenere il problema. La strategia globale indicata dalla *World Health Organization* (WHO)^{14,15} è basata infatti su due azioni fondamentali: un impegno a livello nazionale nella visione del fenomeno dell'antibiotico-resistenza come una priorità

di salute pubblica e un'azione di sorveglianza allo scopo di ottenere dati necessari per lo sviluppo, l'implementazione e la valutazione delle azioni compiute.

L'unione delle attività di monitoraggio su due fronti appare quindi essenziale per indagare approfonditamente la correlazione tra uso di antibiotici e insorgenza di resistenze, anche se in poche realtà sono stati sviluppati accurati sistemi di monitoraggio coordinato.

La WHO ha esortato molte volte ad agire nei confronti delle antibiotico-resistenza, fin dalla conferenza del 1985 che segnò l'inizio degli sforzi per migliorare l'utilizzo di questi farmaci. Durante la sua sessantasettesima assemblea (2014), ha sollecitato l'estensione del monitoraggio delle resistenze, includendo una sorveglianza regolare dell'utilizzo di antibiotici in tutti i settori rilevanti (salute e agricoltura) e la necessità di condividere a tutti i livelli i dati osservati; inoltre, è stato raccomandato lo sviluppo di sistemi di sorveglianza per le resistenze in più ambiti: pazienti ricoverati in ospedale, pazienti in comunità o in residenze sanitarie e anche negli animali.

Una delle strategie principali per promuovere azioni di contrasto è lo sviluppo di sistemi di monitoraggio sul consumo degli antibiotici e sull'antibiotico-resistenza, insieme all'adozione di strategie per la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza. Occorre rendere disponibili agli *stakeholders* dati e informazioni affidabili in modo che possano essere utilizzate a vari livelli per pianificare strategie appropriate.

I politici e i manager a livello regionale devono disporre di indicatori e misure per valutare il funzionamento del sistema. Informazioni solide devono essere la base per individuare criticità e ambiti d'intervento su cui indirizzare programmazione e pianificazione, ad esempio per la definizione di piani di intervento sull'uso degli antibiotici o campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica sul tema dell'antibiotico-terapia.

Le Aziende sanitarie locali e i presidi ospedalieri devono tradurre in operatività le strategie regionali, tenendo presente il contesto e le informazioni disponibili. Tali informazioni saranno analizzate con clinici e operatori per capire le strategie di miglioramento da adottare.

Il monitoraggio degli antibiotici permette di tracciarne la frequenza e i volumi di utilizzo e di conoscere come questi farmaci sono utilizzati dai pazienti e dai medici prescrittori. Queste informazioni permettono di guidare azioni politiche e organizzative per contenere il crescente sviluppo di microrganismi antibiotico-resistenti. La sorveglianza sul loro utilizzo dovrebbe essere attuata a livello locale, nazionale e globale: i dati raccolti a livello locale possono fornire informazioni importanti ai medici prescrittori, a livello nazionale le informazioni sui consumi possono essere aggregate per valutarne l'andamento e la correlazione con le resistenze e a livello globale possono determinare la fonte della diffusione di microrganismi resistenti agli antibiotici e contenerla.

Il seguente lavoro si pone gli obiettivi di:

- collocare la Toscana nel contesto italiano ed europeo al fine di fare emergere i principali ambiti di miglioramento a livello regionale
- valutare, ove possibile, la presenza di eccessiva variabilità intra-regionale al fine di evidenziare fenomeni locali di interesse per successivi approfondimenti.

Per monitorare l'utilizzo degli antimicrobici in ospedale e sul territorio, è stato utilizzato il set di indicatori di qualità elaborato dalla *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC)¹⁶. Sono indicatori relativi al consumo degli antibiotici ad uso sistemico delle varie classi di farmaci, espressi in Dosi Definite Giornaliere (DDD) per 1.000 abitanti per giorno; indicatori di consumo relativo per classi; rapporti tra misure di utilizzo di antibiotici a ristretto od ampio spettro e variazioni stagionali di consumo^a. Inoltre, sono stati utilizzati indicatori espressi col numero di DDD per 100 giornate di degenza per poterli confrontare con altri documenti di riferimento.

Per monitorare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, la Regione Toscana ha istituito nel 2013 la Rete di Sorveglianza dell'Antibiotico Resistenza in Toscana (SART)^b. La rete raccoglie dati relativi all'antibiotico-resistenza di un gruppo selezionato di batteri isolati da infezioni invasive (emocolture) appartenenti alle seguenti specie: *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Acinetobacter spp.* Tali microbi sono indicati dalla Regione^b e appartengono alle specie clinicamente più significative come causa di batteriemia e maggiormente associate a problemi di antibiotico-resistenza. Gli stessi patogeni sono attualmente valutati anche dal sistema di sorveglianza europeo EARS-NET di ECDC, i cui dati possono rappresentare uno standard di confronto della situazione Toscana rispetto a quella italiana ed europea.

La conoscenza dei dati toscani sulle antibiotico-resistenze assieme alle valutazioni relative al consumo regionale di antibiotici, permette di collocare la situazione regionale in un contesto nazionale ed europeo.

^a Vedi allegato II - Metodi di analisi del consumo di antibiotici.

^b Vedi allegato I - Delibera Giunta Regionale Toscana n. 1138 del 9/12/2014.

2. Il consumo di antibiotici

2. Il consumo di antibiotici

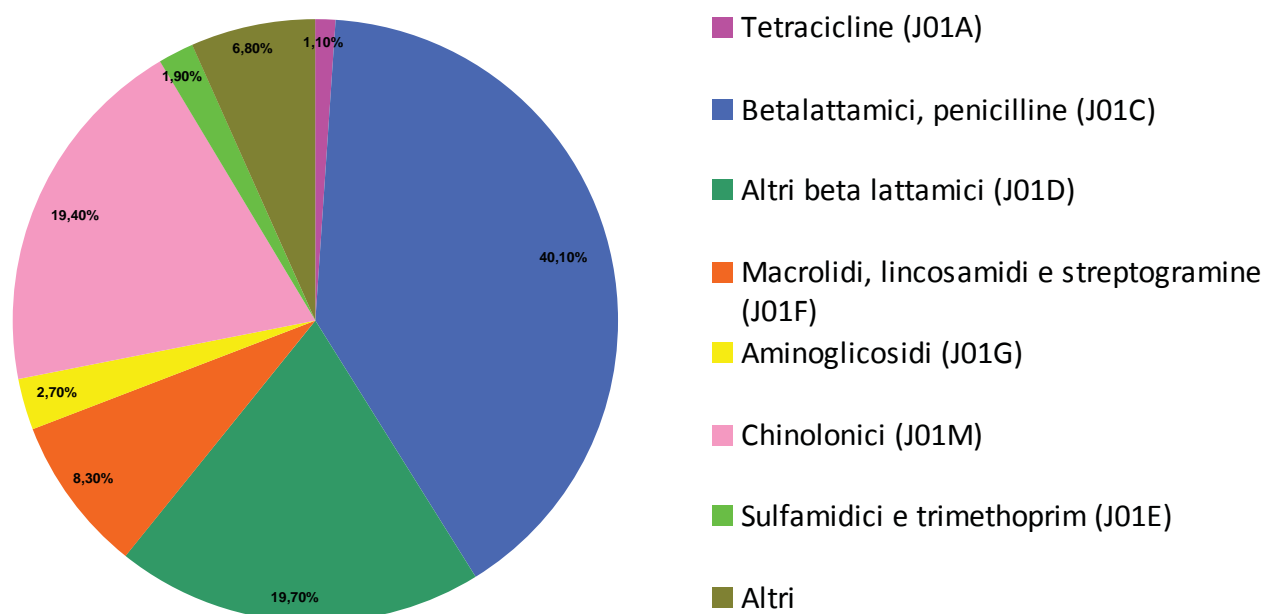
2.1 Il consumo ospedaliero

La situazione dei consumi a livello europeo è rilevata dall'ECDC che ha creato un network di sorveglianza (ESAC-Net) basato su un database relativo al consumo di antibiotici, sul territorio e in ambiente ospedaliero, nei paesi membri della comunità europea. Il raggruppamento dei farmaci antimicrobici segue la classificazione per ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) suggerita dal WHO¹⁷.

I dati più recenti sui consumi ospedalieri, consultabili su ESAC-NET, sono relativi all'anno 2013. In quest'anno il consumo di antibiotici per uso sistemico negli ospedali italiani risulta pari a 2,24 DDD per 1.000 abitanti per giorno; il consumo di antibiotici per uso sistemico a livello europeo varia tra 1 DDD per 1.000 abitanti per giorno in Olanda e 2,8 in Finlandia¹⁸.

Nella **figura 2.1** sono riportati i valori e le percentuali relativi all'Italia sui consumi di antibatterici per uso sistemico suddivisi per classe di appartenenza: il consumo maggiore è rappresentato dalle penicilline (40,1%) seguite da altri beta-lattamici (19,7%) e chinolonici (19,4%)¹⁸.

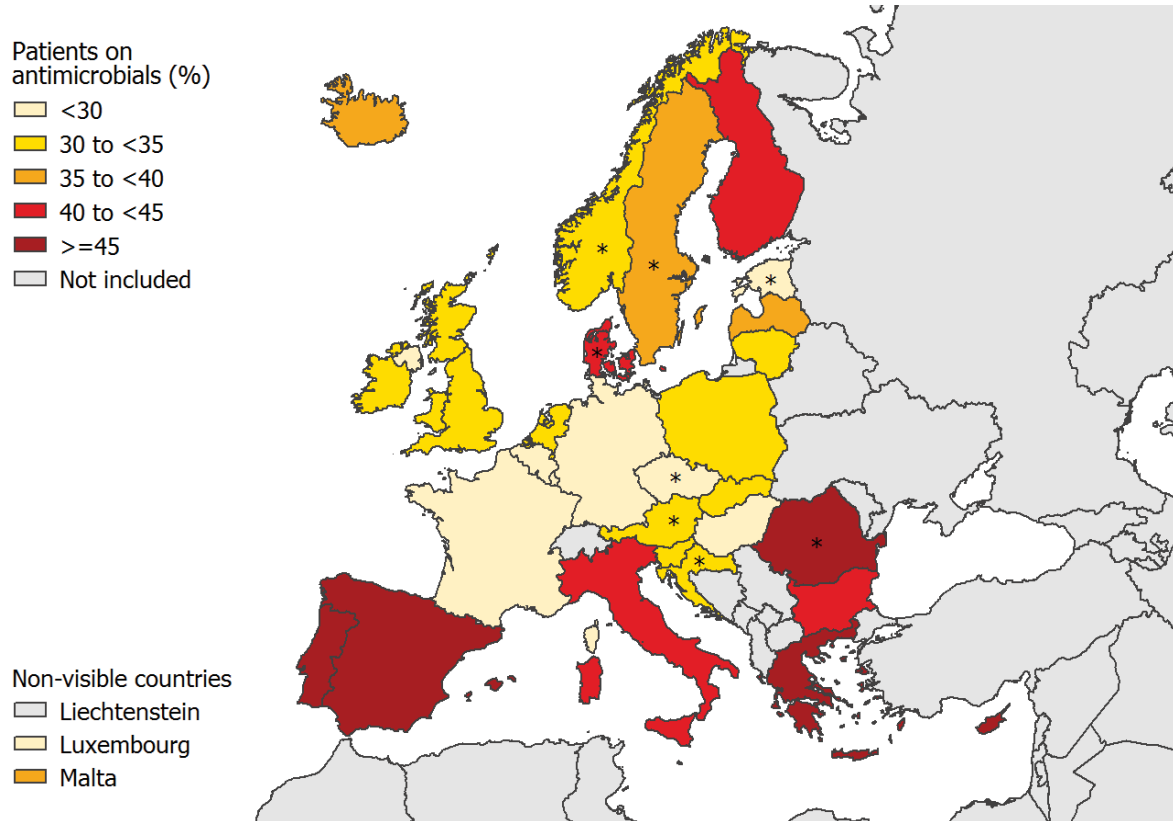
Figura 2.1 - Distribuzione percentuale per sottoclassi degli antimicrobici per uso sistemico utilizzati negli ospedali italiani. Anno 2013.



Un'altra fonte dati sono le indagini di prevalenza puntuale sulle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) e sull'utilizzo di antibiotici negli ospedali per acuti (**Tabella 2.1**). L'ultima indagine a livello europeo è stata condotta nel 2011-2012 in 29 paesi

dell'Unione europea e dell'Area economica europea dall'ECDC¹⁹ (Figura 2.2).

Figura 2.2 - Prevalenza di utilizzo di antibiotici (percentuale di pazienti in terapia antibiotica) in ospedali per acuti. Indagine ECDC di Prevalenza puntuale 2011-2012.



I risultati a livello europeo mostrano che il 35% dei ricoverati aveva in terapia almeno un farmaco antibiotico¹⁹. Il motivo della prescrizione era nel 68,4% dei casi il trattamento di un'infezione: comunitaria nel 47,6% e ospedaliera nel 19,1%. La prescrizione per profilassi chirurgica era il 16,3% e nel 60% durava più di un giorno. Il 92,5% dei farmaci antimicrobici utilizzati erano per uso sistemico e di questi le penicilline (31,1%) e altri beta-lattamici (28,2%) erano i più comuni. L'antibiotico più prescritto è risultato l'Amoxicillina associata a enzimi inibitori, che rappresentava l'11% di tutti gli antibiotici usati ed era utilizzato nel 79,2% degli ospedali dello studio; la Ciprofloxacina rappresentava il 6% del totale degli antibiotici usati e veniva impiegata nell'84,3% degli ospedali. Nella profilassi chirurgica, l'uso maggiore era di cefalosporine di prima e seconda generazione, aminoglicosidi e derivati dell'imidazolo. La più alta prevalenza di utilizzo degli antibiotici si registrava nelle unità di Terapia intensiva (56,5%)¹⁹.

L'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ASSR) dell'Emilia-Romagna è stata capofila di un progetto che ha elaborato i dati relativi ai 49 centri italiani che avevano partecipato allo studio europeo. I pazienti coinvolti sono stati 14.784, la maggior parte appartenenti alla fascia di età anziana. La prevalenza di trattamento antibiotico è risultata del 44%, valore superiore a quello europeo²⁰. L'utilizzo di antibiotici era motivato dal trattamento

di un'infezione nel 53,3% dei casi, da profilassi medica nel 23,8% (11% valore europeo) e chirurgica nel 18,9% (16% valore europeo). La profilassi chirurgica aveva, nella maggioranza dei casi, durata superiore a 1 giorno. L'indicazione all'utilizzo di antibiotici per profilassi si riscontrava principalmente nei reparti di Chirurgia, Ginecologia/Ostetricia e Terapia intensiva²⁰. I gruppi di antibiotici più utilizzati sono risultati i fluorochinoloni, seguiti da cefalosporine di III generazione e associazioni di penicilline con inibitori delle beta-lattamasi; le singole molecole più frequenti erano Ceftriaxone, Levofloxacin, Amoxicillina con inibitore. In profilassi chirurgica le molecole più utilizzate sono risultate cefalosporine di I, II e III generazione (Cefazolina 27,1% e Ceftriaxone 12%).

In Toscana nel 2012 è stata condotta un'indagine di prevalenza puntuale delle infezioni correlate all'assistenza che ha coinvolto 43 ospedali per acuti pubblici e privati accreditati utilizzando il medesimo protocollo di studio sviluppato dall'ECDC²¹. I risultati indicano una prevalenza di utilizzo di antibiotici pari al 47%, con maggior utilizzo nei reparti di Terapia intensiva, Geriatria e Chirurgia²¹.

Per quanto riguarda il motivo della prescrizione antibiotica, il 51,1% è associato a profilassi e il 48,8% è dovuto al trattamento di un'infezione. La profilassi antimicrobica chirurgica rappresenta il 26,1% delle prescrizioni antimicrobiche e nella maggior parte dei casi ha una durata superiore a 1 giorno, i farmaci più utilizzati a questo scopo sono le cefalosporine di prima generazione e le penicilline. In generale la classe più prescritta è quella delle cefalosporine generazione, seguite da penicilline e chinoloni, i principi attivi più impiegati sono: Ceftriaxone, Levofloxacin e Cefazolina.

Tabella 2.1 - Risultati di studi di prevalenza puntuale di utilizzo di antibiotici¹⁹⁻²¹.

	Prevalenza generale	Tre classi più utilizzate	Tre molecole più utilizzate
Europa	35%	1° Penicilline 2° Altri beta-lattamici (cefalosporine) 3° Chinoloni	1° Amoxicillina 2° Ciprofloxacina 3° Ceftriaxone
Italia	44%	1° Chinoloni 2° Cefalosporine di III generazione 3° Penicilline	1° Ceftriaxone 2° Levofloxacin 3° Amoxicillina
Toscana	47%	1° Cefalosporine di III generazione 2° Penicilline 3° Chinoloni	1° Ceftriaxone 2° Levofloxacin 3° Cefazolina

I dati sui consumi di antibiotici, pubblicati nel Rapporto 2013 della Regione Campania, provenienti da un'indagine di prevalenza puntuale con protocollo ECDC sull'utilizzo di antimicrobici in 37 ospedali, mostravano che la classe antibiotica più utilizzata era quella delle cefalosporine di III generazione, seguite da penicilline con inibitori delle beta-lattamasi e fluorochinoloni²², analogamente allo studio toscano (**Tabella 2.1**).

A livello nazionale, la principale fonte dati è l'AIFA, che pubblica annualmente il Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci²³. Come negli anni precedenti, anche nel 2014, i farmaci antimicrobici per uso sistemico rappresentano la 5° categoria in termini di spesa farmaceutica complessiva (2.697 milioni di euro) e l'11° in termini di consumi (37,7 DDD ogni 1.000 abitanti/*die*); se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, il 58,3% è relativo all'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche (1.573 milioni di euro), il 32,9% è a carico del SSN in regime convenzionale (887 milioni di euro) e il residuale 8,8% corrisponde alla spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino (191 milioni di euro). La spesa *pro capite* totale per farmaci antimicrobici generali per uso sistemico è pari a 44,4 euro.

Nell'ultimo anno gli antimicrobici per uso sistemico, erogati dalle strutture sanitarie pubbliche, risultano al 2° posto tra i farmaci in termini di spesa *pro capite* sostenuta dal SSN. Tale valore si è ridotto dell'1,8% rispetto al 2013, ma a fronte di questa riduzione di spesa, è stato registrato un incremento dei consumi dell'8,2%²³.

Tra le prime 30 molecole per spesa, nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera, troviamo la Teicoplanina (15° posto), l'Amfotericina B (19° posto), la Tigeciclina (22° posto) e la Daptomicina (25° posto). I dati relativi alla Toscana mostrano che il consumo delle strutture sanitarie pubbliche di antimicrobici ad uso sistemico è di 8 DDD/1.000 abitanti/*die*, valore maggiore rispetto a quello italiano di 6,9 DDD/1.000 abitanti/*die*²³.

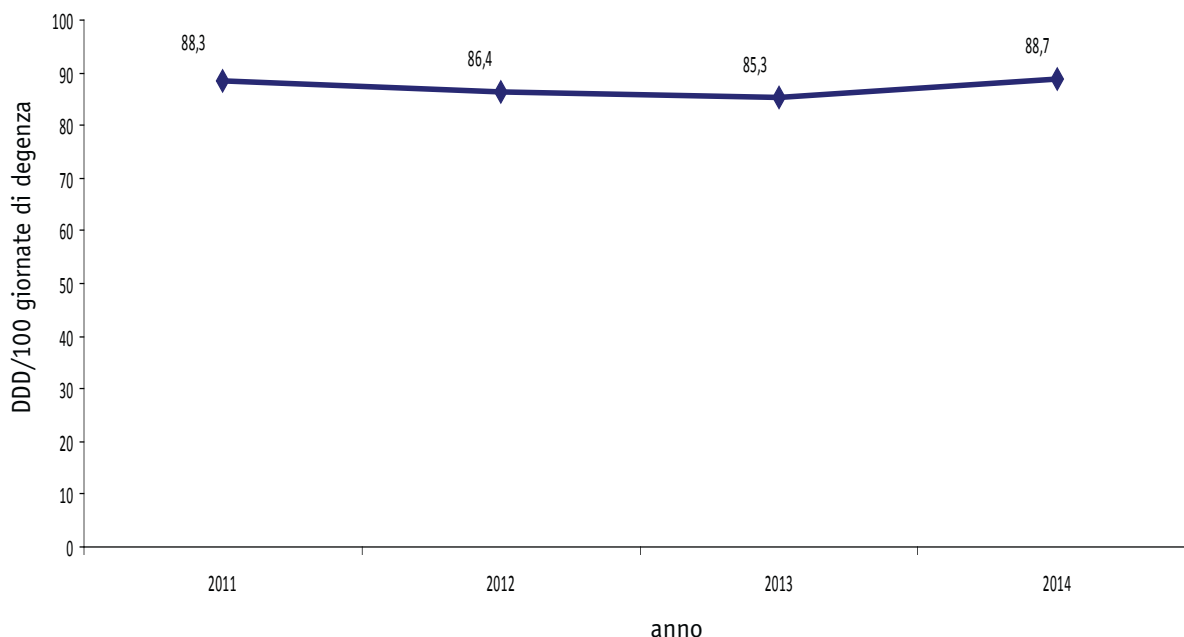
2.1.1 Il consumo in Toscana

Di seguito si riporta l'analisi effettuata sul consumo di antibiotici negli ospedali in regime ordinario. I dati sono stati estratti dal flusso FES (Farmaci erogati direttamente dalle strutture) e sono relativi al consumo di antibiotici per uso sistemico totale e per le principali classi di molecole del periodo 2011-2014^c.

In **figura 2.3** si riporta l'andamento dal 2012 al 2014 del consumo di antibiotici negli ospedali toscani in regime ordinario, che mostra un consumo costante negli anni. Tra 2013 e 2014 rileviamo un lieve incremento +4,3% che concorda con il monitoraggio AIFA sui consumi ospedalieri (+8,2%) seppure in maniera notevolmente inferiore.

^c Vedi allegato II - Metodi di analisi del consumo di antibiotici.

Figura 2.3 - Consumo di antibiotici in ospedale per acuti in regime ordinario (DDD per 100 giornate di degenza), Regione Toscana, anni 2011-2014.



Nell'ultimo anno di osservazione il dato di consumo mostra un valore pari a 88,7 DDD per 100 giornate di degenza o, se espresso come numero DDD su 1.000 abitanti/*die*, di 1,7 DDD. Il dato riferito alla nostra regione pubblicato da AIFA è di 8 DDD/1.000 abitanti/*die*, la grande differenza si ritiene imputabile al fatto che AIFA registra i farmaci acquistati e non i farmaci distribuiti dalle farmacie ospedaliere.

Il valore di 88,7 risulta inferiore a quello riscontrato in altre regioni d'Italia come l'Emilia-Romagna che riporta come ultimo dato disponibile²⁴ (2013) un valore di 93,11 DDD per 100 giornate di degenza.

I dati della nostra indagine sono stati quindi messi in relazione con quelli europei⁶ (**Tabella 2.2**).

Tabella 2.2 - Consumo di antibiotici in ospedale in DDD per 1.000 abitanti e per giorno, anno 2012 Report ECDC, anno 2014 Toscana (J01 consumo antibiotici per uso sistemico; J01C consumo beta-lattamici, penicilline; J01D consumo di altri beta-lattamici; J01F consumo di macrolidi, lincosamidi e streptogramine; J01M consumo di chinoloni).

Paese	J01	J01C	J01D	J01F	J01M
Belgio	1,71	0,87	0,35	0,08	0,21
Bulgaria	1,4	0,18	0,81	0,12	0,14
Croazia	1,98	0,65	0,57	0,16	0,22
Danimarca	1,78	0,88	0,31	0,09	0,21
Estonia	2,09	0,65	0,54	0,22	0,31
Finlandia	2,79	0,53	0,93	0,15	0,3
Francia	2,12	1,23	0,29	0,11	0,27
Grecia	2,05	0,57	0,57	0,17	0,26
Irlanda	1,76	0,87	0,16	0,26	0,13
Italia	2,46	0,88	0,44	0,20	0,44
Toscana 2014	1,74	0,52	0,49	0,16	0,34
Lettonia	2,27	0,62	0,65	0,15	0,34
Lituania	2,39	0,95	0,57	0,06	0,37
Lussemburgo	2	0,71	0,66	0,16	0,26
Malta	1,44	0,47	0,26	0,21	0,23
Olanda	0,96	0,43	0,18	0,07	0,12
Norvegia	1,44	0,66	0,33	0,08	0,09
Portogallo	1,46	0,51	0,44	0,16	0,09
Slovacchia	2,02	0,81	0,53	0,1	0,29
Slovenia	1,56	0,67	0,33	0,12	0,23
Svezia	1,65	0,84	0,19	0,06	0,16
EU/EEA media (pesata sulla popolazione)	2,01	0,87	0,39	0,14	0,28

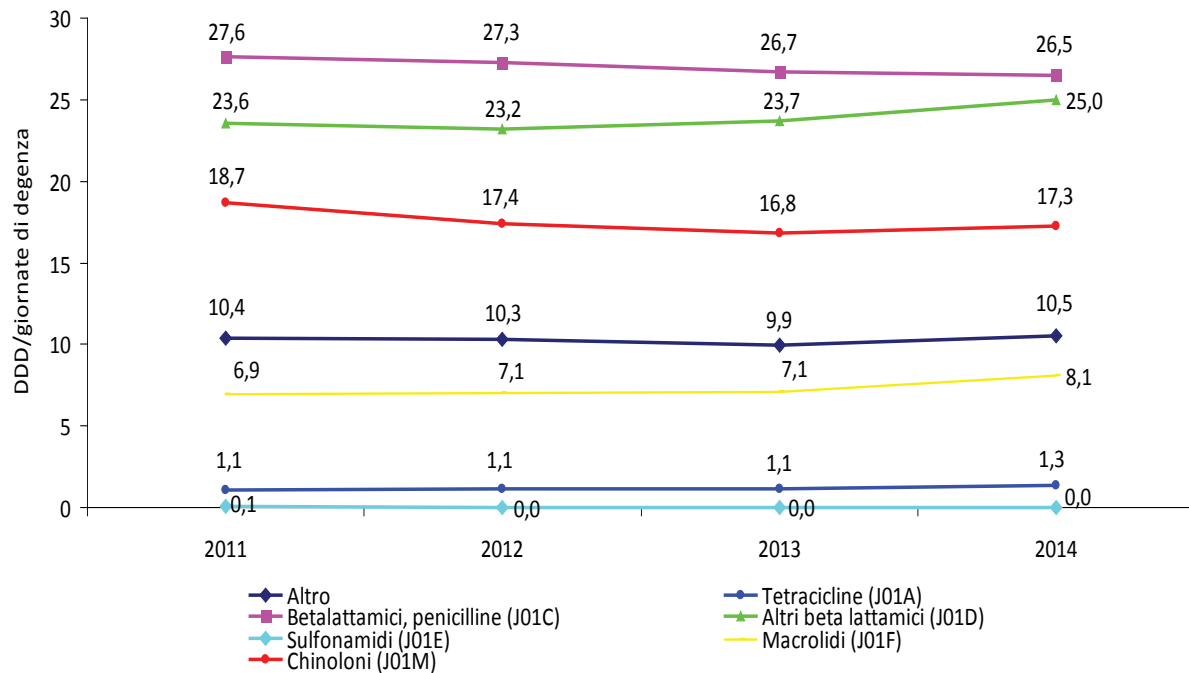
Si osserva che negli ospedali toscani nel 2014, il valore più alto nei consumi è dato dal gruppo J01C, penicilline e altri beta-lattamici. Tale valore è comunque inferiore a quello italiano del 2013 e a quello di molti paesi europei per lo stesso anno. Al 2° posto per utilizzo troviamo il gruppo J01D, altri beta-lattamici, che comprende anche le cefalosporine di III e IV generazione. Questo dato deve essere un campanello d'allarme soprattutto se consideriamo che a questo gruppo appartiene anche la classe degli carbapenemici fortemente correlata con le antibiotico-resistenze.

Per gli altri gruppi, i consumi appaiono in linea con la media italiana, in alcuni casi al di sopra dei valori riportati da altri paesi caratterizzati da una minor frequenza di microrganismi antibiotico-resistenti.

Analizzando quindi i dati toscani per classi di molecole, si osservano anche in questo caso dei valori costanti nel tempo in tutti i gruppi. Si rileva una prevalenza di consumo delle associazioni di penicilline e inibitori di beta-lattamasi (26,5 DDD per 100 giornate

di degenza nel 2014) seguite da altri beta-lattamici (25 DDD per 100 giornate di degenza) e da chinoloni (17,3 DDD per 100 giornate di degenza) (Figura 2.4).

Figura 2.4 - Consumi di antibiotici per 100 giornate di degenza negli ospedali toscani per classe ATC di appartenenza. Anni 2011-2014.



Il consumo di penicilline associate a inibitori di beta-lattamasi risulta inferiore a quello riportato dall'Emilia-Romagna per il 2013, mentre sono simili i valori di consumo dei fluorochinoloni²⁴.

In Toscana tra 2013 e 2014 si nota un lieve incremento nei consumi degli altri beta-lattamici (+1,3). Per questo motivo, abbiamo voluto approfondire i consumi per le sotto-classi J01DD (cefalosporine di III generazione) e J01DH (carbapenemi). Nell'ultimo anno di osservazione, il consumo di J01DD è pari a 0,3 DDD/1.000 abitanti al giorno e 14,4 DDD per 100 giornate di degenza. Tale dato è superiore allo stesso consumo registrato dalla regione Emilia-Romagna nel 2013 (10,7 DDD/giornate di degenza per 100)²⁴ ed in linea con la media italiana (0,27 DDD/1.000 abitanti al giorno)¹⁸.

Il consumo di carbapenemi, utilizzati esclusivamente in ambiente ospedaliero per infezioni gravi e su indicazione specifica di sensibilità all'antibiogramma, è di 0,11 DDD/1.000 abitanti per giorno e 5,5 DDD/giornate di degenza per 100. Il dato dell'Emilia-Romagna relativo al 2013 indica un consumo pari a 3,6 DDD/giornate di degenza per 100, mentre la media italiana è di 0,076^{18,24}.

Valutando i dati riguardanti le singole strutture sanitarie pubbliche della Toscana, questi mostrano un'ampia variabilità di consumo rispetto alla media regionale, pari

a 88,7 DDD/giornate di degenza per 100 (**Figura 2.5**). L'alta variabilità di utilizzo registrata negli ospedali Toscani può essere spiegata sia dalla diversità di attività, sia dalla prevalenza della modalità di ricovero delle singole strutture che dalla grandezza dell'ospedale. Sicuramente è un dato che deve essere maggiormente analizzato e oggetto di audit da parte delle singole strutture per valutare le criticità di ogni realtà e le aree di miglioramento sull'appropriatezza prescrittiva in ospedale.

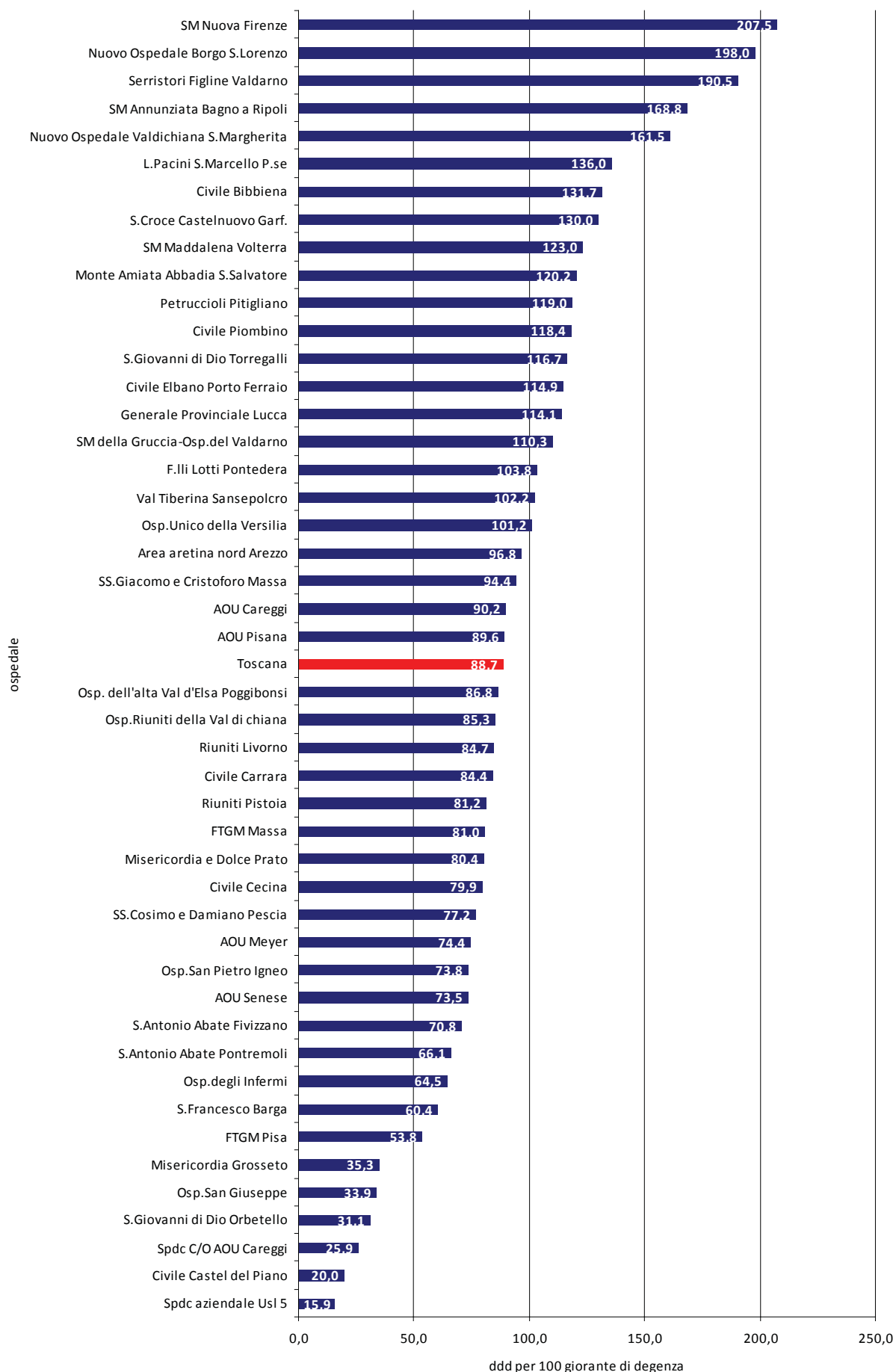
I dati di consumo delle strutture ospedaliere sono stati quindi accorpati per ASL di appartenenza. (**Tabella 2.3**). L'indice di variabilità interquantilica mostra la grande variabilità tra strutture e aziende nei consumi di antibiotici. In particolar modo il gruppo ATC in cui si rileva una maggiore variabilità è quella J01C penicilline e beta-lattamici con un indice IQR di 8,8.

Tabella 2.3 - Consumo di antibiotici in ospedale in regime ordinario per 100 giornate di degenza per classi di antibiotico (J01 consumo antibiotici per uso sistemico; J01C consumo beta-lattamici, penicilline; J01D consumo di altri beta-lattamici; J01DD consumo di cefalosporine di III generazione; J01DH consumo di carbapenemici; J01F consumo di macrolidi, lincosamidi e streptogramine; J01M consumo di chinoloni) e per ASL Toscana 2014.

ASL	DDD per 100 giornate di degenza						
	J01	J01C	J01D	J01DD	J01DH	J01F	J01M
101 Massa	77,0	16,7	22,5	13,1	6,5	10,1	17,3
102 Lucca	86,8	24,2	30,1	17,8	6,1	7,2	16,1
103 Pistoia	79,7	17,5	24,8	14,7	5,7	6,8	21,0
104 Prato	77,3	23,9	21,6	17,0	5,9	10,2	12,4
105 Pisa	67,9	13,6	25,5	18,0	4,5	7,6	12,1
106 Livorno	89,7	29,2	28,2	13,0	2,0	7,4	17,1
107 Siena	76,5	21,1	25,0	16,2	10,7	6,2	15,8
108 Arezzo	87,5	26,3	24,1	15,9	1,7	7,4	20,8
109 Grosseto	32,5	13,2	6,8	2,0	6,9	2,4	5,1
110 Firenze	162,0	51,5	40,1	27,1	1,6	18,2	35,6
111 Empoli	48,3	13,0	15,6	9,1	14,0	4,2	8,0
112 Viareggio	87,8	25,5	22,1	13,2	2,4	9,5	19,0
901 AOU Pisana	89,6	29,7	22,6	9,6	1,8	6,3	14,4
902 AOU Senese	73,5	24,3	21,2	13,0	9,9	6,4	11,4
903 AOU Careggi	90,2	27,0	24,5	11,0	2,3	5,9	17,1
904 Meyer	74,4	26,0	21,0	12,4	4,7	6,1	4,2
907 FTGM Monasterio	70,5	20,9	18,2	5,8	7,7	5,3	10,8
IQR (scarto interquartile)	14,3	8,8	3,8	5,2	4,6	1,5	5,9
Toscana 2014	88,7	26,5	25	14,37	5,51	8,1	17,3

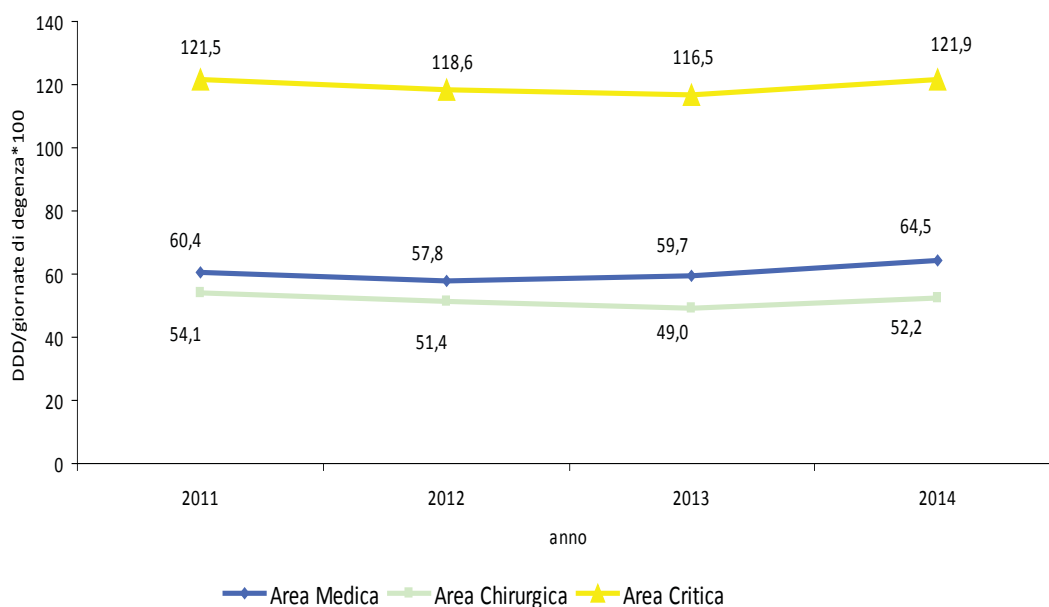
L'indagine ha quindi valutato la prevalenza di consumo nelle diverse aree di ricovero (area medica, chirurgica e critica) per le classi di molecole più utilizzate.

Figura 2.5 - Consumo di antibiotici (J01) in Toscana per struttura ospedaliera. Anno 2014.



I consumi registrati, come ci si può aspettare, sono notevolmente più alti nell'area critica rispetto all'area medica e chirurgica (**Figura 2.6**). Nell'ultimo anno di osservazione il 55,4% degli antibiotici consumati in ospedale era destinato a pazienti di area critica^d. In tutte le aree nell'ultimo anno si rileva un aumento, seppur modesto, nei consumi.

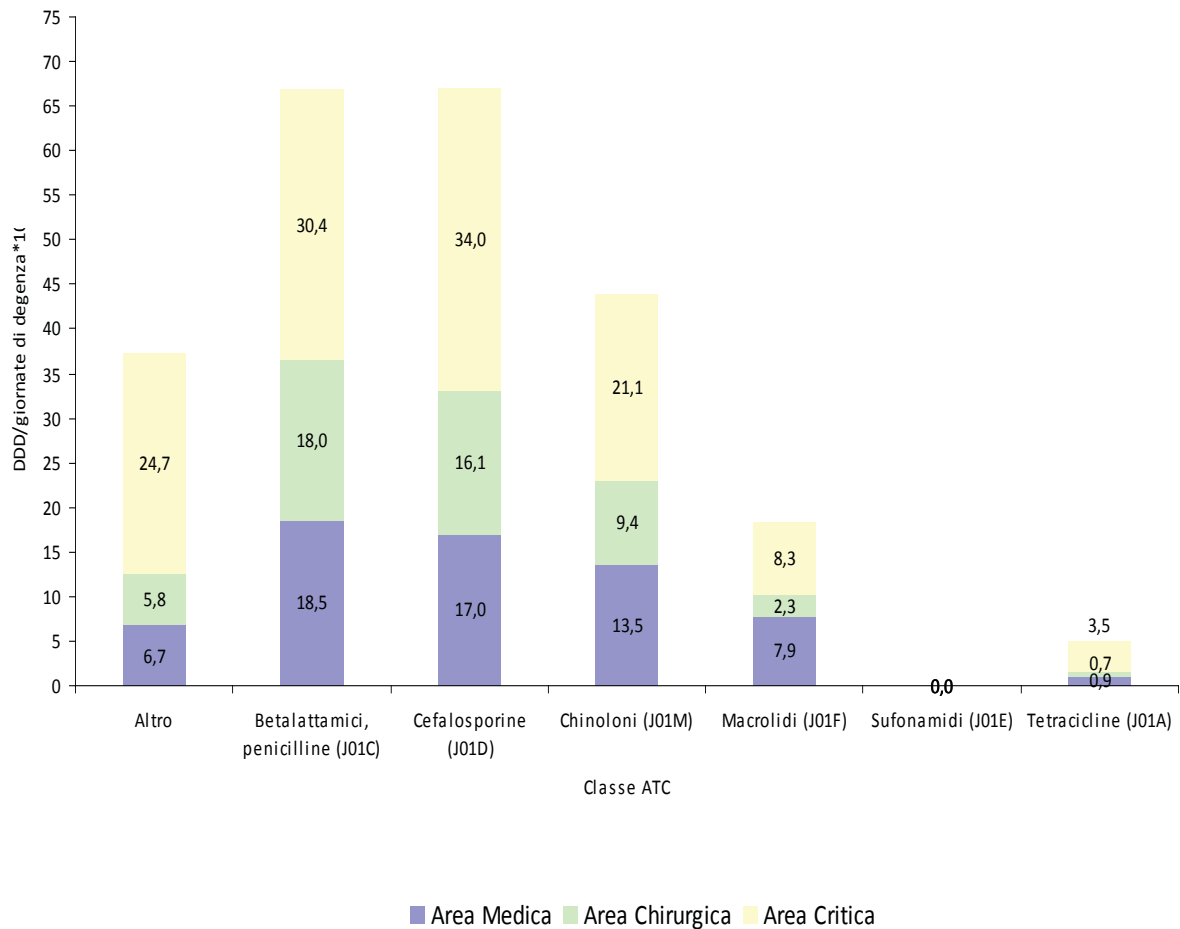
Figura - 2.6 Consumo di antibiotici in ospedale in regime ordinario negli ospedali toscani per area, anni 2011-2014.



Il maggior utilizzo in area critica concorda con i dati toscani dello studio di prevalenza puntuale²¹, che riportavano l'utilizzo di terapia antimicrobica nel 62,3% dei ricoverati in reparti di Terapia intensiva degli ospedali toscani e con quelli di altre regioni italiane (in Campania circa il 60% dei pazienti ricoverati in Terapia intensiva riceve terapia antibiotica²²), ed è in linea con i valori riportati dall'indagine di prevalenza puntuale italiana ed europea 2011-2012 che indicano, rispettivamente, una prevalenza di utilizzo di antibiotici in Terapia intensiva pari a 55,2%²⁰ e 56,5%¹⁹. Tutte le singole classi di antibiotici analizzate presentano la maggiore frequenza di utilizzo in area critica (**Figura 2.7**). L'elevato consumo di cefalosporine è associabile all'elevata incidenza di microrganismi multiresistenti che si trovano in questo contesto. Area medica e chirurgica hanno valori pressoché simili per quanto riguarda penicilline e beta-lattamici (J01C) e cefalosporine (J01D), mentre l'area medica risulta avere, come ci si può aspettare, rispetto a quella chirurgica, un consumo notevolmente più alto di fluorchinolonici e macrolidi.

^d Vedi allegato II - Metodi di analisi del consumo di antibiotici.

Figura 2.7 - Consumo di antibiotici in ospedale in regime ordinario negli ospedali toscani per area e per classe ATC, anno 2014.



2.1.2 La variabilità dei consumi per Area Vasta di ricovero

Il consumo totale di antibiotici, e di alcune classi, è stato analizzato osservando la variabilità nelle aree vaste toscane, confrontando i risultati ottenuti con i consumi italiani ed europei (**Figure 2.8- 2.12**).

Il consumo complessivo è ovunque inferiore alla media italiana ed anche a quella europea. Le strutture dell'area vasta centro nel complesso presentano valori elevati di consumo di carbapenemi e chinoloni. Nell'area vasta nord-ovest i consumi di cefalosporine di III generazione, carbapenemi e chinoloni mostrano valori tra i più alti in Europa. Infine l'area vasta sud-est presenta consumi spesso inferiori al dato italiano.

Figura 2.8 - Distribuzione percentuale del consumo (DDD/1.000 abitanti/die) di antibiotici per uso sistemico (J01) per Area Vasta di residenza (Toscana 2014) e paesi europei (2013) - Valore medio regionale: 1,74; valore medio italiano: 2,5; valore medio europeo: 2.

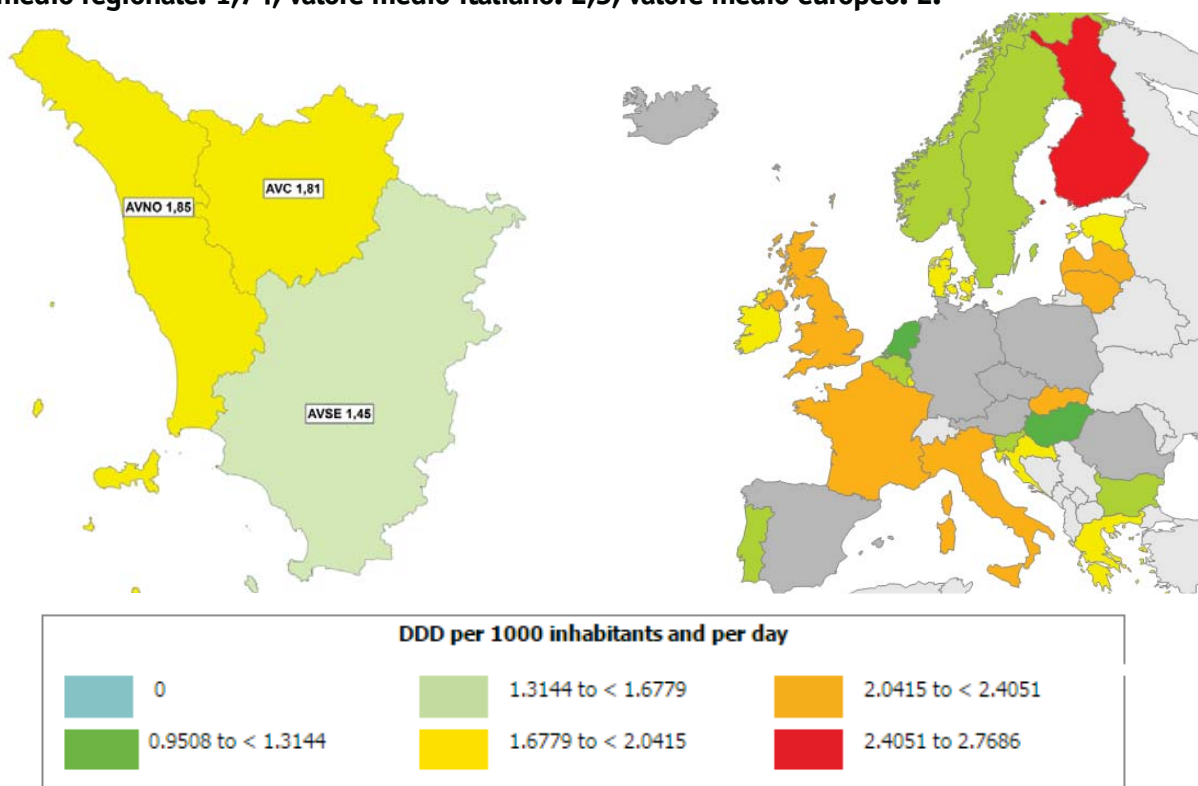


Figura 2.9 - Distribuzione percentuale del consumo (DDD/1.000 abitanti/die) di beta-lattamici, penicilline (J01C) per Area Vasta di residenza (Toscana 2014) e paesi europei (2013) - Valore medio regionale: 0,5; valore medio italiano: 0,9; valore medio europeo: 0,9.

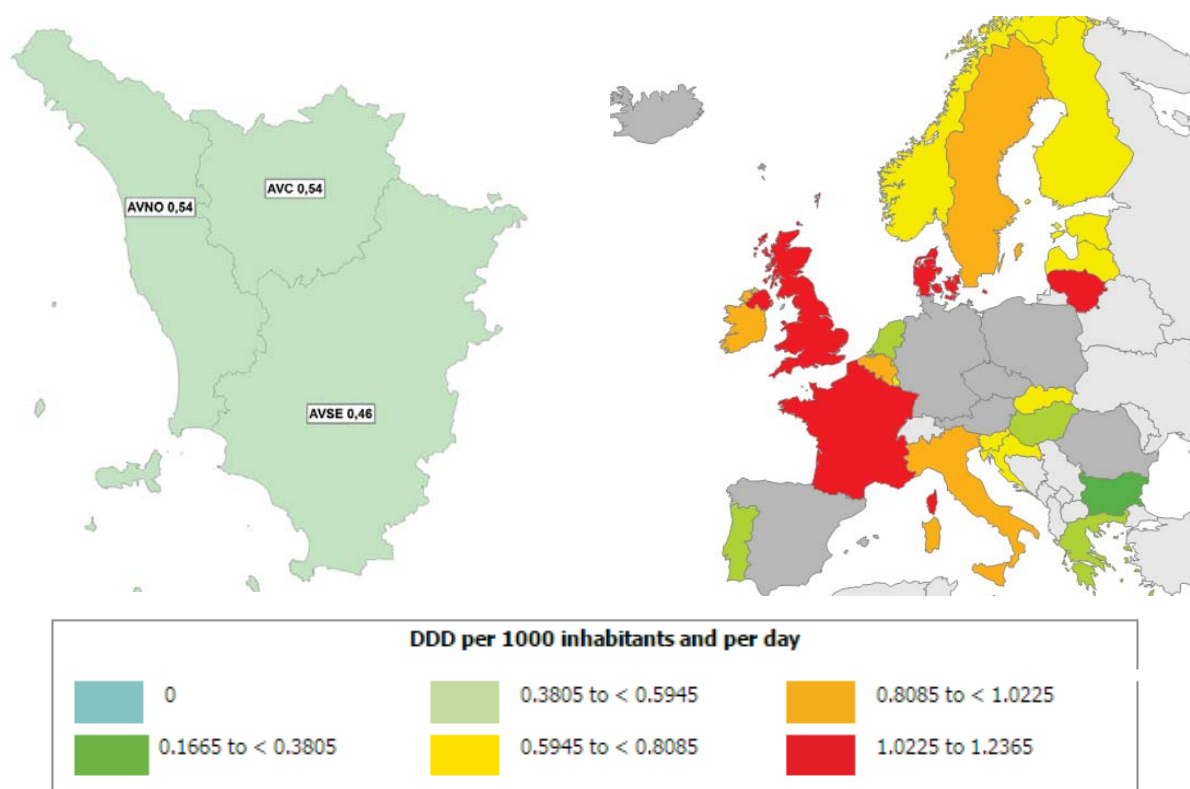


Figura 2.10 - Distribuzione percentuale del consumo (DDD/1.000 abitanti/die) di cefalosporine di III generazione (J01DD) per Area Vasta di residenza (Toscana 2014) e paesi europei (2013) - Valore medio regionale: 0,3; valore medio italiano: 0,3.

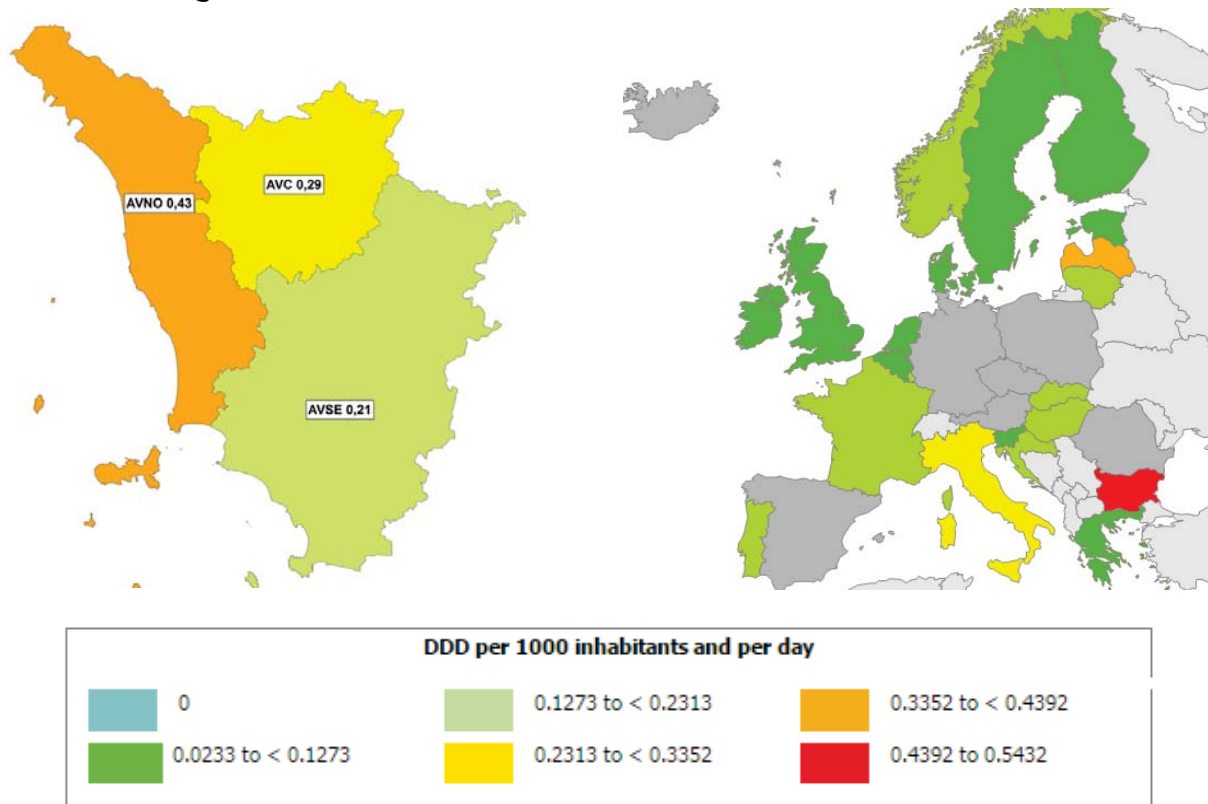


Figura 2.11 - Distribuzione percentuale del consumo (DDD/1.000 abitanti/die) di carbapenemi (J01DH) per Area Vasta di residenza (Toscana 2014) e paesi europei (2013) - Valore medio regionale: 0,1; valore medio italiano: 0,1.

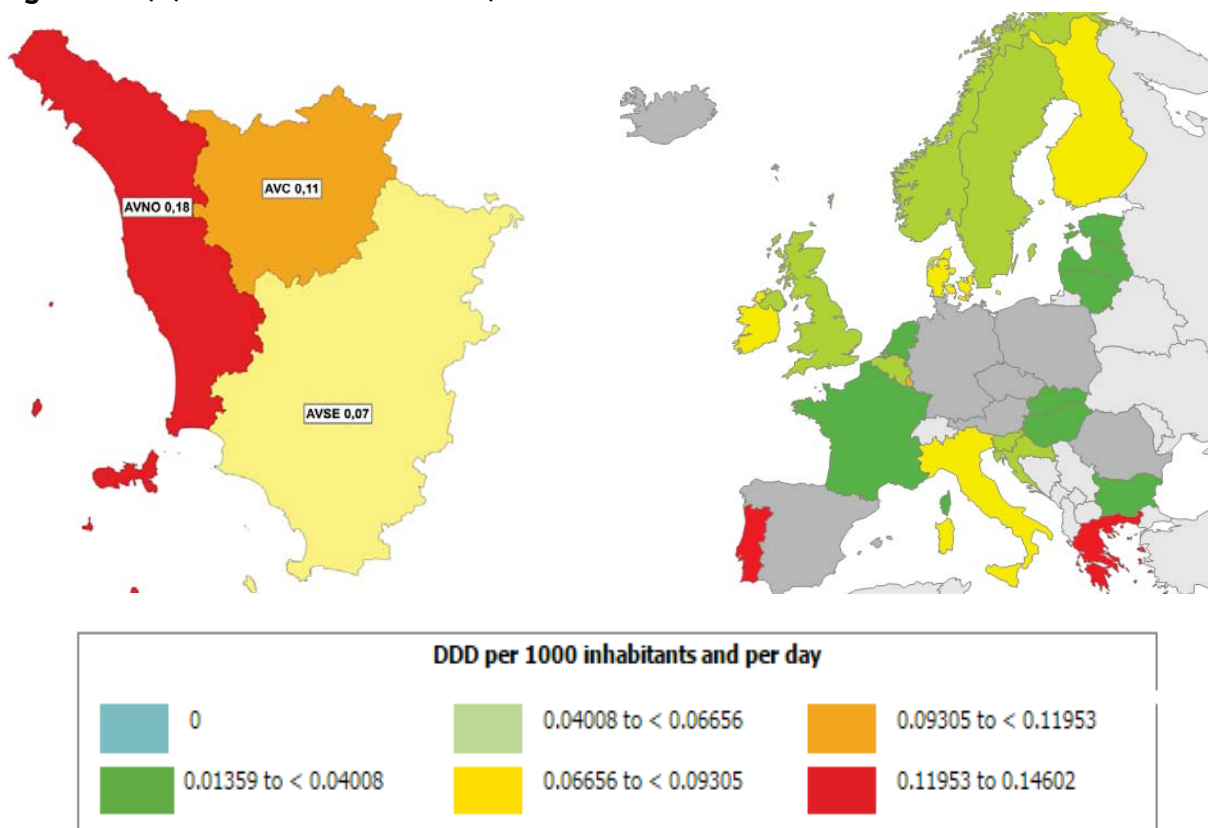
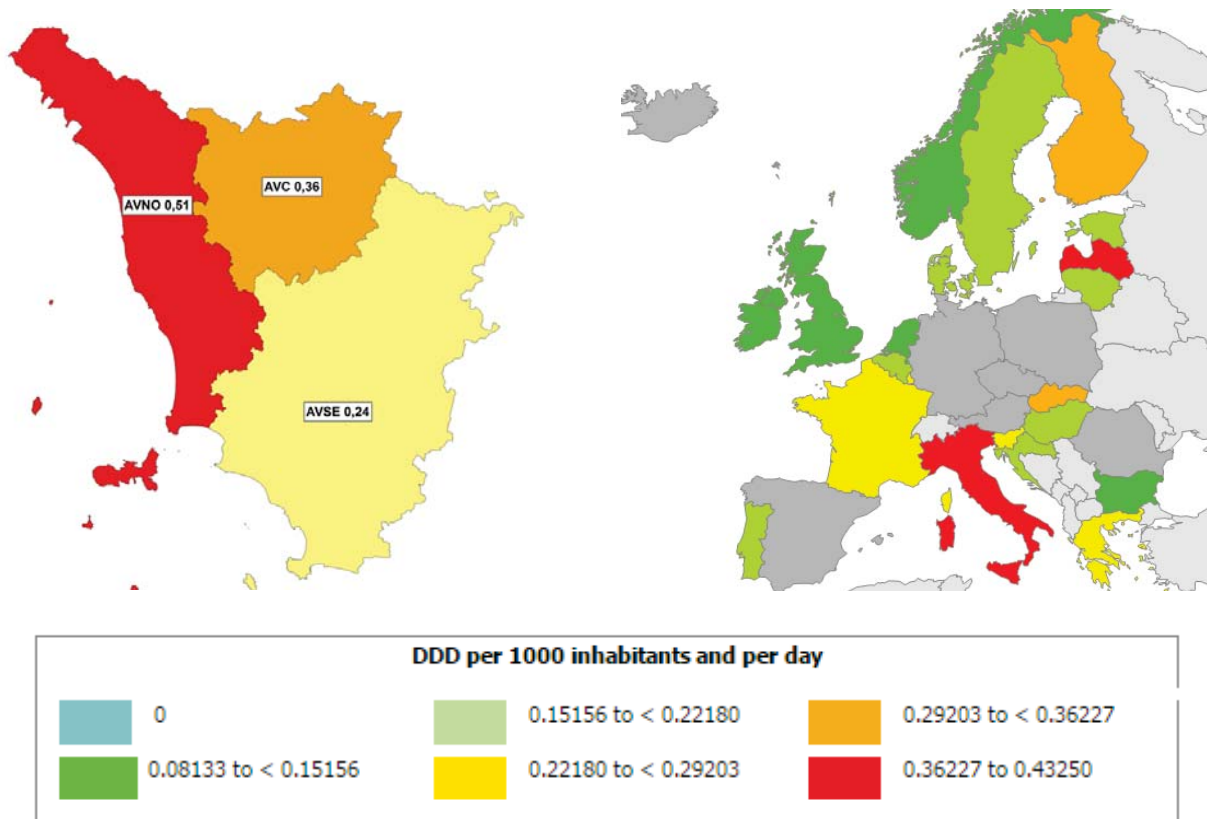


Figura 2.12 - Distribuzione percentuale del consumo (DDD/1.000 abitanti/die) di chinoloni (J01M) per Area Vasta di residenza (Toscana 2014) e paesi europei (2013) - Valore medio regionale: 0,3; valore medio italiano: 0,4; valore medio europeo: 0,3.

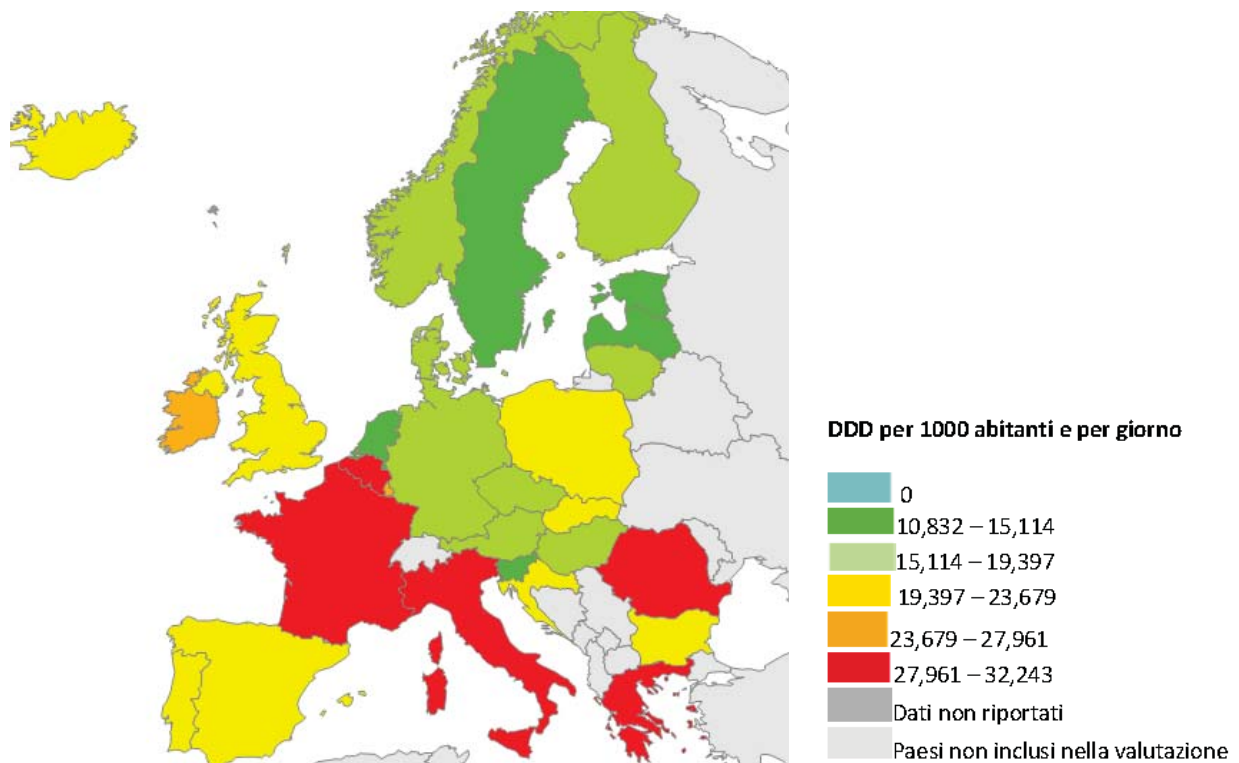


2.2 Il consumo sul territorio

Come per i consumi di antibiotici a livello ospedaliero anche per il consumo sul territorio la fonte dati a livello europeo è data dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) con il suo network di sorveglianza ESAC-Net.

I dati di ESAC-NET, riferiti al 2013, a livello territoriale presentavano un'elevata variabilità in base ai vari paesi valutati: da 10,8 DDD per 1.000 abitanti al giorno in Olanda a 32,2 in Grecia¹⁸. Tali differenze riflettono differenti politiche dei paesi ma sono anche associate a determinanti culturali; è possibile riscontrare la presenza di un gradiente tra stati dell'Europa settentrionale, caratterizzati dal più basso consumo, e quelli dell'Europa meridionale, come Grecia o Romania, con consumo più alto (Figura 2.13).

Figura 2.13 - Consumo di antibiotici a uso sistemico (J01) sul territorio in Europa (dati ESAC, anno 2013).



In Italia, il consumo territoriale di antibiotici (28,6 DDD per 1.000 abitanti per giorno) è tra i più elevati in Europa, e tale valore non ha presentato importanti variazioni negli ultimi anni (**Figure 2.14 e 2.15**)¹⁸.

Figura 2.14 - Andamento del consumo territoriale di antibiotici ad uso sistemico (J01) in Italia (DDD/1.000 abitanti/die).

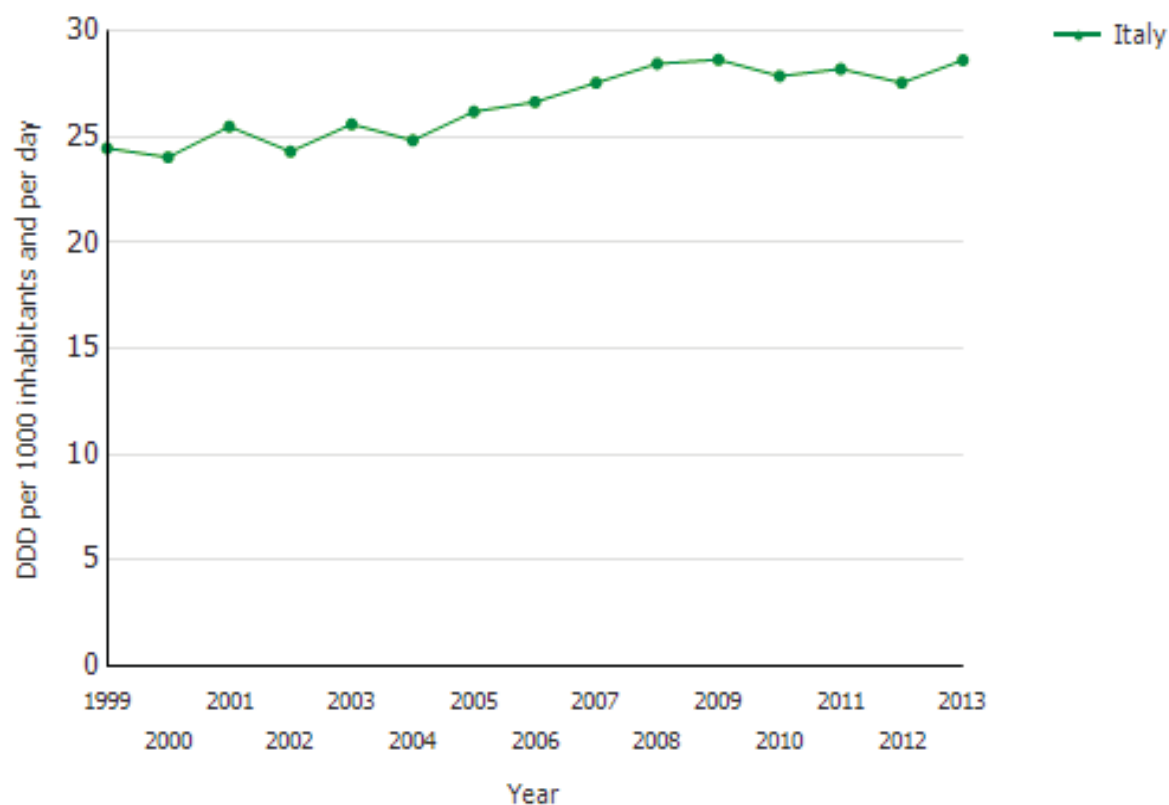
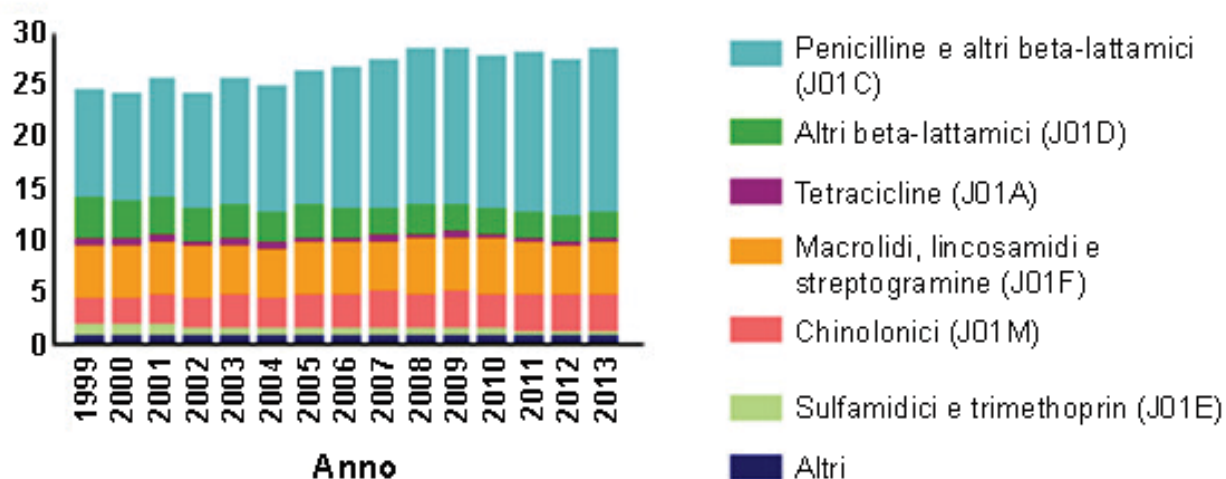


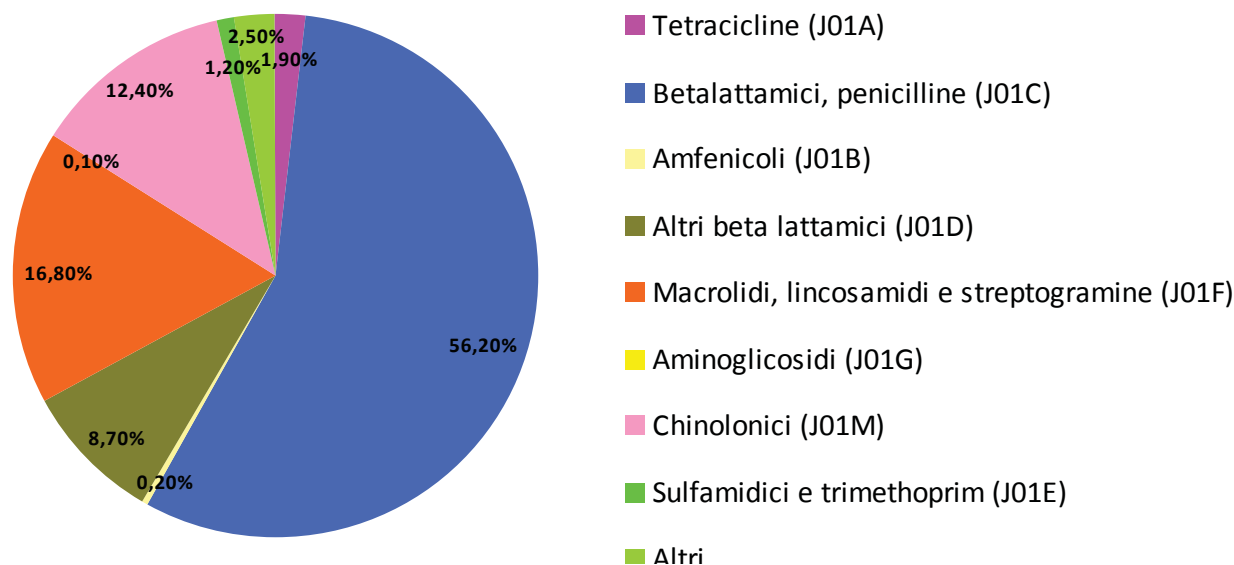
Figura 2.15 - Andamento del consumo territoriale di antibiotici ad uso sistemico in Italia per classi e anno (DDD/1.000 abitanti/die).



Considerando le varie classi di molecole, le penicilline (incluse le combinazioni con gli inibitori della beta-lattamasi e le penicilline ad ampio spettro) sono la classe maggiormente prescritta in tutti i paesi europei. Anche in Italia, le penicilline sono la classe di antibiotici più utilizzata sul territorio (56,2%), con 16,1 DDD per 1.000 abitanti per giorno, seguiti da macrolidi (16,8%) e chinolonici (12,4%)

come evidenziato in **Figura 2.16**¹⁸.

Figura 2.16 - Distribuzione del consumo di antibiotici per uso sistemico in Italia in comunità 2013.



Il rapporto AIFA 2014 sull'utilizzo dei farmaci in Italia indica che, per i farmaci dispensati attraverso le farmacie territoriali (destinati all'acquisto privato e all'assistenza territoriale pubblica), l'Italia è al 6° posto tra i paesi europei per la maggior spesa per antimicrobici²³. L'analisi del profilo di farmaco-utilizzazione per fasce di età e sesso conferma un maggior consumo di antimicrobici nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi 4 anni di vita (41% della popolazione in questa fascia di età) e dopo i 55 anni (dal 35% al 46% della popolazione in funzione della classe di età); si riscontra un utilizzo di antimicrobici maggiore nelle donne²³.

2.2.1 Il consumo in Toscana

Il consumo di antibiotici sul territorio in Toscana, è stato valutato utilizzando gli indicatori di qualità di consumo proposti dalla *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC)¹⁶ per descrivere l'utilizzo di antimicrobici in ambito extraospedaliero. Tali indicatori sono utili a organismi di controllo per monitorare l'utilizzo di antimicrobici sul territorio e per confrontare i livelli ottenuti con quelli di altri paesi europei.

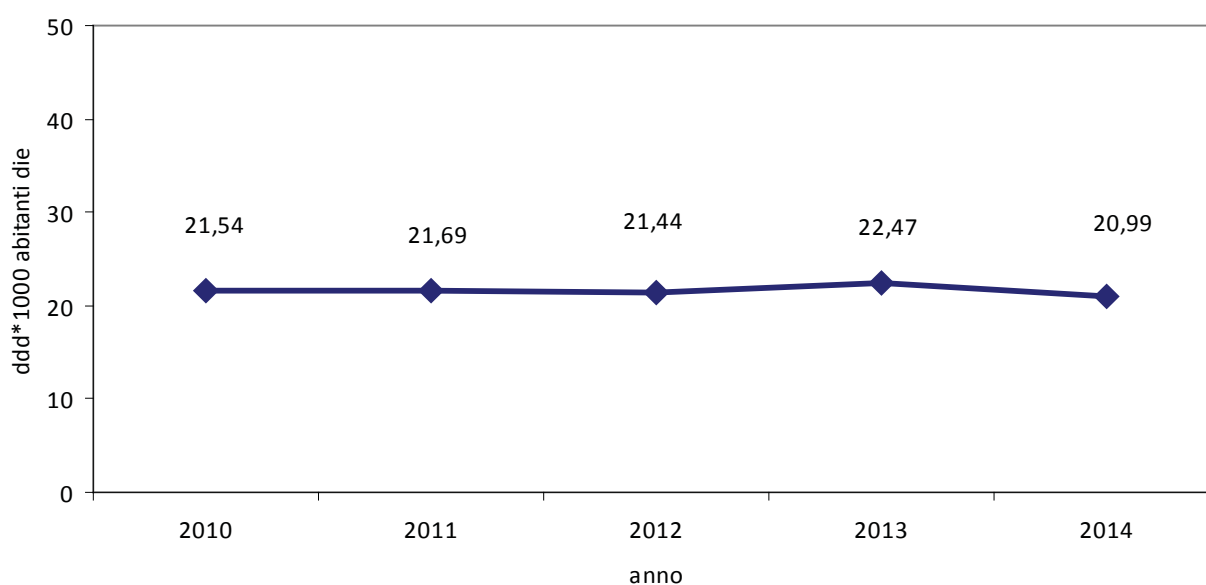
I dati sono stati estratti attraverso il flusso toscano FED (Farmaci Erogati Direttamente) e SPF (Schede di Prescrizione Farmaceutica) e si riferiscono al consumo di antibiotici per uso sistemico totale e per le principali classi di molecole sul territorio toscano per il periodo 2010-2014^e.

^e Vedi allegato II - Metodi di analisi del consumo di antibiotici.

Dal 2010 al 2014, si registra un andamento nel consumo territoriale di antibiotici per uso sistemico caratterizzato da valori pressoché stabili fino al 2012, un picco in positivo nel 2013 e un successivo calo nel 2014 (-6,6%), anno in cui si registra un consumo pari a 20,99 DDD per 1.000 abitanti per giorno (**Figura 2.17**).

Il consumo Toscano che abbiamo rilevato è inferiore rispetto al dato nazionale riportato da AIFA²³, pari a 22,6 DDD/1.000 abitanti/*die*, in linea con quello Toscano 20,3DDD/1.000 abitanti/*die* e superiore a quello dell'Emilia-Romagna dove si rileva un consumo pari a 18,1 DDD/1.000 abitanti/*die* per l'anno 2013²⁴. Nel monitoraggio AIFA, la diminuzione nei consumi al livello nazionale ha una variazione di -1,2%, valore notevolmente inferiore a quello Toscano.

Figura 2.17 - Consumo territoriale di antibiotici per uso sistemico (J01) in Toscana. Anni 2010-2014.



Per correlare la realtà toscana a quella italiana ed europea, i dati toscani sono stati messi a confronto con gli ultimi dati disponibili dal database di ESAC-net¹⁸, riferiti all'anno 2013 (**Tabella 2.4**) che indicano il consumo di antibiotici per uso sistemico nei paesi che fanno parte del network di ESAC.

Tabella 2.4 - Consumo territoriale di antibiotici in DDD per 1.000 abitanti e per giorno da ultimi dati disponibili da ESAC-Net (anno 2013) confrontati con dati toscani (anni 2010-2014). (J01 consumo di antibiotici ad uso sistemico; J01A consumo di tetracicline; J01C consumo di beta-lattamici, penicilline; J01D consumo di cefalosporine; J01F consumo di macrolidi, lincosamidi e streptogramine; J01M consumo di chinoloni).

Paese	J01	J01C	J01D	J01F	J01M
Austria	16,26	7,38	1,95	3,59	1,47
Belgio	29,64	16,91	1,53	3,38	2,63
Bulgaria	19,91	8,45	2,80	3,35	2,52
Croazia	21,10	11,27	2,99	2,80	1,47
Repubblica Ceca	19,00	8,10	1,76	3,74	0,88
Danimarca	16,40	10,56	0,03	1,84	0,52
Estonia	11,72	4,49	1,10	2,48	0,89
Finlandia	18,35	6,23	2,28	1,28	0,84
Francia	30,14	18,43	2,25	3,50	1,84
Germania	15,79	4,83	3,22	2,80	1,42
Grecia	32,02	12,56	7,38	7,18	2,06
Ungheria	13,84	6,30	1,76	2,41	1,99
Islanda	21,85	11,62	0,77	1,71	1,13
Irlanda	23,81	13,12	1,36	4,40	0,87
Italia	28,63	16,09	2,48	4,80	3,55
Toscana 2014	20,99	11,28	1,81	3,77	3,27
Toscana 2014 età adulta	20,79	10,67	1,67	3,78	3,71
Toscana 2014 età pediatrica	21,04	14,71	2,69	3,52	0,03
Toscana 2014 età prescolare	23,31	16,29	3,38	3,58	0,02
Lettonia	13,50	6,56	0,52	1,73	1,06
Lituania	18,54	10,64	1,22	2,38	0,96
Lussemburgo	27,67	13,77	3,80	3,95	2,65
Malta	23,81	9,49	5,52	3,96	2,93
Olanda	10,83	4,39	0,04	1,39	0,76
Norvegia	16,22	6,55	0,11	1,69	0,54
Polonia	23,31	9,36	2,47	3,84	1,16
Romania	29,77	16,83	4,53	2,59	3,29
Slovacchia	23,63	9,02	4,51	5,89	2,18
Slovenia	14,53	9,77	0,30	1,79	1,10
Spagna	24,20	15,36	1,84	2,24	2,81
Svezia	12,99	6,61	0,16	0,62	0,71
Regno Unito	21,46	10,16	0,37	3,44	0,40

I dati mostrano che la nostra regione utilizza un minor numero di antibiotici rispetto alla popolazione italiana: 20,99 DDD/1.000 abitanti/die vs 28,63 DDD/1.000 abitanti/die. La Toscana si colloca in una posizione intermedia rispetto agli altri paesi europei, lontana dai bassi consumi che caratterizzano i paesi del Nord Europa ma con consumi inferiori rispetto alla media europea di 22,4 DDD/1.000 abitanti/die²⁵.

Desti una certa preoccupazione, il consumo di antibiotici in Toscana nell'età prescolare che risulta essere per tutte le classi analizzate piuttosto alto. Anche in Emilia-Romagna la fascia di età in cui si riscontra un maggior consumo di antibiotici sul territorio è quella compresa tra 0-6 anni (28,6%)²⁴ e a livello nazionale il consumo di antimicrobici è maggiore nelle fasce di età

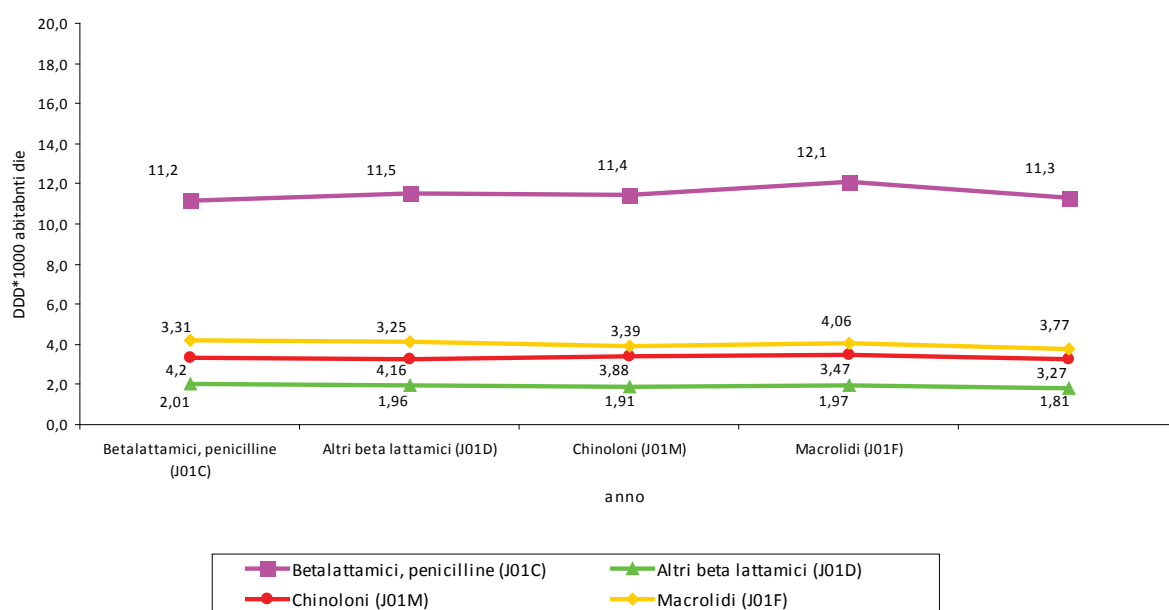
estreme, con un livello più elevato nei primi 4 anni di vita e dopo i 55 anni²³.

Nel grafico successivo (**Figura 2.18**) è riportato l'andamento dei consumi delle singole classi di antibiotici dal 2010 al 2014, in cui è possibile vedere come il consumo sia stabile nei 4 anni di osservazione. Il gruppo maggiormente utilizzato è J01C, penicilline e beta-lattamici, che presenta lo stesso tipo di andamento di quello osservato nei consumi totali (**Figura 2.17**). Si può ritenere quindi che il picco positivo del 2013 di consumo sia attribuibile a questa classe di antimicrobici. Le penicilline sono gli antibiotici più utilizzati sul territorio anche a livello nazionale (9 DDD/1.000 abitanti/*die* nel 2014)²³ e in altre regioni come l'Emilia-Romagna (7,3 DDD/1.000 abitanti/*die* nel 2013)²⁴.

Dati toscani, emiliani e italiani indicano i macrolidi (J01F) come seconda classe più consumata in ambito extra-ospedaliero (3,77 DDD/1.000 abitanti/*die* in Toscana, 3,3 DDD/100 abitanti/*die* in Emilia Romagna nel 2013 e 4 DDD/1.000 abitanti/*die* in Italia nel 2014)^{18,24}.

Sia in Toscana che a livello nazionale²³, la terza classe per consumi, è rappresentata dai fluorochinoloni con un valore rispettivamente di 3,27 DDD/1.000 abitanti/*die* e 3,1 DDD/1.000 abitanti/*die*.

Figura 2.18 - Consumo territoriale di antibiotici per uso sistemico (J01C consumo di beta-lattamici, penicilline; J01D consumo di cefalosporine; J01F consumo di macrolidi, lincosamidi e streptogramine; J01M consumo di chinoloni) in Toscana. Anni 2010-2014.



I dati rilevati sono stati quindi analizzati con l'utilizzo dei set di indicatori proposti nel 2007 dalla *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC)¹⁶, con l'obiettivo specifico del monitoraggio, non per uso clinico ma di controllo. Tra gli indicatori di qualità di consumo elaborati vi sono: i consumi di penicilline sensibili alle beta-lattamasi, di associazioni di penicilline, di cefalosporine di terza e quarta generazione e di fluorochinoloni e le variazioni stagionali nei consumi di antibiotici ad uso sistemico e di chinoloni.

I dati toscani relativi a tali indicatori sono stati messi a confronto con i valori italiani ed europei¹⁸ (Tabella 2.5).

Tabella 2.5 - Indicatori di qualità ESAC da ultimi dati disponibili da ESAC-Net (anno 2013) confrontati con dati toscani (anni 2010-2014).

(J01CE_% consumo di penicilline sensibili a beta-lattamasi espresso come percentuale del consumo totale di antibiotici ad uso sistemico, J01CR_% consumo di associazioni di penicilline, inclusi inibitori di beta-lattamasi espresso come percentuale del consumo totale di antibiotici ad uso sistemico, J01DD+DE_% consumo di cefalosporine di terza e quarta generazione espresso come percentuale del consumo totale di antibiotici ad uso sistemico, J01MA_% consumo di fluorochinoloni espresso come percentuale del consumo totale di antibiotici ad uso sistemico, J01_SV Variazione stagionale del consumo totale di antibiotici, J01M_SV Variazione stagionale del consumo di chinoloni).

Paese	Consumo relativo				Variazione stagionale	
	J01CE_%	J01CR_%	J01DD+DE_%	J01MA_%	J01_SV	J01M_SV
Austria	5,7%	32,4%	3,9%	9,0%	32,3%	19,1%
Belgio	<0,1%	29,8%	<0,1%	8,9%	34,9%	27,6%
Bulgaria	1,2%	15,2%	2,9%	12,7%	-	-
Croazia	3,7%	35,5%	2,1%	7,0%	13,6%	3,9%
Cipro						
Repubblica Ceca	10,0%	21,9%	0,3%	4,6%	20,4%	-0,2%
Danimarca	27,8%	7,4%	<0,1%	3,1%	15,2%	5,0%
Estonia	1,8%	15,0%	<0,1%	7,6%	36,4%	9,1%
Finlandia	6,9%	7,2%	<0,1%	4,6%	13,7%	5,5%
Francia	0,6%	24,3%	5,2%	6,0%	-	-
Germania	5,3%	2,8%	2,7%	9,0%	36,8%	23,2%
Grecia	<0,1%	18,1%	0,3%	6,4%	-	-
Ungheria	2,0%	33,5%	2,5%	14,3%	-	-
Islanda	9,8%	19,8%	0,4%	5,2%	9,4%	3,8%
Irlanda	4,5%	29,2%	0,4%	3,7%	20,1%	5,2%
Italia	<0,1%	41,2%	7,1%	12,1%	34,2%	25,9%
Toscana 2014	<0,1%	45,2	7,3	15,4	30,0	21,3
Toscana 2014 età adulta	<0,01	42,9%	6,8%	17,7%	26,8	21,27
Toscana 2014 età pediatrica	<0,01	60,9%	10,8%	0,15%	53,92	11,42
Toscana 2014 età prescolare	<0,01	61,0%	12,1%	0,09%	73,59	11,68
Lettonia	0,3%	13,8%	0,3%	7,5%	-	-
Liechtenstein						
Ltuania	0,9%	11,5%	<0,1%	4,9%	-	-
Lussemburgo	<0,1%	32,5%	<0,1%	9,6%	41,3%	25,2%
Malta	0,3%	35,5%	1,7%	12,3%	-	-
Olanda	2,9%	15,4%	<0,1%	7,0%	-	-
Norvegia	20,8%	<0,1%	<0,1%	3,3%	-	-
Polonia	0,7%	16,5%	<0,1%	5,0%	-	-
Portogallo						
Romania	2,9%	28,2%	3,1%	11,0%	-	-
Slovacchia	5,9%	23,5%	3,2%	9,2%	-	-
Slovenia	12,5%	29,8%	0,5%	7,6%	26,1%	7,9%
Spagna	0,3%	38,8%	2,0%	11,4%	-	-
Svezia	26,9%	1,8%	0,2%	5,5%	-	-
Regno Unito	5,1%	5,9%	<0,1%	1,9%	14,2%	3,7%

Fatta eccezione per pochi paesi del Nord Europa (Danimarca, Norvegia e Svezia), le associazioni di penicilline rappresentano in Europa le molecole a maggior consumo sul territorio, così come in Italia ed in Toscana. Tale consumo è strettamente correlato all'insorgenza di microrganismi antibiotico-resistenti, di cui troviamo evidenza nell'analisi dedicata.

La variazione stagionale nel consumo di antimicrobici evidenzia un maggiore utilizzo nella stagione invernale, probabilmente riconducibile a una non appropriata prescrizione di antibiotici per infezioni delle alte vie aeree, comuni in questo periodo. In Toscana, nell'ultimo anno di osservazione, la variazione stagionale di consumo di antibiotici sistemici è in linea con il valore italiano (30% e 34,2%) ed è particolarmente elevata nella fascia di età prescolare (73,6%).

2.2.2 La variabilità dei consumi per Azienda Sanitaria Locale

Il consumo territoriale di antibiotici è stato quindi analizzato per le 12 ASL presenti in Toscana, allo scopo di evidenziare eventuali variazioni nel territorio. Nelle figure che seguono, sono rappresentate le distribuzioni del consumo standardizzate per sesso ed età (DDD/1.000 abitanti/die) nelle aziende sanitarie toscane, raffrontandole con i dati europei. Come possiamo vedere nelle **Figure 2.19, 2.20 e 2.21**, la situazione dei consumi di antibiotici per uso sistemico e quella del gruppo J01C (penicilline e altri beta-lattamici), è omogenea nelle ASL Toscane, con valori inferiori rispetto a quelli italiani ed altri paesi europei.

La situazione risulta molto più complessa per quanto riguarda il consumo dei chinolonici (ATC J01M): questa classe rappresenta solo il terzo gruppo per consumo in Toscana, tale valore risulta in linea con quello italiano, ma estremamente distante rispetto alla maggior parte del territorio europeo.

Figura 2.19 - Distribuzione percentuale del consumo (DDD/1.000 abitanti/die) di antibiotici ad uso sistemico (J01) per ASL di residenza (Toscana 2014) e paesi europei (2013).

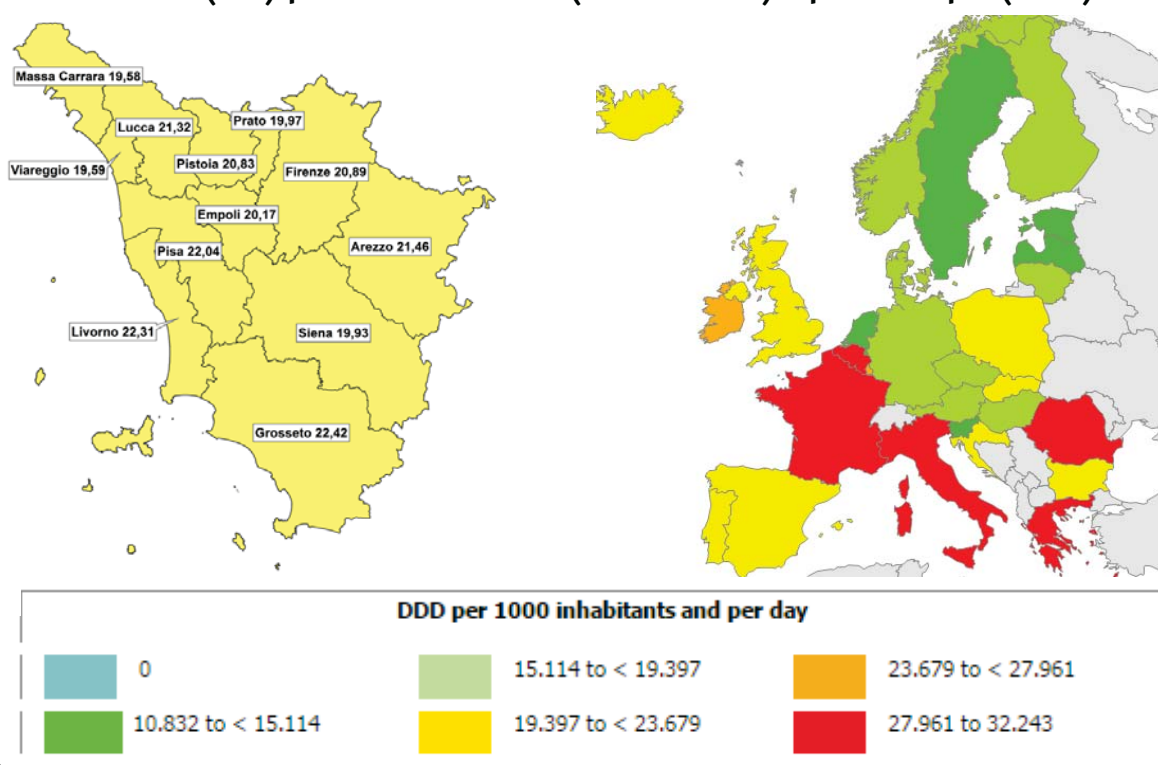


Figura 2.20 - Distribuzione percentuale del consumo (DDD/1.000 abitanti/die) di beta-lattamici, penicilline (J01C) per ASL di residenza (Toscana 2014) e paesi europei (2013).

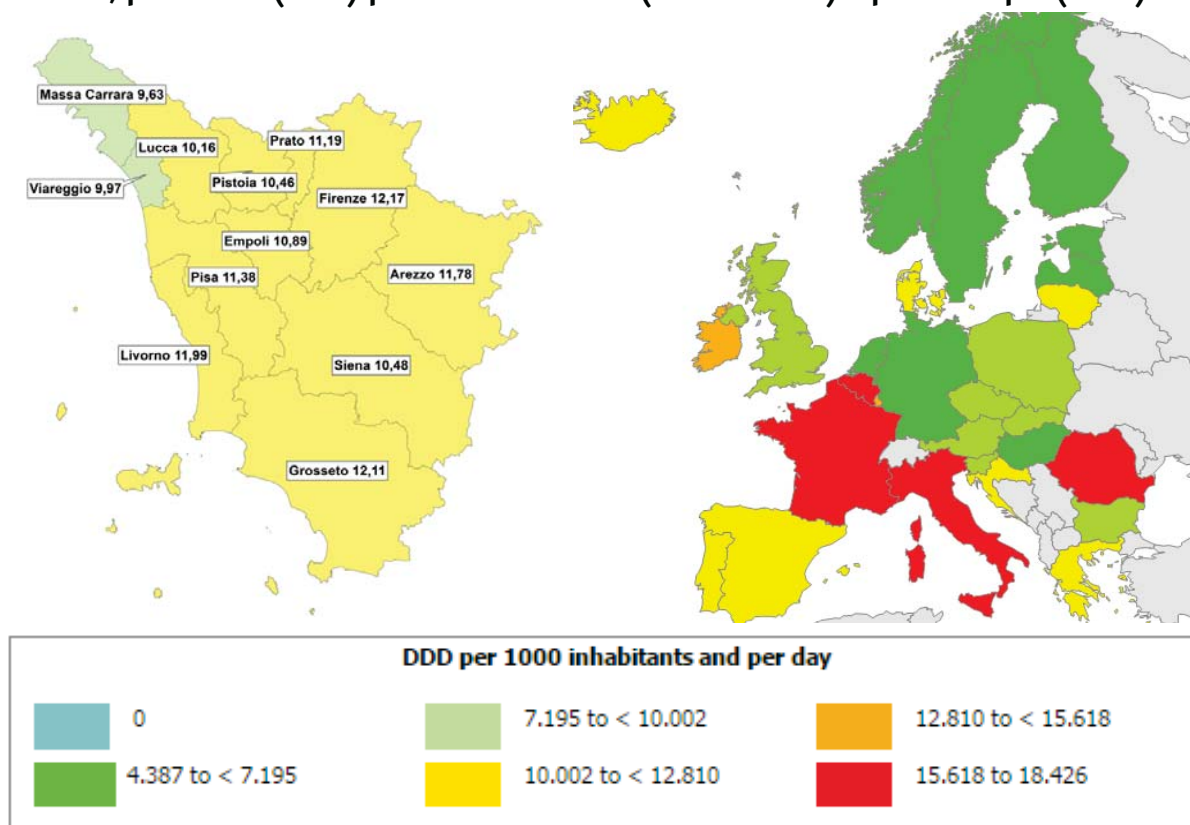
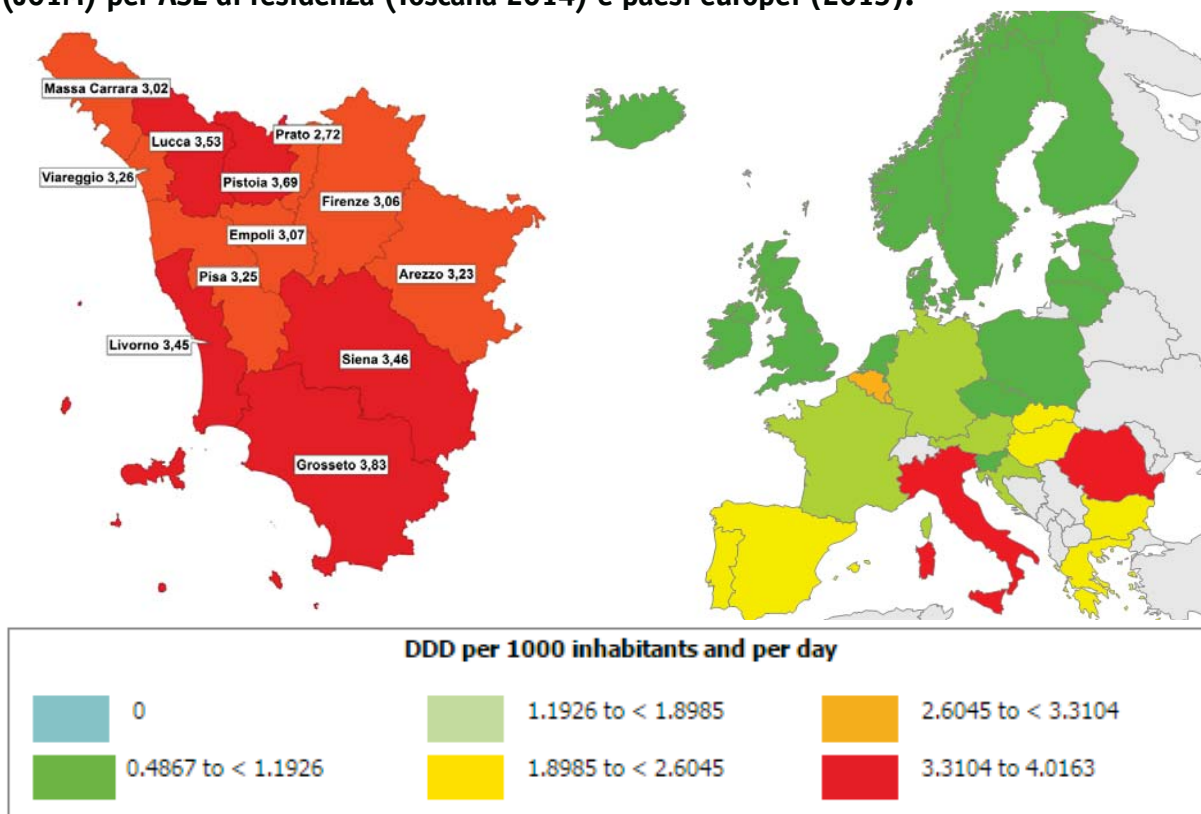


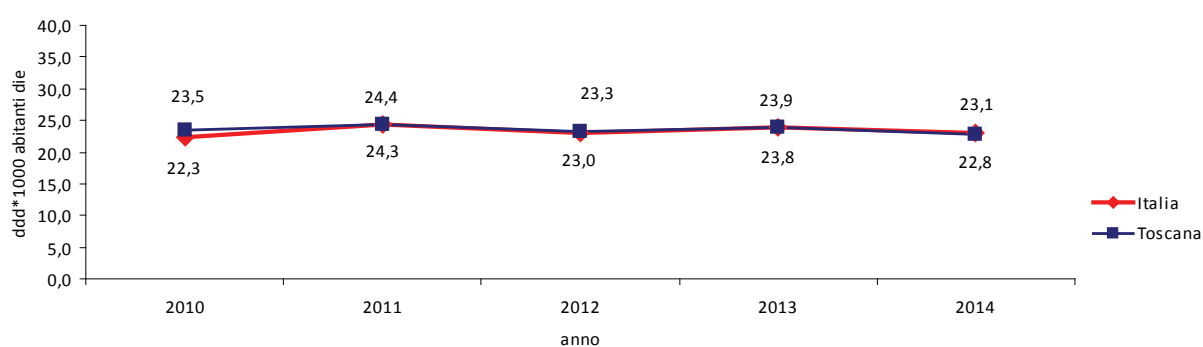
Figura 2.21 - Distribuzione percentuale del consumo (DDD/1.000 abitanti/die) di chinoloni (J01M) per ASL di residenza (Toscana 2014) e paesi europei (2013).



2.3 Il consumo complessivo

L'andamento dei consumi totali di antibiotici in Toscana nel periodo 2010-2014, ovvero la somma dei consumi ospedalieri e territoriali, è riportato nel grafico di **Figura 2.22** dove i dati Toscani sono stati messi in relazione con i dati forniti da AIFA nel 2015²³. Com'è possibile vedere c'è una piena sovrapponibilità di dati. Complessivamente nel 2014 rileviamo una lieve diminuzione nei consumi; a livello Toscano (-4,6%), a livello nazionale (-3,0%). Riteniamo che questa diminuzione possa essere attribuita principalmente al decremento rilevato nel consumo territoriale (-6,6%).

Figura 2.22 - Antibiotici, andamento temporale dei consumi in Italia e Toscana.



3. I profili di antibiotico-resistenza

3. I profili di antibiotico-resistenza

La Regione ha visto istituito una rete di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Toscana (SART) con la Deliberazione della Giunta Regionale Toscana 1138/2014^f. Il monitoraggio della diffusione di microrganismi antibiotico-resistenti assume importanza fondamentale in uno scenario mondiale in cui il fenomeno delle antibiotico-resistenze è diventato un problema di sanità pubblica e rappresenta una minaccia nei confronti dell'efficacia delle terapie antibiotiche attualmente in uso.

In questo documento vengono riportati i dati di sorveglianza relativi all'anno 2014, raccolti dai laboratori di Microbiologia Clinica facenti parte della rete SART.

3.1 Laboratori arruolati

Nell'ultimo anno di osservazione, il sistema di sorveglianza toscano ha raccolto l'adesione di tutti i 14 laboratori di Microbiologia clinica attivi presso le aziende sanitarie della Toscana, raggiungendo così la copertura dell'intero territorio regionale.

I 5 laboratori partecipanti nel 2013 (S.O.D. Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi; U.O. Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese; U.O. Microbiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana; Laboratorio di Microbiologia Azienda USL 2 Lucca; U.O.S. Microbiologia Azienda USL 8 Arezzo) coprivano un bacino di utenza di circa 2 milioni di persone (53% dei residenti in Toscana).

La valutazione dei dati provenienti da ulteriori 9 laboratori (S.S.D Analisi Cliniche e Immunoallergologia, Azienda USL 1 Massa Carrara; U.O. Microbiologia, Azienda USL 3 Pistoia; Sezione Microbiologia, U.O. Analisi Chimico Cliniche, Azienda USL 4 Prato; U.O. laboratorio Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia, Azienda USL 5 Pisa; U.O.C Medicina di Laboratorio, Azienda USL 6 Livorno; U.O. Laboratorio Analisi Val di Chiana Amiata, Azienda USL 7 Siena; Area funzionale diagnostica di laboratorio - Sezione di Microbiologia, P.O. grossetano, Azienda USL 9 Grosseto; U.O.S.D. Microbiologia, Azienda USL 11 Empoli; U.O. Analisi Chimico Cliniche Microbiologiche, Azienda USL 12 Viareggio) ha consentito di raccogliere dati sulle antibiotico-resistenze relative all'intero bacino di utenza toscano.

Nel 2014 sono stati raccolti i dati relativi a 3.996 episodi di batteriemia e a 4.418 isolati microbici non replicati, rispetto ai 2.697 del 2013, in cui il numero dei laboratori che aveva aderito alla rete di sorveglianza era notevolmente inferiore rispetto a quello dell'anno corrente.

La distribuzione degli isolati per specie di appartenenza, per l'anno 2014, è indicata in **Tabella 3.1**.

^f Vedi allegato I - Delibera Giunta Regionale Toscana n. 1138 del 9/12/2014.

La specie più frequentemente isolata da batteriemie in Toscana è stata *E. coli* (33,4%), seguita da *S. aureus* (20%), *E. faecalis* (13,5%) e *K. pneumoniae* (13,3%); i dati sono sovrapponibili a quelli ottenuti dal sistema di sorveglianza toscano per l'anno 2013.

Tabella 3.1 - Numero di isolati per specie batterica sorvegliata nei laboratori toscani. Anno 2014.

ISOLATO	Totale	%
<i>Acinetobacter spp.</i>	221	5,0%
<i>E. faecalis</i>	600	13,5%
<i>E. faecium</i>	238	5,4%
<i>E. coli</i>	1.474	33,4%
<i>K. pneumoniae</i>	588	13,3%
<i>P. aeruginosa</i>	353	8,0%
<i>S. aureus</i>	883	20,0%
<i>S. pneumoniae</i>	61	1,4%
TOTALE	4.418	100%

3.2 Resistenze nei patogeni batterici Gram-positivi

3.2.1 *Staphylococcus aureus*

S. aureus è un microrganismo commensale presente su cute e mucose (principalmente a livello nasale e faringeo) nel 30-60% delle persone sane. In presenza di condizioni predisponenti può causare infezioni di cute e tessuti molli, ma anche infezioni delle basse vie respiratorie, infezioni osteo-articolari, infezioni del torrente circolatorio e di altri distretti corporei.

Rappresenta uno dei più importanti patogeni umani, sia in ospedale che in comunità²⁶, e le infezioni da *S. aureus* possono comportare ospedalizzazione e ricorso ad interventi di chirurgia maggiore²⁷.

I ceppi di *S. aureus* resistenti alla Meticillina (MRSA) hanno la capacità di resistere a tutti gli antibiotici beta-lattamici attualmente disponibili fatta eccezione per le nuove cefalosporine con attività anti-MRSA (ceftarolina e ceftobiprololo); questi ceppi sono emersi dopo l'introduzione della Meticillina negli anni '60, e si sono progressivamente diffusi divenendo un problema di sanità pubblica e rappresentando uno dei più importanti esempi di patogeno antibiotico-resistente associato ad infezioni correlate alle pratiche assistenziali in tutto il mondo (negli USA, le infezioni da MRSA sono divenute una causa di morte più frequente rispetto alle infezioni da HIV²⁶).

Le dinamiche alla base della diffusione di MRSA sono complesse e la diffusione è favorita dall'uso ampio e non appropriato degli antibiotici, mentre può essere efficacemente contenuta attraverso programmi di *infection control* e *antimicrobial stewardship*²⁶.

Negli ultimi dieci anni, diversi paesi europei hanno attuato piani di azione nazionali mirati a ridurre la diffusione di MRSA nelle strutture sanitarie, riportando in alcuni casi importanti successi²⁶.

In Toscana, nel 2014, sono stati isolati 883 *S. aureus* da batteriemie, che rappresentano circa il 20% degli isolati totali; nel 95% dei casi si è trattato di isolati monomicrobici, mentre nel restante 5% dei casi lo *S. aureus* è stato isolato in associazione con altri germi. Se si raffronta il dato 2013-2014 per i 5 laboratori che già facevano parte della rete di sorveglianza nel 2013, si nota un decremento del numero di isolati, passando da 532 nel 2013 (20% del totale degli isolati) a 497 nel 2014 (19% del totale degli isolati).

La distribuzione degli isolati nelle varie aziende sanitarie e ospedaliere toscane è riportata in **Tabella 3.2** e rivela una frequenza di *S. aureus* variabile tra il 15 ed il 27% del totale dei microrganismi isolati da batteriemia e oggetto di sorveglianza.

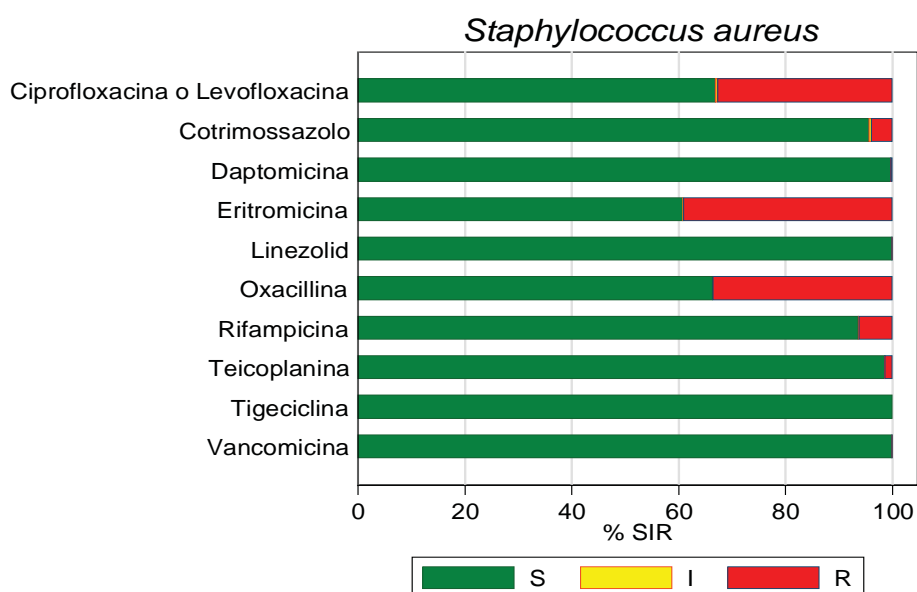
Tabella 3.2 - Distribuzione di frequenza di isolati di *S. aureus*, percentuale sul totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio e percentuale sul totale degli *S. aureus* isolati in Toscana, 2014.

LABORATORIO	<i>S. aureus</i>	Totale isolati	% sul totale isolati	% su <i>S. aureus</i>
AOU Careggi	133	678	20%	15%
AOU Senese	50	233	21%	6%
AOU Pisana	91	623	15%	10%
AUSL 1	51	198	26%	6%
AUSL 2	55	238	23%	6%
AUSL 3	47	236	20%	5%
AUSL 4	61	341	18%	7%
AUSL 5	36	153	24%	4%
AUSL 6	27	157	17%	3%
AUSL 7	14	51	27%	2%
AUSL 8	67	373	18%	8%
AUSL 9	31	131	24%	4%
AUSL 10	101	485	21%	11%
AUSL 11	56	271	21%	6%
AUSL 12	63	250	25%	7%
TOTALE	883	4.418	20%	100%

Gli antibiotici saggiati sugli isolati di *S.aureus* hanno presentato i seguenti profili di sensibilità (**Tabella 3.3, Figura 3.1**).

Tabella 3.3 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *S. aureus*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

PRINCIPIO ATTIVO	SIR						TOTALE n
	S		I		R		
	n	%	n	%	n	%	
Ciprofloxacina o Levofloxacina	587	66,9%	4	0,5%	287	32,7%	878
Cotrimossazolo	844	95,6%	4	0,5%	35	4,0%	883
Daptomicina	848	99,6%	0	0,0%	3	0,4%	851
Eritromicina	489	60,8%	1	0,1%	314	39,1%	804
Oxacillina	580	66,4%	0	0,0%	294	33,6%	874
Linezolid	878	99,9%	0	0,0%	1	0,1%	879
Rifampicina	813	93,6%	1	0,1%	55	6,3%	869
Teicoplanina	867	98,5%	0	0,0%	13	1,5%	880
Tigeciclina	823	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	823
Vancomicina	881	99,9%	0	0,0%	1	0,1%	882

Figura 3.1 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *S. aureus*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

Complessivamente la percentuale di isolati resistenti ad Oxacillina, quindi definiti come MRSA, è risultata pari al 33,6% dei casi. Sono state riscontrate elevate resistenze anche verso i fluorochinoloni (Ciprofloxacina o Levofloxacina, pari al 32,7% degli isolati), e verso i macrolidi (eritromicina, nel 39,1% degli isolati). Da segnalare una quota, seppur ridotta, di ceppi resistenti alla rifampicina (6,3%) e al cotrimossazolo (4%), mentre non sono stati osservati problemi di resistenza significativi nei confronti di glicopeptidi, linezolid, tigeciclina e daptomicina.

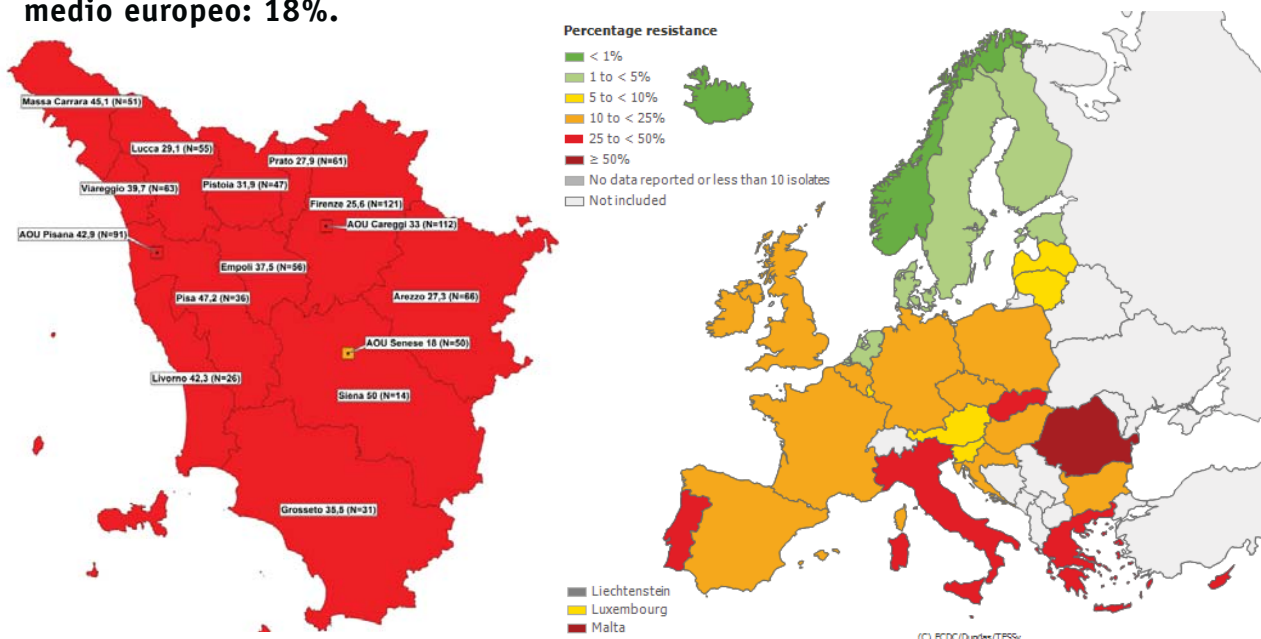
Considerando i profili di resistenza dei 5 laboratori toscani di cui è disponibile anche il dato per l'anno 2013 (Tabella 3.4), si può notare come la percentuale di *S. aureus* resistenti si sia ridotta per quanto riguarda MRSA e fluorochinoloni, mentre sia rimasta invariata per l'eritromicina.

Tabella 3.4 - *S. aureus*: profili di resistenza agli antibiotici saggiati in Toscana. Anni 2013-2014 (*Totale dei soli 5 laboratori che hanno partecipato anche nel 2013).

PRINCIPIO ATTIVO	2014*		2013	
	R	%	R	%
Ciprofloxacina o Levofloxacina	146	29%	177	33%
Cotrimossazolo	18	4%	5	1%
Daptomicina	3	1%	6	1%
Eritromicina	188	38%	188	41%
Oxacillina	150	30%	198	38%
Linezolid	1	0%	2	0%
Rifampicina	36	7%		
Teicoplanina	2	0%	2	0%
Tigeciclina	0	0%	0	0%
Vancomicina	1	0%	2	0%

La presenza di MRSA rappresenta complessivamente un'importante problematica a livello regionale. Le percentuali di resistenza presso le varie Aziende sanitarie e ospedaliere è risultata discretamente variabile, con valori compresi tra il 27% (ASL 8) e il 50% (ASL 7). Complessivamente le percentuali di MRSA appaiono superiori nell'Area Vasta NO e SE (Figura 3.2).

Figura 3.2 - *S. aureus*: percentuale (%) di isolati meticillino-resistenti (MRSA) nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana 2014) e nei paesi europei (2013) - valore medio regionale: 33,6%; valore medio italiano: 35,8%; valore medio europeo: 18%.



Confrontando i dati toscani con gli ultimi dati europei disponibili (relativi all'anno 2013) dal database EARS-Net (**Figura 3.2**)²⁶, si nota come la problematica della diffusione di ceppi *S. aureus* meticillino-resistenti caratterizzi in modo particolare l'Italia (35,8% degli isolati) e pochi altri paesi europei, principalmente dell'area mediterranea o balcanica²⁸, e come la Toscana risulti sostanzialmente in linea con la media italiana.

La maggior parte dei paesi europei presenta invece percentuali di MRSA inferiori al 25% degli isolati²⁸. Nel periodo 2010-13 in Europa c'è stato un decremento significativo del trend per la meticillino-resistenza di *S. aureus*, la cui percentuale media nella popolazione europea è passata dal 22,2% al 18,0%.

La presenza di MRSA in Italia è elevata da molti anni ed ha raggiunto valori prossimi al 40%, anche se si può notare una lieve flessione negli ultimi anni. I valori italiani restano molto superiori al valore medio europeo del 18% registrato nel 2013²⁸.

In altre regioni italiane che attuano un sistema di sorveglianza delle antibiotico-resistenze simile a quello toscano, si rileva una percentuale di MRSA pari al 37,4% in Campania nel 2013²² e in Emilia-Romagna si riscontra un andamento altalenante negli ultimi anni, con prevalenza di MRSA pari al 35,2% degli isolati nel 2013²⁴.

3.2.2 *Enterococcus*

Gli enterococchi sono cocchi Gram-positivi che fanno parte della normale popolazione microbica intestinale, ma talvolta possono comportarsi da patogeni provocando infezioni endoaddominali, batteriemie, endocarditi sub-acute, meningiti, infezioni di ferite e infezioni del tratto urinario. Sono riconosciuti tra i patogeni batterici più comunemente causa di infezioni ospedaliere, con *E. faecalis* ed *E. faecium* al terzo-quarto posto tra i patogeni nosocomiali in tutto il mondo²⁹.

E. faecalis è isolato più frequentemente ma presenta minori resistenze agli antibiotici; *E. faecium* è un patogeno meno diffuso ma è quello maggiormente resistente.

La flessibilità genetica che caratterizza questi batteri, consentendo lo sviluppo di antibiotico-resistenze, e la crescente numerosità di ceppi di enterococchi resistenti ai glicopeptidi (VRE, *Vancomycin-Resistant Enterococci*) e ad Ampicillina (in entrambi i casi soprattutto per *E. faecium*), rappresenta un'importante problematica clinica, vista la frequenza di infezioni associate all'assistenza causate da questi microrganismi.

La resistenza degli enterococchi ai glicopeptidi è dovuta alla sintesi di componenti modificati della parete cellulare che hanno una ridotta affinità per tali antibiotici. La resistenza alla Vancomicina da parte di *E. faecium* è ampiamente diffusa negli Stati Uniti, dove il farmaco è stato molto utilizzato in ospedale, ed ha una diffusione variabile in Europa.

I principali fattori di rischio per infezioni da VRE sono la durata del ricovero, l'elevata prevalenza di tali infezioni in pazienti della stessa struttura sanitaria e la terapia antibiotica con farmaci ad ampio spettro³⁰.

3.2.2.1 *Enterococcus faecalis*

In Toscana, nel 2014, sono stati isolati 600 *E. faecalis*, che hanno contribuito per il 14% degli organismi isolati da batteriemia oggetto di sorveglianza. Nell'82% dei casi si è trattato di isolati monomicrobici, mentre nel restante 18% dei casi *E. faecalis* è stato isolato in associazione con altri germi.

Se si raffronta il dato 2013-2014 per i 5 laboratori che già facevano parte della rete di sorveglianza, si nota che la frequenza è rimasta sostanzialmente invariata; sono stati osservati 339 casi nel 2013 e 334 nel 2014.

La distribuzione degli isolati nelle varie aziende sanitarie e ospedaliere toscane è evidenziata in **Tabella 3.5** e rivela una frequenza di *E. faecalis* variabile tra l'8% e il 21% del totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio.

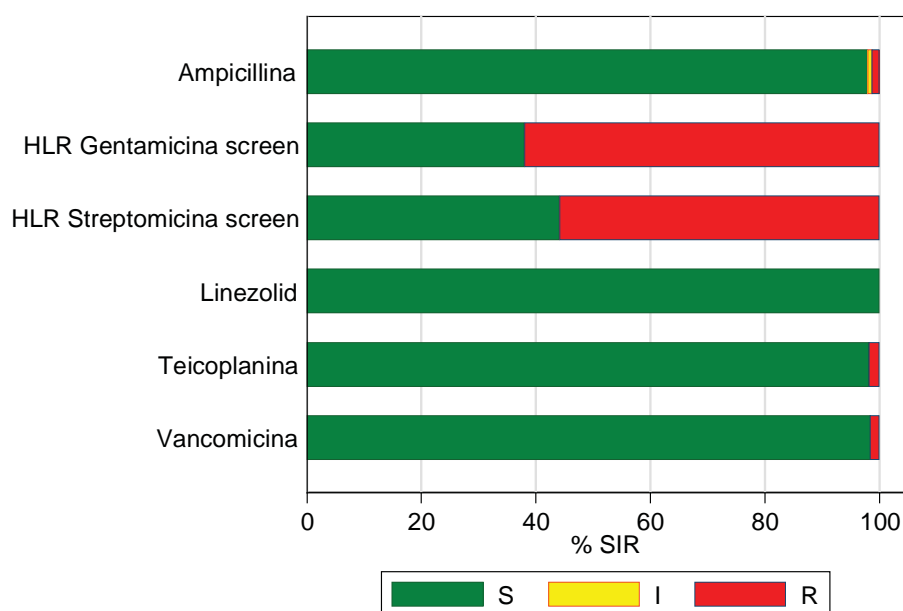
Tabella 3.5 - Distribuzione di frequenza di isolati di *E. faecalis*, percentuale sul totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio e percentuale sul totale degli *E. faecalis* isolati in Toscana, 2014.

LABORATORIO	<i>E. faecalis</i>	totale isolati	% sul totale isolati	% su <i>E. faecalis</i>
AOU Careggi	94	678	14%	16%
AOU Senese	34	233	15%	6%
AOU Pisana	61	623	10%	10%
AUSL 1	24	198	12%	4%
AUSL 2	42	238	18%	7%
AUSL 3	27	236	11%	4%
AUSL 4	48	341	14%	8%
AUSL 5	24	153	16%	4%
AUSL 6	29	157	18%	5%
AUSL 7	4	51	8%	1%
AUSL 8	53	373	14%	9%
AUSL 9	18	131	14%	3%
AUSL 10	50	485	10%	8%
AUSL 11	57	271	21%	9%
AUSL 12	35	250	14%	6%
TOTALE	600	4418	14%	100%

La sensibilità di *E. faecalis* è stata saggiata rispetto alle principali classi di antimicrobici con attività anti-enterococcica (**Tabella 3.6, Figura 3.3**). Complessivamente è stata riscontrata una percentuale molto bassa di ceppi resistenti a Vancomicina (1,7%) e ad Ampicillina (1,4%), dato coerente col fatto che queste problematiche di resistenza riguardano solo marginalmente la specie *E. faecalis*. Più della metà degli isolati sono invece risultati resistenti ad alto livello a Gentamicina (61,9%) e Streptomicina (55,8%).

Tabella 3.6 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *E. faecalis*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

PRINCIPIO ATTIVO	SIR						TOTALE n
	S		I		R		
	n	%	n	%	n	%	
Ampicillina	580	98,0%	4	0,7%	8	1,4%	592
HLR Gentamicina screen	214	38,1%	0	0,0%	348	61,9%	562
HLR Streptomicina screen	228	44,2%	0	0,0%	288	55,8%	516
Linezolid	599	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	599
Teicoplanina	586	98,2%	0	0,0%	11	1,8%	597
Vancomicina	586	98,3%	0	0,0%	10	1,7%	596

Figura 3.3 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *E. faecalis*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

Considerando le resistenze di *E. faecalis* riscontrate nei 5 laboratori toscani di cui è disponibile anche il dato per l'anno 2013 (**Tabella 3.7**), si può notare come la percentuale di isolati resistenti si sia leggermente ridotta per la maggior parte dei farmaci saggiati, con eccezione della resistenza ad alto livello alla Streptomicina.

Tabella 3.7 - *E. faecalis*: profili di resistenza agli antibiotici saggiati in Toscana. Anni 2013-2014 (*Totale dei soli 5 laboratori che hanno partecipato nel 2013).

PRINCIPIO ATTIVO	2014*		2013	
	R	%	R	%
Ampicillina	4	1%	6	2%
HLR Gentamicina screen	204	62%	211	63%
HLR Streptomicina screen	163	57%	146	49%
Linezolid	0	0%	1	0%
Teicoplanina	3	1%	12	4%
Vancomicina	3	1%	12	4%

3.2.2.2 *Enterococcus faecium*

In Toscana, nel 2014, sono stati isolati 238 *E. faecium*, che hanno contribuito per il 5% dei microrganismi isolati da batteriemia oggetto di sorveglianza. Nell'83% dei casi si è trattato di isolati monomicrobici mentre nel restante 17% dei casi *E. faecium* è stato isolato in associazione con altri germi.

Se si raffronta il dato 2013-2014 per gli stessi 5 laboratori che già facevano parte della rete di sorveglianza, si nota un decremento del numero di isolati (187 nel 2013 vs. 138 nel 2014).

Nelle varie aziende sanitarie ed ospedaliere della regione, la frequenza di riscontro di isolati di *E. faecium* arriva ad un massimo del 10% (**Tabella 3.8**).

Tabella 3.8 - Distribuzione di frequenza di isolati di *E. faecium*, percentuale sul totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio e percentuale sul totale degli *E. faecium* isolati in Toscana, 2014.

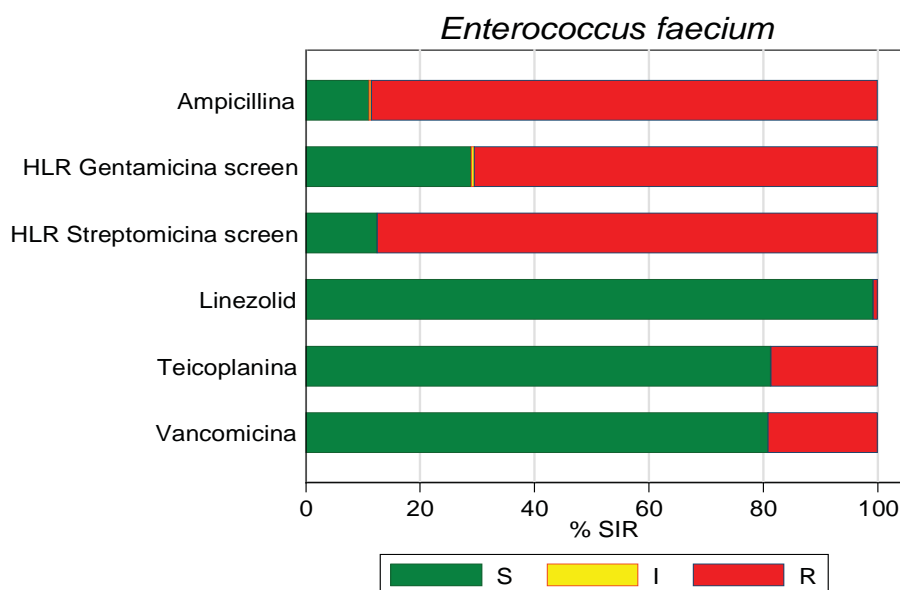
LABORATORIO	<i>E. faecium</i>	totale isolati	% sul totale isolati	% su <i>E. faecium</i>
AOU Careggi	36	678	5%	15%
AOU Senese	13	233	6%	5%
AOU Pisana	31	623	5%	13%
AUSL 1	9	198	5%	4%
AUSL 2	18	238	8%	8%
AUSL 3	4	236	2%	2%
AUSL 4	35	341	10%	15%
AUSL 5	11	153	7%	5%
AUSL 6	8	157	5%	3%
AUSL 7	0	51	0%	0%
AUSL 8	11	373	3%	5%
AUSL 9	5	131	4%	2%
AUSL 10	29	485	6%	12%
AUSL 11	17	271	6%	7%
AUSL 12	11	250	4%	4%
TOTALE	238	4.418	5%	100%

La resistenza degli isolati di *E. faecium* si è rivelata elevata per Ampicillina (88,5%) e per gli aminoglicosidi: (resistenza di alto livello per Streptomicina, 87,5%, e per Gentamicina, 70,6%). La percentuale di *E. faecium* Vancomicina-resistenti è risultata pari al 19,2% degli isolati (**Tabella 3.9, Figura 3.4**), valore molto superiore alla media italiana (4,4% nel 2013).

Tabella 3.9 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *E. faecium*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

PRINCIPIO ATTIVO	SIR						TOTALE n
	S		I		R		
	n	%	n	%	n	%	
Ampicillina	26	11,1%	1	0,4%	208	88,5%	235
HLR Gentamicina screen	64	29,0%	1	0,5%	156	70,6%	221
HLR Streptomicina screen	25	12,5%	0	0,0%	175	87,5%	200
Linezolid	234	99,2%	0	0,0%	2	0,8%	236
Teicoplanina	191	81,3%	0	0,0%	44	18,7%	235
Vancomicina	189	80,8%	0	0,0%	45	19,2%	234

Figura 3.4 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *E. faecium*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).



Considerando le resistenze di *E. faecium* riscontrate nei 5 laboratori toscani di cui è disponibile anche il dato per l'anno 2013, nel 2014 è stata riscontrata una lieve riduzione nelle resistenze di *E. faecium* verso i glicopeptidi (**Tabella 3.10**).

Tabella 3.10 - *E. faecium*: profili di resistenza agli antibiotici saggiati in Toscana. Anni 2013-2014 (*Totale dei soli 5 laboratori che hanno partecipato nel 2013).

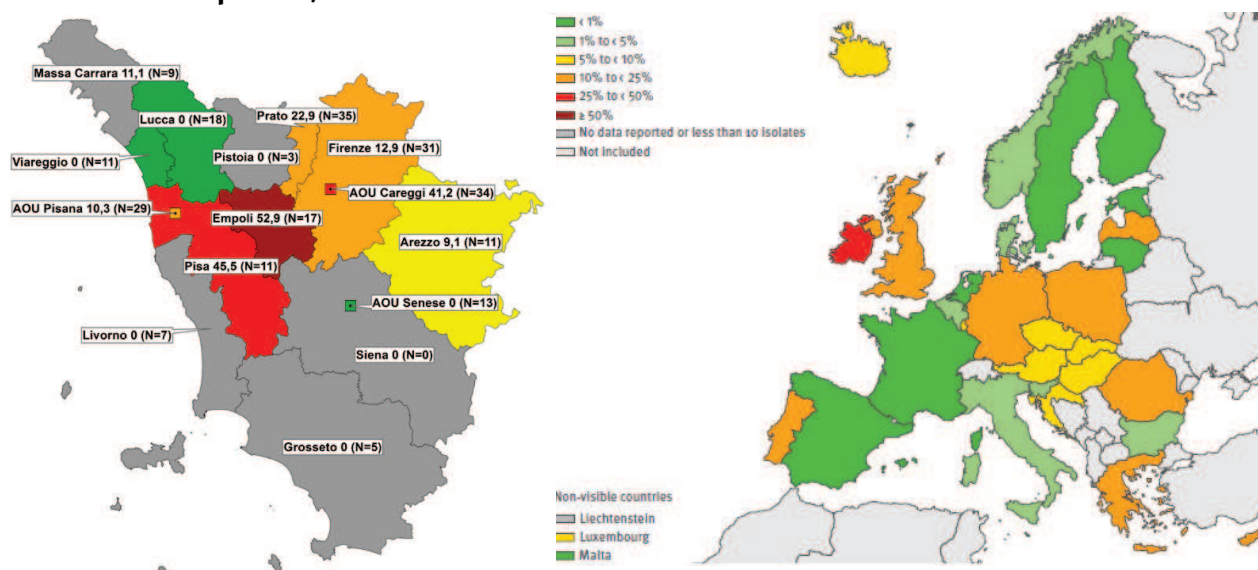
PRINCIPIO ATTIVO	2014*		2013	
	R	%	R	%
Ampicillina	120	87%	163	89%
HLR Gentamicina screen	91	68%	113	63%
HLR Streptomina screen	98	84%	134	86%
Linezolid	1	1%	0	0%
Teicoplanina	23	17%	36	19%
Vancomicina	22	16%	37	20%

La frequenza di *E. faecium* resistenti a Vancomicina (VRE) in Toscana (19,2%) è notevolmente superiore rispetto alla media italiana riportata da EARS-Net per l'anno 2013²⁸ (4,4%). Il fenomeno è legato essenzialmente alla presenza di due aree che riportano una percentuale di VRE superiori al 25% (**Figura 3.5**). Da notare quindi la grande variabilità nella diffusione di VRE a livello regionale, con basse proporzioni nella Toscana meridionale ed elevate proporzioni nelle aree fiorentina, empolesse e pisana.

La prevalenza regionale di ceppi resistenti a Vancomicina risulta superiore a quella riscontrata in Emilia-Romagna (9,8% nel 2013)²⁴ e in Campania (4,5% nel 2013)²².

L'Italia si caratterizza invece per una percentuale media di VRE inferiore alla media europea (8,9% nel 2013)²⁸, in linea con le basse resistenze riscontrate in Francia, Germania e paesi del Nord Europa (**Figura 3.5**)²⁸.

Figura 3.5 - *E. faecium*: percentuale (%) di isolati Vancomicino-resistenti (VRE), nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana 2014) e nei paesi europei (2013) - valore medio regionale: 19,2%; valore medio italiano: 4,4%; valore medio europeo: 8,9%.



3.2.3 *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae (pneumococco) è un cocco Gram-positivo responsabile di una quota significativa di infezioni batteriche di origine comunitaria³¹.

Lo spettro di infezioni da pneumococco va dalle infezioni del tratto respiratorio superiore, come otiti medie e sinusiti, fino a polmoniti, setticemie e meningiti.

È una delle cause più comuni di infezioni respiratorie batteriche a livello comunitario, soprattutto nei bambini piccoli, negli anziani e nei pazienti con compromissione del sistema immunitario; nei bambini, rappresenta il più comune agente causale di polmoniti batteriche.

Nonostante possa causare patologie letali, lo pneumococco rimane solitamente in forma commensale nel tratto respiratorio superiore, dove si trova in forma asintomatica fin nel 60% dei bambini e in circa il 10% degli adulti³¹.

In base alle caratteristiche dell'antigene capsulare polisaccaridico, si distinguono molti sierogruppi di *S. pneumoniae*; i più comuni in Europa sono 1, 3, 7, 19.

L'impatto sociale ed economico delle patologie da pneumococco è importante, soprattutto per quanto riguarda bambini sotto i 2 anni e per la popolazione ultrasessantacinquenne.

Dal punto di vista terapeutico, per molti anni sono state utilizzate penicilline ma è stata riscontrata una crescente diffusione di pneumococchi resistenti a vari antibiotici, tra cui penicilline e macrolidi. Il fallimento di terapie di prima linea comporta un incremento dei costi relativi al prolungamento dei ricoveri e si associa ad un maggior ricorso empirico ad altri antimicrobici quali fluorochinoloni e cefalosporine a spettro espanso, favorendo lo sviluppo di una pressione selettiva di *S. pneumoniae* resistenti a questi farmaci.

In Toscana, nel 2014, l'1,4% (61) degli organismi isolati da emocoltura sono stati *S. pneumoniae* e nel 95% dei casi si è trattato di episodi monomicrobici.

Se si raffronta il dato 2013-2014 per gli stessi 5 laboratori che già facevano parte della rete di sorveglianza, si rileva una riduzione dei casi (46 nel 2013 vs. 34 nel 2014).

Nei vari laboratori la frequenza di riscontro ha mostrato solo lievi variazioni rispetto alla media regionale (**Tabella 3.11**).

Tabella 3.11 - Distribuzione di frequenza di isolati di *S. pneumoniae*, percentuale sul totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio e percentuale sul totale degli *S. pneumoniae* isolati in Toscana, 2014.

LABORATORIO	<i>S. pneumoniae</i>	totale isolati	% sul totale isolati	% su <i>S. pneumoniae</i>
AOU Careggi	7	678	1%	12%
AOU Senese	3	233	1%	5%
AOU Pisana	3	623	0%	5%
AUSL 1	2	198	1%	3%
AUSL 2	5	238	2%	8%
AUSL 3	5	236	2%	8%
AUSL 4	7	341	2%	12%
AUSL 5	5	153	3%	8%
AUSL 6	2	157	1%	3%
AUSL 7	0	51	0%	0%
AUSL 8	3	373	1%	5%
AUSL 9	0	131	0%	0%
AUSL 10	13	485	3%	21%
AUSL 11	3	271	1%	5%
AUSL 12	3	250	1%	5%
TOTALE	61	4.418	1%	100%

Complessivamente sono state riscontrate percentuali di resistenze molto basse per le cefalosporine di III generazione e i fluorochinoloni, mentre per eritromicina la percentuale di pneumococchi resistente è risultata pari al 26,1%.

Rispetto al 2013, per i dati dei 5 laboratori che hanno partecipato alla sorveglianza dal 2013, le resistenze ai macrolidi si sono ridotte, pur trattandosi di numeri molto esigui di isolati (**Tabella 3.12, Figura 3.6**).

Percentuali simili di pneumococchi resistenti ad eritromicina sono state riscontrate in Emilia-Romagna (27,1% nel 2013), mentre la prevalenza media in Campania è risultata del 71% nel 2013^{22,24}. Le resistenze a macrolidi registrate in Toscana sono in linea con la media italiana del 2013 (24,6%), in un quadro europeo caratterizzato da importante variabilità (1,5%-38,1%)²⁸.

Tabella 3.12 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *S. pneumoniae*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

PRINCIPIO ATTIVO	SIR						TOTALE n
	S		I		R		
	n	%	n	%	n	%	
Cefotaxime	50	98,0%	1	2,0%	0	0,0%	51
Eritromicina	34	73,9%	0	0,0%	12	26,1%	46
Levofloxacina	56	98,2%	0	0,0%	1	1,8%	57
Penicillina	40	75,5%	8	15,1%	5	9,4%	53

Figura 3.6 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *S. pneumoniae*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

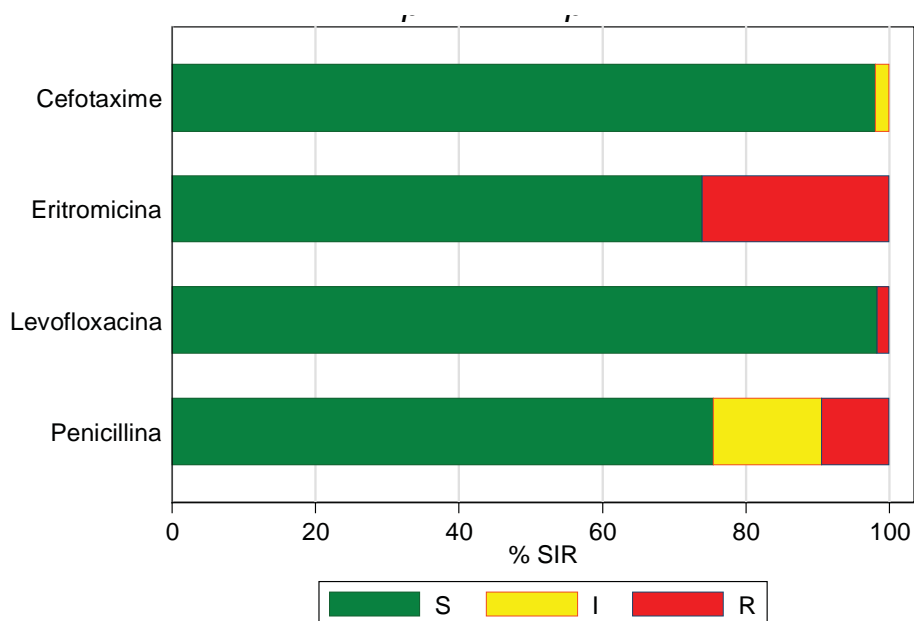


Tabella 3.13 - *S. pneumoniae*: profili di resistenza agli antibiotici saggiati in Toscana. Anni 2013-2014 (*Totale dei soli 5 laboratori che hanno partecipato nel 2013).

PRINCIPIO ATTIVO	2014*		2013	
	R	%	R	%
Cefotaxime	0	0%	1	3%
Eritromicina	5	23%	8	33%
Levofloxacina	0	0%	0	0%
Penicillina	1	3%	5	13%

3.3 Resistenze nei patogeni batterici Gram-negativi

3.3.1 *Escherichia coli*

Escherichia coli è un membro della famiglia delle *Enterobacteriaceae*. Rappresenta un comune commensale del tratto gastrointestinale ma è anche uno dei patogeni opportunisti più rilevanti per l'uomo.

È la principale causa di infezioni delle vie urinarie (sia a livello comunitario che in pazienti ospedalizzati), setticemie e altre patologie infettive, tra cui meningiti in neonati³². Alcuni ceppi di *E. coli* hanno evoluto la capacità di causare varie patologie enteriche.

La possibilità di trattare in modo efficace infezioni da *E. coli* è minacciata dal fenomeno dell'antibiotico-resistenza, in particolare a causa della diffusione di ceppi multiresistenti, che continuano ad aumentare in tutta Europa e rappresentano un notevole problema di sanità pubblica; in particolare i ceppi di *E. coli* resistenti a fluorochinoloni e cefalosporine di III generazione si stanno diffondendo in modo allarmante.

E. coli è il patogeno più frequentemente isolato da emocoltura, dato confermato anche dalla sorveglianza toscana. Infatti, nel 2014, sono stati isolati 1474 *E. coli*. Nella quasi totalità dei casi (94%) *E. coli* era l'unico germe presente nel campione. Se si raffronta il dato 2013-2014 per gli stessi 5 laboratori che già facevano parte della rete di sorveglianza si rileva un andamento pressoché costante: *E. coli* hanno rappresentato circa 32% del totale dei germi oggetto di sorveglianza riscontrati in entrambi gli anni di osservazione.

La frequenza di isolamento del germe nel territorio regionale (**Tabella 3.14**) ha mostrato percentuali variabili dal 23 al 55%.

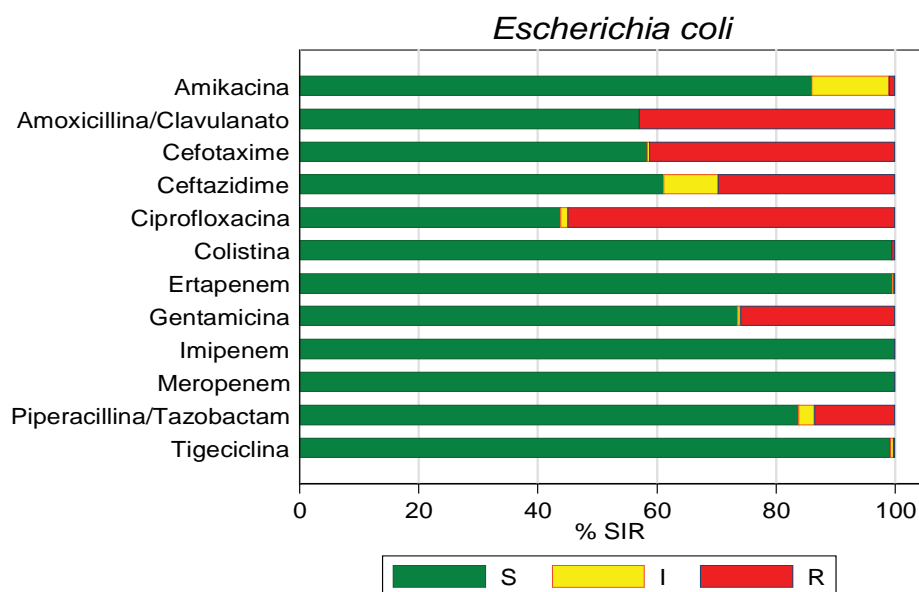
Tabella 3.14 - Distribuzione di frequenza di isolati di *E. coli*, percentuale sul totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio e percentuale sul totale degli *E. coli* isolati in Toscana, 2014.

LABORATORIO	<i>E. coli</i>	Totale isolati	% sul totale isolati	% su <i>E. coli</i>
AOU Careggi	214	678	32%	15%
AOU Senese	77	233	33%	5%
AOU Pisana	147	623	24%	10%
AUSL 1	59	198	30%	4%
AUSL 2	82	238	34%	6%
AUSL 3	112	236	47%	8%
AUSL 4	124	341	36%	8%
AUSL 5	35	153	23%	2%
AUSL 6	71	157	45%	5%
AUSL 7	28	51	55%	2%
AUSL 8	137	373	37%	9%
AUSL 9	44	131	34%	3%
AUSL 10	194	485	40%	13%
AUSL 11	79	271	29%	5%
AUSL 12	71	250	28%	5%
TOTALE	1.474	4.418	33%	100%

I profili di sensibilità di *E. coli* verso gli antibiotici saggiati hanno evidenziato la presenza di resistenze in particolare nei confronti di: fluorochinoloni (Ciprofloxacina, 55%), penicilline protette (Amoxicillina associata ad acido clavulanico, 43%), cefalosporine di terza generazione (Cefotaxime, 41,3%; Ceftazidime, 29,7%) e aminoglicosidi (Gentamicina, 25,9%) (Tabella 3.15, Figura 3.7). La grande maggioranza degli isolati di *E. coli* restano sensibili ai carbapenemi e alla colistina.

Tabella 3.15 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *E. coli*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

PRINCIPIO ATTIVO	SIR						TOTALE n
	S		I		R		
	n	%	n	%	n	%	
Amikacina	1.268	86,0%	192	13,0%	14	0,9%	1.474
Amoxicillina/Clavulanato	835	57,0%	0	0,0%	629	43,0%	1.464
Cefotaxime	859	58,3%	6	0,4%	608	41,3%	1.473
Ceftazidime	903	61,2%	134	9,1%	439	29,7%	1.476
Ciprofloxacina	646	43,9%	17	1,2%	810	55,0%	1.473
Colistina	1.459	99,4%	0	0,0%	9	0,6%	1.468
Ertapenem	1.389	99,6%	3	0,2%	3	0,2%	1.395
Gentamicina	1.084	73,6%	7	0,5%	382	25,9%	1.473
Imipenem	1.470	99,9%	0	0,0%	2	0,1%	1.472
Meropenem	1.472	99,9%	0	0,0%	1	0,1%	1.473
Piperacillina/Tazobactam	1.224	83,8%	38	2,6%	198	13,6%	1.460
Tigeciclina	1.453	99,2%	7	0,5%	4	0,3%	1.464

Figura 3.7 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *E. coli*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

Nonostante le lievi flessioni riscontrate dai 5 laboratori facenti parte della rete di sorveglianza toscana dal 2013, le resistenze a beta-lattamici, fluorochinoloni e cefalosporine di III generazione rimangono a livelli allarmanti (**Tabella 3.16**).

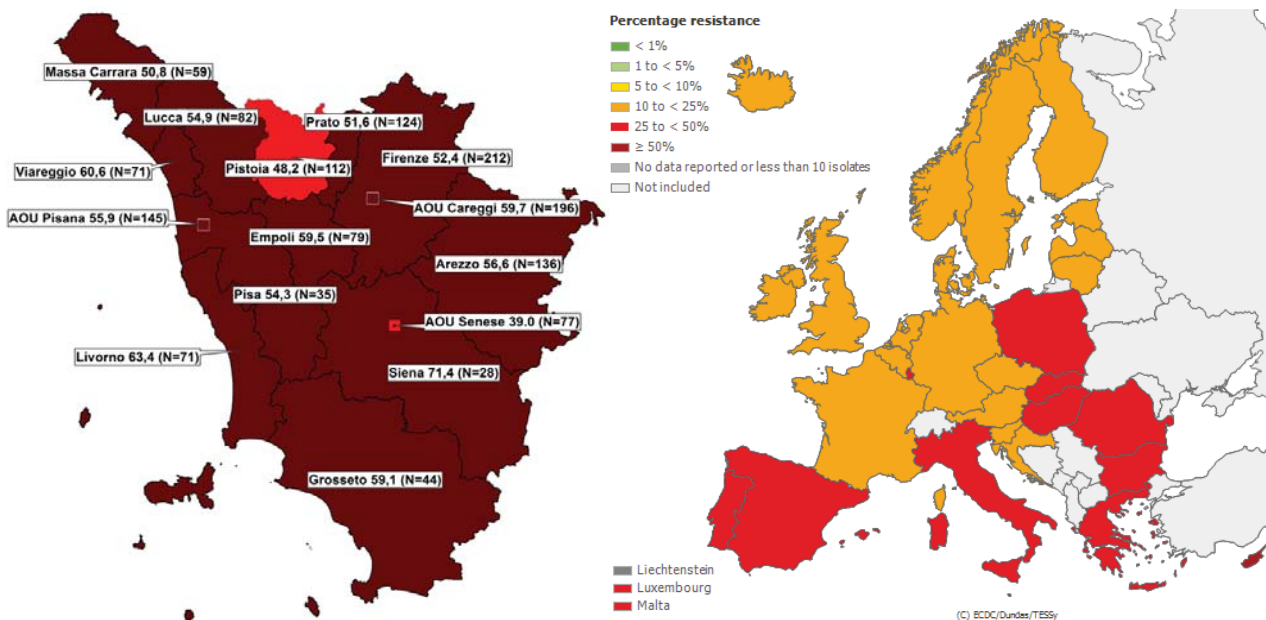
Tabella 3.16 - *E. coli*: profili di resistenza agli antibiotici saggiati in Toscana. Anni 2013-2014 (*Totale dei soli 5 laboratori che hanno partecipato nel 2013).

PRINCIPIO ATTIVO	2014*		2013	
	R	%	R	%
Amikacina	7	1%	11	1%
Amoxicillina/Clavulanato	366	43%	373	43%
Cefotaxime	329	39%	348	40%
Ceftazidime	247	29%	257	30%
Ciprofloxacina	461	54%	479	55%
Colistina	6	1%	0	0%
Ertapenem	2	0%	2	0%
Gentamicina	208	25%	222	26%
Imipenem	1	0%	1	0%
Meropenem	2	0%	1	0%
Piperacillina/Tazobactam	118	14%	135	16%
Tigeciclina	1	0%	1	0%

Le resistenze di *E. coli* ai fluorochinoloni rappresentano uno dei maggiori problemi toscani, con un valore medio regionale del 2014 (55%) che deriva da una situazione territoriale relativamente omogenea e caratterizzata da valori molto elevati. Questi valori raramente scendono al di sotto del 50% degli isolati (**Figura 3.8**)²⁸ e sono notevolmente al di sopra della media italiana (42,2% nel 2013) e a quella europea (22,8% per il 2013).

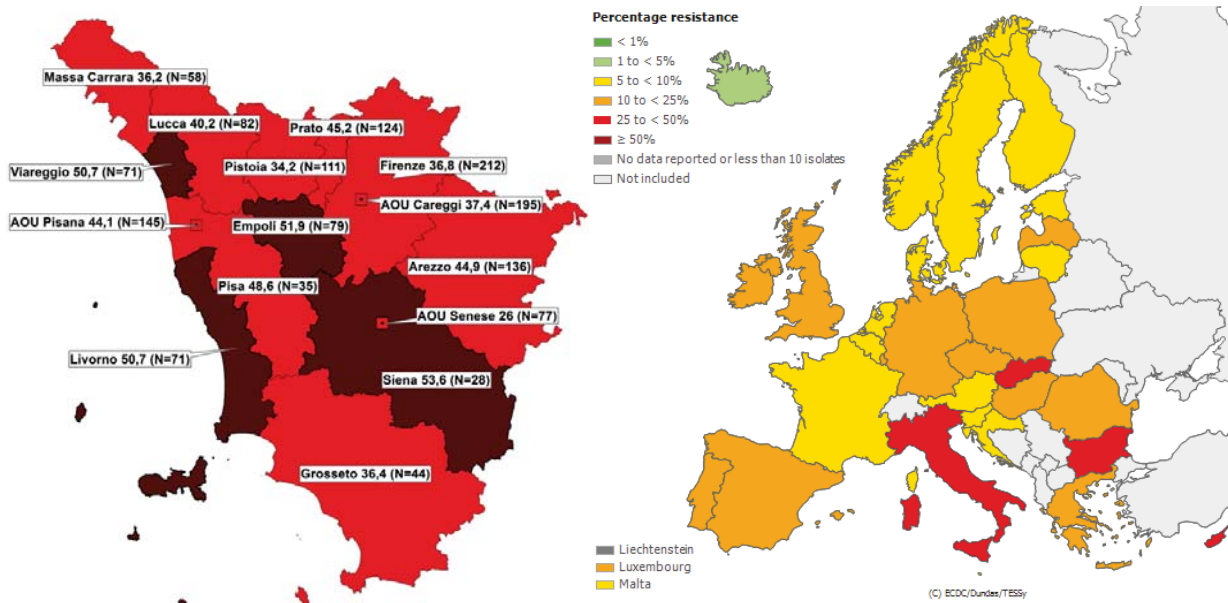
Nel 2013 in Emilia-Romagna si è registrata una prevalenza di *E. coli* resistenti a fluorochinoloni pari al 40,7%, in Campania pari al 58,1%^{22,24}. Nei paesi europei, la percentuale di *E. coli* resistenti a fluorochinoloni non scendeva al di sotto del 10% e in molte aree della zona centro-meridionale i valori si attestavano al 25-50%.

Figura 3.8 - *E. coli*: percentuale (%) di isolati fluorochinoloni-resistenti nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e nei paesi europei (2013) - valore medio regionale: 55%; valore medio italiano: 42,2%; valore medio europeo: 22,5%.



La resistenza alle cefalosporine di III generazione presenta valori omogeneamente elevati in tutte le aziende sanitarie toscane, e sono superiori alla media italiana del 2013 (26,2%) (**Figura 3.9**)²⁸. A livello europeo, solo l'Italia e alcuni paesi del Mediterraneo presentano percentuali così alte, anche se la media europea ha mostrato un incremento significativo nel periodo 2010-13. In Campania si registrano valori simili alla media toscana (il 41,9% di isolati è resistente a cefalosporine di III generazione²²), mentre in Emilia-Romagna la prevalenza media è inferiore, pari a 26,8%²⁴.

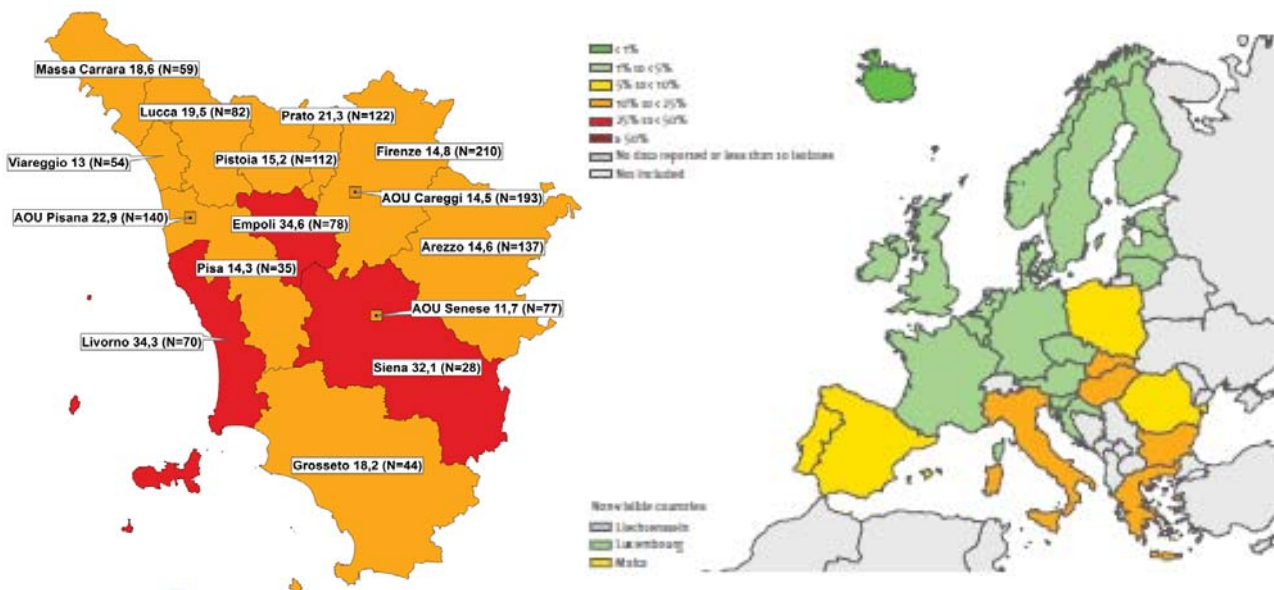
Figura 3.9 - *E. coli*: percentuale (%) di isolati resistenti a Cefalosporine di III generazione nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e nei paesi europei (2013) -valore medio regionale: 41,3%; valore medio italiano: 26,2%; valore medio europeo: 12,6%.



I ceppi di *E. coli* multiresistenti a fluorochinoloni, cefalosporine di III generazione e aminoglicosidi sono distribuiti in modo abbastanza uniforme nel territorio toscano: la media regionale per il 2014 è risultata del 18,7%, ma vi sono tre aree in cui si supera il 30% di multiresistenza (**Figura 3.10**)²⁸.

In Campania la percentuale di isolati invasivi di *E. coli* con resistenze combinate a fluorochinoloni, aminoglicosidi e cefalosporine di III generazione osservata nel 2013 era del 29,17%, mentre la media europea era pari al 4,6% e quella italiana al 12,2%^{22,28}.

Figura 3.10 - *E. coli*: percentuale (%) di isolati resistenti alle Cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e paesi europei (2013) - valore medio regionale: 18,7%; valore medio italiano: 12,2%; valore medio europeo: 4,6%.



In Europa, la diffusione dei ceppi *E. coli* multiresistenti è ancora limitata, ma l'Italia e i paesi balcanici presentano i maggiori livelli di diffusione di questi ceppi (10-25% degli isolati).

3.3.2 *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae è un bacillo Gram-negativo appartenente alla famiglia delle *Enterobacteriaceae* e, dal punto di vista clinico, è la specie più importante del genere *Klebsiella*.

Rappresenta un comune colonizzatore del tratto enterico di soggetti sani ma può dar luogo a infezioni clinicamente rilevanti in soggetti immunocompromessi o in portatori di dispositivi medici a permanenza; le infezioni più frequentemente associate a questa specie sono quelle delle vie urinarie, delle basse vie respiratorie, della cavità addominale e del torrente circolatorio; le polmoniti e le setticemie da *K. pneumoniae* sono di comune riscontro in ambito ospedaliero.

Il notevole tasso di antibiotico-resistenza in *K. pneumoniae* è diventato un problema di sanità pubblica di crescente importanza in Europa e nel mondo. La percentuale crescente di resistenza ai carbapenemi (prevalentemente conferita dalla produzione di carbapenemasi) è particolarmente preoccupante in quanto questi farmaci sono tra i pochi antibiotici efficaci per il trattamento di infezioni causate da *K. pneumoniae* multiresistente.

Nel 2014, in Toscana, gli isolati di *K. pneumoniae* sono stati il 13% del totale (N=588), e l'86% degli episodi è risultato monomicrobico.

Se si raffronta il dato 2013-2014 per i 5 laboratori che già facevano parte della rete di sorveglianza dal 2013 si rileva un aumento dell'8% del numero di *K. pneumoniae* isolate. Nei laboratori toscani, la percentuale di isolati di *K. pneumoniae* nell'anno di osservazione è risultata variabile dal 4 al 22% dei microrganismi isolati totali (Tabella 3.17).

Tabella 3.17 - Distribuzione di frequenza di isolati di *K. pneumoniae*, percentuale sul totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio e percentuale sul totale degli *K. pneumoniae* isolati in Toscana, 2014.

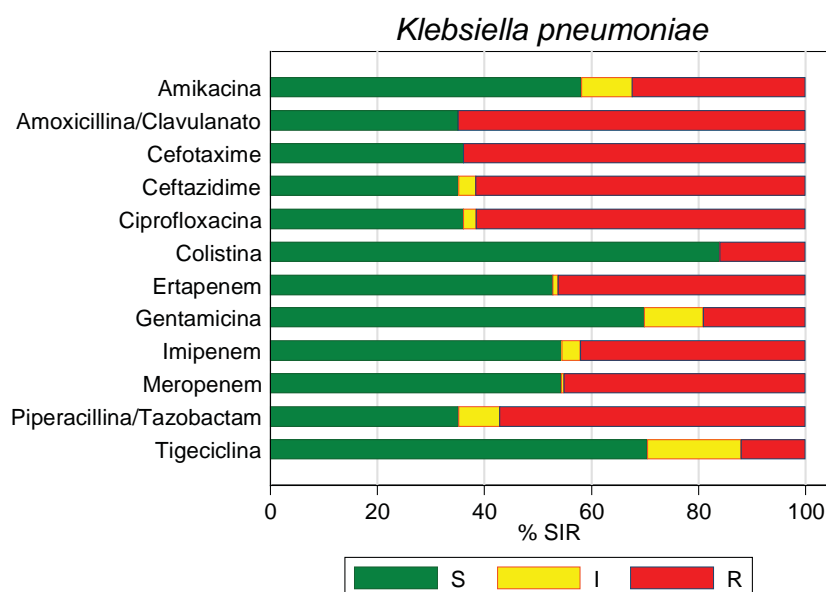
LABORATORIO	<i>K. pneumoniae</i>	totale isolati	% sul totale isolati	% su <i>K. pneumoniae</i>
AOU Careggi	103	678	15%	17%
AOU Senese	28	233	12%	5%
AOU Pisana	139	623	22%	24%
AUSL 1	36	198	18%	6%
AUSL 2	17	238	7%	3%
AUSL 3	19	236	8%	3%
AUSL 4	28	341	8%	5%
AUSL 5	24	153	16%	4%
AUSL 6	13	157	8%	2%
AUSL 7	2	51	4%	0%
AUSL 8	57	373	15%	10%
AUSL 9	18	131	14%	3%
AUSL 10	53	485	11%	9%
AUSL 11	18	271	7%	3%
AUSL 12	33	250	13%	6%
TOTALE	588	4.418	13%	100%

Gli isolati di *K. pneumoniae* si caratterizzano per elevate resistenze agli antibiotici saggiati, in particolare verso le penicilline protette (Amoxicillina-Acido Clavulanico, 64,9%), le cefalosporine di terza generazione (Cefotaxime, 63,9%; Ceftazidime, 61,6%) e i fluorochinoloni (Ciprofloxacina 61,5%) (Tabella 3.18, Figura 3.11).

Tabella 3.18 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *K. pneumoniae*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

PRINCIPIO ATTIVO	SIR						TOTALE n
	S		I		R		
	n	%	n	%	n	%	
Amikacina	338	58,2%	55	9,5%	188	32,4%	581
Amoxicillina/Clavulanato	192	35,1%	0	0,0%	355	64,9%	547
Cefotaxime	210	36,1%	0	0,0%	372	63,9%	582
Ceftazidime	205	35,2%	19	3,3%	359	61,6%	583
Ciprofloxacina	210	36,1%	14	2,4%	358	61,5%	582
Colistina	487	84,0%	0	0,0%	93	16,0%	580
Ertapenem	250	52,7%	5	1,1%	219	46,2%	474
Gentamicina	407	69,9%	64	11,0%	111	19,1%	582
Imipenem	297	54,5%	19	3,5%	229	42,0%	545
Meropenem	317	54,4%	3	0,5%	263	45,1%	583
Piperacillina/Tazobactam	202	35,2%	44	7,7%	328	57,1%	574
Tigeciclina	368	70,5%	91	17,4%	63	12,1%	522

Figura 3.11 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *K. pneumoniae*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).



Rispetto al 2013, è stato osservato un incremento nella percentuale di *K. pneumoniae* resistenti, per quasi tutte le classi antibiotiche saggiate (Tabella 3.19).

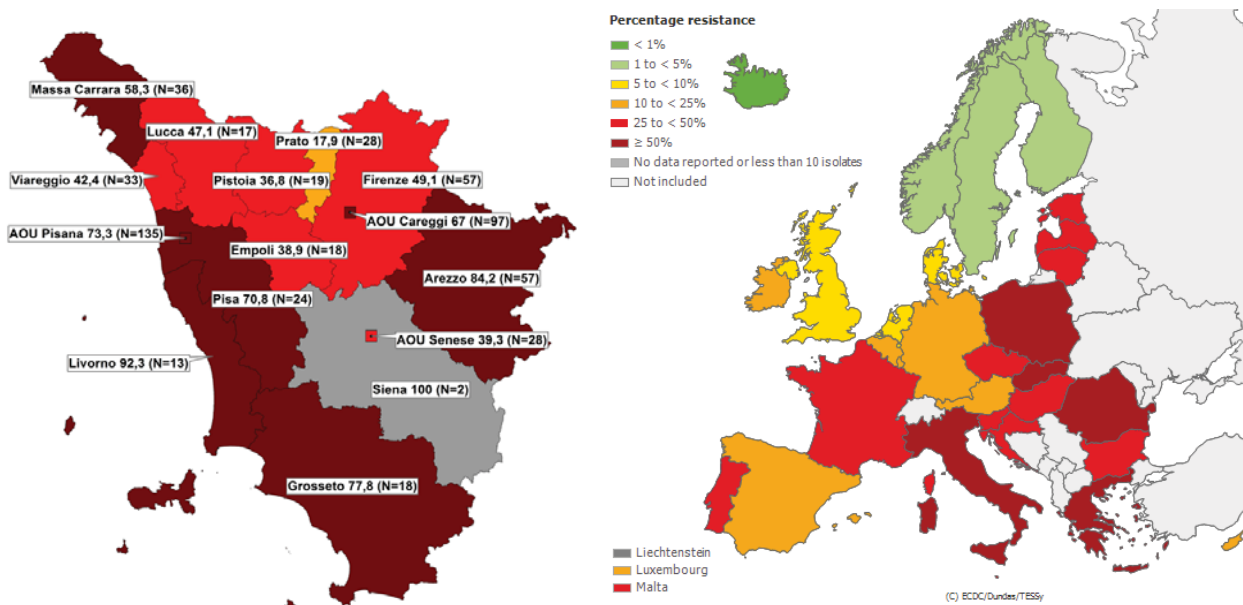
Tabella 3.19 - *K. pneumoniae*: profili di resistenza agli antibiotici saggiati in Toscana. Anni 2013-2014 (*Totale dei soli 5 laboratori che hanno partecipato anche nel 2013).

PRINCIPIO ATTIVO	2014*		2013	
	R	%	R	%
Amikacina	137	35%	147	41%
Amoxicillina/Clavulanato	250	70%	243	69%
Cefotaxime	267	68%	239	66%
Ceftazidime	259	66%	236	65%
Ciprofloxacina	259	66%	234	64%
Colistina	81	21%	108	30%
Ertapenem	180	56%	189	54%
Gentamicina	92	24%	80	22%
Imipenem	179	46%	128	42%
Meropenem	189	48%	188	52%
Piperacillina/Tazobactam	229	59%	229	65%
Tigeciclina	40	11%	32	9%

La resistenza verso fluorochinoloni e le cefalosporine di terza generazione è caratterizzata da una distribuzione relativamente omogenea, con livelli molto elevati sulla maggior parte del territorio regionale. La situazione toscana rispecchia complessivamente quella italiana, che ha una media di resistenze tra le più alte dei paesi europei. Da notare tuttavia la presenza di qualche area caratterizzata da livelli di resistenza notevolmente inferiori (Figura 3.12).

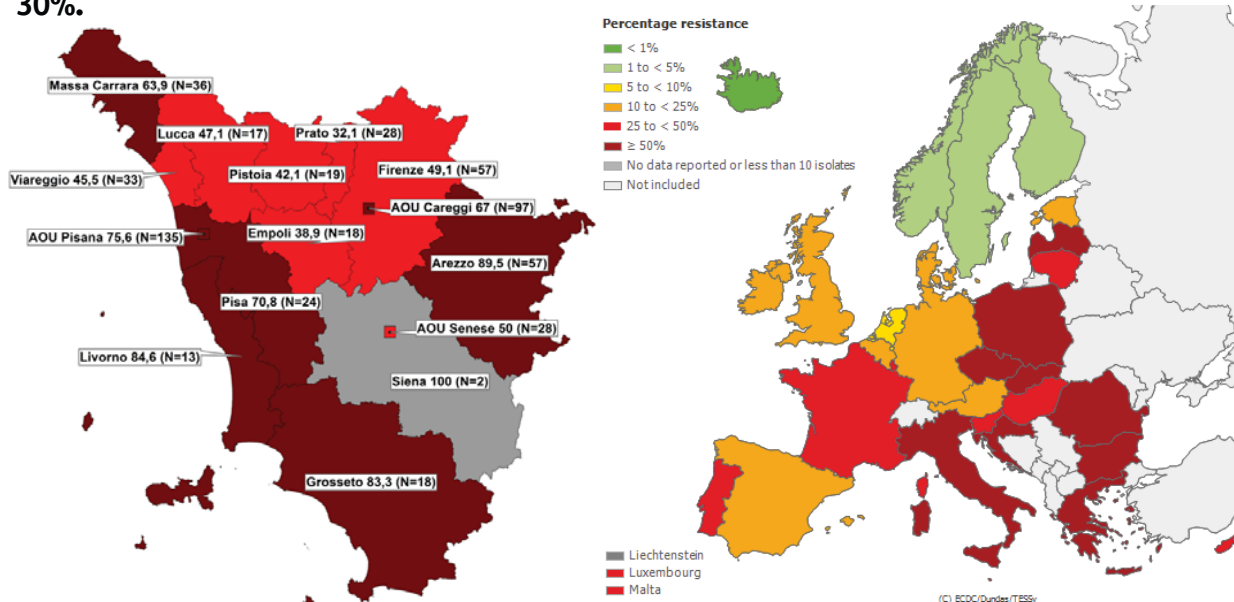
La percentuale media di *K. pneumoniae* resistenti a fluorochinoloni in Toscana è risultata pari a 61,5%. A livello nazionale è del 54,4%, mentre la media europea è più bassa (29,2%) (Figura 3.12)²⁶. Altre realtà regionali italiane indicano percentuali di *K. pneumoniae* resistenti a fluorochinoloni pari al 41,9% in Emilia-Romagna ed al 64,9% in Campania^{22,24}.

Figura 3.12 – *K. pneumoniae*: percentuale (%) di isolati resistenti a fluorochinoloni nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e paesi europei (2013) - valore medio regionale: 61,5%; valore medio italiano: 54,4%; valore medio europeo: 29,2%.



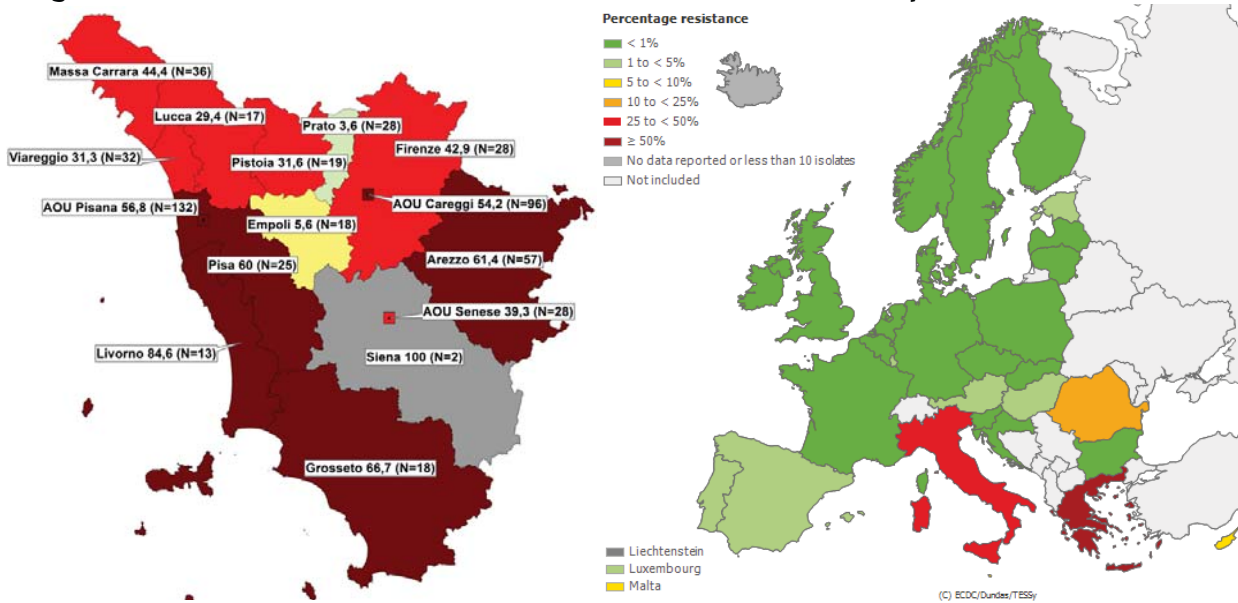
K. pneumoniae resistenti alle cefalosporine di terza generazione sono risultate pari al 63,9% degli isolati in Toscana nel 2014, ed in quasi tutto il territorio regionale più della metà di questi batteri è resistente a queste molecole. Anche la situazione nazionale è critica, con una media di 55,1% di *K. pneumoniae* resistenti nel 2013 (41,5% in Emilia-Romagna, 71,6% in Campania)^{22,24,28}. La situazione europea è disomogenea e si identifica un gradiente nord-sud per cui i paesi del Nord Europa presentano percentuali di resistenze inferiori anche al 5% e spesso sotto il 25%, mentre l'Italia assieme ad altri paesi dell'area mediterranea e dell'area balcanica presentano una diffusione molto consistente di *K. pneumoniae* resistente alle cefalosporine di terza generazione (Figura 3.13)²⁶.

Figura 3.13 - *K. pneumoniae*: percentuale (%) di isolati resistenti alle cefalosporine di III generazione nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e nei paesi europei (2013) - valore medio regionale: 63,9%; valore medio italiano: 55,1%; valore medio europeo: 30%.



Appare di particolare rilievo la resistenza di *K. pneumoniae* verso i carbapenemi: in Toscana è stata osservata una percentuale media di isolati resistenti pari al 46,2% e, parte del territorio regionale le resistenze ai carbapenemi si riscontrano il oltre il 50% degli isolati di *K. pneumoniae* (Figura 3.14).

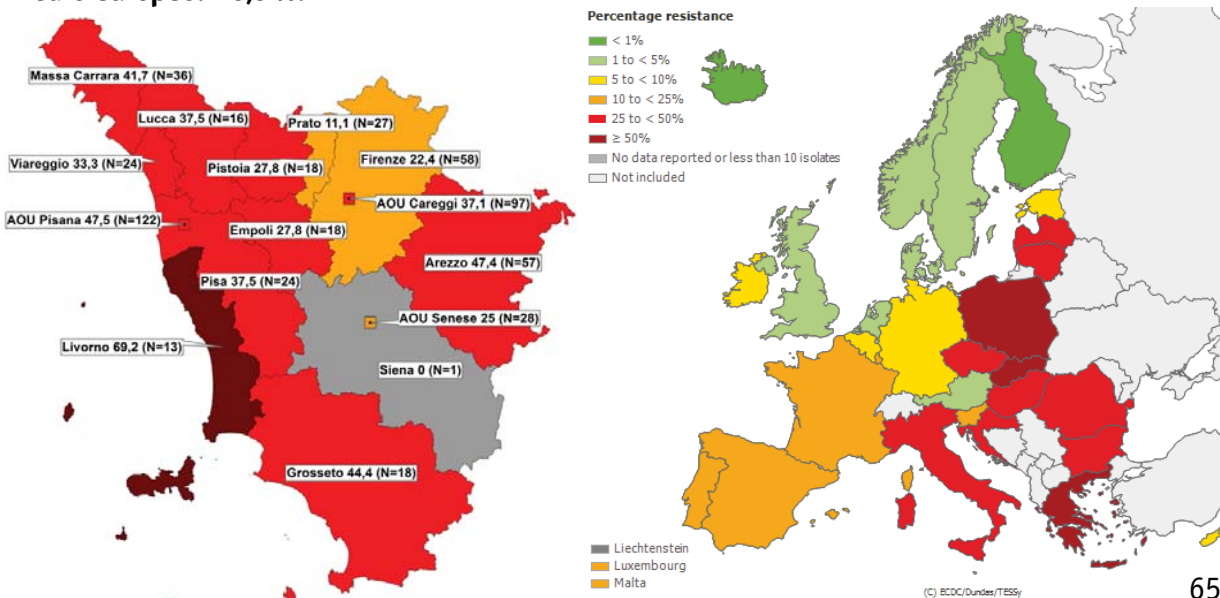
Figura 3.14 - *K. pneumoniae*: percentuale (%) di isolati resistenti ai carbapenemi nei territori delle Aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e nei paesi europei (2013) - valore medio regionale: 46,2%; valore medio italiano: 34,3%; valore medio europeo: 8,3%.



La situazione toscana è peggiore rispetto alla media italiana riportata per il 2013 (34,3%), che a sua volta, dopo la Grecia, rappresenta il più alto valore in Europa²⁸ (Figura 3.14).

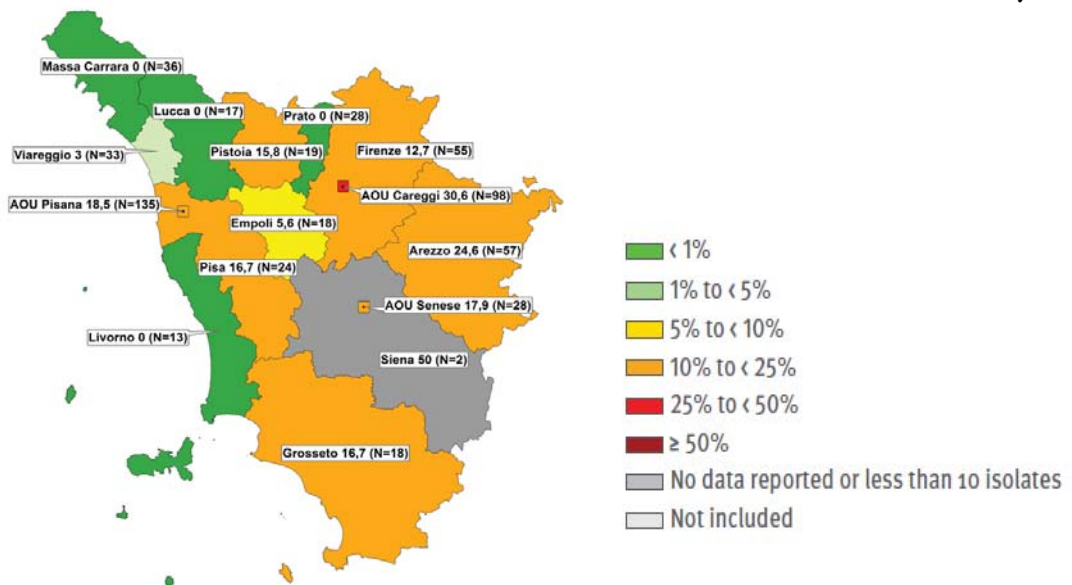
Ceppi di *K. pneumoniae* con multiresistenze verso cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi sono stati identificati nel 37,5% degli isolati (Figura 3.15). In Italia, nel 2013, la percentuale media è risultata pari al 41,8%; in Europa vi sono molti altri paesi in situazione di allarme simile, localizzati principalmente nel centro-sud (Figura 3.15)²⁶.

Figura 3.15 - *K. pneumoniae*: percentuale (%) di isolati resistenti a cefalosporine di III generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e nei paesi europei (2013) - valore medio regionale: 37,5%; valore medio italiano: 41,8%; valore medio europeo: 20,9%.



La resistenza alla colistina è un problema emergente in *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi, di particolare rilevanza clinica dato che compromette l'efficacia di uno dei pochissimi farmaci attivi contro questi patogeni. In Toscana, nel 2014, la media regionale di resistenza alla colistina in *K. pneumoniae* è risultata pari al 16%, con una discreta variabilità territoriale (Figura 3.16).

Figura 3.16 - *K. pneumoniae*: percentuale (%) di isolati resistenti alla Colistina nei territori delle Aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014 - valore medio regionale: 16%).



3.3.3 *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa è un bacillo Gram-negativo che si caratterizza per la possibilità di adattarsi a molti ambienti. È un patogeno opportunisto e può essere associato a vari tipi di infezione, che si sviluppano solitamente in pazienti immunocompromessi o ricoverati in ospedale. *P. aeruginosa* causa principalmente infezioni correlate all'assistenza¹⁹: infezioni delle vie urinarie (comuni in pazienti portatori di cateteri urinari a permanenza) e delle basse vie respiratorie (soprattutto in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica), e batteriemie. La specie è intrinsecamente resistente a numerosi antibiotici, e mostra una elevata propensione ad acquisire resistenza nei confronti dei farmaci anti-pseudomonas (fluorochinoloni, aminoglicosidi, alcuni beta-lattamici e carbapenemi).

Nel 2014, in Toscana, sono stati isolati 353 *P. aeruginosa*, corrispondente all'8% dei microrganismi totali. Nell'88% dei casi si è trattato di isolati monomicrobici.

Se si raffronta il dato 2013-2014 per gli stessi 5 laboratori che già facevano parte della rete di sorveglianza si rileva un andamento costante nel biennio.

Nei laboratori toscani, la percentuale di isolati con *P. aeruginosa* nell'anno di osservazione è risultata variabile tra il 3 e il 10% dei microrganismi isolati (Tabella 3.20).

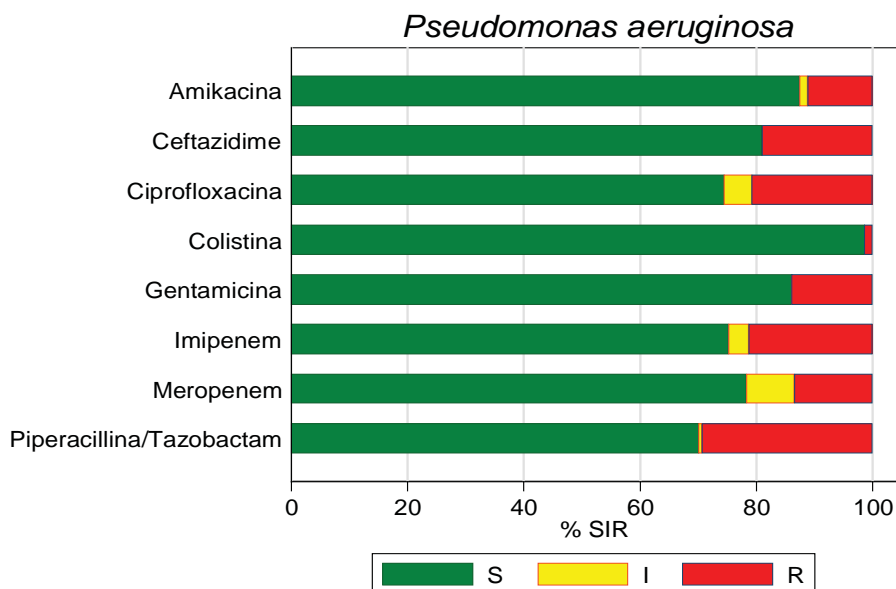
Tabella 3.20 - Distribuzione di frequenza di isolati di *P. aeruginosa*, percentuale sul totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio e percentuale sul totale degli *P. aeruginosa* isolati in Toscana, 2014.

LABORATORIO	<i>P. aeruginosa</i>	totale isolati	% sul totale isolati	% su <i>P. aeruginosa</i>
AOU Careggi	65	678	10%	18%
AOU Senese	23	233	10%	6%
AOU Pisana	54	623	9%	15%
AUSL 1	13	198	7%	4%
AUSL 2	8	238	3%	2%
AUSL 3	16	236	7%	4%
AUSL 4	31	341	9%	9%
AUSL 5	11	153	7%	3%
AUSL 6	7	157	4%	2%
AUSL 7	2	51	4%	1%
AUSL 8	38	373	10%	11%
AUSL 9	10	131	8%	3%
AUSL 10	28	485	6%	8%
AUSL 11	27	271	10%	8%
AUSL 12	20	250	8%	6%
TOTALE	353	4418	8%	100%

Circa il 20% degli isolati hanno mostrato resistenze verso i carbapenemi (Imipenem, 21,3%), fluorochinoloni (Ciprofloxacina, 20,7%) e cefalosporine di terza generazione (Ceftazidime, 19%). Un po' superiore (29,3%) è risultata la resistenza a Piperacillina-Tazobactam, mentre non si sono rilevati problemi significativi di resistenza alla colistina (Tabella 3.21, Figura 3.17).

Tabella 3.21 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *P. aeruginosa*. Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

PRINCIPIO ATTIVO	SIR						TOTALE n
	S		I		R		
	n	%	n	%	n	%	
Amikacina	307	87,5%	5	1,4%	39	11,1%	351
Ceftazidime	286	81,0%	0	0,0%	67	19,0%	353
Ciprofloxacina	262	74,4%	17	4,8%	73	20,7%	352
Colistina	344	98,6%	0	0,0%	5	1,40%	349
Gentamicina	303	86,1%	0	0,0%	49	13,9%	352
Imipenem	262	75,3%	12	3,4%	74	21,3%	348
Meropenem	274	78,3%	29	8,3%	47	13,4%	350
Piperacillina/Tazobactam	244	70,1%	2	0,6%	102	29,3%	348

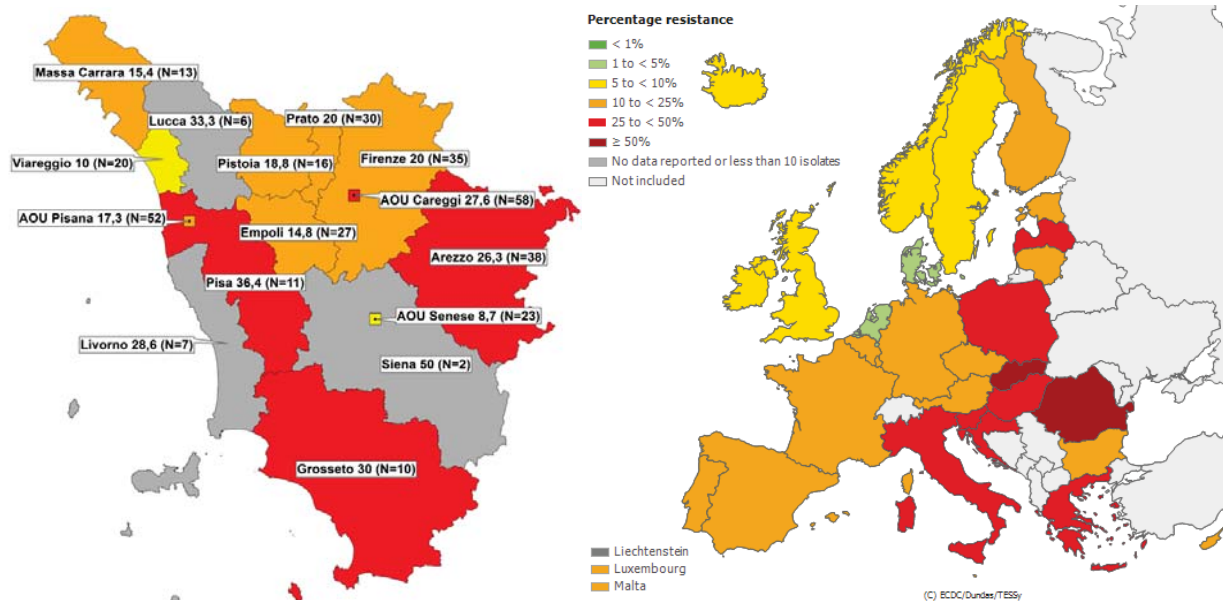
Figura 3.17 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *P.aeruginosa*, Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

Rispetto al 2013, si è registrata una moderata riduzione negli isolati resistenti ai fluorochinoloni, alle cefalosporine di terza generazione, e agli aminoglicosidi, mentre non si è osservato un decremento nella frequenza di *P. aeruginosa* resistenti a carbapenemi e si è osservato un incremento nella resistenza alla Piperacillina-Tazobactam. (Tabella 3.22).

Tabella 3.22 - *P. aeruginosa*: profili di resistenza agli antibiotici saggiati in Toscana. Anni 2013-2014 (*Totale dei soli 5 laboratori che hanno partecipato nel 2013).

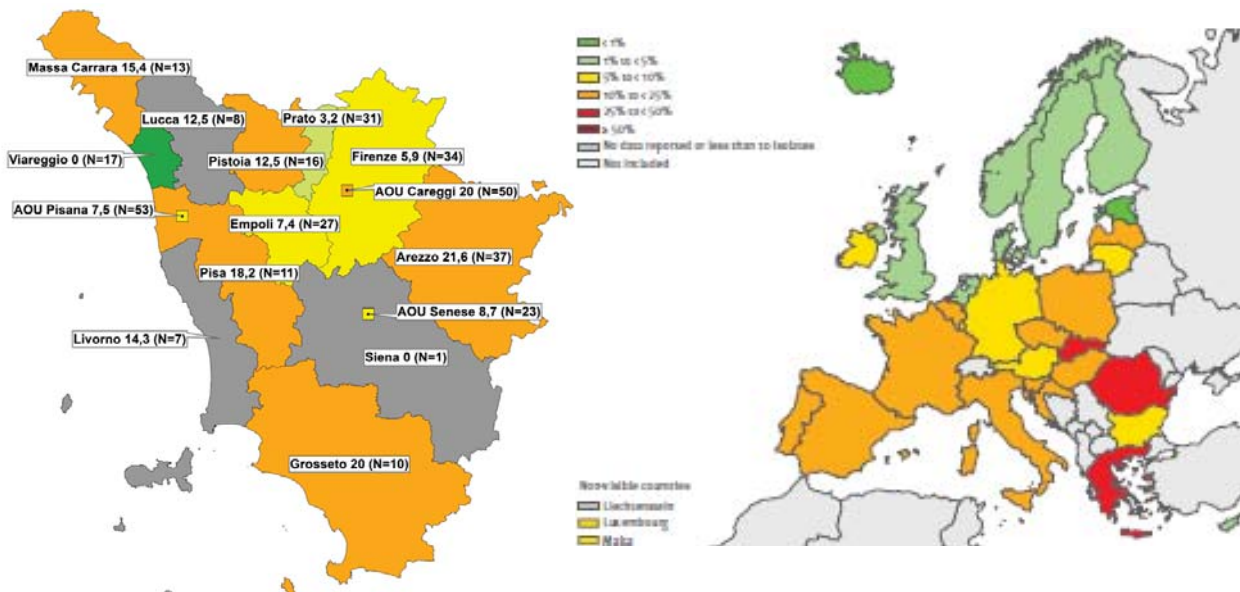
PRINCIPIO ATTIVO	2014*		2013	
	R	%	R	%
Amikacina	23	11%	37	17%
Ceftazidime	37	17%	39	18%
Ciprofloxacina	43	20%	52	24%
Colistina	0	0%	2	1%
Gentamicina	29	13%	44	20%
Imipenem	46	22%	42	20%
Meropenem	31	15%	30	14%
Piperacillina/Tazobactam	58	27%	48	22%

Figura 3.18 - *P. aeruginosa*: percentuale (%) di isolati resistenti carbapenemi nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e nei paesi europei (2013) - valore medio regionale: 21,3%; valore medio italiano: 25,9%; valore medio europeo: 17,6%.



La percentuale di ceppi *P. aeruginosa* resistenti ai carbapenemi (**Figura 3.18**) è risultata pari al 21,3% in Toscana, raggiungendo valori superiori al 30% nei territori di alcune aziende sanitarie.

Figura 3.19 - *P. aeruginosa*: percentuale (%) di isolati resistenti ad almeno 3 tra Piperacillina/Tazobactam, Ceftazidime, fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi nei territori delle aziende sanitarie toscane (Toscana, 2014) e nei paesi europei (2013) - valore medio regionale: 11,5%; valore medio italiano: 24,5%; valore medio europeo: 13%.



Anche le resistenze combinate sono molto frequenti: nel 2013 in Europa il 13,0% degli isolati invasivi sono risultati resistenti ad almeno tre classi di antimicrobici. La situazione Toscana è risultata sovrapponibile a quella europea, mentre la media italiana di multiresistenti è più elevata²⁸ (**Figura 3.19**).

3.3.4 *Acinetobacter spp.*

Il genere *Acinetobacter* include numerose specie non facilmente distinguibili dai sistemi di identificazione utilizzati dai laboratori di Microbiologia clinica. Le specie più importanti in patologia umana sono *A. baumannii*, *A. pittii* e *A. nosocomialis*. Le infezioni da *Acinetobacter* si osservano soprattutto in pazienti debilitati o immunosoppressi e sono tipiche infezioni opportuniste associate alle pratiche assistenziali. Oltre alle infezioni delle basse vie respiratorie (sede più frequente delle infezioni da *Acinetobacter*), queste specie possono causare anche infezioni di cute e tessuti molli, infezioni di ustioni e di ferite chirurgiche, infezioni urinarie, meningiti, setticemie (spesso originate da cateteri vascolari). La spiccata abilità di persistere nel tempo in un determinato ambiente nosocomiale, assieme alla notevole capacità di evolvere resistenza agli antibiotici (fluorochinoloni, aminoglicosidi, carbapenemi) rendono in alcuni casi *Acinetobacter* un importante problema clinico.

Nel 2014, in Toscana, sono stati isolati 221 *Acinetobacter spp.*, che rappresentano il 5% dei microrganismi isolati oggetto di sorveglianza. Nell'82% degli episodi l'isolamento è risultato monomicrobico. Se si raffronta il dato 2013-2014 per i 5 laboratori che già facevano parte della rete di sorveglianza nel 2013 si rileva un aumento del numero (163 nel 2014 vs. 129 nel 2013). In **Tabella 3.23** è riportata la distribuzione di frequenza di isolati di *Acinetobacter spp.* in Toscana. Da notare il contributo preponderante da parte di una Azienda Ospedaliera Universitaria.

Tabella 3.23 - Distribuzione di frequenza di isolati di *Acinetobacter spp.*, percentuale sul totale di microrganismi isolati in ogni laboratorio e percentuale sul totale degli *Acinetobacter spp.* isoalti in Toscana, 2014.

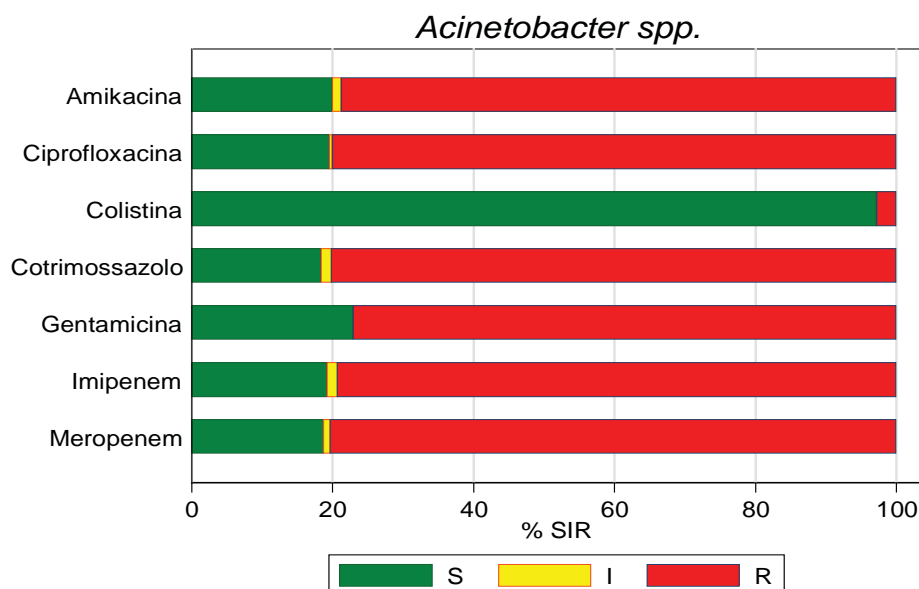
LABORATORIO	<i>Acinetobacter spp.</i>	totale isolati	% sul totale isolati	% su <i>Acinetobacter spp.</i>
AOU Careggi	26	678	4%	12%
AOU Senese	5	233	2%	2%
AOU Pisana	97	623	16%	44%
AUSL 1	4	198	2%	2%
AUSL 2	11	238	5%	5%
AUSL 3	6	236	3%	3%
AUSL 4	7	341	2%	3%
AUSL 5	7	153	5%	3%
AUSL 6	0	157	0%	0%
AUSL 7	1	51	2%	1%
AUSL 8	7	373	2%	3%
AUSL 9	5	131	4%	2%
AUSL 10	17	485	4%	8%
AUSL 11	14	271	5%	6%
AUSL 12	14	250	6%	6%
TOTALE	221	4418	5%	100%

Gli isolati di *Acinetobacter* spp. presentano resistenze molto elevate a tutti gli antibiotici saggiati fatta eccezione per la colistina (**Figura 3.20, Tabella 3.24**). Da notare l'elevata frequenza di resistenza ai carbapenemi. In Toscana nel 2014 la resistenza ai carbapenemi è pari all'80%, valore superiore a quello di molti paesi europei e dell'Italia (**Figura 3.21**). Tale problema è particolarmente rilevante nell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana dove si concentrano il maggior numero di isolati (dato il basso numero di isolati non è riportata la mappa per la Toscana).

Tabella 3.24 - Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *Acinetobacter* spp., Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).

PRINCIPIO ATTIVO	SIR						TOTALE n
	S		I		R		
	n	%	n	%	n	%	
Amikacina	32	20,0%	2	1,3%	126	78,8%	160
Ciprofloxacina	43	19,5%	1	0,5%	176	80,0%	220
Colistina	210	97,2%	0	0,0%	6	2,8%	216
Cotrimossazolo	39	18,4%	3	1,4%	170	80,2%	212
Gentamicina	50	22,9%	0	0,0%	168	77,1%	218
Imipenem	41	19,2%	3	1,4%	169	79,3%	213
Meropenem	40	18,7%	2	0,9%	172	80,4%	214

Figura 3.20- Profili di sensibilità agli antibiotici saggiati su isolati di *Acinetobacter* spp., Toscana 2014 (S: sensibile; I: intermedio; R: resistente).



Considerando i 5 laboratori che partecipano al sistema di sorveglianza dal 2013, le resistenze riscontrate hanno mostrato in certo incremento, delineando un quadro regionale allarmante per quanto riguarda questo microrganismo e le sue possibilità di trattamento (**Tabella 3.25**).

Tabella 3.25 - *Acinetobacter* spp.: profili di resistenza agli antibiotici saggiati in Toscana. Anni 2013-2014 (*Totale dei soli 5 laboratori che hanno partecipato nel 2013).

PRINCIPIO ATTIVO	2014*		2013	
	R	%	R	%
Amikacina	115	81%	79	73%
Ciprofloxacina	134	83%	99	79%
Colistina	3	2%	4	3%
Cotrimossazolo	133	84%	94	74%
Gentamicina	131	82%	89	72%
Imipenem	126	81%	57	68%
Meropenem	131	82%	99	80%

Figura 3.21 - *Acinetobacter* spp.: percentuale (%) di isolati resistenti carbapenemi nei paesi europei (2013) - valore medio toscano: 80,5%; valore medio italiano: 70,9%.



4. Conclusioni

4. Conclusioni

Il consumo di antibiotici, sia negli ospedali della Toscana, sia nel territorio, è minore della media italiana ed europea. Tuttavia la dinamica di uso diverge nei due contesti: se, per il consumo territoriale si rileva un decremento del 6,6%, a livello ospedaliero si riscontra, invece, un incremento del 3,8%²³. Il consumo totale di antibiotici in Toscana, 22,8 DDD/1.000 abitanti/*die* è sovrapponibile al dato fornito da AIFA, di 21,6 DDD/1.000 abitanti/*die*²³.

L'andamento dei consumi territoriali è rincuorante e fa ipotizzare una maggiore attenzione prescrittiva. I medici di medicina generale sono responsabili di circa l'80-90% dell'utilizzo degli antibiotici e ciò costituisce un punto chiave per il monitoraggio di questi farmaci. Sul fronte dell'uso nei ricoveri ospedalieri, la classe di antibiotici principalmente responsabile dell'aumento riscontrato è il gruppo ATC J01D che tra le sue classi di molecole comprende cefalosporine, monobattami, carbapenemi e Piperacillina-Tazobactam. Queste classi di antibiotici spesso sono utilizzate in associazioni che non aumentano tanto lo spettro terapeutico quanto l'insorgenza di resistenze batteriche³³.

La sorveglianza delle antibiotico-resistenze ha evidenziato problematiche importanti soprattutto per quanto riguarda alcuni patogeni Gram-negativi (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *Acinetobacter spp.*), per i quali si registrano percentuali di resistenze verso gli antibiotici saggiati superiori alla media nazionale ed europea.

Il quadro risulta preoccupante se si associano i dati sulle resistenze batteriche, quelli dall'Agenzia Europea per il controllo delle malattie infettive (ECDC) e dall'Agenzia Europea per la sicurezza alimentare (EFSA). In un recente rapporto l'Italia si colloca, infatti, al secondo posto in Europa nei consumi di antibiotici sia per uso umano che per uso veterinario (sebbene i dati per uso veterinario siano solo indicativi per problemi di tracciabilità)³⁴. In questo scenario definire gli interventi è veramente complesso. Occorre agire sicuramente su più fronti. Uno dei primi, ma forse anche il più difficile, è intervenire sui fattori culturali, un vero compito da esperti di scienza del comportamento e delle relazioni sociali⁷, con interventi basati sulle teorie dell'apprendimento sociale e della promozione delle motivazioni e delle abilità ad operare cambiamenti.

È necessario lo sforzo di tutte le istituzioni interessate: Ministero della Salute, Regioni, singole Aziende sanitarie nel coinvolgimento dei clinici e dei singoli cittadini per creare una piena consapevolezza del problema. Occorre che i professionisti sanitari imparino a lavorare meglio insieme, creando vere e proprie *task force*: il medico per la corretta prescrizione terapeutica, il farmacista di dipartimento come conoscitore del farmaco, il microbiologo che può indicare lo stato delle resistenze, il cittadino nell'aderenza terapeutica.

L'esempio migliore di questa visione, sono le iniziative riconducibili al concetto di "stewardship antibiotica", un approccio organizzativo per promuovere e controllare

un uso giudizioso degli antibiotici e attento a preservarne la loro efficacia anche nel futuro. A questo proposito RAND Europe ha commissionato al *NICE Centre for Public Health* uno studio su efficacia e costo-efficacia di interventi rivolti al cambiamento di comportamenti pericolosi che riguardano l'uso degli antimicrobici. Sappiamo che quest'approccio richiede tempo, ma è convinzione ormai comune che sia il fattore chiave per i cambiamenti necessari³⁵.

Bibliografia

Bibliografia

1. Neill JO. Resistenze antimicrobiche: affrontare la crisi per la salute e il benessere delle nazioni Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2015; 5:9-14.
2. Sir Alexander Fleming. Nobel Lecture: Penicillin. 1945. Available at: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.html.
3. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, et al. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet. Infect. Dis.* 2014; 14(5):381-7. doi:10.1016/S1473-3099(14)70071-4.
4. Cabinet Office UK. National Risk Register of Civil Emergencies 2015; 2015.
5. SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Rassegna Stampa Aprile-Maggio 2015. 2015; 1-87. Available at: <http://www.simit.org/IT/servizi/agenzia-di-stampa.xhtml/categoria/2054-rassegna-stampa>.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of Antimicrobial Consumption in Europe 2012; 2014.
7. Tonkin-Crine S, Walker AS, Butler CC. Contribution of behavioural science to antibiotic stewardship. *BMJ* 2015; 350:h3413. doi:10.1136/bmj.h3413.
8. Viscoli Claudio. Antibioticoresistenze: Epidemiologia e implicazioni di salute pubblica. CARE costi dell'assistenza e risorse Econ. 2015; 2. Available at: www.careonline.it.
9. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, LaPlante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: a national case-control safety study. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2014; 71(1):37-43. doi:10.2146/ajhp130165.
10. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JI, Ernst P, Suissa S. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55(11):1457-65. doi:10.1093/cid/cis664.
11. WHO World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. 2009.
12. Mossialos E, Morel C, Edwards S, Berenson J, Toyama MG, Brogan D. Policies and Incentives for Promoting Innovation in Antibiotic Research. 2009: 1-199.
13. Formoso G, Gagliotti C, Miraglia V, et al. Uso responsabile degli antibiotici e ricerca pubblica: l'Italia e gli altri. 2011: 9-11.

14. WHO World Health Organization. Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. 2014. Available at: <http://www.who.int>.
15. WHO World Health Organization. Worldwide Country Situation Analysis: Response to Antimicrobial Resistance. 2015. Available at: <http://www.who.int>.
16. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual. Saf. Health Care.* 2007; 16(6):440-5. doi:10.1136/qshc.2006.021121.
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2015.
18. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network. Antimicrobial consumption interactive database. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Point Prevalence Survey of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals. 2013.
20. Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna. Studio di Prevalenza Europeo su Infezioni Correlate all'Assistenza e Uso di Antibiotici negli Ospedali per Acuti. Rapporto Nazionale. 2013.
21. Indagine di prevalenza puntuale delle Infezioni correlate all'assistenza (ICA) negli Ospedali per acuti della Regione Toscana. Novembre 2012. 2013.
22. Assessorato alla Sanità della Regione Campania - Direzione Generale per la Tutela della Salut ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale. Rapporto 2013 sulle antibiotico resistenze e sull'uso di antibiotici rilevati nelle strutture ospedaliere della Campania. 2013.
23. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2014. Roma. 2015. Available at: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.
24. Emilia-Romagna SSR. Sorveglianza dell'antibiotico resistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia Romagna. 2013.
25. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the Latest Data on Antibiotic Consumption in the European Union. 2014.
26. Rasigade J-P, Vandenesch F. Staphylococcus aureus: a pathogen with still unresolved issues. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 21:510-4. doi:10.1016/j.meegid.2013.08.018.

27. Sollid JUE, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M. Staphylococcus aureus: Determinants of human carriage. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 21:531-541. doi:10.1016/j.meegid.2013.03.020.
28. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network. Antimicrobial resistance interactive database. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/esac-net-database.
29. Werner G, Coque TM, Franz CMAP, et al. Antibiotic resistant enterococci-tales of a drug resistance gene trafficker. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013; 303(6-7):360-79. doi:10.1016/j.ijmm.2013.03.001.
30. Sidler JA, Battegay M, Tschudin-Sutter S, Widmer AF, Weisser M. Enterococci, Clostridium difficile and ESBL-producing bacteria: epidemiology, clinical impact and prevention in ICU patients. *Swiss Med. Wkly.* 2014; 144:w14009. doi:10.4414/sm.w.2014.14009.
31. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(7). doi:10.1101/cshperspect.a010215.
32. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. Escherichia coli in Europe: an overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013; 10(12):6235-54. doi:10.3390/ijerph10126235.
33. Schultz L, Lowe TJ, Srinivasan A, Neilson D, Pugliese G. Economic impact of redundant antimicrobial therapy in US hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2014; 35(10):1229-35. doi:10.1086/678066.
34. Garattini S, Bertele' V, Bertolini G. A failed attempt at collaboration. *BMJ.* 2013; 347:f5354. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5354>.
35. King, Sarah, Josephine Exley, Jirka Taylor, Kristy Kruithof JL and MP. Antimicrobial stewardship: The effectiveness of educational interventions to change risk-related behaviours in the general population: A systematic review. St. Monica, CA RAND Corp. 2015. Available at: http://www.rand.org/pubs/research_reports/RR1066.

ALLEGATI

I
Progetto:
Delibera Giunta
Regionale Toscana
n. 1138 del 9/12/2014

II
Metodi di analisi del
consumo di antibiotici

III
Metodi per profili di
antibiotico-resistenza

Allegato I

Progetto:

**Delibera Giunta Regionale
Toscana n. 1138 del 9/12/2014**



REGIONE TOSCANA
GIUNTA REGIONALE

ESTRATTO DAL VERBALE DELLA SEDUTA DEL 09-12-2014 (punto N 39)

Delibera N 1138 del 09-12-2014

Proponente

LUIGI MARRONI

DIREZIONE GENERALE DIRITTI DI CITTADINANZA E COESIONE SOCIALE

Pubblicità'/Pubblicazione Atto soggetto a pubblicazione su Banca Dati (PBD)

Dirigente Responsabile DANIELA MATARRESE

Estensore GRAZIA GRAZIANI

Oggetto

Controllo delle infezioni correlate all'assistenza: progetti 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza' e 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana'. Approvazione e assegnazione risorse.

Presenti

ANNA RITA

ANNA MARSON

GIANNI SALVADORI

BRAMERINI

LUIGI MARRONI

VITTORIO BUGLI

GIANFRANCO

SIMONCINI

STEFANIA SACCARDI

EMMANUELE BOBBIO

VINCENZO

CECCARELLI

SARA NOCENTINI

Assenti

ENRICO ROSSI

ALLEGATI N°1

ALLEGATI

Denominazione	Pubblicazione	Tipo di trasmissione	Riferimento
1	Si	Cartaceo+Digitale	Controllo infezioni

assistenziali

STRUTTURE INTERESSATE

<i>Tipo</i>	<i>Denominazione</i>
Direzione Generale	DIREZIONE GENERALE PRESIDENZA
Direzione Generale	DIREZIONE GENERALE DIRITTI DI CITTADINANZA E COESIONE SOCIALE

MOVIMENTI CONTABILI

<i>Capitolo</i>	<i>Anno</i>	<i>Tipo Mov.</i>	<i>N. Movimento</i>	<i>Variaz.</i>	<i>Importo in Euro</i>
U-26247	2012	Assegnazione	7852		110000,00

LA GIUNTA REGIONALE

Richiamate le circolari n°52 del 1985 e n°8 del 1988 del Ministero della Sanità, dalle quali prende origine il coordinamento dell'attività di lotta alle infezioni ospedaliere (IO) prevedendo la costituzione negli ospedali dei Comitati per le Infezioni Ospedaliere (CIO), strutture operative con il compito di gestire il Programma di controllo delle infezioni ospedaliere e demandando alle regioni il compito di monitorare e coordinare le attività svolte nelle aziende sanitarie;

Richiamata la 'Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea del 9 giugno 2009 sulla sicurezza dei pazienti, comprese la prevenzione e il controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria' (2009/C 151/01), con la quale si chiede agli Stati membri di implementare misure a livello nazionale e locale per la prevenzione e il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA);

Considerata la Circolare del Ministero della salute prot. 4968-P-26/02/2013 avente per oggetto 'Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)';

Visto il Piano sanitario e sociale integrato regionale 2012-2015, approvato dal Consiglio regionale con deliberazione n. 91 del 5 novembre 2014, che, in continuità con i precedenti piani, al punto 3.1.1. dell'allegato A 'Controllo delle infezioni correlate all'assistenza' ribadisce, quale strategia per la prevenzione e il controllo, la necessità di adottare misure di contenimento delle ICA, di istituire o rafforzare sistemi di sorveglianza attiva e di attuare interventi per il controllo delle resistenze agli antimicrobici nelle strutture sanitarie e in comunità;

Vista la L.R. 40/05 'Disciplina del Servizio sanitario regionale' che all'art. 82 attribuisce all'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana (ARS) i compiti di supporto e consulenza tecnico-scientifica al Consiglio regionale e alla Giunta regionale in materia di organizzazione e programmazione sanitaria;

Visti la L.R. 51/09 'Norme in materia di qualità e sicurezza delle strutture sanitarie: procedure e requisiti autorizzativi di esercizio e sistemi di accreditamento' ed il relativo regolamento attuativo approvato con decreto del Presidente della Giunta regionale 24 dicembre 2010 n. 61/R, come modificato con DPGR 8 gennaio 2014 n. 1/R, che prevedono il controllo delle infezioni fra i requisiti autorizzativi ed accreditativi delle strutture sanitarie;

Visti la DGR n. 341 del 5/05/2008, con la quale, al fine di creare a livello regionale un coordinamento delle azioni rivolte al controllo del rischio infettivo, sono stati istituiti il 'Comitato di Coordinamento Regionale per la prevenzione e la lotta alle infezioni correlate alle pratiche assistenziali (ICPA)' ed il 'Comitato Tecnico-Scientifico per la prevenzione e la lotta alle ICPA' ed il successivo DD 5737/2008, che nomina i componenti del su richiamato Comitato di coordinamento regionale;

Richiamata la precedente DGR n. 1258 del 28/12/2012 con la quale sono stati approvati i progetti: 'Realizzazione di un sistema informativo-statistico per la raccolta ed elaborazione dei dati di sorveglianza microbiologica' e 'Progetto pilota per la messa a punto e sperimentazione di un protocollo operativo per il trattamento delle infezioni da *Klebsiella pneumoniae* ed altre Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi';

Preso atto:

- della necessità di mantenere le attività in essere, ma anche di sviluppare un approccio integrato alle attività di prevenzione e controllo del rischio infettivo, in un periodo in cui si manifestano difficoltà di natura economica, carenze di organico e ridefinizione dei ruoli professionali,

- della complessità ad utilizzare indicazioni e linee guida validate, ancorchè largamente disponibili, e al contempo dell'opportunità di valorizzare e condividere, oltre ai documenti teorici, esperienze e soluzioni a fronte di problematiche comuni,
- del mutamento delle modalità e dei periodi di ricovero in ambito ospedaliero, con diminuzione della durata della degenza ed erogazione di procedure assistenziali sempre più complesse, non solo in ospedale ma anche in residenza sanitaria assistenziale o a domicilio, con una conseguente maggiore incidenza di infezioni difficilmente controllabili,
- del progressivo mutare delle condizioni epidemiologiche delle patologie trasmissibili, con una crescente diffusione di infezioni sostenute da microrganismi resistenti agli antibiotici e pertanto associati ad un aumento di mortalità nei pazienti infetti, in un contesto che vede l'incremento di popolazione anziana con cronicità o disabilità e quindi più suscettibile ad infezioni anche gravi;

Rilevato quindi che le ICA costituiscono un problema in continua trasformazione la cui persistenza, legata anche all'aumentata complessità delle cure e della criticità dei pazienti, ha conseguenze rilevanti sia in termini sanitari che economici, con costi sia di natura assistenziale che relativi al contenzioso e al danno di immagine;

Ritenuto necessario, nel contesto sopra citato, sviluppare urgentemente azioni volte al miglioramento della qualità della pratica assistenziale, della sicurezza di pazienti e operatori e alla messa a punto o rafforzamento di sistemi di sorveglianza, da un lato attraverso un coordinamento delle attività regionali relative a sorveglianza clinica, formazione, redazione di procedure e linee guida, validazione di modelli organizzativi sovra-aziendali e dall'altro attraverso la messa a regime, in tutte le Aziende Sanitarie (AS) della Regione, del sistema informativo-statistico per la raccolta ed elaborazione dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana, già avviato con il progetto 'Realizzazione di un sistema informativo-statistico per la raccolta ed elaborazione dei dati di sorveglianza microbiologica' di cui all'allegato A della DGR 1258/2012, che ha visto la partecipazione dei laboratori di microbiologia di cinque AS;

Esaminato il documento 'Controllo delle infezioni correlate all'assistenza: proposta di attività in Toscana per il biennio 2015 – 2016' di cui all'allegato 1, elaborato dal 'Comitato di Coordinamento Regionale per la prevenzione e la lotta alle ICPA', che si articola in due progetti: 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza' e 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana';

Rilevato che per garantire la realizzazione dei due progetti sopracitati è prevista una spesa complessiva pari a € 110.000 così suddivisi: € 60.000 destinati al progetto 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza' e € 50.000 destinati al progetto 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana';

Valutati il succitato documento e i due progetti che lo costituiscono, adeguati a realizzare le azioni volte al miglioramento della qualità della pratica assistenziale e della sicurezza di pazienti e operatori e alla messa a punto o rafforzamento di sistemi di sorveglianza, così come sopra indicato;

Considerato che il progetto 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza' prevede la partecipazione della U.O. di Igiene ed epidemiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP) in virtù della consolidata esperienza nella gestione di attività di coordinamento relative a sorveglianza, formazione, redazione di procedure e linee guida, nel campo delle ICA, così come specificato nell'allegato 1;

Preso atto che, con nota agli atti del Settore Programmazione ed Organizzazione delle Cure della Direzione generale Diritti di cittadinanza e coesione sociale, l'AOUP ha accettato di partecipare al progetto 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza';

Ritenuto pertanto opportuno di dare avvio al progetto 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali

rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza' di cui all'allegato 1 e di destinare la somma di € 60.000 alla AOUP per la realizzazione delle parti di competenza del progetto stesso;

Considerato altresì che il progetto 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana', coerentemente con il precedente progetto (all. A della DGR 1258/2012) di cui, come sopra detto, rappresenta la continuazione, prevede la partecipazione dell'Osservatorio Qualità ed Equità dell'ARS, così come meglio specificato nell'allegato 1;

Preso atto che, con nota agli atti del Settore Programmazione ed Organizzazione delle Cure della Direzione generale Diritti di cittadinanza e coesione sociale, l'ARS ha accettato di partecipare al progetto 'Realizzazione di un sistema informativo-statistico per la raccolta ed elaborazione dei dati di sorveglianza microbiologica';

Ritenuto pertanto opportuno di dare avvio al progetto 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana' di cui all'allegato 1 e di destinare la somma di € 50.000 all'ARS per la realizzazione delle parti di competenza del progetto stesso;

Ritenuto di destinare, per l'attuazione del presente provvedimento, la somma complessiva di € 110.000, a valere sull'impegno 7852/2012 assunto con DD 6535/2012 sul capitolo 26247 (fondo sanitario indistinto) del bilancio regionale annuale 2014 gestione residui, così ripartita: € 60.000 alla AOUP per il progetto 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza' e € 50.000 all'ARS per il progetto 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana';

Ritenuto inoltre di prevedere che il 50% delle somme sopra indicate sia liquidato, a titolo di acconto, contestualmente all'atto di impegno, che un ulteriore 25% delle somme sia liquidato a un anno dall'inizio dell'attività a seguito di presentazione di rendicontazione di attività e spese sostenute e di rinviare la liquidazione del saldo alla fine del biennio di attività a seguito di presentazione da parte degli interessati di relazione su attività svolte e spese sostenute per la realizzazione delle azioni previste dai progetti;

Vista la L.R. n. 78 del 24/12/2013 "Bilancio di previsione per l'anno finanziario 2014 e Bilancio pluriennale 2014/2016";

Vista la DGR n. 2 del 7/01/2014 "Approvazione Bilancio gestionale per l'esercizio finanziario 2014 e Bilancio gestionale pluriennale 2014/2016";

A voti unanimi

DELIBERA

1.di approvare il documento 'Controllo delle infezioni correlate all'assistenza: proposta di attività in Toscana per il biennio 2015 – 2016' e i due progetti biennali in cui si articola: progetto 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza' e progetto 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana', di cui all'allegato 1 parte integrante e sostanziale del presente atto;

2.di assegnare all'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana la somma di € 60.000, quale contributo per la realizzazione del progetto 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza';

3.di assegnare all'Agenzia Regionale di Sanità la somma di € 50.000, quale contributo per la realizzazione del progetto 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana';

4.di destinare, per l'attuazione del presente provvedimento, la somma complessiva di € 110.000, a valere sull'impegno 7852/2012 assunto con DD 6535/2012 sul capitolo 26247 (fondo sanitario

indistinto) del bilancio regionale annuale 2014 gestione residui, così ripartita: € 60.000 alla AOUP per il progetto 'Coordinamento e integrazione delle attività regionali rivolte alla prevenzione e al controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza' (all.1) e € 50.000 all'ARS per il progetto 'Il sistema informativo dei dati di sorveglianza microbiologica in Toscana' (all.1);

5.di prevedere che il 50% delle somme sopra indicate sia liquidato, a titolo di acconto, contestualmente all'atto di impegno, che un ulteriore 25% delle somme sia liquidato a un anno dall'inizio dell'attività a seguito di presentazione di rendicontazione di attività e spese sostenute e di rinviare la liquidazione del saldo alla fine del biennio di attività a seguito di presentazione da parte degli interessati di relazione su attività svolte e spese sostenute per la realizzazione delle azioni previste dai progetti;

6.di dare mandato al Settore competente della Direzione Generale Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale, di provvedere all'espletamento dei successivi atti necessari all'attuazione di quanto previsto dal presente provvedimento.

Il presente atto è pubblicato integralmente sulla banca dati degli atti amministrativi della Giunta regionale ai sensi dell'art.18 della LR 23/2007.

SEGRETERIA DELLA GIUNTA
IL DIRETTORE GENERALE
ANTONIO DAVIDE BARRETTA

Il Dirigente Responsabile
DANIELA MATARRESE

Il Direttore Generale
VALTERE GIOVANNINI

Allegato II

Metodi di analisi del consumo di antibiotici

METODI DI ANALISI PER CONSUMO DI ANTIBIOTICI

Per valutare il consumo di antimicrobici in regione Toscana si è fatto riferimento 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 stata possibile utilizzando il terzo e il quarto livello gerarchico del sistema (codice ATC a quattro e cinque cifre), ossia quello che definisce il sottogruppo chimico-terapeutico farmacologici e quello che fornisce l'informazione relativa alla singola sostanza chimica. Nel report sono state considerate le seguenti classi di molecole:

- J01A: Consumo di tetraciline
- J01C: Consumo di penicilline e betalattamici (ampicilline, amoxicillina, piperacillina)
- J01D: Consumo di altri betalattamici quali cefalosporine (J01DD) e carbapenemi (J01DH)
- J01E: Consumo di sulfamidici e trimethoprim
- J01F: Consumo di macrolidi, lincosamidi e streptogramine (eritromicina, claritromicina, azitromicina, clindamicina)
- J01M: Consumo di chinolonici

I consumi di antibiotici, riportati nel documento, sono tutti espressi come Defined Daily Dose (DDD); la DDD consiste nell'unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come la "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco, utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto".

Il consumo territoriale

Per rilevare il consumo di antibiotici sul territorio toscano sono stati utilizzati due flussi dati amministrativi relativi agli anni 2010-2014 per i residenti nella regione Toscana:

- flusso SPF che comprende flusso tutti i farmaci erogati dalle farmacie sia private che pubbliche, dispensati su presentazione della ricetta medica, nei limiti delle prestazioni erogabili a carico del S.S.N.
- flusso FED relativi alle 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 semiresidenziale
- 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 ad utenti ricoverati o ambulatorialmente.

La misura utilizzata per valutare i consumi territoriali è la DDD per 1.000 abitanti al giorno, ovvero DDD per 1.000 abitanti die. Le DDD consumate sono calcolate come prodotto tra il numero effettivo di pezzi di farmaci erogati e i giorni di terapia.

Le classi di età utilizzate nel calcolo degli indicatori di consumo per la regione Toscana nel 2014, sono così composte:

- Classe prescolare: età ≤ 5 anni;
- Classe pediatrica: età < 14 anni;
- Classe adulta: età ≥ 14 anni.

Per i consumi relativi e le variazioni stagionali gli indicatori utilizzati sono stati calcolati, seguendo i criteri europei, come segue:

- J01CE_%: Percentuale di consumo di penicilline b-lattamasi sensibili (benzilpenicilline J01CE) sul consumo totale di antibatterici per uso sistemico (J01)
- J01CR_%: Percentuale di consumo di combinazione di penicilline, tra b-lattamasi inibitori (amoxicillina+ ac. clavulanico, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam J01CR) sul totale di antibatterici per uso sistemico (J01)
- J01DD+DE_%: Percentuale di consumo di terza e quarta generazione di cefalosporine (J01DD+J01DE) sul consumo totale di antibatterici per uso sistemico (J01)
- J01MA: Percentuale di consumo di fluorochinolonici (J01MA) sul consumo totale di antibatterici per uso sistemico (J01)
- J01_B/N: Rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro (J01CR J01DC J01DD J01FF) rispetto al consumo di antibiotici di spettro ristretto penicilline, cefalosporine e macrolidi (J01CE, J01DB, J01FA)
- J01_SV: Variazione stagionale del consumo di antibatterici per uso sistemico (J01); calcolate come rapporto tra i consumi invernali (ottobre-dicembre, gennaio-marzo) verso quelli estivi (luglio-settembre, aprile –giugno) per 100.
- J01M_SV: Variazione stagionale dei consumi di chinolonici (J01M); calcolate come rapporto tra i consumi invernali (ottobre-dicembre, gennaio-marzo) verso quelli estivi (luglio-settembre, aprile –giugno) per 100.

Per il confronto dei risultati delle singole aziende di residenza, i dati sono stati standardizzati con metodo diretto, per sesso ed età.

Il consumo ospedaliero

I dati sul consumo degli antibiotici nelle strutture provengono dal flusso amministrativo FES (Farmaci erogati dalle Strutture), attivo in Toscana dal 2011, che permette di monitorare quanto distribuito dalla farmacia ospedaliera alle unità operative degli ospedali pubblici. I dati contenuti in questo flusso sono relativi ai farmaci distribuiti ai reparto ogni giorno; è quindi possibile stimare solo i consumi complessivi e non riportarli ai singoli pazienti ricoverati.

Oggetto di rilevazione del presente flusso sono tutti i farmaci, le preparazioni galeniche, i farmaci esteri, l'ossigeno e i gas medicali scaricati dalla farmacia ospedaliera ed erogati:

- 1) da Presidi Ospedalieri
- 2) da Presidi Ambulatoriali
- 3) nell'ambito di prestazioni erogate al domicilio dell'utente
- 4) in RSA, Hospice, ospedali di comunità, nelle ambulanze, elisoccorso e nell'ambito del servizio farmaceutico
- 5) negli istituti penitenziari

Per quest'analisi sono stati selezionati i soli farmaci riferiti a ricoveri in regime ordinario (motivo pari a 01), tipo di scarico al reparto (scarico/consegna pari a 1) e tipo di presidio ospedaliero (tipopres pari a01)

In generale, nel flusso FES sono compresi anche i farmaci oggetto di rilevazione del flusso informativo FED, ma la selezione fatta in precedenza sul motivo della prescrizione ha escluso quest'ultimi dalla casistica. Sono esclusi i farmaci forniti, previa fatturazione, alle case di cura private convenzionate.

I consumi di antibiotici sono espressi in DDD per 1.000 abitanti al giorno oppure DDD per giornate di degenza per 100. La DDD è stata calcolata come prodotto tra il i giorni di terapia e il numero di unità posologiche scaricate nel periodo di riferimento diviso il numero di unità presenti nella confezione. Per il calcolo delle DDD/100 giornate di degenza si è tenuto conto dei soli ricoveri in regime ordinario. La ricodifica dei reparti in tre macro aree, medica, chirurgica e critica, è stata effettuata con i criteri seguenti:

Codice disciplina	Descrizione	Are
01	Allergologia	Area Medica
02	Day hospital	Area Medica
05	Angiologia	Area Medica
06	Cardiochirurgia pediatrica	Area Pediatrica
07	Cardiochirurgia	Area Chirurgica
08	Cardiologia	Area Medica
09	Chirurgia generale	Area Chirurgica
10	Chirurgia maxillo facciale	Area Chirurgica
11	Chirurgia pediatrica	Area Chirurgica
12	Chirurgia plastica	Area Chirurgica
13	Chirurgia toracica	Area Chirurgica
14	Chirurgia vascolare	Area Chirurgica
18	Ematologia	Area Oncologica
19	Malattie endocrine, del ricambio e della nutrizione	Area Medica
20	Immunologia	Area Medica
21	Geriatra	Area Medica
24	Malattie infettive e tropicali	Area Medica
25	Medicina del lavoro	Area Medica
26	Medicina generale	Area Medica
28	Unità spinale	Area Oncologica
29	Nefrologia	Area Medica
30	Neurochirurgia	Area Chirurgica
31	Nido	Area Pediatrica
32	Neurologia	Area Medica
33	Neuropsichiatria infantile	Area Pediatrica
34	Oculistica	Area Chirurgica
35	Odontoiatria e stomatologia	Area Chirurgica
36	Ortopedia e traumatologia	Area Chirurgica
37	Ostetricia e ginecologia	Area Chirurgica
38	Otorinolaringoiatria	Area Chirurgica
39	Pediatria	Area Pediatrica
40	Psichiatria	Area Medica
42	Tossicologia	Area Medica
43	Urologia	Area Chirurgica
46	Grandi ustioni pediatriche	Area Pediatrica
47	Grandi ustioni	Area Medica

ALLEGATO II

48	Nefrologia (abilitazione trapianto rene)	Area Medica
49	Terapia intensiva	Area Critica
50	Unità coronarica	Area Critica
51	Astanteria	Esterni
52	Dermatologia	Area Medica
56	Recupero e riabilitazione funzionale	Area Medica
58	Gastroenterologia	Area Medica
60	Lungodegenti	Area Medica
61	Medicina nucleare	Area Oncologica
62	Neonatologia	Area Pediatrica
64	Oncologia	Area Oncologica
65	Oncoematologia pediatrica	Area Oncologica
67	Pensionanti	Esterni
68	Pneumologia	Area Medica
70	Radioterapia	Area Oncologica
71	Reumatologia	Area Medica
73	Terapia intensiva neonatale	Area Critica
75	Neuro-riabilitazione	Area Medica
76	Neurochirurgia pediatrica	Area Pediatrica
78	Urologia pediatrica	Area Pediatrica
99	Cure palliative/hospice	Esterni

Allegato III

Metodi per profili di antibiotico-resistenza

METODI PER PROFILI DI ANTIBIOTICO RESISTENZA

Tutti i laboratori in Toscana gestiscono il loro processo di lavoro tramite sistemi informativi (LIS) informatizzati. Ciononostante tali sistemi informativi differiscono notevolmente, non solo per il software adottato, ma anche per modalità di configurazione e per livello di integrazione con il sistema informativo del/gli ospedale/i. Al fine di costruire un linguaggio comune tra i laboratori è quindi necessaria una ricognizione dei 'dizionari' in uso e un sistema di transcodifica che consenta ai laboratori di dialogare pur non imponendo modifiche radicali dei sistemi di classificazione in uso. Tale processo deve ovviamente svolgersi in forte interazione con i referenti dei laboratori.

Lo scorso anno sono stati presi in considerazione 5 laboratori i cui dati sono pubblicati nel report "Rete di sorveglianza dell'antibiotico resistenza in Toscana" (SART). Nel corso del 2014 un percorso analogo è stato seguito coinvolgendo tutti e 14 i laboratori toscani. Il processo di integrazione dei sistemi informativi si è svolto, quindi, in quattro fasi:

- I. La definizione di un set di informazioni essenziali indispensabili per l'obiettivo di analisi da raccogliere in ogni database;
- II. Incontri con i referenti di ogni struttura e invio dei dati per via telematica;
- III. L'armonizzazione dei contenuti omogenei presenti nei differenti database;
- IV. Un'attività di controllo della qualità dei dati e successive revisioni al fine di validare il metodo di estrazione ed analisi dei dati.

Nella **prima fase**, dopo un'analisi informatica, per valutare le criticità emerse nella precedente raccolta dei dati, si è scelto di fornire ai laboratori un tracciato record comune con una nota per le informazioni obbligatorie ai fini dell'analisi e quelle che, invece, risultano facoltative, ma di interesse per futuri approfondimenti.

I criteri di selezione di materiali, esami patogeni e antibiotici sono stati definiti linea con quelli adottati dal sistema di sorveglianza europea EARS-NET, i cui dati sono stati utilizzati come benchmark. Si è scelto di verificare per ogni laboratorio la possibilità di raccogliere informazioni relative all'identificativo univoco della persona e dell'episodio di cura durante il quale è avvenuto l'esame.

La **seconda fase** ha previsto uno o più incontri presso i laboratori coinvolti nello studio per un confronto con i referenti sia dei laboratori sia dei sistemi informativi, mirati a spiegare le finalità del progetto, verificare la disponibilità delle informazioni e concordare le modalità di trasmissione dei dati. Inoltre in questo primo incontro sono state delineate le modalità di armonizzazione dei concetti e termini utilizzati.

Durante tali incontri presso i laboratori sono stati affrontati le seguenti questioni:

- conferma del livello di informatizzazione dei LIS
- presenza nel LIS di tutte le informazioni relative al tracciato comune
- presenza nel LIS di un identificativo univoco della persona di buona qualità
- provenienza dei campioni esaminati dal laboratorio
- definizione di variabili e loro modalità da utilizzare per le selezioni e per la transcodifica
- peculiarità dei LIS rilevanti per la transcodifica

La raccolta dei dati di sorveglianza microbiologica è avvenuta, quindi, per trasmissione diretta (via telematica) dei dati dai sistemi informativi dei laboratori.

Questa fase, per i cinque laboratori che avevano aderito al progetto lo scorso anno, si è ridotta ad un contatto telefonico/mail con i referenti delle strutture, per ribadire le informazioni necessarie e richiedere l'estrazione dei dati con i medesimi criteri applicati per il 2013.

La **terza fase** ha previsto un lavoro di armonizzazione dei concetti e dei termini utilizzati nei vari laboratori e di transcodifica dei dati presenti nei vari LIS secondo un dizionario comune, quanto

più sovrapponibile a quello proposto a livello nazionale ed europeo. Criteri di selezione e transcodifica sono stati definiti e utilizzati per ogni LIS. Successivamente i dati estratti ed analizzati sono stati sottoposti a verifica di ogni referente. I criteri utilizzati per la transcodifica dei dati in concetti comuni sono stati rappresentati in tabelle standard di transcodifica. Al termine di questa fase, che ha previsto diverse revisioni dei criteri e delle analisi, è stato predisposto un database comune contenente i dati di tutti i laboratori espressi in un linguaggio comune.

La **quarta fase** ha previsto una fase di controllo qualità dei dati, al fine di verificare la congruenza tra i risultati delle analisi e quelli prodotti dai LIS dei laboratori; i risultati preliminari per singolo laboratorio sono stati inviati ai referenti affinché verificassero la robustezza dei risultati e comunicassero possibili errori o discordanze. Dopo aver effettuato tali controlli e aver corretto eventuali difformità è stato prodotto una bozza di report discussa in un incontro alla presenza di tutti i rappresentanti dei laboratori. Durante l'incontro è stato anche verificato che tutti i laboratori facessero riferimento ai medesimi criteri clinici interpretativi per l'esecuzione degli antibiogrammi. In particolare tutti i laboratori utilizzano i breakpoints EUCAST più aggiornati.

I dati così raccolti sono stati utilizzati per definire i profili di antibiotico resistenza per i singoli isolati non ripetuti entro 30 giorni.

TRACCIATO RECORD 2014

Informazione/Record	Descrizione_Informazione	Formato_Informazione
ID_universale	Identificativo regionale/ identificativo univoco interno della persona	stringa (24)
N° Richiesta	Numero della richiesta dell'esame	
N° campione	Numero della provetta	
Scheda nosologica	Numero di pratica (da scheda dimissione ospedaliera)	stringa
cod_osp	codice che identifica ospedale, se possibile quello ministeriale a 8 cifre (6 che identificano l'ospedale e 2 la sede)	stringa (8)
desc_cod_osp	descrizione dell'ospedale	stringa
cod_lab	codice che identifica il laboratorio	stringa
desc_cod_lab	descrizione del laboratorio	stringa
cod_rep	codice del reparto o disciplina di effettuazione della prestazione	stringa (4)
desc_cod_rep	descrizione relativa al reparto	Stringa
sex	sex del paziente	Stringa
età	età del paziente al momento del prelievo o data di nascita	stringa
tipo_paziente	origine del paziente: interno (se ricoverato) o esterno	stringa
data_prelievo	data del prelievo	gg/mm/aaaa
data_ricovero	data del ricovero	gg/mm/aaaa
protocollo_campione	Materiale	stringa
tipo_esame	tipologia di esame	stringa
cod_isolato	codice che identifica il tipo di isolato	stringa
desc_isolato	descrizione relativa a codice isolato	stringa
cod_antibiotico	codice che identifica l'antibiotico	stringa
desc_antibiotico	descrizione relativa a antibiotico	stringa
SIR	se antibiotico è: S (sensibile), I (intermedio), R (resistente))	stringa
MIC	valore MIC antibiotico	stringa
ESBL	ESBL presenza	stringa

I precedenti numeri della collana dei Documenti ARS

- 83) *La salute dei detenuti in Italia: i risultati di uno studio multicentrico* (aprile 2015)
Osservatorio di Epidemiologia
- 82) *La Cardiocirurgia in Toscana - Rapporto 2005-2013* (dicembre 2014)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 81) *Rete di Sorveglianza dell'Antibiotico Resistenza in Toscana (SART) - Dati 2013* (dicembre 2014)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 80) *Il terzo settore e i nuovi scenari del bisogno - Questioni di rete, partecipazione e identità* (settembre 2014)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 79) *Le malattie infettive in Toscana - Anni 1994-2011* (settembre 2014)
Osservatorio di Epidemiologia
- 78) *La salute dei bambini e dei ragazzi in Toscana* (maggio 2014)
Osservatorio di Epidemiologia
- 77) *Dal consumo integrato alla marginalità sociale: lo stato delle dipendenze patologiche in Toscana* (maggio 2014)
Osservatorio di Epidemiologia
- 76) *Prima e dopo la Centottanta. Appunti e spunti per la salute mentale - Raccolta di scritti editi e inediti* (dicembre 2013)
Osservatorio di Epidemiologia
- 75) *Osservare gli esiti per partecipare al loro miglioramento* (novembre 2013)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 74) *La salute di genere in Toscana* (novembre 2013)
Osservatorio di Epidemiologia
- 73) *Rapporto: Crisi economica, stato di salute e ricorso ai servizi in Toscana* (ottobre 2013)
Osservatorio di Epidemiologia
- 72) *Nascere in Toscana - Anni 2008-2011* (settembre 2013)
Osservatorio di Epidemiologia
- 71) *La salute dei detenuti in Toscana* (giugno 2013)
Osservatorio di Epidemiologia

70) *Il reprocessing in endoscopia digestiva: criticità e strumenti per la sicurezza del percorso* (febbraio 2013)

Osservatorio Qualità ed Equità

69) *Il percorso riabilitativo delle persone con gravi cerebrolesioni acquisite e dei loro familiari alla luce dell'approccio delle capability di Amartya Sen - Rapporto di ricerca* (dicembre 2012)

Osservatorio Qualità ed Equità

68) *La salute mentale in Toscana: aggiornamenti e sviluppi* (novembre 2012)

Osservatorio di Epidemiologia

67) *Il profilo di salute degli anziani in Toscana* (settembre 2012)

Osservatorio di Epidemiologia

66) *Indagine europea sui consumi alcolici e sui possibili danni ad essi correlati: rapporto sullo studio Standardizing Measurement of Alcohol-Related Troubles - SMART* (agosto 2012)

Osservatorio di Epidemiologia

65) *Gli anziani in Toscana con ictus e frattura di femore: epidemiologia, ospedalizzazione e riabilitazione* (aprile 2012)

Osservatorio di Epidemiologia

64) *Comportamenti a rischio e stili di vita dei giovani toscani - I risultati delle indagini EDIT 2005 - 2008 - 2011* (dicembre 2011)

Osservatorio di Epidemiologia

63) *L'epidemiologia della salute mentale* (novembre 2011)

Osservatorio di Epidemiologia

62) *La demenza in Toscana* (settembre 2011)

Osservatorio di Epidemiologia

61) *La fase pilota del progetto "Assistenza continua alla persona non autosufficiente in Toscana"* (luglio 2011)

Osservatorio di Epidemiologia

60) *L'epidemiologia degli incidenti balneari in Toscana* (giugno 2011)

Osservatorio di Epidemiologia

59) *Individuazione e implementazione di un sistema di accesso unitario alla rete dei servizi sociosanitari integrati della persona con disabilità* (giugno 2011)

Osservatorio di Epidemiologia

58) *Immigrazione e salute in Toscana* (giugno 2011)

Osservatorio di Epidemiologia

- 57) *La prevenzione della disabilità nell'anziano fragile: i progetti pilota* (aprile 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 56) *Medicine complementari, discipline bio-naturali e del benessere nella popolazione toscana* (febbraio 2011)
Osservatorio di Epidemiologia
- 55) *Progetto CORIST-TI - Controllo del rischio infettivo in Sanità in Toscana - Terapia Intensiva* (dicembre 2010)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 54) *Implantologia protesica dell'Anca in Toscana - Indicatori di attività e qualità dell'assistenza* (dicembre 2009 - aggiornato a ottobre 2010)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 53) *Dossier EBP e obesità* (novembre 2010)
Osservatorio di Epidemiologia
- 52) *Polmonite acquisita in ospedale (HAP) e Polmonite da ventilazione assistita (VAP)* (dicembre 2009 - aggiornato a novembre 2010)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 51) *Qualità, Equità e Sicurezza in RSA - Un Progetto regionale in Toscana* (dicembre 2009 - aggiornato a luglio 2010)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 50) *Il bisogno socio-sanitario degli anziani in Toscana: i risultati dello studio epidemiologico BiSS* (dicembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 49) *L'epidemiologia degli incidenti stradali in Toscana* (dicembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 48) *La banca dati MaCro delle malattie croniche in Toscana* (dicembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 47) *Progetto SAPerE - Fase 2 - Rapporto finale di ricerca* (dicembre 2009)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 46) *III Convegno nazionale sul monitoraggio degli incidenti stradali* (dicembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 45) *Nascere in Toscana - Anni 2005-2007* (novembre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia

- 44) *Guida, bevande alcoliche e traumi stradali nei pronto soccorso dell'area fiorentina* (ottobre 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 43) *La salute mentale degli adulti e la tutela della salute mentale nell'infanzia e adolescenza* (febbraio 2009)
Osservatorio di Epidemiologia
- 42) *Prevenzione e trattamento delle ulcere da pressione - Metodi di sorveglianza e ipotesi di lavoro* (dicembre 2008)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 41) *Comportamenti a rischio e stili di vita dei giovani toscani: i risultati delle indagini EDIT* (novembre 2008)
Osservatorio di Epidemiologia
- 40) *Il Progetto SApErE - Fase II. Strumenti e metodi di lavoro: risultati preliminari (Workshop Summary)* (luglio 2008)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 39) *Malattie croniche degli anziani in Toscana: stime di popolazione attuali e proiezioni future* (giugno 2008)
Osservatorio di Epidemiologia
- 38) *Indicatori per le cure sanitarie* (aprile 2008)
Osservatorio di Epidemiologia
- 37) *I ricoveri pediatrici in Toscana* (dicembre 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 36) *Indicatori di attività e qualità dell'assistenza in Chirurgia dell'anca - Rapporto RIPO-T* (dicembre 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 35) *Indicatori di attività e qualità dell'assistenza in Cardiocirurgia - Rapporto 1997-2005* (dicembre 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 34) *Anziani in Toscana: dati demografici e stime di demenza e non autosufficienza* (giugno 2007)
Osservatorio di Epidemiologia
- 33) *Indicatori per la valutazione di adesione alle linee guida - Volume I - Manuale d'uso per le aziende* (luglio 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 32) *Progetto SApErE - Il percorso di cura dell'ictus nelle parole dei pazienti e dei loro familiari* (giugno 2007)
Osservatorio Qualità ed Equità

31) *Prevenzione e trattamento delle infezioni correlate al Catetere Venoso centrale (CVC)* (maggio 2007)

Osservatorio Qualità ed Equità

30) *Il consumo di tabacco in Toscana: le prevalenze, le conseguenze sulla salute e le azioni di contrasto* (maggio 2007)

Osservatorio di Epidemiologia

29) *L'epidemiologia dell'AIDS in Toscana* (aprile 2007)

Osservatorio di Epidemiologia

28) *Risposta alle acuzie e ricovero psichiatrico - La ricerca PROGRES-Acuti* (marzo 2007)

Osservatorio di Epidemiologia

27) *Valutazione Economica di un programma per la vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti suscettibili* (marzo 2007)

Osservatorio di Epidemiologia

26) *Atti II Workshop nazionale - Osservatori per gli incidenti stradali: dai dati alle azioni* (gennaio 2007)

Osservatorio di Epidemiologia

25) *Essere mamma informata: allattamento al seno e SIDS* (gennaio 2007)

Osservatorio di Epidemiologia

24) *L'assistenza ospedaliera e riabilitativa agli anziani in Toscana: ictus e frattura di femore* (giugno 2006)

Osservatorio di Epidemiologia

23) *La Cardiologia interventistica in Toscana* (maggio 2006)

Osservatorio Qualità ed Equità

22) *La Cardiocirurgia in Toscana* (maggio 2006)

Osservatorio Qualità ed Equità

21) *Nascere in Toscana - Anni 2002-2004* (febbraio 2006)

Osservatorio di Epidemiologia

20) *Dossier Fidippide - Valutazione di efficacia del Programma di sanità pubblica per l'avviamento all'attività sportiva agonistica e il periodico controllo sanitario di giovani al di sotto dei 35 anni* (dicembre 2005)

Osservatorio di Epidemiologia

19) *Registro regionale toscano dell'infarto miocardico acuto - Primo rapporto* (ottobre 2005)

Osservatorio di Epidemiologia

- 18) *Lo stato delle tossicodipendenze in Toscana* (ottobre 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 17) *Mortalità per traumatismi e avvelenamenti in Toscana* (settembre 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 16) *Assistenza di fine vita e cure palliative* (maggio 2005)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 15) *L'infortunistica stradale in Toscana* (maggio 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 14) *Analisi di bilancio delle AUSL toscane 1998-2002* (aprile 2005)
Osservatorio di Economia sanitaria
- 13) *L'alcol in Toscana. Tra moderazione ed eccesso* (aprile 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 12) *Il Percorso Nascita - Risultati dello studio in Toscana* (marzo 2005)
Osservatorio di Epidemiologia
- 11) *Ricoverarsi a Firenze. La georeferenziazione come strumento di analisi della mobilità* (settembre 2004)
Osservatorio di Epidemiologia
- 10) *Indicatori di qualità dell'assistenza agli anziani* (agosto 2004)
Osservatorio di Epidemiologia
- 9) *Nascere in Toscana - Anno 2001* (maggio 2004)
Osservatorio di Epidemiologia
- 8) *Medicine non convenzionali in Toscana Progetto di studio* (ottobre 2003)
Osservatorio di Epidemiologia
- 7) *La Cardiologia invasiva in Toscana - I* (luglio 2003)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 6) *Progetto Indicatori di Qualità - Fase pilota - Dialisi* (giugno 2003)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 5) *Progetto Indicatori di Qualità - Fase pilota - Gestione Tecnologie sanitarie* (giugno 2003)
Osservatorio Qualità ed Equità
- 4) *Valutazione di impatto sanitario del Piano provinciale di gestione dei rifiuti urbani e assimilati ATO N. 6. Fase di screening - I* (maggio 2003)
Osservatorio di Epidemiologia

3) *La Neurochirurgia in Toscana* (aprile 2003)

Osservatorio Qualità ed Equità

2) *La Cardiocirurgia in Toscana - I* (dicembre 2002)

Osservatorio Qualità ed Equità

1) *Programmazione dei servizi per gli anziani in Toscana* (settembre 2002)

Osservatorio di Epidemiologia

