



Antibiotico resistenza 2024: la situazione internazionale e nazionale

Evelina Tacconelli

Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Integrata Verona
Infectious Diseases Center for trAnslational Research (ID-CARE)
Università di Verona
DZIF Research Clinical Unit - Università di Tübingen





Dichiarazione di interesse (DOI)

Attenzione:

codice a barra sulla
diapositive link diretto
al materiale mostrato

2019-2024

- Horizon 2020
- Innovative Medicine Initiative (IMI)
- Joint Programming Initiatives on Antimicrobial Resistance (JPIAMR)
- Italian Agency of Medicine (AIFA)
- WHO
- ESCMID
- German Center Infect Dis Research (DZIF)
- Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP)
- KOM-HADEA

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024

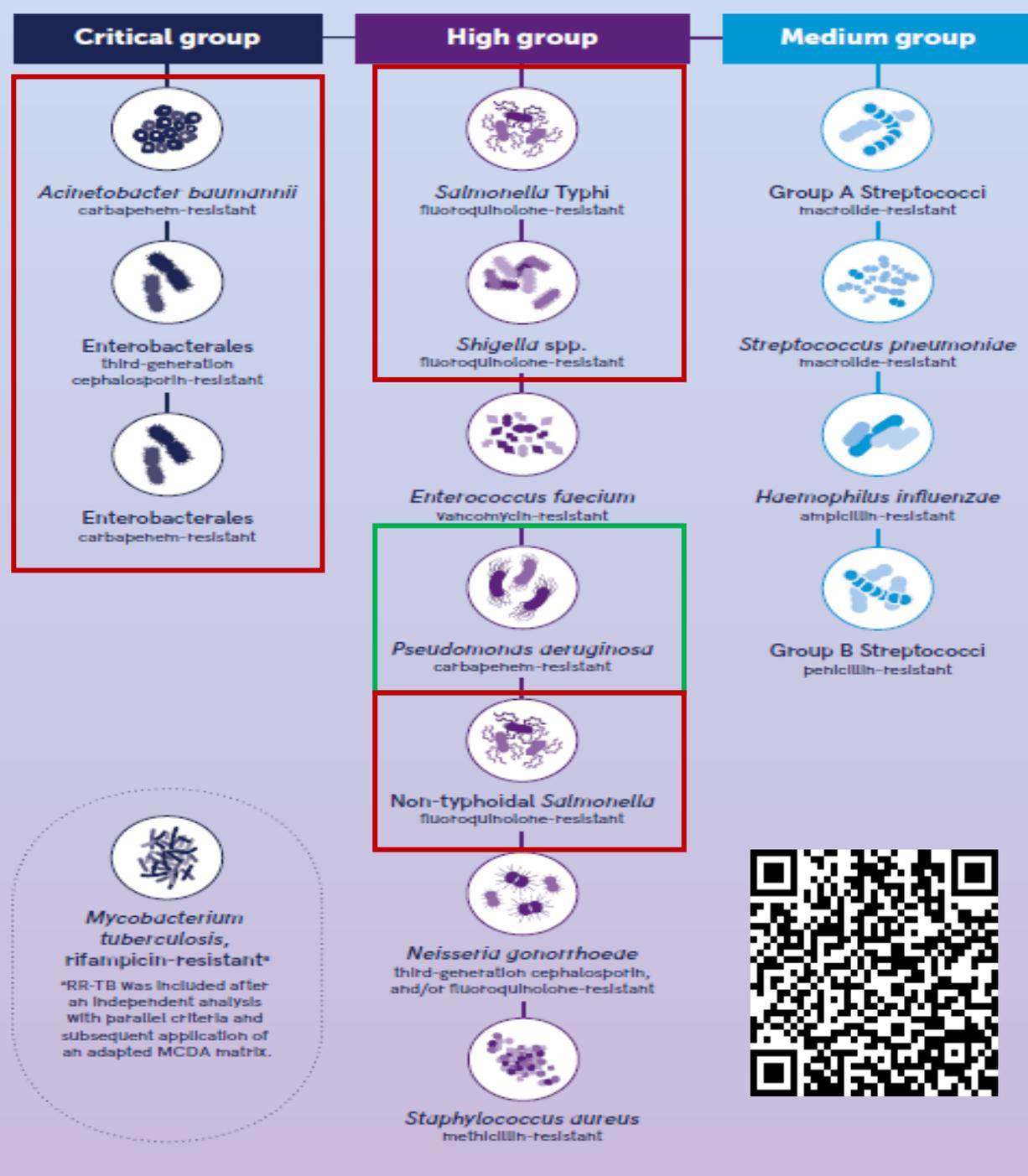
Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance

17 maggio 2024

Lista OMS 2024 per i batteri più pericolosi al mondo per cui è urgente sviluppare nuovi antibiotici efficaci



Tacconelli 2017 Lancet Infect Dis



Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis

Antimicrobial Resistance Collaborators*

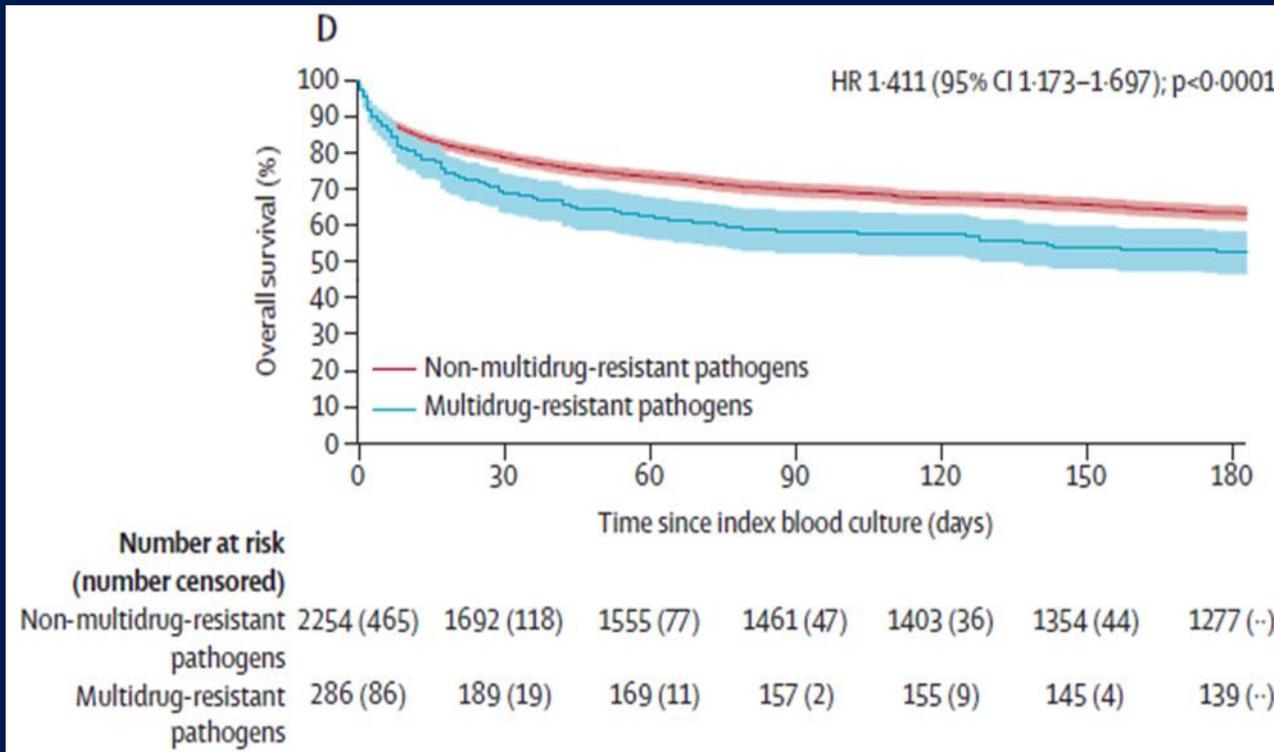


- 4,95 milioni decessi associati alla resistenza batterica
- 1,27 milioni decessi attribuibili alla resistenza batterica
- La mortalità più elevata in Africa subsahariana occidentale, con 27,3 decessi ogni 100.000 e più bassa in Australasia, con 6,6 5 decessi ogni 100.000
- Sei principali patogeni per decessi associati alla resistenza: Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosa sono stati responsabili di 929.000 decessi
- S aureus resistente alla meticillina (MRSA) ha causato più di 100.000 decessi

2022



L'impatto delle infezioni resistenti è molto sottostimato nelle sepsi perchè non si analizzano i dati dopo la dimissione del paziente



2540 pazienti

Mortalità ospedaliera: 36.7%

Mortalità a 6 mesi: 53.9%

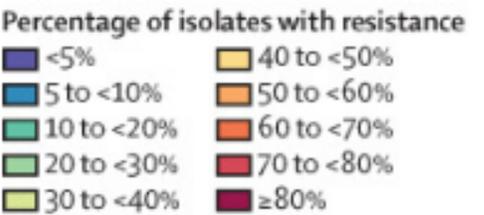
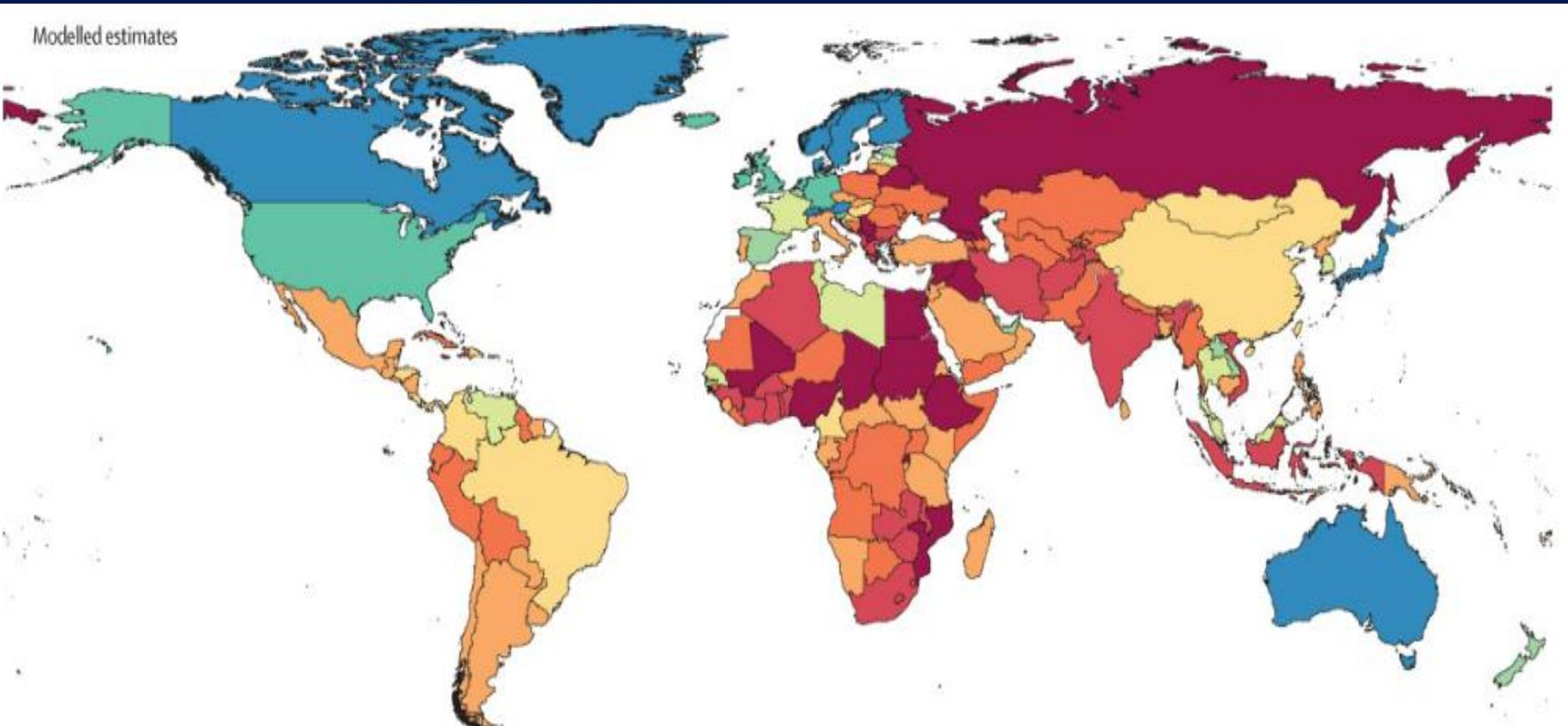
Sepsi da batteri resistenti agli antibiotici

- Nuovo ricovero in ospedale a 6 mesi dalla sepsi: 75% (67% – 83%)
- Associazione indipendente da età e comorbidità



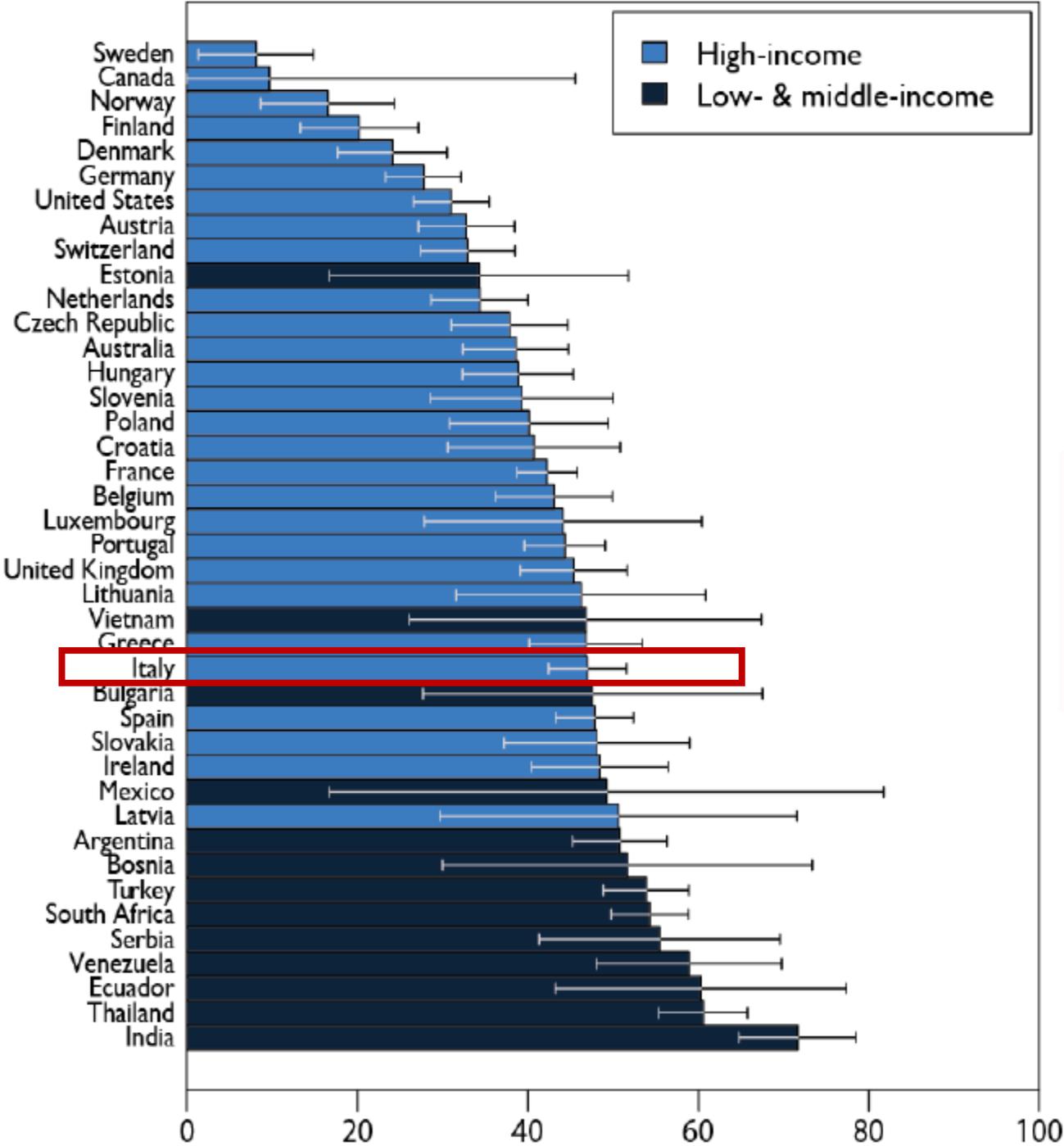
La resistenza antimicrobica e il **grande divario** tra il Nord e il Sud del mondo che pone a rischio il controllo della resistenza

Mendelson LID 2024



Klebsiella pneumoniae resistente alle cefalosporine
Global Burden Study 2019 **LID 2023**





The State of the World's Antibiotics 2021

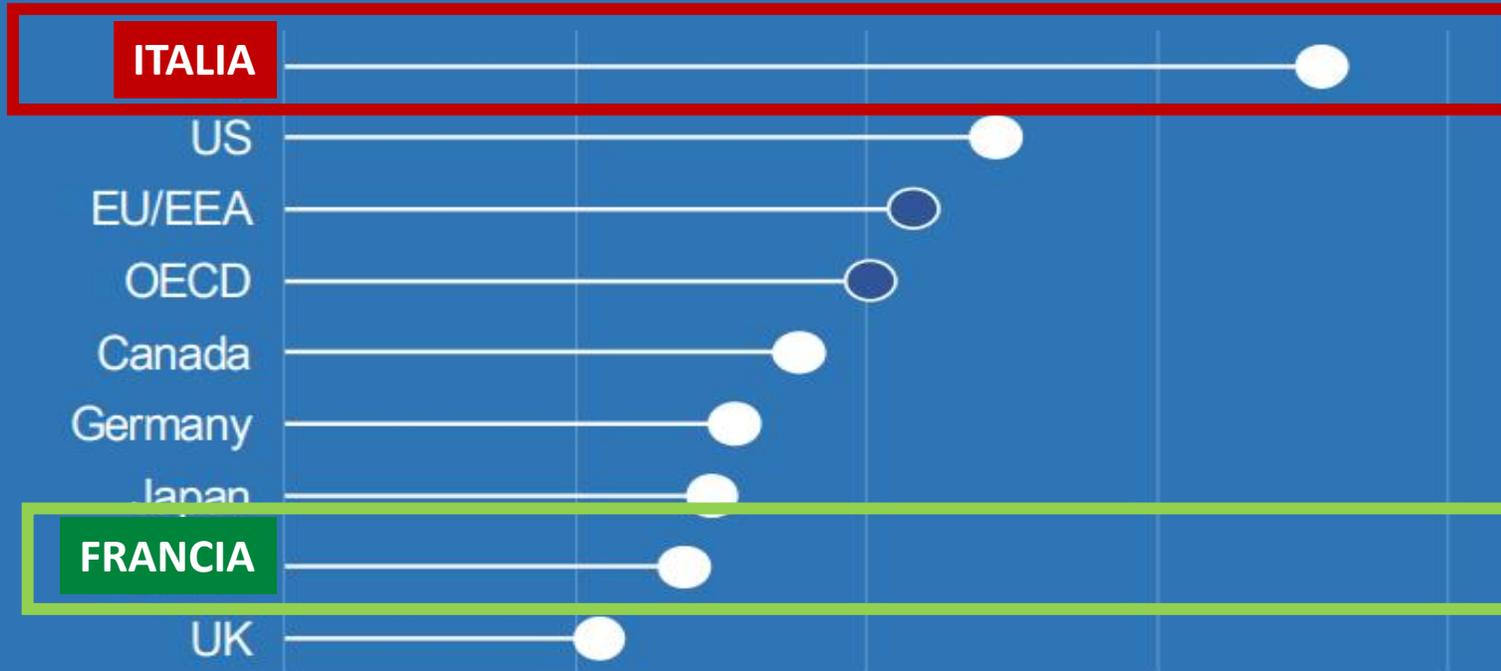
A Global Analysis of Antimicrobial Resistance and Its Drivers

Indice di resistenza agli antibiotici (DRI: drug-resistant index): Ogni barra rappresenta il DRI per Paese per cinque o più agenti patogeni per almeno un anno compreso tra il 2012 e il 2015. Vengono mostrati i dati dell'anno più recente.

Klein, BMJ Global Health

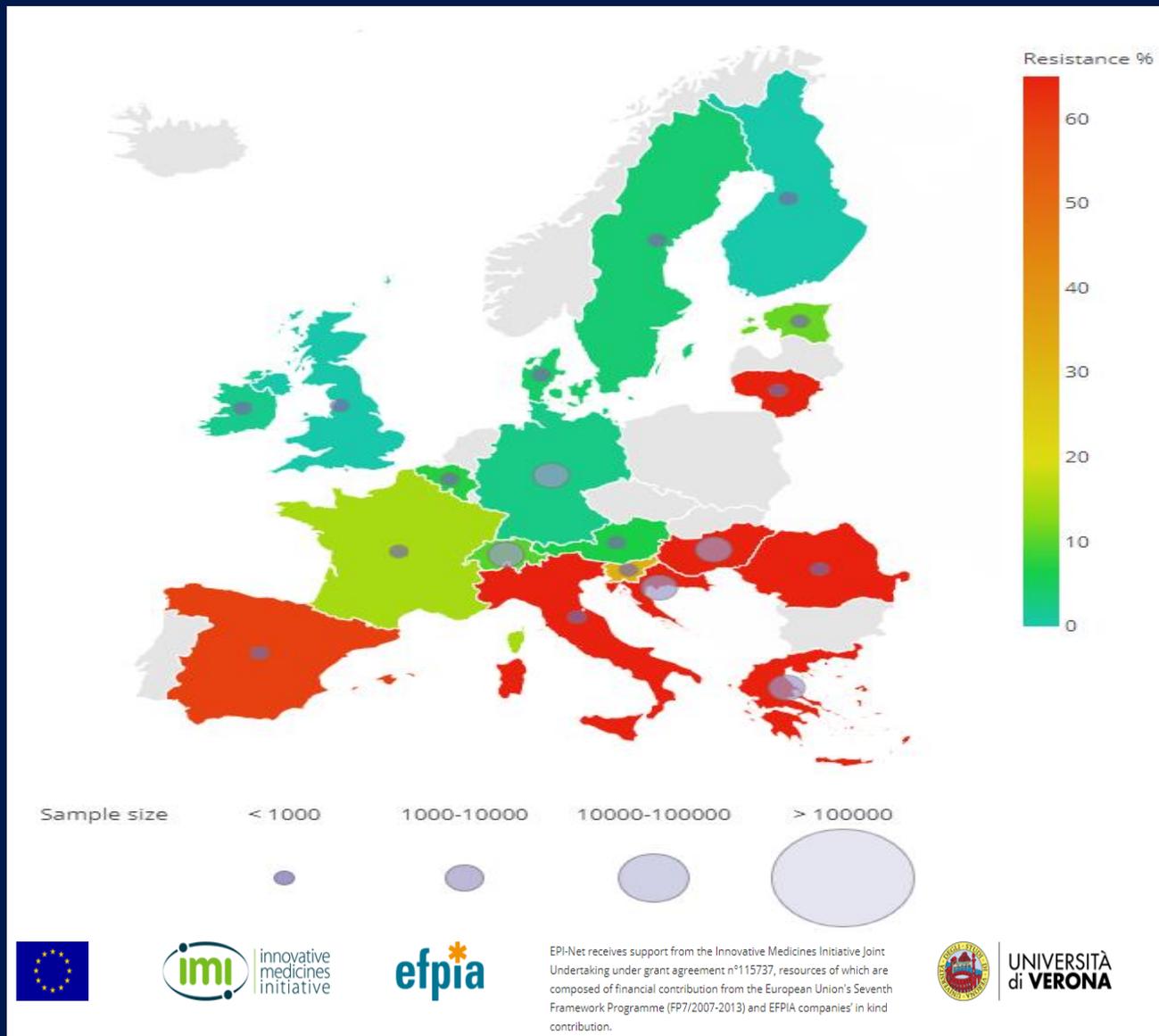
La pandemia AMR è in atto

1 su 5 infezioni nei Paesi OCSE è resistente alla terapia antibiotica. Questo non può cambiare senza azioni politiche.



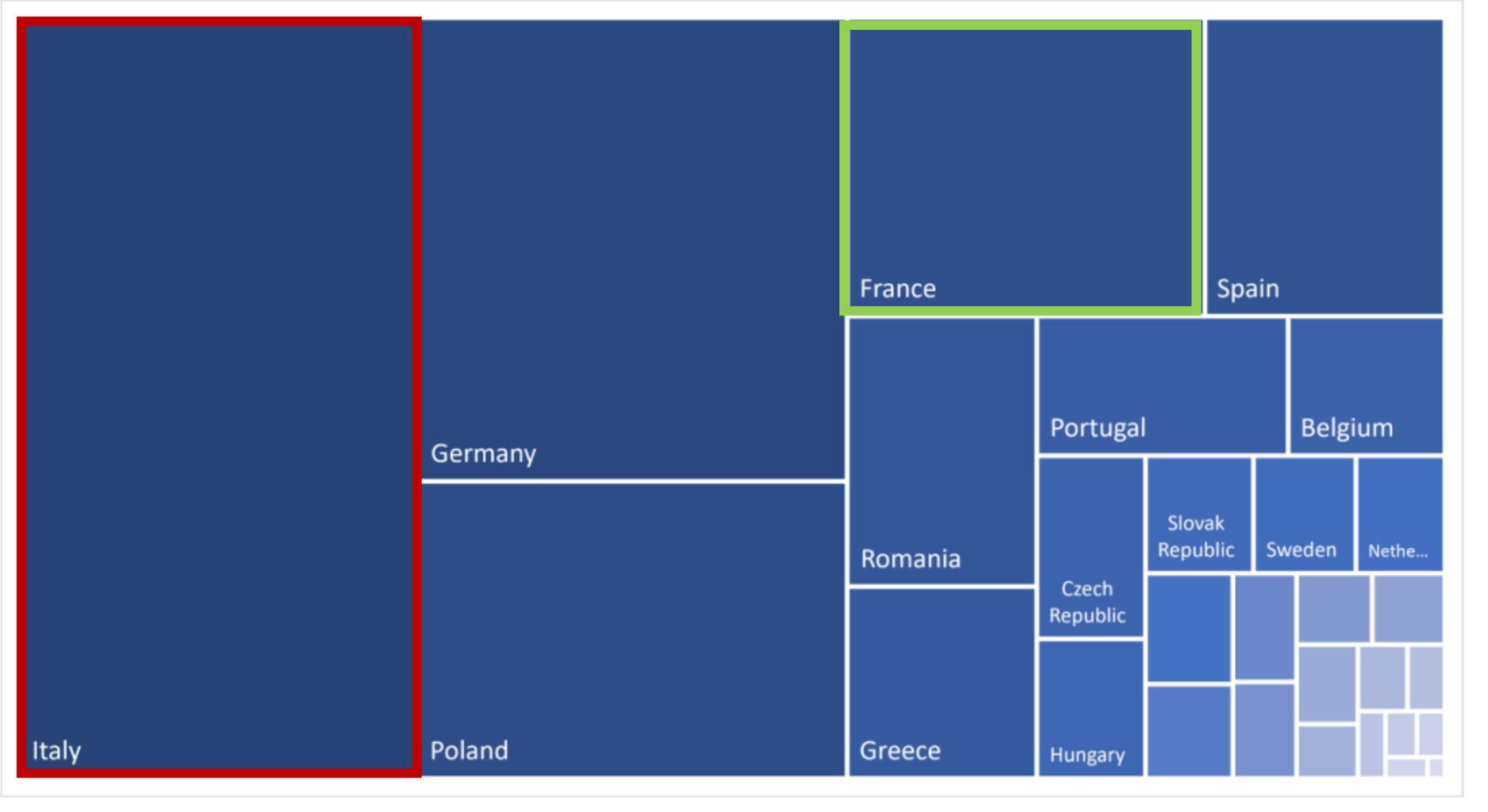
Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE)
37 democrazie con economie di mercato collaborano per sviluppare
standard politici al fine di promuovere una crescita economica sostenibile

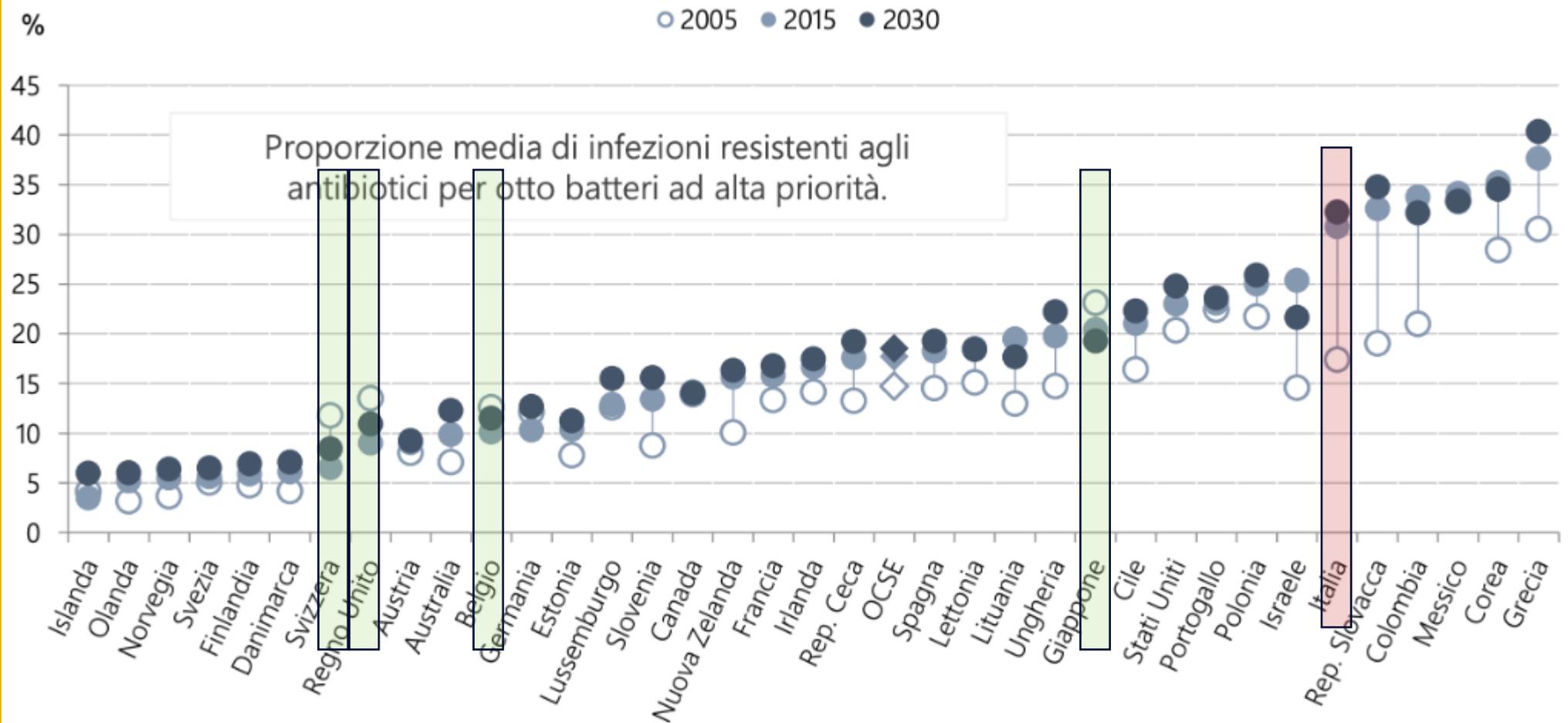




Il rischio di acquisire una infezione resistente agli antibiotici è diversa tra i Paesi Europei. Di conseguenza i cittadini Italiani non hanno riconosciuto il loro diritto alla stessa qualità delle cure dei Paesi del Nord-Europa.

I pazienti in Europa sono ricoverati per un totale di 9.5 milioni di giorni extra in ospedale a causa delle infezioni





The Lancet: More than 39 million deaths from antibiotic-resistant infections estimated between now and 2050, suggests first global analysis

Published September 16, 2024

Più di un milione di persone sono morte a causa dell'AMR a livello globale ogni anno tra il 1990 e il 2021. I decessi per AMR tra le persone di età pari o superiore a 70 anni sono aumentati di oltre l'80%.

Le previsioni future indicano che i decessi per AMR aumenteranno costantemente nei prossimi decenni, con un incremento di quasi il 70% entro il 2050 rispetto al 2022, continuando a colpire maggiormente le persone anziane.

Le stime suggeriscono che l'implementazione di interventi efficaci potrebbe salvare un totale di 92 milioni di vite tra il 2025 e il 2050.

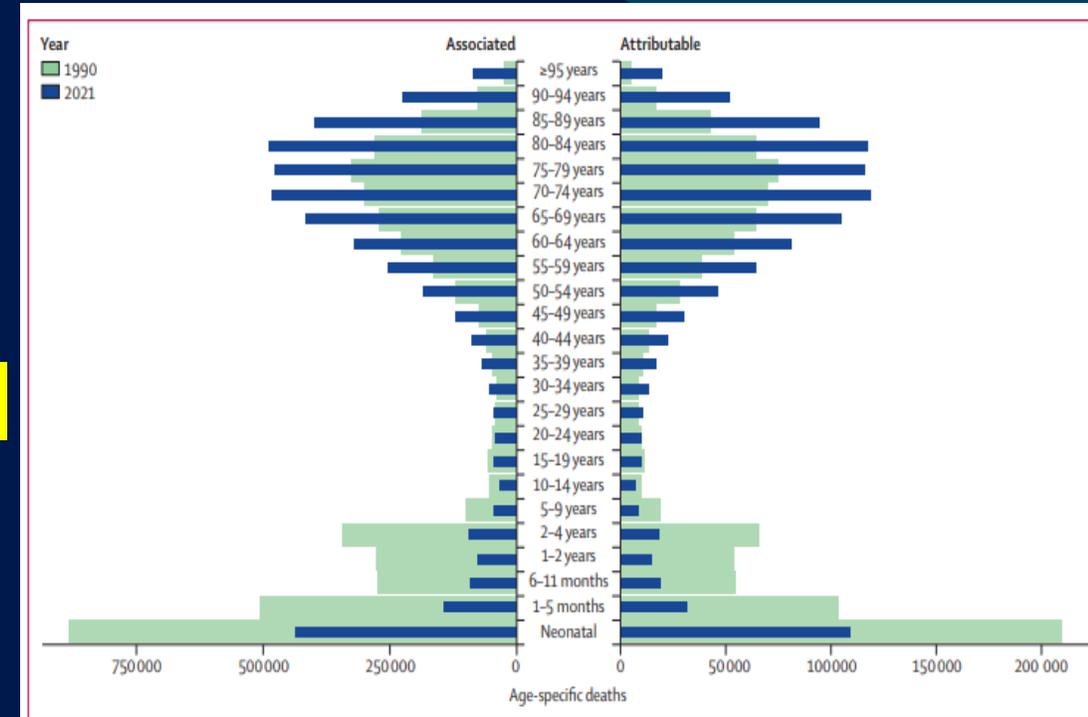
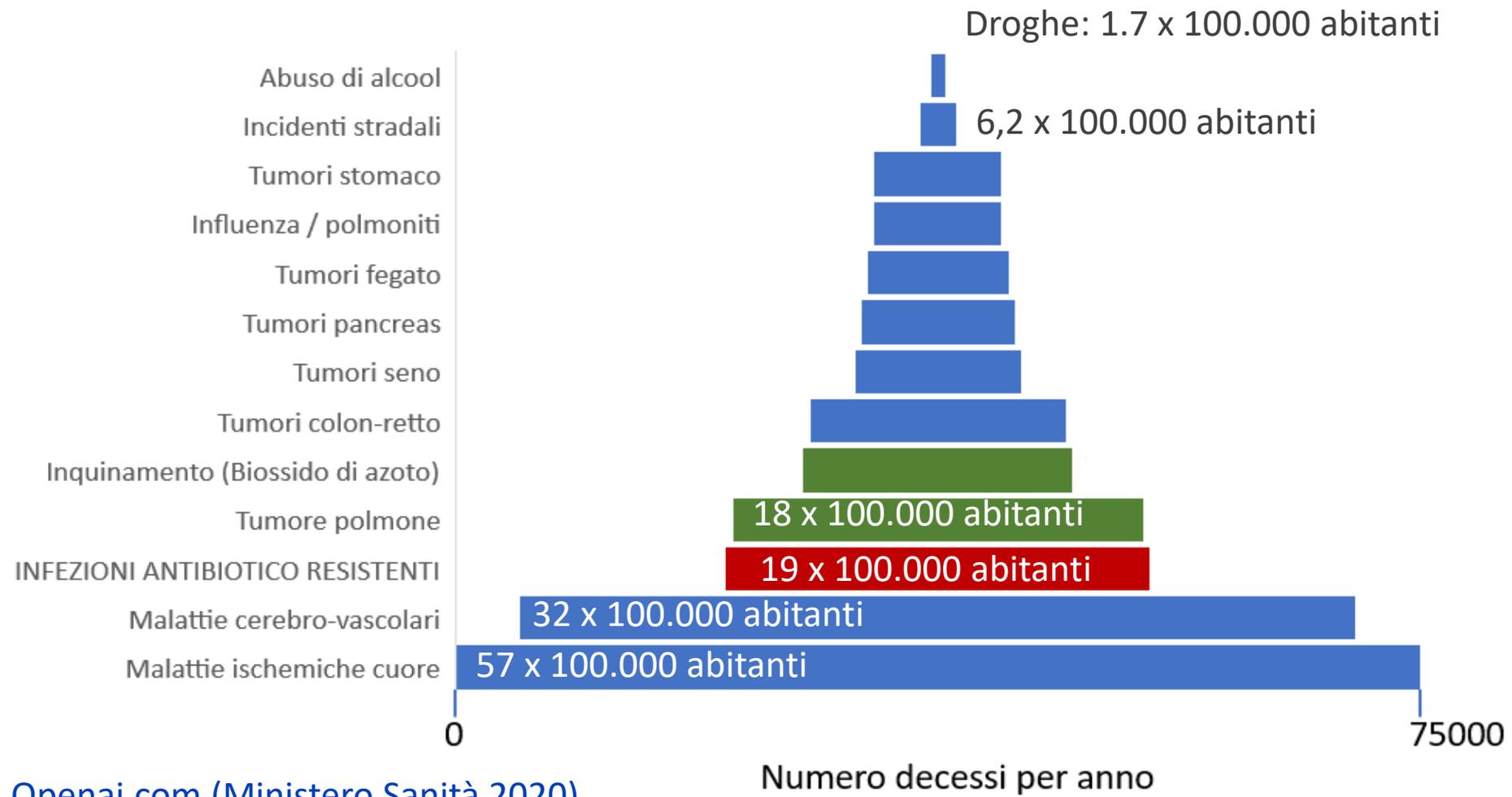


Figure 2: Deaths attributable and associated with antimicrobial resistance, by detailed age group, for 1990 and 2021

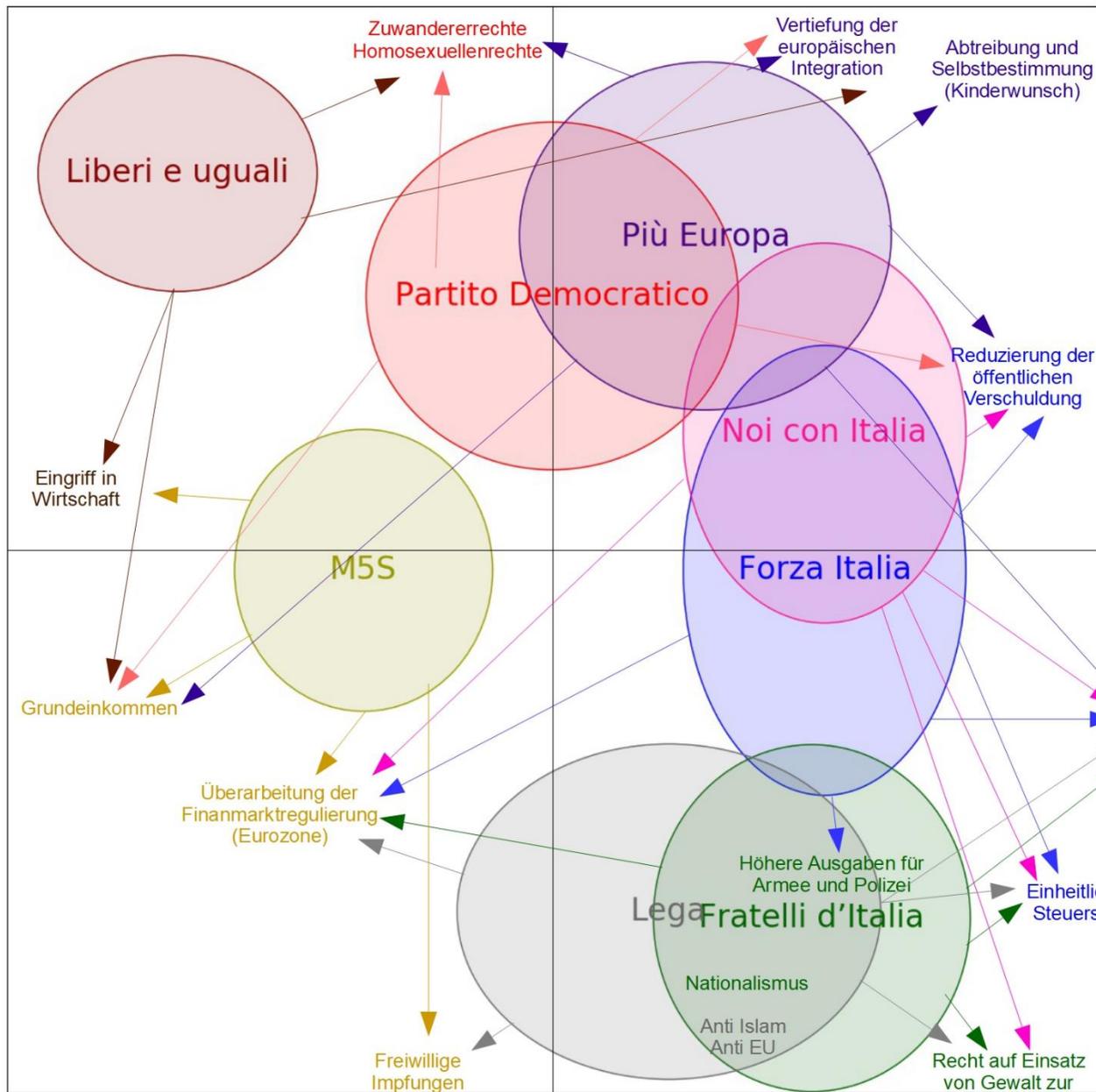


Decessi annuali in Italia attribuibili a malattie /eventi prevenibili in maniera sostanziale



LIBERTÄR

Freiheit des Individuums, Emanzipation, Säkularismus, Multikulturalismus



LINKS

Vermögensumverteilung, soziale Gerechtigkeit, Schutz des Arbeitsplatzes, Intervention des Staates

RECHTS

Marktfreiheit, Wohlfahrtskürzungen, Deregulierung der Wirtschaft, Flexibilisierung des Arbeitsmarkts, Freier Wettbewerb im Gesundheitswesen

AUTORITÄR

Nativismus, Traditionalismus, Sicherheitsstaat, Monokulturalismus

© Friedrich-Ebert-Stiftung



UNIVERSITÄT di VERONA

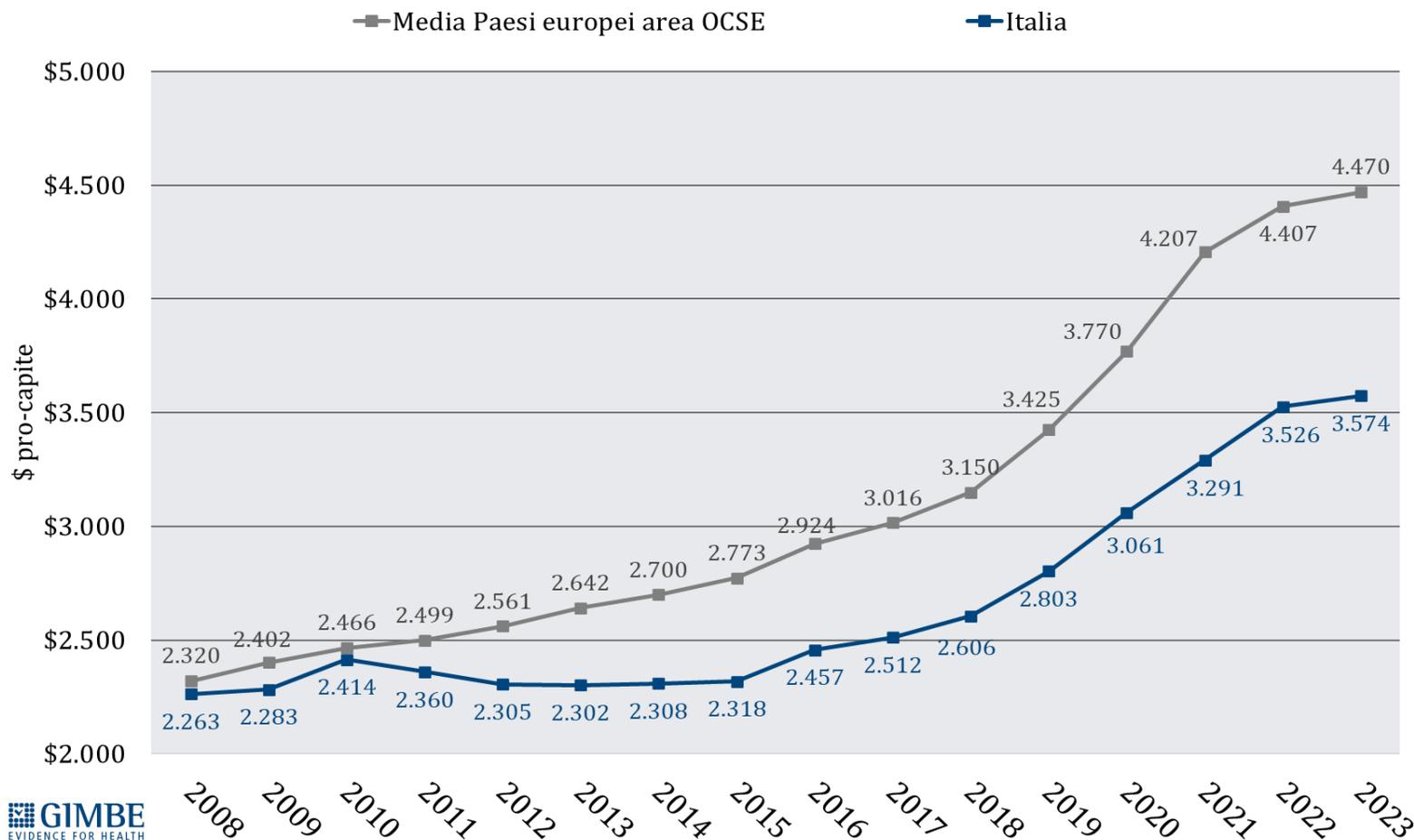
Elezioni Italia 2018: questi 11000 morti prevenibili non sono mai menzionati. La Sanità molto raramente (aborto, sovvenzioni ai privati ++)

**FRIEDRICH
EBERT
STIFTUNG**



7° Rapporto GIMBE sul Servizio Sanitario Nazionale

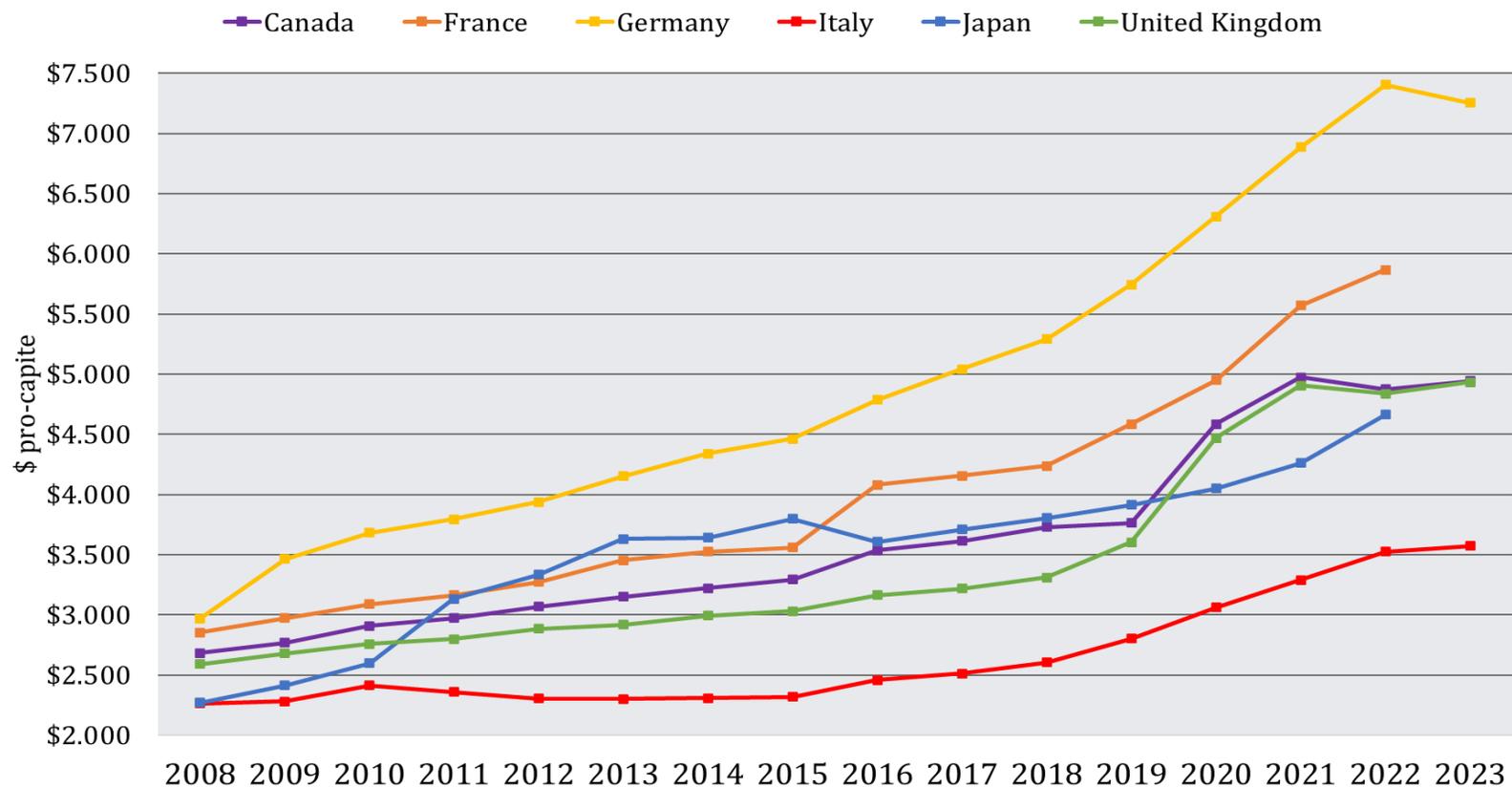
Spesa sanitaria pubblica pro-capite



Presentato l'8 ottobre 2024

Finanziamento pubblico della spesa sanitaria (130,3 miliardi di euro), ma **aumento della spesa privata (+ 45.862 milioni di euro)**

Spesa sanitaria pubblica 2023: Italia al 6,2% del Pil, ben al di sotto della media Ocse del 6,9%. Per spesa pro-capite siamo solo al 16° posto in Europa con un gap di € 47,6 miliardi. ultima posizione tra i paesi del G7



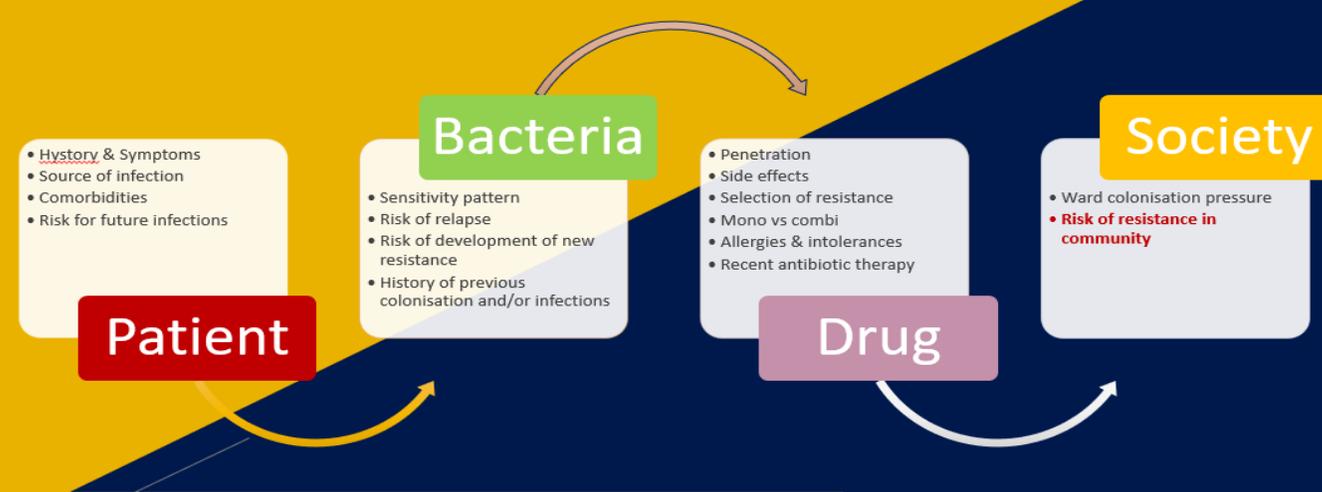
Il grafico esclude il dato relativo agli USA (nel 2022 \$ 10.644); il dato relativo a Francia e Giappone del 2023 non è disponibile.  GIMBE EVIDENCE FOR HEALTH

Spesa sanitaria pubblica pro-capite: confronto con i paesi del G7

Fattori di rischio per lo sviluppo di resistenza (in arancione quelli che possono essere modificati dal singolo medico)

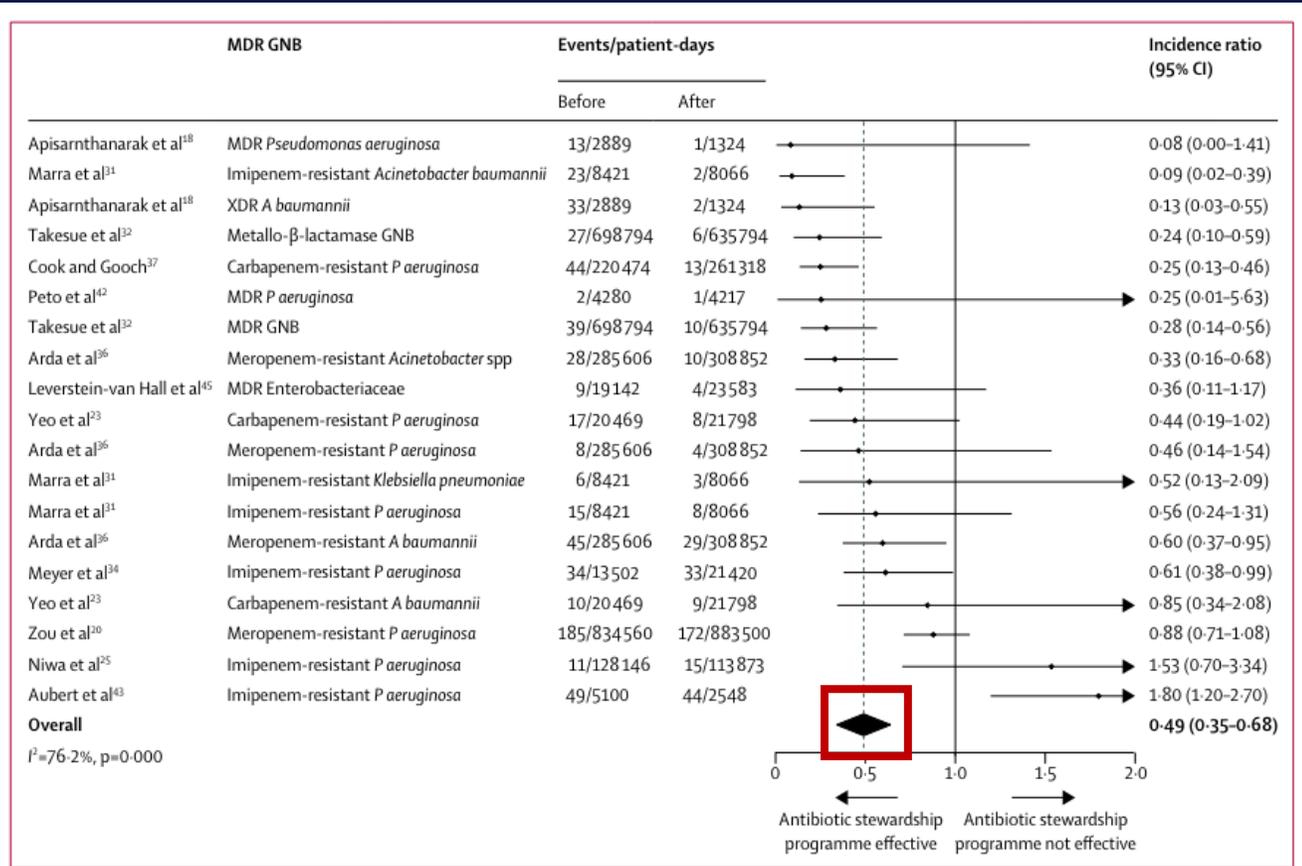
- 1. Uso eccessivo di antibiotici negli esseri umani**
- 2. Uso eccessivo di antibiotici negli animali ed ambiente**
- 3. Incompleta aderenza al lavaggio delle mani**
- 4. Incompleta aderenza ai protocolli di gestione e posizionamento dei cateteri venosi e urinari**
- 5. Ridotta copertura vaccinale**
- 6. Ridotta disponibilità di test diagnostici efficaci**
- 7. Profilassi chirurgica inappropriata per molecola e durata**
- 8. Mancanza di formazione (corso di laurea e specializzazione)**
- 9. Impatto delle case farmaceutiche (poca trasparenza eventi organizzati, conflitti di interesse nello sviluppo di LG mai considerati)**
- 10. Mancanza di team dedicati multidisciplinari con competenza di prevenzione delle infezioni e prescrizione antibiotici**

Perchè è così difficile prescrivere l'antibiotico giusto?



La corretta prescrizione riduce non solo la mortalità ma anche AMR

32 studi – 9.056.241 giorni paziente



I programmi di miglioramento della gestione degli antibiotici hanno ridotto l'incidenza di infezioni e colonizzazioni:

- Batteri Gram-negativi MDR del 51%
- Batteri Gram-negativi produttori di ESBL del 48%
- MRSA del 37%
- Infezioni da *C. difficile* del 32%



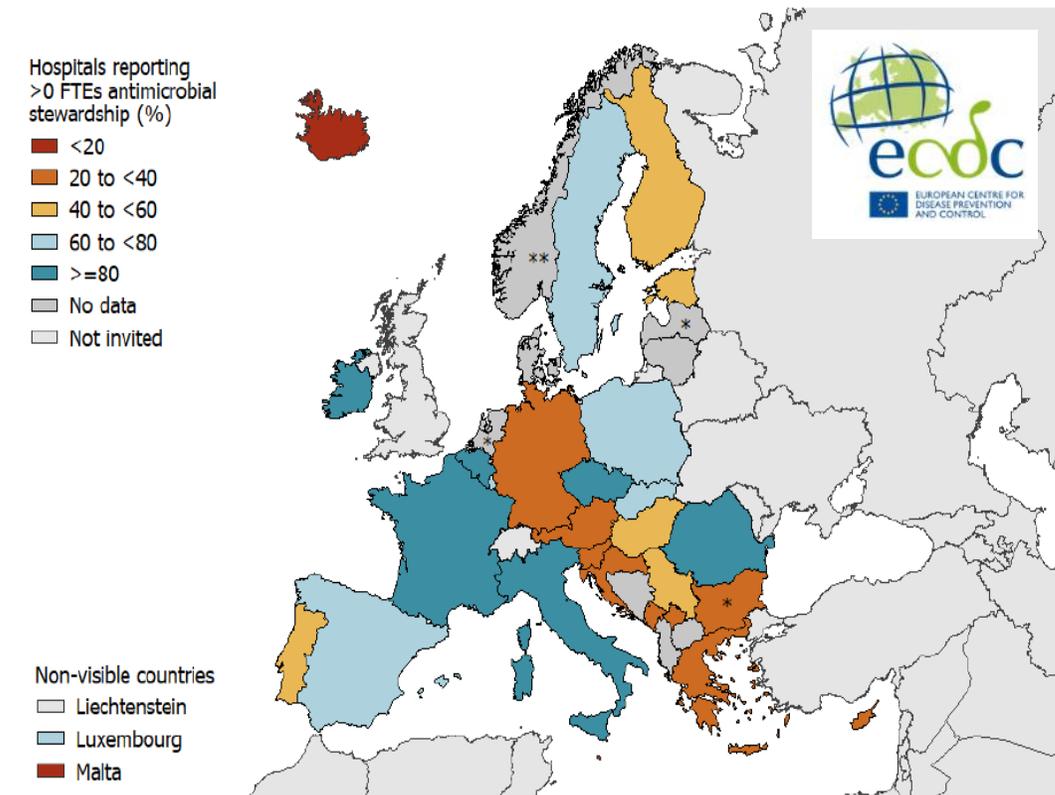
Figure 2: Forest plot of the incidence ratios for studies of the effect of antibiotic stewardship on the incidence of MDR GNB
GNB=Gram-negative bacteria. MDR=multidrug-resistant. XDR=extensively drug-resistant.

Baur & Tacconelli
Lancet Infect Dis 2017

L'implementazione efficace di misure di controllo delle infezioni e programmi di stewardship antibiotica negli ospedali rappresenta la strategia più potente e attuabile per ridurre l'AMR fino all'80%. L'evidenza scientifica è chiara: la stewardship antibiotica è fondamentale nella lotta contro le infezioni resistenti



Figure 120. Percentage of hospitals reporting dedicated time (> zero FTE) for antimicrobial stewardship, ECDC PPS 2022–2023



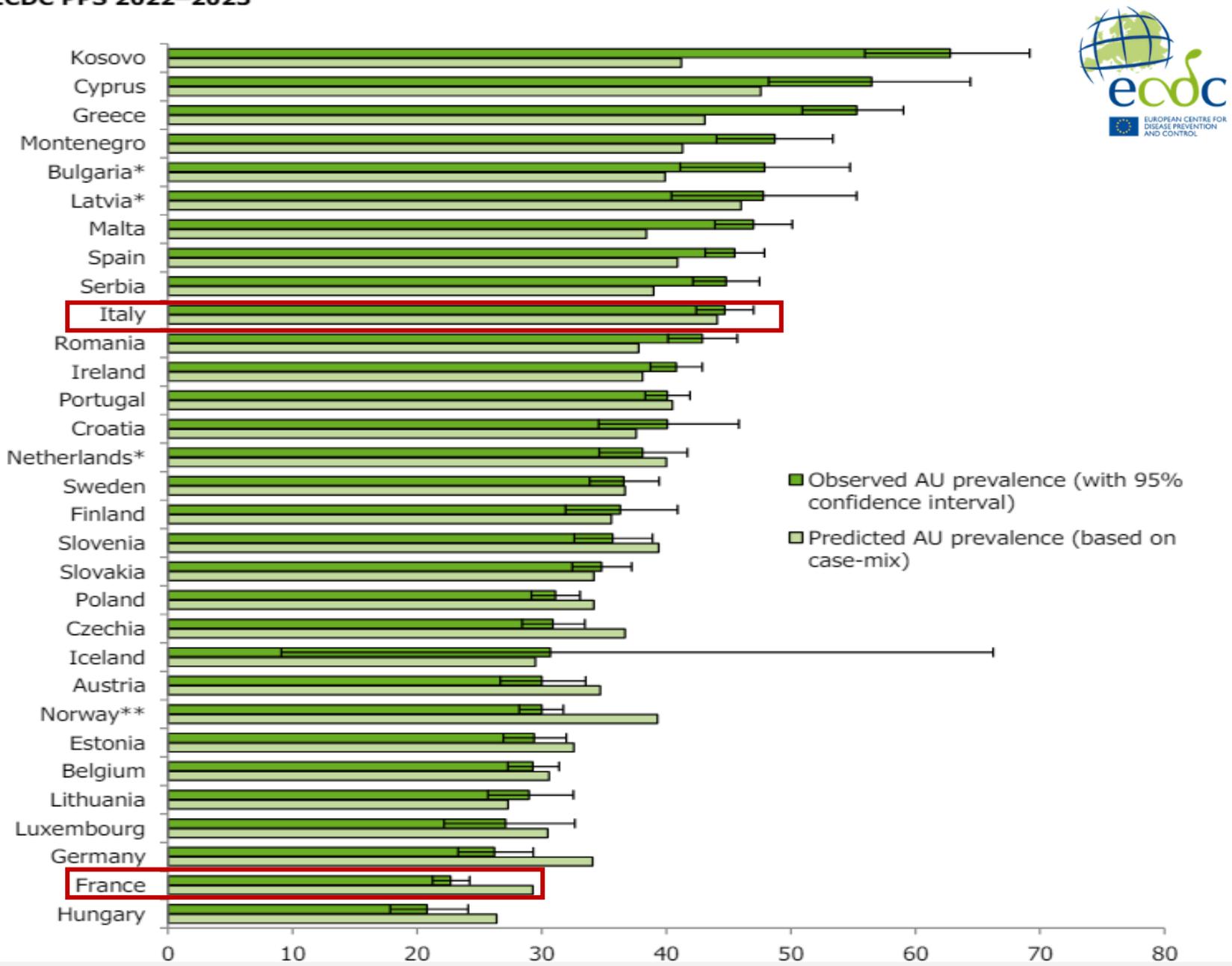
Antimicrobial stewardship indicators

Staffing levels of antimicrobial stewardship consultants

Data on FTEs for antimicrobial stewardship consultants were reported by 1 037 hospitals from 24 EU/EEA countries. Latvia, Lithuania, the Netherlands and Norway did not report data.

The median antimicrobial stewardship consultant FTE per 250 beds in hospitals in the EU/EEA was 0.18 [IQR 0–0.61], twice as high as the median of 0.08 reported in the ECDC PPS 2016–2017 and ranging from 0% in 13 countries to 0.94 in Ireland. The hospital mean was 0.48 antimicrobial stewardship consultant FTE per 250 beds, and this ranged from 0 in Iceland to 0.96 in Czechia (Table 39). The proportion of hospitals reporting some dedicated time for antimicrobial stewardship was 60.8%, varying from less than 20% in Iceland (0%) and Malta (14.3%) to 90% or more in France (91.1%) **Italy (96.6%)** and Romania (91.3%) (Figure 120)

Figure 54. Observed prevalence of antimicrobial use with 95% confidence intervals and predicted prevalence of antimicrobial use based on patient case-mix and hospital characteristics, by country, ECDC PPS 2022–2023



**Prima deduzione
conseguenziale:**

Forse bisogna migliorare il lavoro dei team di stewardship ospedalieri..



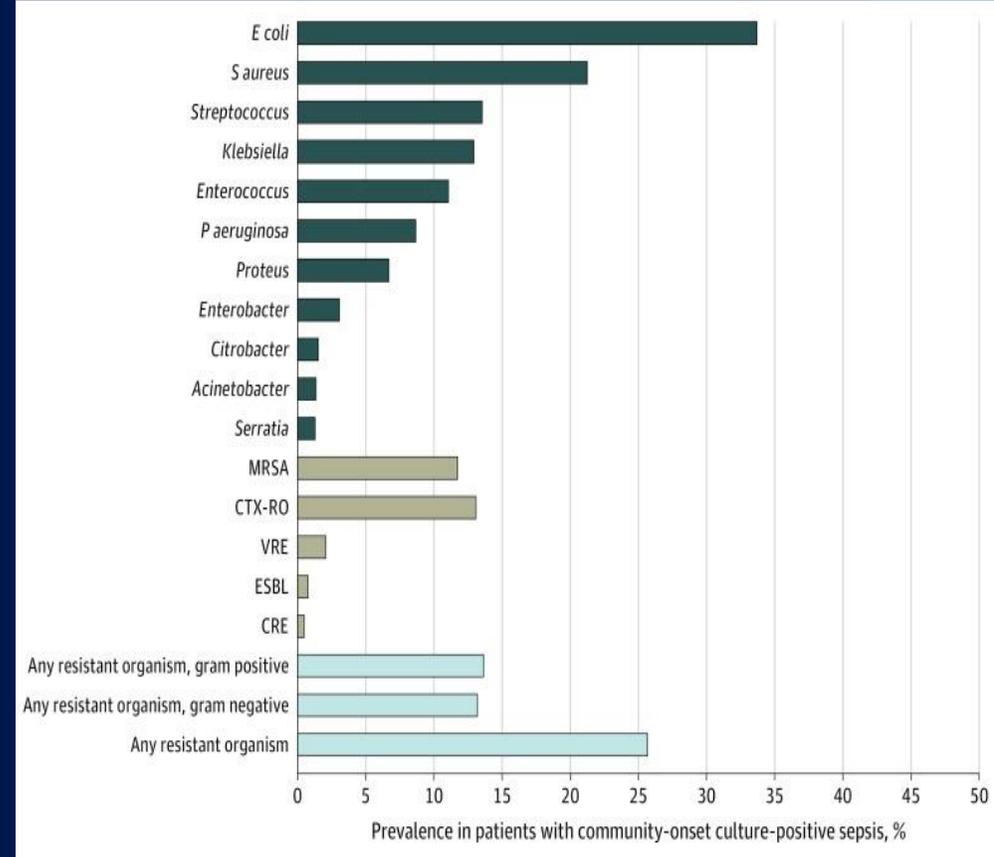
Tutti riferiscono di fare stewardship antibiotica ma per essere efficace il programma deve includere (**condizioni minime essenziali**):

1. Gruppo multidisciplinare
2. Riunioni almeno ogni settimana per la valutazione degli interventi
3. Raccomandazioni di terapia empirica e mirata condivise e calibrate su isolamenti locali / regionali / nazionali
4. Indicatori di efficacia che vengono controllati periodicamente
5. Indicatori di eventi avversi
6. Chiara definizione di COI tra i componenti e definizione dei criteri usati per l'inclusione delle nuove molecole nei prontuari
7. Programmi educazionali
8. **Report aggiornati della microbiologia**
9. **Report aggiornati di prevenzione delle infezioni**
10. **Report aggiornati della farmacia**



Uno dei principali motivi di errore nella gestione delle terapie antibiotiche è la **falsa convinzione che l'utilizzo di una terapia antibiotica ad ampio spettro**, anche in assenza di una chiara indicazione, **non abbia conseguenze negative per il paziente**. In realtà, l'iperCopertura antibiotica può favorire lo sviluppo di resistenze, aumentare il rischio di effetti collaterali e compromettere l'efficacia del trattamento.

- **17430** pazienti con sepsi comunitaria (età mediana, 69 anni) - Mortalità in ospedale: **16,4%**
- **81,6%** antibiotici empirici adeguati
- Terapia empirica contro organismi resistenti: **67%** (++) VRE e MDR Pseudomonas)
- Prevalenza netta per almeno 1 Gram-positivo resistente: **13,6%** (2376 pazienti), e per almeno 1 Gram-negativo resistente (CTX-M, ESBL o CRE) **13,2%** (2297 pazienti)
- L'uso inadeguato di antibiotici empirici sono stati associati a una maggiore mortalità dopo un aggiustamento dettagliato del rischio (OR, 1,22; IC 95%, 1,06-1,40; P = 0,007).



Uso ospedaliero (a) e comunitario (b) di antimicrobici in Australia, paesi europei, Inghilterra, Scozia e Canada Rapporto AURA 2023

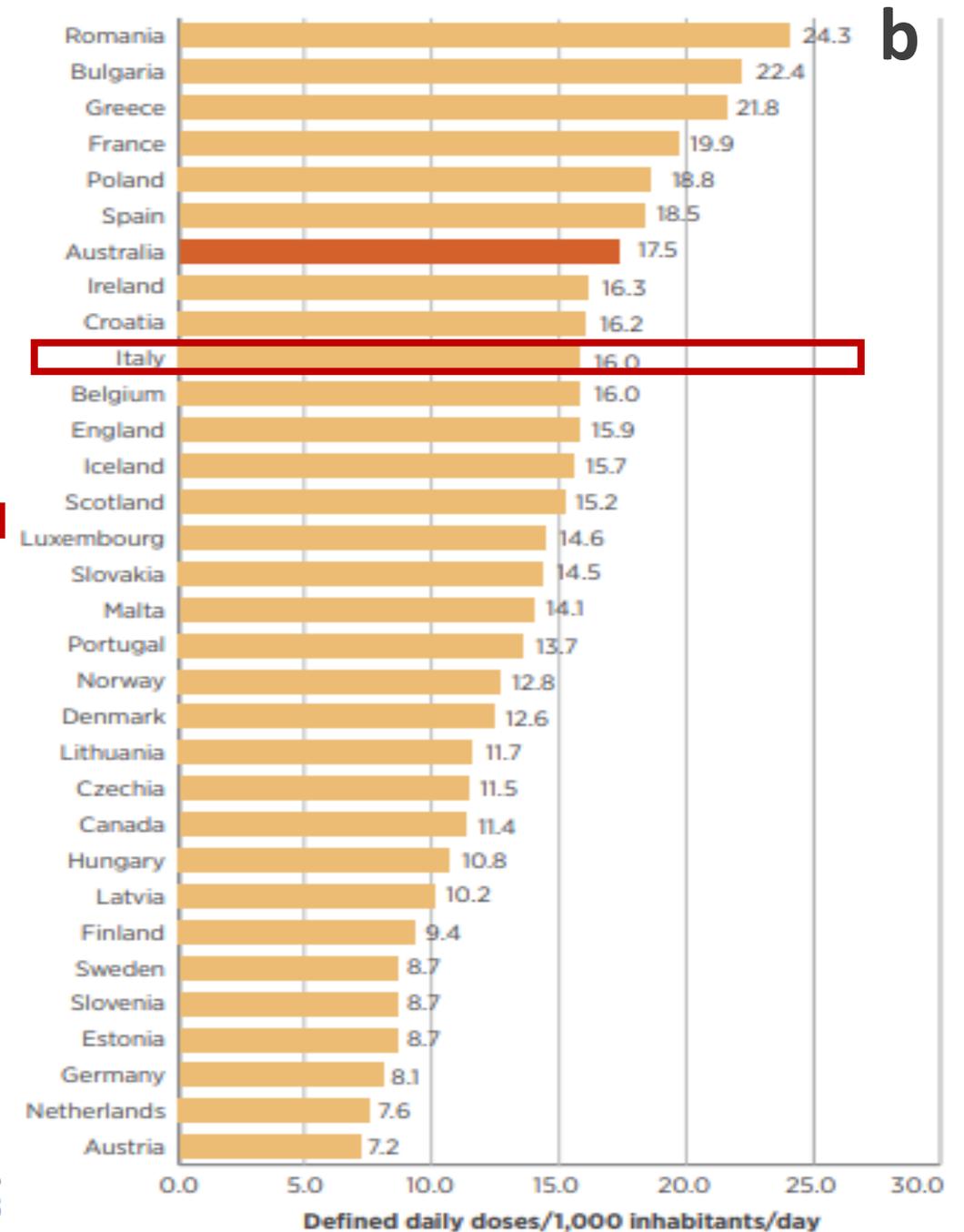
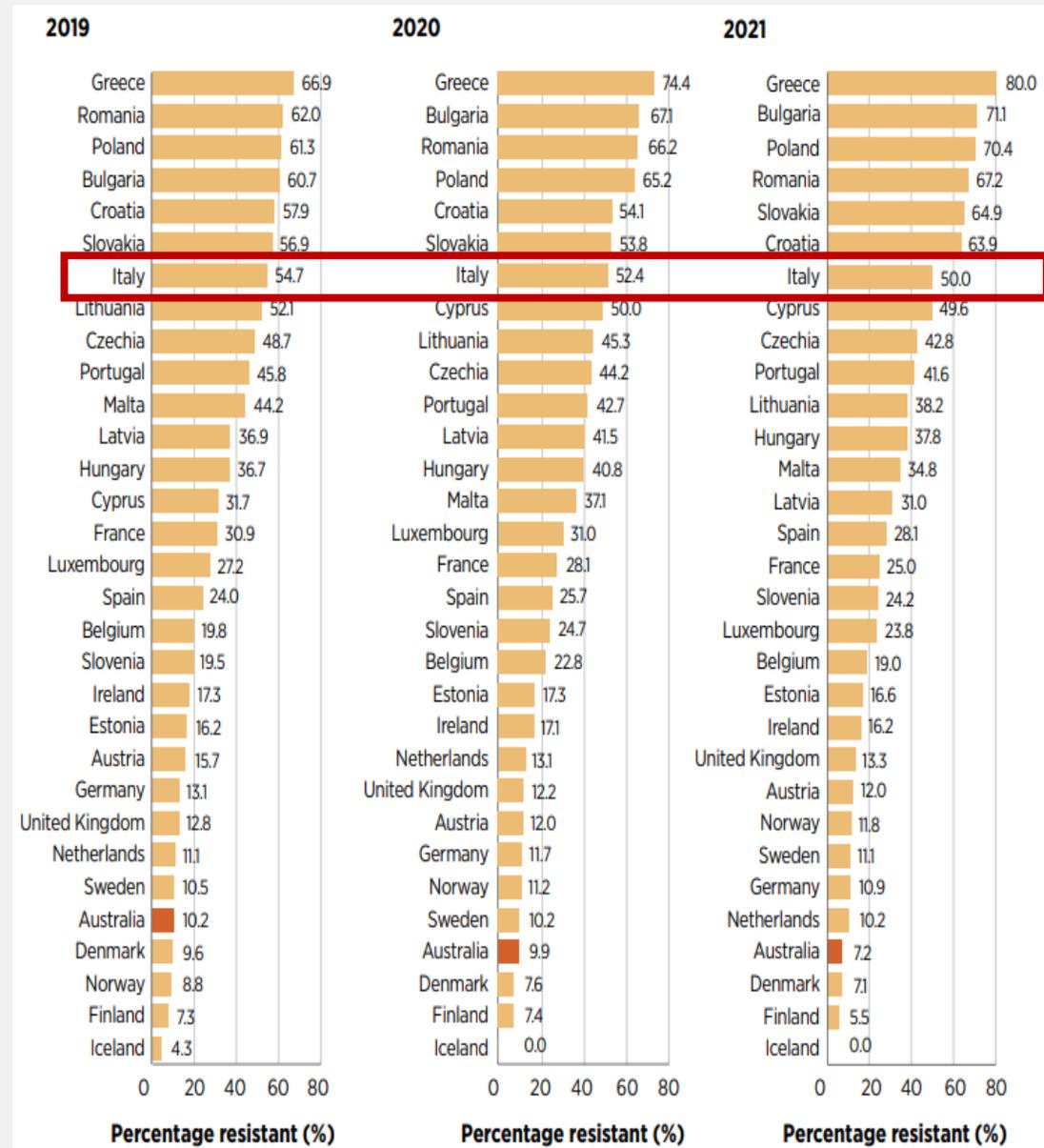


Figure 6.4: *Klebsiella pneumoniae* rates of resistance to fluoroquinolones* in Australia, European countries and the United Kingdom, 2019-2021



In Italia, un pacchetto di azioni che comprenda programmi di stewardship, migliore igiene nelle strutture sanitarie, campagne informative e uso dei test diagnostici rapidi potrebbe evitare 8 800 morti e far risparmiare 527 milioni di dollari ogni anno

	Vite salvate ogni anno	Costo per anno (milioni)	Ritorno per ogni dollaro investito
Una migliore igiene delle mani è riconosciuta come il più importante fattore per diminuire le infezioni ospedaliere	7120	-\$232	\$2.6
I programmi di stewardship promuovono l'informazione sugli antibiotici e la razionalizzazione della prescrizione fra il personale sanitario	6660	-\$124	\$1.6
Una migliore igiene nelle strutture sanitarie include la decontaminazione, disinfezione, pulizia e sterilizzazione degli ambienti ospedalieri e delle apparecchiature	6700	\$46	\$0.7
La Prescrizione 'ritardata' (post-datata) evita il consumo di antibiotici non necessari sul territorio	1900	\$4	\$0.8
Le campagne sui mass media aumentano la consapevolezza dei pericoli associati all'utilizzo errato degli antibiotici	1120	\$1.5	\$0.9
I test diagnostici rapidi determinano, nel giro di ore, se sia necessario iniziare un trattamento e quale antibiotico utilizzare	2980	\$124	\$0.1



Prevenzione e stewardship degli antibiotici per combattere MRSA

Screening ospedalizzazione

Pulizie ambientali ospedale

Lavaggio mani

Linee guida per 4 antibiotici



	Without intervention	With intervention	Marginal difference in MRSA prevalence density associated with successive interventions			MRSA cases prevented per year (95% CI)
			Absolute reduction (95% CI)	p value	Relative reduction† (95% CI)	
Hospitals						
Hand hygiene campaign (January, 2007)	1-890	1-500	0-390 (-0-527 to 1-307)	0-448	21% (-27 to 69)	246 (-316 to 822)
Universal screening (August, 2008)	1-417	1-129	0-288 (-0-725 to 1-53)	0-495	20% (-51 to 92)	180 (-444 to 796)
Hospital antibiotic stewardship (May, 2009)	1-091	0-499	0-592 (0-001 to 1-180)	0-049	54% (1 to 100)	355 (1 to 714)
Combined	1-890	0-947	0-943 (0-267 to 1-619)	0-006	50% (14 to 86)	592 (168 to 1017)
Community						

L'uso di antibiotici target è diminuito del 47% negli ospedali e del 27% nella comunità

La prevalenza di MRSA è diminuita del 50% in ospedale e del 47% nella comunità

Data are MRSA prevalence density in cases per 1000 OPDs (hospital) or cases per 10 000 ID (community), unless indicated otherwise. Differences are calculated between observed (with intervention) and



AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA INTEGRATA
VERONA

- ANTIBIOTICI + EDUCAZIONE = SALUTE

[hiips:// www.save.veneto.it](https://www.save.veneto.it)



Tutte le nostre
raccomandazioni
terapeutiche sono
scaricabili



SAVE Stewardship
Antibiotica VERONA



I dieci comandamenti
per una stewardship
efficace

Di **Evelina Tacconelli**

1. Definisci leadership, budget, personale
2. **Invita a cena il tuo microbiologo e il tuo farmacista**
3. Definisci i tuoi targets
4. Definisci il tuo setting
5. Scegli attentamente i tuoi indicatori (eventi avversi!)
6. **Regala una bottiglia di vino rosso, costoso, al direttore della Igiene e prevenzione**
7. Conosci (e leggi criticamente) le linee guida terapeutiche locali e nazionali
8. Coinvolgi la **Direzione Generale**
9. Convinci un tuo specializzando a **fidanzarsi con un esperto di computer e sistemi elettronici**
10. Sii sempre multidisciplinare



Intervento SAVE

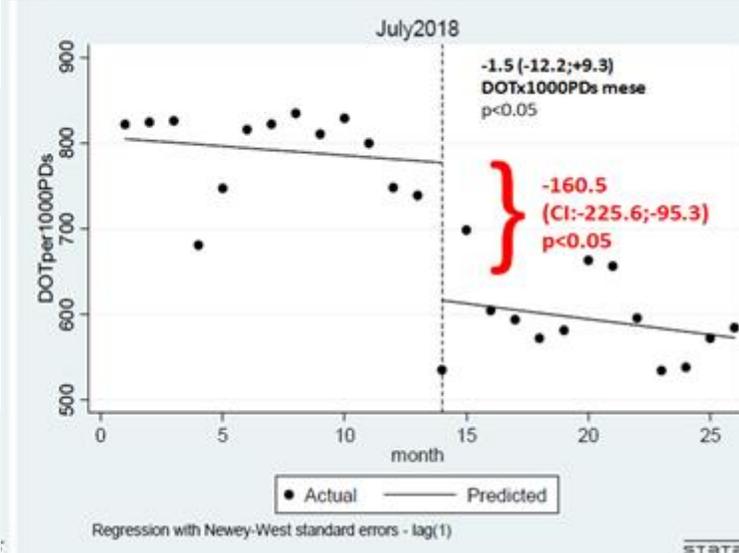


- Lavoro di equipe con i Medici dei reparti di Medicina, la Microbiologia, la Farmacia e l'Igiene da giugno 2018
- Intervento educativo stewardship e infection control
- 2 MEDICI PER REPARTO CERTIFICATI PER LA PRESCRIZIONE DEGLI ANTIBIOTICI E LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI
- FORTE COINVOLGIMENTO DELLA DM ATBS: OBIETTIVI DI BUDGET

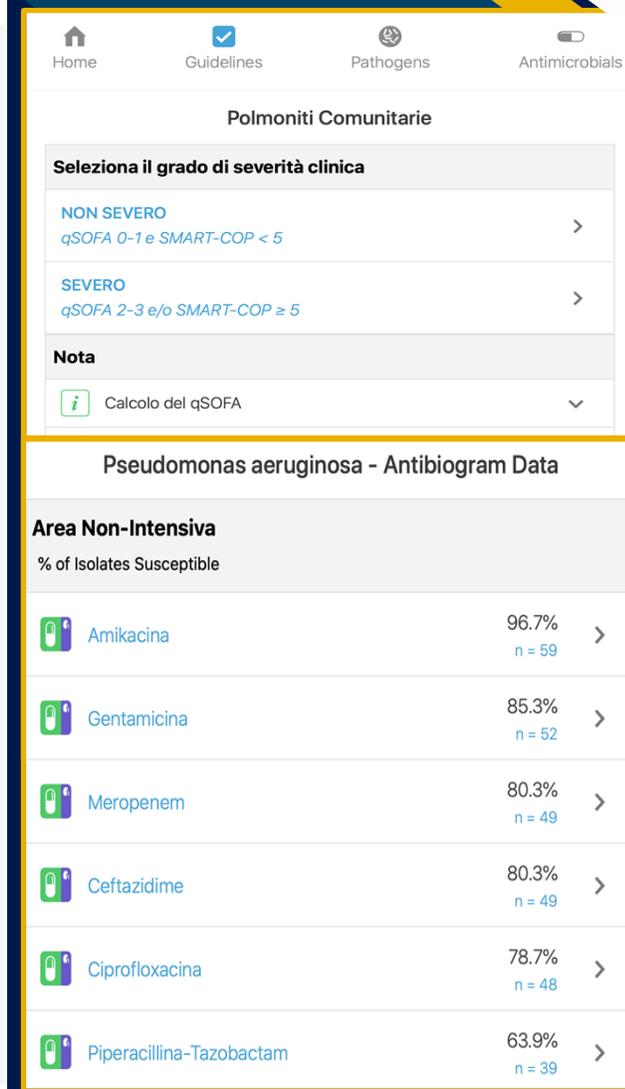
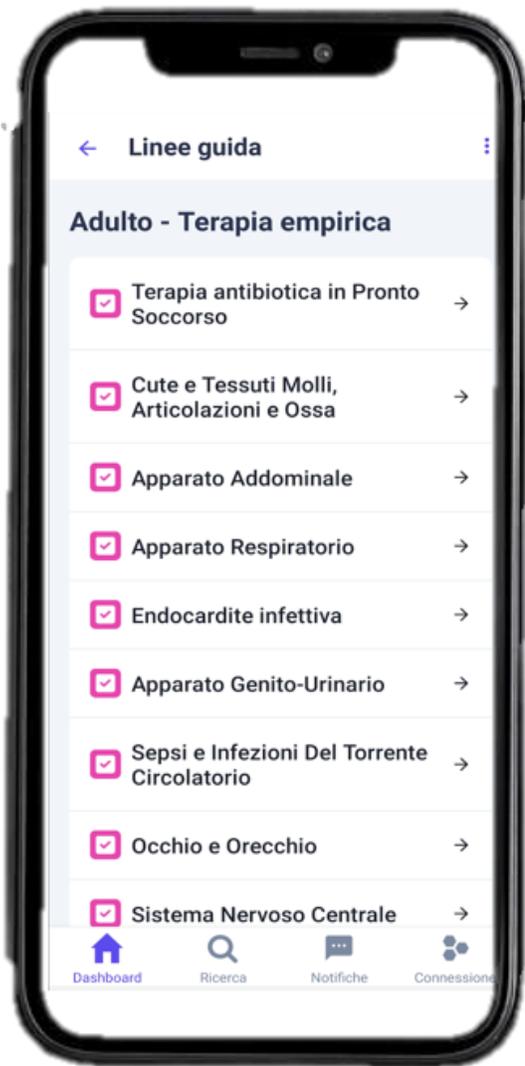
Effetto di riduzione persistente nel periodo COVID

AREA	DDD*1000 PDs
MEDICAL	-25% [-180 DDD*1000 PDs]
SURGICAL	-19% [-140 DDD*1000 PDs]
PEDIATRIC	-55% [-140 DDD*1000 PDs]
COVID	-37% [-400 DDD*1000 PDs]

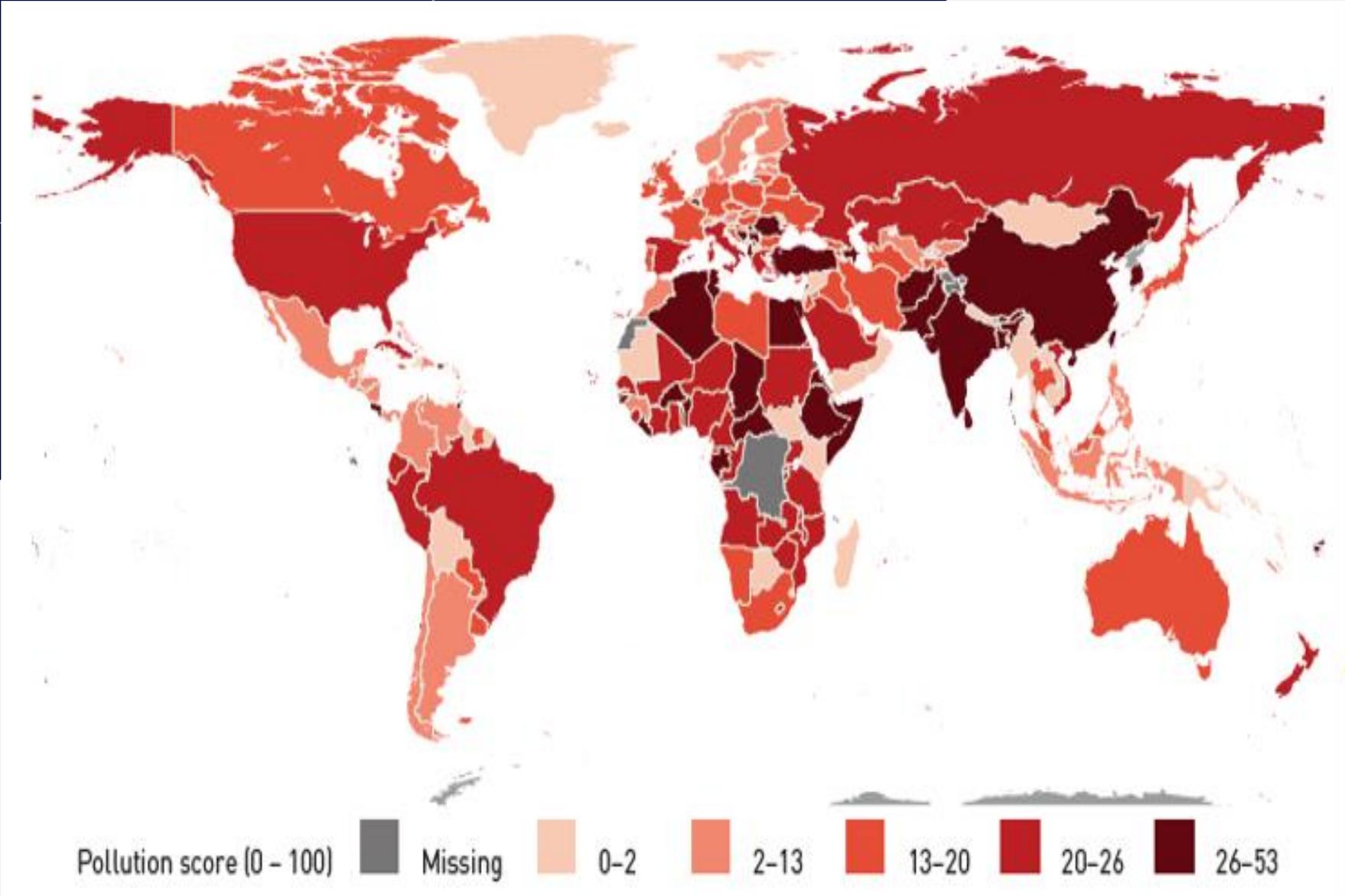
Prescrizione degli antibiotici e DOTs/1000 giorni paziente e



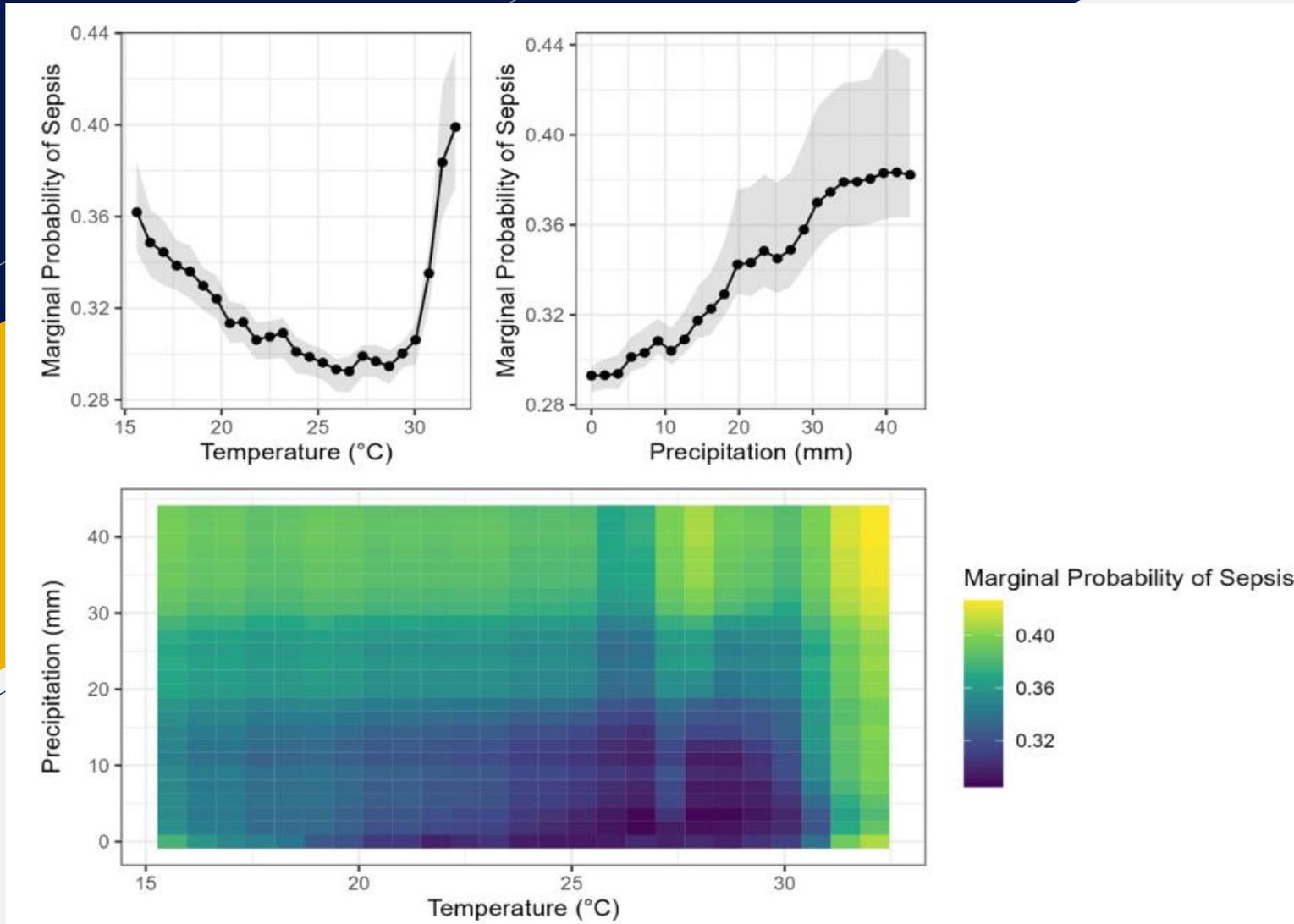
- Riduzione significativa nel consumo complessivo di antibiotici sia in termini di DOT/1000 PD che di DDD/1000 PD e delle resistenze
- **Già raggiunto obiettivo PNCAR di riduzione degli antibiotici del 2025**



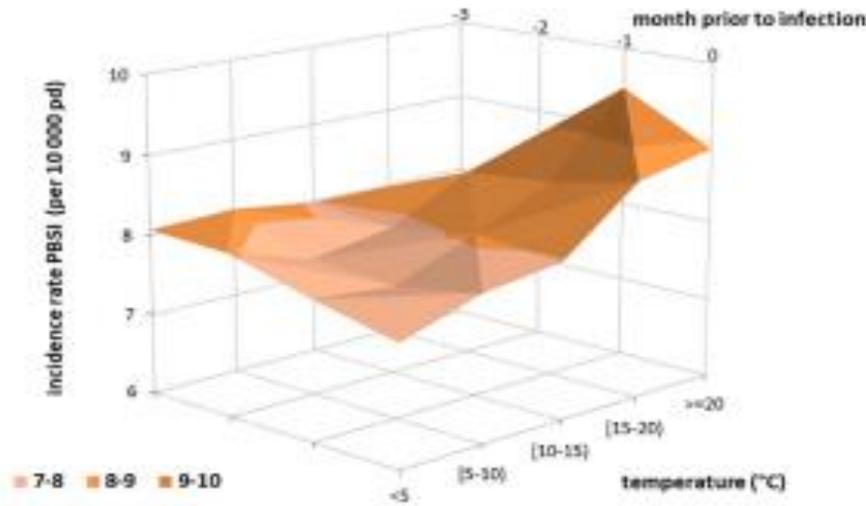
Contaminazione ambientale e inquinamento da antibiotici



Effetto del clima.. sulle sepsi in Pakistan..



...e in Germania..



Incidence rate primary bloodstream infection (PBSI) (per 10,000 patient days)					
month prior to infection	temperature				
	<5°C	[5-<10°C]	[10-<15°C]	[15-<20°C]	>=20°C
0	7.5	7.8	8.0	8.7	8.9
-1	7.8	7.7	8.1	8.5	9.5
-2	8.0	7.7	7.9	8.4	8.3
-3	8.1	8.1	8.0	8.0	7.8

Fig 3. Incidence rate of all primary bloodstream infections PBSI per 10,000 patient days depending on temperature in the month of infection and one, two and three-month (lag) prior to the infection. Incidence rate is highest (9.5 PBSI per 10,000 patient days) in a month, if the temperature in the month prior was greater than 20°C.

- 1,196 ICUs in 779 ospedali
- Incidenza delle sepsi, **17% più alta nei mesi con temperature >20°C** rispetto ai mesi con temperature <5°C.
- Effetto era più evidente per i **gram-negativi (38% in più)**

Politica e amministrazione nella UE: come gli accordi istituzionali modellano la lotta contro la resistenza antimicrobica



Gli accordi politico-amministrativi **incidono sulla prevalenza della resistenza antimicrobica negli Stati europei**. Questa associazione e' confermata quando si controllano diverse variabili confondenti come il consumo di antibiotici e il controllo della corruzione

E coli

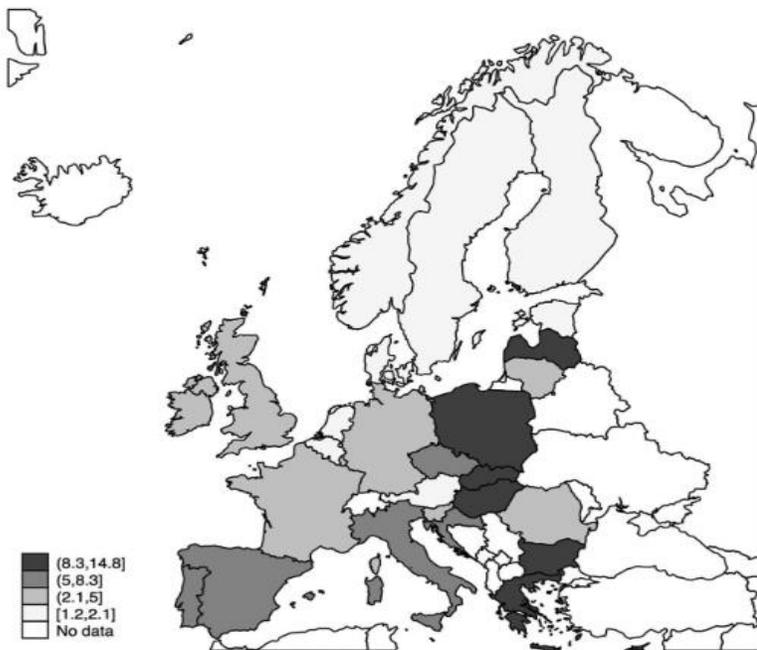


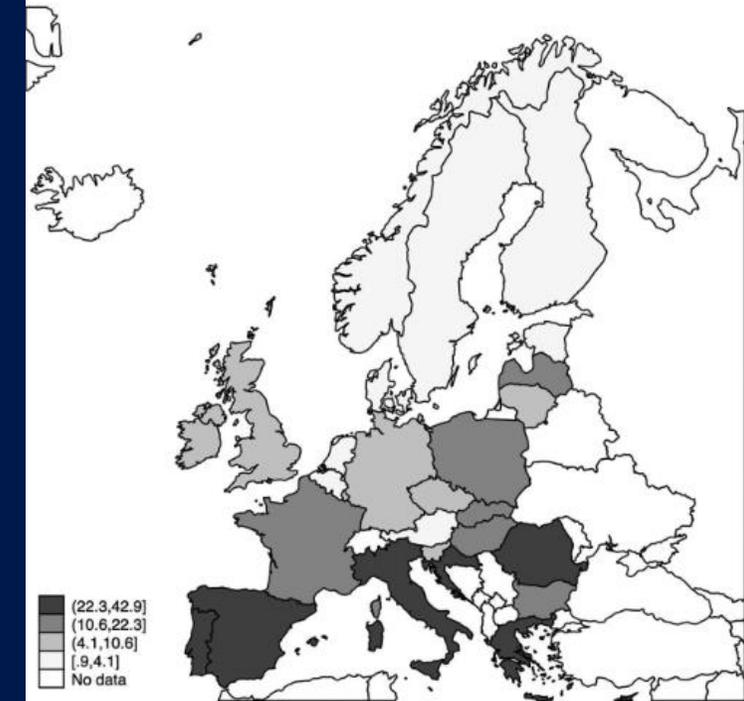
Figure 3. Prevalence of E coli in 2022.

Executive capacity



Figure 1. The executive capacity index in 2021.

MRSA



Esistono evidenze scientifiche che permettono di revertare la resistenza agli antimicrobici? **SI**

Ci sono le competenze in Italia? **SI**

Sono stati identificati gli interventi primari? **SI**

- Sviluppo di raccomandazioni terapeutiche e di profilassi (sensibili e resistenti) per **Territorio, RSA** e ospedale inclusi nuovi farmaci **indipendenti**
- Inclusione obbligatoria di **corso antibiotici al sesto anno e durante la specializzazione**
- Istituzione di **gruppo multidisciplinare di stewardship** in ogni ospedale e Territorio e indicatori appropriati
- **Sorveglianza ICA obbligatoria**

Stima dei tempi? **18-24 mesi**





Numerose posizioni disponibili per ricerca

Specializzandi per stage on stewardship
nel progetto SAVE (da 4 a 12 mesi)



[@EveTacconelli](#)
Evelina.Tacconelli@univr.it
<https://www.id-care.net/>

Buon lavoro!