

**GRUPPO DI STUDIO E DI LAVORO  
SULLA ANTIMICROBICO-RESISTENZA**

**Allegato A**

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 30 del 12/07/2023



**Regione Toscana**



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC  
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:  
Roberta Bottai  
Stefania Della Luna  
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).  
L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>  
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

***Infezioni gravi, sepsi e shock settico nel territorio ed in ospedale, infezioni correlate all'assistenza (ICA), appropriato e responsabile uso degli antibiotici e prevenzione, controllo e sorveglianza delle infezioni (IPCS)***

RAZIONALE

La mancata risposta terapeutica alla somministrazione degli antibiotici rappresenta la seconda causa di morte nel mondo, dopo le malattie ischemiche del cuore. A rivelarlo è stata la prima analisi condotta per stimare la mortalità correlata all'antibiotico-resistenza, i cui risultati sono stati pubblicati sulla rivista "The Lancet Public Health" (Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 *Lancet* 2022; 400: 2221–4)

Sfogliando le pagine del report redatto da una commissione di oltre cento esperti voluta dalla rivista inglese per stimare l'impatto di questa problematica sulla mortalità a livello globale, si evince che un decesso su 8 tra quelli registrati nel 2019 è da ricondurre alla perdita di efficacia degli antibiotici. In valore assoluto si parla di 7,7 milioni di morti. Un dato in cui, come di consueto, si riflettono le enormi differenze tra le diverse aree del Pianeta. Il problema è particolarmente sentito anche in Italia, maglia nera nell'Unione europea: quasi quindicimila i decessi che vengono contati ogni anno a causa della mancata efficacia degli antibiotici nel trattamento delle infezioni. Le maggiori criticità si registrano nei Paesi dell'Africa sub-sahariana, in alcuni Stati del Nord America e dell'Europa orientale. Numeri che, a tutte le latitudini, confermano come la prossima emergenza di natura infettivologica sia in realtà già parte del presente. Da anni, ormai, anche se finora è stato difficile far capire al grande pubblico la portata di questo problema. I ricercatori dello studio si sono focalizzati su 33 batteri patogeni e undici tra le principali malattie infettive da questi provocate (meningite, altre infezioni del sistema nervoso centrale, infezioni addominali e peritoneali, del tratto respiratorio, della pelle, delle ossa e delle articolazioni, miocardite, gastroenterite, diarrea, infezioni del tratto urinario e pielonefrite, infezioni sessualmente trasmissibili). Questi batteri sono in grado di determinare l'insorgere della sepsi e dello shock settico: le più frequenti complicanze in questi casi, non di rado fatali proprio per la mancata efficacia degli antibiotici. Il campione preso in esame è senza precedenti: oltre 340 milioni gli individui osservati, per un periodo superiore a undici anni. Più di 200 i Paesi di provenienza. Oltre tre decessi su quattro, sui quasi otto milioni registrati, sono stati provocati dalle infezioni respiratorie, dalla sepsi e dalle infezioni peritoneali e addominali. Complicanze che colpiscono i pazienti più fragili, tra coloro che sono alle prese con malattie croniche e che per una di queste o per altre urgenze finiscono in ospedale. I ricoveri in terapia intensiva e le degenze post-chirurgiche sono le più frequenti occasioni di contagio nelle strutture di cura, dove ogni anno si registrano in media 550 mila infezioni: su un totale di nove milioni di ricoveri. Tra i grandi anziani, l'emergenza è particolarmente sentita in coloro che vivono in comunità (Rsa), che sono affetti da una malattia neurodegenerativa o che si fratturano un femore.

Il problema delle infezioni è sentito da tutti i pazienti fragili, particolarmente, dai malati di cancro. Le infezioni resistenti agli antibiotici, nei pazienti oncologici, hanno un impatto in termini di mortalità tre volte superiore a quello che si registra nel resto della popolazione. Dopo la progressione della malattia tumorale e le sue ricadute sulla funzionalità degli organi, le infezioni, insieme ai fenomeni tromboembolici, rappresentano una delle principali cause di morte tra i pazienti oncologici, soprattutto tra coloro che hanno una neoplasia ematologica o che sono stati sottoposti a trattamenti oncologici intensivi con prolungata ospedalizzazione. Oltre alla malattia stessa, a rendere maggiormente fragili le persone affette da un cancro al cospetto delle infezioni sono anche i trattamenti. Le infezioni chirurgiche, sommate alla durata dei ricoveri che seguono gli interventi,

possono rappresentare la porta d'accesso al nostro corpo per batteri, parassiti e virus. La radioterapia e la chemioterapia, da sole o in combinazione, indeboliscono a lungo il sistema immunitario. Ancora più rilevanti, in questo senso, sono le conseguenze indotte dal trapianto di cellule staminali emopoietiche, a cui si ricorre nel trattamento dei tumori del sangue e del midollo osseo: dopo cicli massicci di chemioterapia, che finiscono quasi per azzerare le difese immunitarie. L'invecchiamento, la malnutrizione e la concomitanza di altre malattie sono ulteriori fattori che concorrono ad aumentare la vulnerabilità di questi pazienti. Così come il crescente utilizzo di dispositivi impiantabili. (Port, Picc, drenaggi, stent, cateteri venosi centrali, pompe sottocutanee infusionali e cateteri vescicali) che fanno ormai parte della routine, ma il cui utilizzo va gestito garantendo sempre la sterilità. Per questo motivo è importante sviluppare un sistema efficace di prevenzione delle infezioni, in particolare delle infezioni che si sviluppano in ospedale ed in altri servizi sanitari pubblici e privati. Tornando al rapporto pubblicato sulla rivista del gruppo "The Lancet", sul totale degli undici batteri identificati, a cinque è stata attribuita la paternità di oltre la metà dei decessi. Si tratta di *Staphylococcus aureus* (in grado da solo di provocare almeno 1,1 milione di vittime), *Escherichia coli* (950 mila), *Streptococcus* (829 mila) e *Klebsiella pneumoniae* (790 mila) e *Pseudomonas aeruginosa* (559 mila). Le altre infezioni più delicate sono risultate quelle provocate da *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter*, *Streptococcus (A e B)*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Salmonella (Typhi, Typhimurium ed Enteridis)*. La loro presenza nella popolazione è risultata omogenea: tra uomini e donne. Differenze sono emerse invece nell'analisi condotta suddividendo la popolazione in fasce d'età. Tra i neonati, *Klebsiella* è stata la prima causa di morte (124 mila vittime). Nei bambini piccoli (1-5 anni) a sostituirla è stato lo *Streptococcus pneumoniae* (225 mila). Tra i più grandi (5-14 anni) il primato spetta invece alla *Salmonella Typhi* (49mila). Dai 15 anni in su, infine, è stato lo *Staphylococcus aureus* a provocare il maggior numero di decessi (940mila). Anche l'origine di queste persone ha inciso sulla prognosi delle infezioni resistenti agli antibiotici: con una mortalità quasi quintuplicata nel passaggio dalle realtà occidentali (52 morti ogni 100 mila abitanti) a quelle dell'Africa sub-sahariana (230 vittime su 100mila abitanti). Per far fronte a questa emergenza ed evitare che diventi di fatto una nuova pandemia, occorre innanzitutto avere sempre in mente l'istantanea descritta nel rapporto. "Servono più investimenti per far fronte a un problema così grave qual è la progressiva riduzione dell'efficacia degli antibiotici". Basti pensare, per fare un esempio chiaro a tutti, che l'Hiv è considerato la causa di 864 mila decessi ogni anno. Meno della metà di cui quelli provocati assieme da *Streptococcus Aureus* ed *Escherichia Coli*. Eppure le somme che vengono investite per migliorare la cura dell'Hiv, avendo come riferimento gli Stati Uniti, sono oltre 40 volte superiori a quelle destinate agli studi finalizzati allo sviluppo di nuovi antibiotici. Diverse le possibili soluzioni ribadite dagli esperti:

1. **una maggiore attenzione negli ospedali per limitare la circolazione di batteri. Per questo è necessario sviluppare in tutti gli ospedali per acuti gli AID team , ovvero squadre ben formate che intervengono in programmi di stewardship: ASP: Antimicrobial Stewardship Program, ISP: Infection Prevention Stewardship Program, DSP: Diagnostic Stewardship Program;**
2. **il potenziamento delle reti microbiologiche e virologiche territoriali operative h 24 e 7 giorni su 7 dotate di sistemi di diagnosi rapida, e negli hub universitari di NGS**
3. **un più appropriato degli antibiotici (sia in medicina umana sia in veterinaria, approccio ONE HEALTH)**
4. **la promozione delle vaccinazioni (tanto nel personale sanitario quanto tra i pazienti).**

Senza un cambio di rotta, la resistenza agli antibiotici provocherà almeno dieci milioni di decessi ogni anno entro il 2050: diventando la prima causa di morte nel mondo. La sinergia tra specialisti, ma anche tra Paesi e autorità sanitarie è l'unica strada da percorrere per immaginare una via di fuga da questa emergenza. Sappiamo già che nei Paesi in via di sviluppo sono stati identificati oltre mille nuovi geni

presenti in batteri che rendono inutile anche l'utilizzo degli antibiotici più sofisticati. Se non studieremo l'ambiente e non finanzieremo la ricerca epidemiologica e di base, questi geni arriveranno nei nostri ospedali e causeranno un aumento di infezioni e decessi.

#### **PROPOSTA DI COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI STUDIO E DI LAVORO:**

**Giorgio Tulli** membro dell'OTGC: COORDINATORE DEL GRUPPO

1. **Filippo Pieralli** Medicina Interna coordinatore regionale PNCAR
2. **Fabrizio Gemmi** Coordinatore dell'Osservatorio per la Qualità e l'Equità ARS Toscana: Analisi dei dati e Gruppo Sepsi Regione Toscana
3. **Silvia Forni** responsabile P.O. Sistemi di valutazione della qualità dei servizi sanitari: Analisi dei dati e Gruppo Sepsi Regione Toscana
4. **Elisabetta Altì** medico di Famiglia :uso appropriato e responsabile degli antimicrobici e vaccinazioni
5. **Germana Ruggiano** direttore U.O complessa Medicina Emergenza OSMA: le infezioni gravi, la sepsi e lo shock settico al DEU
6. **Daniilo Tacconi** direttore U.O. complessa Malattie Infettive Arezzo: le infezioni in ospedale e le infezioni correlate all'assistenza e l'integrazione con il territorio
7. **Alberto Farese** infettivologo AOU Careggi: Le infezioni in ospedale e le infezioni correlate all'assistenza e l'integrazione con il territorio
8. **GianMaria Rossolini** professore ordinario di Microbiologia Clinica AOU Careggi: la rete delle Microbiologie e Virologie Cliniche in Toscana , la rete SMART, la fast microbiology e l'NGS
9. **Bruno Viaggi** Anestesista rianimatore Attività clinico-assistenziale con un incarico di altissima professionalità presso la Neuro Rianimazione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi: le infezioni gravi , la sepsi e lo shock settico in Terapia Intensiva
10. **Daniela Accorgi** infermiere coordinatore Igiene Ospedaliera : Infection Prevention, Control and Surveillance ed AID Team

Delibere regionali, pubblicazioni ARS e dati ARS su cui lavorare:

**Delibera 1258 (28/12/2012)** 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". Approvazione e prenotazione risorse.

**Delibera 752 (10/07/2017)** Programma regionale di lotta alla Sepsi

**Delibera 1439 (17/12/2018)** Approvazione Linee di Indirizzo per un approccio integrato alla prevenzione e contrasto alle infezioni correlate all'assistenza, all'antimicrobico resistenza ed alla sepsi

**Delibera 74 (27/01/2020)** Riorganizzazione delle attività dei laboratori di Microbiologia Clinica: realizzazione della nuova rete regionale di Microbiologia Clinica

**Delibera 72(27/01/2020)** Piano Regionale di attività AID 2020 per l'approccio integrato alla prevenzione ed al contrasto alle infezioni correlate all'assistenza ed alla antimicrobico resistenze

**Delibera 415 (19/04/2021)** Piano Regionale di attività AID 2021-2022 per l'approccio integrato alla prevenzione ed al contrasto alle infezioni correlatercall'assistenza ed alle antimicrobico resistenze ed alla lotta alla sepsi

**CALL TO ACTION LOTTA ALLA SEPSI** documento di indirizzo ARS

**L'ANTIBIOTICO RESISTENZA E L'USO DEGLI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2021 ( ARS Giugno 2022 N° 117)**