



L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2021

Documenti
ARS Toscana

giugno
2022 **117**



**L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA
E L'USO DI ANTIBIOTICI
IN TOSCANA
NEL 2021**

Collana dei Documenti ARS

Direttore responsabile: Lucia Turco

Registrazione REA Camera di Commercio di Firenze N. 562138

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

ISSN stampa 1970-3244

ISSN on-line 1970-3252

L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA NEL 2021

Pubblicazione a cura di

Silvia Forni¹

Fabrizio Gemmi¹

Autori

Guglielmo Arzilli²

Simona Barnini³

Alessandro Bartoloni^{4,5}

Chiara Cassol^{6,7}

Gabriele Cerini⁸

Nicoletta Di Lauria⁴

Marco Falcone^{3,9}

Valentina Galfo^{3,9}

Filippo Lagi⁴

Elisabetta Mantengoli⁴

Giovanna Paggi¹⁰

Eva Parisio¹¹

Milena Pasquale²

Andrea Davide Porretta^{2,3}

Ilaria Rancan^{6,7}

Lorenzo Righi⁴

Michele Spinicci^{4,5}

Claudia Szasz¹

Lara Tavoschi²

Chiara Terrenzio²

Giusy Tiseo^{3,9}

Mario Tumbarello^{6,7}

1 Agenzia regionale di sanità della Toscana, Osservatorio per la Qualità e l'equità

2 Università di Pisa, Dipartimento di Ricerca traslazionale e nuove tecnologie in Medicina e chirurgia

3 Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

4 Azienda ospedaliero-universitaria Careggi

5 Università di Firenze, Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica

6 Azienda ospedaliero-universitaria Senese

7 Università di Siena, Dipartimento di Biotecnologie mediche

8 Università di Firenze, Scuola di specializzazione in Igiene e medicina preventiva

9 Università di Pisa, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale

10 Regione Toscana, Coord. Gruppo tecnico Valutatori accreditamento

11 Azienda USL Toscana Sud-est

Si ringrazia la Rete SMART - Sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza in Toscana:

Gian Maria Rossolini (AOU Careggi), Tommaso Giani (AOU Careggi), Maria Grazia Cusi (AOU Senese, SIM sez. Toscana), Stefania Cresti (AOU Senese), Simona Barnini (AOU Pisana), Mauro Pistello (AOU Pisana), Maria Nardone (AUSL Tosc. Nord-ovest), Domenico Salamone (AUSL Tosc. Nord-ovest), Patrizia Petricci (AUSL Tosc. Nord-ovest), Loria Bianchi (AUSL Tosc. Centro), Tamara Brunelli (AUSL Tosc. Centro), Carlotta Dodi (AUSL Tosc. Centro), Annunziata Rebuffat (AUSL Tosc. Sud-est), Tiziana Batignani (AUSL Tosc. Sud-est), Eva Parisio (AUSL Tosc. Sud-est), Silvia Valentini (AUSL Tosc. Sud-est), Patrizia Pecile (AMCLI sez. Toscana), Silvia Forni (ARS Toscana), Simone Bartolacci (ARS Toscana), Fabrizio Gemmi (ARS Toscana), Barbara Covello (ESTAR)

Layout, impaginazione, acquisizione grafica e revisione del testo

Elena Marchini, Caterina Baldocchi, Silvia Fallani, Barbara Meoni
Agenzia regionale di sanità della Toscana, PO Soluzioni web, data visualization e documentazione scientifica

INDICE

IL DOCUMENTO IN SINTESI

pag. 6

PARTE I - L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DEGLI ANTIBIOTICI NEL 2021

1. PROFILI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA NEL 2021 (Forni S, Gemmi F, rete SMART) 12
2. SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI (Forni S, Mantengoli E, rete AID) 31
3. MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DEI MICROORGANISMI PRODUTTORI DI NEW DELHI METALLO-BETA-LATTAMASI (NDM) (Arzilli G, Barnini S, Forni S, Parisio E, Pasquale M, Porretta A, Righi L, Tavošchi L, Terrenzio C) 37
4. IL CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA (Cerini G, Forni S, Szasz C) 49

PARTE II - STRATEGIA AWARE, NUOVI ANTIBIOTICI

1. LA CLASSIFICAZIONE AWARE DELL'OMS (Paggi G) 63
2. CEFIDEROCOL: IL CAVALLO DI TROIA VERSO I BACILLI GRAM-NEGATIVI MULTIRESISTENTI (Tiseo G, Galfo V, Falcone M) 68
3. IMPENEM-RELEBACTAM (Tiseo G, Galfo V, Falcone M) 76
4. MEROPENEM-VABORBACTAM: CONTINUANDO LA SFIDA CONTRO *ENTEROBACTERALES* PRODUTTORI DI KPC (Tiseo G, Galfo V, Falcone M) 81
5. AZTREONAM-AVIBACTAM: PROSSIMO FUTURO O ATTUALE REALTÀ? (Tiseo G, Galfo V, Falcone M) 87
6. ANTIBIOTICI *LONG-ACTING*: DALBAVANCINA E ORITAVANCINA (Lagi F, Bartoloni A) 93
7. QUARTA GENERAZIONE DI FLUOROCHINOLONICI: DELAFLOXACINA (Spinicci M, Bartoloni A) 99
8. NON NUOVA MA RINNOVATA: FOSFOMICINA (Di Lauria N, Bartoloni A) 105
9. NOVITÀ CONTRO LE INFEZIONI FUNGINE INVASIVE: ISAVUCONAZOLO (Cassol C, Rancan I, Tumbarello M) 112

IL DOCUMENTO IN SINTESI

1. L'antibiotico-resistenza in Toscana

La rete SMART (Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana) dei laboratori di Microbiologia clinica della regione ha raccolto 8.604 emocolture e 75.877 urinocolture nel 2021: rispetto al 2020 gli isolati da emocoltura sono aumentati del 14,7%, e quelli da urinocoltura del 23%, ma l'aumento resta consistente anche sugli anni immediatamente precedenti la pandemia. Non necessariamente il dato sulle identificazioni dei microrganismi corrisponde a una maggiore incidenza di patologie infettive, potrebbe essere l'effetto di un miglioramento dell'attenzione alla determinazione eziologica, fondamentale elemento per la qualità della cura.

Nelle emocolture, nel 36,3% dei casi è stato isolato un batterio Gram-positivo, nel 55,6% un Gram-negativo e nell'8,1% una *Candida*. *Escherichia coli* è risultata la specie più frequente (28,5% dei casi); con la sola eccezione di *Streptococcus pneumoniae*, rispetto agli anni precedenti risultano aumentati gli isolamenti di tutte le specie monitorate. La diminuzione delle batteriemie da *S. pneumoniae* potrebbe essere un effetto indiretto delle misure di contenimento del contagio attuate in corso di pandemia.

Nelle urinocolture le specie isolate più frequentemente sono *E. coli* (54%), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Proteus mirabilis*.

Tra i Gram-positivi, il trend di diminuzione della meticillino-resistenza in *Staphylococcus aureus* (MRSA) iniziato nel 2015 in Toscana continua anche per il 2021; la percentuale attuale è 23,4% contro il 44,3 % dell'Italia nel suo insieme. Per contro, restando nei Gram-positivi, la resistenza alla vancomicina negli enterococchi (VRE) risulta in aumento, essendo presente nel 16% degli isolati (*E. faecium*) in Toscana e interrompendo il trend di miglioramento degli anni precedenti. In Italia la percentuale di VRE era 23,3% (2020), con un trend in aumento.

Passando ai Gram-negativi, la percentuale di *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (KPC) risulta in linea con la media nazionale con un andamento in diminuzione dal 2017 al 2021 (23,5%).

La resistenza alle cefalosporine di III generazione (59,2% nel 2021) risulta stabile rispetto al 2020 e in riduzione sul 2019 (63,4%).

Per *Escherichia coli* la resistenza ai fluorochinoloni in Toscana continua a essere presente nel 34,9% delle emocolture e nel 28% delle urinocolture nel 2021, con un trend in diminuzione (45,8% nel 2019); anche per l'Italia il trend appare in riduzione dal 2017 (nel 2020 il dato era 37,9%). Tuttavia, la percentuale di *E. coli* multiresistente (MDR) nelle emocolture mostra un leggero aumento in Toscana nel 2021 (11,2%; era 10,2% nel 2020), dato sostanzialmente in linea con quello nazionale.

In *Pseudomonas aeruginosa* la resistenza ai carbapenemi risulta più elevata in Toscana nel 2021 (13,2%) rispetto agli anni precedenti. Questo dato è sostanzialmente in linea con il valore del 2020 a livello nazionale (15,9%). Anche la multiresistenza (MDR) è in aumento in Toscana attestandosi al 10,3% dei casi, dato simile al nazionale del 2020.

Acinetobacter mostra percentuali di resistenza ai carbapenemi molto alte in Toscana (82,9% nel 2021) come anche a livello nazionale (80,8% nel 2020).

2. Sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi

In Toscana nel 2021 sono stati segnalati 259 batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE), pari a 7,01 casi ogni 100.000 residenti. Nel 2020, tale valore era 3,3 su 100.000 residenti per l'Italia nell'insieme, e 5,8 su 100.000 residenti in Toscana.

L'aumento del numero di casi rispetto all'anno precedente è probabilmente dovuto a una ripresa dell'attività assistenziale ospedaliera che si era contratta nel 2020 a causa della pandemia, ma mostra un'incidenza doppia rispetto al dato nazionale. La distribuzione non è omogenea nella nostra Regione, si registra un'incidenza di 13 casi su 100.000 residenti per l'Area vasta Nord-ovest e di 4,7 e 2,3 casi su 100.000 residenti, rispettivamente, nelle Aree vaste Centro e Sud-est. La quasi totalità delle batteriemie è stata causata da *K. pneumoniae* (99,2%) e solo 2 casi da *E. coli*.

Nel 95,7% delle batteriemie CRE è identificato il tipo di carbapenemi. L'enzima è stato individuato mediante test genotipico da solo o in associazione con il fenotipo in 240 casi mentre in 8 casi è riportato solo il test fenotipico. In Italia, nel 2020, il 78% degli isolati riportava il tipo di beta-lattamasi.

Nel 65,4% dei casi l'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi è una metallo beta-lattamasi, principalmente di tipo New-Delhi (NDM), da sola o in combinazione con un secondo enzima

3. Monitoraggio epidemiologico dei microrganismi produttori di New Delhi metallo-beta-lattamasi (NDM)

Nel periodo dal 1° gennaio 2021 al 31 dicembre 2021 sono stati identificati 1066 pazienti con almeno un campione microbiologico positivo per NDM-CRE. In 890 pazienti (83,48%) il campione era costituito da un tampone rettale, in 131 (12,28%) da un'emocoltura e in 45 (4,22%) da altro campione clinico.

Di 1066 pazienti, 275 (25,79%) sono risultati positivi a SARS-CoV-2; in particolare, quelli con tampone rettale positivo per NDM-CRE sono stati 204 (il 74,20 % di tutti i tamponi per SARS-CoV-2 positivi considerati), quelli con le emocolture positive 61 (22,20%) e 10 quelli con positività su altro campione (3,60%).

La maggior parte dei casi NDM-CRE segnalati tra gennaio 2021 e dicembre 2021 si sono concentrati nella Area vasta Nord-ovest (931; 87,33%). Nelle Aree vaste Centro e Sud-est sono stati segnalati un numero meno rilevante di casi, rispettivamente

93 (8.72%) e 42 (3.93%), durante l'intero periodo. Di questi pazienti, i positivi al tampone per SARS-CoV-2 sono stati: nella AV Nord-ovest 254 (27.28% dei pazienti residenti), 20 (21.5%) nella AV Centro e 1 (2.38%) nella AV Sud-est.

I casi NDM-CRE positivi per SARS-CoV-2 seguono l'andamento temporale delle rispettive ondate pandemiche (picchi delle curve epidemiologiche ad aprile, novembre 2020 e giugno 2021). La densità d'incidenza dei casi NDM-CRE per 100.000 giornate di degenza ospedaliera dei pazienti è stata significativamente più alta nei pazienti affetti da Covid-19.

4. Il consumo di antibiotici in Toscana

Dal 2011 al 2020 vi è stata una riduzione del 23% del consumo totale di antibiotici nella zona EU. Anche per l'anno 2021 continua il trend di riduzione del consumo di antibiotici sistemici in Toscana: il valore complessivo regionale è stato di 11,6 DDD*1000 abitanti/die.

A livello territoriale il dato si attesta a 10,4 DDD*1.000 abitanti/die. In soli due anni, complice la pandemia da SARS-CoV2 con i conseguenti interventi restrittivi, e un'assistenza sanitaria riformulata, si è assistito ad una riduzione del 28% nell'uso di antibiotici sistemici.

Il trend di riduzione si osserva anche in ospedale, attestandosi a 77,89 DDD*100 giornate di degenza, in calo del 6 % rispetto al 2020 e dell'8,6% rispetto al 2019.

Circa il 90% dell'uso di antibiotici è legato al consumo territoriale.

La Toscana continua sul trend intrapreso da alcuni anni nella riduzione dell'uso di antibiotici. Per garantire la qualità delle cure ed al contempo contenere i rischi di sviluppo di nuove resistenze, è importante agire su più piani a livello territoriale e ospedaliero: vincere abitudini che spingono i medici a usare antibiotici non necessari, garantire sia l'accesso tempestivo e continuativo a laboratori di diagnosi per supportare la scelta terapeutica più adatta, sia il tempo necessario alla valutazione del malato. Inoltre, per gli ospedali è necessario garantire le norme igienico-sanitarie, la formazione degli operatori e l'antibiotic-stewardship, al fine di un ricorso ragionato all'uso degli antibiotici.

5. La classificazione AWaRe dell'Organizzazione mondiale della sanità

L'acronimo AWaRE corrisponde ad *Access*, *Watch* e *Reserve* che rappresentano le tre categorie nelle quali l'OMS, nel 2019, ha classificato i 180 antibiotici dell'*Essential Medicines list*.

Nella categoria *Access* sono compresi gli antibiotici di prima scelta per le 25 infezioni più comuni. Questi farmaci dovrebbero essere sempre disponibili, ad un prezzo accessibile e con una qualità certificata, in tutti i paesi del mondo.

La categoria *Watch* include la maggior parte degli antibiotici più importanti, ad elevata priorità e criticità, per l'impiego sia nell'uomo che nella medicina veterinaria.

Questi antibiotici sono raccomandati solo per indicazioni specifiche e limitate.

Gli antibiotici della categoria *Reserve* dovrebbero essere usati come ultima risorsa, quando tutti gli altri antibiotici hanno fallito.

AWaRE è ritenuto uno strumento utile per monitorare il consumo di antibiotici, di facile usabilità da parte dei professionisti sanitari nella scelta del giusto antibiotico e dei decisori politici nella scelta di migliori strategie, che permette di monitorare gli effetti delle azioni implementate a contrasto dell'antibiotico-resistenza.

Le monografie sugli antimicrobici innovativi

I capitoli da 6 a 13 sono dedicati alla trattazione delle caratteristiche dei nuovi farmaci in uso per la cura delle infezioni da germi resistenti. Agli autori delle monografie è stato chiesto di trattare le caratteristiche farmacologiche, le indicazioni terapeutiche, la farmacodinamica, il carattere di innovatività della molecola ed i rischi di insorgenza di antimicrobico-resistenza



PARTE I

L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA E L'USO DEGLI ANTIBIOTICI NEL 2021



CAPITOLO 1

PROFILI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA NEL 2021

1. PROFILI DI ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN TOSCANA NEL 2021

Ogni aspetto riguardante la salute e i servizi sanitari è stato toccato dalla pandemia.

Le restrizioni di mobilità e di attività, la protezione sistematica delle vie respiratorie, l'uso del gel e, almeno in una prima fase, la migliorata attenzione all'igiene delle mani, la selezione dei ricoveri, la costituzione di aree di degenza per isolare i malati infettivi, l'uso degli antibiotici sono solo alcuni esempi dei fattori che possono aver inciso sul fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Sono ormai parecchie le pubblicazioni che segnalano incremento delle percentuali di MDR in quasi tutte le specie monitorate [1] [2] [3] [4] (**Tabella 1.1**).

In questo capitolo presentiamo l'andamento del numero di isolati e delle principali resistenze nella nostra Regione.

La rete SMART (Sorveglianza Microbiologica e dell'Antibiotico-Resistenza in Toscana) ha raccolto, nel 2021, 8.604 emocolture e 75.877 urinocolture (**Tabella 1.2**).

Tabella 1.1
Microorganismi monitorati

	Gram-negativi	Gram-positivi	Miceti
Urinocolture	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Acinetobacter spp</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	
Emocolture	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida krusei</i> altre specie

Tabella 1.2
Urinocolture e emocolture - Numero di pazienti, episodi e isolati (esclusi i duplicati) - Rete SMART, Toscana 2021

	Pazienti	Isolati (escluso replicati)
Urinocolture	64.671	75.877
Emocolture	8.219	8.604

Rispetto al 2020 sono aumentati sia il numero degli isolati da emocoltura (7.499 nel 2020; +14,7%), sia il numero di quelli da urinocoltura (58.746 nel 2020; +23%)¹.

EMOCOLTURE

Nel 2021 gli isolamenti di microrganismi oggetto di monitoraggio della rete SMART dal sangue sono stati 8.604, un numero notevolmente aumentato, sia rispetto al primo anno pandemico (7.499, +14,7% nel 2020) sia in confronto agli anni immediatamente precedenti la pandemia (7.486 nel 2019; 7.624 nel 2018).

Nel 36,3% dei casi è stato isolato un Gram-positivo, nel 55,6% un Gram-negativo e nell'8,1% una Candida. (**Tabella 1.3**)

Tabella 1.3

Emocolture, numerosità delle specie sorvegliate, Toscana 2018 - 2021 – Fonte ARS-SMART

SPECIE n	2021		2020		2019		2018		
	%	n	%	n	%	n	%	n	
Gram +	<i>Staphylococcus aureus</i>	1572	18,3%	1295	17%	1312	18%	1315	17%
	<i>Enterococcus faecalis</i>	917	10,7%	805	11%	696	9%	740	10%
	<i>Enterococcus faecium</i>	560	6,5%	457	6%	389	5%	370	5%
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	72	0,8%	82	1%	192	3%	177	2%
Gram -	<i>Escherichia coli</i>	2450	28,5%	2234	30%	2503	33%	2570	34%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1389	16,1%	1168	16%	1172	16%	1050	14%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	663	7,7%	621	8%	511	7%	516	7%
	<i>Acinetobacter spp.</i>	281	3,3%	195	3%	170	2%	232	3%
Miceti	<i>Candida spp.</i>	700	8,1%	642	8,6%	541	7%	654	9%
Totale		8604	100%	7499	100%	7486	100%	7624	100%

E. coli è risultata la specie più frequente, con il 28,5% degli isolamenti: il numero di isolati di questa specie è superiore al 2020 e inferiore rispetto agli anni precedenti.

Con la sola eccezione di *Streptococcus pneumoniae*, risultano aumentati gli isolamenti di tutte le specie monitorate (**Figure 1.1 e 1.2**). La diminuzione delle sepsi da pneumococco nei due anni pandemici merita ulteriori approfondimenti: potrebbe essere un effetto indiretto delle misure di contenimento del contagio attuate in corso di pandemia [5].

1 La casistica comprende tutte le urinocolture eseguite dai laboratori della rete SMART, per pazienti ricoverati e per utenti esterni.

Figura 1.1
Emocolture, andamento degli isolati di Gram+, Toscana 2018 – 2021 - Fonte ARS-SMART

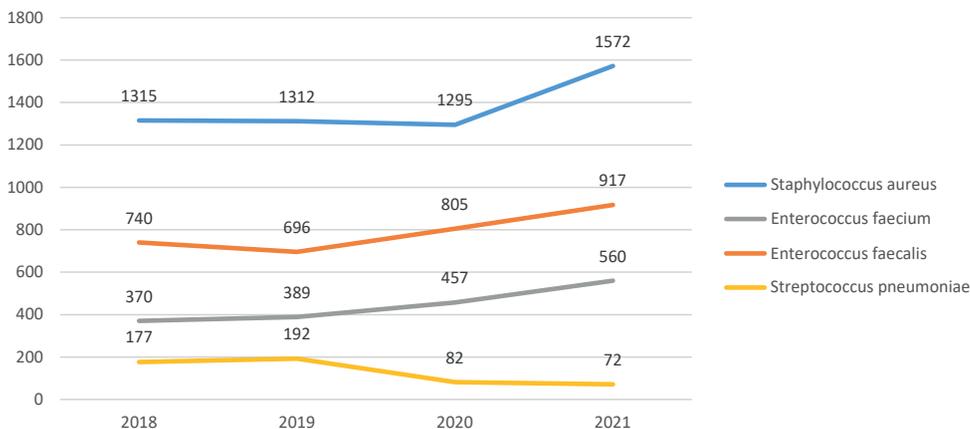
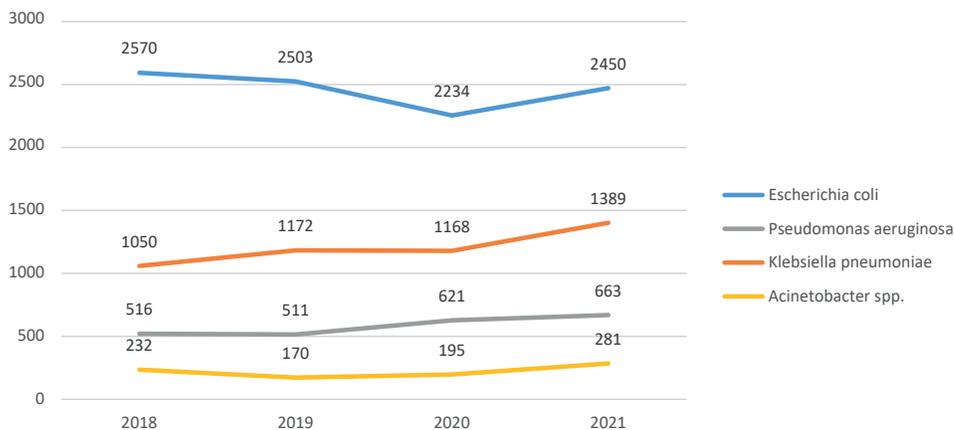


Figura 1.2
Emocolture, andamento degli isolati di Gram-, Toscana 2018 - 2021, Fonte ARS-SMART



La tabella seguente mostra la frequenza delle varie specie come tasso ogni 100.000 abitanti (**Tabella 1.4**).

Tabella 1.4

Emocolture, numerosità e tassi/100.000 abitanti delle specie sorvegliate, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART

ISOLATO	EMOCOLTURE		
	Specie	n	Tasso per 100.000 abitanti
Gram +	<i>Staphylococcus aureus</i>	1572	42,6
	<i>Enterococcus faecalis</i>	917	24,8
	<i>Enterococcus faecium</i>	560	15,2
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	72	1,9
Gram -	<i>Escherichia coli</i>	2450	66,3
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1389	37,6
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	663	18,0
	<i>Acinetobacter spp.</i>	281	7,6
Miceti	<i>Candida spp.</i>	700	19,0

Tra le candidi, che mostrano complessivamente un aumento rispetto agli anni precedenti (**Figura 1.3**), *Candida albicans* rappresenta il 53% della casistica (**Tabella 1.5**).

Figura 1.3

Emocolture, andamento degli isolati di Candida, Toscana 2018 - 2021 – Fonte ARS-SMART

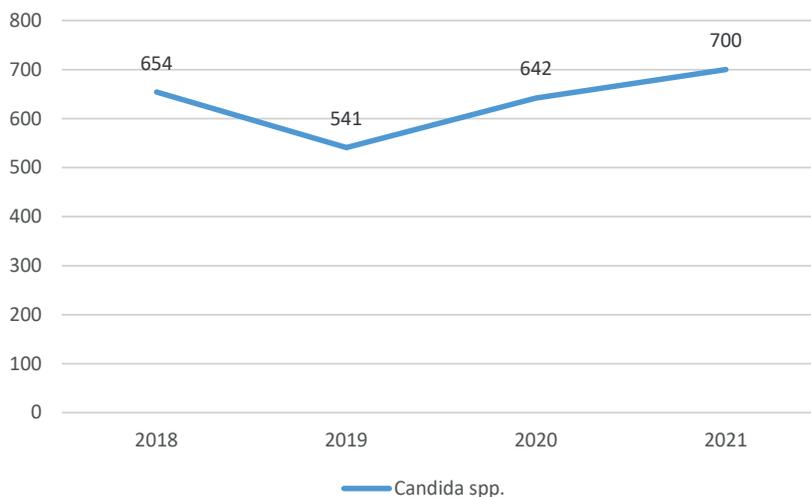


Tabella 1.5
Candidemie, Toscana, anni 2020 e 2021 - Fonte ARS-SMART

SPECIE	2020		2021	
	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i>	326	51%	372	53,1%
<i>Candida parapsilosis</i>	189	29%	187	26,7%
<i>Candida glabrata</i>	58	9%	72	10,3%
<i>Candida tropicalis</i>	42	7%	33	4,7%
<i>Candida krusei</i>	13	2%	19	2,7%
Altre specie	14	2%	17	2,4%
Totale	642	100%	700	100%

Le emocolture con isolati polimicrobici costituiscono il 10% del totale. La frequenza risulta minore per *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Escherichia coli*, mentre è più alta negli enterococchi, in *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (Tabella 1.6).

Tabella 1.6
Emocolture, isolati polimicrobici, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART

TIPO	Isolati non ripetuti	Monomicrobici	Polimicrobici	% polimicrobici
Gram+	<i>Staphylococcus aureus</i>	1492	80	5,1 %
	<i>Enterococcus faecalis</i>	739	178	19,4 %
	<i>Enterococcus faecium</i>	465	95	17,0 %
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	68	4	5,6 %
Gram-	<i>Escherichia coli</i>	2309	141	5,8 %
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1232	157	11,3 %
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	559	104	15,7 %
	<i>Acinetobacter sp.</i>	232	49	17,4 %
Miceti	<i>Candida spp.</i>	647	53	7,6 %
Totale		7743	861	10,0 %

URINOCOLTURE

Nelle urinocolture, le specie isolate più frequentemente sono *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* e *Proteus mirabilis*. Poiché tutti i laboratori della rete SMART operano in ambito ospedaliero, la casistica microbiologica riguarda sia pazienti ricoverati che utenti domiciliari: questo ha delle evidenti ripercussioni sulla composizione della casistica (Tabella 1.7). *E. coli* rappresenta il 54% degli isolati; complessivamente, le specie Gram-negative rappresentano l'86,4% della casistica.

Tabella 1.7
Urinocolture, numerosità delle specie sorvegliate, Toscana 2018 - 2021, Fonte ARS-SMART

SPECIE	2021		2020		2019		2018	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	40899	54%	30624	52%	36991	54%	40624	56%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11189	15%	8504	14%	9623	14%	9838	13%
<i>Proteus mirabilis</i>	4665	6%	3732	6%	4256	6%	4389	6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3644	5%	2827	5%	3073	5%	3344	5%
<i>Morganella morganii</i>	1545	2%	1215	2%	1256	2%	1147	2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1241	2%	954	2%	1140	2%	1102	2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1092	1%	906	2%	1043	2%	908	1%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	752	1%	620	1%	760	1%	700	1%
<i>Acinetobacter spp.</i>	308	0,4%	197	0%	284	<1%	534	1%
<i>Serratia marcescens</i>	247	0,3%	188	0%	191	<1%	232	<1%
<i>Enterococcus faecalis</i>	8773	12%	7605	13%	8105	12%	9012	12%:
<i>Enterococcus faecium</i>	1522	2%	1374	2,3%	1226	2,0%	1163	2%
Totale	75877	100	58746	100%	67948	100%	72993	100%

Tutti i profili di antibiotico-resistenza delle specie monitorate per la Toscana, con trend temporale e dettaglio per Zona-distretto sono disponibili per la consultazione cliccando su "Infezioni Obiettivo Zero" dalla pagina delle banche dati del sito web ARS Toscana: <https://www.ars.toscana.it/banche-dati/>

1.1 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Nel 2021, in Toscana (rete SMART) lo stafilococco aureo è stato isolato in 1.572 emocolture (tasso di 42,6 /100.000 abitanti); l'aumento di isolamenti rispetto al 2020 è rilevante: +277 isolati (+21,4%; tasso 2020: 35,1/100.000).

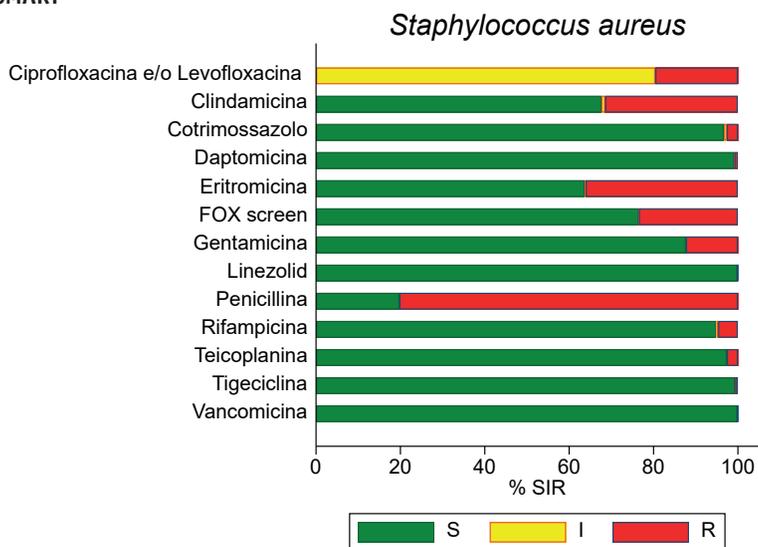
Il profilo di antibiotico-resistenza di maggior rilevanza è quello connesso alla resistenza alla meticillina (MRSA – *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*).

La percentuale di MRSA in Europa nel 2020 è altamente variabile, da valori tra 1 e 2% di Norvegia, Danimarca e Olanda, a percentuale superiori al 25% in Croazia (29,2%), Portogallo (29,7%), Italia (33,5%), Grecia (40,2%), Romania (47,3%) e Cipro (49,1%). In Italia l'andamento è in diminuzione dal 2000 (44,3%) al 2020. [6; 7].

In Toscana nel 2021 la percentuale di MRSA² è del 23,4 % con una netta riduzione dal 2015. La resistenza alla vancomicina è rilevata nello 0,1% dei casi.

Rispetto all'anno precedente, si rileva una riduzione della percentuale di resistenza a eritromicina (36%; 38% nel 2020) (**Figura 1.1.1**).

Figura 1.1.1
Profilo di resistenza di *Staphylococcus aureus* nelle emocolture, Toscana 2021 – Fonte ARS-SMART



1.2 ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEGLI ENTEROCOCCHI

Gli enterococchi sono Gram-positivi commensali dell'intestino umano. Possono essere agenti di infezioni incluse endocarditi, infezioni urinarie, prostatiti, celluliti, infezioni intra addominali, di ferite e sepsi. Le specie più importanti in patologia umana sono *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*.

In Toscana, nel 2021 (rete SMART) *E. faecalis* è stato isolato in 917 emocolture (tasso 24,8/100.000 ab.; incremento sul 2020 di 112 casi; +13,9%) e in 8.773 urinocolture;

E. faecium è stato isolato dal sangue in 560 pazienti (tasso 15,2 /100.000 ab.; incremento 103 casi; +22,5%) e nelle urine in 1.522 pazienti.

² Nel profilo di antibiotico-resistenza di *S. aureus*, FOX screen indica la ricerca di resistenza alla meticillina (MRSA) provocata dal gene *mecA*.
 ECDC, Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2022. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) surveillance data for 2021.

E. faecium è meno frequente ma presenta i profili di antibiotico-resistenza più severi. La frequenza di isolamento di entrambi gli enterococchi nelle emocolture mostra un trend in crescita dal 2015.

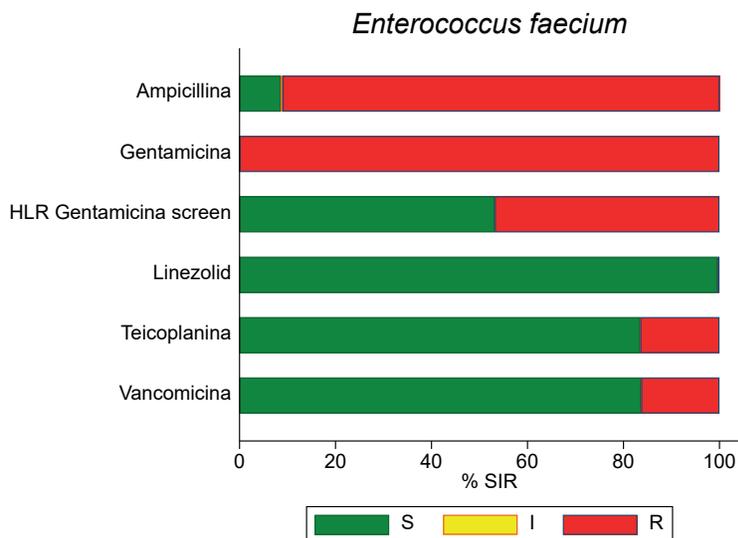
Il profilo di resistenza clinicamente più rilevante negli enterococchi è verso la vancomicina (VRE).

In Europa la resistenza alla vancomicina in *E. faecium* si riscontra nel 2020 in percentuali superiori al 20% in Germania, Irlanda e in quasi tutti i paesi dell'Europa orientale. In Italia la percentuale è del 23,3%. In Italia il trend è in aumento dal 2009 al 2020 [6] [7].

In Toscana, nel 2021 la percentuale di *E. faecium* vancomicino resistente nelle emocolture è 16,3% (tornata a valori simili al 2019, dopo una riduzione statisticamente significativa nel 2020 (10,5%) (**Figura 1.2.1**). Nelle urinocolture la resistenza alla vancomicina è rilevata nel 16% degli isolati di *E. faecium* (**Figura 1.2.2**).

Figura 1.2.1

Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle emocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART



Per contro, in *E. faecalis* la resistenza alla vancomicina è più rara: l'ECDC riporta per il 2020 le più elevate percentuali di resistenza in Lituania (7,2%), Lettonia (6,1%), Romania (3,3%) e Polonia (3,1%). In Italia il dato è 1,5%. [6; 7].

In Toscana la percentuale di resistenza alla vancomicina nelle emocolture è stata 1% nel 2021, con una riduzione statisticamente significativa rispetto al 2019 (2,2%)

(Figura 1.2.3). Nelle urine la percentuale di resistenza alla vancomicina è risultata 1% (Figura 1.2.4).

Figura 1.2.2

Profilo di resistenza di *Enterococcus faecium* nelle urinocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART

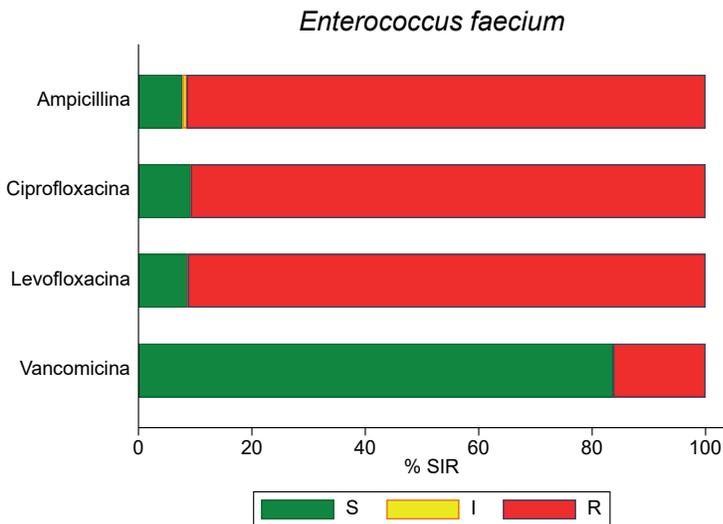


Figura 1.2.3

Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle emocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART

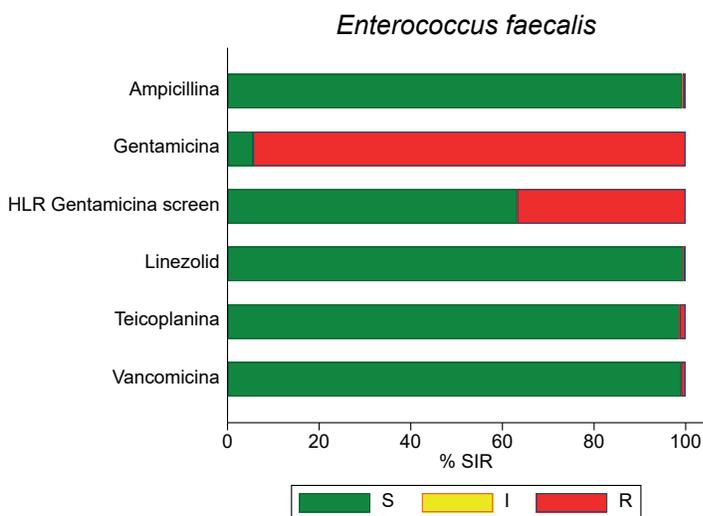
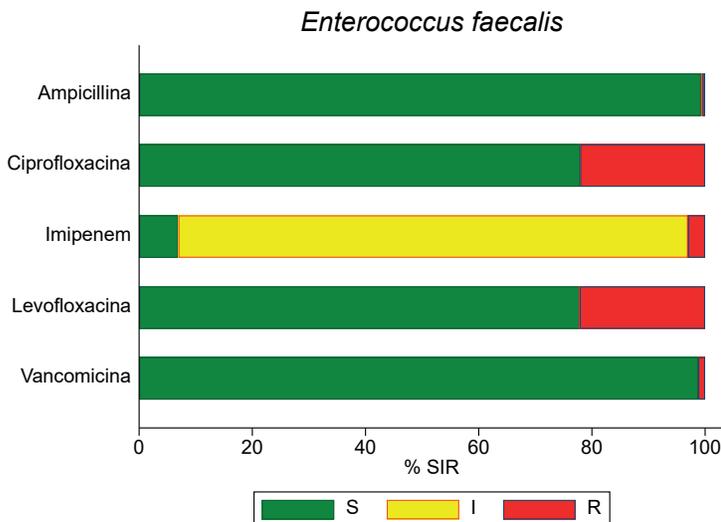


Figura 1.2.4

Profilo di resistenza di *Enterococcus faecalis* nelle urinocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART



1.3 ANTIBIOTICO-RESISTENZA NEGLI ENTEROBATTERI

Con il termine **enterobatteri** si indicano le specie comprese nell'ordine *Enterobacteriales*, che comprende molte specie di batteri Gram-negativi, a forma di bastoncello, provvisti di fimbrie filamentose (pili) e in molti casi di flagelli, il cui habitat è costituito principalmente dall'intestino di animali, e che in anaerobiosi sono in grado di fermentare gli zuccheri. La famiglia comprende molti generi, tra i quali *Klebsiella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*.

Le specie di *Enterobacteriales* oggetto di monitoraggio sono *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* nel sangue e *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* nelle urine. I profili di resistenza in Toscana per tutti questi germi sono pubblicati online da ARS sull'*Atlante dell'antibiotico-resistenza e uso degli antibiotici*³.

3 ARS InfezioniObiettivoZero (IOZ): https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintioz-aggiornamenti-e-novita-sulle-attivita-di-prevenzione-e-controllo-delle-infezioni-quali-meningite-anitbottico-resistenza-vaccinazioni-infezioni-multi-resistenti?provenienza=home_tasti&dettaglio=ric_geo_iozemo&par_top_combo=1

La resistenza ai carbapenemi negli enterobatteri costituisce attualmente uno dei maggiori problemi per *l'infection prevention and control* in Italia e in Toscana. La specie più frequentemente coinvolta è *Klebsiella pneumoniae*.

Al monitoraggio delle *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi (CPE) e alla persistente diffusione di ceppi produttori di New Delhi Metallo-beta-lattamasi (NDM) [8] [9] [10] sono dedicati due capitoli specifici in questo documento.

1.3.1 Antibiotico-resistenza in *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae è stata isolata in emocolture nel 2021 in 1.389 casi, con un tasso di 37,6/100.000 abitanti. L'occorrenza di isolamenti è in aumento rispetto agli anni precedenti (1.168 casi; 31,6/100.000 abitanti nel 2020).

K. pneumoniae produttrice di carbapenemasi (KPC) è poco frequente in Europa centro settentrionale e in Spagna, mentre raggiunge percentuali preoccupanti in Bulgaria (28,1%), Italia (29,5%), Romania (48,3%) e Grecia (66,3%). In Italia si è avuta una crescita continua dal 2009 al 2013; dal 2016 si rilevava un leggero trend in diminuzione interrotto nel 2020 [6] [7].

In Toscana la percentuale di KPC nelle emocolture risulta in linea con la media nazionale (ultimo dato disponibile 2020) con un andamento in diminuzione dal 2017 al 2019, una marcata riduzione nel 2020 (29,4%) e ancora di più nel 2021 (23,5%).

La resistenza alle cefalosporine di III generazione (59,2% nel 2021) risulta stabile rispetto al 2020 (58,7%) e in riduzione sul 2019 (63,4%).

Stabile anche la resistenza ai fluorochinoloni (57,7%) era 58,1% nel 2020; e 62,9% nel 2019 (**Figura 1.3.1**).

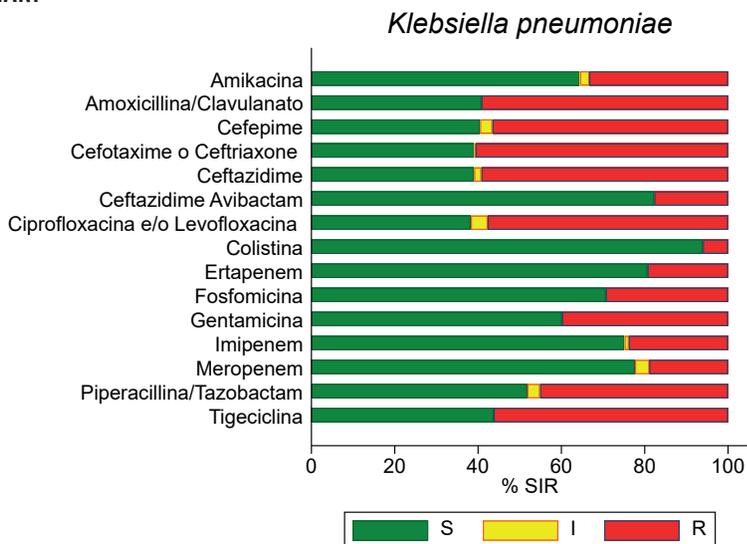
Per gli enterobatteri si parla di organismi Multi Drug Resistant (MDR) in presenza di resistenza contemporanea a cefalosporine, aminoglicosidi e fluorochinoloni.

La percentuale di *K. pneumoniae* MDR in Toscana (43,4%) risulta nel 2021 a livelli più alti degli anni precedenti (38,2% nel 2020; 39,6% nel 2019) e resta ancora a valori molto più alti dell'Italia nel suo insieme (29,5% nel 2020, ultimo dato disponibile) [6] [7].

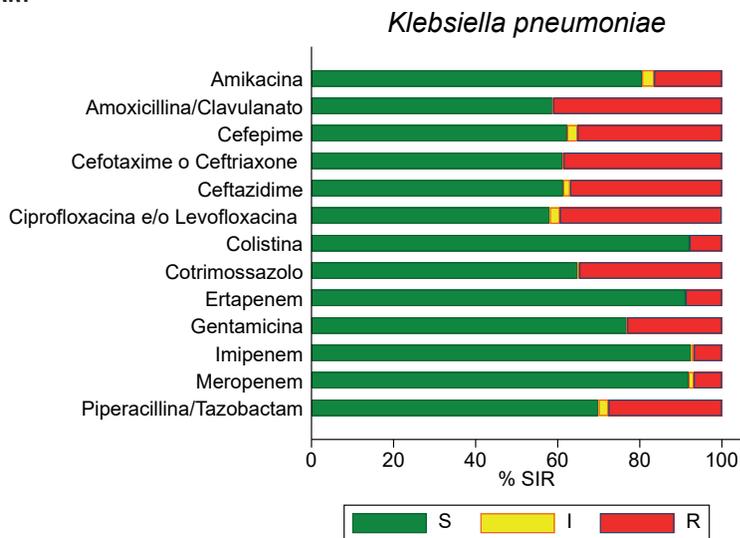
K. pneumoniae è stata isolata da urinocoltura in 11.189 casi. Risulta resistente ai fluorochinoloni nel 39% dei casi, alle cefalosporine di III generazione nel 39% e ai carbapenemi nell'8% (**Figura 1.3.2**).

Figura 1.3.1

Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle emocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART

**Figura 1.3.2**

Profilo di resistenza di *Klebsiella pneumoniae* nelle urinocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART



1.3.2 Antibiotico-resistenza in *Escherichia coli*

E. coli è il batterio più comunemente isolato sia nel sangue che nelle urine. Componente stabile della flora batterica dell'intestino degli animali omeotermi; ceppi di *E. coli* sono agente eziologico di malattie intestinali, infezioni del tratto urinario, meningite, peritonite, sepsi e polmonite. Alcuni ceppi di *E. coli* sono tossigenici.

Il numero di isolamenti nel sangue nel 2021 è 2.450 (tasso 66,3/100.000 abitanti) e risulta in aumento rispetto agli anni precedenti (2.234 casi; 60,5/100.000 abitanti nel 2020).

La resistenza ai carbapenemi è riscontrata in meno dell'1% degli isolati in tutta Europa nel 2020. In Italia la percentuale nello stesso anno era 0,5% [6] [7].

In Toscana, nel 2020 la resistenza era presente nello 0,2% dei casi, ma è salita a 1,1% nel 2021. È necessario aspettare che siano disponibili i dati nazionali e europei del 2021 per capire se la crescita di questa resistenza è un fenomeno generalizzato o un rilievo regionale, magari collegato alla endemia delle CRE.

La resistenza alle cefalosporine di III generazione nelle emocolture è diffusa in Europa con livelli superiori al 5% degli isolati, ma raggiunge le percentuali massime in Italia (26,4%), Slovacchia (27,1%), Cipro (29,8%) e Bulgaria (41,4%).

Nel nostro Paese il trend è in continua crescita dal 2001 al 2019, nel 2020 si rileva una leggera diminuzione [6] [7].

La situazione in Toscana è severa ma il trend è in diminuzione dal 2017 al 2019 (32,8%), con una riduzione marcata nel 2020 (28,3%); nel 2021 la riduzione registrata è ancora più sensibile (21,5%).

La resistenza ai fluorochinoloni in Toscana nel 2021 continua a essere presente nel 34,9% delle emocolture, con un trend in diminuzione (41,7% nel 2020; 45,8% nel 2019).

Anche per l'Italia il trend appare in riduzione dal 2017: nel 2020 il dato era 37,9%, superato da Cipro (48,2%) e Bulgaria (37,6%) [6] [7].

E. coli MDR rappresenta l'11,2% degli isolati da sangue nel 2021, in lieve aumento rispetto all'anno precedente (10,2%); in Italia la percentuale del 2020 era 9,8%; in Europa la percentuale di *E. coli* MDR varia dal 1,6% in Norvegia, Estonia e Danimarca, al 14,6% della Slovacchia e 18,7% della Bulgaria [6] [7] (**Figura 1.3.3**).

Figura 1.3.3
Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle emocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART

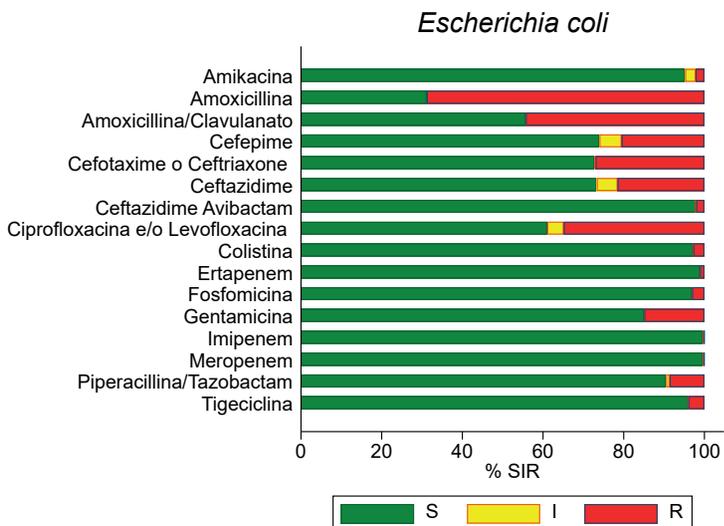
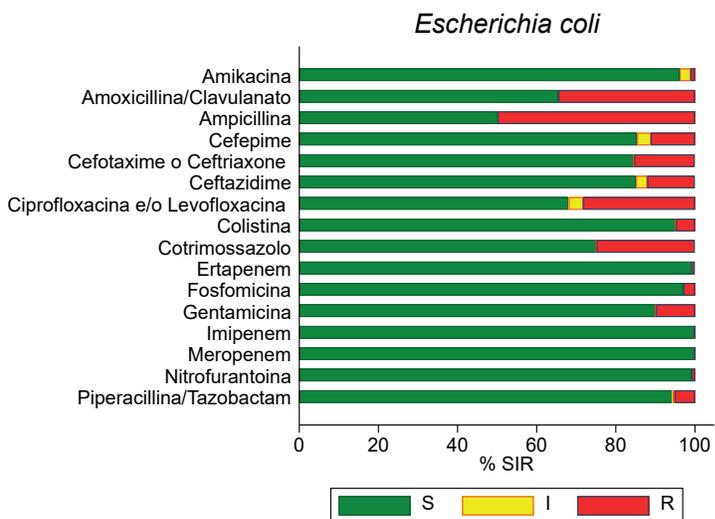


Figura 1.3.4
Profilo di resistenza di *Escherichia coli* nelle urinocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART



Le urinocolture positive per *E. coli* sono state 40.899 nel 2021 (54% del totale degli isolati monitorati). Risulta resistente ai fluorochinoloni nel 28% dei casi. La

resistenza alle cefalosporine di III generazione è presente nel 15% dei casi; quella al cotrimossazolo nel 25%; risulta resistente all'amoxicillina/acido clavulanico nel 35% dei casi (**Figura 1.3.4**).

I trend della resistenza a fuoroquinolonici e cotrimossazolo sono in diminuzione, tuttavia la frequenza di ceppi resistenti permane a livelli tali da sconsigliare l'uso in terapia empirica delle infezioni urinarie di questi antimicrobici. Ancora di più, risulta da scoraggiare l'utilizzo empirico di amoxicillina/acido clavulanico, che mostra un trend di resistenza in aumento.

1.4 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram-negativo, patogeno opportunisto di origine ambientale che predilige i substrati umidi e causa frequentemente infezioni correlate all'assistenza, specialmente in pazienti ventilati, ustionati e debilitati.

Nel 2021 è stata isolata dal sangue in 663 casi (18/100.000 abitanti); la frequenza di isolamenti è in crescita negli ultimi anni (621 casi; 16,8/100.000 nel 2020).

In Europa la resistenza ai carbapenemi in *Ps. aeruginosa* nelle emocolture registra frequenze molto variabili nel 2020: da 3,6% nei Paesi Bassi, 3,7% in Finlandia, 4,2% in Svezia, con percentuali molto superiori per l'Europa orientale: 42,9% in Bulgaria, 43,9% in Romania e 48,9% in Slovacchia. In Italia la percentuale nel 2020 era 15,9% [6] [7].

In Toscana nel 2021 è simile a quella nazionale: 13,2%; risulta molto aumentata sia sui dati del 2020 (6%) e del 2021 (6,1%) sia rispetto agli anni precedenti.

In *Ps. aeruginosa* si definiscono MDR i ceppi resistenti contemporaneamente ad almeno tre antibiotici tra piperacillina-tazobactam, ceftazidime, fuoroquinolonici e carbapenemi. Questa multiresistenza è riscontrata in meno del 4% dei casi nell'Europa settentrionale, mentre le percentuali maggiori si riscontrano in Bulgaria (47,1%), Romania (39,6%) e Slovacchia (35,5%); in Italia la percentuale nel 2020 era 11,2% [6] [7].

Ps. aeruginosa in Toscana risulta MDR nel 10,3% dei casi, in aumento rispetto agli anni precedenti (**Figura 1.4.1**).

Nelle urinocolture, in Toscana *Ps. aeruginosa* mostra un nuovo aumento della resistenza alla ciprofloxacina, registrata nel 21% dei casi, contrariamente a quanto rilevato lo scorso anno (18,0% nel 2020; 22,3% nel 2019); in aumento anche la resistenza alla gentamicina (13% dei casi, era stata 8,6% nel 2020 e 10,9% nel

2019); stabile la resistenza alla piperacillina / tazobactam (17,5% nel 2021; 17,1% nel 2020; 20,0% nel 2019) (Figura 1.4.2).

Figura 1.4.1

Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle emocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART

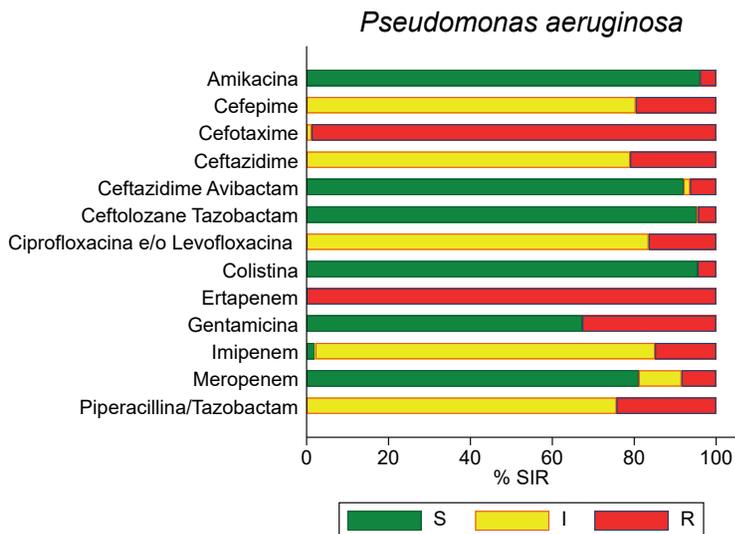
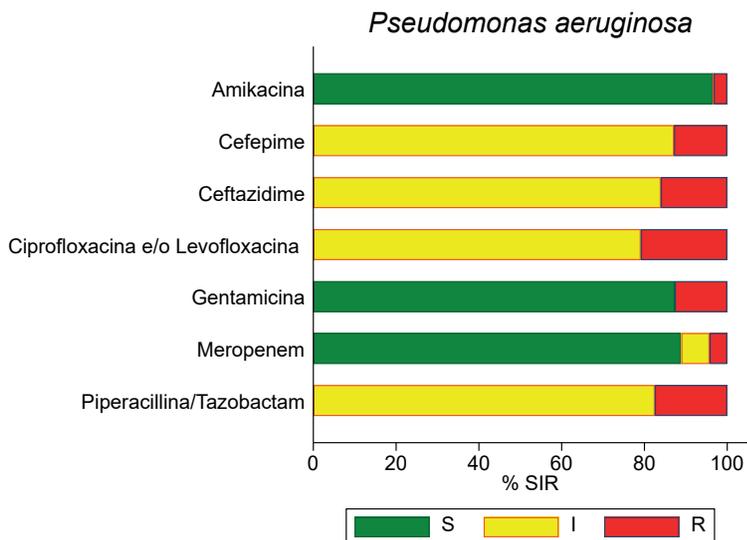


Figura 1.4.2

Profilo di resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* nelle urinocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART



1.5 ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN *ACINETOBACTER*

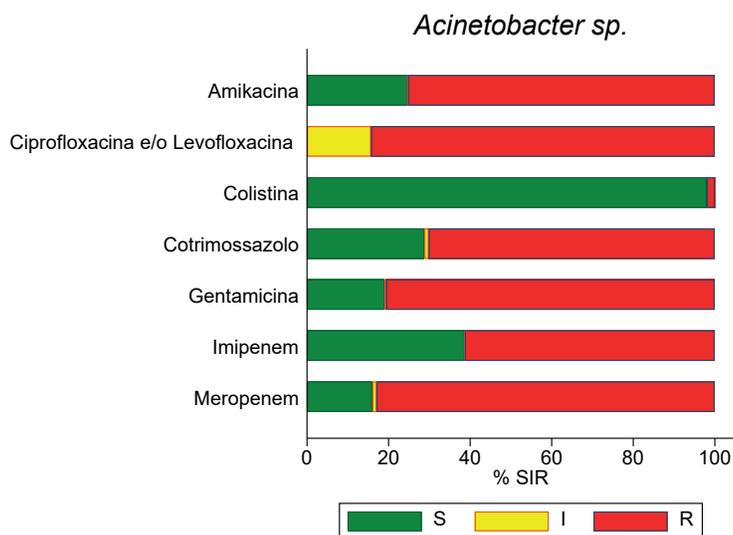
Acinetobacter identifica un genere di batteri Gram-negativi presenti nell'acqua e nel suolo. È anche un commensale sulla cute umana e può causare infezioni opportunistiche.

In Toscana, *Acinetobacter* è stato isolato nel 2021 in 281 casi (tasso 7,5/100.000 abitanti, in crescita rispetto all'anno precedente 5,3/100.000).

Negli isolati da emocoltura, la resistenza ai carbapenemi di *Acinetobacter* è registrata con frequenze basse in numerosi paesi dell'Europa centro-settentrionale nel 2020 (<1% in Norvegia, Irlanda e Paesi Bassi, 1,3% in Belgio, 3,3% in Francia e 3,5% in Germania) mentre raggiunge valori elevatissimi in Italia (80,8%), Cipro (81%), Lettonia (82,7%), Bulgaria (82,9), Lituania (91,1%), Romania (93,3%), Grecia (94,6,3%) e Croazia (96,4%) [6] [7].

In Toscana la percentuale di resistenza ai carbapenemi è aumentata nel 2021 all'82,9% rispetto al valore di 65,8% del 2020, quando si registrava un trend in diminuzione dal 2017 (Figura 1.5.1).

Figura 1.5.1
Profilo di resistenza di *Acinetobacter spp* nelle emocolture, Toscana 2021 - Fonte ARS-SMART



Riferimenti bibliografici

- [1] de Carvalho Hessel Dias VM, Tuon F, de Jesus Capelo P, Telles JP, Fortaleza CMCB, Pellegrino Baena C. Trend analysis of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and antimicrobial consumption in the post-COVID-19 era: an extra challenge for healthcare institutions. *J Hosp Infect.* 2022;120:43-47. doi:10.1016/j.jhin.2021.11.011
- [2] Bongiovanni M, Barilaro G, Zanini U, Giuliani G. Impact of the COVID-19 pandemic on multidrug-resistant hospital-acquired bacterial infections. *J Hosp Infect.* 2022 May;123:191-192. doi: 10.1016/j.jhin.2022.02.015. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35245646; PMCID: PMC8885440.
- [3] Venkatesan P. Antimicrobial use and resistance in England, 2020-21. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):173. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00014-7. PMID: 35092795.
- [4] Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, Dingle TC, Chen JZ, Tyrrell GJ, Ronksley PE, Barkema HW. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019-June 2021). *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022 Mar 7;11(1):45. doi: 10.1186/s13756-022-01085-z. PMID: 35255988; PMCID: PMC8899460.
- [5] Lastrucci V, Bonaccorsi G, Forni S, D'Arienzo S, Bachini L, Paoli S, Lorini C, Gemmi F. The indirect impact of COVID-19 large-scale containment measures on the incidence of community-acquired pneumonia in older people: a region-wide population-based study in Tuscany, Italy. *Int J Infect Dis.* 2021 Aug;109:182-188. doi: 10.1016/j.ijid.2021.06.058. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34216731; PMCID: PMC8245306.
- [6] ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC. Consultato in maggio 2022: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>
- [7] Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, Giufrè M, Sisi S, D'Ancona F, Pantosti A, Pezzotti P, Parodi P. *AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2020.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2021).
- [8] ECDC. 2019. European Centre for Disease Prevention and Control. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019 – 4 June 2019. ECDC: Stockholm; 2019: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/04-Jun-2019-RRA-Carbapenems%2C%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf>
- [9] Tavošchi L, Forni S, Porretta A, Righi L, Pieralli F, Menichetti F, Falcone M, Gemignani G, Sani S, Vivani P, Bellandi T, Tacconi D, Turini L, Toccafondi G, Privitera G, Lopalco P, Baggiani A, Gemmi F, Luchini G, Petrillo M, Roti L, Pezzotti P, Pantosti A, Iannazzo S, Mechi MT, Rossolini GM, On Behalf Of The Tuscan Clinical Microbiology Laboratory Network. Prolonged outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales (NDM-CRE), Tuscany, Italy, 2018 to 2019. *Euro Surveill.* 2020 Feb;25(6):2000085. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000085. PMID: 32070467; PMCID: PMC7029447.
- [10] Falcone M, Giordano C, Barnini S, Tiseo G, Leonildi A, Malacarne P, Menichetti F, Carattoli A. Extremely drug-resistant NDM-9-producing ST147 *Klebsiella pneumoniae* causing infections in Italy, May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Dec;25(48):2001779. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2001779. PMID: 33272354; PMCID: PMC7716400.



CAPITOLO 2

SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI

2. SORVEGLIANZA DELLE BATTERIEMIE DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMI

IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA

La sorveglianza delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) è stata istituita con circolare del Ministero della Salute del 2013 “Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)”, in cui si richiedeva la segnalazione di tutti i pazienti con una o più emocolture positive per *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* in cui il microrganismo isolato non fosse sensibile a imipenem e/o meropenem o fosse dimostrata la produzione di carbapenemasi mediante test di conferma fenotipica e/o genotipica. Sebbene altre specie di enterobatteri resistenti ai carbapenemi possano causare infezioni gravi in pazienti ricoverati in strutture sanitarie nel nostro Paese (*Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, etc.), la sorveglianza è dedicata esclusivamente a *K. pneumoniae* ed *E. coli*. Questa è stata successivamente aggiornata con circolare del Ministero della Salute del 6/12/2019 “Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)” in cui viene adottata la definizione CRE anziché CPE, per cui dovranno essere segnalati tutti i ceppi resistenti ai carbapenemi, indipendentemente dalla rilevazione della presenza di carbapenemasi. Inoltre viene aggiunto l’ertapenem tra gli antibiotici da considerare per la resistenza ai carbapenemi e, infine, viene cambiata la definizione di caso, per cui i ceppi appartenenti alla categoria I, precedentemente categorizzati come intermedi, dovranno essere assimilati ai sensibili e quindi non segnalati, a meno che non siano produttori di carbapenemasi come dimostrato da test fenotipici o genotipici. La Regione Toscana ha accolto e definito la sorveglianza con il decreto n. 12772 del 26.07.2019, questa ha l’obiettivo di monitorare la diffusione e l’evoluzione di queste infezioni per poter sviluppare strategie di contenimento adeguate. I dati analizzati si basano sulle segnalazioni anonime e individuali segnalate dagli ospedali, aziende ospedaliere e dalle unità sanitarie locali sul portale dedicato di ARS che alimenta, in maniera automatica e periodica, il sistema dedicato dell’Istituto superiore di sanità.

I DATI DEL 2021

In Toscana nel 2021 sono stati segnalati 259 casi di batteriemia da CRE, con un’incidenza pari a 7,01 batteriemie ogni 100.000 residenti. Tale valore era pari, nel 2020, in Italia a 3,3 su 100.000 residenti (valore standardizzato per sesso ed età)¹ e in

1 https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/RIS-2_2021.pdf

Toscana a 5,8 su 100.000 residenti. Nel 2021 si evidenzia un aumento del numero di casi rispetto all'anno precedente, probabilmente dovuto a una ripresa delle attività assistenziali ospedaliera che si era contratta nel 2020 a causa della pandemia, e un'incidenza doppia rispetto al dato nazionale. La distribuzione non è omogenea nella nostra regione, si registra un'incidenza di 13 casi su 100.000 residenti per l'area nord-ovest e di 4,7 e 2,3 casi su 100.000 residenti, rispettivamente, nell'area centro e sud-est.

Tabella 2.1
Caratteristiche dei pazienti con batteriemia da CRE, Toscana 2021

Patogeno	n	%
<i>K. pneumoniae</i>	257	99,2
<i>E. coli</i>	2	0,8
Genere		
Maschio	185	71,7
Femmina	73	28,3
Classe di età		
0-19	4	1,6
20-39	9	3,5
40-59	52	20,2
60-79	130	50,4
80+	63	24,4
Nazionalità		
Italiana	230	97,5
Altro	6	2,5
Luogo di inizio sintomi		
Ospedale	183	72,6
Domicilio	54	21,4
RSA	15	6,0
Origine presunta dell'infezione		
Catetere venoso centrale o periferico	102	39,4
Infezione delle vie urinarie	54	20,8
Primitiva	27	10,4
Infezione addominale	24	9,3
Polmonite associata a ventilazione	13	5,0
Colonizzazione intestinale	13	5,0
Infezione da ferita chirurgica	5	1,9
Infezione della cute e tessuti molli	4	1,5
Area di ricovero ospedaliero		
Terapia intensiva	96	37,1
Medicina generale/Malattie Infettive	36	13,9
Chirurgia generale o specialistica	9	3,5
Altro	34	13,1
Dato mancante	84	32,4

La quasi totalità delle batteriemie è stata causata da *K. pneumoniae* (99,2%) e solo 2 casi da *E. coli*. I casi segnalati si riferiscono maggiormente a pazienti di genere maschile (71,7%). L'età mediana è pari a 71,9 anni (*range* interquartile 59,8-79,8). Al momento dell'inizio dei sintomi il 72,6% dei pazienti si trovava già in ospedale e tra questi pazienti il tempo mediano tra l'ammissione e il prelievo dell'emocoltura è stato di 17 giorni (*range* interquartile 10-33). Il reparto di ricovero maggiormente interessato è stato la Terapia Intensiva (37,1%) seguita dalla Medicina Generale/Malattie Infettive (13,9%). L'origine presunta della batteriemia è imputabile nel 39,4% a un catetere venoso centrale/periferico, nel 20,4% a un'infezione delle vie urinarie, nel 10,4% si trattava di una batteriemia primitiva e nel 9,3% dei casi era associata a un'infezione addominale. I dati sulle caratteristiche dei pazienti sono riassunti nella **Tabella 2.1**.

I fattori di rischio e le modalità di isolamento di questi pazienti sono riportate in **Tabella 2.2**. Il 65,8% dei pazienti era già stato ospedalizzato nell'anno precedente, inoltre, nei sei mesi precedenti, il 92,5% aveva ricevuto una terapia antibiotica, il 63% era stato portatore di un catetere venoso centrale, il 75,6% di uno urinario, il 44,2% era stato ricoverato in terapia intensiva e il 31,1% aveva subito un intervento chirurgico. Rispetto alla gestione dei casi, il 52% è stato sottoposto a isolamento funzionale e il 25% in stanza singola. Il tempo mediano tra prelievo e emissione dell'alert è stato di 2 giorni (*range* interquartile 1-4).

Nel 95,7% delle batteriemie CRE è stato riportato il tipo di carbapenemasi. L'enzima è stato individuato mediante test genotipico da solo o in associazione con il fenotipo in 240 casi mentre in 8 casi è riportato solo il test fenotipico. In Italia, nel 2020, il 78% degli isolati riportava il tipo di beta-lattamasi. C'è un aumento, anche in Toscana, dell'utilizzo del test genotipico da solo o in associazione con il test fenotipico, in linea con il dato nazionale riportato dall'ISS.

Nel 65,4% dei casi l'enzima responsabile della resistenza ai carbapenemi è stato un metallo beta-lattamasi, principalmente di tipo New-Delhi metallo beta-lattamasi (NDM), da sola o in combinazione con un secondo enzima. L'enzima KPC è stato caratterizzato nel 37,9% dei casi (da solo o in combinazione). L'enzima di tipo OXA-48 (oxacillinasi-48 con attività carbapenemasi) non è mai stato caratterizzato da solo ma in unico ceppo insieme a NDM. Nel 3,7% degli isolati è stata riportata la presenza contemporanea di due diverse carbapenemasi (**Tabella 2.3**). In Italia, nel 2020, l'epidemiologia molecolare era molto diversa, con la diffusione principalmente di KPC (83,7%) e NDM solo nel 4,8% dei casi. A livello nazionale l'enzima NDM è diffuso prevalentemente nella regione Toscana.

Tabella 2.2

Fattori di rischio (FDR) e modalità di isolamento dei pazienti con batteriemia da CRE, Toscana 2021 - L'ospedalizzazione si riferisce all'anno precedente, mentre gli altri FDR si riferiscono ai sei mesi precedenti

	n	%
Ospedalizzazione precedente		
sì	146	65,8
no	76	34,2
Terapia antibiotica		
sì	196	92,5
no	16	7,5
Ricovero in terapia intensiva		
sì	95	44,2
no	120	55,8
Intervento chirurgico		
sì	60	31,1
no	133	68,9
Ventilazione meccanica		
sì	91	42,5
no	123	57,5
Catetere venoso centrale		
sì	136	63,0
no	80	37,0
Catetere urinario		
sì	167	75,6
no	54	24,4
Modalità di isolamento		
Funzionale	133	52,2
Coorte	18	7,1
Stanza singola	64	25,1
Più di una modalità	40	15,7

Per quanto riguarda il profilo di resistenza dei CRE isolati da batteriemie In Toscana nel corso del 2021, sono stati segnalati 3 isolati con resistenza contemporanea a colistina e a fosfomicina, la metà rispetto al 2020. La diffusione nella nostra regione di ceppi produttori di NDM che presentino la resistenza a colistina e fosfomicina sono, dal 2020, oggetto di monitoraggio a livello di Ministero della Salute, ISS e ECDC. Va inoltre segnalato che 10/83 (12%) ceppi produttori di KPC presentavano resistenza a ceftazidim-avibactam e 5/9 (55,5%) ceppi CRE testati per cefiderocol sono stati referatati come resistenti a questa nuova molecola.

Tabella 2.3
Enzimi responsabili della resistenza ai carbapenemi in batteriemie, Toscana 2021

	Totale	
	n	%
Serina proteasi		
KPC	83	34,6
Metallo beta-lattamasi		
NDM	138	57,5
VIM	10	4,2
Doppio enzima		
KPC + NDM	2	0,8
KPC+ VIM	6	2,5
NDM + OXA-48	1	0,4



CAPITOLO 3

MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DEI MICRORGANISMI PRODUTTORI DI **New Delhi METALLO-BETA-LATTAMASI (NDM)**

3. MONITORAGGIO EPIDEMIOLOGICO DEI MICRORGANISMI PRODUTTORI DI NEW DELHI METALLO-BETA-LATTAMASI (NDM)

INTRODUZIONE

Il 30 gennaio 2020 l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha dichiarato l'epidemia di coronavirus un'emergenza di sanità pubblica di interesse internazionale. Tenendo conto del carattere altamente diffusivo del nuovo SARS-CoV-2, il Governo italiano ha proclamato lo stato di emergenza e ha messo in atto le prime misure di contenimento del contagio sul territorio nazionale [1]. Su tutto il territorio nazionale ed in particolare in Toscana, il primo anno della pandemia (2020) è stato caratterizzato dalla presenza di due ondate epidemiche [2]. A partire dal 2021, l'andamento dei nuovi casi ha seguito una lieve decrescita iniziale per poi risalire con quella che è stata definita come "terza ondata" (gennaio - maggio 2021) caratterizzata da un trend di crescita e da un case-mix di pazienti sostanzialmente differenti rispetto alle due precedenti, grazie anche all'introduzione del presidio preventivo rappresentato dalla vaccinazione anti Covid-19 offerta alle popolazioni fragili (vaccinazione che sarebbe stata estesa alla popolazione generale nel periodo immediatamente successivo) [1].

Durante la pandemia, di particolare interesse è stata la sorveglianza delle resistenze antibiotiche per misurarne l'andamento e gestirne gli eventuali *outbreaks*. Lo sviluppo della resistenza batterica agli antibiotici risulta essere un problema mondiale che impatta pesantemente sulla mortalità, sulla degenza ospedaliera e quindi sui costi della sanità in generale. Infatti, sono molteplici gli studi di letteratura che sottolineano l'importanza della problematica: lo studio di Pascale et al. individua diversi fattori che potrebbero aver favorito la diffusione della resistenza antibiotica, in particolare *Enterobacterales* produttori di metallo-beta-lattamasi di tipo New-Delhi (NDM-CRE), negli ospedali: l'alto numero di pazienti ospedalizzati che hanno richiesto una gestione in terapia intensiva; il sovraccarico di lavoro per i laboratori di analisi con successivi ritardi nel fornire risultati di colture e sensibilità; e non per ultimo l'abuso di antibiotici per la gestione di coinfezioni/sovrainfezioni batteriche [3]. In quest'ottica i governi, negli ultimi anni, si sono impegnati nell'affrontare questa sfida e cercare di prevenire lo sviluppo di future resistenze agli antibiotici. Infatti, come sottolineato da Soumya Ghosh et al. [4] si stima che il tasso di mortalità annuale collegato alle resistenze batteriche arriverà a 10 milioni entro il 2050; ma questo dato potrebbe essere addirittura amplificato dall'uso indiscriminato di antibiotici nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 per fronteggiare la possibile coinfezione o infezione batterica secondaria, portando ad un aumento delle resistenze batteriche.

Tra i principali antibiotici utilizzati nella pratica clinica odierna ci sono i betalattamici, fondamentali per la gestione clinica di molte infezioni correlate all'assistenza. L'uso su ampia scala mette però a repentaglio la loro efficacia. Infatti, nei batteri Gram-negativi, la produzione di Beta-lattamasi che idrolizzano l'anello Betalattamico e quindi inattivano il farmaco è la causa predominante di resistenza [5]. Gli NDM-CRE sono resistenti a quasi tutti gli antibiotici Betalattamici compresi i carbapenemi, considerati spesso l'ultima risorsa per trattare le infezioni gravi. Le opzioni di trattamento per le infezioni causate da questi batteri resistenti, quindi, sono molto limitate [6].

I batteri NDM-CRE sono stati descritti per la prima volta in Svezia nel 2008 in un paziente proveniente dall'India e si sono gradualmente diffusi in Europa [7; 8]. La diffusione in Europa è stata documentata da molteplici studi che riportavano la rilevazione di NDM-CRE [9][10][11]. In Italia, secondo i dati di sorveglianza nazionale si è assistito negli ultimi anni ad un rapido incremento delle infezioni da CRE nei contesti sanitari regionali [12]. In particolare, da novembre 2018 in Toscana sono stati isolati un gran numero di casi NDM-CRE, prevalentemente nella ASL Nord-ovest. Per questo motivo, la Giunta regionale ha costituito un gruppo tecnico dedicato al fine di fornire indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo della trasmissione dei batteri NDM-CRE [13]. Lo scopo è stato quello di migliorare l'appropriatezza di prescrizione degli antibiotici, il percorso diagnostico e la gestione dei pazienti colonizzati/infetti, nonché la modalità di raccolta e gestione dei dati epidemiologici. Dal punto di vista del monitoraggio epidemiologico, coordinato dall'Agenzia regionale di sanità, sono state impostate schede di raccolta dati ed un database regionale, comprendenti informazioni relative alle caratteristiche demografiche e cliniche del paziente, dei fattori di rischio e dei dati microbiologici.

Lo scopo di questo report è quello di descrivere l'andamento epidemiologico delle colonizzazioni/infezioni da organismi NDM-CRE negli ospedali toscani all'interno del secondo anno pandemico (gennaio 2021- dicembre 2021), con particolare attenzione ad eventuali differenze tra pazienti con e senza diagnosi di infezione da SARS-CoV-2.

POPOLAZIONE IN STUDIO E FONTI INFORMATIVE

Sono stati presi in considerazione i pazienti con prima rilevazione microbiologica di NDM-CRE riscontrata nei laboratori della Regione Toscana analizzando materiale biologico proveniente da tamponi rettali, emocolture, broncoaspirato, urine o altri campioni ottenuti per scopo diagnostico, tra gennaio 2021 e dicembre 2021. Ai fini della valutazione clinica ed epidemiologica in pazienti con isolamento da più materiali biologici, è stato considerato quello clinicamente più rilevante (ad es., in caso di contemporanea positività di emocoltura e tampone rettale, è stata considerata più rilevante l'infezione ematica). Nel caso di più isolamenti dallo stesso materiale, è stato preso in considerazione il primo in ordine temporale.

Con riferimento ai casi in studio per i quali era disponibile il dato della scheda di dimissione ospedaliera (SDO), è stato possibile definire i casi positivi per SARS-CoV-2 sulla base della diagnosi ICD-9-CM.

ANDAMENTO TEMPORALE DEI CASI NDM-CRE

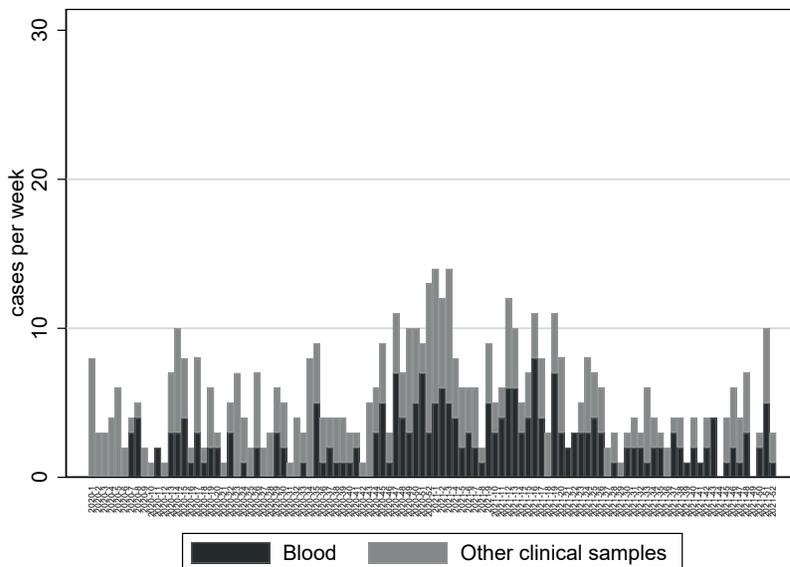
Nel periodo dal 1° gennaio 2021 al 31 dicembre 2021 sono stati identificati 1.066 pazienti con almeno un campione microbiologico positivo per NDM-CRE. In 890 pazienti (83,48%) il campione era costituito da un tampone rettale, in 131 (12,28%) da un'emocoltura e in 45 (4,22%) da altro campione clinico (**Figura 3.1 A e B**). Di 1066 pazienti, 275 (25,79%) sono risultati positivi a SARS-CoV-2; in particolare, quelli con tampone rettale positivo per NDM-CRE sono stati 204 (il 74,20 % di tutti i tamponi per SARS-CoV-2 positivi considerati), quelli con le emocolture positive 61 (22,20%) e 10 quelli con positività su altra tipologia di campione clinico (3,60%).

Le figure riportano anche il dato dell'anno 2020 (non trattato) oltre a quello del 2021 per mostrare l'andamento temporale durante tutto il periodo pandemico.

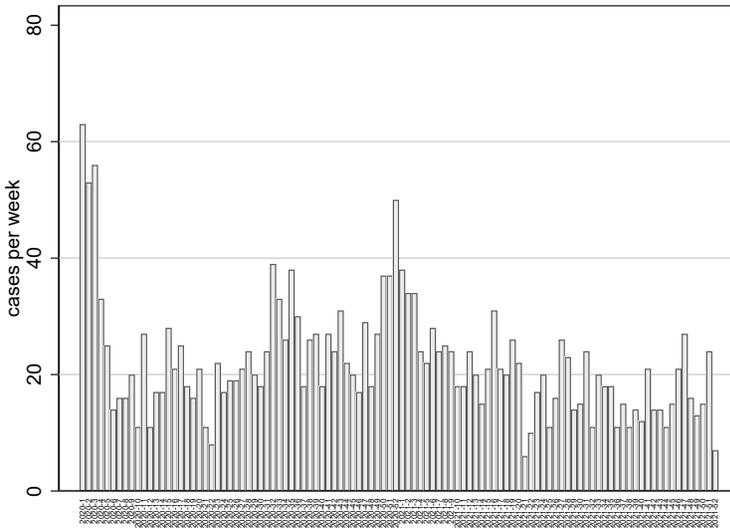
Figura 3.1

Curva epidemica dei casi di NDM-CRE per campioni clinici e settimana di diagnosi nel periodo Gennaio 2020 - Dicembre 2021

A) Emocolture e altri campioni clinici

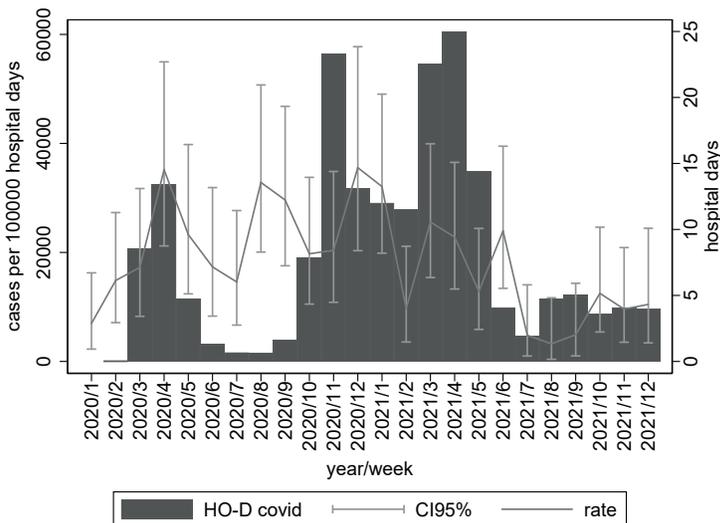


B) Tamponi rettali



Analizzando il numero di casi confermati con emocoltura positiva, è possibile notare come durante l'anno 2021 il numero di campioni positivi rapportati alle giornate di degenza siano in parte diminuiti rispetto a quanto riportato nei mesi precedenti (Figura 3.2).

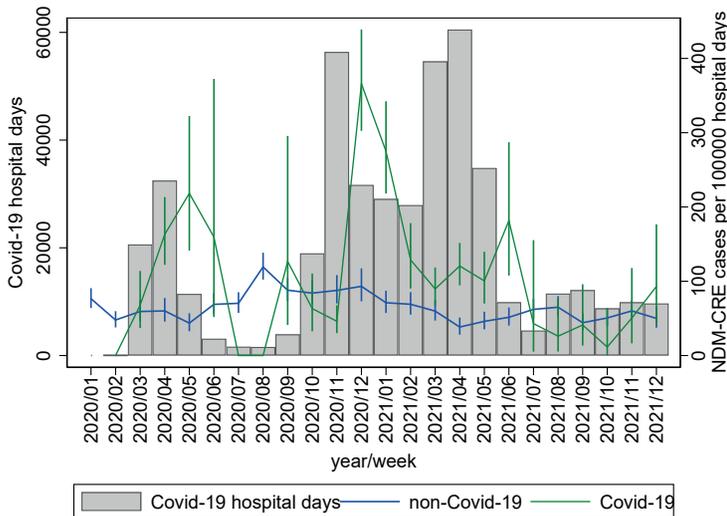
Figura 3.2
Tasso di emocolture positive per 100.000 giornate di degenza ospedaliera in regime ordinario e giornate di degenza Covid-19 nel periodo Gennaio 2020 - Dicembre 2021



DISTRIBUZIONE TERRITORIALE ED ANDAMENTO TEMPORALE DEI CASI NDM-CRE IN CONFRONTO A COVID-19

La maggior parte dei casi NDM-CRE segnalati tra gennaio 2021 e dicembre 2021 si sono concentrati nella AUSL Nord-ovest (931; 87,33%). Nelle AUSL Centro e Sud-est sono stati segnalati un numero meno rilevante di casi, rispettivamente 93 (8,72%) e 42 (3,93%), durante l'intero periodo. Di questi pazienti, i positivi al tampone per SARS-CoV-2 sono stati: nella AUSL Nord-ovest 254 (27,28% dei pazienti residenti in questa area), 20 (21,5%) nella AUSL Centro e 1 (2,38%) nella AUSL Sud-est. In Figura 3 sono stati riportati gli andamenti temporali dei casi colonizzati/infetti da NDM-CRE in rapporto a quelli identificati di Covid-19. Si può notare come i casi NDM-CRE positivi per SARS-CoV-2 seguano di fatto l'andamento temporale delle rispettive ondate pandemiche (picchi delle curve epidemiologiche ad aprile, novembre 2020 e giugno 2021). All'interno dei casi NDM-CRE negativi a SARS-CoV-2, il maggiore picco è stato evidenziato durante agosto 2020, periodo con minor numero di incidenza di Covid-19 (Figura 3.3).

Figura 3.3
Incidenza dei casi di NDM-CRE per 100.000 giornate di degenza in regime ordinario per pazienti Covid-19 e non Covid-19 per mese, gennaio 2020-dicembre 2021

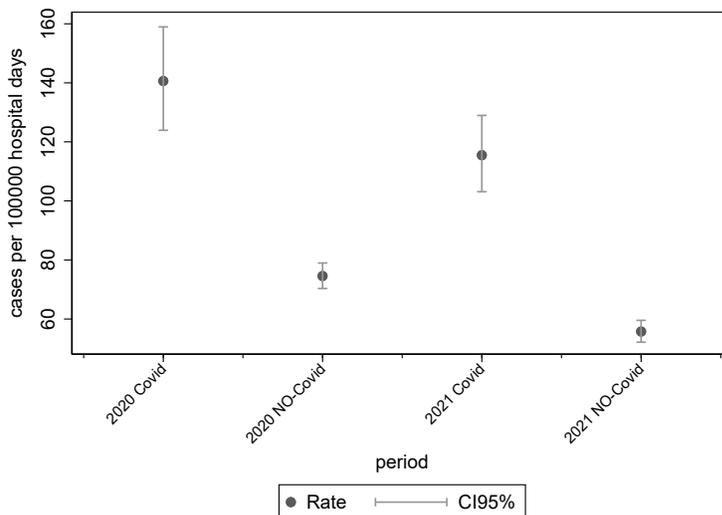


La densità d'incidenza dei casi NDM-CRE per 100.000 giornate di degenza ospedaliera dei pazienti è stata significativamente più alta nei pazienti affetti da Covid-19 rispetto ai pazienti non affetti, in ciascuno dei due anni presi in esame (Figura 3.4). Infatti, nell'anno 2021 la densità di incidenza risultava essere di 115,5

casi/100.000 giorni paziente per i positivi a SARS-CoV-2 e di 47,5 casi/100.000 giorni paziente per i negativi.

Figura 3.4

Incidenza dei casi di NDM-CRE per 100.000 giornate di degenza in regime ordinario nel periodo pre-pandemia e durante la pandemia per pazienti Covid-19 e non Covid-19, gennaio 2020 - dicembre 2021



CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI RICOVERATI E FATTORI DI RISCHIO

Con riferimento ai 1121 casi in studio considerati, per 1066 (95,1%) è stato possibile disporre di informazioni relative al ricovero durante cui è avvenuto l'isolamento NDM-CRE. Di seguito riportiamo una descrizione delle caratteristiche dei ricoveri di casi NDM-CRE mettendo a confronto, durante l'intero periodo di interesse, i pazienti positivi a SARS-CoV-2 con i pazienti risultati negativi.

Per quanto riguarda la distribuzione per sesso ed età, 629 casi (59,01%) erano maschi e 437 (40,99%) femmine. Di questi, 176 maschi (27,98%) e 99 femmine (22,65%) hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2. L'età media della popolazione dei pazienti positivi a SARS-CoV-2 era 70,4 anni, mentre era 74,3 anni nei pazienti negativi, con una mediana rispettivamente di 74 anni per i positivi e 78 anni per i negativi.

Le analisi condotte tramite test t di Student hanno mostrato come la media delle età dei pazienti positivi a SARS-CoV-2 sia stata significativamente più bassa rispetto a quella dei pazienti negativi del 2021 ($p < 0.001$).

I pazienti sono stati indagati anche per le comorbidità (riportate tramite l'indice di Charlson): coloro che avevano un Charlson pari a 0 erano 604 (56,66%), 185 (17,35%) avevano un indice pari a 1 e 277 (25,98%) avevano un indice maggiore o uguale a 2. Tra i pazienti che non hanno avuto infezione da SARS-CoV-2, 452 (57,14%) avevano un indice pari a 0, 168 (21,24%) pari ad 1 ed infine 171 (21,61%) lo avevano maggiore o uguale a 2. I pazienti affetti da SARS-CoV-2 che mostravano un indice pari a 0 sono stati 152 (55,3%), 17 (6,2%) presentavano un indice pari ad 1 e 106 (38,5%) maggiore o uguale a 2. Analizzando i dati, è stato possibile notare differenze significative nella distribuzione degli indici Charlson tra la popolazione positiva a SARS-CoV-2 e quella negativa durante la pandemia ($p < 0.001$), con una maggior proporzione di Charlson pari a 0 tra i pazienti affetti da Covid-19.

In un totale di 605 casi (56,75%) era presente in anamnesi un ricovero nei 12 mesi precedenti a quello in cui è stata riscontrata la positività a NDM-CRE. Di questi, 103 casi (17%) sono risultati positivi a SARS-CoV-2.

Il numero di pazienti che sono stati ricoverati direttamente presso le unità di terapia intensiva (UTI) sono stati 89 (8,34%), di cui 29 erano affetti da Covid-19 (10,5% in confronto a tutti i casi Covid-19). Essere affetti da SARS-CoV-2 non è stato un fattore di rischio significativo per il ricovero diretto in Unità Terapia Intensiva (UTI) all'arrivo in ospedale ($p = 0.126$). Coloro che hanno avuto, durante la loro degenza, un periodo in cui sono transitati nella UTI sono stati 305 (28,61%). Di questi, 124 (45,09% in confronto a tutti i casi Covid-19) erano pazienti positivi a SARS-CoV-2. La percentuale di passaggi in UTI aumenta in modo significativo tra i pazienti positivi alla Covid-19 rispetto a coloro che non hanno sviluppato l'infezione da SARS-CoV-2.

La durata di degenza media è risultata rispettivamente di 20 giorni nei pazienti non affetti da SARS-CoV-2 e 27,2 giorni nei pazienti positivi. L'allungamento del periodo di degenza dei pazienti positivi a SARS-CoV-2 è risultato essere statisticamente significativo ($p < 0.001$).

I pazienti portatori/infetti da NDM-CRE deceduti in ospedale durante la pandemia sono stati 193 (18,10%), di cui 72 (26,20% in confronto a tutti i casi Covid-19) affetti da SARS-CoV-2. Dalle analisi si evidenzia come sia statisticamente significativo l'aumento della mortalità tra i pazienti affetti da Covid-19 rispetto a coloro che non ne erano affetti ($p < 0.001$).

Infine, i pazienti NDM-CRE che sono stati ricoverati in camera singola sono risultati essere 889 (83,39%), di cui 248 (90,20% a confronto con tutti i casi Covid-19) affetti da SARS-CoV-2.

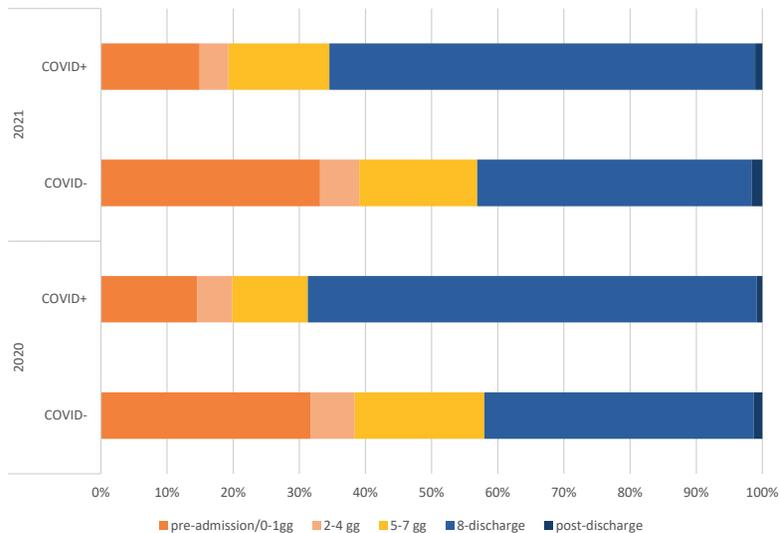
Tabella 3.1**Caratteristiche ed esiti dei pazienti colonizzati/infetti da NDM, 2020 e 2021, distinti in positivi e negativi per SARS-CoV-2**

	2020		2021	
	COVID-	COVID+	COVID-	COVID+
	1071	227	791	275
Colonizzazione intestinale	918 (85,71)	177 (77,97)	686 (86,73)	204 (74,18)
Infezione ematica	97 (9,06)	35 (15,42)	70 (8,85)	61 (22,18)
Altro	56 (5,23)	15 (6,61)	35 (4,42)	10 (3,64)
Genere				
Maschio	575 (53,69)	130 (57,27)	453 (57,27)	176 (64)
Femmina	496 (46,31)	97 (42,73)	338 (42,73)	99 (36)
Età				
Media	75,09	70,91	74,3	70,39
Deviazione standard	14,02	12,91	14,8	13,48
Mediana	79	72	78	74
Charlson Index				
0	618 (57,7)	185 (81,5)	452 (57,14)	152 (55,27)
1	252 (23,53)	16 (7,05)	168 (21,24)	17 (6,18)
2+	201 (18,77)	26 (11,45)	171 (21,62)	106 (38,55)
Ospedalizzazione anno precedente				
No	393 (36,69)	113 (49,78)	289 (36,54)	172 (62,55)
Sì	678 (63,31)	114 (50,22)	502 (63,46)	103 (37,45)
Numero medio di ospedalizzazioni	2,12	1,73	2,01	1,55
Ammissione in Terapia intensiva				
No	991 (92,53)	175 (77,09)	731 (92,41)	246 (89,45)
Sì	80 (7,47)	52 (22,91)	60 (7,59)	29 (10,55)
Terapia intensiva				
No	858 (0)	120 (0)	610 (0)	151 (0)
Sì	213 (0)	107 (0)	181 (0)	124 (0)
Durata della degenza	0	0	0	0
Media	20,41	28,75	20,01	27,24
Deviazione standard	17,49	19,45	18,41	18,69
Mediana	15	23	15	23
Mortalità ospedaliera				
No	874 (81,61)	155 (68,28)	670 (84,7)	203 (73,82)
Sì	197 (18,39)	72 (31,72)	121 (15,3)	72 (26,18)
Riammissione a 30 giorni				
No	730 (68,16)	135 (59,47)	545 (68,9)	182 (66,18)
Sì	144 (13,45)	20 (8,81)	125 (15,8)	21 (7,64)
Tempo di diagnosi NDM				
Pre-ammissione/0-1gg.	340 (31,75)	33 (14,54)	262 (33,12)	41 (14,91)
2-4 gg.	71 (6,63)	12 (5,29)	47 (5,94)	12 (4,36)
5-7 gg.	210 (19,61)	26 (11,45)	141 (17,83)	42 (15,27)
8-dimissione	436 (40,71)	154 (67,84)	328 (41,47)	177 (64,36)
Post-dimissione	14 (1,31)	2 (0,88)	13 (1,64)	3 (1,09)
Modalità di isolamento				
Stanza singola	887 (82,82)	189 (83,26)	641 (81,04)	248 (90,18)
Altro	182 (16,99)	38 (16,74)	150 (18,96)	27 (9,82)

TEMPO DI ACQUISIZIONE DELLA COLONIZZAZIONE/INFEZIONE DA NDM-CRE

Per i casi di NDM-CRE di cui erano disponibili i dati relativi al ricovero è stato calcolato il tempo intercorso tra il ricovero e il primo campione microbiologico positivo. Per 303 pazienti la positività è stata rilevata in sede di pre-ospedalizzazione o durante i primi due giorni di ricovero; di questi, 41 (13,53%) erano pazienti positivi per SARS-CoV-2. In questi casi NDM-CRE, l'acquisizione della colonizzazione (o infezione) può essere considerata precedente all'episodio di ospedalizzazione in esame. In **Figura 3.5** è descritta la distribuzione del periodo che intercorre tra ammissione e primo campione positivo.

Figura 3.5
Distribuzione del tempo trascorso tra ammissione e primo campione positivo per pazienti nel periodo pre-pandemia e durante la pandemia per pazienti Covid-19 e non Covid-19, gennaio 2020 - dicembre 2021



Nel periodo pandemico l'incidenza dei casi di NDM-CRE in Toscana è rimasta sostanzialmente stabile con riferimento ai casi non affetti da Covid-19, mentre ha mostrato un'incidenza più elevata in corrispondenza dei picchi pandemici nei pazienti positivi per SARS-CoV-2. Così come nel 2020 (come mostrato nelle figure), i pazienti colonizzati/infetti da NDM-CRE positivi al SARS-CoV-2 durante il 2021 erano più giovani, con minor storia di precedente ospedalizzazione e con inferiore indice di Charlson rispetto ai pazienti con NDM-CRE ma negativi a Covid-19. Tali pazienti hanno mediamente avuto ospedalizzazioni più lunghe e una maggior mortalità

intraospedaliera. In generale nel 2021 la quota di pazienti che hanno contratto NDM-CRE in degenza appare analoga a quanto riscontrato nell'anno precedente, indipendentemente dallo status di infezione da SARS-CoV-2.

Riferimenti bibliografici

- [1] Governo Italiano, Coronavirus Covid-19, <https://www.governo.it/it/coronavirus>
- [2] Agenzia di Sanità (ARS) Toscana. Ricostruzione di Scenari Dell'epidemia COVID-19 in Toscana. https://www.ars.toscana.it/banche-dati/dati-sintesi-sintcovid-aggiornamenti-e-novita-sul-numero-dei-casi-deceduti-tamponi-per-provincia-e-per-asl-della-regione-toscana-e-confronto-con-italia-con-quanti-sono-i-decessi-per-comune?provenienza=home_ricerca&dettaglio=ric_geo_covid&par_top_geografia=090
- [3] Pascale R, Bussini L, Gaibani P, Bovo F, Fornaro G, Lombardo D, Ambretti S, Pensalfine G, Appolloni L, Bartoletti M, Tedeschi S, Tumietto F, Lewis R, Viale P, Giannella M. Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter before-and-after cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022 Apr;43(4):461-466. doi: 10.1017/ice.2021.144. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33858547; PMCID: PMC8365044.
- [4] Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial Resistance Threats in the emerging COVID-19 pandemic: Where do we stand? *J Infect Public Health.* 2021 May;14(5):555-560. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.011. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33848884; PMCID: PMC7934675.
- [5] De Angelis G, Del Giacomo P, Posteraro B, Sanguinetti M, Tumbarello M. Molecular Mechanisms, Epidemiology, and Clinical Importance of Beta-Lactam Resistance in *Enterobacteriaceae*. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 18;21(14):5090. doi: 10.3390/ijms21145090. PMID: 32708513; PMCID: PMC7404273.
- [6] Findlay J, Poirel L, Kessler J, Kronenberg A, Nordmann P. New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing Enterobacterales Bacteria, Switzerland, 2019-2020. *Emerg Infect Dis.* 2021 Oct;27(10):2628-2637. doi: 10.3201/eid2710.211265. PMID: 34545787; PMCID: PMC8462332.
- [7] Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062. Erratum in: *Euro Surveill.* 2015;20(49). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.49.30089. Erratum in: *Euro Surveill.* 2016 Sep 22;21(38); PMID: 26675038.
- [8] D'Andrea MM, Venturelli C, Giani T, Arena F, Conte V, Bresciani P, Rumpianesi F, Pantosti A, Narni F, Rossolini GM. Persistent carriage and infection by multidrug-resistant *Escherichia coli* ST405 producing NDM-1 carbapenemase: report on the first Italian cases. *J Clin Microbiol.* 2011 Jul;49(7):2755-8. doi: 10.1128/JCM.00016-11. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21525229; PMCID: PMC3147842.
- [9] Baraniak A, Machulska M, Żabicka D, Literacka E, Izdebski R, Urbanowicz P, Bojarska K, Herda M, Kozłńska A, Hryniewicz W, Gniadkowski M; NDM-PL Study Group. Towards endemicity: large-scale expansion of the NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 lineage in Poland, 2015-16. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Nov 1;74(11):3199-3204. doi: 10.1093/jac/dkz315. PMID: 31406993.

- [10] Politi L, Gartzonika K, Spanakis N, Zarkotou O, Poulou A, Skoura L, Vrioni G, Tsakris A. Emergence of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece: evidence of a widespread clonal outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Aug 1;74(8):2197-2202. doi: 10.1093/jac/dkz176. PMID: 31065697.
- [11] Ludden C, Lötsch F, Alm E, Kumar N, Johansson K, Albiger B, Huang TD, Denis O, Hammerum AM, Hasman H, Jalava J, Räsänen K, Dortet L, Jousset AB, Gatermann S, Haller S, Cormican M, Brennan W, Del Grosso M, Monaco M, Schouls L, Samuelsen Ø, Pirš M, Cerar T, Oteo-Iglesias J, Pérez-Vázquez M, Sjöström K, Edquist P, Hopkins KL, Struelens MJ, Palm D, Monnet DL, Kohlenberg A. Cross-border spread of *bla*NDM-1- and *bla*OXA-48-positive *Klebsiella pneumoniae*: a European collaborative analysis of whole genome sequencing and epidemiological data, 2014 to 2019. *Euro Surveill.* 2020 May;25(20):2000627. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.20.2000627. PMID: 32458791; PMCID: PMC7262493.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control. Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019 – 4 June 2019. ECDC: Stockholm; 2019.
- [13] Regione Toscana. Decreto nr. 12772 del 26.07.2019 “Indicazioni regionali per il contrasto alla diffusione di Enterobacterales produttori di metallo-beta-lattamasi di tipo New-Delhi.” 2019.



CAPITOLO 4

IL CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA

4. IL CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN TOSCANA

La riduzione progressiva del consumo di antibiotici evidente negli ultimi anni in tutta l'eurozona, Italia compresa, conferma il successo di iniziative globali e condivise mirate ad un uso consapevole dei farmaci.

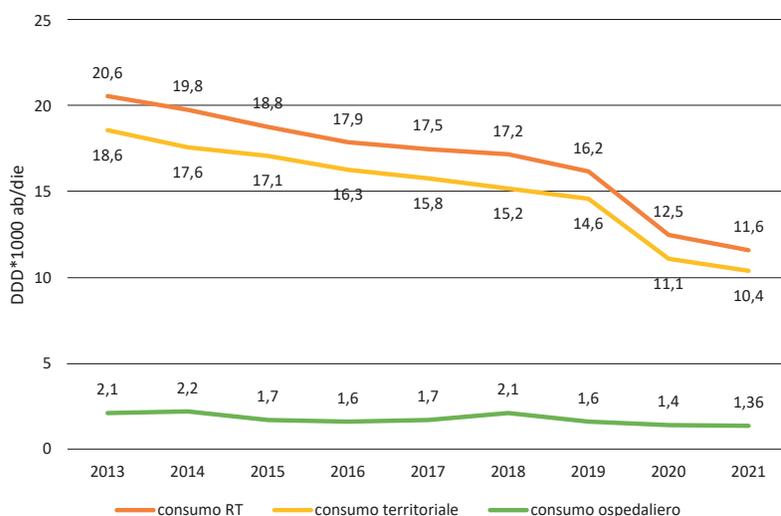
Dal 2011 al 2020 vi è stata una riduzione del 23% del consumo totale di antibiotici nella zona EU [1].

Anche per l'anno 2021 continua il trend di riduzione del consumo di antibiotici sistemici (J01) in Toscana.

Il valore globale regionale è stato di 11,6 DDD*1000 abitanti/die (**Figura 4.1**).

Figura 4.1

Andamento temporale del consumo di antibiotici in Regione Toscana (RT) espresso come DDD*1000 abitanti/die - Consumo generale, territoriale ed ospedaliero

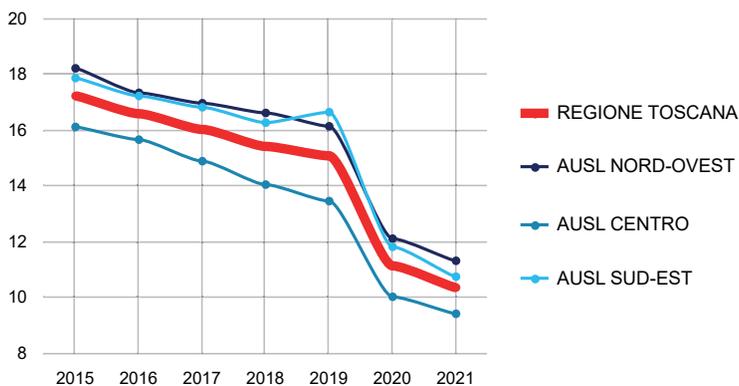


A livello territoriale il dato si assesta a 10,4 DDD*1.000 abitanti/die. In soli due anni, complice la pandemia da SARS-CoV2 e i conseguenti interventi restrittivi ed un'assistenza sanitaria riformulata, si è assistito ad una riduzione del 28% nell'uso di antibiotici sistemici (**Figure 4.2 e 4.3**). Il dato va letto con cautela, considerando che anche il 2021 è stato segnato da ondate pandemiche che potrebbero aver influito sul comportamento della popolazione e dei prescrittori. D'altro canto, è promettente vedere che la riduzione al consumo di antibiotici territoriali si stia mantenendo; dovremmo attendere ancora per capire se il fenomeno è in fase di consolidamento.

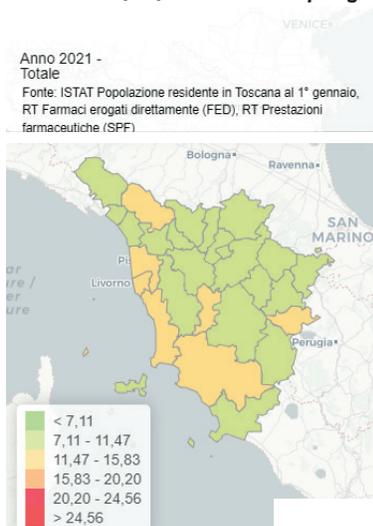
Figura 4.2

Andamento temporale del consumo di antibiotici Regione Toscana in RT espresso come DDD*1000 abitanti/die

Fonte: ISTAT Popolazione residente in Toscana al 1° gennaio, RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Prestazioni farmaceutiche (SPF)

**Figura 4.3**

Mappa per zona distretto del consumo di antibiotici nel territorio in RT espresso come DDD*1000 abitanti/die (scale di colore proposte da ECDC per gli stessi indicatori)



Il trend di riduzione si osserva anche in ambiente ospedaliero. Infatti, Il dato espresso in relazione ai numeri di abitanti è rimasto costante tra il 2020 ed il 2021 pari ad 1,36 DDD*1000 abitanti/die, ma nel 2021 il numero di ospedalizzazioni per cause non

COVID è tornato a salire; si osserva quindi che il consumo di antibiotici espresso in giornate di degenza in realtà si è ridotto, assestandosi a 77,89 DDD*100 giornate di degenza, in calo del 6 % rispetto al 2020 e del 8,6% rispetto al 2019 (Figure 4.4 e 4.5).

Figura 4.4
Andamento temporale del consumo di antibiotici in ospedale in RT espresso come DDD*1000 abitanti/die

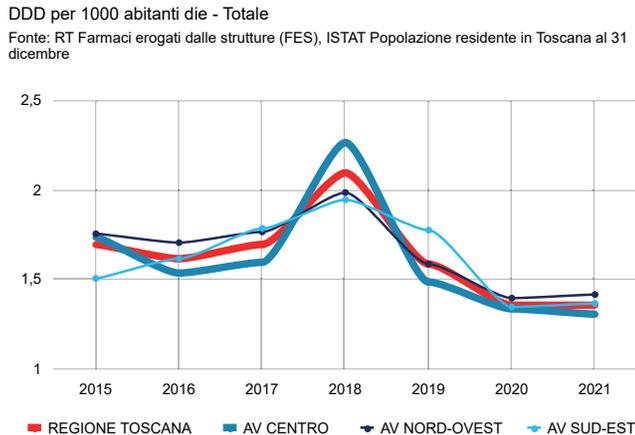
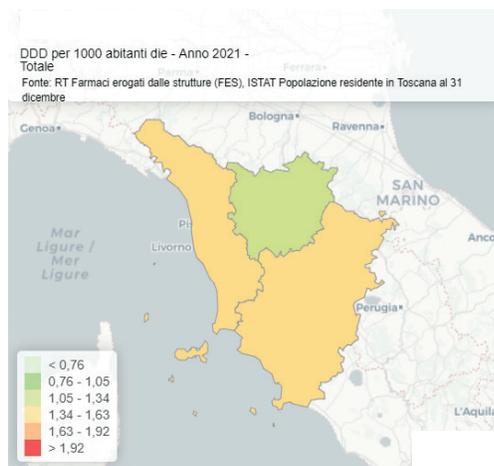


Figura 4.5
Mappa per zona distretto del consumo di antibiotici in ospedale in RT espresso come DDD* 1000 abitanti/die (scale di colore proposte da ECDC per gli stessi indicatori)



CONSUMO TERRITORIALE DI ANTIBIOTICI IN REGIONE TOSCANA

Circa il 90% dell'uso di antibiotici è legato al consumo territoriale. Il dato rende bene la misura del ruolo svolto dai medici prescrittori e da tutti gli induttori al consumo di questi farmaci (odontoiatri, farmacisti, infermieri) nell'uso ragionato e consapevole.

L'utilizzo di antibiotici in comunità anche per il 2021 mostra un valore in calo rispetto agli anni precedenti. Dal 2013 al 2021 il consumo territoriale è calato del 49%. Il dato della Toscana del 2021 (10,4 DDD*1000 abitanti/die) è ancora inferiore al valore nazionale e alla media europea del 2020, ultimo anno di cui sono disponibili dati (16,5 DDD e 14,7 DDD rispettivamente) [2]. Le classi di antibiotici più utilizzate nel 2021 sono state le penicilline (ATC J01C) con 4,6 DDD (stazionario rispetto l'anno precedente), seguite da Macrolidi (ATC J01F) con 2,2 DDD, cefalosporine ("altri beta-lattamici", ATC J01D) con 1,15 DDD e fluorochinolonici (ATC J01M) con 1,05 DDD (**Figura 4.6**).

Figura 4.6
Indicatori di qualità sul consumo di antibiotici nel territorio in RT evidenziati secondo le scale di colore proposte dall'ECDC per gli stessi indicatori

Indicatori di qualità del consumo nel territorio di antibiotici sistemici

Fonte: ISTAT Popolazione residente in Toscana al 1° gennaio, RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Prestazioni farmaceutiche (SPF)

Antibiotici sistemici (DDDx1.000 ab.die)	17,27	16,63	16,07	15,46	15,12	11,18	10,4
Betalattamici-penicilline (DDDx1.000 ab.die)	7,39	7,22	6,99	6,86	7,02	4,87	4,56
Altri betalattamici, consumo (DDDx1.000 ab.die)	1,8	1,73	1,74	1,69	1,82	1,26	1,15
Chinoloni, consumo (DDDx1.000 ab.die)	3,13	2,99	2,79	2,46	1,61	1,18	1,04
Macrolidi, consumo (DDDx1.000 ab.die)	3,81	3,54	3,43	3,3	3,37	2,56	2,19
Associazione di penicilline (DDDx1.000 ab.die)	6,28	6,22	6,09	5,87	5,69	3,9	3,68
Fluorochinoloni (DDDx1.000 ab.die)	3,13	2,98	2,77	2,45	1,61	1,18	1,04
Fluorochinoloni (DDDx100)	18,3	17,96	17,26	15,83	10,65	10,59	10,04
Associazione di penicilline (DDDx100)	36,7	37,47	37,9	37,99	37,69	34,92	35,36
Antibiotici sistemici, Var. stag. (DDDx100)	46,28	38,56	41,34	35,1	36,48	68,49	22,87
Broad/Narrow, rapporto (DDD)	376,9	399,26	486,8	553,71	587,05	538,53	614,1
Cefalosporine III e IV (DDDx100)	9,12	9,1	9,61	9,78	10,94	10,26	10,04
Chinoloni, Var. stag. (DDDx100)	34,88	29,09	33,59	21,96	47,93	34,1	12,99
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021

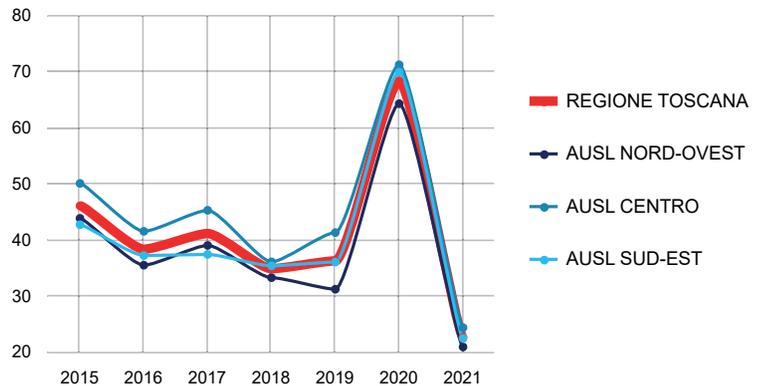
Dato interessante riguarda inoltre la variabilità stagionale nel consumo di antibiotici in comunità. Espressione di un sovra utilizzo nei mesi invernali rispetto ai mesi estivi, una forte variabilità stagionale è solita registrarsi in paesi con alto consumo di antibiotici ed è riconosciuta come un fattore in grado di indurre una forte pressione selettiva in un ristretto arco di tempo favorendo lo sviluppo di antibiotico-resistenza [3]. Nel 2020, in piena pandemia Covid-19, il dato in Toscana ha raggiunto il valore estremo di 68,4 DDD*100. Questo fenomeno è stato registrato in molte realtà internazionali.

Si può ipotizzare che le cause siano da ricondurre in parte alle strategie di contenimento della pandemia, che ha ridotto di molto la possibilità di trasmissione di malattie infettive respiratorie che in altri anni hanno portato alla prescrizione di antibiotici, in parte alla rimodulazione delle cure primarie associata ad una minore domanda di assistenza sanitaria da parte della popolazione. Nel 2021 si è registrata una significativa riduzione del dato che ha raggiunto la quota di 22,87 DDD*100. Il fenomeno si osserva uniforme su tutto il territorio regionale. È probabile che tale risultato sia dovuto in parte alle più blande iniziative di contenimento della pandemia che potrebbero aver omogenizzato i comportamenti sociali stagionali, così come è probabile una maggiore appropriatezza prescrittiva nella cura di affezioni respiratorie stagionali di natura virale. Il dato si avvicina peraltro al target stabilito dall'ESAC-Net (rete europea di Sorveglianza consumo di antibiotici) del 20% di variabilità stagione [4].

Buoni risultati si osservano anche nella variazione stagionale del consumo di chinolonici (J01M) che nel 2021 in regione Toscana è stata di 12,99 DDD*100 senza sostanziali differenze per AV; ben lontano dal 47,93 e 34,15 DDD*100 del 2018 e 2019 rispettivamente (**Figura 4.7**).

Figura 4.7
Andamento temporale della variazione stagionale antibiotici sistemici (DDD*100) in RT

Fonte: ISTAT Popolazione residente in Toscana al 1° gennaio, RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Prestazioni farmaceutiche (SPF)



Tra le strategie proposte nella lotta alla resistenza antibiotica ricordiamo l'importanza di utilizzare molecole con spettro di azione ristretto come prima scelta nella terapia empirica di infezioni batteriche. Purtroppo, da molti anni a livello internazionale ed italiano si sta assistendo ad una contro-tendenza del fenomeno. Nel 2020 in Europa il rapporto nel consumo di antibiotici a largo spettro vs spettro

ristretto è stato di 3,5 [5]. La Toscana nel 2021 vede ulteriormente aumentare questo rapporto che sale addirittura a 6,14, arrivando a 8,1 nell'Area vasta Sud-est. Questo dato è confermato dal fatto che l'uso di associazione di penicilline (ATC J01CR, comprese le associazioni con inibitori di beta-lattamasi) rappresenta l'80,7% del consumo totale di penicilline (ATC J01C) (Figure 4.8, 4.9, 4.10 e 4.11). L'abitudine al ricorso di classi di farmaci a largo spettro, là dove non supportato da diagnostica di laboratorio o quadri clinici specifici, andrebbe fortemente scoraggiato in quanto catalizzatore del naturale sviluppo di resistenze antibiotiche osservato in natura.

Figura 4.8
Andamento temporale del rapporto consumo di antibiotici Broad/Narrow (DDD) in RT

Fonte: ISTAT Popolazione residente in Toscana al 1° gennaio, RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Prestazioni farmaceutiche (SPF)

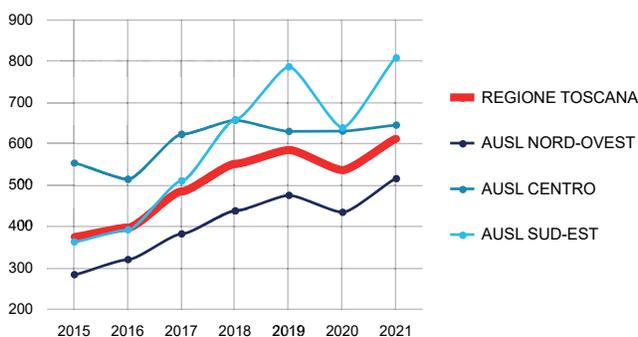


Figura 4.9
Mappa del rapporto consumo di antibiotici Broad/Narrow (DDD) in RT nel 2021 (scale di colori proposte da ECDC per gli stessi indicatori)

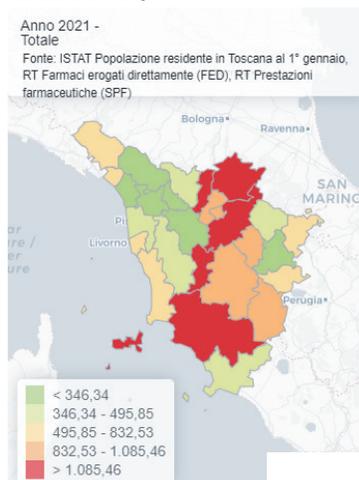


Figura 4.10
Andamento temporale consumo di Amoxicillina/clavulanico (DDD*100) in RT

Fonte: ISTAT Popolazione residente in Toscana al 1° gennaio, RT Farmaci erogati direttamente (FED), RT Prestazioni farmaceutiche (SPF)

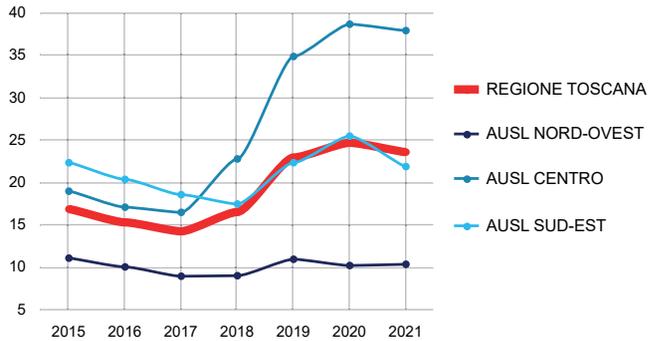
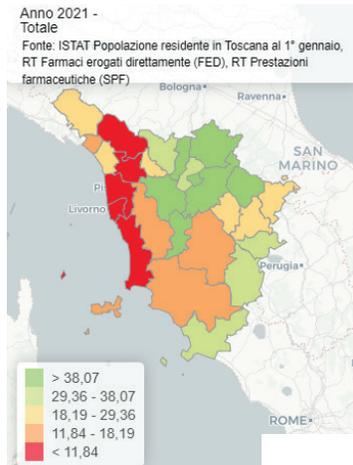


Figura 4.11
Mappa consumo di Amoxicillina/Clavulanico (DDD*100) in RT (scale di colori proposte da ECDC per gli stessi indicatori)



CONSUMO OSPEDALIERO DI ANTIBIOTICI IN REGIONE TOSCANA

Nel 2021 a livello ospedaliero si mantiene il trend di discesa del consumo di antibiotici sistemici pari a 1,36 DDD*1000 ab/die contro 1,61 del 2019. Il rapporto di sorveglianza dell'ESAC-Net indicava un valore medio in Europa di 1,6 DDD*1000 ab/die nel 2020, in un range compreso tra 0,8 e 2,2 [6]. Anche l'indicatore espresso

come $DDD*100$ giorni di degenza mostra lo stesso fenomeno, assestandosi a 77,89 DDD, un calo del 6% rispetto all'anno precedente (Figure 4.12 e 4.13).

Figura 4.12
Andamento temporale del consumo ospedaliero degli antibiotici in RT ($DDD*100$ giornate di degenza)



Figura 4.13
Indicatori di qualità sul consumo di antibiotici in ospedale ($DDD*1000$ ab/die) in RT evidenziati secondo le scale di colore proposte dall'ECDC per gli stessi indicatori

Consumo ospedaliero di Antibiotici per uso sistemico per principio attivo

DDD per 1000 abitanti die - Anno 2021 - Totale

Fonte: RT Farmaci erogati dalle strutture (FES), ISTAT Popolazione residente in Toscana al 31 dicembre

Principio attivo	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Antibiotici sistemici	1,7	1,62	1,7	2,1	1,59	1,36	1,36
Betalattamici-penicilline	0,42	0,42	0,51	0,91	0,49	0,37	0,42
Macrolidi	0,17	0,16	0,17	0,19	0,21	0,19	0,14
Chinoloni	0,33	0,29	0,26	0,23	0,14	0,09	0,07
Tetracicline	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,05	0,04
Sulfonamidi	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Aminoglicosidi	0,05	0,06	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03
Carbapenemi	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07
Glicopeptidi	0,08	0,08	0,08	0,07	0,07	0,06	0,06
Cefalosporine I	0,08	0,09	0,1	0,1	0,11	0,08	0,09
Cefalosporine II	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0
Cefalosporine III	0,3	0,28	0,29	0,3	0,29	0,26	0,26
Cefalosporine IV	0	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

Nel 2021 la classe dei Betalattamici e penicilline (ATC J01C) è la più utilizzata (23,86 $DDD*100$ giornate di degenza), seguita dalle Cefalosporine di III generazione (ATC J01DD) 14,81 DDD e Macrolidi (ATC J01F) 8,08 DDD. Soltanto per le

betalattamine si registra un lieve aumento del consumo (+4,6% rispetto al 2020, ma il consumo rimane sempre inferiore all'era pre pandemica), mentre per tutte le altre classi di antibiotici il consumo in valore relativo è diminuito. Particolarmente rilevante la continua riduzione di chinolonici (ATC J01M) che per il 2021 risulta di 3,88 DDD, uniformemente distribuita in regione. Contestualmente all'evoluzione del quadro pandemico ed alla acquisizione di evidenze scientifiche e raccomandazioni, nel 2021 i Macrolidi (a cui appartiene l'azitromicina, ampiamente utilizzata durante le prime fasi della pandemia) hanno visto una significativa riduzione del loro consumo in regime ospedaliero (-30% rispetto al 2020).

Da notare come nel corso del 2021 in Toscana sia aumentato l'uso di Cefalosporine di IV generazione (ATC J01DE) da 0,41 a 0,46 DDD*100 giornate di degenza e Carbapenemici (ATC J01DH) da 3,53 a 3,77 DDD*100 giornate di degenza. L'uso di Aminoglicosidici e Glicopeptidi è invece lievemente ridotto (**Figure 4.14, 4.15 e 4.16**).

Questi dati sembrano confermare la tendenza ad un maggiore utilizzo di classi di antibiotici necessari a trattare infezioni severe sulla base di test di suscettibilità antimicrobica, che, letto contestualmente ad una riduzione globale dell'uso di antibiotici sistemici, potrebbe rilevare una maggiore appropriatezza nell'uso di questi farmaci.

Figura 4.14

Consumo ospedaliero di antibiotici per uso sistemico per principio attivo, espresso come DDD*100 giornate di degenza in RT (la gamma di colori in blu è determinata dai quintili della distribuzione per ospedale per anno)

Consumo ospedaliero di Antibiotici per uso sistemico per principio attivo

DDD per 100 gg degenza - Anno 2021 - Totale

Fonte: RT Scheda dimissione ospedaliera (SDO), RT Farmaci erogati dalle strutture (FES)

Antibiotici sistemici	90,55	86,61	90,9	112,67	85,27	83,02	77,89
Betalattamici-penicilline	22,48	22,39	26,98	48,88	25,99	22,76	23,86
Macrolidi	8,91	8,31	9,33	10,32	11,26	11,62	8,08
Chinoloni	17,88	15,55	13,9	12,11	7,38	5,47	3,88
Tetracicline	1,44	1,5	1,54	1,6	1,48	2,92	2,34
Sulfonamidi	1,37	1,49	1,53	1,5	1,72	1,81	1,71
Aminoglicosidi	2,55	3,16	1,89	1,74	1,76	1,76	1,71
Glicopeptidi	4,35	4,2	4,1	3,77	3,56	3,75	3,59
Cefalosporine I	4,27	5,01	5,4	5,59	5,65	5,07	5,29
Cefalosporine II	0,82	0,82	0,29	0,29	0,39	0,36	0,26
Cefalosporine III	16,23	14,83	15,48	16,07	15,5	15,92	14,81
Cefalosporine IV	0,18	0,22	0,33	0,34	0,28	0,41	0,46
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021

Figura 4.15
Andamento temporale consumo di chinolonici in ospedale (DDD*1000 ab/die) in RT

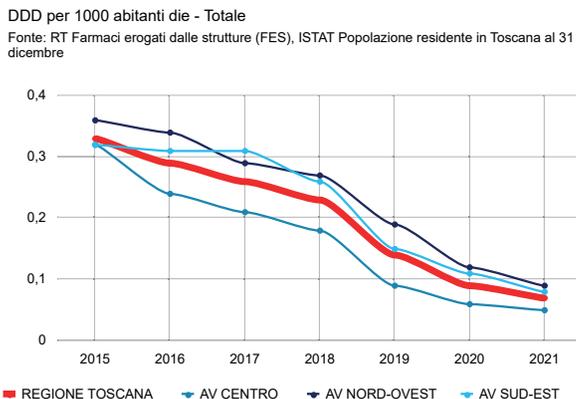
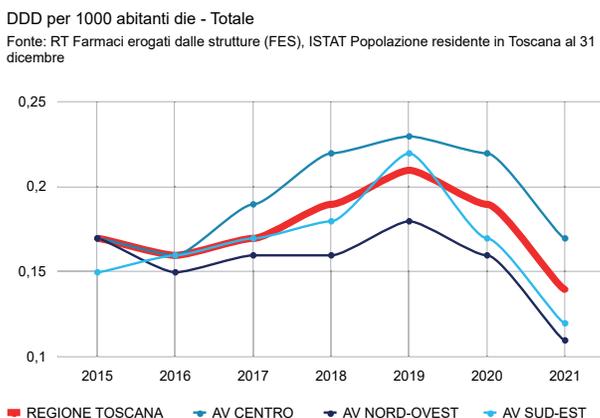


Figura 4.16
Andamento temporale consumo di macrolidi (DDD*100' ab/die), Regione Toscana



CONSIDERAZIONI GENERALI

L'uso inappropriato degli antibiotici favorisce la selezione di ceppi resistenti e la diffusione delle resistenze antimicrobiche che determinano un aumento del carico assistenziale sul sistema sanitario e un incremento della durata della degenza, della mortalità e dei costi associati all'assistenza [7] [8].

L'approccio *One Health Response*, intrapreso da organismi sovranazionali nella comunità europea, svolge un ruolo di tracciamento degli obiettivi da raggiungere oltre a rappresentare una road map per gli attori coinvolti nel controllo delle infezioni.

Questa visione riconosce la salute dell'uomo come strettamente connessa all'ambiente circostante, animale e vegetale. Il monitoraggio del consumo di antibiotici rimane un fondamentale indicatore di qualità nel programma di controllo dello sviluppo delle resistenze antibiotiche.

Se da un lato, negli ultimi 10 anni, il consumo totale di antibiotici si è ridotto progressivamente, l'antibiotico-resistenza rappresenta una minaccia crescente in tutta l'eurozona. È pertanto necessario implementare interventi combinati inter-regionali, nazionali e sovranazionali.

La Toscana continua sulla buona strada intrapresa da alcuni anni nella riduzione dell'uso di antibiotici nel settore umano. Per garantire la qualità delle cure ed al contempo contenere i rischi di sviluppo di nuove resistenze, è importante agire su più piani a livello territoriale ed ospedaliero. Da un lato è importante vincere norme culturali e abitudini sociali che spingono i medici prescrittori ad usare antibiotici non necessari, ma c'è bisogno anche di garantire l'accesso tempestivo a laboratori di diagnosi per supportare la scelta terapeutica più adatta, e garantire il tempo necessario alla valutazione del malato [9] .

Ancora, in ambiente ospedaliero, le norme igienico-sanitarie prima, la formazione continua degli operatori e l'antibiotic-stewardship al fine, dovrebbero garantire un ricorso ragionato all'uso degli antibiotici. Il Global Burden of Disease Study (GBDS) del 2019 mostra come a livello internazionale classi di antibiotici quali beta-lattamici (comprese penicilline, cefalosporine, carbapenemici) e fluorochinoloni vengono ancora considerati farmaci di prima scelta per il trattamento empirico di infezioni severe [10]; lo stesso report evidenzia come la resistenza a queste classi di antibiotici sia la causa del 70% delle morti attribuibili a germi multiresistenti (MDR) su scala mondiale (stimate in 1,27 milioni di persone nel 2019).

Riferimenti bibliografici

[1] <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>.

[2] <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2020>.

[3] Sun, Lova, Eili Y. Klein, and Ramanan Laxminarayan. «Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States.» *Clinical infectious diseases* 55.5 (2012): 687-694.

- [4] <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>.
- [5] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-one-health-response>, 2021.
- [6] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.
- [7] Cassini, Alessandro, et al. «Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis.» *The Lancet infectious dis*.
- [8] Magill, Shelley S., et al. «Changes in prevalence of health care-associated infections in US hospitals.» *New England Journal of Medicine* 379.18 (2018): 1732-1744.
- [9] Blommaert A, et al. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: A longitudinal observational study. *J Antimicrob Chemotherapy*, 2014.
- [10] Murray, Christopher JL, et al. «Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.» *The Lancet* (2022).



PARTE II

STRATEGIA AWARE, NUOVI ANTIBIOTICI



CAPITOLO 1

LA CLASSIFICAZIONE *AWaRE* DELL'OMS

1. LA CLASSIFICAZIONE AWaRE DELL'OMS

Con queste parole nel maggio 2019, il dott. Tedros Adhanom Ghebreyesus, direttore generale dell'OMS, esortava tutti i paesi ad adottare il sistema AWaRe, sviluppato dall'OMS Essential Medicines List: “La resistenza antimicrobica è uno dei rischi sanitari più urgenti del nostro tempo e rischia di annullare un secolo di progressi medici”, aggiungendo inoltre che, “tutti i paesi devono trovare un equilibrio tra garantire l'accesso ad antibiotici salva-vita e rallentare la resistenza ai farmaci, riservando l'uso di alcuni antibiotici per le infezioni più difficili da trattare”. AWaRe è uno strumento creato per rendere l'uso degli antibiotici più sicuro ed efficace, ridurre la diffusione della resistenza antimicrobica, gli eventi avversi e diminuire i costi.

L'acronimo AWaRe corrisponde ad *Access, Watch and Reserve* che rappresentano le tre categorie nelle quali l'OMS, nel 2019, ha classificato i 180 antibiotici dell'*Essential Medicines List*.

Nella categoria *Access* sono compresi gli antibiotici di prima scelta per le 25 infezioni più comuni. Questi farmaci dovrebbero essere sempre disponibili, ad un prezzo accessibile e con una qualità certificata, in tutti i paesi del mondo.

La categoria *Watch* include la maggior parte degli antibiotici più importanti, ad elevata priorità e criticità, per l'impiego sia nell'uomo che nella medicina veterinaria. Questi antibiotici sono raccomandati solo per indicazioni specifiche e limitate.

Gli antibiotici della categoria *Reserve* dovrebbero essere usati come ultima risorsa, quando tutti gli altri antibiotici hanno fallito.

Con l'utilizzo di questo strumento l'OMS si è posta come obiettivo quello di aumentare la percentuale del consumo globale di antibiotici nel gruppo *Access* in tutti i paesi ad almeno il 60% e ridurre l'uso degli antibiotici più a rischio di resistenza dei gruppi *Watch* e *Reserve*. Implementare l'uso degli antibiotici *Access* permette di ridurre il rischio di resistenza perché sono antibiotici a “spettro ristretto”, ovvero molecole che agiscono su un microrganismo specifico. Sono inoltre meno costosi perché disponibili anche in formulazioni generiche.

Ormai è noto che la resistenza antimicrobica è una minaccia globale per la salute e che continua a diffondersi in maniera esponenziale. Si stima che oltre il 50% degli antibiotici in molti paesi vengano utilizzati in modo inappropriato, come per il trattamento di virus o in caso di infezione batterica con la scelta della molecola sbagliata, ovvero con uno spettro più ampio del necessario, contribuendo così alla diffusione della resistenza antimicrobica. La principale conseguenza è la diffusione di batteri resistenti, che rappresentano in tutto il mondo una minaccia crescente alla salute delle persone, specie quelle più fragili, perché si diffondono rapidamente e producono

forme resistenti alle terapie, richiedono trattamenti a maggior costo, il prolungamento dei ricoveri ospedalieri e nei casi più gravi determinano un esito infausto.

In Italia ogni anno muoiono circa 10.000 persone a causa di questo problema. In Europa 33 mila persone. La pandemia da Covid-19 ha peggiorato la situazione perché, soprattutto nelle prime fasi, sono stati somministrati molti antibiotici credendo di avere di fronte non solo un'infezione virale, ma anche una seconda infezione batterica.

- **A – Access** - Antibiotici “accessibili”, utilizzabili senza particolari restrizioni (Access): sono 48 antibiotici di prima o seconda scelta attivi contro una larga parte di microrganismi patogeni responsabili di infezioni frequenti, normalmente sensibili agli antibiotici ed a basso rischio di sviluppare resistenza. Le prime scelte sono generalmente agenti a spettro ristretto (che prendono di mira un microrganismo specifico piuttosto che diversi) con un basso rischio di tossicità. Le seconde scelte sono antibiotici a spettro più ampio rispetto alle prime scelte per sindromi specifiche, che potrebbero avere un rischio maggiore di tossicità o creare maggiore resistenza. Questo gruppo è costituito da quegli antibiotici che dovrebbero essere costantemente disponibili ovunque a una qualità, dose, durata, formulazione e prezzo appropriato.
- **Wa – Watch** - Antibiotici “da sorvegliare”: sono 110 antibiotici di prima o seconda scelta che si ritiene abbiano maggiori problemi di tossicità o maggiore potenziale di resistenza rispetto al gruppo Access. In questo gruppo ci sono numerosi antibiotici considerati di “importanza critica” per la terapia e non dovrebbero essere utilizzati per usi profilattici negli animali da produzione alimentare e nell'agricoltura. Il monitoraggio attivo del gruppo *Watch* deve essere incoraggiato attraverso indagini di prevalenza puntuale per garantire che l'uso sia allineato con le linee guida ed inclusi nei programmi di stewardship.
- **Re – Reserve** - Antibiotici “di riserva”: sono 22 antibiotici di ultima scelta riservati al trattamento di infezioni da patogeni multiresistenti, considerati l'ultima opzione da utilizzare nei casi in cui non vi siano alternative terapeutiche disponibili. Devono essere inclusi nei programmi di stewardship con l'obiettivo di preservarne l'efficacia prevedendo un monitoraggio e una rendicontazione specifica. Nel gruppo di riserva sono inclusi gli antibiotici di nuova generazione.
- Esiste anche un quarto gruppo denominato “non raccomandato” che comprende combinazioni di antibiotici ad ampio spettro con dosaggio predeterminato il cui utilizzo non è basato su evidenze.

Al tempo stesso, molti paesi a basso e medio reddito spesso non hanno accesso ad antibiotici efficaci e appropriati. Le morti infantili dovute a polmonite (stimata globalmente a quasi un milione di casi all'anno) a causa della mancanza di accesso agli

antibiotici rimangono frequenti in molte parti del mondo. E sebbene oltre 100 paesi abbiano messo a punto piani nazionali per contrastare la resistenza antimicrobica, solo circa un quinto di questi piani è finanziato e implementato.

L'uso di AWaRe è molto semplice, come detto precedentemente, suddivide gli antibiotici esistenti in tre gruppi (*Access, Watch, Reserve*), specificando quali utilizzare per le infezioni più comuni e ricorrenti, quali dovrebbero essere sempre disponibili in un sistema sanitario e quali dovrebbero essere utilizzati solo come ultima risorsa.

Tabella 1.1
Stati aderenti alla campagna AWaRe (fonte OMS, AWaRe fact sheet)¹

Paesi con più del 60% del consumo totale appartenente agli antibiotici Access (29 di 65)		
Armenia	Finlandia	Perù
Bolivia	Francia	Filippine
Bosnia Herzegovina	Islanda	Polonia
Brasile	Irlanda	Serbia
Brunei Darussalam	Kyrgyzstan	Slovenia
Burkina Faso	Lettonia	Spagna
Burundi	Lituania	Sudan
Costa Rica	Mongolia	Svezia
Costa d'Avorio	Paesi Bassi	Regno Unito
Croazia	Nuova Zelanda	
Paesi con consumo di antibiotici Access tra il 50 e 60% del consumo totale (20 di 65)		
Austria	Estonia	Norvegia
Belgio	Iran	Portogallo
Bielorussia	Kazakhstan	Romania
Canada	Kosovo	Tajikistan
Cipro	Lussemburgo	Tanzania
Repubblica Ceca	Moldova	Uzbekistan
Danimarca	Montenegro	
Paesi con meno del 50% del consumo totale appartenente agli antibiotici Access (16 di 65)		
Albania	Giappone	Russia
Azerbaijan	Giordania	Slovacchia
Bulgaria	Grecia	Turchia
Rep. Corea	Italia	Ungheria
Georgia	Malta	
Germania	Paraguay	

Il 18 giugno 2019 l'OMS ha lanciato la campagna Adopt AwaRe per stimolare l'uso di questo strumento da parte dei diversi governi. Secondo le stime effettuate dall'ECDC nel 2018 gli antibiotici *Access* rappresentavano più del 60% del consumo totale in 17 dei 29 paesi ESAC-Net e in tre dei 15 paesi della rete AMC dell'OMS Europa (**Tabella 1.1**).

Il consumo relativo di antibiotici sotto osservazione variava dal 13% (Islanda) al 61% (Slovacchia) del consumo totale per i paesi ESAC-Net, e dal 34% (Bosnia-Erzegovina)

¹ https://adoptaware.org/assets/pdf/aware_factsheet.pdf

al 69% (Uzbekistan) del consumo totale per i paesi della rete AMC dell'OMS Europa. Gli antibiotici “di riserva” rappresentavano <1% del consumo totale in tutti i paesi inclusi nello studio. In conclusione, sebbene il consumo totale di antibiotici per uso sistemico fosse simile nelle due reti, la composizione degli agenti variava sostanzialmente. Il maggiore consumo di antibiotici del gruppo *Watch* nei paesi della rete AMC Europa dell'OMS suggerisce l'opportunità per migliorare le prescrizioni e promuovere programmi di stewardship antimicrobica. La metodologia AWaRe ha avuto il sostegno del G20 (Dichiarazione della Riunione dei Ministri della Salute del G20 del 4 ottobre 2018).

Le diminuzioni significative del consumo di antibiotici in questi ultimi anni in diversi paesi della rete ESAC-Net dimostrano il valore delle azioni e delle politiche che queste nazioni hanno messo in campo per affrontare la resistenza antimicrobica.

AWaRE è sicuramente uno strumento utile per monitorare il consumo di antibiotici, di facile usabilità da parte dei professionisti sanitari nella scelta del giusto antibiotico e dei decisori politici nella scelta di migliori strategie, che permette di monitorare gli effetti delle azioni implementate a contrasto dell'antibiotico-resistenza. L'aggiornamento 2021 della classificazione AWaRe include ulteriori 78 antibiotici non precedentemente classificati, portando il totale a 258.

Il 13° programma generale di lavoro dell'OMS 2019–2023 indica per ciascun paese un obiettivo di almeno il 60% del consumo totale di antibiotici come antibiotici del gruppo *Access*. Nonostante tutte le azioni già implementate, l'Italia appartiene purtroppo ancora al gruppo dei paesi il cui consumo totale di antibiotici del gruppo *Access* è inferiore al 50%.

Per approfondire

- AIFA L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2020
- essentialmeds.org: <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/consumo-di-antibiotici-in-europa-dati-2014-18>
- Pau wels e & Hospital antibiotic prescribing patterns in adult patients according to the WHO Access, Watch and Reserve classification (AWaRe): results from a worldwide point prevalence survey in 69 countries J Antimicrob Chemother 2021; 76: 1614–1624 doi:10.1093/jac/dkab050 Advance Access publication 5 April 2021
- www.thelancet.com/infection Vol 18 January 2018 classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use—be AWaRe
- <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
- <https://www.who.int/news/item/18-06-2019-in-the-face-of-slow-progress-who-offers-a-new-tool-and-sets-a-target-to-accelerate-action-against-antimicrobial-resistance>



CAPITOLO 2

CEFIDEROCOL: IL CAVALLO DI TROIA VERSO I BACILLI GRAM-NEGATIVI MULTIRESISTENTI

2. CEFIDEROCOL: IL CAVALLO DI TROIA VERSO I BACILLI GRAM-NEGATIVI MULTIRESISTENTI

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Cefiderocol è una cefalosporina di ultima generazione, prima ed unica nella sua classe, caratterizzata da un peculiare meccanismo di ingresso all'interno delle cellule batteriche. Tale antibiotico è approvato dalle Agenzie del Farmaco Statunitense ed Europea (Food and Drug Administration [FDA] ed European Medicines Agency [EMA], rispettivamente) per il trattamento di infezioni causate da bacilli Gram-negativi multiresistenti. Si tratta di una cefalosporina siderofora, ovvero una molecola che, come spiegato nel dettaglio di seguito, sfrutta il trasporto all'interno dei microrganismi degli ioni ferro necessari per il fisiologico metabolismo batterico. Caratteristica peculiare di cefiderocol è una trasversalità nell'attività microbiologica. Risulta infatti attivo *in vitro* nei confronti di diversi bacilli Gram-negativi, inclusi Gram-negativi non fermentanti quali *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti a carbapenemi e *Stenotrophomonas maltophilia*, ed *Enterobacterales* produttori di carbapenemasi sia di tipo a serina che di metallo-beta-lattamasi (MBL). Si somministra per via endovenosa ad un dosaggio di 2 g ogni 8 ore (nel caso in cui vi sia una funzione renale conservata) con una durata di infusione ottimale di 3 ore per ciascuna somministrazione. Dal punto di vista farmacocinetico, come tutte le cefalosporine, presenta un'attività battericida tempo-dipendente. Cefiderocol viene escreto principalmente immodificato attraverso i reni. In pazienti con funzione renale alterata è necessario quindi un aggiustamento dello schema posologico. È da notare che in pazienti che presentano una iperfiltrazione (ovvero con GFR stimato >120 ml/min), condizione che può essere comune nel setting di pazienti settici, ricoverati in Terapia Intensiva e con infezioni gravi, il dosaggio va aumentato a 2 g ogni 6 ore.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In Europa, cefiderocol ha indicazione nel trattamento di infezioni causate da bacilli Gram-negativi con limitate opzioni terapeutiche. In particolare, tale indicazione si riferisce al trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni gravi causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi o con infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta per batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi. Appare chiaro quindi che, sia in base all'esteso spettro d'azione di cefiderocol che alle indicazioni

autorizzate rilasciate dalle agenzie regolatorie, la definizione del paziente target che può maggiormente beneficiare di tale terapia deve basarsi su criteri clinici, epidemiologici e microbiologici, 3 aspetti che sono tra loro imprescindibili. Se da una parte, infatti, la nuova cefalosporina siderofora rappresenta una potente arma per la lotta all'antibiotico-resistenza attiva trasversalmente sia nei confronti di *Enterobacterales* che di non-fermentanti resistenti a carbapenemi, d'altro canto risulta di cruciale importanza un suo utilizzo ragionato al fine di garantire appropriatezza terapeutica, sicurezza del paziente e scarsa pressione selettiva su possibile sviluppo di resistenze. Pertanto va prescritto in maniera ragionata e basandosi su valutazioni cliniche onde evitarne un inappropriato uso. Sulla base delle evidenze pubblicate in letteratura derivanti sia dai trial randomizzati controllati che dalle prime esperienze real-life, è possibile individuare alcuni setting clinici che possono rappresentare il posizionamento migliore di cefiderocol nella pratica clinica: infezioni gravi sostenute da *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemi (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemi (carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA), *Stenotrophomonas maltophilia* e *Enterobacterales* resistenti a carbapenemi (carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE) produttori di MBL.

In tali contesti clinici, comunque, i criteri per la scelta del farmaco devono basarsi, oltre che sull'attività in vitro, su un'attenta valutazione clinica che tenga in considerazione i fattori di rischio del paziente nonché l'epidemiologia locale del setting ospedaliero di ricovero. Sappiamo infatti che in pazienti critici in Terapia intensiva, in presenza di una condizione settica, il timing di inizio della terapia antibiotica è importante. Pertanto, il clinico può molto frequentemente trovarsi a decidere di iniziare una terapia empirica prima di avere a disposizione i dati microbiologici derivanti dalle emocolture o da altri campioni biologici. Un ritardo nella somministrazione di terapia antibiotica attiva in questo tipo di paziente si associa ad un aumentato rischio di esito sfavorevole e ad aumentata mortalità. Quando iniziare cefiderocol empiricamente in pazienti critici? Quali sono gli elementi clinici che possono guidare tale scelta? Un ruolo cruciale in tale valutazione assume la colonizzazione rettale per germi MDR (CRAB, CRPA o CRE). La conoscenza dello stato di colonizzazione rettale può infatti guidare la scelta del farmaco nel qual caso ci si trovi di fronte ad un quadro di infezione grave con paziente settico. Pertanto l'esecuzione del tampone rettale di sorveglianza che possa identificare i pazienti colonizzati da germi multi-resistenti risulta cruciale specialmente in alcuni setting, quali i reparti di Terapia Intensiva. In un paziente settico con nota colonizzazione rettale da CRAB o da CRE produttori di MBL, cefiderocol può rappresentare una scelta empirica adeguata in attesa dei risultati microbiologici definitivi. Altresì, la presenza di un contesto epidemiologico che veda una significativa prevalenza di germi MDR con limitate opzioni terapeutiche deve essere un elemento da considerare nella scelta della terapia antibiotica.

COME FUNZIONA

Tra le varie peculiarità, cefiderocol presenta un particolare meccanismo d'azione che è valso il famoso appellativo “Cavallo di Troia”. Tale molecola, infatti, viene attivamente trasportata nello spazio periplasmatico sfruttando lo stesso sistema batterico di trasporto degli ioni ferro attraverso la membrana. In tal modo, una volta all'interno, si lega alle proteine leganti la penicillina (PBP), principalmente PBP-3, e inibisce il peptidoglicano necessario alla sintesi della parete batterica, causando la morte cellulare. Tale specifiche caratteristiche farmacodinamiche lo rendono una cefalosporina peculiare nel suo genere, unica cefalosporina attiva nei confronti anche di Gram-negativi resistenti a carbapenemi. Il profilo di sicurezza è rassicurante. Come tutte le cefalosporine, non sono descritti effetti collaterali significativi relativi al suo utilizzo. La presenza di una nota allergia a cefalosporine ne controindica ovviamente la somministrazione. È generalmente un antibiotico sicuro e maneggevole. Gli effetti collaterali descritti sono principalmente eventi di ipersensibilità, gastrointestinali o molto raramente piastrinopenia.

INNOVATIVITÀ

Cefiderocol è una molecola innovativa non solamente in relazione al particolare meccanismo d'azione. È senza dubbio la molecola al momento disponibile con il più ampio spettro d'azione nei confronti di bacilli Gram-negativi resistenti a carbapenemi. L'introduzione in commercio di tale molecola ha rappresentato una svolta importante nel trattamento di alcune infezioni cosiddette difficili da trattare (*difficult-to-treat infections*). Questa categoria è rappresentata (ma non limitata a) infezioni causate da Gram-negativi non fermentanti (CRAB e CRPA) e CRE produttori di MBL. Sono proprio queste due categorie di *difficult-to-treat infections* che vorremmo trattare in quanto rappresentano il migliore posizionamento di cefiderocol nella pratica clinica.

INFEZIONI DA *ACINETOBACTER BAUMANNII* RESISTENTE A CARBAPENEMI (CRAB) E *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* RESISTENTE A CARBAPENEMI (CRPA)

Prima dell'avvento di cefiderocol, per il trattamento di tali infezioni non esisteva una terapia antibiotica ottimale e generalmente venivano utilizzate terapie di combinazione contenenti vecchi farmaci. Tra le combinazioni tradizionalmente utilizzate in questi casi vi sono quelle contenenti colistina (vecchio antibiotico con elevato rischio di nefrotossicità) variamente associata ad altri antibiotici (tigeciclina, meropenem o ampicillina-sulbactam). Pertanto, prima dell'avvento di cefiderocol

le uniche opzioni terapeutiche disponibili nei confronti di queste infezioni erano rappresentate da antibiotici tradizionali con efficacia poco dimostrata in tali contesti clinici e con sicurezza molto ridotta. L'importanza dell'avvento di cefiderocol va oltremodo sottolineata se si considera che la pandemia Covid-19 ha causato un aumento della diffusione intra-ospedaliera di bacilli Gram-negativi non fermentanti, che nei pazienti con Covid-19, specialmente se ricoverati in Terapia intensiva, possono causare superinfezioni batteriche incluse batteriemie e polmoniti associate a ventilatore (VAP). Lo studio randomizzato controllato CREDIBLE-CR, che ha incluso 152 pazienti affetti da infezioni gravi causate da bacilli Gram-negativi resistenti a carbapenemi, ha valutato efficacia e sicurezza di cefiderocol rispetto alla cosiddetta *best available therapy* (che poteva includere diversi regimi di terapia antibiotica combinata). In generale, lo studio ha dimostrato un maggior tasso di guarigione clinica in pazienti trattati con cefiderocol. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti affetti da infezioni da CRAB, cefiderocol era associato a peggiore outcome clinico. Ciò probabilmente è stato determinato da una maggiore gravità dei pazienti nel gruppo cefiderocol, più frequentemente settici e con parametri di gravità maggiori. Pertanto, nello specifico setting delle infezioni da CRAB, lo studio CREDIBLE-CR non ha fornito risultati incoraggianti per l'utilizzo di cefiderocol. Per tale motivo, le esperienze real-life recentemente pubblicate rivestono un ruolo cruciale al fine di comprendere la potenzialità di cefiderocol rispetto ai tradizionali regimi di terapia antibiotica. In un recente studio clinico osservazionale condotto in Toscana presso l'Ospedale di Pisa, sono stati confrontati pazienti affetti da infezioni gravi da CRAB trattati con regimi contenenti cefiderocol a pazienti trattati con regimi antibiotici contenenti colistina. In questa coorte di pazienti, cefiderocol era utilizzato come monoterapia o in combinazione con tigeciclina o fosfomicina. Su un totale di 124 pazienti inclusi nello studio, i pazienti trattati con regimi contenenti cefiderocol presentavano una migliore sopravvivenza rispetto ai pazienti trattati con colistina (34% vs 55.8%, $p=0.018$). Tuttavia, tale differenza si confermava nei pazienti affetti da batteriemia da CRAB ma non nei pazienti affetti da VAP da CRAB. Nota importante e come ci si poteva attendere, i pazienti trattati con colistina presentavano una maggiore incidenza di effetti avversi, rappresentati *in primis* da nefrotossicità. Nonostante le limitazioni dello studio correlate alla sua natura osservazionale e alla numerosità del campione, si tratta ad oggi della più ampia casistica clinica di pazienti trattati con cefiderocol, che suggerisce un ruolo promettente di cefiderocol nei confronti di infezioni gravi da CRAB. In futuro, studi randomizzati controllati specificamente condotti in pazienti affetti da infezioni da CRAB sono necessari al fine di dimostrare la superiorità di cefiderocol rispetto a colistina.

INFEZIONI DA *ENTEROBACTERALES* RESISTENTI A CARBAPENEMI (CRE) PRODUTTORI DI METALLO-BETA-LATTAMASI (MBL)

La diffusione di CRE produttori di MBL rappresenta una nuova sfida globale. Infatti, se fino al decennio scorso i CRE erano rappresentati principalmente da germi (quali *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*) produttori di KPC, la situazione attuale è in evoluzione e sta cambiando. Infatti, è proprio la Regione Toscana che nel 2018 si è trovata ad affrontare una epidemia da CRE produttori di MBL (New Delhi metallo-beta-lattamasi [NDM] o Verona imipenemasi [VIM]), che fino a quel momento rappresentavo entità del tutto sporadiche. La peculiarità di CRE produttori di MBL è che esse – a differenza dei CRE produttori di KPC - sono resistenti non solo ai carbapenemi, ma anche alle combinazioni di nuova generazioni, quali ceftazidim/avibactam o meropenem/vaborbactam. Si intuisce quindi che, proprio come per i Gram-negativi non fermentanti sopra discussi, anche per questo tipo di germi non esistono delle opzioni terapeutiche ottimali e sicure. Regimi contenenti colistina hanno rappresentato la possibile opzione terapeutica con i correlati rischi di inefficacia e nefrotossicità, già discussi. In realtà, l'esperienza Toscana ha generato una risposta clinica e scientifica significativa a questa pandemia. Infatti, uno studio che ha coinvolto l'Ospedale di Pisa e l'Ospedale di Atene in Grecia ha dimostrato che la combinazione ceftazidime-avibactam + aztreonam si associa ad una migliore sopravvivenza nei pazienti affetti da batteriemia da CRE produttori di MBL rispetto ai tradizionali regimi antibiotici per lo più rappresentati da colistina (19.2% versus 44%, $p=0.007$). Allora, quale ruolo può avere cefiderocol in pazienti con questo tipo di infezione? Cefiderocol è attivo in vitro nei confronti di CRE produttori di MBL. In un recente studio è stata effettuata un'analisi sui pazienti affetti da infezioni causate da bacilli Gram-negativi produttori di MBL inclusi negli studi randomizzati CREDIBLE-CR e APEK-NP. Va specificato che in questa analisi erano inclusi non solo CRE ma anche Gram-negativi non fermentanti produttori di MBL. Nel sottogruppo di pazienti con CRE produttori di MBL, sono stati descritti dei tassi di guarigione clinica, eradicazione microbiologica e mortalità a 28 giorni del 73.3%, 66.7%, e 13.3%, rispettivamente. Tali dati sembrerebbero incoraggianti. Tuttavia, seppur cefiderocol può rappresentare una importante arma nei confronti di CRE produttori di MBL, sono necessarie alcune considerazioni. Un editoriale di accompagnamento di questo studio infatti mette in evidenza luci ed ombre sull'utilizzo di cefiderocol in pazienti affetti da CRE produttori di MBL. I CRE produttori di MBL presentano infatti dei valori di concentrazione minima inibente (MIC) molto vicini al breakpoint (2 mcg/mL) e sono state riportate percentuali variabili da studio a studio di germi produttori di NDM resistenti a cefiderocol (nello studio di sorveglianza Europeo SIDERO-CR-2014–2016 solo il

51,4% dei produttori di NDM era sensibile a cefiderocol). Pertanto, nella scelta della terapia antibiotica accertare la sensibilità in vitro a cefiderocol è cruciale in questi casi. Inoltre non è ancora noto se, al di là del dato microbiologico, la collocazione clinica di cefiderocol in questo tipo di infezioni sia preferibile in monoterapia o in terapia di combinazione con altri antibiotici. Studi futuri saranno necessari a confermare i dati clinici finora promettenti e a comprendere meglio gli aspetti ancora indefiniti.

RISCHIO DI INSORGENZA DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Come discusso ampiamente, cefiderocol deve essere utilizzato in maniera ragionata poiché il rischio di sviluppo di resistenze alla molecola nel corso del suo utilizzo va contenuto mediante un utilizzo appropriato della stessa. Il rischio di insorgenza di resistenza a cefiderocol sembrerebbe maggiore per i CRE produttori di MBL che per i CRAB, ma le prime esperienze non sono senza dubbio definitive. Alcune azioni importanti al fine di ridurre il rischio di insorgenza sono i seguenti:

- utilizzare dosaggio adeguati di cefiderocol evitando la sottoesposizione (studi di farmacocinetica sono necessari per meglio definire la cinetica di questa cefalosporina in pazienti critici, in shock settico e la sua penetrazione polmonare in pazienti con VAP)
- studi clinici, preferibilmente randomizzati controllati, con l'obiettivo di comprendere se una terapia di combinazione può essere associata a minor rischio di resistenza rispetto ad una monoterapia sono necessari
- monitorare attentamente l'epidemiologia locale e l'eventuale sviluppo di resistenze alla molecola nei ceppi circolanti in ogni realtà epidemiologica

REGOLE E VINCOLI ALL'UTILIZZO

In Italia l'utilizzo di cefiderocol è vincolato da una scheda prescrittiva AIFA (consultabile al link https://www.gazzettaufficiale.it/do/atto/serie_generale/caricaPdf?cdimg=21A0368600100010110001&dgu=2021-06-24&art.dataPubblicazioneGazzetta=2021-06-24&art.codiceRedazionale=21A03686&art.num=1&art.tiposerie=SG) che consente l'utilizzo di cefiderocol in:

- Infezioni gravi causate da batteri Gram-negativi con resistenza ai carbapenemi documentata dall'antibiogramma in assenza di altre opzioni terapeutiche
- Infezioni gravi/invasive con resistenza ai carbapenemi fortemente sospetta in caso di almeno una delle seguenti condizioni:
 - a) fallimento di un precedente trattamento con carbapenemi (in dosi/durata appropriata)
 - b) documentata colonizzazione da Gram-negativi con resistenza ai carbapenemi

- c) documentata epidemia da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi nell'U.O. richiedente

Per approfondire

- Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:226-240.
- Falcone M, Tiseo G, Galfo V, et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:298.e1-298.e7
- Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, et al. Cefiderocol-compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022:e0214221.
- Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-Beta-lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1871-1878.
- Falcone M, Tiseo G. Cefiderocol for the treatment of metallo-beta-lactamases producing Gram negative bacilli: lights and shadows from the literature. *Clin Infect Dis.* 2022:ciac082
- Katsube T, Echols R, Wajima T. pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin. *Clin Infect Dis.* 2019;69(Suppl 7):S552-S558.
- Timsit JF, Paul M, Shields RK, Echols R, Baba T, Yamano Y, Portsmouth S. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due To Metallo-Beta-Lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR And APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. *Clin Infect Dis.* 2022:ciac078.



CAPITOLO 3

IMIPENEM-RELEBACTAM

3. IMIPENEM-RELEBACTAM

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

La combinazione imipenem-cilastatina-relebactam è costituita da: *imipenem*, un carbapeneme attivo contro batteri Gram-negativi e Gram-positivi aerobi e anaerobi, stabile a molte beta-lattamasi; *cilastatina*, inibitore della deidropeptidasi renale in grado di prevenire al degradazione dell'imipenem; *relebactam*, piccola molecola inibitore delle beta-lattamasi di tipo non beta-lattamico, attiva in particolare nei confronti di beta-lattamasi di classe A (KPC) e di cefalosporinasi di classe C (ampC).

È disponibile esclusivamente per la somministrazione per via endovenosa, mancando dati sull'assorbimento nel caso di somministrazione per altre vie, ad un dosaggio rispettivamente di 1.25 g ogni 6 ore (nel caso in cui vi sia una funzione renale conservata) con una durata di infusione ottimale di 30 ore per ciascuna somministrazione. Dal punto di vista farmacocinetico presenta un'attività battericida tempo-dipendente. Poiché tale molecola viene eliminata nel suo insieme in forma attiva per via renale, in caso di malattia renale cronica è necessario un progressivo aggiustamento dello schema posologico; al contrario non sono presenti indicazioni in merito a un incremento di dosaggio nei pazienti che presentano iperfiltrazione (GFR >120 ml/min), sebbene sia possibile sottosposizione al farmaco in pazienti con polmonite acquisita in comunità (HAP) o associata al ventilatore (VAP) e CrCl > 250 mL/min oppure in pazienti con infezione addominale o complicate delle vie urinarie e CrCl > 150 mL/min.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In Italia tale molecola è indicata nel trattamento di HAP/VAP con o senza batteriemia e nel trattamento di infezioni causate da organismi Gram-negativi in soggetti adulti con opzioni di trattamento limitate. Da un punto di vista microbiologico, la sua attività più interessante si estrinseca nei confronti di bacilli Gram-negativi aerobi e anaerobi ed in particolare *Enterobacteriales* produttrici di carbapenemasi (CRE) di classe A (quindi inclusa KPC) e di classe C (quindi ampC). È inoltre attivo nei confronti di ESBL e presenta attività in vitro nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi (CRPA). Risultano invece resistenti gli *Enterobacteriales* resistenti a carbapenemi (CRE) produttrici di metallo-beta-lattamasi (MBL) e *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB). Pertanto il suo posizionamento ottimale in terapia, seppur i dati clinici sono ancora limitati, sono le infezioni da CRE produttori di KPC e da *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemi.

I dati clinici al momento disponibili sono limitati e ciò è ben evidenziato dalla linee guida della Società europea di Malattie infettive (ESCMID). Nonostante la scarsità di evidenze di grado elevato, tali linee guida collocano imipenem-relebactam nel trattamento delle infezioni CRPA ed evidenziano che al momento non sussistono evidenze sufficientemente forti perché possa essere indicato nel trattamento di CRE suscettibili. Tuttavia, imipenem-relebactam può rappresentare una nuova arma nei confronti di CRE produttori di KPC e ulteriori dati anche real-life in questo setting sono necessari.

COME FUNZIONA

Da un punto di vista farmacodinamico, l'attività battericida è da attribuire all'inibizione delle proteine leganti la penicillina (PBP), attività mediata dall'imipenem ma potenziata dalla cilastatina, che riduce l'escrezione renale dell'imipenem, e dal relebactam che ne amplia lo spettro d'azione. Il profilo di sicurezza è buono. Tuttavia particolare attenzione va posta nei pazienti con storia di convulsioni e di epatopatia per un aumentato rischio di crisi tonico-cloniche nel primo caso e di peggioramento della funzionalità epatica nel secondo.

INNOVATIVITÀ

Imipenem-relebactam permette di ripristinare la sensibilità ai carbapenemi di patogeni Gram-negativi resistenti all'imipenem, aggiungendosi all'armamentario anti CRE al momento già esistente (ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam). Proprio come le altre nuove molecole, tale nuovo farmaco presenta un profilo di sicurezza senza dubbio migliore rispetto ai farmaci tradizionali, quali colistina caratterizzata da una non trascurabile tossicità renale.

Imipenem-relebactam rappresenta una molecola per la quale sono già disponibili due studi randomizzati controllati (denominati RESTORE-IMI 1 e 2). Nello studio RESTORE-IMI 1 è stata dimostrata la non inferiorità di imipenem-relebactam rispetto a colistina + imipenem nel trattamento di infezioni da Gram-negativi non sensibili a imipenem. In RESTORE-IMI 2 è stata invece dimostrata la non inferiorità di imipenem-relebactam rispetto a piperacillina/tazobactam nel trattamento di pazienti affetti da HAP o VAP. Seppur si tratti di studi randomizzati controllati, quindi con un disegno di studio di qualità metodologica elevata, tali studi non sono privi di limitazioni. In particolare, è da considerare la notevole eterogeneità dei pazienti inclusi. Nel RESTORE-IMI 1, infatti, sono stati inclusi solo 5 pazienti affetti da infezione da *Klebsiella pneumoniae* produttrici di KPC. Analogamente, nel RESTORE-IMI 2,

seppur i patogeni più frequenti erano *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, non vi è un'analisi effettuata sulla base del tipo di meccanismo molecolare di resistenza dei patogeni.

Inoltre, al momento non esistono esperienze sull'utilizzo real-life di imipenem-relebactam nei confronti di CRE o CRPA, anche per una più tardiva immissione in commercio e disponibilità di imipenem/relebactam rispetto alle altre nuove molecole.

Pertanto, studi futuri focalizzati sulle aree di maggiore interesse potranno meglio definire il ruolo di imipenem-relebactam nei confronti di CRE produttori di KPC e *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente.

RISCHIO DI INSORGENZA DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Risultano resistenti tutti i patogeni produttori di MBL e di oxicillinasi con attività carbapenemasi. I dati relativi alla resistenza ad imipenem-relebactam sono ancora limitati e pressoché derivanti da studi microbiologici. I meccanismi responsabili sembrerebbero comunque essere rappresentati da mutazioni di porine che permettono l'ingresso della molecola nella cellula. Dato che riteniamo interessante menzionare è un recente report clinico pubblicato da Shields R e collaboratori, che ha riportato l'emergenza di resistenza a imipenem/relebactam in ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* in 5 pazienti con polmonite nosocomiale. L'analisi genetica ha evidenziato la presenza di alcune mutazioni proprio nel sistema delle porine (MexAB-OprM e MexEF-OprN). Si attende l'utilizzo in pratica clinica per poter meglio osservare l'insorgenza di resistenza ed i meccanismi correlati.

REGOLE E VINCOLI ALL'UTILIZZO

Imipenem-relebactam è autorizzato nel trattamento di polmonite acquisita in ospedale (HAP), compresa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP), nel trattamento di batteriemia in associazione a HAP o VAP, e nel trattamento delle infezioni causate da organismi aerobi Gram-negativi con opzioni di trattamento limitate. L'utilizzo al momento è in pazienti adulti. Si è in attesa di prossime regole prescrittive.

Per approfondire

- McCarthy MW. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Imipenem-Cilastatin/Relebactam Combination Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2020 May;59(5):567-573.
- Mical P et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *CMI* 28 (4):521 – 547.
- Motsch J, Murta de Oliveira C et al. RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *CID* 2020;70(9):1799-1808.
- Titov I, Wunderink RG, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *CID.* 2021;73:e4539-e4548.
- Shields RK, Stellfox ME, Kline EG, Samanta P, Van Tyne D. Evolution of imipenem-relebactam resistance following treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2022:cia0097.



CAPITOLO 4

MEROPENEM—VABORBACTAM: CONTINUANDO LA SFIDA CONTRO *ENTEROBACTEREALES* PRODUTTORI DI **KPC**

4. MEROPENEM-VABORBACTAM: CONTINUANDO LA SFIDA CONTRO *ENTEROBACTERALES* PRODUTTORI DI KPC

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Meropenem-vaborbactam è un'associazione costituita da meropenem associato a vaborbactam. Vaborbactam è un inibitore delle beta-lattamasi ad ampio spettro, potente inibitore delle carbapenemasi della serina di classe A (quali KPC, NMC-A, SME-2, CTX-M, SHV) e classe C. Non è attivo nei confronti beta-lattamasi di classe B (metallo-beta-lattamasi) e D (OXA-48). È disponibile per via endovenosa e si somministra al dosaggio di 2/2 g (2 g di meropenem e 2 g di vaborbactam) ogni 8 ore (in caso di normale funzione renale). Si tratta di un antibiotico tempo-dipendente. Pertanto la modalità di somministrazione preferenziale dovrebbe essere caratterizzata da un'infusione prolungata di 3 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è molto basso e viene eliminato nelle urine. Presenta una buona penetrazione nei tessuti, in particolare a livello polmonare, e nei fluidi corporei, compreso il liquido cerebrospinale.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

La collocazione clinica ottimale di meropenem-vaborbactam è rappresentata dalle infezioni gravi causate da *Enterobacteriales* resistenti a carbapenemi (CRE) produttori di *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi-produttrice (KPC). Lo studio randomizzato controllato TANGO-II ha consentito l'immissione in commercio dell'antibiotico ed ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di meropenem-vaborbactam rispetto alla cosiddetta best available therapy nei confronti di CRE. Tale studio ha dimostrato una superiorità di meropenem-vaborbactam rispetto al comparatore, in particolare la guarigione clinica nello studio è stata raggiunta nel 65,6% dei pazienti trattati con meropenem-vaborbactam rispetto al 33,3% dei pazienti nel gruppo di controllo ($p=0.03$). La peculiarità di tale studio randomizzato controllato è che, nonostante la scarsa numerosità dei pazienti inclusi (solo 77), esso presenta un disegno di studio del tutto unico e peculiare rispetto ai trial randomizzati controllati che hanno permesso l'immissione in commercio delle altre nuove molecole. Infatti, si tratta di un trial condotto su una popolazione molto omogenea di paziente affetti da infezione da CRE e non ha quindi incluso una eterogeneità di pazienti tra loro molto diversi (ad esempio se confrontato allo studio RESTORE-IMI). È stata inoltre recentemente

pubblicata l'esperienza sull'uso di meropenem vaborbactam in uso compassionevole nei vari centri italiani. Tale studio osservazionale ha incluso 37 casi di infezioni (incluse batteriemie ed infezioni del tratto respiratorio) trattate con meropenem-vaborbactam in uso compassionevole, quindi dopo il fallimento di altri regimi antibiotici. La guarigione clinica è stata raggiunta in 28 (75,6%) casi e confermata microbiologicamente in tutti i 25 con colture di follow-up. La mortalità è stata pari al 24,3%. Unico evento avverso osservato è stata una grave leucopenia con trombocitopenia. Tali dati sono promettenti, specialmente se letti alla luce del fatto che trattasi di pazienti gravi che hanno ricevuto il farmaco in via compassionevole.

La scelta di meropenem-vaborbactam è sicuramente rivolta a contesti clinico-epidemiologici in cui vi siano infezioni documentate o fortemente sospette per CRE produttori di KPC. E anche in questo caso, l'utilizzo empirico può essere appropriato se ovviamente ragionato e individualizzato sul singolo paziente nella sua specifica realtà epidemiologica. È noto che il ritardo nell'inizio di una terapia antibiotica anti-KPC appropriata possa determinare un aumento del rischio di mortalità, che arriva a superare il 50% nei pazienti con batteriemia da KPC che ricevono una terapia appropriata ossia attiva in vitro oltre le 48 ore dall'evento settico. Pertanto, in contesti epidemiologici ad alta prevalenza e diffusione di CRE produttori di KPC e in presenza di nota colonizzazione rettale per KPC, la scelta di meropenem-vaborbactam in terapia empirica può essere perseguita dal clinico che si trovi a trattare un paziente settico, specie se in Unità di Terapia Intensiva. Pertanto, anche per questo tipo di antibiotico, la conoscenza dello stato di colonizzazione rettale è fondamentale per guidare una terapia empirica che sia ragionata ed individualizzata. Un recente studio osservazionale effettuato presso l'Ospedale di Pisa ha messo in evidenza che pazienti colonizzati da CRE produttori di diverse carbapenemasi (KPC, NDM, VIM) possono presentare un rischio diverso di sviluppare batteriemia da quel germe colonizzante (Studio CHIMERA): in tale studio il rischio di sviluppare batteriemia da germe colonizzante è risultato superiore nei pazienti colonizzati da NDM rispetto ai colonizzati da KPC (15,4% versus 8,1%, $p=0.004$). Tuttavia va anche specificato che questa maggiore virulenza e tendenza alla traslocazione dal tratto intestinale nel circolo ematico osservata nello studio può essere espressione di una più significativa virulenza da parte del ceppo di NDM circolante in Toscana, ovvero l'ST147. Tale clone, infatti, denominato ad alto rischio, può associarsi a maggiore aggressività clinica. Dallo studio, comunque, emerge che una proporzione significativa, pari a circa l'8% dei pazienti colonizzati da KPC va incontro ad una batteriemia. Tale dato, in linea anche con altri studi pubblicati, indica che lo stato di colonizzazione rettale in presenza di una condizione settica va sempre considerato in quanto può essere il filo guida per la scelta appropriata della terapia antibiotica empirica.

Quali sono le infezioni da CRE produttori di KPC potenzialmente trattabili con meropenem-vaborbactam? Potenzialmente, grazie alle caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche, meropenem-vaborbactam può essere utilizzato in ogni tipo di infezione. È quindi indicato nel trattamento di batteriemia, infezioni intra-addominali, complicate del tratto urinario, polmoniti. Va menzionato che tale antibiotico può rappresentare una scelta particolarmente adeguata in alcuni infezioni di difficile trattamento, quali polmoniti acquisite in ospedale (HAP) e associate a ventilazione meccanica (VAP), grazie alla ottimale penetrazione polmonare del farmaco. Non da meno, può avere un ruolo anche in infezioni del sistema nervoso centrale da KPC, grazie alla penetrazione nel liquido cefalorachidiano.

COME FUNZIONA

Il meropenem inibisce almeno tre proteine leganti la penicillina (PBP) nella parete cellulare batterica. Si lega preferenzialmente ai PBP 1, 2 e 4. In *Enterobacteriales* e *Pseudomonas aeruginosa*, il meropenem, analogamente all'imipenem, ha la più alta affinità per PBP2, ma è anche in grado di legarsi efficacemente ad altre PBP (PBP1a e 1b, PBP3 e persino PBP4), esercitando così una rapida attività battericida. Inoltre, in *Pseudomonas aeruginosa* meropenem ha una maggiore affinità per PBP2 rispetto a imipenem. Vaborbactam ha dimostrato di inibire varie carbapenemasi di classe A (ad es. KPC-2, KPC-3, KPC-4, BKC-1, FRI-1 e SME-2), ESBL di classe A (ad es. CTX-M, SHV e TEM) e cefalosporinasi di classe C (ad es. CMY, P99). L'inibitore ha un'attività più debole (circa cinque volte meno potente rispetto agli enzimi di classe A e C) contro alcune carbapenemasi di classe D (tipo OXA-48) mentre è praticamente inattivo (potenza da 10 a 100 volte inferiore) contro metallo-beta-lattamasi (ad es. NDM, VIM e IMP).

INNOVATIVITÀ

Meropenem-vaborbactam rappresenta un'arma importante nel trattamento di infezioni gravi da KPC. Vero è che l'introduzione nella pratica clinica di ceftazidime-avibactam ha già modificato in maniera significativa l'approccio terapeutico a tali infezioni. Ciò che il clinico può quindi lecitamente chiedersi è quindi: qual è il collocamento nella pratica clinica di meropenem-vaborbactam rispetto a ceftazidime-avibactam e qual è l'innovatività di questa nuova molecola? Al momento esiste un unico studio, peraltro osservazionale retrospettivo, che ha comparato meropenem-vaborbactam a ceftazidime-avibactam. Tale studio non ha documentato differenze di mortalità nei due gruppi di trattamento. Dato interessante e prevedibile, ma importante

da sottolineare è che i pazienti trattati con ceftazidime-avibactam ricevevano più spesso una terapia di combinazione rispetto ai pazienti trattati con meropenem-vaborbactam (61% contro 15%; $P < 0,01$). Non è sicuramente un dato poco rilevante considerato che vi è tuttora dibattito sulla necessità di terapia di combinazione o monoterapia di ceftazidime/avibactam. Dall'esperienza clinica e dai dati presenti in letteratura emergono altri elementi degni di nota, che meritano delle considerazioni. La resistenza negli isolati germi produttori di KPC a ceftazidime-avibactam è descritta relativamente bassa. Tuttavia, i vari contesti epidemiologici possono essere i più disparati tra loro. Infatti, un recente studio condotto presso l'Università Sapienza/ Policlinico Umberto I di Roma riporta una prevalenza di resistenza a ceftazidime-avibactam in isolati KPC-produttori del 9,7%. È evidente che tale proporzione non è irrilevante. Pertanto la conoscenza dell'epidemiologia locale e della diffusione di KPC resistenti a ceftazidime-avibactam nel proprio contesto epidemiologico è importante per tradurre tali dati in scelte clinico-terapeutiche appropriate. Il fenomeno della resistenza di ceftazidime-avibactam in isolati di KPC è del tutto peculiare. Infatti, i meccanismi di resistenza più rappresentati sono quelli legati a mutazioni dell'omeg-loop di KPC che non consente più il legame tra KPC e avibactam. Traslare tali meccanismi nella pratica clinica non è così infrequente ed il dato che si presenta all'osservazione del clinico va interpretato alla luce di casi già riportati in letteratura. È proprio presso uno degli Ospedali Toscani, l'Ospedale di Pisa, che è stato utilizzato meropenem-vaborbactam per il trattamento di un paziente affetto da infezione grave da un ceppo di KPC diventata resistente a ceftazidime-avibactam subito dopo terapia con tale farmaco (cosiddetta *treatment emergent resistance*). Tiseo G e colleghi hanno descritto infatti tale caso: trattasi di una variante KPC-3, meglio nota come KPC-31 D179Y, caratterizzata da sviluppo di resistenza crociata a ceftazidime-avibactam e cefiderocol dopo trattamento con ceftazidime-avibactam. La peculiarità di tale variante è che, dopo esposizione a ceftazidime-avibactam, il microorganismo diventa resistente a ceftazidime-avibactam ma ripristina sensibilità ai carbapenemi. L'utilizzo del solo carbapenemico, tuttavia, è sconsigliabile poiché è stato ampiamente documentato in vitro che la successiva esposizione al carbapenemico si traduce poi in una nuova resistenza a tale classe. Meropenem-vaborbactam è attivo nei confronti di varianti di KPC con resistenza a ceftazidime-avibactam.

L'innovatività di meropenem-vaborbactam non risiede esclusivamente nel superare la resistenza a ceftazidime-avibactam. Infatti, meropenem-vaborbactam è raccomandato in prima linea in soggetti affetti da infezioni da KPC. L'ottima penetrazione polmonare configura la molecola come una combinazione di particolare interesse nelle infezioni del tratto respiratorio sia HAP che VAP.

RISCHIO DI INSORGENZA DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Al momento i casi descritti di resistenza a meropenem-vaborbactam in isolati di KPC sono rarissimi.

REGOLE E VINCOLI ALL'UTILIZZO

Meropenem-vaborbactam è indicato nei pazienti con infezione accertata o sospetta da CRE. L'infezione sospetta può essere considerata in casi selezionati sulla base di criteri epidemiologici, clinici e microbiologici (colonizzazione rettale). La prescrizione è vincolata a scheda AIFA.

Per approfondire

- Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7:439-455.
- Tumbarello M, Raffaelli F, Cascio A, et al. Compassionate use of meropenem/vaborbactam for infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre study. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;4:dla022
- Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care.* 2020;24:29.
- Falcone M, Tiseo G, Galfo V, et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:298.e1-298.e7.
- Ackley R, Roshdy D, Meredith J, et al. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e02313-19
- Carattoli A, Arcari G, Bibbolino G, et al. Evolutionary trajectories toward ceftazidime-avibactam resistance in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65:e0057421.
- Tiseo G, Falcone M, Leonildi A, et al. Meropenem-vaborbactam as salvage therapy for ceftazidime-avibactam-, cefiderocol-resistant ST-512 *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-31, a D179Y variant of KPC-3. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8:ofab141



CAPITOLO 5

AZTREONAM-AVIBACTAM: PROSSIMO FUTURO O ATTUALE REALTÀ?

5. AZTREONAM-AVIBACTAM: PROSSIMO FUTURO O ATTUALE REALTÀ?

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

La combinazione aztreonam-avibactam è al momento in fase di studio e rappresenta una promettente opzione terapeutica nei confronti di bacilli Gram-negativi produttori di metallo-beta-lattamasi (MBL). La molecola non è ancora disponibile se non all'interno di studi clinici. Tuttavia, entrambi i componenti del farmaco sono approvati in modo indipendente dalle agenzie regolatorie: aztreonam (ATM) da solo e avibactam in combinazione con ceftazidime (ceftazidima-avibactam, CZA). Utilizzando questi due farmaci, la combinazione attiva aztreonam-avibactam può essere somministrata ai pazienti mediante somministrazione concomitante di ATM e CZA. Tale combinazione è anche raccomandata dalla guida Sanford nonché dalle linee guida della Società europea di Malattie infettive (ESCMID) per la terapia antimicrobica dei batteri MBL-produttori. Il test di sensibilità antimicrobica in vitro non è ancora disponibile in commercio per questa combinazione di farmaci ma esistono dei test che consentono la valutazione del sinergismo tra le due molecole.

Avibactam (AVI) è un inibitore delle beta-lattamasi non beta-lattamico capace di idrolizzare le carbapenemasi di classe A e C, nonché alcune carbapenemasi di classe D; aztreonam (ATM), un antibiotico della classe dei monobattami attivo contro le metallo-beta-lattamasi (MBL) ma non utilizzabile in monoterapia contro germi produttori di MBL in quando viene facilmente idrolizzato da beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) generalmente coprodotte dai batteri MBL-produttori.

Entrambe le molecole utilizzate nella pratica clinica si somministrano per via endovenosa ad un dosaggio rispettivamente di 2,5 g e 2 g ogni 8 ore (nel caso in cui vi sia una funzione renale conservata) con una durata di infusione ottimale di 2 ore per ciascuna somministrazione. Dal punto di vista farmacocinetico sia CZA che ATM presentano un'attività battericida tempo-dipendente. Poiché entrambe le molecole vengono eliminate in forma attiva per via renale, in caso di insufficienza renale cronica può essere necessario un aggiustamento dello schema posologico. Al momento non sono presenti indicazioni in merito a un incremento di dosaggio nei pazienti che presentano iperfiltrazione (GFR >120 ml/min). Un recente studio di farmacocinetica effettuato su 41 pazienti critici, tra cui pazienti ustionati e pazienti in ultrafiltrazione, ha mostrato che i dosaggi attuali raccomandati consentono il raggiungimento di concentrazioni di CZA e ATM ottimali in presenza di GFR <90 mL/min.

La combinazione aztreonam/avibactam prevede un dosaggio diverso rispetto a quanto riprodotto con la combinazione CZA/ATM. Uno studio farmacocinetico di fase 2 condotto su pazienti con infezione intra-addominale ha confermato che lo schema di dosaggio ottimale da poter utilizzare per studi di fase 3 (in corso) è il seguente: dose da carico di 500/167 mg, seguita da un dosaggio di aztreonam/avibactam (1500 mg di aztreonam/500 mg di avibactam) ogni 6 ore (se normale funzione renale) con durata di infusione di 3 ore. Studi microbiologici confermano l'attività di aztreonam/avibactam nei confronti di CRE produttori di MBL. L'attività in vitro di aztreonam-avibactam nei confronti di isolati di *Pseudomonas* risulta meno pronunciata e l'aggiunta di avibactam ad aztreonam non migliora la potenza di aztreonam contro *Pseudomonas aeruginosa*. Tali dati suggeriscono che la resistenza ad aztreonam in *Pseudomonas aeruginosa* è, almeno in parte, dipendente da meccanismi diversi dalle beta-lattamasi, come la sovraregolazione del sistema di trasporto dell'efflusso MexAB-OprM.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

La combinazione CZA/ATM è indicata nelle infezioni gravi da *Enterobacterales* resistenti a carbapenemi (carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE) produttori di MBL. In particolare, l'indicazione sussiste per batteriemie, polmonite ospedaliera o associata al ventilatore, infezione addominale e infezioni complicate delle vie urinarie. L'utilizzo in empirico della combinazione può essere valutato in caso di pazienti settici in cui vi sia un alto sospetto che il germe responsabile dell'infezione sia un Gram negativo CRE produttore di MBL. In tal senso gli elementi cruciali da considerare, analogamente a quanto descritto anche per altre molecole (ad esempio cefiderocol), sono sia lo stato di colonizzazione rettale da MBL che il contesto epidemiologico dell'ospedale in cui si opera. Un esempio epidemiologico particolarmente adeguato a tali ragionamenti clinici, è proprio quello toscano. Come ben sappiamo, infatti, a partire dal 2018, l'Area vasta Nord-ovest della Toscana è stata interessata da un'epidemia da CRE produttori di MBL. In particolare *Klebsiella pneumoniae* produttrice di New Delhi metallo-beta-lattamasi (NDM) ha velocemente rimpiazzato *Klebsiella pneumoniae* produttrice di KPC, fino a quel momento endemica a livello nazionale. L'epidemia è stata fronteggiata mettendo a punto delle strategie di contenimento ma anche dei sistemi di sorveglianza attenti all'identificazione precoce dei pazienti colonizzati o infetti da NDM. Ne è esempio l'Ospedale di Pisa, dove è stato implementato un sistema di sorveglianza che prevede l'esecuzione di tampone rettale molecolare (quindi in grado di discernere il tipo di carbapenemasi prodotta, KPC, NDM, VIM, OXA) a tutti i pazienti ospedalizzati sia all'ingresso in ospedale che periodicamente durante il periodo di ospedalizzazione. Un tale sistema, traslato nella pratica clinica, si traduce in una conoscenza e mappatura dello stato di colonizzazione rettale del paziente all'ingresso

e durante l'ospedalizzazione. In caso in cui il paziente colonizzato da NDM presenti un episodio settico, la conoscenza della colonizzazione rettale consente di iniziare una terapia attiva precoce e di ridurre quindi il tempo che intercorre tra il campionamento delle emocolture alla terapia antibiotica attiva. È dimostrato in contesti simili (ad esempio in pazienti con batteriemia da KPC in terapia intensiva) che un approccio del genere si associ ad una mortalità significativamente inferiore rispetto ad un ritardo nella somministrazione di terapia appropriata. Pertanto l'utilizzo empirico di CZA/ATM può essere collocato in un simile contesto epidemiologico, in presenza di elevato sospetto clinico di eziologia da MBL. E' importante quindi che vi sia la capacità di conoscere lo stato di colonizzazione del paziente e sia realizzabile la possibilità di de-escalare rapidamente la terapia antibiotica qualora il germe eziologico non sia un CRE MBL-produttore.

COME FUNZIONA

La farmacodinamica della combinazione aztreonam/avibactam è molto complessa. Si tratta infatti di un modello semimeccanico derivato da esperimenti molto sofisticati. Tuttavia, al di là del modello in vitro, l'azione sinergica di CZA e ATM è dimostrabile anche mediante test microbiologici, quali test di diffusione su disco o test della sovrapposizione effettuato mediante strisce di E-test. Il meccanismo d'azione che sottintende all'azione antimicrobica di CZA/ATM può essere così sintetizzato: avibactam è in grado di inattivare le beta-lattamasi prodotte dai CRE-MBL costituendo un legame covalente reversibile con le stesse; contestualmente aztreonam agisce nei confronti del germe produttore di MBL, legandosi alle proteine leganti la penicillina (PBP), principalmente PBP-3, e inibendo il peptidoglicano necessario alla sintesi della parete batterica. Entrambi i farmaci hanno un buon profilo di sicurezza.

INNOVATIVITÀ

La possibilità di utilizzare la combinazione CZA/ATM ha costituito un punto di svolta significativo nel trattamento nelle infezioni da CRE-MBL. L'epidemia di *Klebsiella pneumoniae* produttrice di NDM che ha investito la Regione Toscana (più precisamente l'Area vasta Nord-ovest) fin dal 2018, ha in realtà puntato i riflettori su aspetti epidemiologici e clinici del trattamento delle infezioni da CRE fino a quel momento poco affrontati. Infatti, dopo l'esperienza Toscana un po' in tutta Italia è emersa la necessità di fronte ad un germe CRE di discriminare tra tipo di carbapenemasi prodotta (KPC o NDM o VIM o OXA). È infatti noto che le nuove combinazioni di antibiotici, ceftazidime-avibactam o meropenem-vaborbactam o

imipenem-relebactam, non sono attive nei confronti di CRE produttori di MBL. I germi produttori di NDM presentano infatti un profilo di sensibilità antibiotica caratterizzato da resistenza nella totalità dei casi a carbapenemi, ceftazidime-avibactam, fluorochinoloni; circa l'80% degli isolati resta sensibile a fosfomicina e tigeciclina. Il sinergismo tra CZA e ATM si mantiene invece in tutti gli isolamenti di CRE produttori di NDM: tale sinergismo può essere valutato mediante test di diffusione su disco o test della sovrapposizione effettuato mediante strisce di E-test. Uno studio clinico che ha coinvolto l'Ospedale di Pisa (Falcone M e collaboratori) e l'Ospedale di Atene in Grecia (Daikos G e collaboratori) ha dimostrato che la combinazione CZA/ATM si associa ad una migliore sopravvivenza nei pazienti affetti da batteriemia da CRE produttori di MBL rispetto ai tradizionali regimi antibiotici (19,2% versus 44%, $p=0.007$). Ancora più rilevante, la differenza di mortalità era ancora più pronunciata nello studio se si confrontavano i pazienti trattati con CZA/ATM versus i pazienti trattati con regimi contenenti colistina (19,32% vs 59,3%), antibiotico tradizionale di ultima scelta ed associato ad un elevato potenziale di nefrotossicità.

Va da sé che l'identificazione del sinergismo CZA/ATM ha rappresentato una svolta innovativa significativa nel contesto di una epidemia da NDM ed è ad oggi raccomandata, insieme a cefiderocol, quale nuova terapia antibiotica nei confronti di CRE produttori di MBL.

RISCHIO DI INSORGENZA DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Non esistono al momento casi riportati in letteratura di insorgenza di antibiotico-resistenza alla combinazione CZA/ATM in CRE produttori di MBL. Si attende l'immissione in commercio della molecola aztreonam/avibactam e successivi studi che valutino l'eventuale comparsa di resistenze correlate al suo utilizzo.

REGOLE E VINCOLI ALL'UTILIZZO

Ad oggi, può essere utilizzata nella pratica clinica esclusivamente la combinazione CZA più ATM, in quanto la combinazione diretta avibactam-aztronam non è ancora stata immessa in commercio ed è ancora in corso lo studio di registrazione REVIST (studio di fase 3). La combinazione CZA + ATM pertanto prevede la prescrizione di CZA utilizzando dedicata scheda AIFA. Va detto che, nonostante la combinazione CZA/ATM sia raccomandata dalla attuali linee guida europee, non esiste al momento una regolamentazione specifica nazionale né una scheda prescrittiva dedicata relativa alla combinazione.

Per approfondire

- Falcone M, Menichetti F, Cattaneo D, et al. Pragmatic options for dose optimization of ceftazidime/avibactam with aztreonam in complex patients. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:1025-1031.
- Falcone M, Tiseo G, Galfo V, et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: a prospective, cohort study (CHIMERA study). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:298.e1-298.e7
- Falcone M, Bassetti M, Tiseo G et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care.* 2020;24:29.
- Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1871-1878.
- Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:521-547.



CAPITOLO 6

ANTIBIOTICI *LONG-ACTING*: DALBAVANCINA E ORITAVANCINA

6. ANTIBIOTICI LONG-ACTING: DALBAVANCINA E ORITAVANCINA

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Dalbavancina e oritavancina sono antibiotici semisintetici derivati dalla classe dei lipopeptidi (lipoglicopeptidi). I lipoglicopeptidi svolgono un'azione battericida concentrazione-dipendente esclusivamente contro batteri Gram-positivi inibendo la sintesi della parete cellulare batterica. I lipoglicopeptidi non vengono assorbiti per via orale e sono disponibili solo come formulazioni da somministrare per via endovenosa. Grazie alla loro lunga emivita è possibile, attraverso una singola somministrazione, mantenere concentrazioni terapeutiche di farmaco prolungate permettendo così di ridurre i rischi e costi legati all'ospedalizzazione. Dalbavancina e oritavancina sono stati approvati dalla FDA nel 2014 e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel 2015. In Italia dalbavancina è disponibile dal 2016, oritavancina dal 2022.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Dalbavancina e oritavancina sono indicati per trattare le infezioni complicate della cute e delle strutture cutanee (ABSSSI). Nel 2014 la FDA (*Food and Drug Administration*) ha riclassificato le infezioni di cute nell'ottica di fornire uno strumento più adatto ai fini dell'effettuazione e valutazione di studi clinici randomizzati. In base a questa classificazione, ABSSSI (in inglese *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*) viene quindi definita come un'infezione acuta della cute e dei tessuti molli che occupa una superficie cutanea di almeno 75 cm². Rientrano in questa definizione: la cellulite/erisipela, la ferita infetta (inclusa quella chirurgica) e l'ascesso cutaneo. I batteri che più comunemente causano ABSSSI e che sono bersaglio primario di dalbavancina/oritavancina sono streptococchi, enterococchi e stafilococchi incluse le forme resistenti alla meticillina (MRSA/MRSE). Dal momento che *Staphylococcus aureus* è l'agente eziologico che più comunemente causa ABSSSI e che l'Italia riporta tassi di prevalenza di MRSA (oltre il 30%) tra i più alti d'Europa, questi antibiotici ad oggi rappresentano, per i clinici, una scelta di prima linea nella terapia delle ABSSSI.

Dalbavancina è stata approvata nei trial clinici registrativi DISCOVER 1 e 2 dove la sua efficacia si è dimostrata non inferiore a vancomicina 1g x 2/die per 3 giorni con passaggio, *switch*, a linezolid per via orale. La dose a cui viene somministrata dalbavancina prevede due schedule differenti ma parimenti efficaci: una duplice somministrazione di

1000 mg in prima giornata e 500 mg in ottava giornata o, in alternativa, una singola somministrazione di 1500 mg in prima giornata. Oritavancina invece prevede una singola somministrazione di 1200 mg approvata nei trial regolatori SOLO I e II dove si è dimostrata la non inferiorità di oritavancina rispetto a 7-10 giorni di vancomicina.

Il profilo di sicurezza di questi antibiotici è favorevole e sebbene siano a lunga emivita, non è stata riportata una maggior frequenza o durata di effetti collaterali rispetto a farmaci con minor emivita.

Prima di usare i lipoglicopeptidi è comunque importante chiedere informazioni su eventuali reazioni di ipersensibilità ai glicopeptidi (es. vancomicina) visto che è possibile una ipersensibilità crociata. Reazioni come il prurito e il *flushing* (sindrome dell'uomo rosso) associati all'infusione rapida di glicopeptidi possono accadere anche con questi farmaci, ma possono essere prevenuti prolungando il tempo di infusione.

Per quanto riguarda l'utilizzo in popolazioni speciali come i pazienti con compromissione renale o epatica, i due farmaci si comportano in maniera sostanzialmente sovrapponibile. Le dosi di dalbavancina devono essere ridotte solamente nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min). Anche oritavancina non sembra richiedere un aggiustamento della dose nella popolazione con compromissione renale lieve o moderata, ma per il momento non sono stati effettuati studi adeguati a supporto di una raccomandazione per pazienti con compromissione renale grave. Discorso simile per quanto riguarda i pazienti con compromissione epatica: nessun aggiustamento richiesto per dalbavancina nei pazienti con compromissione lieve; per i pazienti in classe Child-Pugh B e C non esistono per il momento dati per il suo utilizzo. Oritavancina sembrerebbe avere un profilo epatico più favorevole permettendo la somministrazione anche nei casi di compromissione epatica lieve e moderata. Anche in questo caso, tuttavia, nei pazienti con compromissione epatica grave il suo utilizzo non è stato ancora studiato. Il loro utilizzo in gravidanza o allattamento per il momento non è raccomandato.

COME FUNZIONANO

Dalbavancina e oritavancina hanno un'emivita media di circa di 250 h, caratteristica che ne permette di mantenere concentrazioni prolungate nel tempo con una singola somministrazione. Entrambi i farmaci posseggono una farmacocinetica lineare dose-dipendente che mostra un rapido declino dopo la somministrazione (12-24 h) e, successivamente, una lenta fase di eliminazione che è responsabile della loro lunga emivita. Posseggono un'ottima penetrazione tissutale il che permette loro di rimanere a lungo nella cute (fino a 14 giorni) sopra la concentrazione minima inibente 90 (MIC90) per *S. aureus* (MRSA, MSSA) e streptococchi beta-emolitici.

I meccanismi di azione sono simili andando entrambi ad interferire sulla sintesi della parete batterica. Tuttavia, presentano anche qualche piccola differenza: dalbavancina previene il *cross-linking* (transpeptidazione e transglicosilazione) attraverso il legame al terminale D-alanil-D-alanina dell'estremità peptidica nel peptidoglicano della parete cellulare nascente. Oritavancina, invece, oltre ad interferire con il *cross-linking*, inibisce anche lo stadio di transglicosilazione (polimerizzazione) della biosintesi della parete cellulare mediante il legame con la componente peptidica dei precursori del peptidoglicano. Oritavancina prevede, inoltre, come meccanismo d'azione anche l'interruzione dell'integrità della membrana batterica, con conseguente depolarizzazione, permeabilizzazione e rapida morte cellulare.

Le interazioni farmacodinamiche con altri farmaci non sono clinicamente rilevanti per quanto riguarda dalbavancina. Oritavancina, invece sembra essere un debole inibitore aspecifico o un debole induttore di diverse isoforme CYP. È necessario quindi monitorizzare i pazienti per eventuali segni di tossicità quando si somministra l'oritavancina contemporaneamente a medicinali con una finestra terapeutica ristretta che vengono metabolizzati principalmente da uno degli enzimi del CYP450 (es. warfarin). Da segnalare inoltre che l'oritavancina ha dimostrato di interferire con i risultati di determinati test di coagulazione di laboratorio andando a prolungare artificialmente, fra gli altri, il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) fino a 120 ore ed il tempo di protrombina (PT) e l'INR fino a 12 ore, il che rende il monitoraggio dell'effetto anticoagulante di warfarin non affidabile fino a 12 ore dopo una dose di oritavancina.

Questi effetti derivano dal fatto che l'oritavancina si lega a e previene l'azione dei reagenti fosfolipidici che attivano la coagulazione nei test della coagulazione comunemente utilizzati in laboratorio. In questi casi potrebbe essere necessario utilizzare altri test per il monitoraggio della coagulazione per tutta la durata del trattamento.

Dalbavancina non subisce passaggi di metabolismo intermedi, non interagisce con gli enzimi del citocromo P-450 e viene eliminata sia per via renale che epatica. Anche oritavancina non viene metabolizzata e viene lentamente eliminata dai tessuti bersaglio la maggior parte attraverso le urine e in minima percentuale nelle feci (circa 1%).

INNOVATIVITÀ

La caratteristica più innovativa, oltre la loro efficacia contro i Gram-positivi difficili, risiede sicuramente nella loro lunga durata di azione. È ormai obiettivo comune cercare di trattare sul territorio quelle patologie di minore gravità e riservare la degenza ai casi più impegnativi dal punto di vista clinico. L'introduzione in prontuario di antibiotici *long-acting* quindi risponde coerentemente alla logica del processo assistenziale.

Con l'intento di ottimizzare le risorse economiche in ambito sanitario, sempre più spesso ad oggi l'approccio terapeutico al paziente con ABSSSI e infezioni complicate prevede il passaggio precoce dalla terapia endovena a quella orale o la dimissione precoce con un consistente risparmio per il Sistema sanitario nazionale. Uno studio condotto all'interno dell'Azienda ospedaliero-universitaria (AOU) Careggi, a Firenze, ha mostrato come circa la metà dei pazienti ospedalizzati per ABSSSI avesse tutti i criteri per una dimissione precoce, con un potenziale risparmio di quasi il 50% delle giornate di degenza. Da quest'esperienza e sulla base dell'epidemiologia locale delle resistenze batteriche, è nato un percorso intra-ospedaliero di gestione delle ABSSSI che comprende l'utilizzo di antibiotici *long acting*. L'obiettivo del percorso è quello di migliorare, non solo l'outcome clinico e l'aderenza alla terapia del paziente, ma anche ridurre i tempi di degenza e il conseguente rischio clinico, ridurre i costi delle terapie antibiotiche inadeguate e ridurre la pressione selettiva da uso di antibiotici e le resistenze batteriche. All'interno del PDTA aziendale sono inclusi precisi criteri di dimissione precoce nei pazienti con ABSSSI in modo da poter sensibilizzare i clinici sul tema. La recente disponibilità di nuovi antibiotici caratterizzati da una lunga emivita, facilita quindi il processo una dimissione precoce e risolve, in alcune persone, la difficoltà di adesione alle terapie domiciliari.

Infine, un altro aspetto sicuramente legato all'innovatività di questa classe, è la possibilità di estendere la loro indicazione ad altre patologie. Ad oggi, infatti, esiste un divario tra indicazioni approvate e potenziali usi terapeutici per questi antibiotici. Anche se, per il momento, l'unica indicazione *in-label* rimane quella per il trattamento delle ABSSSI, questi antibiotici a lunga durata di azione sono in fase di studio come trattamento di infezioni più complesse come osteomieliti, infezioni protesiche e endocarditi. In letteratura cominciano ad accumularsi molte esperienze di pratica clinica e dati a supporto su utilizzo *off-label* di questi farmaci in diversi contesti dando così al clinico una valida alternativa ai regimi antibiotici giornalieri ospedalieri e ambulatoriali nel trattamento delle infezioni a lungo termine da Gram-positivi.

RISCHIO DI INSORGENZA DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Tutti i batteri Gram-negativi sono intrinsecamente resistenti alla dalbavancina e oritavancina. Per il momento, in vivo, non sono stati riportati fenomeni significativi di farmaco-resistenza ai due antibiotici. Entrambi hanno azione su *S. aureus* meticillino-sensibile e meticillino-resistente, su streptococchi, su enterococchi e limitatamente su listeria. Da segnalare che dalbavancina, a differenza di oritavancina, non comprende il fenotipo di enterococchi resistenti alla vancomicina con meccanismo di resistenza Van A. Anche se alcuni ceppi di enterococchi Van A, Van B e Van C sono sensibili

all'oritavancina, moderati livelli di resistenza all'oritavancina possono comunque evidenziarsi in enterococchi con fenotipi Van A o Van B, soprattutto in seguito a trattamento con teicoplanina. Non si conoscono resistenze crociate tra oritavancina e dalbavancina rispetto alle altre classi di antibiotici non glicopeptidici. Oritavancina esibisce una ridotta attività *in vitro* contro alcuni organismi Gram-positivi dei generi *Lactobacillus*, *Leuconostoc* e *Pediococcus* che sono intrinsecamente resistenti ai glicopeptidi.

REGOLE E VINCOLI ALL'UTILIZZO

La prescrizione ai fini della rimborsabilità deve essere a cura dello specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica *ad hoc* identificato dal Comitato Infezioni ospedaliere. Al momento l'unica indicazione autorizzata è quella del trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e delle strutture cutanee (ABSSSI) negli adulti. Tuttavia, altre esperienze di uso *off-label* in altre patologie sono disponibili in letteratura.

Per approfondire

- Gatti et al. Real-World Use of Dalbavancin in the Era of Empowerment of Outpatient Antimicrobial Treatment: A Careful Appraisal Beyond Approved Indications Focusing on Unmet Clinical Needs; Drug Des Devel Ther. 2021.
- Lagi F et al. Early discharge criteria in patients with acute bacterial skin and skin structure infections in a large tertiary-care teaching hospital in Florence, Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019;1781–5.
- W. Van Hise et al. Treatment of Acute Osteomyelitis with Once-Weekly Oritavancin: A Two-Year, Multicenter, Retrospective Study. Drugs - Real World Outcomes (2020).
- Yoav Golan. Current Treatment Options for Acute Skin and Skin-structure Infections. Clin Infect Dis. 2019.



CAPITOLO 7

QUARTA GENERAZIONE DI FLUOROCHINOLONICI: DELAFLOXACINA

7. QUARTA GENERAZIONE DI FLUOROCHINOLONICI: DELAFOXACINA

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Delafloxacin è un fluorochinolone di quarta generazione con ampio spettro d'azione contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi, incluso batteri anaerobi e intracellulari. È stata approvata negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration nel 2017 e successivamente in Europa dall'European Medicines Agency nel 2019.

Delafloxacin è disponibile sia in formulazione orale (comprese da 450 mg) che parenterale (fiale da 300 mg). La dose raccomandata è di 300 mg ogni 12 ore somministrati in 60 minuti mediante infusione endovenosa, oppure di 450 mg ogni 12 ore per via orale.

Quando assunta per via orale, la biodisponibilità di delafloxacin è pari al 59%. L'assorbimento non è influenzato dal cibo, mentre può essere ridotto in caso di assunzione concomitante di prodotti contenenti cationi metallici (alluminio, magnesio, ferro o zinco). Il volume di distribuzione è molto ampio, corrispondente alla quasi totalità dell'acqua corporea (-0.4 L/kg). La penetrazione tissutale è eccellente, incluso a livello polmonare. A livello plasmatico il farmaco si trova per l'84% legato a proteine, soprattutto albumina. L'escrezione è prevalentemente renale, come farmaco libero. L'insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina (CL_{CR}) 30–89 mL/min) non ha impatto clinico rilevante sulla farmacocinetica di delafloxacin e non richiede aggiustamenti di dosaggio. In pazienti con insufficienza renale grave ($CL_{CR} < 30$ mL/min), il dosaggio endovenoso deve essere ridotto a 200 mg ogni 12 ore per evitare un accumulo dell'eccepiante per la solubilità endovenosa solfobutil betadex sodico, oppure passato a terapia orale a dosaggio standard. In pazienti con malattia renale terminale, l'uso di delafloxacin è sconsigliato, non essendo disponibili dati clinici a supporto. Il metabolismo epatico è minimo, e non produce un'inibizione enzimatica clinicamente rilevante del citocromo P450. Per questo motivo delafloxacin presenta un minimo potenziale di interazione con altri farmaci.

Come altri fluorochinoloni, presenta un effetto antibatterico concentrazione-dipendente, e il parametro $fAUC_{24}/MIC$ è il principale indicatore farmacodinamico di efficacia.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Delafloxacin è indicata negli adulti per il trattamento di:

- infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI),
- polmonite acquisita in comunità (CAP),

quando si considera inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale di tali infezioni.

La durata totale del trattamento è compresa tra 5 e 14 giorni per le ABSSSI e tra 5 e 10 giorni per le CAP.

Il più grande dei trial di fase III che ha portato all'approvazione del farmaco per il trattamento delle ABSSSI ha coinvolto 850 pazienti, randomizzati in doppio cieco a ricevere delafloxacin (300 mg EV, ogni 12 ore per 6 dosi, poi passaggio, *switch*, a terapia orale 450 mg ogni 12 ore per 10-28 dosi) oppure l'associazione di vancomicina e aztreonam. Lo studio ha dimostrato la non-inferiorità di delafloxacin rispetto all'associazione vancomicina/aztreonam in termini di risposta clinica a 48-72h (miglioramento riscontrato rispettivamente nel 83.7% e nel 80.6% dei pazienti), eradicazione del patogeno (rispettivamente 97.8% vs 97.6%), e risoluzione completa dei sintomi a 14 giorni (rispettivamente 57.7% vs 59.7%). Tra gli obiettivi secondari dello studio, è stata evidenziata una risposta microbiologica in caso di infezione da MRSA del 96% con delafloxacin, in confronto al 97% dell'associazione vancomicina/aztreonam.

Un secondo trial randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 660 pazienti con ABSSSI trattati con gli stessi schemi terapeutici (delafloxacin vs vancomicina/aztreonam) ha mostrato risultati sovrapponibili al precedente, confermando l'efficacia clinica di delafloxacin.

Successivamente il trial randomizzato controllato DEFINE-CABP ha dimostrato la non-inferiorità di delafloxacin rispetto a moxifloxacin nel trattamento delle CAP ed ha aperto all'uso del farmaco in questa indicazione.

COME FUNZIONA

Al pari degli altri farmaci appartenenti alla classe dei fluorochinoloni, il target farmacodinamico è rappresentato dalle topoisomerasi batteriche, gli enzimi che mediano il taglio e la chiusura dei filamenti di DNA. Questa interferenza con il processo replicativo della cellula batterica porta alla rottura del doppio filamento di DNA e alla morte cellulare.

Lo spettro di azione include un ampio numero di batteri Gram-positivi e Gram-negativi, anaerobi e intracellulari. Delafloxacin è attiva contro gran parte dei

batteri comunemente responsabili di ABSSSI, tra cui *Staphylococcus aureus* (incluso isolati meticillino-sensibili [MRSA] e meticillino resistenti [MRSA]), e stafilococchi coagulasi-negativi (*S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, streptococchi viridanti, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacterales* (tra cui *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) e *Pseudomonas aeruginosa*. Inoltre, lo spettro include i principali agenti responsabili di infezioni respiratorie, tra cui *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e patogeni respiratori atipici, quali *Legionella* spp., *Chlamydomphila pneumoniae*, e *Mycoplasma pneumoniae*. Anche molti agenti batterici di infezioni trasmesse sessualmente, come *Neisseria gonorrhoeae* e *Ureaplasma* spp. rientrano nel suo spettro d'azione. Infine delafloxacin ha dimostrato efficacia nei confronti di batteri anaerobi, tra cui *Clostridium perfringens*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* sp, *Peptostreptococcus*, and *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Delafloxacin ha mostrato di mantenere attività anche contro batteri Gram-positivi con profili di resistenza complessi, come MRSA e stafilococchi coagulasi-negativi resistenti alla meticillina (incluso isolati con resistenza alla levofloxacin) e ceppi di *S. pneumoniae* multiresistenti (con resistenza a ceftriaxone, levofloxacin e/o penicilline).

Studi in vitro non hanno evidenziato sinergismo e/o antagonismo con altri antibiotici, tra cui amoxicillina/clavulanato, azitromicina, aztreonam, ceftarolina, ceftazidime, ceftriaxone, colistina, daptomicina, doxiciclina, linezolid, meropenem, penicillina, rifampicina, tigeciclina, trimetoprim/sulfametossazolo or vancomicina.

Tra gli effetti avversi riportati più comunemente nei pazienti trattati con delafloxacin nell'ambito dei trial regolatori, si sono osservati disturbi gastrointestinali, tra cui nausea, vomito e diarrea, cefalea e febbre.

Delafloxacin, come altri fluorochinoloni è associata a un rischio di innalzamento degli enzimi epatici in corso di trattamento (3-4%). Queste alterazioni sono generalmente di lieve entità, asintomatiche e transitorie. Sono state inoltre riportate alcuni effetti avversi comuni ad altri farmaci della stessa classe, tra cui alterazioni della glicemia e un caso di infezione da *Clostridioides difficile*.

Per quanto non siano emersi segnali d'allarme dai trial regolatori, in attesa di dati di farmacovigilanza post-marketing, deve essere posta attenzione agli effetti avversi gravi che sono stati precedentemente associati all'uso di fluorochinoloni, tra cui tendiniti e rotture tendinee (soprattutto in concomitanza con uso di corticosteroidi), neuropatie periferiche, disturbi neuropsichiatrici (ansia, agitazione, convulsioni, depressione, allucinazioni, insonnia), riacutizzazione di miastenia gravis e aneurisma e dissezione dell'aorta. Per questo motivo, l'uso di fluorochinoloni, incluso delafloxacin, deve essere evitato in pazienti con storia di tendinopatie, miastenia gravis e neuropatie periferiche. In soggetti con patologie del SNC e aumentato rischio di convulsioni, l'uso di fluorochinoloni e quindi di delafloxacin dovrebbe essere ponderato in

termini di rischio/beneficio, per quanto la ridotta penetrazione cerebrale potrebbe determinare un ridotto rischio di neurotossicità. La stessa valutazione dovrebbe essere fatta in pazienti con un'anamnesi personale o familiare positiva per casi di aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache. Per quanto riguarda l'allungamento del QT e il rischio di *torsades de pointes*, associato all'uso di vecchi fluorochinoloni, non sono riportati episodi in corso di delafloxacin, né nei trial regolatori, né in uno studio su un numero limitato di volontari sottoposti a dosaggi aumentati (900 mg EV). Anche il rischio di fotosensibilizzazione non sembra clinicamente rilevante in base ai dati finora disponibili.

INNOVATIVITÀ

Le novità di questo nuovo fluorochinolone completamente sintetico, rappresentate da tre singole sostituzioni nella struttura chimica della molecola, conferiscono un vantaggio rispetto agli altri farmaci della stessa classe finora disponibili, in termini di spettro di attività, profilo farmacocinetico e farmacodinamico. In particolare, delafloxacin è dotata di una maggior potenza farmacologica, soprattutto verso i batteri Gram-positivi e anaerobi. Grazie alle sue caratteristiche di acido debole presenta un'elevata capacità di penetrazione all'interno delle cellule batteriche in ambiente acido, quale quello dei tessuti infiammati. Per lo stesso motivo, delafloxacin è capace di raggiungere alte concentrazioni all'interno di biofilm, con attività battericida a tale livello paragonabile a quella di daptomicina.

A differenza dei fluorochinoloni di vecchia generazione, che presentano maggior affinità verso uno specifico enzima, delafloxacin è in grado di inibire in modo ugualmente efficace l'enzima DNA girasi (topoisomerasi II) e topoisomerasi IV. Questa caratteristica giustifica l'ampio spettro d'azione, ma soprattutto riduce il rischio di emergenza di resistenza nelle popolazioni di batteri sensibili.

RISCHIO DI INSORGENZA DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

La resistenza ai fluorochinoloni, inclusa delafloxacin, può avvenire in seguito a mutazioni di regioni definite dei bersagli enzimatici batterici topoisomerasi IV e DNA girasi, o altri meccanismi come l'aumentato efflusso del farmaco. Tra i vantaggi attesi dalle modifiche strutturali di delafloxacin c'è anche una riduzione del rischio di sviluppare resistenze batteriche. Grazie alla maggior attività antibatterica intrinseca, un aumento delle concentrazioni minime inibenti conseguente a mutazioni del target enzimatico ha un impatto potenzialmente minore sull'efficacia clinica di delafloxacin, rispetto ad altri fluorochinoloni. Inoltre, grazie alla maggior stabilità e all'affinità

equivalente per entrambi gli enzimi bersaglio, è richiesto un numero maggiore di mutazioni sequenziali, prima di indurre resistenza al farmaco.

La reazione crociata tra delafloxacin e altri fluorochinoloni è possibile, anche alcuni isolati resistenti a altri farmaci della stessa classe (per esempio *S. aureus* resistente a levofloxacin) mantengono la sensibilità al nuovo farmaco.

REGOLE E VINCOLI ALL'UTILIZZO

L'utilizzo di delafloxacin deve essere limitato alle condizioni in cui si considera inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento delle indicazioni terapeutiche approvate (ABSSSI e CAP).

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. In assenza di dati sull'uomo e di risultati non clinici alle esposizioni terapeutiche per l'uomo, delafloxacin è controindicata durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con delafloxacin.

Per approfondire

- Bassetti M, et al. Delafloxacin for the treatment of adult patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(5):649-656.
- Markham A. Delafloxacin: first global approval. *Drugs.* 2017;77:1481-6.
- O'Riordan W, et al. PROCEED Study Group. A comparison of the efficacy and safety of intravenous followed by oral delafloxacin with vancomycin plus aztreonam for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: a phase 3, multinational, double-blind, randomized study. *Clin Infect Dis.* 2018;67:657-66.
- Scott LJ. Delafloxacin: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Drugs.* 2020;80(12):1247-1258.



CAPITOLO 8

NON NUOVA MA RINNOVATA: FOSFOMICINA

8. NON NUOVA MA RINNOVATA: FOSFOMICINA

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Fosfomicina è un antibiotico isolato nel 1969 prodotto da alcune specie di *Streptomyces fradiae*, *Streptomyces viridochromogenes* e *Streptomyces wedmorensis*. Attualmente ottenuta per sintesi chimica, strutturalmente analoga al fosfoenolpiruvato, fosfomicina è l'unica molecola nella propria classe antibiotica ad essere stata introdotta nella pratica clinica.

Ha un'attività antibiotica battericida ad ampio spettro, è una molecola a basso peso molecolare (138 g/mol), altamente polare, derivata dall'acido fosfonico (cis-1,2-epossipropilico acido fosfonico). La somministrazione orale è disponibile come fosfomicina trometamolo (bustina monodose in granuli da 3g). La formulazione endovenosa è rappresentata da fosfomicina disodica (flaconi di polvere per soluzione per infusione da 2 g e 4 g).

Fosfomicina trometamolo ha una biodisponibilità orale del 40% e per il 90% viene escreta nelle urine. Le concentrazioni massime plasmatiche della formulazione orale sono comunque molto al di sotto di quelle raggiunte con la formulazione endovenosa, che invece ottiene una concentrazione massima nei tessuti oltre 20 volte superiore con la stessa posologia. La fosfomicina orale, per le scarse concentrazioni ottenibili a livello sistemico, è sconsigliata nel trattamento della pielonefrite o delle Infezioni delle vie urinarie (IVU) batteriemiche.

Fosfomicina disodica è dotata di qualità polari che la rendono idrosolubile, permettendo un'ampia diffusione tissutale e nei fluidi interstiziali. Caratteristica peculiare è la capacità di diffusione tissutale anche in siti di difficoltosa penetrazione quali tessuto osseo, sistema nervoso centrale, umor acqueo, umor vitreo così come a livello polmonare. L'escrezione avviene prevalentemente per filtrazione glomerulare in forma attiva immodificata, il 90% di una dose somministrata per via parenterale è reperibile nelle urine. Tale caratteristica, unitamente al basso legame farmaco-proteico, ne determina un'ampia distribuzione a livello renale e vescicale tale da essere annoverata tra le opzioni terapeutiche per le IVU complicate.

Studi recenti hanno dimostrato un'attività antimicrobica *in vitro* anche nei confronti del biofilm. L'ambiente anaerobico presente all'interno di queste strutture sembrerebbe favorire l'espressione del glicerolo-3-fosfato (GlpT), trasportatore che viene sfruttato da fosfomicina per l'internalizzazione cellulare, agevolando in questo modo l'ingresso dell'antibiotico all'interno della cellula batterica. Le potenzialità di fosfomicina sono correlate quindi a due differenti caratteristiche dell'antibiotico: se da una parte la sua

attività antimicrobica migliora in condizioni anaerobiche, essa è anche in grado di penetrare in strati profondi di biofilm di nuova formazione.

L'adeguato utilizzo di fosfomicina in formulazione endovenosa richiede una congrua ottimizzazione in termini delle peculiari caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche (PK/PD). Fosfomicina è un antibiotico concentrazione-dipendente con aspetti di tempo-dipendenza, possiede infatti una rapida e potente attività battericida concentrazione dipendente (AUC/MIC) mentre la soppressione dell'insorgenza di resistenza è tipicamente tempo-dipendente. Nelle infezioni gravi la somministrazione di fosfomicina deve essere ottimizzata facendo ricorso all'infusione continua, in alternativa può essere impiegata l'infusione estesa o un breve intervallo tra le dosi sempre nell'ambito di terapie antibiotiche di combinazione.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In formulazione orale fosfomicina può essere utilizzata per il trattamento delle infezioni delle basse vie urinarie non complicate nel paziente immunocompetente.

Secondo le raccomandazioni dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), fosfomicina per via endovenosa può essere utilizzata per il trattamento delle seguenti infezioni gravi, qualora altri trattamenti antibiotici si rivelino non adeguati: infezioni complicate delle vie urinarie, endocardite infettiva, infezioni osteoarticolari, polmonite contratta in ospedale, compresa la polmonite associata a ventilazione, infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, meningite batterica, infezioni intra-addominali complicate, batteremia presumibilmente associata a una delle infezioni sopra elencate.

La mancanza di accordo nella determinazione dei *cut-off* di sensibilità tra CLSI (≤ 64 mg/L) e EUCAST (≤ 32 mg/L), il fatto che alcuni microrganismi presentino valori più elevati di MIC e le differenti concentrazioni efficaci verso batteri Gram-positivi e Gram-negativi hanno determinato un'ampia variabilità nei dosaggi raccomandati che variano tra 8-10 g/die per le infezioni sostenute da Gram-positivi e 16-24 g/die per quelle da Gram-negativi.

Una revisione sistematica condotta da *Grabein* et al ha descritto l'utilizzo clinico della fosfomicina per via endovenosa fino al 2016: le più frequenti indicazioni erano sepsi e batteriemie, polmoniti, infezioni delle vie urinarie, infezioni osteo-articolari e meningiti. I patogeni più frequentemente isolati erano Gram-positivi, principalmente *Staphylococcus aureus*, e a seguire Gram-negativi con *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp. e *Klebsiella* spp. L'utilizzo nell'ambito di terapie di combinazione è risultato preponderante.

Un altro studio prospettico multicentrico è stato condotto da *Putensen* et al con l'obiettivo di descrivere l'impiego di fosfomicina disodica in 20 reparti di terapia intensiva in Germania e Austria. In tale *setting* le principali indicazioni comprendevano infezioni del sistema nervoso centrale e polmoniti, a seguire infezioni addominali, endocarditi e infezioni complicate delle vie urinarie. Nel 99% dei casi è stata utilizzata in terapie di combinazione.

Nel recente studio ZEUS, trial multicentrico randomizzato condotto in doppio-cieco, è stata dimostrata la non inferiorità di fosfomicina in somministrazione endovenosa rispetto a piperacillina/tazobactam nel trattamento delle IVU complicate e delle pielonefriti acute in pazienti adulti ospedalizzati.

Nelle più recenti linee guida della *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) per il trattamento delle infezioni da Gram-negativi multiresistenti, fosfomicina endovenosa viene considerata come alternativa terapeutica nel trattamento delle infezioni complicate delle vie urinarie in assenza di shock settico.

COME FUNZIONA

Fosfomicina è un antibiotico battericida che esercita il suo meccanismo d'azione interrompendo la sintesi della parete cellulare tramite un blocco metabolico nella sintesi dell'acido n-acetil-muramico con conseguente inibizione della biosintesi del peptidoglicano, portando alla lisi delle cellule batteriche e quindi alla morte cellulare. La biosintesi del peptidoglicano prevede l'azione dell'enzima enolpiruvato UDP-NAG transferasi (MurA) che catalizza il trasferimento della parte enolpiruvilica del fosfoenolpiruvato (PEP) al gruppo 3'-idrossile dell'UDP-N-acetilglucosamina (UNAG). Fosfomicina lega covalentemente il gruppo tiolo della cisteina 115 localizzata nel sito attivo di MurA, inattivandolo.

L'azione inibitoria descritta, avviene in una fase di sintesi del peptidoglicano più precoce rispetto all'azione di altre classi di antibiotici che agiscono anch'essi sulla inibizione della sintesi della parete batterica, come i beta-lattamici o i glicopeptidi; questa caratteristica è alla base delle potenzialità sinergiche dell'antibiotico. L'attività di fosfomicina è però strettamente dipendente dall'accesso alla cellula procariota. L'ingresso nelle cellule batteriche avviene attraverso due diverse vie: il sistema di trasporto del glicerolo-3-fosfato (GlpT) e il sistema di trasporto dell'esoso-6 fosfato (UhpT).

Poiché sia i batteri Gram-negativi che Gram-positivi richiedono l'acido N-acetilmuramico per la sintesi della parete cellulare, fosfomicina ha uno spettro d'azione estremamente ampio, attiva nei confronti di diversi microrganismi.

Test di sensibilità

Il test di riferimento per saggiare la sensibilità a fosfomicina raccomandato da *European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) e *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), è rappresentato dall'agar diluizione con aggiunta di glucosio 6-fosfato (G6P) al terreno in concentrazioni di 25 mg/L. Tuttavia per alcuni microrganismi come *P. aeruginosa*, mancante del trasportatore G6P-dipendente, l'aggiunta di G6P non modifica i valori di MIC (concentrazione minima inibente).

Gram-positivi

In una recente *review* è stata confermata la sensibilità a fosfomicina di *S. aureus* anche nel caso *S. aureus* *meticillino-resistente* (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*, MRSA). Sembra infatti che MRSA riduca l'espressione di PBP2A in presenza di fosfomicina, aumentando di conseguenza la sensibilità ai beta-lattamici. Gli enterococchi presentano invece un'eterogenea sensibilità a tale molecola.

Gram-negativi

Per quanto riguarda i batteri Gram-negativi il farmaco è attivo su *E. coli*, *Proteus* spp., *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. e *Serratia marcescens*.

Numerosi studi hanno dimostrato una significativa attività *in vitro* di fosfomicina anche su ceppi di enterobatteri produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (*Extended spectrum beta-lactamases*, ESBL) e enterobatteri produttori di carbapenemasi (*carbapenemase-producing Enterobacteriaceae*, CPE).

In assenza di un *breakpoint* clinico standardizzato, fosfomicina viene occasionalmente utilizzata nei regimi terapeutici di combinazione verso ceppi di *P. aeruginosa* multiresistente quando vengono documentati valori di MIC \leq 128 mg/L. *Acinetobacter baumannii* è invece frequentemente resistente a fosfomicina.

Anaerobi

L'attività della fosfomicina sui batteri anaerobi è variabile, risulta efficace nei confronti di *Veillonella*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Fusobacterium* spp.

Fosfomicina presenta un meccanismo d'azione unico e presenta spesso sinergismo d'azione con diversi antibiotici quali betalattamine, aminoglicosidi, colimicina, tigeiclina, aztreonam.

Effetti avversi Gli effetti avversi descritti dipendono in parte dalla modalità di somministrazione, in quanto l'assunzione per via orale può essere associata a disturbi gastrointestinali lievi come diarrea, nausea, dolore addominale e dispepsia fino cefalea e vertigini.

Il sovraccarico di sodio e l'ipokaliemia sono tra gli eventi avversi più frequenti correlati alla somministrazione endovenosa. Ogni grammo di fosfomicina per utilizzo endovenoso contiene 0.32 g di sodio ed inoltre il farmaco comporta un aumento dell'escrezione urinaria di potassio a livello del tubolo distale. Nella formulazione endovenosa è necessario un adeguamento del dosaggio in caso di insufficienza renale. L'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH in post-diluizione) consente un'eliminazione efficace della fosfomicina; nei pazienti sottoposti a CVVH non è necessario alcun adattamento posologico. In pazienti sottoposti a dialisi intermittente cronica è raccomandata una dose di 2-4 grammi al termine della seduta dialitica.

Altri effetti collaterali meno frequenti sono rappresentati da reazioni del sito di infusione (4%), insufficienza cardiaca, ipertensione a causa del sovraccarico di sodio (6%) e aumento dell'alanina aminotransferasi (1%).

INNOVATIVITÀ

La crescente prevalenza dell'antibiotico-resistenza rappresenta attualmente una delle maggiori minacce per la salute globale in cui lo sviluppo di nuovi antibiotici e nuovi approcci terapeutici giocano un ruolo fondamentale nel trattamento delle infezioni causate da batteri con fenotipo di *difficult-to-treat resistance* (DTR). Diverse molecole antibiotiche, spesso di "last resort" o gravate da importante tossicità, si sono dimostrate efficaci in strategie terapeutiche di combinazione per cercare di trattare e ridurre la mortalità di queste gravi infezioni. Benchè alcune combinazioni tra beta-lattamici ed inibitori delle beta-lattamasi (BLIC) siano state introdotte nella pratica clinica per il trattamento delle infezioni da batteri Gram-negativi multiresistenti, persiste la necessità di opzioni terapeutiche alternative da impiegare nei soggetti con anamnesi di allergia a beta-lattamici o nei confronti di ceppi con fenotipo DTR.

Fosfomicina è oggetto di rinnovato interesse nella formulazione endovenosa per la sua attività *in vitro* e *in vivo* nei confronti di ceppi DTR. Fosfomicina disodica, come confermato da numerosi studi clinici, rappresenta un ottimo partner da associare ai nuovi BLIC. Resta inoltre parte dell'armamentario terapeutico verso MRSA e verso *Enterococcus* spp resistente a vancomicina (VRE).

RISCHIO DI INSORGENZA DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Numerosi studi mostrano che i meccanismi determinanti la resistenza acquisita a fosfomicina si verificano più rapidamente *in vitro* che *in vivo*. I principali meccanismi di resistenza comprendono:

- mancanza dei sistemi di trasporto come nel caso dei batteri intrinsecamente resistenti;

- mutazioni dei sistemi di trasporto GlpT e UhpT che determinano ridotta permeabilità della cellula batterica;
- mutazioni del bersaglio MurA, enzima coinvolto nelle fasi precoci di sintesi della parete batterica;
- modifica o inattivazione diretta mediata da metalloenzimi (enzimi Fos comprendenti FosA, FosB e FosX) con meccanismo plasmide o trasposone-mediato.

Non sono state tuttavia stabilite le ripercussioni cliniche della presenza di meccanismi di resistenza che, in alcuni casi correla con la riduzione della *fitness* batterica, in altri con riduzione della virulenza.

La minor *fitness* batterica, l'assenza di stabilità e la più bassa probabilità di selezione in ambiente acido (es. nelle urine) potrebbero spiegare la scarsa ripercussione *in vivo* delle resistenze osservate *in vitro*.

In una recente metanalisi il rischio di selezione di resistenze in corso di utilizzo di fosfomicina in monoterapia per diverse infezioni e per diversi patogeni è stato stimato del 3.4% con frequenza maggiore per patogeni come *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., fino al 20% per *P. aeruginosa*.

REGOLE E VINCOLI ALL'UTILIZZO

Fosfomicina in formulazione endovenosa può essere prescritta con Ricetta OSP - medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile.

Per approfondire

- Camarlinghi *et al.*, “Discrepancies in fosfomicin susceptibility testing of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various commercial methods” *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 93, no. 1, pp. 74–76, 2019, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.014.
- Grabein *et al.*, “Intravenous fosfomicin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 23, no. 6, pp. 363–372, 2017, doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005.
- Kaye *et al.*, “Fosfomicin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial” *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 27;69(12):2045-2056. doi: 10.1093/cid/ciz181. PMID: 30861061; PMCID: PMC6880332.
- Putensen *et al.*, “Current clinical use of intravenous fosfomicin in ICU patients in two European countries,” *Infection*, vol. 47, no. 5, pp. 827–836, 2019, doi: 10.1007/s15010-019-01323-4.



CAPITOLO 9

NOVITÀ CONTRO LE INFEZIONI FUNGINE INVASIVE: ISAVUCONAZOLO

9. NOVITÀ CONTRO LE INFEZIONI FUNGINE INVASIVE: ISAVUCONAZOLO

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

Isavuconazolo è un farmaco antifungino appartenente alla famiglia degli azoli. Può essere somministrato tramite infusione endovenosa oppure per via orale sotto forma del profarmaco idrosolubile isavuconazonio solfato, che viene rapidamente trasformato dalle esterasi sieriche nel metabolita attivo isavuconazolo. Ogni flacone contiene 372.6 mg di isavuconazonio solfato, corrispondenti alla dose di 200 mg di isavuconazolo. Ciascuna capsula rigida invece contiene 186 mg di isavuconazonio solfato, corrispondenti a 100 mg di metabolita attivo

Dopo l'assunzione orale (con o senza cibo) e la trasformazione nella sua forma attiva, raggiunge la sua massima concentrazione plasmatica in circa 2-3 ore ed è dotato di un'elevata biodisponibilità di circa il 98%.

Isavuconazolo ha un'emivita media prolungata di 130h, che ne consente la singola somministrazione giornaliera come dose di mantenimento, e penetra ampiamente in tutti i tessuti con un volume di distribuzione di 450L allo steady state. Si lega per la quasi totalità alle proteine plasmatiche (99%), principalmente albumina, e viene metabolizzato principalmente dai citocromi CYP3A4, CYP3A5, e successivamente dall'enzima uridina difosfatoglucuronosiltransferasi (UGT).

Meno dell'1% della sostanza immodificata è escreta a livello urinario, mentre circa il 33% è eliminato con le feci.

Considerando lo schema terapeutico è necessaria la somministrazione di una dose carico per le prime 48h, seguita da una dose di mantenimento a cadenza giornaliera come di seguito riportato:

- dose di carico - 200 mg ev/per os ogni 8 h per le prime 6 dosi (48 h);
- dose di mantenimento - 200 mg ev/per os ogni 24h.

L'aggiustamento posologico non è indicato in caso di insufficienza renale anche grave oppure epatica lieve - moderata nelle classi Child Pugh A e B.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Isavuconazolo è indicato come farmaco per il trattamento dell'aspergillosi invasiva. Il trial SECURE, uno studio di fase 3 randomizzato in doppio cieco, ne ha dimostrato la non-inferiorità nei confronti di voriconazolo per il trattamento di malattia fungina

invasiva causata da *Aspergillus spp.* o da altri funghi filamentosi. Cinquecentoventisette pazienti sono stati randomizzati in due bracci, il primo ricevente isavuconazolo, il secondo voriconazolo. La mortalità per tutte le cause al giorno 42 per la popolazione ITT (Intention To Treat) è risultata il 19% con isavuconazolo (48 pazienti) e il 20% con voriconazolo (52 pazienti). Nel complesso, gli eventi avversi sono stati riportati in misura inferiore nei pazienti ricevanti isavuconazolo (109 [42%] vs 155 [60%], $p < 0.001$), in particolare questi hanno mostrato una più bassa frequenza di disturbi epatobiliari (23 [9%] vs 42 [16%]; $p = 0.016$), oculari (39 [15%] vs 69 [27%]; $p = 0.002$) e di cute e tessuti molli (86 [33%] vs 110 [42%]; $p = 0.037$), mentre la frequenza di disturbi gastrointestinali è risultata simile per entrambi i gruppi. Isavuconazolo può pertanto essere considerato come valido regime alternativo a voriconazolo per il trattamento dell'aspergillosi invasiva, come raccomandato anche dalle linee guida IDSA (Infectious Diseases Society of America) del 2016, soprattutto nei pazienti che sperimentano effetti avversi durante terapia con voriconazolo. ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) sottolinea inoltre l'importanza del ruolo di isavuconazolo nelle infezioni invasive da *Aspergillus spp.* che presentano MIC (Minimum Inhibitory Concentration) elevate per amfotericina B.

Un'altra condizione nella quale trova indicazione isavuconazolo è la mucormicosi nei pazienti per cui il trattamento con amfotericina B non risulta appropriato. Lo studio non controllato in aperto VITAL ha valutato l'efficacia di isavuconazolo, arruolando 37 pazienti con mucormicosi afferenti a 34 diversi centri. I risultati sono stati poi confrontati con un gruppo di controllo ricevente amfotericina B. La mortalità per tutte le cause al giorno 42 è risultata simile tra casi e controlli (33% vs 39%), così come la probabilità di sopravvivenza al giorno 84 (57% vs 50%). Questo studio, anche se basato sui dati di un piccolo numero di pazienti, rende isavuconazolo un buon candidato sia come terapia di prima scelta per i pazienti con mucormicosi, sia come terapia di salvataggio o nei pazienti con alterata funzionalità renale.

I pazienti ematologici rappresentano una categoria particolarmente esposta alle infezioni fungine invasive. Lo studio di real-life experience di Cattaneo et al. ha mostrato come isavuconazolo rappresenti un valido regime per il trattamento di questi pazienti, soprattutto considerando le sue minori, seppur presenti, interazioni farmacologiche, rispetto a voriconazolo, con farmaci substrati o induttori di CYP3A. Esso si è dimostrato efficace anche quando utilizzato come seconda linea in seguito al fallimento di terapia con un altro agente antifungino, in modo simile nei pazienti precedentemente esposti ad amfotericina B e in quelli esposti a voriconazolo, sia come monoterapia, sia in associazione ad altri antifungini.

Isavuconazolo non è attualmente approvato per la profilassi nei pazienti a rischio, né per il trattamento di altre infezioni fungine. L'utilizzo di isavuconazolo nella profilassi dei pazienti immunodepressi ad alto rischio di infezioni fungine è ancora dibattuto. Un

piccolo studio di fase 2 (NCT00413439) ha dimostrato la tollerabilità e la sicurezza di isavuconazolo nell'utilizzo come profilassi antifungina di pazienti neutropenici con leucemia mieloide acuta. Questi dati sono stati confermati anche in un più recente trial di fase 2 (NCT03019939) per pazienti ematologici sottoposti a chemioterapia di induzione della remissione di leucemia mieloide acuta o sindrome mielodisplastica. In modo simile, uno studio retrospettivo di Palash et al. ha mostrato l'efficacia di isavuconazolo come terapia di profilassi nei pazienti trapiantati di polmone.

Non è ancora ben definito il ruolo di isavuconazolo nelle altre infezioni fungine, studi in vitro e su modelli animali hanno dimostrato una buona attività di isavuconazolo nei confronti di *Candida spp.*, anche per quanto concerne la sua penetrazione nel sistema nervoso centrale. Il trial ACTIVE, uno studio randomizzato in doppio cieco, ha confrontato isavuconazolo con caspofungina, dimostrandone la non inferiorità nel trattamento di pazienti con candidemia o candidosi invasiva. Un altro trial di fase 2 ne ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza, comparandolo con voriconazolo per il trattamento della candidosi esofagea non complicata. Isavuconazolo rappresenta dunque un'alternativa promettente anche per il trattamento delle infezioni da *Candida spp.*, sebbene siano necessari ulteriori trial clinici a supporto di questo suo utilizzo.

COME FUNZIONA

Isavuconazolo agisce inibendo l'enzima citocromo P450-dipendente lanosterolo 14 α -demetilasi (CYP51) coinvolto nella trasformazione del lanosterolo in ergosterolo. Tale inibizione contrasta quindi la sintesi dell'ergosterolo, un lipide fondamentale nella costituzione della membrana cellulare fungina. Le alterazioni strutturali conseguenti all'alterazione della sintesi dell'ergosterolo conducono alla morte cellulare.

Isavuconazolo esercita un'attività fungicida contro numerose specie di lieviti e muffe clinicamente significative come *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus neoformans* e varie specie di *Mucorales* quali *Rhizopus spp.*, *Lichtheimia spp.*, *Mucor spp.*.

Sebbene isavuconazolo abbia mostrato una minore incidenza di interazioni farmacologiche rispetto a voriconazolo, è possibile che queste ultime si verifichino in presenza di substrati, induttori o inibitori del CYP3A4/A5, CYP2C9, CYP2D6, glicoproteina-P. La co-somministrazione con molecole che agiscono da inibitori di tali citocromi provoca un aumento dei livelli plasmatici di isavuconazolo, al contrario le sostanze che operano da induttori possono diminuirne le concentrazioni plasmatiche.

Tra i principali induttori del CYP3A4/A5 troviamo anticonvulsivanti quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, antibiotici come rifampicina e rifabutina, antiretrovirali come efavirenz, etravirina e ritonavir, preparati erboristici come l'erba di San Giovanni. Tra gli inibitori assumono una particolare rilevanza alcuni inibitori

della proteasi di HIV e la nafcillina, mentre tra i substrati rivestono un ruolo importante alcuni immunosoppressori come ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, prednisone ed ipolipemizzanti come le statine. Quelle precedentemente citate sono solo alcune delle molecole che mostrano interazioni con isavuconazolo.

Considerando i possibili effetti avversi (AE) che possono insorgere in corso di terapia con isavuconazolo, i più comuni sono disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea addominalgia), incremento degli indici di citolisi epatica, cefalea, insufficienza renale, dispnea, iperkaliemia, rash cutaneo e prurito.

Tra gli AE meno comuni possono verificarsi alterazioni ematologiche quali, anemia, trombocitopenia e leucopenia che talvolta risultano associate configurando un quadro di pancitopenia. Particolare menzione meritano anche le alterazioni cardiovascolari quali l'insorgenza di aritmie come fibrillazione o flutter atriale, tachicardie sopraventricolari, extrasistoli ventricolari e sopraventricolari. A differenza di altri tipi di azoli, in corso di terapia con isavuconazolo, può inoltre verificarsi un accorciamento del QTc (corrected QT interval) che merita monitoraggio tramite elettrocardiogrammi periodici. Meno frequentemente possono verificarsi epatite acuta ed insufficienza epatica, disturbi neurologici come encefalopatia, delirio, convulsioni, stupor, allucinazioni visive, neuropatia ottica. Raramente è segnalata l'insorgenza di broncospasmo, ipotensione, edemi periferici.

INNOVATIVITÀ

Il primo aspetto che rende isavuconazolo particolarmente interessante è la sua elevata biodisponibilità orale (98%), che ne rende possibile anche l'assunzione per os. Questa caratteristica, insieme alla sua elevata emivita, che ne consente la monosomministrazione giornaliera come dose di mantenimento, lo rende un farmaco particolarmente utile per quei pazienti che necessitano di un trattamento prolungato, eventualmente anche a domicilio.

Inoltre, le sue caratteristiche lo rendono in grado di diffondersi bene praticamente in ogni distretto corporeo, tra cui anche reni, fegato, polmone, osso e sistema nervoso centrale, raggiungendo ottime concentrazioni tissutali

Le interazioni farmacologiche di isavuconazolo sono minori rispetto ad alcuni altri azoli. Isavuconazolo gode inoltre di una migliore tollerabilità: in particolare, rispetto a voriconazolo, sono stati evidenziati minori effetti collaterali per quanto riguarda disturbi epatobiliari, oculari e di cute e tessuti molli. Per di più, né la formulazione per utilizzo endovenoso né quella orale contengono la ciclodestrina (agente solubilizzante utilizzato, ad esempio, nella preparazione di voriconazolo), la quale può accumularsi in caso di insufficienza renale, causando nefrotossicità. Rappresenta dunque una valida alternativa terapeutica per chi sperimenta eventi avversi durante la terapia con un altro antifungino.

Un altro vantaggio di isavuconazolo è l'assenza di necessità di TDM (Therapeutic Drug Monitoring), dovuta alla sua farmacocinetica più lineare e prevedibile, caratteristica che lo distingue dagli altri azoli. Seppur non siano ancora stati definiti i range terapeutici dei livelli plasmatici di isavuconazolo, i livelli raggiunti con il dosaggio standard sembrano garantire efficacia clinica nella maggior parte dei pazienti con aspergilliosi invasiva, in cui la MIC di *Aspergillus spp.* sia inferiore al breakpoint. Sebbene non sia routinariamente raccomandato, potrebbe però essere utile ricorrere al TDM per quei pazienti che non rispondono al trattamento con isavuconazolo, che presentano eventi avversi correlati alla terapia, interazioni farmacologiche o nel caso in cui il farmaco venga utilizzato per il trattamento di patogeni con MIC elevate o per infezioni del sistema nervoso centrale.

RISCHIO DI INSORGENZA DI ANTIMICROBICO-RESISTENZA

Considerando *Aspergillus*, sono state osservate mutazioni nel promotore del gene del CYP51A che provocano alterazioni all'enzima target e conferiscono cross-resistenza con altri tipi di azoli.

Gli appartenenti al genere *Mucorales* mostrano gradi di sensibilità piuttosto variabili per cui l'identificazione di specie e l'esecuzione del saggio di sensibilità in vitro risultano importanti prima di intraprendere terapia con tale farmaco.

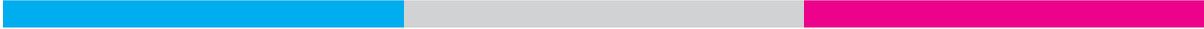
Tra le varie specie di *Candida* esistono alcuni meccanismi di resistenza comuni tra fluconazolo ed isavuconazolo che possono manifestarsi dopo una ripetuta e prolungata esposizione ad azoli. La resistenza agli azoli può verificarsi per over-espressione delle pompe di efflusso, mutazioni nel gene che codifica l'enzima target (ERG11) provocando una riduzione dell'affinità di legame con l'antifungino oppure riduzione della permeabilità della membrana cellulare. Tali meccanismi possono verificarsi da soli oppure contemporaneamente in uno stesso ceppo di *Candida spp.*. Rispetto a quanto avviene per altri tipi di azoli, le MIC per isavuconazolo sono interessate in minor misura dall'iper-espressione dei trasportatori MDR1 o FLU, al contrario risentono particolarmente della presenza dei trasportatori ABC CDR1 e CDR2.

REGOLE E VINCOLI ALL'UTILIZZO

Isavuconazolo è un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Centri ospedalieri o medici specialisti in Malattie infettive o in Ematologia).

Per approfondire

- Dolin, R., & Blaser, M. J. (2020). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (IX edizione). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Maertens JA et al., Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2015.
- Marty FM et al., Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 16: 828-837.
- RCP Isavuconazolo Cresemba®.



www.ars.toscana.it