

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia  
Dipartimento di Scienze della Vita

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Farmacia

INTEGRAZIONE DEL FARMACISTA CLINICO IN UN PROGRAMMA DI  
TERAPIA ANTIMICROBICA PARENTERALE AMBULATORIALE  
TERRITORIALE (OPAT) A GARANZIA DELLE CURE, SICUREZZA E  
SOSTENIBILITÀ DEL SSN

*Relatore*

Prof.ssa Maria Angela VANDELLI

*Correlatore*

Dott.ssa Elena SORA

*Tesi sperimentale*  
*di Laurea Magistrale in Farmacia:*  
Flavia MANFREDI

Anno Accademico  
2025-2026

# ABSTRACT

PARTE PRIMA: INTRODUZIONE	1
CAPITOLO I: ASPETTI GENERALI ED EPIDEMIOLOGICI DELL'ANTIMICROBICO RESISTENZA	1
1.1. ANTIMICROBICO RESISTENZA: INTRODUZIONE E DEFINIZIONE	1
1.2. MECCANISMI DI RESISTENZA	3
1.3. RESISTENZA ACQUISITA: MECCANISMI MOLECOLARI	4
1.3.1 Alterazione della permeabilità	6
1.3.2 Sovraespressione delle pompe di efflusso	6
1.3.3 Alterazione del target	7
1.3.4 Inattivazione o alterazione dell'antibiotico	7
1.4. PRINCIPALI CLASSI DI ANTIBIOTICI, RELATIVI MECCANISMI D'AZIONE E DI RESISTENZA	8
1.4.1. Inibizione del metabolismo cellulare	9
1.4.2. Inibizione della sintesi della parete cellulare	10
1.4.3. Interazioni con la membrana citoplasmatica	11
1.4.4. Inibizione della sintesi proteica	12
1.4.5. Inibizione della trascrizione e replicazione di acidi nucleici	13
1.5. PROFILO EPIDEMIOLOGICO E DI CONSUMO	14
1.5.1. Dati globali	14
1.5.2. Dati europei	19

1.5.3. Dati italiani	25
1.5.4. Dati regionali (Emilia -Romagna)	29
<b>CAPITOLO II: STRATEGIE DI CONTRASTO ALL'AMR</b>	<b>33</b>
2.1. STRATEGIE GLOBALI (OMS)	33
2.1.1. Piano Globale di Contrasto all'AMR	34
2.1.2 Essential Medicines List e Classificazione AWARE	36
2.1.3. Osservatorio GLASS	37
2.2. STRATEGIE EUROPEE (Commissione Europea ed ECDC)	39
2.2.1. Piano Europeo di Contrasto all'AMR	40
2.2.2. JAMRAI	41
2.2.3. Ruolo dell'ECDC e reti di sorveglianza	43
2.3. STRATEGIE NAZIONALI	43
2.3.1. Piano Nazionale di Contrasto all'AMR (PNCAR)	44
2.3.2. Registri AIFA e il fondo per antibiotici <i>Reserve</i>	48
2.4. STRATEGIA REGIONALE (EMILIA-ROMAGNA)	49
2.4.1. Piano Regionale di Contrasto all'AMR	49
2.4.2. protocolli regionali per la gestione delle infezioni e altri strumenti utili al fine dell'appropriatezza prescrittiva	50

2.5. STRATEGIA LOCALE: STEWARDSHIP ANTIMICROBICA (DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE DI GESTIONE INTEGRATA DEL RISCHIO INFETTIVO)	51
--	----

### CAPITOLO III: OPAT (OUTPATIENT PARENTERAL ANTIMICROBIAL THERAPY) 54

3.1. DEFINIZIONE E ORIGINI DEL MODELLO OPAT	54
---	----

3.2. ORGANIZZAZIONE, ATTORI E MODALITA' OPERATIVE	55
---	----

3.2.1. Trattamento domiciliare	56
--------------------------------	----

3.2.2. Trattamento ambulatoriale	57
----------------------------------	----

3.3. VANTAGGI CLINICI, ECONOMICI E DI QUALITÀ DELLA VITA	57
---	----

3.4. DISPOSITIVI MEDICI E FARMACI IMPIEGABILI	59
---	----

3.5. DIFFICOLTA' RISCONTRABILI NEL PERCORSO OPAT	61
--	----

3.6. RUOLO DEL FARMACISTA NEL PERCORSO OPAT	62
---	----

## PARTE SECONDA: SCOPO DELLA TESI

CAPITOLO IV: RAZIONALE E RUOLO DEL FARMACISTA CLINICO ALL'INTERNO DI UN TEAM MULTIDISCIPLINARE OPAT PRESSO L'AZIENDA AUSL DI BOLOGNA	64
---	----

4.1. INTRODUZIONE E CONTESTO	64
4.2. OBIETTIVO DEL PROGETTO DI STUDIO	65
<b>PARTE TERZA: PARTE SPERIMENTALE</b>	
<b>CAPITOLO V: ANALISI OSSERVAZIONALE SULL'INTEGRAZIONE DEL FARMACISTA CLINICO NEL TEAM MULTIPROFESSIONALE DEL PERCORSO OPAT</b>	
5.1. MATERIALI E METODI	66
<b>PARTE QUARTA: RISULTATI E DISCUSSIONE</b>	
<b>CAPITOLO VI: ANALISI E INTERPRETAZIONE DEI DATI</b>	
6.1 RISULTATI DELLA FASE PRE-INTEGRAZIONE	72
6.2 RISULTATI DELLA FASE POST-INTEGRAZIONE	75
6.3 DISCUSSIONE	79
<b>PARTE QUINTA: CONCLUSIONI</b>	
<b>CAPITOLO 7: CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE</b>	
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	86
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	95
<b>LASCIAMI UNA DEDICA</b>	97

## ABSTRACT

*Background.* L'Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) consente la gestione territoriale di infezioni che richiedono terapie antibiotiche endovenose prolungate, riducendo il ricorso al ricovero ospedaliero. In questo contesto, l'integrazione del farmacista clinico all'interno dei team OPAT può contribuire in modo significativo al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, della sicurezza farmacoterapeutica e dell'efficienza complessiva del percorso.

*Metodi.* È stato condotto uno studio osservazionale di tipo pre-post interventistico per valutare l'impatto dell'integrazione del farmacista clinico in un percorso OPAT territoriale. Sono stati confrontati due periodi di otto mesi ciascuno: un periodo pre-intervento (aprile–novembre 2024) e un periodo post-intervento (aprile–novembre 2025). Gli indicatori analizzati includevano il numero di pazienti trattati, i giorni complessivi di terapia in OPAT, la distribuzione dei setting assistenziali (ADI e CdC), l'utilizzo degli antibiotici secondo la classificazione WHO AWaRe e la stima del risparmio economico associato alle giornate di degenza evitate.

*Risultati.* Nel periodo post-intervento si è osservato un aumento dei pazienti trattati da 10 a 32 e dei giorni complessivi di terapia da 108 a 717. È emerso un maggiore coinvolgimento delle Case della Comunità (238 vs 5 giorni di terapia) e una modifica del profilo prescrittivo, con l'introduzione significativa di antibiotici *Reserve* (312 giorni di terapia). Il farmacista clinico ha contribuito alla gestione sicura di tali terapie attraverso la definizione di protocolli operativi e la validazione della stabilità dei farmaci. Il risparmio economico stimato è aumentato da 48.600 € a 322.650 €.

*Conclusioni.* L'integrazione del farmacista clinico in un percorso OPAT risulta associata a un aumento significativo delle giornate di degenza risparmiate, a un utilizzo più appropriato e sicuro degli antibiotici di classe *Reserve* e a una riduzione significativa dell'impiego delle risorse ospedaliere. Questi risultati confermano il farmacista clinico come figura essenziale nei programmi OPAT, in linea con gli obiettivi delle strategie di contrasto all'antimicrobico-resistenza e di sostenibilità del sistema sanitario.



# PARTE PRIMA: INTRODUZIONE

## CAPITOLO 1: ASPETTI GENERALI ED EPIDEMIOLOGICI

### 1.1. ANTIMICROBICO-RESISTENZA: INTRODUZIONE E DEFINIZIONE

Per antimicrobico resistenza (AMR) si intende il fenomeno per cui i microrganismi - come batteri, funghi, virus e parassiti - acquisiscono la capacità di resistere a un farmaco antimicrobico, al quale erano originariamente sensibili (Salam et al., 2023). Quando questi farmaci diventano meno efficaci o addirittura inefficaci, persino le infezioni meno complicate da trattare possono rappresentare una vera e propria sfida. La componente più studiata e contemporaneamente più problematica della resistenza antimicrobica (AMR) è rappresentata dalla resistenza agli antibiotici, la quale rappresenta una crescente minaccia per la salute pubblica globale.

Secondo l'ultimo *Global burden of bacterial antimicrobial* pubblicato dalla rivista Lancet (Naghavi et al., 2024) le tendenze nella mortalità per resistenza antimicrobica negli ultimi 31 anni sono variate in modo sostanziale in base all'età e all'area geografica, identificando l'AMR come una delle principali cause di morte a livello mondiale, con i tassi di mortalità più elevati nei contesti a risorse limitate. Dal 1990 al 2021, i decessi per AMR sono diminuiti di oltre il 50% tra i bambini di età inferiore ai 5 anni, ma sono aumentati di oltre l'80 % tra gli adulti di età pari o superiore ai 70 anni. Nel 2021, sono stati stimati 4,71 milioni (95% UI 4,23-5,19) di decessi associati alla resistenza antimicrobica batterica, inclusi 1,14 milioni (1,00-1,28) di decessi attribuibili alla resistenza antimicrobica batterica. La review stima che, in mancanza di interventi efficaci, nel 2050 potrebbero verificarsi a livello globale circa 1,91 milioni (1,56-2,26) di decessi attribuibili all'AMR e 8,22 milioni (6,85-9,65) di decessi associati all'AMR.

Oltre all'elevato impatto in termini di mortalità, l'antimicrobico resistenza contribuisce negativamente anche all'impatto economico, determinando un peggioramento degli esiti clinici, un incremento della durata di giorni di degenza ospedaliera e quindi un aumento della spesa sanitaria. È stato infatti stimato che nel solo 2023, in EU/EEA, il costo associato all'AMR è stato di circa 11.7 miliardi di euro,

di questi il 56% è dovuto a spese sanitarie aggiuntive (~6,6 miliardi EUR), il restante 44% deriva da perdite di produttività e partecipazione lavorativa. L'onere economico delle spese sanitarie attribuibili alle infezioni resistenti è caratterizzato da importanti differenze tra i Paesi. In Europa si stima che l'importo maggiore di risorse finanziarie pro capite ogni anno fino al 2050 sarà speso dall'Italia e dal Lussemburgo tra i Paesi dell'UE/SEE e dalla Svizzera e dagli Stati Uniti tra i Paesi OCSE non membri dell'UE/SEE. Il trattamento delle infezioni da germi multi-resistenti determina nei paesi del G7 ogni anno una spesa straordinaria di circa 7 milioni di giorni di degenza ospedaliera in più rispetto al trattamento delle infezioni non resistenti. Di circa 1.3 milioni di tali giorni di degenza aggiuntivi è responsabile l'Italia. (OECD, 2023)

Il fenomeno dell'antimicrobico resistenza (AMR) origina da molteplici fattori interconnessi tra salute umana, animale e ambientale, come over use degli antibiotici sia in ambito umano che animale, la presenza di residui nell'ambiente, la scarsa igiene e controllo delle infezioni, il livello socio economico, mancanza di nuove molecole antibiotiche. Suddetti fattori sono illustrati nella tabella sottostante.

<b>Salute umana</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso eccessivo e inappropriato di antibiotici negli ospedali e nelle comunità;</li> <li>- Automedicazione senza controllo medico;</li> <li>- Uso di dosi sbagliate o durata errata del trattamento;</li> <li>- Diffusione di batteri resistenti tra persone (es. contatto diretto, superfici contaminate, viaggi internazionali);</li> <li>- Infezioni ospedaliere resistenti.</li> </ul>
<b>Salute animale</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impiego di antibiotici come promotori di crescita o per prevenzione in animali;</li> <li>- Contaminazione ambientale da antibiotici residui;</li> <li>- Batteri resistenti presenti negli animali possono essere trasmessi agli umani tramite carne contaminata o contatto diretto.</li> </ul>
<b>Ambiente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibiotici e batteri resistenti rilasciati in suolo e acque da scarti umani, agricoli e zootecnici;</li> <li>- Contaminazione di acque potabili, terreni, e alimenti con batteri resistenti o geni di resistenza;</li> <li>- Scambio di geni di resistenza tra batteri ambientali e patogeni umani o animali</li> </ul>

Il fenomeno dell'antimicrobica resistenza (AMR) può originarsi da molteplici fattori interconnessi che contribuiscono a selezionare e a promuovere la diffusione di microrganismi resistenti. Tra i principali determinanti si evidenziano l'abuso e il misuso degli antibiotici da parte dei pazienti, conseguentemente all'automedicazione o all'impiego di farmaci senza supervisione medica. A ciò si aggiunge l'eventuale prescrizione inappropriata da parte dei professionisti sanitari, in particolare nel trattamento di patologie di origine virale per le quali gli antibiotici risultano inefficaci, e l'utilizzo sistematico di antibiotici in ambito agricolo e zootecnico, finalizzato sia alla profilassi che alla promozione della crescita negli animali da allevamento. Infine ritroviamo le carenze igienico-sanitarie, le quali favoriscono la trasmissione interumana di microrganismi resistenti che contribuiscono in modo sostanziale alla diffusione delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) (Salam et al., 2023).

Alla luce del continuo aumento della diffusione dei ceppi batterici multi resistenti, risulta imprescindibile l'adozione di programmi di *Antimicrobial Stewardship* sia a livello ospedaliero, che a livello territoriale, finalizzate a razionalizzare l'utilizzo dei farmaci antibiotici, a promuovere la formazione del personale e a tracciare i consumi dei farmaci prescritti.

## 1.2. MECCANISMI DI RESISTENZA

I meccanismi che sono alla base della resistenza sono due: innato e acquisito.

Il meccanismo innato è dovuto alla presenza di strutture specifiche o di vie metaboliche particolari all'interno del microrganismo che conferiscono protezione nei confronti del farmaco.

Al contrario, la resistenza acquisita si genera a seguito di modificazioni genetiche che fanno sì che il microrganismo acquisisca la capacità di sopravvivenza all'antibiotico.

Tali modificazioni possono originarsi da fenomeni:

- Cromosomici: derivano da mutazioni spontanee che avvengono nel DNA del cromosoma batterico. Queste mutazioni possono interessare geni strutturali o regolatori e portare, ad esempio, alla modifica del sito bersaglio dell'antibiotico, alla diminuzione della permeabilità di membrana, o alla sovraespressione di pompe di efflusso che espellono l'antibiotico dalla cellula. La resistenza cromosomica è

generalmente non trasferibile orizzontalmente, quindi attraverso altri batteri, e si trasmette solo verticalmente, cioè alle cellule figlie.

- Extra-cromosomica: è mediata da elementi genetici mobili, come plasmidi, trasposoni e integroni, capaci di trasmettere uno o più geni responsabili della resistenza, attraverso processi come la coniugazione, la trasformazione o la trasduzione. Tale meccanismo favorisce la rapida diffusione della resistenza, soprattutto negli ambienti ad alta pressione antibiotica, come gli ospedali. (Urban-Chmiel et al., 2022)

### 1.3. RESISTENZA ACQUISITA: MECCANISMI MOLECOLARI

A seguito o della modifica o dell'acquisizione del materiale genetico necessario per assumere resistenza, i microrganismi diventano potenzialmente capaci di adottare meccanismi volti ad eludere l'azione di antibiotici e dunque di sopravvivere all'azione di questi.

Come illustrato nel paragrafo precedente, la resistenza acquisita può originarsi a seguito di mutazioni genetiche spontanee o, ancora più frequentemente, in seguito alla trasmissione di materiale genetico attraverso meccanismi di coniugazione, trasformazione o trasduzione. Prima di analizzare tali meccanismi, è necessario soffermarsi brevemente ad analizzare la struttura degli elementi genetici presenti all'interno della cellula batterica.

I batteri, siano essi Gram positivi o Gram negativi, in quanto cellule procariote presentano liberamente dispersi nel citoplasma due elementi genetici: il DNA cromosomico e gli elementi mobili extra cromosomici.

Il DNA batterico è essenziale alla sopravvivenza e alla replicazione della cellula e, come già evidenziato, non è racchiuso da una membrana nucleare ed è rappresentato da un unico cromosoma, generalmente di forma circolare e composto da una doppia elica di DNA. Gli elementi extra cromosomici mobili, ad esempio i plasmidi, pur non essendo strutture essenziali alla sopravvivenza del batterio, ricoprono un ruolo essenziale nella diffusione dei meccanismi di resistenza.

Ora, dopo aver chiarito la natura e la disposizione del materiale genetico all'interno della cellula batterica, è possibile analizzare i tre meccanismi mediante i quali si espleta il trasferimento del materiale, così da favorire l'insorgenza di resistenza. I meccanismi coinvolti sono la trasformazione, la coniugazione e la trasduzione (figura 1).

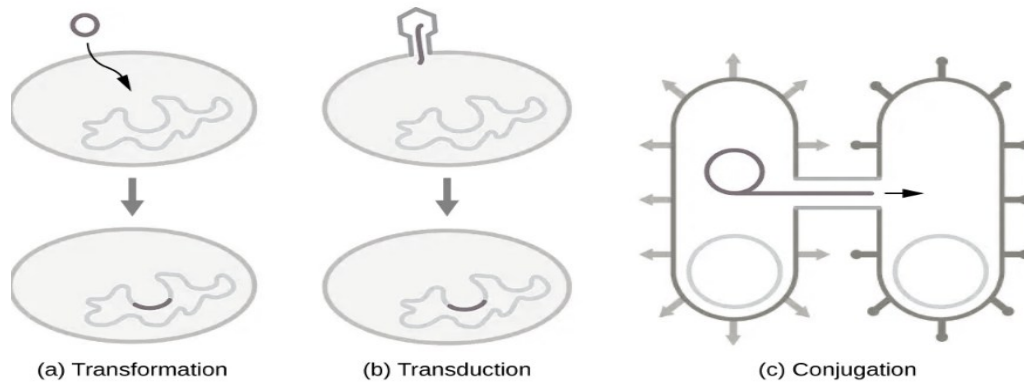


Figura 1: Meccanismi di trasmissione orizzontale nei batteri

a) trasformazione b) trasduzione c) coniugazione (fonte: Parker et al 2016)

La trasformazione è un processo che prevede che un batterio, definito batterio competente, sia in grado di intercettare e acquisire dei frammenti di DNA esogeno derivante dalla lisi di altri batteri e integrarli nel genoma del batterio ricevente tramite ricombinazione omologa.

La coniugazione, invece, prevede il contratto diretto fra due cellule batteriche tramite una struttura, denominata pilo sessuale, che crea un ponte di collegamento necessario al trasferimento di una copia del plasmide.

La trasduzione, infine, è un processo mediato da virus che infettano i batteri, denominati batteriofagi, che agiscono come veri e propri vettori per il plasmide, che quindi trasportano frammenti del genoma batterico da un batterio a un altro. (Parker et al., 2016)

Questi tre meccanismi sono alla base della resistenza di tipo acquisito in quanto, una volta integrati i geni nel genoma del batterio ricevente, questi codificano per le strutture che sono responsabili della resistenza. Tali modalità di resistenza verranno analizzate nei paragrafi successivi.

### 1.3.1 ALTERAZIONE DELLA PERMEABILITA'

Al fine di un'adeguata azione nei confronti dei patogeni è necessario, ma non sufficiente, che gli antibiotici passino attraverso la membrana cellulare batterica. I fenomeni di resistenza infatti possono scaturire anche da alterazioni della struttura della membrana, come ad esempio la perdita di porine o la variazione dei lipidi di membrana, che possono influenzare la capacità di penetrazione nella cellula e contribuire alla comparsa di antimicrobico-resistenza (AMR).

La problematica della permeabilità può derivare non solo dalla trasmissione orizzontale, ma può essere anche originata dalla struttura intrinseca del microrganismo. I batteri Gram-negativi infatti presentano, oltre alla parete di peptidoglicano, un'ulteriore membrana esterna formata da lipopolisaccaridi che conferisce una minore permeabilità alle sostanze e pertanto una maggiore difficoltà di azione da parte dei farmaci. La membrana esterna è caratterizzata dalla presenza di porine, ossia canali proteici che consentono l'ingresso nella cellula di composti ad alto peso molecolare e idrofili. Le modifiche strutturali di questi complessi sono state identificate come importanti fattori di resistenza agli antibiotici, ad esempio la resistenza ai carbapenemi da parte di *Klebsiella pneumoniae*.

Al contrario, i batteri Gram-positivi, essendo privi della membrana esterna di lipopolisaccaridi, risultano essere permeabili e quindi sensibili a diversi antibiotici. Tuttavia, anche in questo caso può originarsi resistenza, a seguito di alterazioni nella composizione dei lipidi di membrana, che causa una variazione della fluidità e dunque della permeabilità.

### 1.3.2. SOVRAESPRESSIONE DELLE POMPE DI EFFLUSSO

Oltre a impedire l'ingresso degli antibiotici, i batteri possono anche espellerli attivamente attraverso le pompe di efflusso. Il meccanismo d'azione delle pompe di efflusso si espleta solo in presenza di una molecola estranea al batterio; difatti quando il batterio entra in contatto con un antibiotico, la pompa cambia la propria conformazione strutturale permettendo così l'espulsione del farmaco dalla cellula. Alla base della resistenza c'è pertanto una sovraespressione di queste pompe, dovuta a sua volta a una mutazione del gene codificante per la proteina che reprime la trascrizione e la traduzione delle componenti proteiche facenti parte del sistema di

espulsione. Per esempio, nel batterio *Neisseria gonorrhoeae*, la proteina MtrR è un repressore trascrizionale che normalmente si lega al promotore dell'operone mtrCDE, inibendo l'espressione della pompa di efflusso. Mutazioni nel gene mtrR compromettono questa funzione repressiva, determinando una sovraespressione della pompa MtrCDE e contribuendo alla resistenza ad antibiotici come penicillina, azitromicina e cefalosporine. (Veal et al., 2002)

### 1.3.3. ALTERAZIONE DEL TARGET

Alcune classi di antibiotici agiscono in modo specifico su un determinato target, generando il blocco di una funzione essenziale alla sopravvivenza del microrganismo. A seguito del blocco del bersaglio, si può verificare la morte o l'arresto della crescita del patogeno. Talvolta, i batteri modificano la forma del bersaglio, rendendo l'antibiotico incapace di legarsi ad esso e risultando dunque inefficace. Un esempio è quello dei chinoloni, il cui meccanismo è quello di inibire le topoisomerasi; in presenza di resistenza si ha una mutazione che provoca il mancato legame dell'antibiotico con l'enzima per motivi sterici. Oltre alla variazione della forma, i microrganismi possono sviluppare resistenza andando a modificare chimicamente il bersaglio. Un esempio di questo fenomeno è la resistenza di alcuni Gram-negativi alla colistina, la quale ha come meccanismo d'azione quello di andarsi a legare al lipopolisaccaride, ovvero una molecola complessa presente sulla superficie dei batteri Gram-negativi e avente una carica negativa. In caso di sviluppo di resistenza, i batteri aggiungono al lipopolisaccaride la fosfoetanolamina o il 4-aminoarabinosio, rendendo la carica netta meno negativa. (Munita & Arias, 2016)

### 1.3.4. INATTIVAZIONE O ALTERAZIONE DELL'ANTIBIOTICO

La resistenza può essere originata dalla modificazione della struttura chimica dell'antibiotico e consiste nella produzione da parte dei batteri di enzimi capaci di inattivare/alterare la struttura dei farmaci. Un esempio emblematico del fenomeno appena descritto è quello che si cela dietro la resistenza alle penicilline, in quanto alcuni batteri risultano essere in grado di produrre  $\beta$ -lattamasi, ovvero enzimi che catalizzano l'idrolisi del legame estereo del nucleo  $\beta$ -lattamico rendendo così l'antibiotico incapace di interagire con il target. Una strategia per far fronte a questo tipo di resistenza è rappresentata dall'utilizzo di antibiotici in concomitanza con gli

inibitori delle  $\beta$ -lattamasi che consentono di proteggerli dalla degradazione, fungendo da inibitori suicidi. Analogamente, gli aminoglicosidi, i macrolidi e il cloramfenicolo vengono inattivati ad opera di enzimi, quali acetiltransferasi, fosfotransferasi e nucleotidiltransferasi, che provocano l'alterazione dei gruppi funzionali necessari al legame con il target, impedendo quindi in questo caso di interagire con il ribosoma e, dunque, di inibire la sintesi proteica. (Darby et al., 2023)

#### 1.4. PRINCIPALI CLASSI DI ANTIBIOTICI, RELATIVI MECCANISMI D'AZIONE E DI RESISTENZA

La scoperta della penicillina da parte di Alexander Fleming nel 1929 rappresentò l'inizio dell'era degli antibiotici. Tuttavia, sin dalle fasi iniziali del suo impiego, emersero i primi casi di resistenza batterica evidenziando fin da subito la problematica di questi farmaci.

Ciò rese necessario la sintesi di nuove classi di antibiotici, capaci di contrastare i patogeni divenuti insensibili alla penicillina. Nei decenni successivi, difatti, vennero sviluppate nuove categorie di farmaci antibiotici, dai  $\beta$ -lattamici modificati alle classi più recenti come oxazolidinoni, allo scopo di far fronte alla crescente minaccia rappresentata dall'antibiotico resistenza. (Abraham & Chain, 1940; Aminov, 2010)

Attualmente, la categoria dei farmaci antibiotici comprende un ampio numero di molecole, rendendo così difficile la scelta del farmaco da prescrivere. Ad oggi, uno dei criteri su cui si basa la prescrizione è il calcolo della potenza dell'agente antimicrobico, il cui parametro principale è rappresentato dalla minima concentrazione inibente, ossia la più bassa concentrazione, espressa in mg/L, capace di inibire in vitro la crescita del microorganismo analizzato. Un ulteriore elemento di valutazione è rappresentato dal profilo farmacologico dell'antibiotico, sia in termini farmacocinetici che farmacodinamici. Sotto il profilo farmacocinetico, è fondamentale che il farmaco venga assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato, in modo tale da consentire l'ottenimento di una concentrazione plasmatica ottimale all'attività terapeutica. dal punto di vista del profilo farmacodinamico, è cruciale valutare il meccanismo d'azione del principio attivo, così da ottimizzare la strategia terapeutica in funzione del microorganismo bersaglio. (Munita & Arias, 2016)

#### 1.4.1. INIBIZIONE DEL METABOLISMO CELLULARE

Scoperti per serendipità a partire da un colorante azoico (prontosil), i sulfamidici, rappresentano la prima classe di antimetaboliti impiegati come agenti antibatterici. La loro attività è dovuta alla capacità di queste molecole di agire come inibitori competitivi reversibili della diidropteroato sintetasi (DHPS), in quanto la loro struttura è molto simile alla struttura del substrato naturale di questo enzima, l'acido para-amminobenzoico (PABA). La DHPS rappresenta l'enzima chiave della biosintesi del tetraidrofolato (THF), trasportatore di unità monocarboniose necessario alla sintesi del DNA. Inibendo questo processo, i sulfamidici provocano un arresto della crescita e della replicazione dei batteri, esercitando un'azione batteriostatica.

I sulfamidici sono la prima classe di antibiotici mai scoperta e sono considerati relativamente sicuri in quanto non interferiscono con la biosintesi del tetraidrofolato nella cellula animale, in cui viene prodotto a partire dall'acido folico derivante dall'alimentazione. Tuttavia, è stata riscontrata tossicità, dovuta ai prodotti tossici derivanti dal metabolismo di queste molecole.

Un'altra molecola ad attività antimetabolita, ma con struttura diversa da quella sulfamidica, è il trimetoprim, una diamminopirimidina che agisce selettivamente sulla diidrofoloreduttasi (DHFR) batterica, altro enzima chiave della biosintesi per il tetraidrofolato. Il trimetoprim viene spesso somministrato in associazione a sulfamidici, in modo tale da ottenere un'azione sinergica. (Patrick & Costantino, 2015) Secondo quanto riportato da Sköld (2000), esistono diversi meccanismi di resistenza ai sulfamidici. Uno dei principali è rappresentato dalla mutazione del gene *folP* che determina la modifica del sito della DHPS: tale alterazione riduce l'affinità per il farmaco ma mantiene invariata l'affinità per il PABA. Un ulteriore meccanismo è rappresentato dalla sovraespressione del gene che codifica per la diidropteroato sintetasi, con conseguente aumento dell'espressione dell'enzima bersaglio, tale da saturare le molecole di antibiotico e dunque ridurne l'efficacia. Infine, alcuni batteri possono acquisire resistenza a seguito della diminuzione della permeabilità o dell'aumento dell'attività delle pompe di efflusso, determinando quindi una riduzione della concentrazione intracellulare del farmaco. (Sköld,2000; Munita & Arias,2016)

## 1.4.2. INIBIZIONE DELLA SINTESI DELLA PARETE CELLULARE: $\beta$ -LATTAMICI

La parete cellulare è una struttura caratteristica delle cellule batteriche, che consente loro la sopravvivenza anche in condizioni sfavorevoli, quali variazioni di pH, temperatura e pressione osmotica. Strutturalmente, essa è costituita da serie parallele di polimeri, costituiti a loro volta da N-acetilglucosammina (NAG) e acido N-acetilmuramico (NAM), al quale sono legate catene polipeptidiche, formate da: L-alanina, acido D-glutammico, L-lisina (a cui è legata una pentaglicina), D-alanina e D-alanina. Nelle fasi terminali della biosintesi della parete cellulare, la transpeptidasi, enzima adeso alla parete cellulare, catalizza la formazione del legame crociato tra le catene polipeptidiche, conferendo rigidità e resistenza alla cellula batterica. La transpeptidasi appartiene alla famiglia delle serina proteasi, enzimi che presentano nel loro sito catalitico un residuo di serina necessario a scindere il legame fra due amminoacidi e formarne di nuovi.

Le penicilline, le cefalosporine e i carbapenemi, le tre famiglie di composti appartenenti alla classe degli antibiotici a struttura  $\beta$ -lattamica, sono in grado di inibire la formazione di legami crociati: agiscono come falso substrato, rimanendo irreversibilmente legata al sito catalitico dell'enzima.

L'efficacia di queste classi di composti può essere compromessa a seguito della comparsa di alcuni meccanismi di resistenza o alla presenza di strutture proprie del batterio. Tra le ragioni che si celano dietro alla resistenza troviamo innanzitutto le barriere fisiche in quanto, come riportato nel paragrafo 1.2.1, i batteri Gram negativi presentano, oltre alla parete cellulare, una membrana esterna lipopolisaccaridica che ostacola il passaggio degli antibiotici  $\beta$ -lattamici. Nonostante ciò, molecole di piccole dimensioni e zwitterioniche possono superare questa barriera grazie alla presenza di canali proteici, quali le porine. (Munita & Arias, 2016)

Un ulteriore meccanismo è rappresentato dalla produzione di elevati livelli di transpeptidasi, che può ridurre l'efficacia dell'antibiotico saturandone l'azione bersaglio. Si può assistere inoltre all'attivazione delle pompe di efflusso, ossia sistemi di trasporto attivo che espellono il farmaco una volta che questo è entrato all'interno della cellula, provocando così il non raggiungimento della concentrazione necessaria all'attività terapeutica. (Darby et al., 2023)

Infine, un ruolo cruciale è quello ricoperto dalle  $\beta$ -Lattamasi, enzimi derivanti da transpeptidasi modificate che, a differenza delle originali non restano adese alla parete batterica ma vengono rilasciate nel periplasma o all'esterno della cellula. Questi enzimi hanno la capacità di intercettare le molecole  $\beta$ -lattamiche e le inattivano prima che queste si avvicinino alla transpeptidasi.

Una delle strategie adottate per far fronte alla resistenza indotta dalle  $\beta$ -lattamasi è rappresentata dalla co-somministrazione di inibitori enzimatici, quali acido clavulanico, sulbactam, tazobactam, in grado di inattivare questi enzimi.

Gli antibiotici a struttura  $\beta$ -lattamica non sono gli unici ad agire sulla sintesi della parete batterica: la D-cicloserina, ad esempio agisce andando ad inibire la L-alanina racemasi, enzima responsabile della racemizzazione di L-alanina in D-alanina, uno step fondamentale per la sintesi della catena peptidica del peptidoglicano.

Un ulteriore esempio è rappresentato dalla vancomicina, un glicopeptide di grandi dimensioni che agisce legandosi, tramite interazioni a idrogeno, all'estremità della catena pentapeptidica, prevenendo l'azione della transglicosidasi e della transpeptidasi, necessarie alla formazione di legami crociati.

Nel tempo, si è osservata la comparsa di resistenza alla vancomicina, in particolare da parte di ceppi di *Staphylococcus aureus* (VRSA) e di enterococchi vancomicino-resistenti (VRE). Tale resistenza è dovuta alla capacità di questi ceppi di produrre acido D-lattico al posto della D-alanina, diminuendo così il numero di legami a idrogeno instaurati e quindi la forza totale del legame, e quindi l'efficacia dell'antibiotico. (Munita & Arias,2016; Urban-Chmiel et al.,2022)

### 1.4.3. INTERAZIONI CON LA MEMBRANA CITOPLASMATICA

Alcuni antibiotici esercitano la loro azione interferendo direttamente con la membrana citoplasmatica, alterandone la permeabilità o compromettendo la funzione di barriera selettiva. Tale alterazione determina la fuoriuscita di componenti intracellulari essenziali, la dissipazione del gradiente elettrochimico e, infine, la morte cellulare.

Tra le molecole dotate di questo meccanismo d'azione ritroviamo la valinomicina, una molecola a struttura ciclica che agisce come trasportatore di ioni potassio, con un movimento dall'interno verso l'esterno della cellula, così da alterare l'equilibrio ionico della cellula.

Di particolare rilevanza clinica è la daptomicina, molecola facente parte della famiglia dei lipopeptidi ciclici. In presenza di ioni calcio, essa si inserisce all'interno della membrana e forma degli aggregati che andranno a costituire un canale ionico. Attraverso suddetto canale fuoriescono degli ioni potassio e altri cationi essenziali, causando una rapida depolarizzazione della membrana che provoca l'arresto di alcune vie biosintetiche necessarie alla sopravvivenza del batterio. (Munita & Arias, 2016, 2015; Darby et al., 2023)

#### 1.4.4. INIBIZIONE DELLA SINTESI PROTEICA

Un'ulteriore classe di agenti antimicrobici è rappresentata dagli inibitori della sintesi proteica, i quali esercitano la loro azione interagendo con i ribosomi batterici e bloccando il processo di traduzione in vari punti.

Il ribosoma batterico è una struttura ribonucleoproteica necessaria alla sintesi proteica. Esso è composto da una subunità minore (30S), preposta al legame con l'mRNA, e una subunità maggiore (70S), che contiene il sito peptidil transferasico, necessario alla formazione dei legami peptidici tra gli amminoacidi.

Essendo il ribosoma batterico strutturalmente differente da quello eucariota (80S), gli antibiotici che hanno questo meccanismo d'azione sono considerati sicuri per l'uomo. Tra questi, gli aminoglicosidi, tra cui annoveriamo la streptomina, esercitano la loro azione legandosi irreversibilmente alla subunità 30S del ribosoma, impedendone la traslocazione lungo l'mRNA. Questo blocco porta alla formazione di proteine aberranti o non funzionali, che causa la morte del microrganismo. Tra i vari meccanismi di resistenza alla streptomina è presente la mutazione dei ribosomi, che quindi saranno legati dal farmaco con minore efficienza.

La seconda classe di antibiotici che ritroviamo è quella delle tetracicline, le più prescritte dopo le penicilline. Le tetracicline agiscono andando a legare alla subunità 30S e impedendo il legame di questa con l'amminoacil-t-RNA, necessario all'allungamento e al rilascio della catena polipeptidica. Come nel caso precedente, la resistenza può manifestarsi a seguito della variazione di struttura del ribosoma, ma anche da un potenziamento del sistema di efflusso.

Tra gli antibiotici che agiscono sulla subunità maggiore (50S) del ribosoma batterico ritroviamo anche il cloramfenicolo, il quale si lega specificamente a tale porzione del

ribosoma, inibendo l'attività del sito peptidil transferasico e impedendo la formazione del legame peptidico tra gli amminoacidi. La resistenza al farmaco è talvolta dovuta all'inattivazione di questo ad opera delle cloramfenicolo acetiltransferasi. (Chopra et al. 2001)

Un ulteriore classe che agisce andando a legarsi alla subunità 50S è rappresentata dai macrolidi, i quali una volta legati a tale subunità hanno la capacità di inibire la traslocazione. Tra i macrolidi più rilevanti utilizzati in terapia ritroviamo l'eritromicina, la claritromicina e l'azitromicina. La resistenza può essere dovuta a molteplici fattori, che vanno dall'aumento dei sistemi di efflusso alla modificazione del target ribosomiale.

Infine, ritroviamo gli ossazolidinoni e le streptogramine. Le streptogramine, tra cui ritroviamo la pristinamicina, miscela costituita da quinupristin, che inibisce la sintesi della catena polipeptidica, e dalfopristin, che inibisce il trasferimento di questa tra i tRNA. Gli ossazolidinoni, infine sono una classe di antibiotici che agiscono a monte della sintesi proteica, legandosi alla subunità 50S e impedendo il legame di questa con la subunità 30S, così da inibire la formazione del complesso 70S. (Munita & Arias, 2016)

#### 1.4.5. INIBIZIONE DELLA TRASCRIZIONE E REPLICAZIONE DEGLI ACIDI NUCLEICI

Tra le diverse classi di antibiotici impiegate nella terapia delle infezioni batteriche sono presenti composti chimici che interferiscono con la sintesi e la funzionalità degli acidi nucleici, compromettendo la replicazione, trascrizione o l'integrità di questi. In questo ambito si inseriscono fluorochinoloni, rifamicine, nitroimidazoli e la nitrofurantoina.

I fluorochinoloni, presentano un spettro d'azione più ampio, includendo anche numerosi batteri Gram-positivi oltre ai Gram-negativi, e inibiscono anche la topoisomerasi IV, coinvolta nella separazione dei cromosomi figli dopo la replicazione. Tra i principali esponenti di questa classe si annoverano la ciprofloxacina e la levofloxacina. L'efficacia terapeutica può essere talvolta compromessa dall'insorgenza di resistenza, dovuta principalmente dall'azione di pompe di efflusso che espellono il farmaco al di fuori della cellula e non consentono così il raggiungimento della concentrazione terapeutica.

Le rifamicine, tra cui ritroviamo la rifampicina e la rifamicina B, è una classe di antibiotici che agisce inibendo la sintesi dell'RNA, legando in maniera non covalente la RNA-polimerasi DNA-dipendente.

Infine, molecole come metronidazolo e nitrofurantoina, risultano attivi in quanto il gruppo nitro che caratterizza entrambi i composti, una volta entrato nella cellula viene ridotto e genera specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) che hanno la capacità di andare a danneggiare il DNA batterico. (Patrick & Costantino, 2015)

## 1.5. PROFILO EPIDEMIOLOGICO E DI CONSUMO

Il fenomeno dell'antimicrobico resistenza rappresenta una delle più gravi minacce per la salute a livello mondiale. Al fine di comprendere appieno la portata di questo fenomeno, risulta fondamentale analizzare il profilo epidemiologico, valutando non solo l'impatto quantitativo in termini di incidenza, mortalità e di morbidità, ma anche qualitativo, permettendo di determinare quali sono i patogeni che presentano maggiori problematiche in termini di resistenza.

L'analisi epidemiologica consente in primo luogo l'analisi della caratterizzazione geografica del fenomeno; in secondo luogo la programmazione dei piani sanitari interventistici comprendenti l'opportuna allocazione delle risorse e l'individuazione delle priorità, a livello globale, nazionale e locale.

Infine, la descrizione epidemiologica consente di effettuare il calcolo dei costi derivanti sia dall'ospedalizzazione e dall'utilizzo degli antibiotici (costi diretti), sia dalla perdita di giorni di lavoro e quindi della produttività (costi indiretti).

Nei paragrafi seguenti verranno esaminati, in ordine decrescente di scala, i profili epidemiologici e di consumo, a partire dal contesto globale fino a quello locale. L'analisi si concentrerà in particolare sui dati relativi alla mortalità, sull'identificazione dei principali patogeni responsabili del fenomeno dell'antibiotico-resistenza e, infine, sulle evidenze riguardanti l'utilizzo degli antibiotici.

### 1.5.1. DATI GLOBALI

L'analisi epidemiologica globale del fenomeno dell'antimicrobico resistenza rappresenta uno strumento di vitale importanza per l'identificazione delle priorità

sanitarie, la programmazione di piani interventistici e l'indirizzamento della ricerca e dello sviluppo di nuove terapie antimicrobiche.

Tra gli studi più rilevanti in questo ambito è presente quello pubblicato da Naghavi et al. (2024), il quale analizza globalmente il fenomeno dell'AMR in termini di impatto complessivo sulla salute dal 1990 al 2021 e fa una proiezione al 2050.

I milioni di dati raccolti provengono da diverse fonti, tra cui aziende farmaceutiche, laboratori diagnostici, strutture sanitarie pubbliche e private e reti globali di sorveglianza e hanno consentito di stimare il numero di decessi attribuiti e associati all'AMR nel periodo in esame.

In tabella 1 sono indicati i dati relativi a decessi attribuibili e associati negli anni 1990, 2019 e 2021, nonché una stima di quelli che saranno i morti nel 2050.

Si sono verificati nel 1990 1.06 milioni di decessi attribuibili all'AMR e 4.78 milioni di decessi associati all'AMR. Nel 2019, il numero di morti è aumentato fino a un totale di, rispettivamente, 1.20 e 4.94 milioni. Nel 2021, al contrario si è assistito a un calo di tali numeri, in particolare i decessi attribuibili sono stati 1.14 milioni e quelli associati sono stati 4.71 milioni. Come precedentemente riportato, lo studio propone una proiezione al 2050 in cui sono stati stimati un numero di morti pari a 1.91 milioni per quelli attribuibili e 8.22 milioni per quelli associati.

	Associated death counts (thousands)				Associated death rates per 100 000				Attributable death counts (thousands)				Attributable death rate per 100 000			
	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050
Global	4780 (4000- 5550)	4940 (4430- 5450)	4710 (4230- 5190)	8220 (6850- 9650)	89.6 (75.0- 104)	63.8 (57.2- 70.4)	59.7 (53.6- 65.7)	87.7 (73.2- 104)	1060 (841- 1270)	1200 (1050- 1350)	1140 (1000- 1280)	1910 (1560- 2260)	19.8 (15.8- 23.9)	15.5 (13.6- 17.4)	14.5 (12.7- 16.2)	20.4 (16.6- 24.2)
Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia	285 (240- 330)	281 (252- 310)	265 (235- 295)	360 (297- 420)	67.8 (57.1- 78.4)	67.1 (60.1- 74.0)	63.4 (56.2- 70.6)	90.5 (76.3- 106)	63.0 (49.5- 76.6)	68.6 (59.2- 78.0)	64.0 (55.2- 72.8)	82.9 (67.1- 98.7)	15.0 (11.8- 18.2)	16.4 (14.1- 18.6)	15.3 (13.2- 17.4)	20.8 (17.0- 24.8)
High-income	477 (385- 568)	579 (513- 644)	553 (489- 618)	883 (674- 1040)	52.5 (42.4- 62.5)	53.3 (47.3- 59.3)	50.7 (44.8- 56.6)	78.1 (59.8- 92.2)	108 (82.9- 133)	131 (115- 146)	125 (110- 140)	192 (146- 225)	11.9 (9.12- 14.7)	12.0 (10.6- 13.5)	11.4 (10.1- 12.8)	17.0 (12.9- 19.9)
Latin America and Caribbean	247 (210- 284)	339 (305- 372)	322 (285- 360)	650 (520- 808)	63.3 (53.8- 72.8)	57.9 (52.2- 63.6)	54.2 (47.9- 60.6)	96.7 (78.0- 119)	55.7 (44.4- 67.0)	82.4 (72.4- 92.5)	78.1 (67.7- 88.6)	148 (117- 185)	14.3 (11.4- 17.2)	14.1 (12.4- 15.8)	13.2 (11.4- 14.9)	22.1 (17.5- 27.2)
North Africa and Middle East	264 (219- 310)	243 (211- 274)	226 (194- 259)	525 (430- 641)	78.0 (64.5- 91.4)	40.0 (34.8- 45.2)	36.3 (31.1- 41.5)	61.4 (49.2- 73.9)	63.0 (49.4- 76.7)	64.7 (54.4- 75.1)	60.2 (50.1- 70.3)	133 (107- 161)	18.6 (14.6- 22.6)	10.7 (8.97- 12.4)	9.66 (8.05- 11.3)	15.5 (12.3- 19.0)
South Asia	1400 (1170- 1630)	1350 (1200- 1500)	1260 (1110- 1420)	2400 (1910- 2980)	128 (107- 149)	74.7 (66.5- 83.0)	68.5 (60.2- 76.8)	114 (91.3- 141)	308 (249- 367)	356 (303- 408)	335 (282- 387)	604 (463- 743)	28.2 (22.8- 33.6)	19.7 (16.8- 22.6)	18.1 (15.3- 21.0)	28.8 (22.5- 35.6)
Southeast Asia, East Asia, and Oceania	1110 (916- 1310)	1140 (995- 1290)	1150 (1010- 1290)	1940 (1580- 2370)	65.8 (54.2- 77.5)	52.8 (46.0- 59.5)	52.7 (46.3- 59.1)	92.0 (75.0- 113)	250 (195- 304)	271 (235- 307)	270 (237- 304)	428 (348- 511)	14.8 (11.5- 18.0)	12.5 (10.9- 14.2)	12.4 (10.8- 13.9)	20.3 (16.4- 24.5)
Sub-Saharan Africa	990 (797- 1180)	1010 (811- 1200)	923 (732- 1110)	1470 (1140- 1860)	202 (162- 241)	93.2 (75.1- 111)	81.5 (64.6- 98.4)	69.3 (53.7- 87.5)	210 (158- 262)	227 (179- 276)	209 (161- 257)	323 (245- 416)	42.8 (32.2- 53.3)	21.0 (16.5- 25.5)	18.5 (14.2- 22.7)	15.3 (11.5- 19.5)

Tabella 1: morti associate e attribuibili all'AMR, nel 1990, 2019, 2021 e 2050. (fonte: Naghavi et al., 2024)

Analizzando il carico globale di mortalità secondo il criterio di raggruppamento per fasce di età, sono stati confrontati i dati relativi ai decessi attribuibili e associati alla resistenza antimicrobica (AMR) negli anni 1990 e 2019. Nel grafico presente in figura

2 è facilmente riscontrabile come nella popolazione pediatrica (sotto i 5 anni) si sia assistito a una riduzione significativa - di oltre il 50% - dei decessi sia attribuibili, da 488 mila a 193 mila, che associati, da 2.29 milioni a 840 mila, indice di un miglioramento delle infezioni in tale ambito. Diversamente si osserva invece per la popolazione adulta/anziana, per la quale si è assistito a un marcato aumento - di oltre l'80% - dei decessi, soprattutto per quanto riguarda gli over 70, per i quali l'AMR rappresenta oggi una minaccia crescente, favorita da comorbidità e ospedalizzazioni frequenti.

Lo studio propone inoltre una stima del carico globale dell'AMR, espresso in DALYs (Disability-Adjusted Life Years), un indicatore che consente di calcolare, oltre alla mortalità, gli anni vissuti con disabilità.

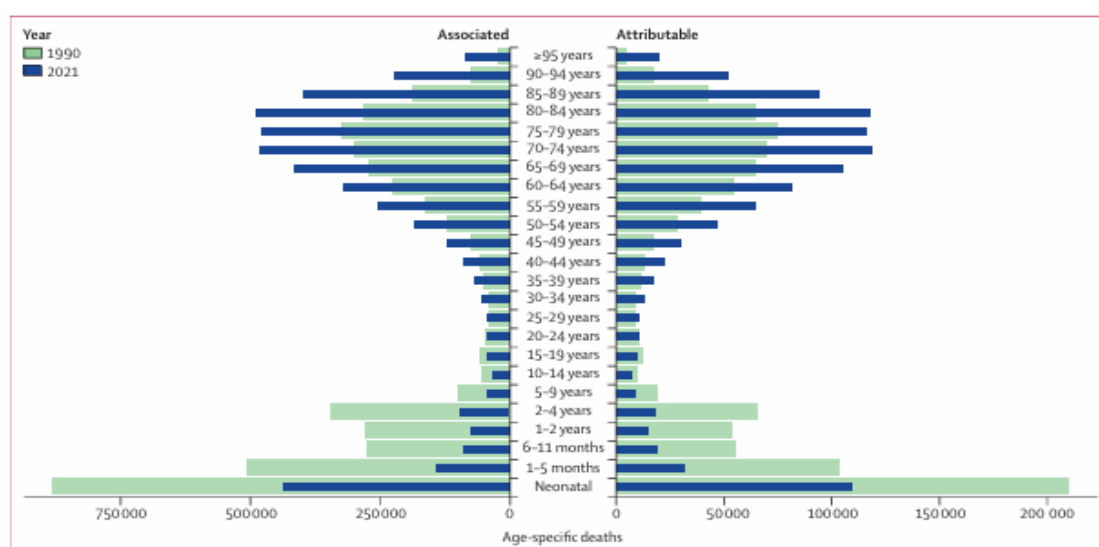


Figura 2 : morti attribuibili e associate all'AMR tra il 1990 e il 2021, illustrate per fasce di età. (fonte: Naghavi et al., 2024)

In tabella 2 sono riportate le stime dei DALYs associati e attribuibili all'AMR negli anni '90, 2019, 2021 e, come nel caso precedente, anche una stima al 2050.

A livello globale, sia per i DALYs associati che per quelli attribuibili, si è assistito a un calo dal 1990 al 2021, in particolare si è passati da 5.270 a 2.250 DALYs associati ogni 1.000 abitanti (calo di 3.020 DALYs ogni 1.000 abitanti) e da 1.140 a 539 DALYs attribuibili ogni 1.000 abitanti (calo di 601 DALYs ogni 1.000 abitanti).

Il burden globale dell'AMR, espresso in DALYs, non è distribuito in modo uniforme: lo studio evidenzia un impatto significativamente più elevato nel Sud Asia e nell'Africa sub-sahariana, dove le infezioni resistenti contribuiscono in modo

sostanziale alla perdita di salute e qualità della vita, soprattutto a causa di sistemi sanitari fragili e un accesso limitato a trattamenti adeguati.

	Associated DALY counts (thousands)				Associated DALY rates per 100 000				Attributable DALY counts (thousands)				Attributable DALY rates per 100 000			
	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050	1990	2019	2021	2050
Global	281 000 (232 000- 331 000)	196 000 (170 000- 221 000)	178 000 (154 000- 202 000)	201 000 (165 000- 245 000)	5270 (4350- 6200)	2530 (2190- 2860)	2250 (1950- 2550)	2140 (1750- 2630)	60900 (47700- 74100)	46 800 (39 800- 53 700)	42 600 (36 100- 49 000)	46 500 (37 700- 57 300)	1140 (895- 1390)	604 (514- 693)	539 (458- 621)	496 (399- 613)
Central Europe, Eastern Europe, and Central Asia	10500 (8770- 12100)	7840 (7010- 8670)	7190 (6380- 8000)	7310 (6010- 8680)	2480 (2080- 2880)	1870 (1670- 2070)	1720 (1530- 1920)	1840 (1530- 2180)	2310 (1790- 2840)	1940 (1650- 2230)	1760 (1500- 2030)	1700 (1380- 2060)	550 (426- 674)	464 (394- 533)	422 (359- 485)	428 (348- 516)
High-income	11 100 (9090- 13100)	11 700 (10 700- 12 700)	11 200 (10 200- 12 200)	12 800 (10 500- 14 600)	1220 (1000- 1450)	1080 (988- 1170)	1030 (937- 1120)	1130 (931- 1290)	2560 (1970- 3140)	2700 (2450- 2960)	2590 (2340- 2830)	2810 (2280- 3220)	281 (217- 345)	249 (225- 273)	237 (214- 260)	248 (203- 285)
Latin America and Caribbean	13 700 (11 500- 15 900)	10 400 (9260- 11 400)	9600 (8420- 10 800)	12 600 (10 200- 15 600)	3510 (2960- 4070)	1770 (1580- 1950)	1620 (1420- 1810)	1880 (1530- 2300)	3030 (2390- 3670)	2540 (2220- 2860)	2350 (2030- 2680)	2910 (2330- 3620)	940 (612- 1240)	434 (380- 488)	396 (341- 451)	433 (347- 537)
North Africa and Middle East	17 600 (14 300- 20 900)	10 100 (8470- 11 600)	8770 (7350- 10 200)	13 100 (10 400- 16 700)	5190 (4210- 6170)	1660 (1400- 1920)	1410 (1180- 1640)	1530 (1210- 1930)	4140 (3190- 5090)	2670 (2180- 3160)	2330 (1900- 2760)	3330 (2590- 4280)	1220 (940- 1500)	441 (360- 522)	374 (305- 443)	390 (303- 493)
South Asia	96 400 (79 300- 113 000)	59 200 (51 200- 67 100)	52 200 (44 900- 59 400)	57 700 (44 900- 72 400)	8810 (7250- 10 400)	3270 (2840- 3710)	2830 (2430- 3220)	2750 (2170- 3500)	20 800 (16 500- 25 000)	15 000 (12 600- 17 300)	13 300 (11 100- 15 500)	14 400 (10 900- 18 200)	1900 (1510- 2290)	828 (696- 959)	721 (602- 839)	687 (527- 881)
Southeast Asia, East Asia, and Oceania	58 500 (47 300- 69 700)	32 400 (28 700- 36 000)	31 400 (28 000- 34 800)	35 200 (29 300- 42 800)	3460 (2800- 4120)	1500 (1330- 1670)	1440 (1280- 1590)	1670 (1410- 2020)	12 700 (9750- 15 600)	7710 (6760- 8660)	7430 (6560- 8300)	7870 (6580- 9480)	751 (577- 924)	356 (312- 400)	340 (300- 380)	374 (453- 899)
Sub-Saharan Africa	73 400 (58 000- 88 900)	64 100 (49 900- 78 300)	57 300 (43 400- 71 200)	62 100 (43 100- 86 000)	14 900 (11 800- 18 100)	5940 (4620- 7260)	5060 (3830- 6280)	2930 (2100- 4160)	15 400 (11 400- 19 400)	14 200 (10 900- 17 600)	12 800 (9 450- 16 100)	13 500 (9 210- 18 800)	3140 (2320- 3950)	1320 (1010- 1630)	1130 (834- 1420)	637 (448- 899)

Tabella 2: DALYs (in valori assoluti e tassi per tutte le età) associati e attribuibili alla resistenza antimicrobica batterica, a livello globale, suddivisi per macro-regione GBD, negli anni 1990, 2019, 2021 e con proiezioni al 2050. (fonte: Naghavi et al.,2024)

Passando ora alle combinazioni patogeno-antibiotico, in figura 3 vengono riportate, in ordine decrescente, le principali combinazioni responsabili dei decessi. Tale rappresentazione riporta non solo il numero di morti provocate nell'anno 2021, ma anche il tasso di crescita/diminuzione annuo nel periodo in esame (1990-2021).

Nel 2021, la combinazione *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) è stata la principale causa di mortalità attribuibile alla resistenza antimicrobica a livello globale, con circa 130.000 decessi. Tale combinazione patogeno-antibiotico è stata responsabile di decessi con un aumento compreso tra 1.5% e 3 % annuo, tra il 1990 e il 2021. Al secondo posto ritroviamo *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi, responsabile di 78.100 decessi nel 2021, con un trend di crescita pari al 0.5-1.5% annuo. Successivamente è presente lo *Streptococcus pneumoniae* resistente ai carbapenemi, il quale è stato causa di 71.600 decessi, numero pur sempre allarmante ma in lieve diminuzione. A seguire è presente lo *Pseudomonas aeruginosa* resistente anch'esso ai carbapenemi, responsabile di 45.600 decessi, con un trend di crescita pari al 0.5-1.5%. al quinto posto, infine ritroviamo la *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, la quale ha provocato 45.600 decessi nell'anno 2021 e con un trend in crescita allarmante del 3-5%.

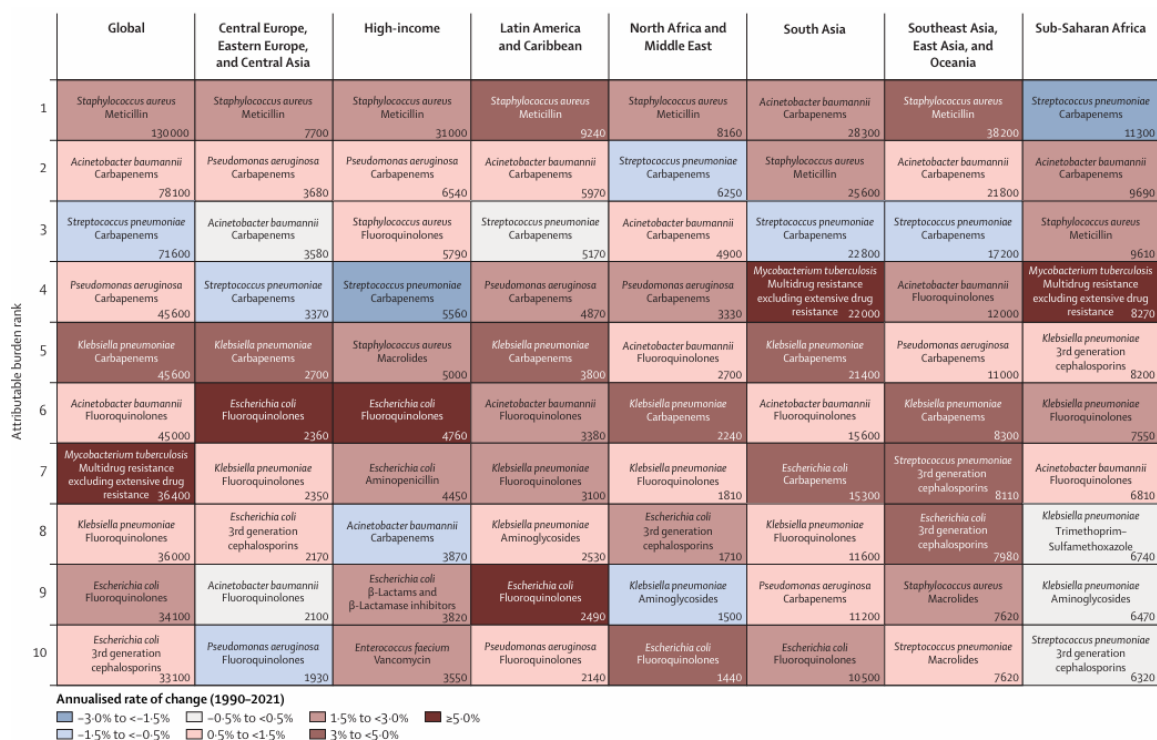


Figura 3: dieci combinazioni patogeno-farmaco più letali, per carico attribuibile all'AMR nel 2021. (fonte: Naghavi et al., 2024)

Analizzando la colonna che descrive la situazione globale, si nota come la maggior parte delle combinazioni, ad eccezione di *Streptococcus pneumoniae* resistente ai carbapenemi, abbiano subito un aumento del numero di decessi scaturiti: molto preoccupante è la situazione che riguarda il *Mycobacterium tuberculosis* multi-drug resistant, il quale è responsabile di un numero di decessi che è stato in forte aumento (più del 5%).

A completamento dell'analisi, verranno esaminati i dati globali riguardanti il consumo degli antibiotici a su scala globale. A tal proposito esiste un articolo, redatto da E.Y.Klein (2024), che descrive il consumo totale di antibiotici in 67 Paesi, in particolare nel periodo che intercorre dal 2016 al 2023. In tale finestra temporale si è assistito a un incremento del consumo totale del 20.9%, passando da 40.8 miliardi a 49.3 miliardi di Daily Defined Dose (DDD), e un incremento del tasso di consumo del 13.2%, da 15.1 a 17.0 DDD per 1.000 abitanti al giorno. Lo studio propone inoltre una proiezione al 2030: viene stimato che entro tale anno il consumo globale di antibiotici potrebbe aumentare del 52.3% per un totale di 75.1 miliardi di DDD e che

il tasso di consumo potrebbe aumentare del 43.8%, raggiungendo quindi 24.5 DDD per 1.000 abitanti al giorno. (Naghavi et al.,2024)

In figura 4 possiamo notare come le differenze nei consumi antibiotici rispecchiano le disuguaglianze nel reddito e quindi nell'accesso e nell'appropriatezza d'uso dei Paesi. In particolare, per l'intero periodo in studio, è stato calcolato un aumento del tasso di consumo dei paesi a basso, medio-basso e medio reddito rispettivamente pari al 23.4%, 14.0% e 18.6%, mentre è stato calcolato una diminuzione del 4.9% nei paesi ad elevato reddito. (Klein et al 2024)

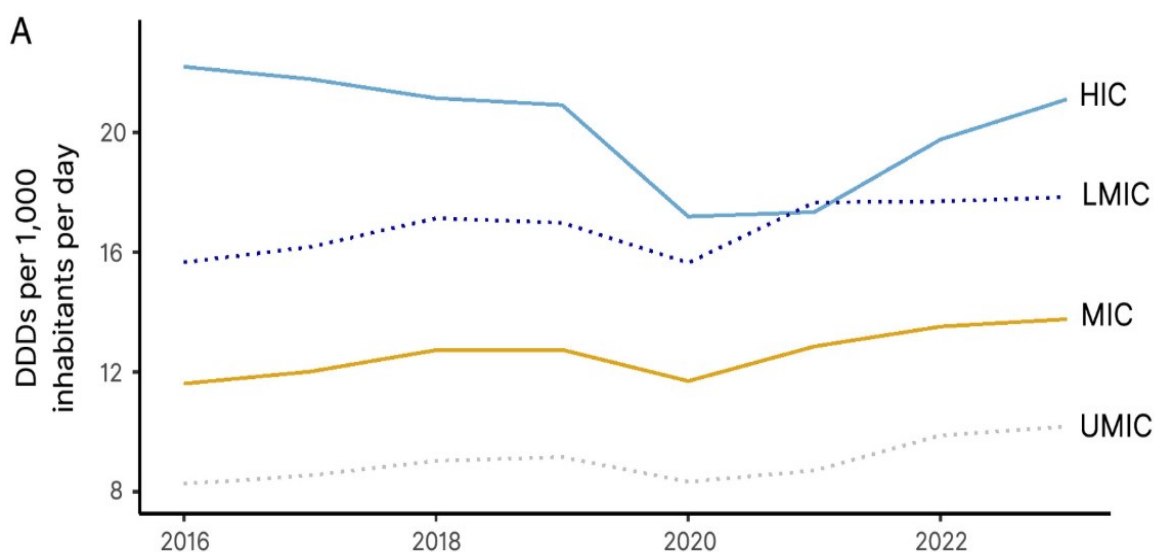


Figura 4: tasso giornaliero di consumo di antibiotici dal 2016 al 2023, misurato in DDD per 1.000 abitanti, secondo la classificazione del reddito del paese. HIC= paesi ad elevato reddito LMIC= paesi a reddito medio basso MIC= paesi a medio reddito e UMIC=paesi a basso reddito (fonte: E.Y.Klein et al., 2024)

### 1.5.2. DATI EUROPEI

Dopo aver analizzato profilo epidemiologico e di consumo globale, è necessario focalizzare l'attenzione sul panorama europeo.

Di particolare rilevanza in tale contesto è il rapporto condotto da Cassini et al. (2018), il quale fornisce una panoramica generale del fenomeno dell'AMR in territorio europeo, facendo inoltre un focus sui batteri principalmente coinvolti. Tale studio, realizzato estrapolando i dati da EARS-Net, ha evidenziato che nel 2015 nell'Unione Europea e nello Spazio Economico Europeo, si sono verificati 671.689 casi di

infezione dovuti a batteri resistenti, di cui circa 33 mila hanno provocato il decesso di soggetti. È stato inoltre stimato che, nello stesso anno, circa il 63.5% dei casi di infezione e il 72.4% dei decessi derivassero da ambienti ospedalieri, dimostrando così l'elevata incidenza di questo fenomeno in ambiente nosocomiale. (Cassini et al. 2019)

Stime successive prodotte dall'ECDC mostrano come nel periodo che intercorre tra il 2016 e il 2020, il numero di infezioni causate da batteri multiresistenti sia sensibilmente aumentato fino ad arrivare a 685.433 nel 2016 e a 865.767 nel 2019, con un numero di morti direttamente attribuibili di 30.730 nel 2016 e dei 38.710 nel 2019. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022). Entrambi i documenti citati riportano anche l'incidenza espressa in (DALYs), la quale è risultata essere 874.54 nel 2015 (Cassini et al. 2019) e 909.488 nel 2016 e di 1 101 288 nel 2020. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022)

All'interno dello studio condotto da Cassini et al. (2019) è riportata una rappresentazione grafica (figura 5) che mette in relazione l'incidenza delle infezioni con il numero di decessi attribuibili e i DALYs. Nel grafico è mostrato come la maggior parte delle infezioni è provocata da *Echerichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione, *Staphylococcus aureus* meticillino resistente, *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi e *Klebsiella pneumoniae* resistente alle cefalosporine di terza generazione.

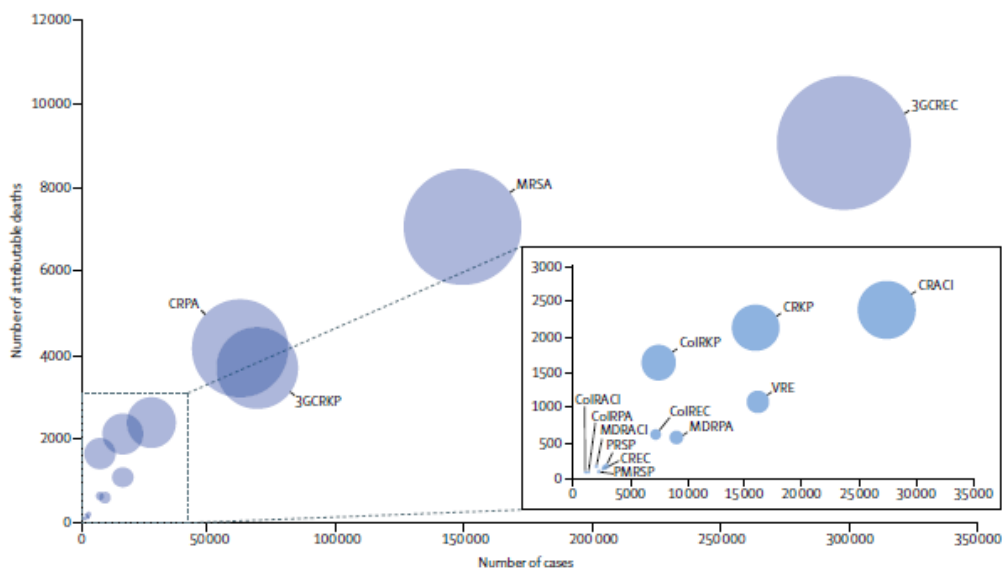


Figura 5: associazione tra il numero di casi, il numero di decessi attribuibili e i DALY per ciascuna combinazione di resistenza agli antibiotici nel 2015. Il diametro dei cerchi rappresenta il DALY. (fonte: Cassini et al. 2019)

Questo schema risulta particolarmente importante per definire le combinazioni patogeno-farmaco che provocano maggiori problematiche, così da poter porre le basi per strategie mirate a combattere l'antibiotico resistenza. (Cassini et al. 2019)

Secondo il più recente rapporto epidemiologico pubblicato dall'ECDC, basato sui dati raccolti tramite la rete EARS-Net, le specie batteriche a maggiore impatto in termini di resistenza si sono riconfermate *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. A queste, tuttavia, si sono aggiunte anche *Enterococcus faecium/faecalis* e *Acinetobacter spp.* (European Centre for Disease Prevention and Control, 2024)

Si procederà ora all'analisi delle quattro principali combinazioni tra agenti patogeni e classi di antimicrobici verso cui mostrano resistenza, supportata da rappresentazioni cartografiche delle percentuali di microrganismi resistenti rilevati.

Partendo con *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione, rappresentato in figura 6, nel 2023, a livello dell'Unione Europea e dello Spazio Economico Europeo (UE/SEE), l'incidenza stimata di infezioni del sangue da *E. coli* resistenti alle cefalosporine di terza generazione ha raggiunto i 10,35 casi ogni 100 000 abitanti. Come mostrato in figura 8 la distribuzione degli isolati resistenti a livello europeo risulta eterogenea. Paesi come Italia, Romania, Bulgaria e Grecia si collocano nella fascia con le percentuali più elevate di resistenza ( $\geq 25\%$ ), mentre le nazioni dell'Europa settentrionale — tra cui Svezia, Norvegia, Finlandia, Danimarca e Paesi

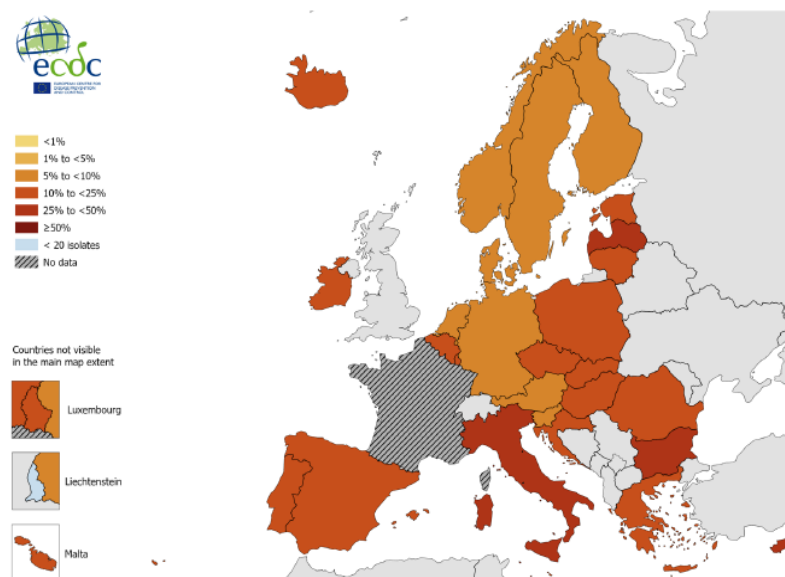


Figura 6: percentuali di *Escherichia coli* isolati resistenti alle cefalosporine di terza generazione in EU/EEA nel 2023. (fonte: ECDC, 2024)

Bassi — riportano valori significativamente più bassi (<5%), riflettendo un efficace controllo del fenomeno.

Proseguendo con l'analisi dello *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), nel 2023 l'incidenza delle infezioni del sangue è stata circa pari a 4,64 casi per 100 000 abitanti, incidenza inferiore del 17,6% rispetto al 2019. Come illustrato in figura 7, l'Italia, insieme a Grecia, Romania, Bulgaria, Cipro, Spagna e Portogallo si collocano nella fascia più critica, con oltre il 25% degli isolati invasivi di *S. aureus* resistenti alla meticillina. Livelli intermedi di resistenza sono stati riscontrati in Paesi dell'Europa centrale e orientale, come Polonia, Croazia, Slovacchia e Ungheria. Infine, Paesi del Nord Europa (es. Paesi Bassi, Svezia, Danimarca, Finlandia, Norvegia) presentano le percentuali più basse, inferiori al 5%.

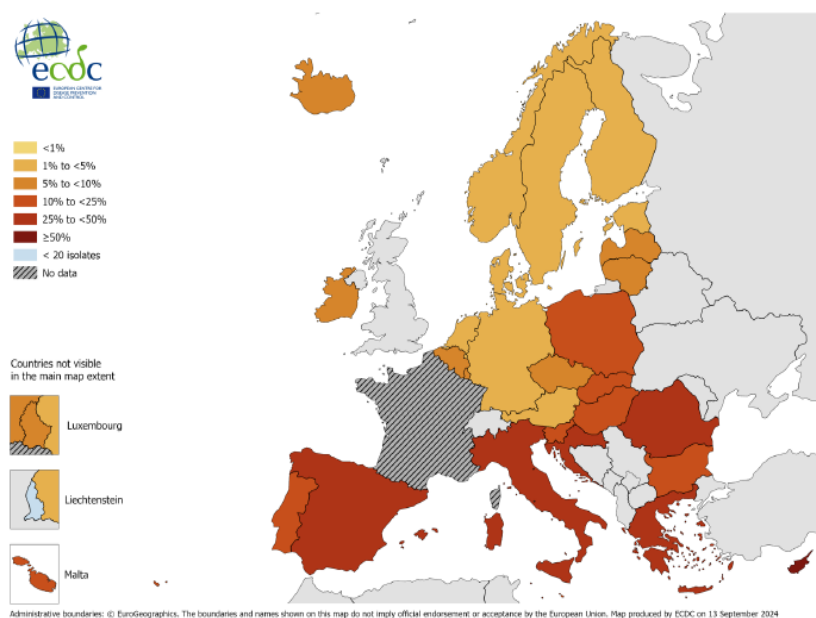


Figura 7: percentuali di *Staphylococcus aureus* isolati resistenti alla meticillina (MRSA) in EU/EEA nel 2023. (fonte: ECDC, 2024)

Passando poi a *Klebsiella pneumoniae* resistente alle cefalosporine di terza generazione, rappresentata in figura 8, nel 2023 l'incidenza stimata di infezioni del sangue da *K. pneumoniae* resistenti a questa classe antibiotica è stata pari a 9,25 casi ogni 100 000 abitanti nell'UE/SEE. Come evidenziato dalla mappa, anche in questo caso la distribuzione geografica della resistenza risulta fortemente disomogenea. I livelli più elevati si registrano in Italia, Grecia, Romania, Bulgaria, Cipro, Spagna e Portogallo, con percentuali di resistenza superiori al 25%, mentre Paesi dell'Europa

centrale e orientale, come Polonia, Croazia, Slovacchia e Ungheria, si collocano in una fascia intermedia.

Le percentuali più basse (<5%) si osservano nei Paesi del Nord Europa, come Svezia, Norvegia, Finlandia, Danimarca e Paesi Bassi, indicando un buon livello di controllo della diffusione dei ceppi resistenti.

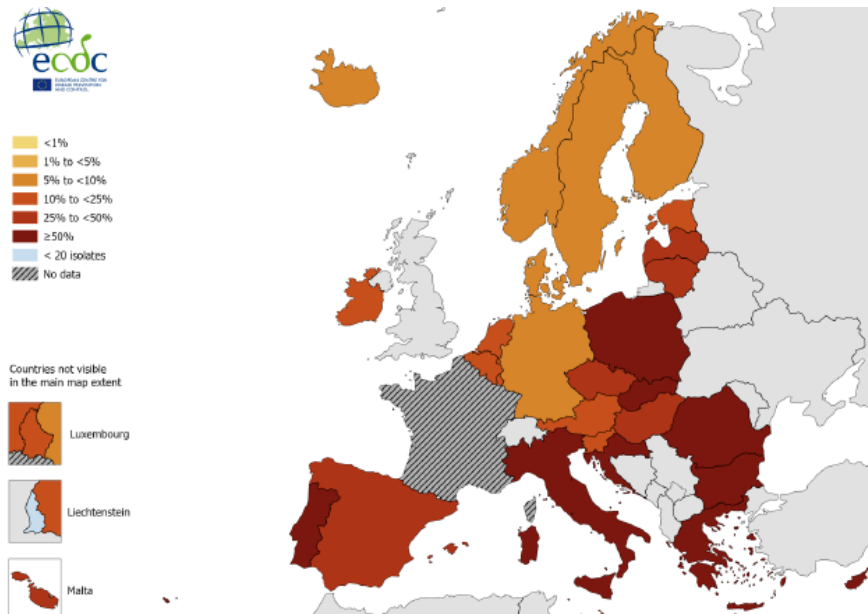
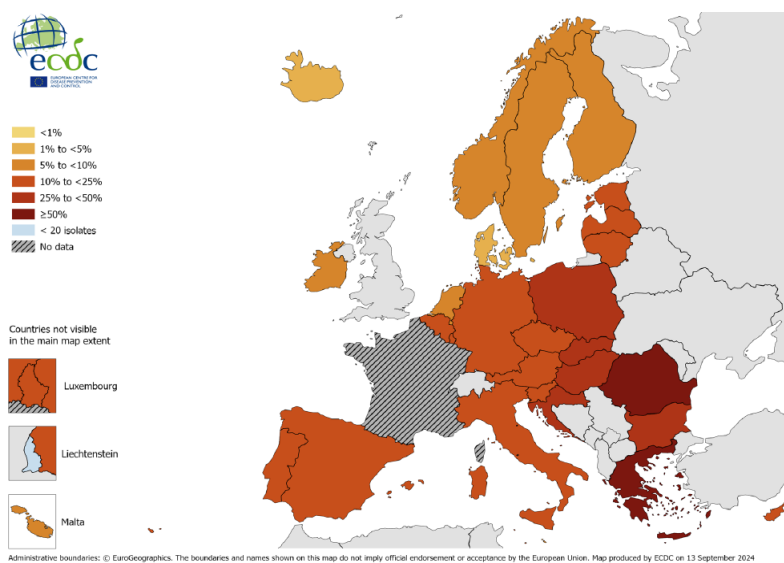


Figura 8: percentuali di *Klebsiella pneumoniae* isolati resistenti alla cefalosporine di terza generazione in EU/EEA nel 2023. (fonte: ECDC, 2024)

Infine, considerando *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi (imipenem/meropenem), questo è stato responsabile di 2.01 infezioni del sangue ogni 100.000 abitanti e, come illustrato in figura 9, anche in questo caso si osserva un'evidente disomogeneità nella distribuzione delle percentuali di resistenza a livello europeo. I livelli più elevati si registrano in Grecia, Bulgaria e Romania, dove oltre il 50% degli isolati invasivi risulta resistente, rappresentando una delle situazioni più critiche in Europa. In altri Paesi dell'Europa meridionale e orientale — tra cui Italia, Croazia, Slovacchia e Cipro — le percentuali si collocano nella fascia 25–50%, anch'essa particolarmente preoccupante. Resistenze intermedie (10–25%) si osservano in Polonia, Portogallo, Spagna e Ungheria, mentre i valori più contenuti (<5%) si riscontrano nei Paesi nordici, quali Svezia, Finlandia e Islanda. La distribuzione geografica conferma ancora una volta il divario tra Nord e Sud Europa

in termini di controllo dell'antibiotico-resistenza, sottolineando l'urgenza di strategie mirate nelle aree maggiormente colpite. (ECDC, 2024)



*Figura 9: percentuali di Pseudomonas aeruginosa isolati resistenti ai carbapenemi in EU/EEA nel 2023. (fonte: ECDC, 2024)*

Secondo le stime dell'ECDC, riportate in tabella 3, nel 2023 il consumo di antibiotici sistemici (classe ATC J01) è stato di 20.0 DDD per 1.000 abitanti al giorno, rappresentando un incremento totale del 3% dal 2022 e del 25.8% rispetto al target imposto per il 2030. Dall'analisi della figura 12 si può notare che tra i paesi che hanno presentato un maggior incremento nell'utilizzo nel lasso di tempo analizzato sono presenti Bulgaria, Croazia, Lituania e Malta. Al contrario tra i paesi che hanno abbassato notevolmente il tasso di consumo è presente la Grecia, la quale nonostante la diminuzione del 16% dal 2019 al 2023, resta il Paese con il maggior utilizzo di antibiotici. In particolare, nel 2023 nella Comunità, il consumo medio ponderato per la popolazione di antibatterici per uso sistemico è stato di 18,3 DDD per 1.000 abitanti al giorno, mentre in ambito ospedaliero tale consumo è stato di 1,6 DDD per 1.000 abitanti/die.

Gli antibiotici maggiormente utilizzati in ambito territoriale sono state penicilline (47%), macrolidi, lincosamidi e streptogramine (17%), cefalosporine e altri beta-lattamici (12%), tetracicline (9%) e chinoloni (7%). Invece, a livello ospedaliero, le classi maggiormente utilizzate sono state penicilline (34%), cefalosporine e da altri beta-lattamici (28%). (ECDC-ESAC-net, 2024)

Country	2019	2020	2021	2022	2023	Trend 2019-2023	Progress towards 2030 target*			
							Change (%) 2019- 2023	Recommended reduction (%) 2019-2030	2023	Target 2030
Austria	11.6	8.8	8.8	10.5	11.3		-3%	-3%	11.3	11.2
Belgium	21.4	16.7	17.4	20.5	20.6		-3%	-18%	20.6	17.5
Bulgaria	20.7	22.7	24.4	25.7	26.3		+27%	-18%	26.3	17.0
Croatia	18.8	15.7	18.2	20.2	21.2		+13%	-9%	21.2	17.1
Cyprus	30.1	28.9	25.0	33.5		N/A	N/A	-27%	N/A	22.0
Czechia	16.9	13.4	13.7	17.1	18.1		+7%	-9%	18.1	15.4
Denmark	15.3	14.3	14.4	15.2	16.2		+6%	-9%	16.2	13.9
Estonia	11.8	10.5	10.1	12.4	12.7		+8%	-3%	12.7	11.4
Finland	14.7	11.9	11.3	12.5	12.9		-12%	-9%	12.9	13.3
France	25.1	20.3	21.5	24.3	24.1		-4%	-27%	24.1	18.3
Germany					13.3	N/A	N/A	-9%	13.3	11.5
Greece <sup>a</sup>	34.1	28.1	23.5	32.9	28.5	N/A	-16%	-27%	28.5	24.9
Hungary	14.4	11.2	11.9	14.4	14.2		-2%	-9%	14.2	13.1
Iceland	19.3	16.5	16.8	18.6	18.5		-4%	N/A	18.5	N/A
Ireland	22.8	18.6	17.8	23.1	22.4		-2%	-27%	22.4	16.6
Italy	21.7	18.4	17.5	21.9	23.1		+6%	-18%	23.1	17.8
Latvia	13.9	11.9	11.6	14.9	14.9		+7%	-9%	14.9	12.6
Lithuania	16.3	14.2	14.1	18.5	18.7		+15%	-9%	18.7	14.6
Luxembourg <sup>a</sup>	21.1	16.1	15.9	19.1	20.2	N/A	-4%	-18%	20.2	17.3
Malta	20.7	16.6	15.8	24.0	22.9		+11%	-18%	22.9	17.0
Netherlands	9.5	8.5	8.3	9.1	9.6		+1%	-3%	9.6	9.2
Norway	14.9	13.9	14.0	15.3	15.5		+4%	N/A	15.5	N/A
Poland	23.6	18.5	20.2	23.6	23.2		-2%	-27%	23.2	17.3
Portugal	19.3	15.2	15.3	18.8	19.7		+2%	-9%	19.7	17.6
Romania	25.8	25.2	25.7	27.6	27.4		+6%	-27%	27.4	18.8
Slovakia	19.3	14.4	16.0	20.8	20.1		+4%	-9%	20.1	17.6
Slovenia	13.0	10.2	10.2	12.4	13.4		+3%	-9%	13.4	11.8
Spain	24.9	19.7	20.0	23.2	24.1		-3%	-27%	24.1	18.2
Sweden	11.8	10.3	10.1	11.2		N/A	N/A	-3%	N/A	11.4
<b>EU/EEA**</b>	<b>19.8</b>	<b>16.4</b>	<b>16.4</b>	<b>19.3</b>	<b>19.9</b>		<b>+1%</b>	<b>N/A</b>	<b>19.9</b>	<b>N/A</b>
<b>EU***</b>	<b>19.9</b>	<b>16.4</b>	<b>16.4</b>	<b>19.4</b>	<b>20.0</b>		<b>+1%</b>	<b>-20%</b>	<b>20.0</b>	<b>15.9</b>

Tabella 3: consumo di antibiotici espresso in DDD, ogni 1.000 abitanti al giorno in UE (fonte: ECDC-ESAC-net, 2024)

### 1.5.3. DATI ITALIANI

Alla luce dell'analisi europea, che evidenzia per l'Italia tassi di resistenza tra i più elevati del continente, risulta necessario approfondire il profilo nazionale per comprendere appieno le specificità e le criticità del fenomeno nel nostro Paese. Secondo il rapporto redatto da Cassini et al., nel solo 2015 in Italia si sono verificati circa 33.110 decessi attribuibili ad infezioni da batteri resistenti, circa un terzo di tutti i decessi per AMR nell'UE/SEE. Sempre nel 2015 sono stati stimati all'incirca 457,924 DALYs totali attribuibili. (Cassini et al., 2019). Attualmente, dell'ottantina delle combinazioni patogeno/antibiotico, solo sei sono considerati particolarmente rilevanti per l'Istituto Superiore di Sanità e per l'ECDC, questi sono: *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina, *E. faecium* resistente alla vancomicina, *Escherichia coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione, *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi, *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi ed

*Acinetobacter* spp. resistente ai carbapenemi. I dati del sistema AR-ISS per il 2023 mostrano come la distribuzione delle percentuali di resistenza delle principali associazioni patogeno-antibiotico sul territorio italiano sia fortemente disomogenea fra le regioni (figura 10). In particolare, nelle regioni del Nord Italia, le resistenze sono generalmente più contenute, ad eccezione del *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente, mentre le regioni del Centro e del Sud Italia presentano percentuali generalmente più allarmanti, in particolare per quanto riguarda *Acinetobacter* spp e *Klebsiella pneumoniae* resistenti ai carbapenemi. (Iacchini et al., 2024)

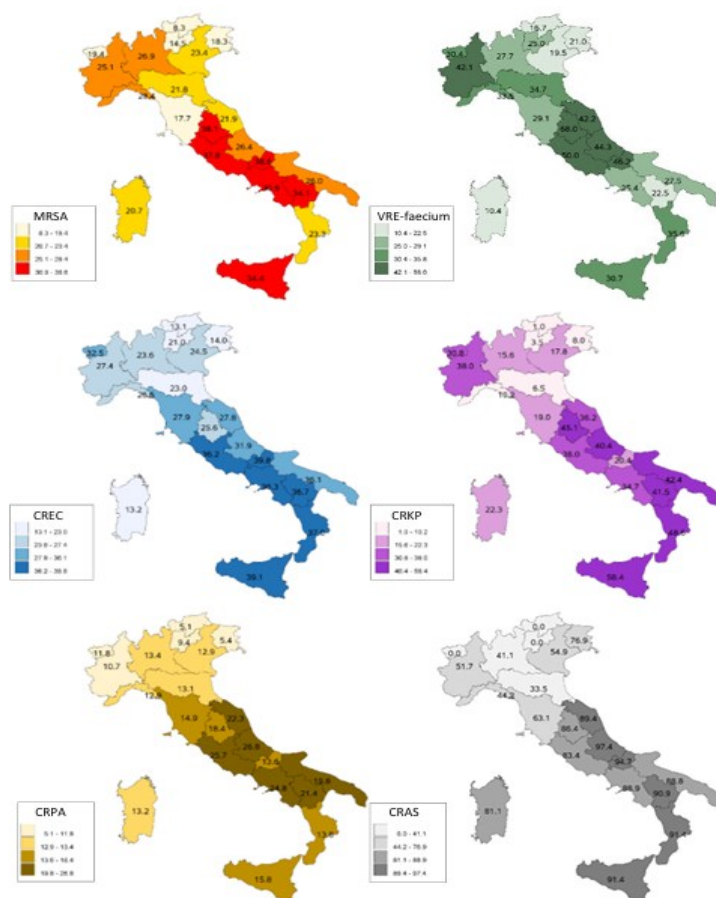


Figura 10: percentuali di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico sotto sorveglianza. (fonte: Iacchini et al., 2024)

Secondo le stime riportate dall'ECDC, in Italia vengono registrati ogni anno circa 12.000 decessi attribuibili a infezioni correlate all'assistenza, pari a circa un terzo del totale europeo.

Sempre secondo l'ECDC, nel biennio 2022-2023, circa 430.000 pazienti, ossia l'8.2% dei pazienti totali ricoverati, ha contratto un'infezione durante la degenza. (ECDC, 2024)

L'Italia si colloca tra i paesi europei con le peggiori performance, non solo in termini di decessi associati ad AMR e di incidenza, ma anche nell'ottica del consumo. Infatti, analizzando l'utilizzo in ambito ospedaliero illustrato in figura 11, l'Italia si colloca al sesto posto tra i paesi a maggior consumo con 1,90 DDD per 1000 abitanti die; tale valore risulta superiore del 18% alla media UE/SEE (1,61 DDD). (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, 2025) Inoltre, il consumo complessivo di antibiotici per uso sistemico e non, comprendente sia l'utilizzo a livello territoriale che in ambito ospedaliero, è stato di 50,4 DDD/1000 abitanti die per una spesa complessiva di 1.528,7 milioni di euro (26,02 euro pro capite). Di questi, il 76% delle dosi erogate, pari a 17,1 DDD/1000 abitanti die, e l'83% della spesa (13,9 euro pro capite), risultano a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

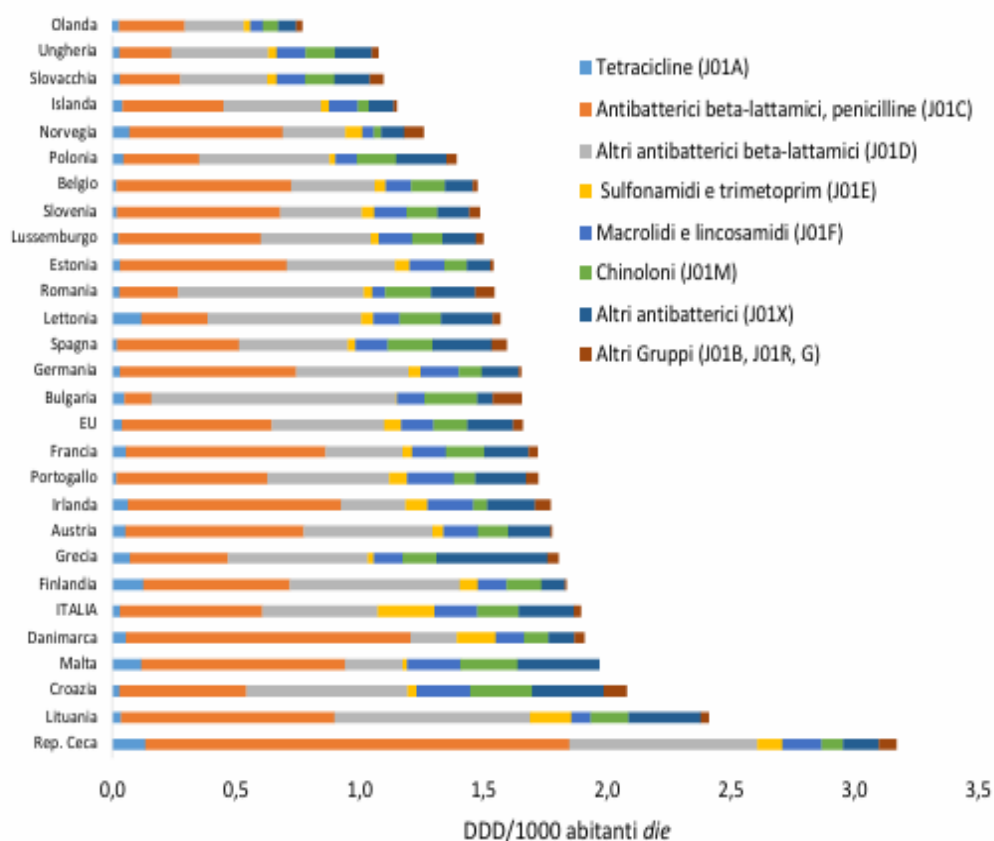


Figura 11: Consumo (DDD/1000 abitanti die) ospedaliero di antibiotici per uso sistemico (J01) per Paese EU/SEE e ATC (III livello) nel 2023. (fonte: OsMed, 2025)

In figura 12 vengono presentate le classi farmacologiche maggiormente prescritte a carico del SSN ritroviamo le penicilline associate a inibitori delle beta-lattamasi (6,6

DDD/1000 abitanti die), i macrolidi (3,5 DDD/1000 abitanti die), le cefalosporine di terza generazione (2,3 DDD/1000 abitanti die) e i fluorochinoloni (1,7 DDD/1000 abitanti die), che insieme costituiscono oltre l'80% del totale dei consumi a carico del SSN. (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali,2025)

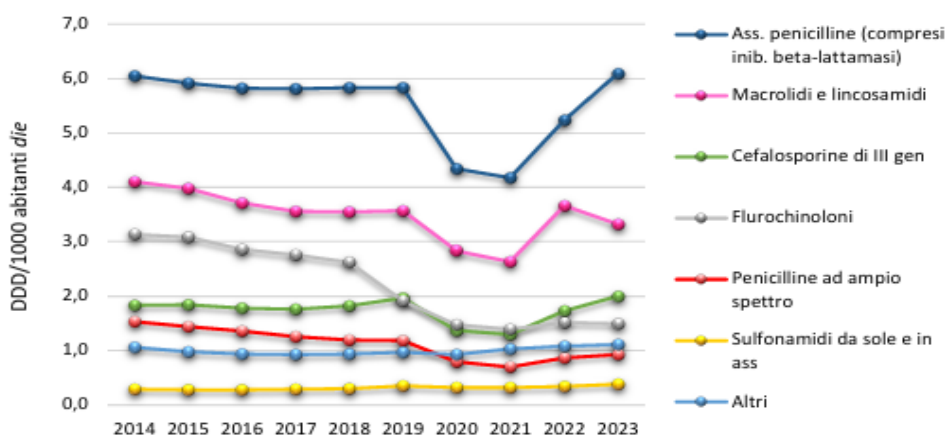


Figura 12: Andamento annuale del consumo (DDD/1000 abitanti die) di antibiotici per uso sistemico (J01) nel periodo 2014-2023. (fonte: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali,2025)

Per concludere, è stato calcolato che nel 2023, circa il 38,3% della popolazione italiana ha ricevuto almeno una prescrizione antibiotica, con i valori più elevati osservati tra gli uomini di età pari o superiore a 85 anni (59,6%), seguiti dalle donne della stessa fascia anagrafica (55,4%). In ambito pediatrico, i bambini tra 0 e 4 anni rappresentano il gruppo con la prevalenza più alta: 49,4% nei maschi e 46,6% nelle femmine. Nella fascia di età compresa tra 20 e 69 anni, l'utilizzo di antibiotici risulta più frequente nelle donne, verosimilmente in relazione al trattamento delle infezioni delle vie urinarie. In media, ciascun utilizzatore ha assunto antibiotici per un periodo complessivo di 15 giorni nell'arco dell'anno, corrispondente a circa 3 prescrizioni o 15 DDD, con differenze rilevanti in base all'età. (Figura 13)

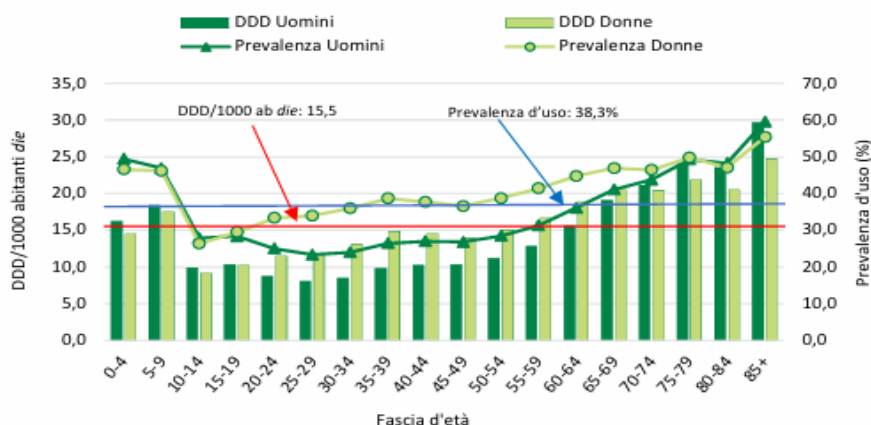


Figura 13: Consumo e prevalenza d'uso di antibiotici per uso sistemico (J01) per classe età e sesso (fonte: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, 2025)

#### 1.5.4. DATI REGIONALI (EMILIA-ROMAGNA)

L'analisi della distribuzione delle resistenze agli antibiotici sul territorio italiano, riportata in figura 10, evidenzia come l'Emilia-Romagna si distingua per valori relativamente contenuti di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi (CRKP) e di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). Al contrario, nel contesto di patogeni notoriamente più complessi da controllare, quali *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (VRE) e *Acinetobacter* spp. resistente ai carbapenemi (CRAS), i livelli di resistenza si allineano con la media italiana (Iacchini et al., 2024). La regione Emilia-Romagna nel 2024 ha pubblicato un report relativo al 2023 in cui vengono illustrate le tendenze riguardanti l'AMR dei principali microrganismi, nonché dati sul consumo di antibiotici a livello regionale. Dal documento emerge che le percentuali di resistenza di *Escherichia coli* (figura 14) a cefalosporine di terza generazione siano aumentate nel 2023 (23.3%) rispetto al 2022 (21.8%). Tendenze simili si osservano anche per le resistenze dello stesso patogeno ad amoxicillina/acido clavulanico, flurochinoloni e aminoglicosidi. (Regione Emilia-Romagna, 2024)

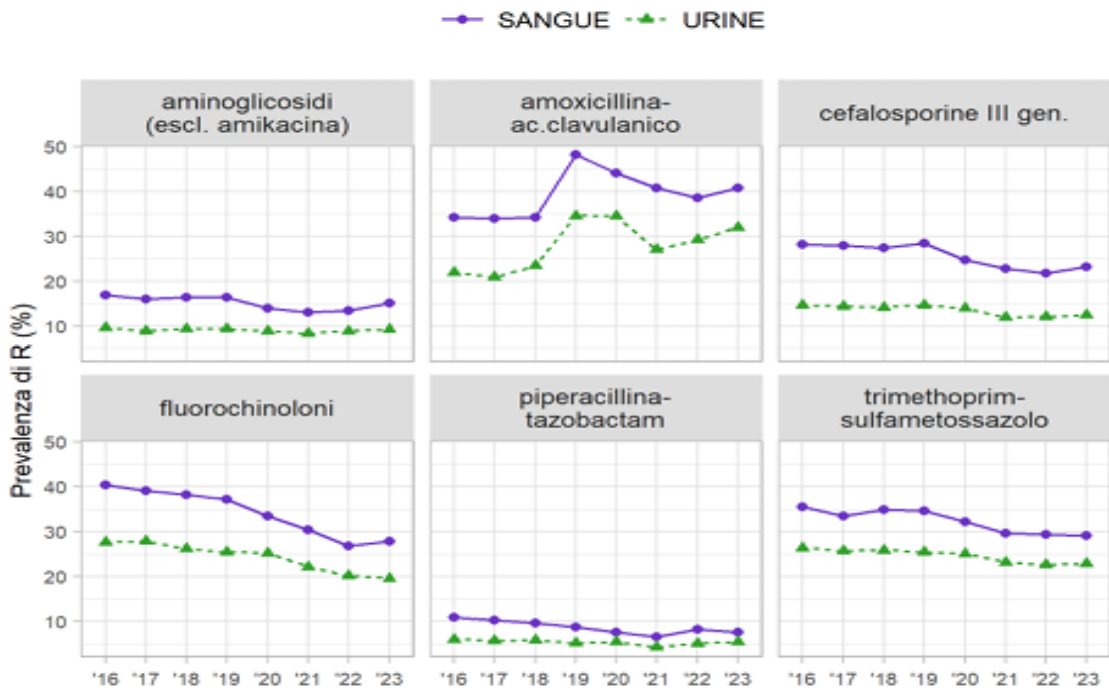


Figura 14: percentuali di resistenza di *E. coli* alle principali classi di farmaci. (Regione Emilia-Romagna, 2024)

La resistenza di *K. Pneumoniae* (figura 15) ai carbapenemi ha avuto un andamento bimodale: dopo una significativa riduzione registrata nel 2012, a seguito della campagna regionale per il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi, si era verificato un temporaneo incremento nel periodo 2013-2015, seguito da un'ulteriore riduzione a partire dal 2016. Sempre per *K. pneumoniae* si osserva però

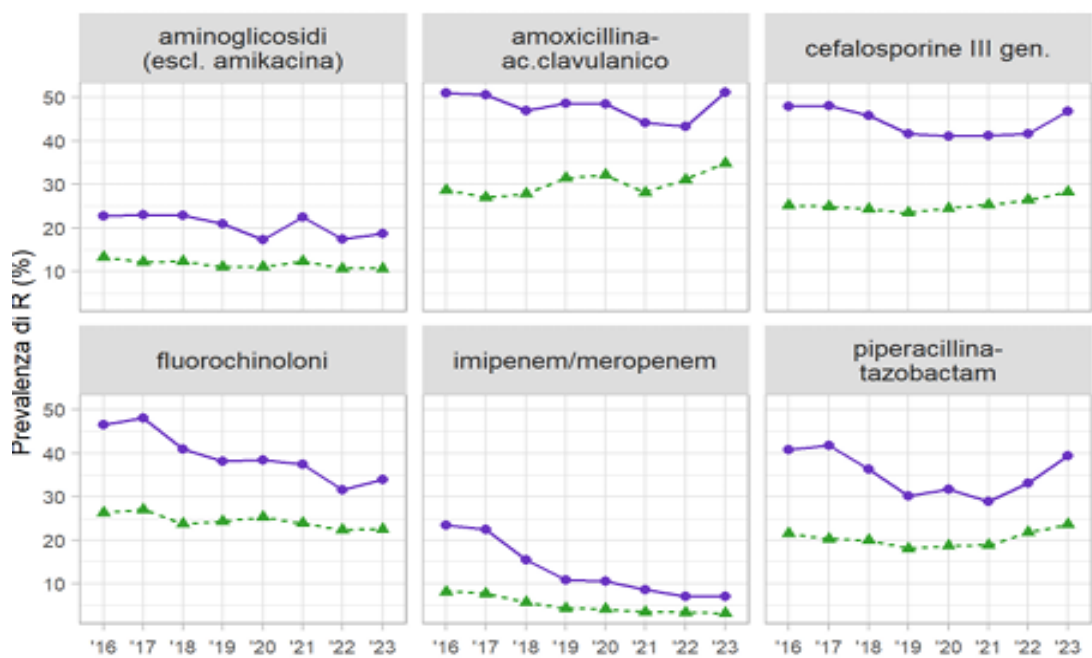


Figura 15: percentuali di resistenza di *K. pneumoniae* alle principali classi di farmaci. (Regione Emilia-Romagna, 2024)

un notevole incremento della percentuale di resistenza a piperacillina-tazobactam, tornata ai livelli del 2016. Tale incremento ha preoccupanti risvolti clinici vista la rilevanza di piperacillina-tazobactam nella gestione delle infezioni in ospedale.

In figura 16 sono mostrate le variazioni delle percentuali di resistenza di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus faecium* alle principali classi di antibiotici. Per quanto riguarda *Staphylococcus aureus*, la quota di ceppi meticillino-resistenti (MRSA) mostra un andamento in progressiva riduzione nell'intero periodo di osservazione 2016-2023, attestandosi nel 2023 al 21,9% negli isolati da sangue. Il tasso di batteriemia da MRSA evidenzia invece un calo meno marcato, suggerendo che parte della riduzione percentuale sia attribuibile all'aumento delle batteriemie sostenute da ceppi meticillino-sensibili (MSSA). Per *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (VRE), si conferma una crescita significativa sia della quota di resistenza, passata dal 10,3% nel 2016 al 35,2% nel 2023, sia del tasso di batteriemia. Infine, le resistenze di *Streptococcus pneumoniae* a penicillina e eritromicina si mantengono sostanzialmente stabili, con una lieve flessione rispetto al 2022, raggiungendo rispettivamente il 3,0% e il 21,5% negli isolati da sangue del 2023. (Regione Emilia-Romagna,2024)

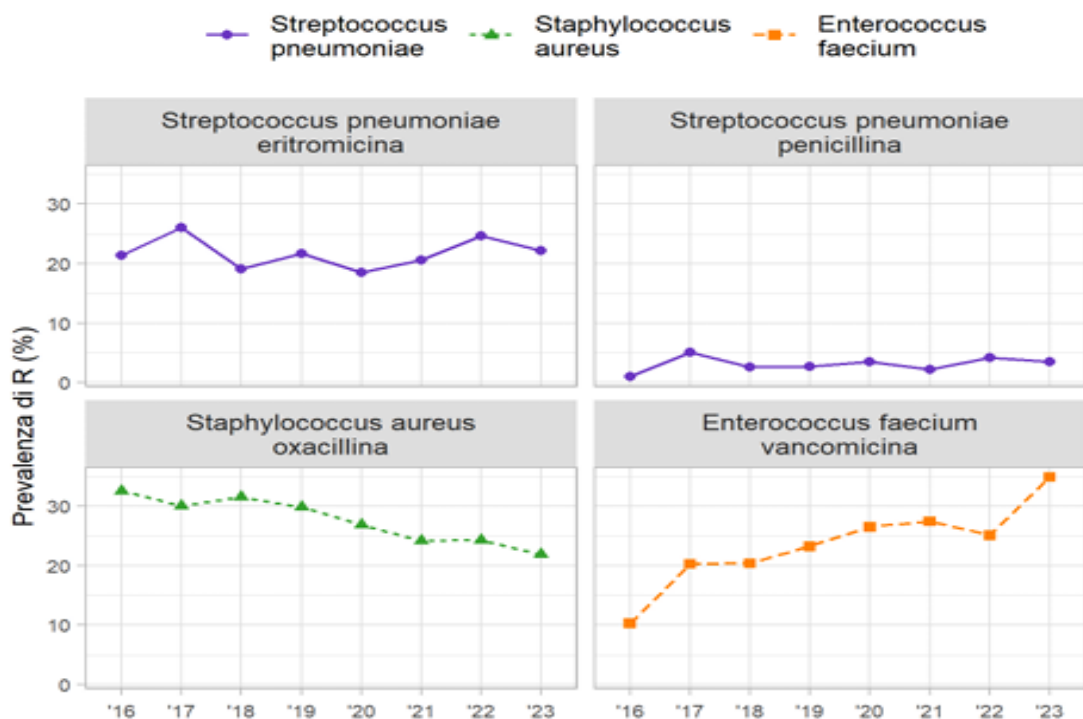


Figura 16: percentuali di resistenza di *S.aureus*, *S.pneumoniae* ed *E. faecium* alle principali classi di farmaci. (Regione Emilia-Romagna, 2024)

I consumi di antibiotici sistemici in ambito regionale (figura 17), già in riduzione prima della pandemia di COVID-19, hanno registrato una contrazione nel 2020 e nel 2021, che poi è aumentata nel 2022 (+29% rispetto al 2021) e nel 2023 (+10% rispetto al 2022). L'incremento osservato nel 2023 ha riportato i consumi a livelli simili a quelli pre-pandemici (13,3 DDD/1.000 abitanti-die nel 2023 versus 13,6 DDD/1.000 abitanti-die nel 2019). (Regione Emilia-Romagna,2024)

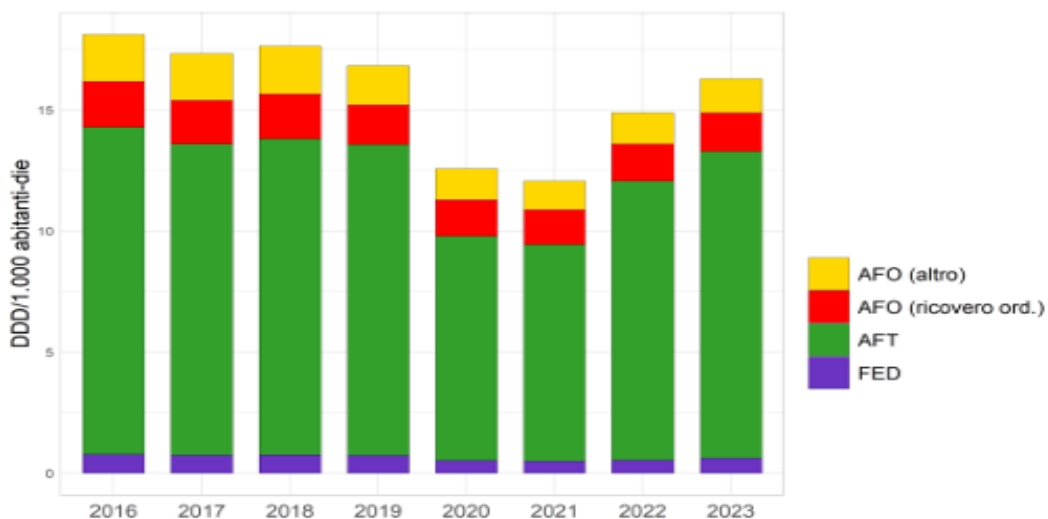


Figura 17: tasso di consumo di antibiotici in Emilia-Romagna nel periodo 2016-2023. (Regione Emilia-Romagna, 2024) AFO=assistenza farmaceutica ospedaliera AFT=assistenza farmaceutica territoriale FED=farmaci ad erogazione diretta

## CAPITOLO 2: STRATEGIE DI CONTRASTO ALL'AMR

### 2.1. STRATEGIE GLOBALI (OMS)

Istituita il 7 aprile 1948 e con sede a Ginevra, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) conta oggi 195 Stati Membri aderenti e ha come obiettivo principale quello di garantire il raggiungimento del più alto livello di salute da parte tutti i popoli, inteso come completo benessere fisico, mentale e sociale, e non soltanto come assenza di malattia.

Come riportato nella Costituzione dell'OMS redatta il 22 luglio 1946, essa ha il compito *di coordinare e dirigere l'attività sanitaria internazionale; cooperare con le Nazioni Unite, agenzie regolatorie e organizzazioni pertinenti; assistere, su richiesta, all'implementazione dei sistemi sanitari, nonché fornire aiuto in situazioni di emergenza; istituire meccanismi di sorveglianza epidemiologica; promuovere l'eradicazione di malattie epidemiche ed endemiche; promuovere la prevenzione degli infortuni e il miglioramento delle condizioni ambientali e sociali; incoraggiare la collaborazione tra gruppi scientifici e professionali; proporre normative e raccomandazioni su questioni sanitarie internazionali; e sostenere la salute mentale, materno-infantile, la formazione del personale sanitario e la diffusione di conoscenze tra la popolazione.* (World Health Organization, 1948)

L'Organizzazione si impegna, infine, a stabilire standard diagnostici e classificazioni internazionali condivise, a garantire la qualità di alimenti e farmaci, e a promuovere ogni azione necessaria per il conseguimento del proprio obiettivo istituzionale: il raggiungimento del più alto livello possibile di salute per tutti i popoli. (World Health Organization, 1948)

Al vertice della sua struttura organizzativa è presente l'Assemblea Mondiale della Sanità, composta da 194 rappresentanti, uno per ogni Stato membro. Essa rappresenta a tutti gli effetti l'organo decisionale supremo e si riunisce a gennaio di ogni anno con lo scopo di stabilire le politiche generali dell'organizzazione, delineare le priorità strategiche e approvare il bilancio. A supporto dell'Assemblea vi è il Consiglio Esecutivo, composto da 34 membri con competenze tecniche adeguate. Questo organo ha il compito di mettere in atto le decisioni adottate dall'Assemblea, predisporre

l'ordine del giorno delle sue riunioni e assicurare la continuità operativa dell'organizzazione tra una sessione e l'altra.

La componente esecutiva dell'OMS è rappresentata dal Segretariato, presieduto da un Direttore Generale e composto da personale tecnico, sanitario e amministrativo dislocato tra la sede centrale di Ginevra e le diverse sedi nel mondo. Al fine di garantire un'azione coordinata ed efficace a livello globale, l'OMS si articola in sei Uffici Regionali: Africa, Americhe, Sud-Est Asiatico, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità si avvale di numerosi dipartimenti tecnici specializzati in aree tematiche di rilevanza scientifica ed epidemiologica. Tra questi sono presenti le malattie infettive – come HIV/AIDS, tubercolosi, malaria e COVID-19 –, i programmi di vaccinazione e immunizzazione, la salute mentale, la nutrizione, le malattie croniche non trasmissibili, la salute materno-infantile, la salute ambientale e il rafforzamento dei sistemi sanitari. Di particolare rilevanza in tale contesto è la lotta alla resistenza antimicrobica (AMR), per la quale l'OMS ha istituito delle unità dedicate che si occupano di sviluppare strategie globali, supportare i Paesi nella nascita e nell'attuazione dei piani d'azione nazionali, nonché fornire degli strumenti per il monitoraggio delle resistenze e dei consumi. (World Health Organization, 2025)

### 2.1.1 PIANO GLOBALE DI CONTRASTO ALL'AMR

Nel 2015 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stilato il Piano Globale di contrasto all'antimicrobico resistenza, al fine di far fronte all'incombente minaccia che riguarda tutti i Paesi. Tale documento ha come obiettivo quello di mantenere l'efficacia degli antibiotici in modo tale da trattare e prevenire le infezioni, promuovendo l'uso razionale e la sostenibilità dei sistemi sanitari. (WHO, 2015)

Il piano si articola in cinque punti, ovvero cinque obiettivi che i singoli Stati sono invitati a integrare nei rispettivi piani nazionali. In primo luogo, il piano propone di aumentare il senso di consapevolezza nella popolazione riguardo la tematica dell'antimicrobico resistenza, attraverso campagne di sensibilizzazione, di educazione e di formazione. In secondo luogo, viene evidenziata la necessità di migliorare la conoscenza, in termini di caratterizzazione dei microrganismi e di descrizione epidemiologica, attraverso, ad esempio, sistemi di sorveglianza e implementazione

della ricerca scientifica riguardante, tra le altre cose, i meccanismi di resistenza e di trasmissione. L'obiettivo successivo è quello di ridurre l'incidenza delle infezioni attraverso il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e il potenziamento delle misure di prevenzione. Il quarto obiettivo rappresenta il punto cardine del Piano e consiste nell'ottimizzare l'uso degli antibiotici, tramite l'utilizzo di strumenti diagnostici efficaci, rapidi e a basso costo per guidare l'utilizzo e la prescrizione ottimale.

Strettamente connesso con il quarto obiettivo è il concetto di Stewardship antimicrobica, che il documento OMS del 2019 identifica come una delle azioni prioritarie del Piano globale (World Health Organization, 2019). L'AMS (*Antimicrobial Stewardship*) si configura come un insieme coordinato di interventi finalizzati a promuovere l'impiego razionale degli antimicrobici, garantendo che ogni paziente riceva il trattamento più adeguato, in termini di principio attivo, dose, via di somministrazione e durata. I programmi di Stewardship coinvolgono figure multidisciplinari (infettivologi, farmacisti, microbiologi, infermieri) e si traducono in pratiche concrete quali la revisione delle prescrizioni antibiotiche, l'uso prudente degli antibiotici ad ampio spettro, la promozione dello switch precoce da terapia endovenosa a orale e la formazione continua degli operatori sanitari.

Infine, il piano incoraggia lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici, farmaci e vaccini, supportando la ricerca e l'innovazione nel settore.

Come precedentemente riportato, gli Stati membri sono tenuti a ispirarsi al Piano Globale di contrasto all'antimicrobico resistenza nella redazione dei rispettivi piani nazionali, i quali dovrebbero essere stilati entro due anni dall'adozione del piano globale.

Infine, il piano d'azione globale evidenzia per la prima volta l'importanza dell'approccio *One Health*, ossia il principio secondo cui la salute delle persone, degli animali e dell'ambiente sono strettamente collegate. (WHO, 2015)

## 2.1.2 ESSENTIAL MEDICINES LIST (EML) E CLASSIFICAZIONE *AWARE*

In linea con gli obiettivi delineati dal Piano Globale di contrasto all'antimicrobico-resistenza, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha incluso nel 2017 per la prima volta la classificazione AWaRe nella ventesima edizione dell'Essential Medicines List (World Health Organization, 2017), un documento revisionato successivamente nel 2019, 2021 e, infine, 2023, in cui vengono elencati i farmaci considerati essenziali per soddisfare i bisogni sanitari della popolazione, tenendo conto della prevalenza delle malattie, della rilevanza per la salute pubblica, delle prove di efficacia e sicurezza e del rapporto costo-efficacia comparativo. Tali farmaci dovrebbero essere sempre disponibili in sistemi sanitari funzionanti in ogni momento, in forme di dosaggio appropriate, di qualità garantita e a prezzi accessibili per gli individui e i sistemi sanitari.

La classificazione AWaRe è un sistema creato nel 2017 con il fine di guidare all'uso razionale degli antibiotici, incoraggiando l'uso di antibiotici Access ove appropriato, di facilitare la sorveglianza da parte dell'Antimicrobial Stewardship e di contrastare il propagarsi dell'antimicrobico resistenza. Gli antibiotici vengono classificati in base al potenziale di resistenza che possono scaturire, allo spettro di attività, al costo e alla disponibilità in tre categorie: *Access*, *Watch* e *Reserve*. (Zanicelli et al., 2023)

Gli antibiotici appartenenti alla categoria *Access* hanno un'attività contro un'ampia gamma di patogeni sensibili comunemente riscontrati e mostrano un potenziale di resistenza inferiore rispetto agli antibiotici degli altri gruppi. Per tale motivo, essi sono raccomandati come opzioni terapeutiche empiriche di prima o seconda scelta. Gli antibiotici del gruppo *Watch*, invece, hanno un potenziale di resistenza più elevato e sono raccomandati come opzioni terapeutiche empiriche di prima o seconda scelta per un numero limitato di sindromi infettive specifiche. Infine, gli antibiotici classificati come *Reserve* sono quelli con il più alto potenziale di resistenza e dovrebbero essere riservati al trattamento di infezioni confermate o sospette causate da microrganismi multiresistenti. L'utilizzo di tale antibiotici deve essere riservato a pazienti e contesti altamente specifici, quando tutte le alternative si siano rivelate inefficaci o non appropriate.

Attualmente dei 257 antibiotici in commercio, solamente 50 sono stati inclusi all'interno dell'Essential Medicines List (EML), di cui 26 sono classificati come *Access*, 14 sono considerati *Watch* e 10 sono *Reserve*.

Come sottolineato in più occasioni, l'uso improprio di agenti antimicrobici, soprattutto se non supportato da diagnosi corretta, può contribuire all'incremento del fenomeno della resistenza antimicrobica. A tal proposito, uno studio pre-post intervento condotto in un ospedale in Giordania, finalizzato alla sensibilizzazione del personale sanitario nei confronti dell'AMR e alla promozione della conoscenza del sistema AWaRe, ha evidenziato che nella fase post-intervento l'uso ospedaliero di antibiotici del gruppo *Access* è aumentato del 6,6%, mentre l'utilizzo degli antibiotici appartenenti alla classe *Watch* e *Reserve* è diminuito dopo l'intervento rispettivamente dell'1,7% e del 43,1%. (Abu-Ajaleh et al., 2023)

La WHO ha creato un manuale per la gestione delle principali infezioni che interessano l'ambito territoriale e ospedaliero, ispirandosi alla classificazione AWaRe.

### 2.1.3 OSSERVATORIO GLASS

L'Osservatorio GLASS (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System) è il sistema globale istituito nel 2016 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità al fine di raccogliere dati riguardanti lo sviluppo di resistenze (GLASS-AMR). A partire dal 2020, il sistema GLASS è stato ampliato per includere anche i dati derivanti dalla sorveglianza sull'uso degli antibiotici a livello globale (GLASS-AMU).

Il sistema GLASS rappresenta un supporto alla lotta contro l'AMR in quanto permette di: raccogliere e confrontare dati standardizzati e comparabili a livello globale; rafforzare i sistemi di sorveglianza dei Paesi; monitorare i progressi verso gli obiettivi internazionali e facilitare la cooperazione fra i Paesi. Inoltre, si impegna a pubblicare un report annuali riferiti ad anni precedenti, in cui vengono presentati aggiornamenti sull'AMR, sull'uso di antimicrobici e sull'evoluzione dei sistemi di sorveglianza nei vari Paesi.

Secondo il rapporto GLASS pubblicato nel 2025, i dati sull'uso di antimicrobici derivanti da 60 CTA hanno evidenziato nel 2022 un consumo complessivo pari a 16,6 miliardi di dosi definite giornaliere (DDD). Il valore medio di utilizzo degli antibiotici

è risultato pari a 18,3 DDD per 1000 abitanti al giorno (DID), con valori estremi compresi tra un minimo di 7,7 DID registrato in Oman e un massimo di 67,7 DID nella Repubblica Islamica dell'Iran. In generale, il consumo è stato più elevato nei Paesi del Sud-Est asiatico, in Europa e in generale nei Paesi a medio-basso reddito. (WHO, 2025) (figura 18)

Nel novembre 2022, in occasione della Terza Conferenza Ministeriale Globale di Alto Livello sulla resistenza antimicrobica (WHO et al., 2022.), gli Stati Membri hanno adottato l'obiettivo del 60% sull'utilizzo degli antibiotici della categoria *Access* previsto dal Global Program of Work 2023 dell'OMS. Successivamente, nell'ottobre 2024, durante la Riunione di Alto Livello dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite sull'AMR, hanno riaffermato il loro impegno, puntando a un traguardo ancora più ambizioso: raggiungere il 70% di accesso entro il 2030, come stabilito dall'United Nations General Assembly 2030 (United Nations; 2024.).

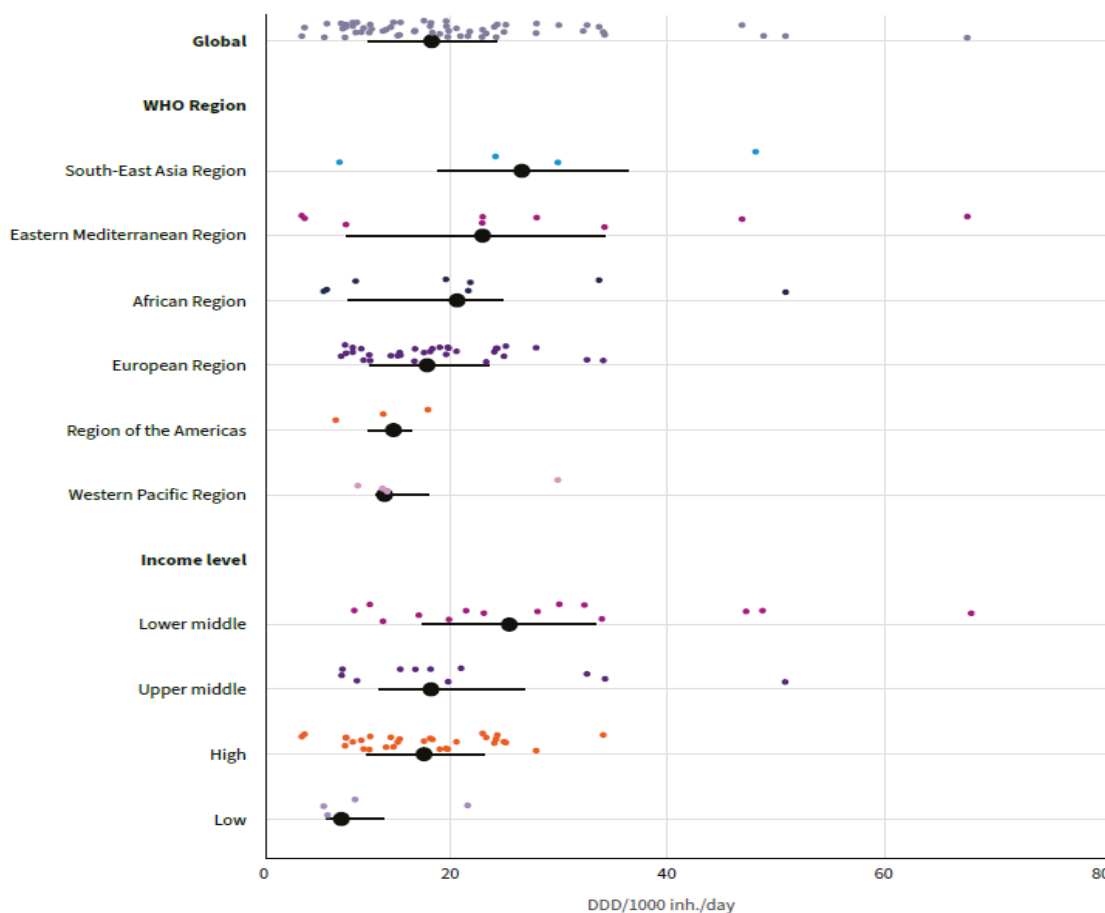


Figura 18: utilizzo globale degli antibiotici, espresso in DDD. i punti più piccoli colorati rappresentano i vari Paesi, quelli neri rappresentano la media. (fonte WHO, 2025)

Circa il 52.7% del totale degli antibiotici utilizzati (16.6 miliardi di DDD) nel 2022 è rappresentato dagli antibiotici della categoria *Access*, un dato che evidenzia il mancato raggiungimento degli obiettivi di utilizzo del 60 e 70% sopra riportati. La percentuale di utilizzo degli antibiotici della categoria *Watch* è stata del 45.3%, mentre quella della classe dei *Reserve* dello 0.3%.

L'utilizzo medio totale degli antibiotici della categoria *Access* è stato del 62,5%, con una prescrizione mediana pari a 11.5 DDD ogni 1.000 abitanti al giorno. (figura 19) Per quanto riguarda gli antibiotici della categoria *Watch*, il consumo è stato del 33.3%, con una prescrizione mediana pari a 6.0 DDD ogni 1.000 abitanti al giorno.

Infine, per gli antibiotici *Reserve*, non è stato registrato alcun utilizzo in 8 dei 60 CTA, mentre nei restati 52 è stato dello 0.2%, con una prescrizione mediana di 0.2 DDD ogni 1.000 abitanti al giorno. (WHO, 2025)

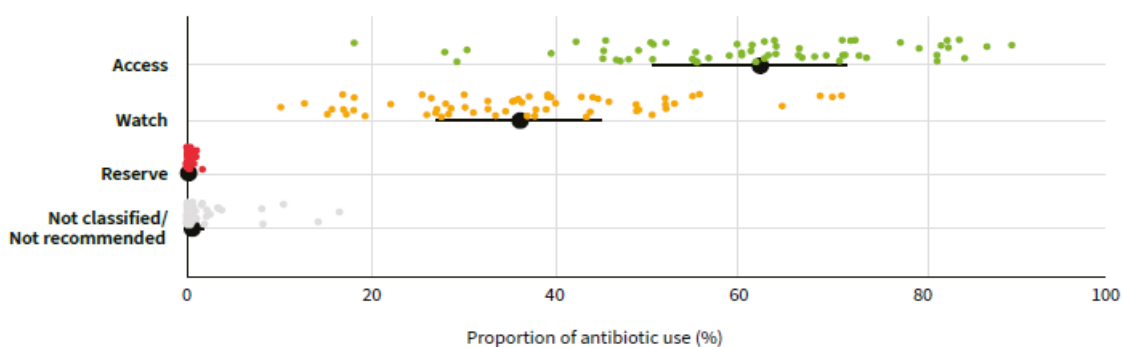


Figura 19: consumo di antibiotici a livello globale nel 2022, suddiviso per categorie *Access*, *Watch* e *Reserve*.  
(fonte: WHO, 2025)

## 2.2. STRATEGIE EUROPEE

Nel contesto europeo, la crescente diffusione della resistenza antimicrobica (AMR) rappresenta una minaccia sanitaria prioritaria, con impatti significativi in termini di morbilità, mortalità e sostenibilità dei sistemi sanitari. Il contrasto alla resistenza antimicrobica in questo livello è affidato sia alla Commissione Europea, la quale definisce le strategie politiche e legislative, sia all'ECDC, che fornisce supporto tecnico e sorveglianza epidemiologica.

Istituita nel 1958 e con sede a Bruxelles (Belgio), la Commissione Europea (CE) è il braccio esecutivo politicamente indipendente dell'Unione Europea. Tra le sue principali competenze vi è l'elaborazione di nuove proposte normative e l'esecuzione

delle decisioni del Parlamento europeo e del Consiglio dell'Unione Europea. In particolare, in ambito sanitario, la CE si occupa dello sviluppo di strategie politiche, coordina le iniziative degli Stati Membri e finanzia programmi e reti europee focalizzate sulla salute pubblica.

Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), istituito nel 2005, è un'agenzia dell'UE che ha come scopo principale quello di rafforzare le difese dell'Europa contro le malattie infettive. Per quanto riguarda l'antimicrobica resistenza, l'ECDC pubblica report annuali sull'andamento della resistenza e del consumo di antibiotici in Europa, fornisce dati e informazioni, basati su evidenze scientifiche, per orientare le politiche della Commissione Europea e, infine, collabora con organizzazioni internazionali e agenzie europee per poter garantire un approccio integrato *One Health*. (ECDC, 2025.)

Come ripreso in più sedi, per *One Health* si intende un approccio secondo cui la salute degli esseri umani, degli animali e dell'ambiente sono strettamente interconnessi e interdipendenti.

### 2.2.1 PIANO EUROPEO DI CONTRASTO ALL'AMR

A partire dalla prima comunicazione strategica del 2001 (European Commission, 2001), passando poi per il primo Piano d'Azione del 2011 (European Commission, 2011), successivamente all'attuale Piano europeo *One Health* contro l'AMR elaborato nel 2017 (European Commission, 2017), infine arrivando alla Raccomandazione del Consiglio dell'UE del 2023 (Council of the European Union, 2023), l'UE ha progressivamente rafforzato il proprio impegno politico e sanitario.

Il Piano europeo *One Health* contro l'AMR elaborato nel 2017 presenta tre obiettivi principali:

1. Fare dell'UE una regione in cui si applicano le migliori pratiche, attraverso il miglioramento della qualità e quantità dei dati provenienti dalla sorveglianza, della collaborazione tra gli Stati membri, delle misure preventive e, infine, dell'approccio *One Health*.
2. Promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'innovazione in materia di resistenza antimicrobica, tramite l'implementazione delle conoscenze in materia di sorveglianza e controllo delle infezioni. Il fine ultimo è quello di sviluppare strategie terapeutiche

(es. sviluppo di nuove terapie o di nuovi strumenti diagnostici) tali da poter far fronte a suddette problematiche in maniera efficace.

3. Intensificare l'impegno dell'UE a livello mondiale, contribuendo attivamente al lavoro svolto dalle varie organizzazioni adibite al controllo dell'AMR sul piano globale. (European Commission, 2017)

L'attuale strategia è tuttavia rappresentata dalla Raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea del 2023, che integra e rafforza il Piano d'Azione *One Health* del 2017, stabilendo obiettivi operativi da raggiungere entro il 2030. Tale raccomandazione incoraggia gli stati membri, in primis a mettere in atto entro il giugno 2024 e aggiornare periodicamente i Piani Nazionali contro l'AMR, i quali devono ispirarsi all'approccio *One Health*, al Piano d'Azione globale (OMS) e alla dichiarazione della riunione di alto livello dell'Assemblea generale delle Nazioni Unite contro l'AMR. Gli stati membri sono esortati poi a colmare le lacune esistenti in ambito di sorveglianza e monitoraggio della resistenza antimicrobica e del consumo di antimicrobici, in termini quali e quantitativi. Inoltre, sono incoraggiati a garantire sia adeguati strumenti di prevenzione e controllo delle infezioni, sia misure a sostegno dell'uso prudente di agenti antimicrobici. Un ulteriore punto è quello di migliorare la sensibilizzazione e la formazione degli operatori sanitari, dei veterinari e del pubblico sull'uso responsabile degli antimicrobici. Infine, gli stati membri sono tenuti a rafforzare la cooperazione e il coordinamento internazionale, in linea con l'approccio *One Health*, promuovendo lo scambio di dati, buone pratiche e strategie comuni tra gli Stati membri. (Council of the European Union, 2023)

### 2.2.2. JAMRAI

Sulla base delle strategie elaborate nel Piano europeo *One Health*, la Commissione Europea ha promosso la creazione della *Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections* (JAMRAI). Il rationale di ciò si può ritrovare nel fatto che, nonostante la maggior parte dei Paesi avesse già sviluppato dei Piani di contrasto all'AMR, mancava un coordinamento strutturato e una condivisione sistematica di buone pratiche e strumenti.

Introdotta nel 2017 con EU-JAMRAI 1 e proseguita nel 2024 con EU-JAMRAI 2, questa strategia ha come obiettivo quello di coordinare gli sforzi tra gli Stati membri

dell'UE, sviluppare e implementare sistemi di contrasto all'antimicrobica resistenza e alle infezioni correlate all'assistenza secondo un approccio *One Health*, così da conseguire gli obiettivi posti dal Piano globale di contrasto all'antimicrobica-resistenza. La volontà di tale programma è dunque quella di fornire degli strumenti per creare un ponte fra le intenzioni proposte dall'OMS e le azioni degli Stati membri dell'UE.

La EU-JAMRAI 2, avviata ufficialmente nel gennaio 2024 e destinata a concludersi nel 2027, si fonda sulle ceneri della EU-JAMRAI 1, conclusasi nel 2021, ed è composta da dieci pacchetti di lavoro (Work Packages, WP), ciascuno dei quali è coordinato da uno Stato membro (Francia, Spagna, Italia, ecc....) che ne assume la responsabilità tecnica, scientifica e amministrativa.

Il primo pacchetto di lavoro riguarda la gestione organizzativa del progetto e il monitoraggio dello stato di avanzamento di esso. Il secondo è dedicato alle strategie di comunicazione, rivolte sia agli attori interni sia agli stakeholder esterni. Il terzo si occupa della verifica dell'avvenuta implementazione e del raggiungimento degli obiettivi stabiliti. Il quarto ha il compito di garantire la sostenibilità delle iniziative da intraprendere e la loro integrazione dei sistemi sanitari. Il quinto pacchetto supporta l'implementazione delle strategie nazionali secondo una visione *One Health*. Il sesto WP è focalizzato sul rafforzamento dei programmi di *Antimicrobial Stewardship*, mentre il settimo riguarda l'implementazione di strategie di prevenzione e controllo delle infezioni nei diversi contesti assistenziali. L'ottavo WP è dedicato alla sorveglianza integrata *One Health* della resistenza antimicrobica, riguardante i settori umano, animale e ambientale. Il nono si concentra sull'accesso agli antimicrobici, i quali devono risultare efficaci, sicuri e di qualità, nonché agli strumenti diagnostici. Infine, il decimo pacchetto di lavoro si occupa della sensibilizzazione e dell'informazione pubblica, al fine di promuovere le corrette pratiche di utilizzo da parte della popolazione. (EU-JAMRAI 2, 2024)

### 2.2.3. RUOLO DELL'ECDC E RETI DI SORVEGLIANZA

Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) è un'agenzia dell'UE istituita nel 2005 a seguito del Regolamento (CE) n. 851/2004, con sede a Stoccolma e ha come principio fondamentale quello di coordinare e sostenere gli sforzi europei nella prevenzione delle malattie trasmissibili. Tale agenzia svolge numerosi compiti, tra questi si annoverano la raccolta e l'analisi di dati epidemiologici riguardanti circa 60 patologie in tutti gli Stati dell'UE/SEE, l'elaborazione di linee guida e raccomandazioni basate su evidenze scientifiche, la trasmissione tempestiva delle informazioni alla CE, agli Stati Membri e alle organizzazioni internazionali coinvolte nella tutela della salute, nonché la promozione della cooperazione internazionale, facilitando lo sviluppo e l'attuazione di azioni congiunte in un'ottica *One Health*. In particolare, per quello che concerne la sorveglianza delle malattie trasmissibili, l'ECDC monitora l'andamento di queste nel tempo e tra gli Stati membri al fine di valutare la situazione corrente e intervenire qualora vengano superate determinate soglie. Inoltre, essa consente di generare ipotesi - basate sui dati raccolti - sulle modalità di trasmissione, sui gruppi a rischio e di contribuire alla valutazione dell'onere delle malattie trasmissibili utilizzando dati quali la prevalenza della malattia, le complicanze, l'ospedalizzazione e la mortalità. Oltre alla sorveglianza, l'ECDC gestisce il sistema EWRS (*Early Warning and Response System*), un sistema di comunicazione che permette il contatto immediato fra i vari Paesi dell'UE in caso di emergenze sanitarie su scala europea.

Per quanto riguarda l'antimicrobico resistenza, l'ECDC coordina le reti di sorveglianza quali EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) e ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network), due sistemi che consentono di raccogliere dati riguardanti rispettivamente l'AMR e il consumo degli antibiotici.

### 2.3. STRATEGIE NAZIONALI

Secondo il report epidemiologico annuale dell'ECDC (2024) relativo ai dati del 2023, l'Italia rappresenta uno dei peggiori Paesi dell'UE in termini di numeri di decessi attribuibili all'AMR, apportando danni economici e clinici rilevanti. Sempre tra i

peggiori si colloca l'Italia in termini di consumo di antibiotici, come infatti dimostrato dal rapporto OsMed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, 2025) il nostro Paese si colloca al sesto posto tra i Paesi dell'UE a maggior consumo di antibiotici sistemici, in particolare con un consumo più alto del 18% rispetto alla media europea. Ciò ha reso necessario l'adozione di azioni politiche e sanitarie volte ad arginare queste problematiche.

Le iniziative adottate, guidate dal Ministero della Salute e sostenute da enti quali Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), si inseriscono in un Piano ispirato all'approccio *One Health*, in linea con le strategie europee e globali, in cui salute degli esseri umani, degli animali e dell'ambiente sono strettamente interconnessi e interdipendenti. Questa visione è da anni promossa dall'Alleanza Tripartita, composta da Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), Organizzazione Mondiale della Salute Animale (OIE) e Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (FAO), fondata nel 2010 con lo scopo del raggiungimento di obiettivi comuni, volti a controllare e arginare i rischi per la salute riguardanti i tre ambiti. (FAO, 2010)

L'approccio *One Health* costituisce attualmente un elemento di fondamentale importanza per far fronte alla crescente minaccia dell'antimicrobico resistenza.

Nei paragrafi successivi verranno analizzate le azioni italiane intraprese volte a potenziare la sorveglianza epidemiologica, a promuovere l'uso appropriato degli antibiotici, a promuovere la prevenzione e il controllo delle infezioni e a sostenere la ricerca e la formazione.

### 2.3.1. PIANO NAZIONALE DI CONTRASTO ALL'AMR (PNCAR)

In risposta al Piano d'azione globale (WHO, 2015) e alla Raccomandazione europea (Council of the European Union, 2023), il Ministero della Salute italiano ha elaborato il Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) che copre gli anni 2022-2025. (Ministero della Salute, 2023)

Il PNCAR 2022-2025 si basa su una Governance, presieduta da una Cabina di regia che è composta da un numero ristretto di rappresentanti di Istituzioni centrali coinvolte e delle Regioni e Province Autonome. Tale organo ha il compito di designare le responsabilità e garantire il coordinamento delle azioni, assicurare il monitoraggio e

l'aggiornamento del piano e, infine garantire il recepimento e l'applicazione di esso a anche a livello regionale e delle Province Autonome.

La Cabina di regia ha, come sopra riportato, il compito di affidare le responsabilità a dei sottogruppi di lavoro, ovvero coloro i quali sono incaricati di individuare gli obiettivi, nonché monitorare il progresso verso essi attraverso indicatori.

Ogni obiettivo del piano deve essere sviluppato ispirandosi alle quattro aree orizzontali, che sono: formazione; informazione, comunicazione e trasparenza; ricerca e innovazione; cooperazione nazionale e internazionale.



Figura 20: struttura del Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico Resistenza (PNCAR, 2022-2025)

Gli obiettivi delineati possono essere riassunti in tre pilastri verticali (figura 20):

1. Sorveglianza e monitoraggio, in particolare nell'ambito dell'antibiotico resistenza, dell'utilizzo degli antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza e dell'ambiente;
2. Prevenzione delle infezioni comunitarie, di quelle correlate all'assistenza e delle zoonosi;
3. Buon uso degli antibiotici, sia in ambito umano che in ambito veterinario, nonché le corrette modalità di smaltimento. (Ministero della Salute, 2022)

La sorveglianza dell'antibiotico resistenza ha l'obiettivo di quantificare e monitorare il livello di diffusione ed evoluzione dei microrganismi resistenti, così da poter indirizzare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci antibiotici e le strategie di contenimento. I sistemi di sorveglianza attualmente attivi in Italia per il settore umano

sono guidati dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e sono la sorveglianza dell'Antibiotico Resistenza (AR-ISS) e la sorveglianza degli Enterobatteri Resistenti ai Carbapenemi (CRE), i quali redigono report annuali che analizzano i dati nazionali e regionali. A queste, si aggiungono ulteriori sistemi di sorveglianza, coordinati dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS, volti a monitorare l'ABR in specifici patogeni, quali ad esempio *Mycobacterium Tuberculosis* multifarmaco-resistente. Per quello che concerne il settore veterinario, i sistemi di sorveglianza sono attuati dal Piano di monitoraggio armonizzato sulla resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonosici e commensali, applicato ad animali da reddito (polli, tacchini, suini etc.) e in carni coltivate. Tale piano è emanato annualmente dal Ministero della Salute e si avvale di organismi appartenenti all'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana.

Attualmente l'integrazione secondo un approccio *One Health* del monitoraggio dell'ABR in ambito umano e veterinario è difficile da realizzare. Tuttavia, attraverso la condivisione, l'integrazione e l'analisi dei dati dei microrganismi zoonosici ottenuti dalla sorveglianza in ambito umano e dal monitoraggio nelle produzioni di carni, si potrebbe realizzare. Anche la sorveglianza dell'uso dei farmaci antibiotici risulta di vitale importanza, in quanto un loro uso eccessivo e non appropriato è la principale causa del diffondersi dell'ABR. Il Piano pone come obiettivo quello di, non solo implementare i sistemi di monitoraggio e di trasmissione dati sia sull'utilizzo che sull'appropriatezza prescrittiva, ma anche quello di monitorare l'impatto delle azioni sulle modalità prescrittive.

Per quanto concerne la sorveglianza e il monitoraggio delle infezioni correlate all'assistenza (ICA), che rappresentano una delle complicità più frequenti in ambito nosocomiale, il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) individua come obiettivo prioritario la definizione e il rafforzamento di sistemi di sorveglianza a livello nazionale. In particolare, il Piano mira al consolidamento e all'integrazione delle reti di sorveglianza già esistenti, al fine di garantire la raccolta di dati omogenei, confrontabili e di elevata qualità, indispensabili per orientare efficacemente le strategie di prevenzione e controllo.

Concludendo la sezione che riguarda la sorveglianza e il monitoraggio e poiché il Piano è instaurato in un'ottica *One Health*, è necessario analizzare quali sono gli obiettivi che questo pone nell'ambito ambientale. Il rationale di ciò si può riscontrare nel fatto che molti antibiotici vengono rilasciati nell'ambiente a seguito delle attività

industriali o a seguito dello scorretto smaltimento. Questi possono essere rilevati nell'acqua o nel suolo e qui promuovere lo sviluppo di resistenze. Ancora, attraverso i reflui di origine animale o umana, è possibile diffondere nell'ambiente microrganismi antibiotico resistenti. Il Piano propone di potenziare sia la rete nazionale di monitoraggio delle acque superficiali, gestita dal Sistema Nazionale per la Protezione dell'Ambiente, sia il sistema di monitoraggio del sistema fognario concernente SARS-CoV-2, integrando le sue competenze ad ABR. (Ministero della Salute, 2022)

Passando ora alla sezione dedicata alla prevenzione è stato stimato che nel biennio 2022-2023, l'8.2% dei pazienti ricoverati avesse contratto un'infezione durante la degenza, valore superiore rispetto alla media europea del 6.5% (ECDC, 2024). Al fine di contenere questa problematica, il PNCAR pone diversi obiettivi, tra cui si possono riscontrare la predisposizione di un Piano Nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA, il recepimento di questo a livello regionale e, in ultimo, il contrastare le ICA attraverso la vaccinazione.

Sempre in termini di prevenzione, il PNCAR riporta come obiettivo quello del contenimento delle zoonosi, ovvero quelle malattie e/o infezioni che si trasmettono tra uomo e animale. In questo contesto vengono posti tre obiettivi: rafforzare le conoscenze sui principali microrganismi zoonosici e integrare tali informazioni nei settori umano e veterinario; sostenere l'adozione di misure preventive (es. vaccinazioni); infine, approfondire le conoscenze in campo di malattie infettive emergenti a trasmissione zoonosica. (Ministero della Salute, 2022)

L'ultimo pilastro verticale del PNCAR è rappresentato dall'uso corretto degli antibiotici, sia in termini di assunzione in campo umano e veterinario, sia in termini di smaltimento. Relativamente all'uso prudente e corretto in ambito umano e veterinario, il PNCAR ha come obiettivo quello di dare istruzioni operative volte al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e all'appropriatezza d'uso degli antibiotici. In particolare, in ambito umano vengono posti diversi obiettivi, tra cui figurano: la predisposizione e la promozione di azioni necessarie alla fondazione di un modello di *Antimicrobial Stewardship*, necessaria a monitorare il corretto uso degli antibiotici e la diffusione di interventi volti a supportare la corretta prescrizione. (Ministero della Salute, 2022)

Infine, come ripreso più volte, il ruolo dell'ambiente è di fondamentale rilevanza nella trasmissione di antibiotico resistenza, in quanto, tra le varie cose, la discarica dei rifiuti solidi urbani rappresenta un importante serbatoio di residui di antibiotici e di geni di

resistenza ad essi. A tal proposito il Piano Nazionale pone come obiettivo quello di analizzare la gestione delle rimanenze degli antibiotici in termini quantitativi, sia in ambito pubblico che privato. Inoltre viene indicata la necessità di ottimizzare la disponibilità e la prescrizione di antibiotici, nonché migliorare la gestione della raccolta e dello smaltimento di questi. (Ministero della Salute, 2022)

### 2.3.2. REGISTRI AIFA E FONDO PER ANTIBIOTICI *RESERVE*

Al fine di garantire l'appropriatezza prescrittiva e il monitoraggio dell'uso dei medicinali, in particolare quelli ad elevato impatto clinico ed economico, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha istituito i registri di monitoraggio AIFA. Introdotti a partire dal 2007, questi registri si applicano a farmaci innovativi o soggetti a specifiche condizioni di rimborsabilità, e consentono di raccogliere dati in tempo reale sull'utilizzo in ambito clinico, nonché di verificarne la coerenza con i criteri di eleggibilità stabiliti in sede di negoziazione.

Nel luglio 2025, AIFA ha aggiornato i criteri per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica ai medicinali. Tale status presuppone la valutazione di tre elementi basilari: bisogno terapeutico, vantaggio terapeutico aggiunto e qualità delle prove scientifiche sottoposte dall'azienda a supporto della richiesta di innovatività. (AIFA, 2025) All'interno della lista dei medicinali a cui è stato attribuito l'appellativo di "innovativo" ritroviamo anche gli agenti antiinfettivi attivi contro organismi multiresistenti *reserve* e/o attivi nei confronti di almeno uno dei patogeni prioritari presenti nel Bacterial Priority Pathogen List (WHO, 2024).

La designazione come innovativo consente l'accesso diretto alla rimborsabilità e, in particolare, al Fondo per i Farmaci Innovativi, istituito dall'articolo 49 della Legge di Bilancio 2025 (Ministero dell'Economia e delle Finanze, 2024), la quale ha stanziato 1,3 miliardi di euro per i farmaci innovativi, di cui 100 milioni destinati agli antibiotici classificati come *reserve*. Il fondo ha quindi l'obiettivo di sostenere l'acquisto e la dispensazione di tali molecole all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), assicurandone la rimborsabilità qualora rientrino nei criteri stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). I criteri sono i seguenti e devono essere tutti contemporaneamente soddisfatti:

- Medicinale classificato come *reserve* o attivo verso uno o più patogeni prioritari della lista dell'OMS;
- Medicinale destinato al trattamento di malattie sostenute da germi multiresistenti;
- Medicinale soggetto a copertura brevettuale e/o a protezione normativa dei dati. (Agenzia Italiana del Farmaco, 2025)

L'accesso al rimborso è subordinato alla compilazione obbligatoria delle schede di prescrizione o, laddove previsto, dei registri di monitoraggio AIFA.

Attualmente, dei 29 antibiotici classificati come *reserve*, a 7 è stata attribuita l'innovatività e sono: Fetcroja (Cefiderocol), Recarbrio (Imipenem-Cilastatina-Relebactam), Sivextro (Tedizolid), Vaborem (Meropenem.Varobactam), Xerava (Eravaciclina), Zavicefta (Ceftazidima-Avibactam) e Zerbaxa (Ceftolozano-Tazobactam). Per ognuno di questi farmaci è presente il registro AIFA.

## 2.4. STRATEGIA REGIONALE (EMILIA-ROMAGNA)

### 2.4.1. PIANO REGIONALE DI CONTRASTO ALL'AMR

In linea con quanto riportato dal Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (Ministero della Salute, 2023), la Regione Emilia-Romagna ha promulgato la Delibera di Giunta n. GPG/2023/574 (Regione Emilia-Romagna, 2023) al fine di recepire a livello regionale le strategie e le azioni previste dal Piano nazionale. Questo atto si incardina nel Decreto Legislativo 502/1992 e successive modifiche, il quale attribuisce alle Regioni la competenza nell'organizzazione dei servizi sanitari, nella definizione dei criteri di finanziamento e nell'indirizzo tecnico e di supporto alle Aziende sanitarie.

Sempre a livello regionale, grazie alla Legge Regionale n. 43/2001 (articolo 40, comma 1, lett. m), sono stati istituiti dei gruppi di lavoro multiprofessionali temporanei per poter far fronte agli indirizzi organizzativi fissati dalla Giunta, derivanti a loro volta dal PNCAR.

### 2.4.1. PROTOCOLLI REGIONALI PER LA GESTIONE DELLE INFEZIONI E ALTRI STRUMENTI UTILI AL FINE DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Al fine di sostenere l'appropriatezza prescrittiva e di supportare gli operatori sanitari alla corretta gestione delle infezioni, il gruppo di lavoro multiprofessionali Antibiotici Territorio-PrCAR Emilia-Romagna ha sviluppato delle schede regionali a supporto della gestione delle principali infezioni sul territorio. Queste schede sono indirizzate principalmente ai Medici di Medicina Generale (MMG) e ai Pediatri di Libera Scelta (PLS), con lo scopo di facilitare la gestione ambulatoriale delle infezioni di adulti e bambini.

Le infezioni per le quali sono state fornite delle linee guida per la diagnosi e per il trattamento riguardano le vie respiratorie (alte e basse), la cute, i tessuti molli, il cavo orale, le vie urinarie e l'apparato gastroenterico.

La formulazione delle schede fa riferimento al manuale AWaRe dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), adattando al contesto locale, secondo epidemiologia locale, farmaci disponibili in Italia, e in linea con le raccomandazioni di linee guida regionali, nazionali.

Le schede includono indicazioni per la formulazione della diagnosi su base clinica utilizzando, ove necessario, i dispositivi medici comunemente presenti in ambulatorio. Per alcune infezioni sono inoltre fornite indicazioni su quando, in base alla valutazione clinica, è appropriato utilizzare i test rapidi.

Le suddette schede sono organizzate in maniera semplice ma sintetica, riportando cinque diverse sezioni:

1. Diagnosi clinica: definizione della patologia, sintomi e segni caratteristici, criteri diagnostici e strumenti di valutazione.
2. Esami: indicazioni sugli accertamenti utili (microbiologici, strumentali, imaging), con note su quando non sono necessari.
3. Gestione dell'infezione: principi di trattamento, criteri per la prescrizione antibiotica, terapia sintomatica, follow-up e segnali d'allarme che richiedono valutazione specialistica o invio in pronto soccorso.
4. Razionale della terapia: spiegazione delle motivazioni cliniche e scientifiche per l'uso o meno dell'antibiotico, con dati su benefici, rischi e complicanze prevenibili.
5. Terapia antibiotica consigliata: indicazione dei farmaci di prima e seconda scelta, con dosaggi e durata.

Oltre alle schede di supporto alla diagnosi e alla scelta appropriata della terapia antibiotica, il gruppo di lavoro ha prodotto un documento “quando non è necessario prescrivere l’antibiotico”. Il documento, facendo riferimento alla gestione ambulatoriale delle infezioni, fornisce una lista di infezioni a frequente o prevalente eziologia virale in cui l’antibiotico non è necessario o in cui la decisione terapeutica può essere differita di alcuni giorni. Presenta anche una lista di messaggi chiave per evitare prescrizioni inappropriate.

## 2.5. STRATEGIA LOCALE: STEWARDSHIP ANTIMICROBICA (DIPARTIMENTO INTERAZIENDALE DI GESTIONE INTEGRATA DEL RISCHIO INFETTIVO)

Nato negli anni '90, il concetto di *Antimicrobial Stewardship* (AMS) ha progressivamente assunto un ruolo centrale nelle strategie volte a garantire l’uso razionale e appropriato degli antimicrobici. La sua importanza è stata definitivamente riconosciuta nel 2015, quando l’Organizzazione Mondiale della Sanità lo ha inserito tra i cinque obiettivi del Piano Globale di contrasto all’antimicrobico resistenza (WHO, 2015). Ad oggi, *l’Antimicrobial Stewardship* è definita come l’insieme delle azioni coordinate atte ad ottimizzare l’uso degli antimicrobici (Dyar et al., 2017). L’obiettivo principale dell’AMS è assicurare che la terapia antibiotica venga prescritta nel modo più adatto possibile e, in particolare, deve rifarsi al principio delle “5 D” della terapia antimicrobica: la scelta del farmaco giusto (*right Drug*), alla dose corretta (*correct Dose*), per la via di somministrazione appropriata (*right Drug-route*), per una durata adeguata (*suitable Duration*) e con una tempestiva de-escalation verso una terapia mirata al patogeno identificato (*timely De-escalation*). (Paladino et al., 2010). La Unità Operativa Complessa di *Stewardship* Antimicrobica presso l’AUSL di Bologna nasce a seguito della sottoscrizione di un atto d’intesa tra le principali Aziende Sanitarie dell’Area Metropolitana di Bologna e l’Alma Mater Studiorum. Questa collaborazione rappresenta un modello di rete integrata volto a rafforzare la gestione delle malattie infettive, promuovere l’uso razionale degli antimicrobici e favorire l’integrazione tra i diversi professionisti sanitari coinvolti nel percorso di cura. Fondamentale in questo processo è la collaborazione tra le diverse figure professionali coinvolte: presso la UOC di *Stewardship* Antimicrobica dell’AUSL di Bologna, il

team è composto da medici infettivologi, farmacisti clinici, microbiologi e altri operatori sanitari che lavorano a stretto contatto per contrastare il fenomeno dell'antimicrobico-resistenza.

Perché questo sistema sia efficace, è necessario attuare percorsi strutturati di monitoraggio non solo delle prescrizioni, ma anche del decorso delle terapie, con particolare attenzione alle pratiche di *de-escalation*, ossia la sostituzione delle terapie empiriche ad ampio spettro con molecole a spettro d'azione più ristretto, mirate sul patogeno isolato dagli esami microbiologici.

La *Stewardship* non si limita solo all'ambiente ospedaliero, ma si estende anche al territorio, dove è altrettanto necessario promuovere un uso prudente e consapevole degli antimicrobici. In quest'ambito, così come in quello nosocomiale, l'obiettivo è supportare nella prescrizione i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di libera scelta e le strutture residenziali attraverso la formazione continua, la condivisione di dati locali e l'introduzione di strumenti diagnostici rapidi (*point-of-care testing*), che aiutino a distinguere le infezioni che richiedono realmente un trattamento antibiotico da quelle di origine virale o di altra natura.

All'interno di questa rete, il farmacista clinico assume un ruolo sempre più rilevante. Egli rappresenta il professionista che unisce competenze farmacologiche, conoscenze cliniche e capacità analitiche, contribuendo al controllo dell'appropriatezza prescrittiva, all'elaborazione di protocolli terapeutici condivisi e alla formazione degli altri operatori sanitari.

La U.O.C. di *Stewardship* Antimicrobica Interaziendale coordina le attività cliniche, formative e di ricerca che si sviluppano su tre livelli:

1. in ambito ospedaliero, attraverso i progetti di revisione delle prescrizioni e l'implementazione della cartella clinica elettronica per favorire la tracciabilità delle prescrizioni e l'ottimizzazione delle terapie;
2. in ambito territoriale, attraverso attività volte a ridurre le prescrizioni inappropriate e a promuovere la raccolta sistematica di dati locali su consumo e resistenze;
3. in ambito formativo, tramite percorsi di aggiornamento per operatori sanitari e farmacisti territoriali, al fine di creare una cultura condivisa dell'uso appropriato degli antimicrobici.

Accanto a questi ambiti, la U.O.C. promuove anche una visione One Health, collaborando con il Dipartimento di Medicina Veterinaria dell'Università di Bologna

per migliorare la prescrizione di antibiotici negli animali d'affezione, riconoscendo la circolazione comune di microrganismi resistenti tra uomo, animale e ambiente.

Nel complesso, *l'Antimicrobial Stewardship* si configura come una vera e propria cultura dell'uso responsabile degli antibiotici, fondata sulla collaborazione tra le diverse realtà, sulla conoscenza scientifica e sulla responsabilità condivisa.

## CAPITOLO 3: OPAT (OUTPATIENT PARENTERAL ANTIMICROBIAL THERAPY)

### 3.1. DEFINIZIONE E ORIGINE DEL MODELLO OPAT

*L'Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT)* è definita come la somministrazione di antimicrobici parenterali in almeno due dosi, effettuate in giorni differenti, senza necessità di ricovero ospedaliero (Norris et al., 2018). Il sistema OPAT consente non solo una precoce dimissione di pazienti clinicamente stabili i quali, in assenza di tale approccio, dovrebbero rimanere ricoverati fino al completamento del ciclo antibiotico, ma anche di evitare il ricovero per quei pazienti che necessitano di una terapia antibiotica parenterale, permettendone una gestione extra-ospedaliera. In altre parole, la procedura OPAT, qualora attivata, consente la somministrazione di farmaci con regime di fornitura OSP al di fuori del setting ospedaliero.

La prima esperienza documentata relativa alla somministrazione endovenosa di terapia antimicrobica a domicilio risale al 1974, quando un gruppo di lavoro descrisse l'efficacia di tale approccio nelle infezioni broncopolmonari croniche nei bambini affetti da fibrosi cistica (Rucker & Harrison 1974). Dagli anni '70 in poi si assistette a una vera e propria evoluzione del campo di applicazione del suddetto sistema, che coinvolse un numero sempre crescente di pazienti clinicamente idonei al trattamento domiciliare o ambulatoriale (Williams et al., 2015).

Oggi, *L'Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy* è diventato uno dei pilastri delle moderne strategie di continuità assistenziale ospedale-territorio, tanto da essere incluso nelle linee guida redatte dalla *Infectious Diseases Society of America* (Norris et al., 2018) e dalla *British Society of Antimicrobial Chemotherapy* (Chapman et al., 2019), nelle quali vengono definiti gli standard di cura, i criteri di inclusione dei pazienti e i modelli organizzativi utilizzabili. L'approccio può infatti articolarsi in diversi setting, tra cui la somministrazione domiciliare (per autosomministrazione o per somministrazione da parte di personale esperto o caregiver) e l'erogazione ambulatoriale presso centri infusionali o strutture specializzate.

Tale approccio si inserisce pienamente negli obiettivi della Missione 6 - Componente 1 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) del 2021, che mira a rafforzare

il Servizio Sanitario Nazionale attraverso il potenziamento dell'assistenza territoriale, riconoscendo la casa come primo luogo di cura, l'ammodernamento delle infrastrutture, lo sviluppo della digitalizzazione e la promozione della ricerca tecnologica. (Governo Italiano, 2021)

Il modello OPAT si colloca inoltre in linea con quanto stabilito dal Decreto Ministeriale 77 del 23 maggio 2022, che definisce i nuovi standard per l'assistenza territoriale nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale. Tale decreto introduce una riorganizzazione strutturale e funzionale delle cure primarie e intermedie, attraverso la creazione di Case della Comunità, Ospedali di Comunità e Centrali Operative Territoriali (COT), strumenti fondamentali per assicurare la presa in carico integrata e la continuità assistenziale tra ospedale e territorio (Ministero della Salute, 2022).

Sempre a livello nazionale, il modello OPAT trova ulteriore coerenza con quanto previsto dal *Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022–2025*, che individua tra le priorità strategiche il rafforzamento della continuità terapeutica ospedale-territorio e la promozione di percorsi assistenziali innovativi finalizzati a ottimizzare l'uso degli antimicrobici in setting extra-ospedalieri (Ministero della Salute, 2023).

Sul piano europeo, tale strategia risulta essere coerente a quanto riportato nella *Comunicazione della Commissione Europea sul contrasto alla resistenza antimicrobica* (COM(2023) 247 final) sottolinea l'importanza di ampliare la stewardship antimicrobica territoriale, incoraggiando gli Stati membri a integrare programmi come l'OPAT nelle reti di assistenza primaria e nei sistemi di presa in carico integrata, in linea con l'approccio One Health (Commissione Europea, 2023).

### 3.2. ORGANIZZAZIONE, ATTORI E MODALITA' OPERATIVE

Al fine di avviare un programma OPAT, e quindi di consentire la prosecuzione della terapia antibiotica endovenosa sul territorio, è necessario innanzitutto effettuare una valutazione clinica preliminare del paziente. Tale valutazione, eseguita da medici clinici ospedalieri, medici di medicina generale (MMG) o pediatri di libera scelta (PLS), ha lo scopo di individuare i pazienti arruolabili in suddetto percorso e pertanto risultare sufficientemente stabili, apiretici e non eleggibili alla terapia antibiotica orale.

A questo punto parte la fase operativa vera e propria, che inizia dalla scelta dell'antibiotico - effettuata sulla base dei dati microbiologici disponibili - e dalle prime due somministrazioni di questo, al fine di escludere eventuali ipersensibilità.

Una volta stabilito il farmaco più idoneo, il medico effettua la prescrizione, la quale deve indicare almeno i seguenti dati: l'anagrafica del paziente, il principio attivo e/o il nome commerciale del farmaco, il dosaggio, la forma farmaceutica, la posologia, la via e le modalità di somministrazione, la durata del trattamento, la data, il timbro e la firma del prescrittore.

Qualora il paziente sia ospedalizzato, il servizio viene attivato dall'Ospedale attraverso la modalità di dimissione protetta inviata alla Centrale Operativa Territoriale (COT), che procede alla valutazione della richiesta e al coordinamento del percorso di presa in carico nel setting domiciliare. In caso, invece, il paziente candidabile sia individuato dal MMG, dal PLS, dal Medico di Continuità assistenziale o dal medico specialista SSN, viene redatta una richiesta di somministrazione di terapia farmacologica parenterale.

Come precedentemente riportato, le modalità di somministrazione di terapia antibiotica sul territorio sono principalmente due: domiciliare e ambulatoriale.

### 3.2.1. TRATTAMENTO DOMICILIARE

Nella modalità somministrazione domiciliare, la terapia viene eseguita direttamente presso l'abitazione del paziente, in base al principio secondo cui la casa rappresenta il primo luogo di cura (Governo Italiano, 2021). Essenziale in questa modalità è l'acquisizione del consenso informato alla somministrazione domiciliare del farmaco, da parte del paziente.

Il responsabile dell'approvvigionamento dei farmaci è l'infermiere domiciliare, il quale effettua la richiesta alla farmacia ospedaliera di appartenenza tramite apposito gestionale. La farmacia valuta ed eventualmente valida la richiesta del farmaco, provvedendo all'approvvigionamento. In questo contesto, l'infermiere domiciliare svolge un ruolo cruciale non solo nell'approvvigionamento e nella somministrazione della terapia, ma anche nell'attività educativa rivolta al paziente e/o al caregiver. L'infermiere domiciliare ha infatti il compito di istruire loro sulla corretta conservazione dei farmaci, secondo quanto riportato nella scheda tecnica, e di

verificarne periodicamente l'aderenza alle indicazioni; deve inoltre controllare la validità dei farmaci e monitorare l'eventuale necessità di reintegro delle scorte.

Questo modello assistenziale garantisce la possibilità di proseguire la terapia in un ambiente familiare, soprattutto in quei pazienti non autosufficienti. Tale procedura presenta tuttavia alcune criticità, in particolare nei contesti in cui l'assistenza infermieristica territoriale non sia facilmente o costantemente disponibile. (Wolie et al., 2024)

### 3.2.2. TRATTAMENTO AMBULATORIALE

La modalità ambulatoriale prevede invece che il paziente si rechi periodicamente presso strutture sanitarie dedicate, quali specifici ambulatori a gestione infermieristica a livello territoriale, che prendono il nome di Case Della Comunità.

Anche in questo caso, come nel precedente, il responsabile dell'approvvigionamento dei medicinali antibatterici infusionali è l'infermiere, il quale, dopo aver verificato la completezza della prescrizione, richiede i farmaci alla farmacia ospedaliera di appartenenza, allegando a tale richiesta la prescrizione redatta dallo specialista.

Questa modalità garantisce un elevato livello di sicurezza clinica, grazie al monitoraggio ravvicinato delle condizioni del paziente e, al contempo, consente la riduzione dei costi legati agli spostamenti infermieristici. Tuttavia anche tale sistema presenta alcuni limiti, tra cui la necessità di disporre di un sistema affidabile di trasporto per il paziente.

In definitiva, tale modello risulta particolarmente indicato per coloro che non sono in grado, o non desiderano, di detenere il farmaco al domicilio. (Wolie et al., 2024)

### 3.3. VANTAGGI CLINICI, ECONOMICI E DI QUALITÀ DELLA VITA

L'OPAT nasce dall'esigenza di coniugare l'efficacia delle terapie, la sicurezza del paziente e la sostenibilità dei sistemi sanitari. In particolare, consentendo al paziente di proseguire la terapia antimicrobica endovenosa sul territorio, da un lato si ottimizzano le risorse liberando posti letto, dall'altro si diminuisce la probabilità di contrarre infezioni durante la permanenza in ospedale.

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) sono quelle infezioni che insorgono durante il periodo di degenza in una struttura sanitaria e che, al momento dell'ammissione, non erano clinicamente rilevabili né in fase di incubazione.(ECDC, 2024) Le conseguenze delle ICA sono diverse e possono riguardare un'aumentata permanenza in ospedale, l'acquisizione di complicanze a lungo termine, una morte prematura, nonché ripercussioni psicologiche, sociali ed economiche.

Le ICA più frequenti comprendono le infezioni del flusso sanguigno associate a catetere venoso centrale, le infezioni del tratto urinario associate a catetere, le infezioni del sito chirurgico, la polmonite acquisita in ospedale, la polmonite associata al ventilatore e le infezioni da *Clostridium difficile*. (Boev et al., 2017)

Si stima che ogni anno nell'Unione europea e nello Spazio economico europeo (UE/SEE) si verifichino più di 3,5 milioni di casi di infezioni correlate all'assistenza, che causano più di 90 mila decessi e corrispondono a circa 2,5 milioni di DALYs. (ECDC, 2025). Il Ministero della Salute italiano stima che, ogni anno, le infezioni che si verificano nei pazienti ospedalizzati sono circa 430.000, equivalente a circa l'8% del totale dei ricoveri. (Istituto Superiore di Sanità, 2024)

Risulta dunque evidente che la dimissione anticipata del paziente, con indicazione di prosecuzione della terapia antibiotica endovenosa sul territorio, abbassi il rischio di contrazione di ICA, di esposizione a microrganismi multi-resistenti e dunque l'allungamento del tempo di ricovero.

Un recente studio condotto nel 2025 concernente i dati del sistema irlandese dell'OPAT ha evidenziato che nel decennio di attività di tale sistema si sono verificati 17.558 casi OPAT, che hanno coinvolto 12.725 pazienti, trattati in media per 19.2 giorni sul territorio. Complessivamente, grazie a tale approccio, nell'arco temporale preso in esame sono state risparmiate 292.825 giornate di degenza. (Reidy et al., 2025) Ancora, una revisione del servizio OPAT del King's College Hospital di Londra sul periodo 2022-2024 ha evidenziato come i 391 pazienti che sono stati trattati attraverso l'approccio OPAT hanno consentito di evitare 9516 giorni di degenza. (Acuram et al., 2025)

Dal punto di vista puramente economico, nel 2021, relativamente ai dati britannici, è stato analizzato il vantaggio apportato dai vari modelli di somministrazione di terapia antibiotica parenterale sul territorio per la cura di sei infezioni – infezioni della cute e dei tessuti molli, infezioni complicate del tratto urinario, infezioni osteo-articolari, ulcere diabetiche, riacutizzazioni di bronchiectasie e infezioni intraddominali - rispetto

al trattamento delle stesse nel letto di ospedale: dall'analisi dei dati è emerso che il costo del trattamento secondo l'approccio OPAT è compreso fra il 23 e il 52% in meno rispetto al costo della terapia somministrata in ospedale. (Dimitrova et al., 2021)

Esistono diversi articoli a supporto della tesi secondo cui il trattamento antibiotico dei pazienti secondo un approccio OPAT migliora la compliance e la qualità della vita rispetto allo scenario in cui questi ultimi sono ricoverati. Uno degli articoli più recenti è quello di Soni et al. (2024), nel quale viene esaminato il grado di soddisfazione in 92 pazienti sottoposti al percorso OPAT. In particolare il 90% pazienti ha dichiarato di essere estremamente propenso a raccomandare il servizio OPAT ad altri, mentre l'8,6% ha dichiarato di essere semplicemente propenso. Solo l'1% ha dichiarato che sia improbabile che raccomandi il servizio, motivando tale valutazione con la percezione che la terapia sia stata interrotta troppo velocemente e, contemporaneamente, che sia venuta meno la comunicazione all'interno del team.

#### 3.4. DISPOSITIVI MEDICI E FARMACI IMPIEGABILI

Come ripreso in più punti, il percorso OPAT consente la somministrazione, in regime territoriale, di farmaci antimicrobici classificati come “a uso esclusivamente ospedaliero (OSP)”, pur mantenendo le garanzie di sicurezza e monitoraggio proprie dell'ambiente ospedaliero.

Secondo quanto stabilito dall'articolo 92 del Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219, l'AIFA classifica come *a uso esclusivamente ospedaliero* quei medicinali che, per le loro caratteristiche farmacologiche, o per innovatività, per modalità di somministrazione o per altri motivi di tutela della salute pubblica, possono essere impiegati solo in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili. Tale categoria non comprende solamente i farmaci antimicrobici infusionali, ma anche altre categorie di farmaci, quali ad esempio farmaci antineoplastici e immunomodulatori.

Poiché la maggior parte - se non la totalità - dei farmaci impiegabili in un percorso OPAT richiedono una somministrazione per via infusione, si rende necessario l'utilizzo di dispositivi medici dedicati, quali pompe elastomeriche e pompe a siringa, i quali consentono un'erogazione controllata e sicura al di fuori del contesto ospedaliero.

Le pompe elastomeriche (figura 22) rappresentano una soluzione ampiamente utilizzata per la loro semplicità d'impiego e portabilità. Si tratta di dispositivi costituiti da un serbatoio flessibile, solitamente in silicone o isoprene, che esercita una pressione costante sulla soluzione medicinale, permettendo l'infusione continua del farmaco senza la necessità di un'alimentazione elettrica. Tale caratteristica le rende particolarmente adatte all'uso domiciliare, poiché consentono al paziente una buona autonomia e un'ottima libertà di movimento durante il trattamento. Tuttavia, la velocità di infusione può risentire di alcune variabili, come la temperatura ambientale o la viscosità della soluzione, e il margine di errore risulta generalmente più elevato rispetto ai dispositivi elettronici. Inoltre, la stabilità chimico-fisica dei farmaci all'interno del serbatoio elastomerico può rappresentare un fattore limitante, poiché non tutte le molecole mantengono caratteristiche ottimali per 24 ore a temperatura ambiente. (Spencer-Jones J, et al., 2023)

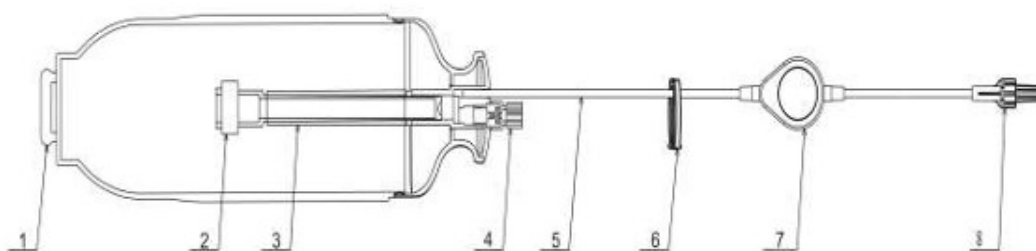


Figura 22: struttura di una pompa elastomerica. Il sistema di infusione è costituito da un contenitore esterno rigido (1), un anello esterno per indicazione del volume di riempimento (2), un serbatoio in silicone elastomerico che assicura la spinta del liquidi senza ricorrere ad alimentazione elettrica (3), un punto di caricamento con valvola unidirezionale per il caricamento dei farmaci (4), una linea di infusione (5), una clamp di chiusura rimovibile (6), un filtro antiparticellare da 5 micron (7), un raccordo luer-lock lato paziente (8). (fonte: TUORen, 2024)

Le pompe a siringa, al contrario, sono dispositivi elettronici che utilizzano una siringa standard come serbatoio del farmaco. Il liquido viene infuso grazie a un pistone motorizzato che spinge lo stantuffo a una velocità controllata, permettendo un'erogazione estremamente precisa e costante. Questa tecnologia garantisce un margine d'errore minimo e dispone di sistemi di allarme acustico e visivo che segnalano eventuali ostruzioni, fine infusione o anomalie di funzionamento. La

maggior precisione e programmabilità, tuttavia, si accompagnano a una minore praticità: la pompa a siringa è più complessa da gestire, richiede alimentazione a batteria o rete elettrica. Tale sistema consente l'infusione di volumi limitati, pertanto è generalmente impiegato a terapie di breve durata e nei casi in cui il principio attivo presenti una stabilità ridotta (M Batliner et al., 2019).

In definitiva, le pompe elastomeriche e le pompe a siringa rispondono a esigenze diverse ma comunque compatibili alle condizioni dell'OPAT: le prime offrono semplicità e autonomia, rendendo possibile la continuità terapeutica in regime domiciliare, mentre le seconde garantiscono precisione e sicurezza, risultando più idonee per infusioni brevi. La scelta del dispositivo più appropriato si basa prendendo in considerazione diversi fattori, quali la stabilità del farmaco, la durata del trattamento, le condizioni cliniche del paziente e la disponibilità di risorse assistenziali.

### 3.5. DIFFICOLTÀ RISCONTRABILI NEL PERCORSO OPAT

Nonostante l'OPAT rappresenti una modalità di trattamento sicura ed efficace, nel suo impiego pratico possono emergere alcune difficoltà legate al suo assetto organizzativo o alla gestione del percorso di cura.

Una delle principali criticità riguarda il minor grado di monitoraggio clinico dei pazienti trattati in setting domiciliari rispetto a quelli ambulatoriali e, più in generale, rispetto all'ambito ospedaliero. Questo, se unito a una mancanza di comunicazione efficiente fra i membri del team OPAT, può tradursi in un errato approccio terapeutico, il quale potrebbe indurre a sua volta all'insorgenza di reazioni avverse ai farmaci (ADR).

Per far fronte a questa problematica, una soluzione potrebbe essere il ricorso all'impiego della telemedicina, la quale consente un monitoraggio in tempo reale e a distanza delle condizioni cliniche del paziente da parte di professionisti sanitari.

Un'ulteriore complicanza riscontrabile è quella associata al malfunzionamento dei dispositivi per la somministrazione, la quale può causare interruzioni del trattamento e re-ospedalizzazioni. Tra le più comuni complicanze associate ai dispositivi, e in particolare ai cateteri venosi (VAD), si annoverano: infezioni, malfunzionamenti tecnici, trombosi venosa, dislocazioni, sanguinamenti e formazione di ematomi.

Una strategia che è stata adottata negli ultimi anni per far fronte alle suddette problematiche è quella dell'utilizzo di pompe elastomeriche portatili, le quali garantiscono una continua erogazione del farmaco, una relativa facilità di utilizzo e un profilo di sicurezza complessivamente favorevole.

Un terzo fattore che può insorgere durante la terapia con antibiotici somministrati per via parenterale in un setting extra-ospedaliero è quello rappresentato dall'instabilità dei farmaci, la quale può verificarsi sia durante la conservazione, sia durante l'infusione, specialmente nei casi in cui è necessaria una somministrazione continua. Questa criticità può compromettere l'efficacia del farmaco, con il rischio di provocare un fallimento terapeutico e favorire l'insorgenza di antibiotico resistenza.

Infine, un'ultima problematica che sta alla base del mancato funzionamento dell'OPAT è quella rappresentata dalla mancata compliance al trattamento da parte del paziente. Vari fattori, come il basso reddito, la mancanza di tempo e il mancato supporto familiare, possono portare all'abbandono della terapia. La mancata aderenza terapeutica può determinare una prematura interruzione del trattamento, una reinfezione, una riammissione ospedaliera e lo sviluppo di resistenza agli antibiotici. Oltre alla non aderenza, alcuni pazienti possono rifiutare del tutto l'arruolamento nei programmi OPAT, a causa di fattori legati all'ambiente domestico e all'assenza di supporto sociale ed economico. (Wolie et al.,2024)

### 3.6. RUOLO DEL FARMACISTA CLINICO NEL PERCORSO OPAT

L'efficacia e la sicurezza di un programma OPAT dipendono soprattutto dal coordinamento multidisciplinare tra le diverse figure professionali coinvolte, al fine di assicurare l'appropriatezza terapeutica, il monitoraggio clinico-farmacologico e la continuità assistenziale. In questo contesto, l'inserimento del farmacista clinico nel team multidisciplinare del programma OPAT rappresenta un elemento di estrema rilevanza, al fine di garantire la corretta gestione del trattamento antimicrobico. Grazie alle competenze in ambito farmacocinetico e farmacodinamico, il farmacista clinico è in grado di supportare il medico nella scelta del trattamento farmacologico più appropriato, monitorare la comparsa di reazioni avverse, valutare la compatibilità e la stabilità dei preparati infusionali e individuare potenziali interazioni farmacologiche. Inoltre, il suo contributo risulta fondamentale nei processi di riconciliazione

terapeutica, attraverso la verifica della coerenza tra la terapia assunta dal paziente al momento dell'accettazione e quella prescritta alla dimissione, favorendo, ove appropriato, interventi di ottimizzazione e deprescribing. Numerosi studi internazionali hanno infatti evidenziato come la presenza del farmacista clinico nei programmi OPAT abbia comportato una maggiore aderenza alle linee guida, a una riduzione degli errori terapeutici, a una migliore efficienza complessiva del percorso di cura, nonché a un maggiore risparmio in termini economici. (Chung et al., 2016; De Oliveira et al., 2021; Britt et al, 2023; Stashluk et al., 2024).

## PARTE SECONDA: SCOPO DELLA TESI

### CAPITOLO 4: RAZIONALE E RUOLO DEL FARMACISTA CLINICO ALL'INTERNO DI UN TEAM MULTIDISCIPLINARE OPAT PRESSO L'AZIENDA AUSL DI BOLOGNA

#### 4.1. INTRODUZIONE E CONTESTO

Da marzo 2024, l'Azienda USL di Bologna ha implementato due percorsi assistenziali per la terapia OPAT, consentendo la somministrazione domiciliare di farmaci endovenosi al fine di assicurare la continuità assistenziale nella transizione tra setting di cura al fine di evitare l'ospedalizzazione o prolungarne la durata di degenza per la sola somministrazione di farmaci per via parenterale.

Tale percorso include i farmaci di fascia OSP (farmaci somministrabili in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile. Art. 92 del D. Lgs. 219/2006), erogabili presso il domicilio tramite il Servizio Infermieristico o nelle Case della Comunità. Il Centro Operativo Territoriale (COT) coordina i percorsi attivati dai team clinici.

In linea con il DM 77/2022, l'iniziativa mira a rendere la casa il principale luogo di cura, potenziando l'assistenza territoriale. Sebbene l'uso extra-ospedaliero dei farmaci OSP fosse già previsto dal DPR 20 ottobre 1992, la sua piena operatività è stata sancita dalle Linee Guida Regionali del 2024. Queste ultime impongono alle Aziende Sanitarie la definizione di protocolli che garantiscano:

- Raccordo costante tra i professionisti coinvolti;
- Presenza di presidi per la gestione di reazioni avverse;
- Tracciabilità e monitoraggio continuo degli interventi."

Nonostante le potenzialità, a sei mesi dall'attivazione del percorso il ricorso all'OPAT all'interno dell'AUSL di Bologna si presenta frammentario e sporadico con rilevanti discrepanze tra i vari distretti. Tali variazioni appaiono principalmente riconducibili alla necessità di rafforzare una gestione integrata ospedale-territorio, garantendo nel tempo una continuità nell'attivazione e nella sostenibilità dei percorsi assistenziali.

Per potenziare il percorso OPAT, l'UOC Stewardship Antimicrobica ha previsto l'inserimento di un Farmacista Ospedaliero esperto in AMS come consulente del team,

con l'obiettivo di monitorare i benefici clinici, economici e organizzativi della sua attività.

Tale iniziativa è stata formalizzata nel progetto PHOPAT, vincitore nel 2025 di un bando di ricerca indipendente promosso dall'AUSL di Bologna. Il progetto, finanziato con 50.000 euro, mira a validare un modello di gestione della terapia antimicrobica extra-ospedaliera focalizzato sulla figura del farmacista clinico consulente"

## 4.2. OBIETTIVO DEL PROGETTO DI STUDIO

La farmacia clinica rappresenta una delle più significative evoluzioni del ruolo del farmacista all'interno del sistema sanitario. Le sue origini risalgono agli inizi del ventesimo secolo negli Stati Uniti, ma è solo a partire dagli anni Sessanta che essa assume una reale rilevanza, quando il farmacista inizia a partecipare attivamente al percorso di cura del paziente, affiancando medici e infermieri nelle decisioni terapeutiche.

Alla luce di quanto esposto, la presente tesi si propone di dimostrare come l'integrazione, a partire da gennaio 2025, del farmacista clinico con competenze di AMS - figura attualmente in fase di sperimentazione in alcune AO italiane - all'interno del team multidisciplinare OPAT in AUSL Bologna abbia determinato un'implementazione dei processi delle transizioni di cura ospedale-territorio e, conseguentemente, abbia consentito una riduzione delle giornate di degenza e un miglioramento della qualità di vita dei pazienti coinvolti.

## PARTE TERZA: PARTE SPERIMENTALE

### CAPITOLO 5: ANALISI OSSERVAZIONALE SULL'INTEGRAZIONE DEL FARMACISTA CLINICO NEL TEAM MULTIPROFESSIONALE DEL PERCORSO OPAT

#### 5.1. MATERIALI E METODI

Il presente studio di implementazione ha adottato un disegno quasi-sperimentale, monocentrico, di tipo pre-post, finalizzato a valutare l'efficacia, la sicurezza e la fattibilità di un programma di *Antimicrobial Stewardship* (AMS) guidato dal Farmacista Ospedaliero (FO) nella gestione della terapia antimicrobica parenterale durante la transizione assistenziale (OPAT). L'intervento del farmacista inizia in fase di ricovero alla valutazione della candidabilità del paziente all'OPAT e prosegue sulla scelta del regime terapeutico e del dispositivo per la somministrazione, la preparazione in tecnica asettica mediante la fornitura di un manuale specifico per l'allestimento delle terapie antibiotriche endovenose, all'educazione e monitoraggio della qualità della vita del paziente.

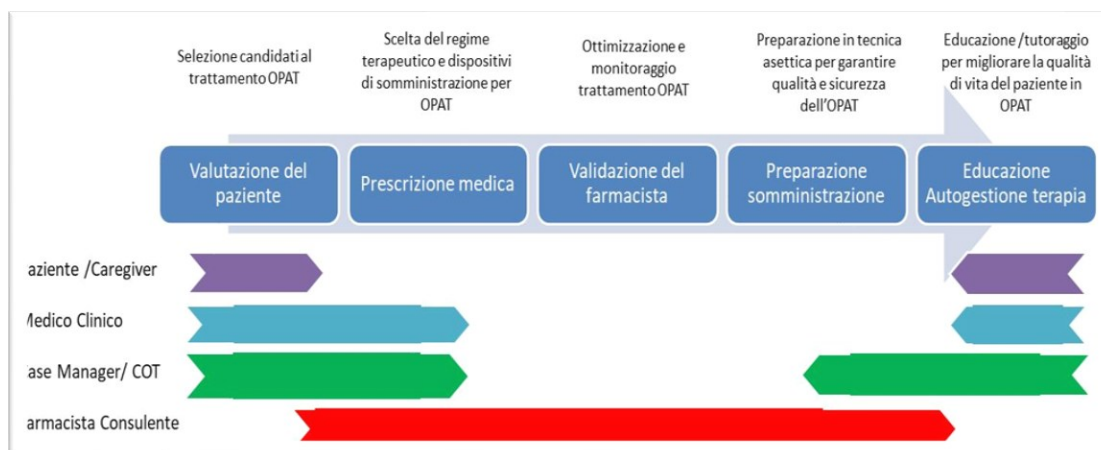


Figura 23: ruoli delle figure nel percorso opat

La fase pre-intervento (PRE) ha riguardato un arco temporale di 8 mesi; i percorsi OPAT attivati nell'area metropolitana in tale periodo hanno costituito la coorte storica di confronto. Successivamente all'approvazione del Comitato Etico, è stata avviata la fase post-intervento (POST), della medesima durata. In questa fase, è stata introdotta

la consulenza sistematica del FO a supporto delle dimissioni protette in regime OPAT per tutte le strutture ospedaliere dell'AUSL di Bologna e per i team infermieristici territoriali.

#### *Setting e modalità di implementazione*

L'avvio della fase sperimentale e la disponibilità della consulenza specialistica sono stati comunicati al personale sanitario attraverso incontri dedicati (in presenza e in modalità webinar) e comunicazioni istituzionali via e-mail.

La raccolta dei dati è avvenuta prevalentemente in formato digitale tramite excel, garantendo l'alternativa cartacea ove necessario.

#### *Descrizione dell'intervento*

All'inizio della fase POST, è stata introdotta nei reparti una checklist di eleggibilità (fig.25) per standardizzare l'identificazione dei pazienti idonei. Il FO dedicato ha fornito consulenze su richiesta, collaborando con il team multidisciplinare (medico prescrittore, infettivologo, case manager, COT) e redigendo un referto clinico formale. L'attività del FO si è articolata nei seguenti domini:

- Revisione farmacologica: supporto alla ricognizione e riconciliazione terapeutica, con particolare attenzione ai regimi di polifarmacoterapia.
- Ottimizzazione clinica: verifica della durata della terapia e ottimizzazione dei dosaggi basata sui principi di farmacocinetica e farmacodinamica (PK/PD).
- Supporto tecnico-logistico: consulenza sull'allestimento dei farmaci in asepsi e sull'impiego di dispositivi infusionali (pompe a siringa o elastomeri).
- Counseling e monitoraggio: educazione sanitaria al paziente e al *caregiver* pre-dimissione e valutazione della qualità della vita mediante il questionario standardizzato EQ-5D-5L.

#### *Popolazione dello studio*

Sono stati considerati eleggibili tutti i pazienti adulti (>18 anni) degenti presso gli stabilimenti ospedalieri dell'AUSL di Bologna o in Osservazione Breve Intensiva (OBI), sottoposti a terapia antibiotica endovenosa e residenti nella provincia di Bologna.

### *Definizione degli Outcome*

L'impatto dell'intervento è stato misurato attraverso i seguenti indicatori:

Obiettivi Primari:

- Impatto economico, calcolato come il prodotto tra il costo medio della giornata di degenza e il numero totale di giornate OPAT.
- Efficienza organizzativa, misurata tramite il volume totale di pazienti dimessi con attivazione del percorso.
- Sicurezza clinica, valutata attraverso il monitoraggio di eventi avversi (ADR), incidenza di infezioni da *C. difficile*, gli accessi non programmati in Pronto Soccorso, riammissioni ospedaliere e tasso di mortalità a 90 giorni.

Obiettivi Secondari:

- Analisi della durata media di degenza (LOS)
- Analisi quantitativa degli interventi del FO (numero e tipologia di raccomandazioni fornite).

### *Raccolta dati e Analisi statistica*


I dati clinici sono stati raccolti in forma pseudoanonimizzata all'interno di una *Case Report Form* (CRF) dedicata, integrando flussi informativi aziendali (SDO, flussi ASA, flussi antibiotici GAAC).

L'analisi statistica è stata condotta descrivendo le variabili continue mediante media e deviazione standard oppure mediana e intervallo interquartile, previa verifica della distribuzione dei dati tramite test di Shapiro–Wilk. Il confronto tra le fasi PRE e POST è stato effettuato utilizzando il *t*-test per campioni appaiati in caso di distribuzione normale o, in alternativa, il test di Wilcoxon per ranghi con segno. (Yang et al., 2025) Le variabili continue sono state descritte tramite media e deviazione standard o mediana e intervallo interquartile, previa verifica della normalità con il test di Shapiro–Wilk. Il confronto tra le fasi PRE e POST è stato eseguito mediante *t*-test per campioni appaiati o test di Wilcoxon. Per le variabili categoriche sono stati utilizzati il test  $X^2$  o il test esatto di Fisher. La significatività statistica è stata fissata a  $p < 0,05$

### *Considerazioni Etiche*

Lo studio è stato condotto previa approvazione del Comitato Etico Locale. Il consenso informato è stato acquisito formalmente dal FO o dai clinici durante il percorso di cura. Per i casi di pazienti deceduti o irreperibili nella fase retrospettiva, il trattamento dei

dati è avvenuto in conformità all'Art. 110 del D.Lgs. 196/2003 e alle disposizioni del Garante della Privacy (Prov. n. 146/2019), garantendo l'anonimità dei dati e la tutela dei diritti dell'interessato.

 <b>SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA</b> Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna	<b>Istituto delle Scienze Neurologiche Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico</b>
<b>SCHEDA PRESCRIZIONE A DOMICILIO FARMACI DA IMPIEGARE IN AMBIENTE OSPEDALIERO O AD ESSO ASSIMILABILE (H/O SP)</b>	<b>Istruzione Operativa Aziendale IO84AU8LBO Allegato 3 Mod 03 IO84AU8LBO</b>

Il sottoscritto medico prescrittore

MMG Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_ telefono \_\_\_\_\_

SPECIALISTA OSPEDALIERO U.O. \_\_\_\_\_ Azienda \_\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_ telefono \_\_\_\_\_

SPECIALISTA Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_ telefono \_\_\_\_\_

**prescrive per il PAZIENTE**

Nome \_\_\_\_\_ Cognome \_\_\_\_\_ Data Nascita \_\_\_\_\_

CF \_\_\_\_\_

l'inizio della somministrazione del farmaco in ambito domiciliare

la prosecuzione della somministrazione del farmaco in ambito domiciliare

<b>DIAGNOSI</b> Eventuale doc. microbiologica da allegare (la prescrizione degli antibiotici tiene conto delle linee guida ufficiali per l'uso appropriato degli agenti antimicrobici)	
<b>NOME DEL PRINCIPIO ATTIVO</b> preferibilmente per esteso senza acronimi o il nome commerciale del farmaco.	
<b>FORMA FARMACEUTICA</b>	
<b>DOSSAGGIO:</b> • esprimere come quantità totale del farmaco • in caso di farmaci di associazione di p. Attivi Indicare il dosaggio dei singoli p. attivi. Es. "amoxicillina/acido clavulanico 675/125"	
<b>POSOLOGIA:</b> • dose riferita alla dose da assumere alla singola somministrazione, date e orari previsti per la somministrazione	
<b>VIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE</b> • specificare SE SC, IM, EV, indicare la velocità, tempo di infusione, eventuali dispositivi medici per la somministrazione ecc.); • per i farmaci da somministrare in soluzione: qualità e quantità del solvente per la ricostituzione e/o la diluizione;	
<b>DURATA DEL TRATTAMENTO</b> (inizio, termine)	
<b>EVENTUALI NOTE</b>	

Dichiara Inoltre che:

- Il farmaco non è sostituibile con altri farmaci
- Il paziente ha già assunto le prime 2 dosi in regime ospedaliero ed è stato escluso il rischio di ipersensibilità;
- Il Medico prescrittore, in caso di inizio di terapia a domicilio garantisce la sorveglianza nelle prime 2 somministrazioni o, in caso di infusione continua, entro le prime 48/72 ore
- Il Medico prescrittore attiva il processo di informazione e condivisione con il Medico di Medicina Generale del paziente delle indicazioni al trattamento, tramite la Centrale Territoriale
- E' stato acquisito il consenso informato alla somministrazione domiciliare del farmaco, da parte del paziente o suo legale rappresentante;

**TIMBRO E FIRMA DEL PRESCRITTORE**

Data di emissione MODULO 7 marzo 2024	N. Rev. 0	Pagina 1 di 1
Data di applicazione 14 marzo 2024		

Figura 23: scheda di prescrizione al domicilio di farmaci da impiegare in ambiente ospedaliero o ad esso assimilabile. (Verbena et al., 2024)



## **CHECKLIST DI ELEGGIBILITA' ALL'OPAT**

TUTTI I CRITERI - GENERALI E SPECIFICI - DEVONO ESSERE SODDISFATTI PER L'AMMISSIONE DEL PAZIENTE ALLA SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI ENDOVENOSI AL DOMICILIO O IN AMBULATORIO INFERMIERISTICO

---

### **CRITERI GENERALI**

	Disponibilità sia del paziente che della famiglia/degli assistenti (con consenso informato Mod 02 IO64AUSLBO e Mod 02 P001AUSLBO)
	Disponibilità di una comunicazione telefonica
	Residenza in AUSL Bologna
	Condizioni igieniche e socio-familiari idonee
	Assenza di scompenso acuto di una patologia psichiatrica e uso attivo di alcol e abuso di droghe
	Stabilità clinica ed emodinamica del paziente

### **CRITERI SPECIFICI**

	Necessità di somministrazione endovenosa di antimicrobici, data la mancanza di opzioni alternative disponibili e/o raccomandate
	Disponibilità di accesso venoso, in base al tipo di antibiotico e alla durata del trattamento
	Somministrazione delle prime 2 dosi in ambiente ospedaliero, ad eccezione di pazienti specificatamente selezionati
	Corretta comprensione del trattamento proposto e verificata collaborazione attiva e costante tra il paziente, la famiglia e care giver

Figura 25: checklist di eleggibilità.

## PARTE QUARTA: RISULTATI E DISCUSSIONE

### CAPITOLO 6: ANALISI E INTERPRETAZIONE DEI DATI

Alla luce del disegno di studio, articolato in due slot temporali, la presente sezione mostra i dati qualitativi e quantitativi emersi dall'analisi della popolazione in esame.

#### 6.1 RISULTATI DELLA FASE PRE INTEGRAZIONE

Nel primo periodo preso in considerazione, corrispondente ai mesi che intercorrono da aprile 2024 a novembre 2024, sono stati trattati complessivamente dieci pazienti, di cui due erano di sesso femminile e otto di sesso maschile. L'età media dei soggetti arruolati era pari a 68 anni.

Le diagnosi che hanno portato all'attivazione dei percorsi OPAT – riportate in tabella I - sono state prevalentemente infezioni delle vie respiratorie, intra-addominali e di cute e tessuti molli, ciascuna delle quali ha colpito due pazienti. Sono stati inoltre registrati un caso di infezione osteo-articolare, un caso di prostatite, un caso di endocardite e un caso di infezione delle vie urinarie.

TABELLA I- diagnosi dei pazienti arruolati nel percorso OPAT, anno 2024

DIAGNOSI	NUMERO DI PAZIENTI
INF. VIE RESPIRATORIE	2
INF. INTRA-ADDOMINALE	2
INF. CUTE E TESSUTI MOLLI	2
INF. OSTEO-ARTICOLARE	1
PROSTATITE	1
ENDOCARDITE	1
INF. VIE URINARIE	1
<b>TOTALE</b>	<b>10</b>

Il percorso OPAT nel periodo pre-integrazione è stato intrapreso complessivamente 15 volte. L'andamento mensile evidenzia una crescita del numero di attivazioni nel tempo seppur con alcune fluttuazioni, come illustrato in figura 26. Nei mesi di aprile sono stati attivati due trattamenti, mentre nel mese di maggio è stato avviato un solo trattamento per ciascun mese. Il numero è poi salito nuovamente a due nel mese di

giugno. Nel mese di luglio non sono stati registrati pazienti candidati al percorso OPAT, mentre ad agosto si osserva nuovamente un incremento, con un trattamento. Settembre rappresenta il picco del periodo pre-integrazione, con quattro pazienti presi in carico, seguito da tre trattamenti avviati nel mese di ottobre. A novembre, il numero di pazienti trattati è sceso nuovamente a due. Per quattro pazienti si è resa necessaria un'attivazione ripetuta del percorso OPAT.

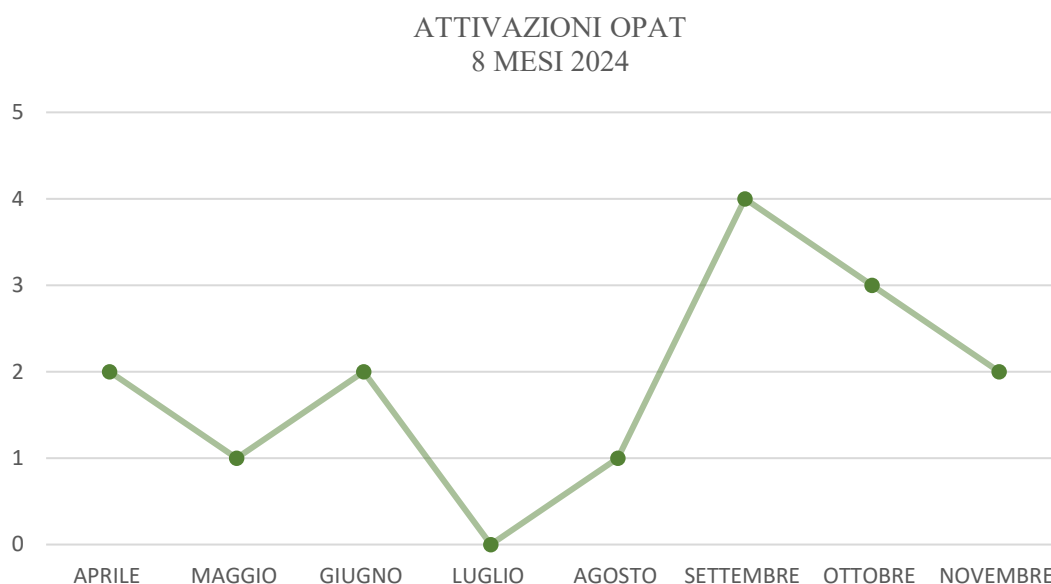


Figura 26: andamento mensile delle attivazioni OPAT. Periodo: 8 mesi 2024

Per quello che concerne l'andamento delle giornate di degenza risparmiate (figura 27), equivalenti alle giornate di terapia somministrate in regime OPAT, nel lasso di tempo che intercorre da aprile a novembre 2024 sono stati consegnati 108 giorni di terapia, con una media di 10 giorni di terapia. Nel mese di aprile sono stati registrati 15 giorni di trattamento, seguiti da 6 giorni nel mese di maggio. A giugno l'attività è tornata a crescere, con un totale di 15 giorni di terapia. Nel mese di luglio non sono stati attivati trattamenti OPAT, mentre ad agosto si osservano 10 giorni complessivi di somministrazione. L'incremento più significativo è stato rilevato nei mesi di settembre e ottobre, con rispettivamente 21 e 26 giorni di terapia erogati. A novembre il totale scende nuovamente, ritornando a 15 giorni.



Figura 27: andamento delle giornate di degenza risparmiate. Periodo: 8 mesi 2024

Dei dieci pazienti che sono stati trattati in regime OPAT, nove hanno ricevuto la terapia presso il proprio domicilio, nell'ambito dell'Assistenza Domiciliare Infermieristica (ADI) per un totale di 103 giorni. Solamente un paziente, invece, ha ricevuto la terapia presso Case Di Comunità (CDC), per una durata totale di 5 giorni. Il totale dei giorni di terapia è stato 108, con una media di circa 7 giorni di terapia per paziente.

Per quanto riguarda la terapia antibiotica somministrata, cinque dei dieci pazienti sono stati trattati con Meropenem, appartenente alla categoria *Watch*, per un totale complessivo di 41 giorni di trattamento. Quattro pazienti hanno invece ricevuto Ertapenem, anch'esso classificato come *Watch*, per un totale di 55 giorni di terapia. Un paziente è stato infine trattato con Polimixina E (colistina), antibiotico appartenente alla categoria *Reserve*, per una durata complessiva di 12 giorni.

Complessivamente, nel periodo preso in considerazione sono stati somministrati novantasei giorni di terapia eseguiti con farmaci classificati come *Watch*, cinque dei quali sono stati svolti presso le Case di Comunità, mentre i restanti novantuno presso il domicilio del paziente. Sempre presso il domicilio del paziente sono stati svolti i dodici giorni di terapia con farmaci classificati come *Reserve*. (figura 28)

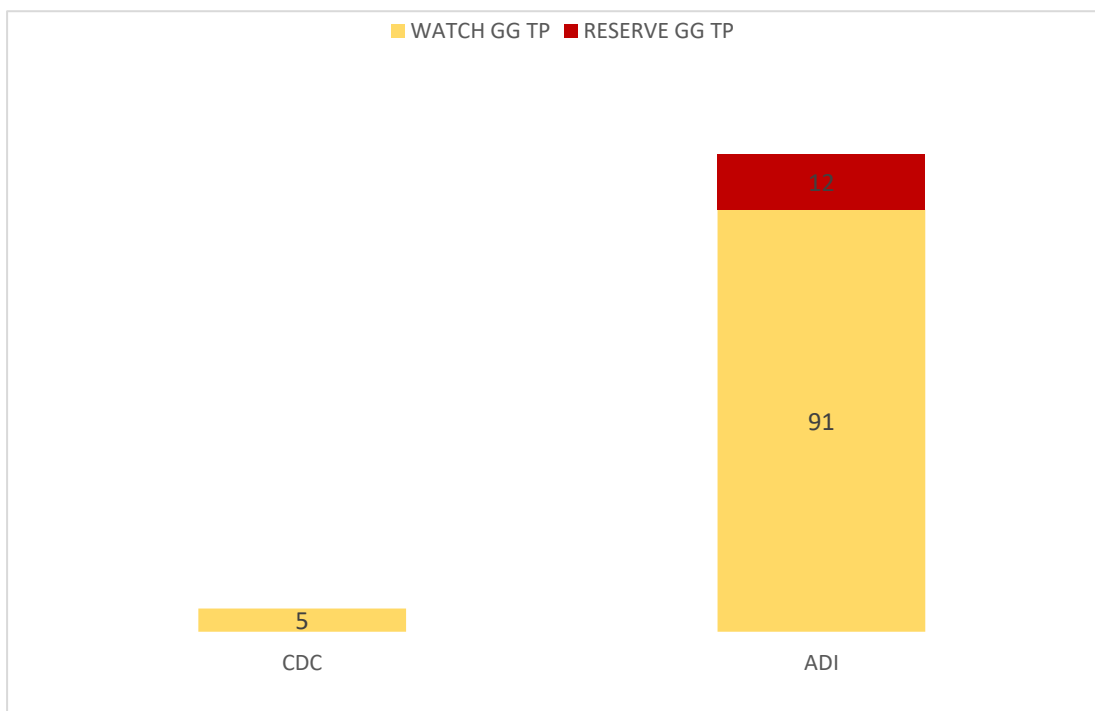


Figura 28: giorni di terapia svolti in ADI e CDC con farmaci Watch e Reserve. Periodo: 8 mesi 2024

A completamento dell'analisi del percorso OPAT si evidenzia che, nel periodo considerato, tale procedura ha determinato un risparmio economico complessivo pari a 49.680 euro.

## 6.2 RISULTATI DELLA FASE POST INTEGRAZIONE

Nel periodo post integrazione del farmacista clinico nel team multidisciplinare del percorso OPAT, in particolare nei mesi che intercorrono da aprile 2025 a novembre 2025, sono stati trattati complessivamente trentadue pazienti, undici dei quali erano di sesso femminile e ventidue di sesso maschile. L'età media dei soggetti arruolati era pari a 70 anni.

Le diagnosi relative ai 32 pazienti trattati nella fase post-integrazione – riportate in tabella - evidenziano una eterogenicità dei siti di infezione. La categoria più rappresentata è risultata essere quella delle infezioni osteo-articolari, che hanno interessato dieci pazienti. Seguono le infezioni protesiche, che hanno colpito sei soggetti. Le infezioni del tratto gastrointestinale, le infezioni intra-addominali e le infezioni delle vie respiratorie (alte e basse) hanno riguardato tre pazienti ciascuna. Due casi sono stati attribuiti a infezioni di cute e tessuti molli, due a infezioni delle vie

urinarie e due a infezioni post-chirurgiche. Infine, un paziente presentava un'infezione correlata a protesi vascolare.

TABELLA II- diagnosi dei pazienti arruolati nel percorso OPAT, anno 2025

DIAGNOSI	NUMERO DI PAZIENTI
INF. OSTEO-ARTICOLARE	10
INF. PROTESICA	6
INF. TRATTO GI	3
INF. INTRADDOMINALE	3
INF. VIE RESPIRATORIE	3
INF. CUTE E TESSUTI MOLLI	2
INF. VIE URINARIE	2
INF. POST CHIRURGICA	2
INF. PROTESI VASCOLARE	1
<b>TOTALE</b>	<b>32</b>

Nel periodo post integrazione preso in esame, il numero di percorsi OPAT attivati – in totale 75 - ha mostrato un andamento variabile nel corso dei mesi (figura 29). Nello specifico, ad aprile sono stati attivati 14 percorsi, mentre nei mesi di maggio e giugno il numero si è mantenuto stabile, con 10 percorsi per ciascun mese. A luglio i percorsi attivati sono stati 9, seguiti da un incremento ad agosto, con 12 percorsi complessivi. Settembre ha registrato una riduzione significativa dell'attività, con soli 4 percorsi avviati, mentre nel mese di ottobre si osserva una nuova crescita, con 13 percorsi attivati. Novembre evidenzia nuovamente un calo, con 3 percorsi OPAT.

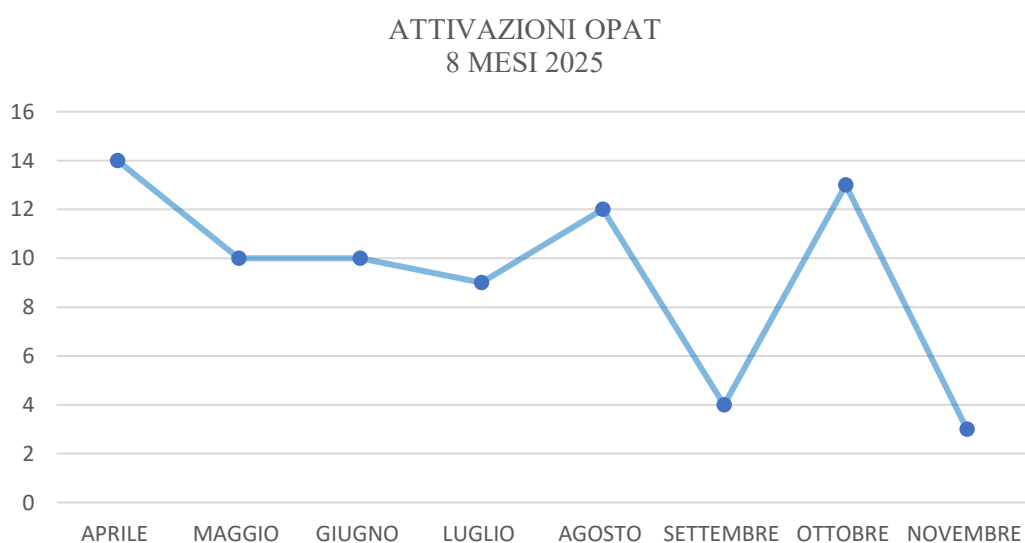


Figura 29: andamento mensile delle attivazioni OPAT. Periodo: 8 mesi 2025

Nel periodo che intercorre da aprile 2025 a novembre 2025, sono stati calcolati un totale di 717 giorni di terapia erogati in regime OPAT, con una media di 22 giorni di terapia. (figura 30)

Ad aprile si registra il valore più elevato, con 160 giorni di trattamento, seguito da 110 giorni nel mese di maggio. A giugno l'attività si riduce a 79 giorni complessivi. Nel mese di luglio si osserva un nuovo incremento, con 103 giorni di terapia, mentre ad agosto l'erogazione si mantiene stabile, raggiungendo 100 giorni. Settembre rappresenta il valore minimo dell'intero periodo, con 30 giorni totali di trattamento, mentre ottobre mostra una risalita, nuovamente pari a 100 giorni complessivi. A novembre l'attività si riduce a 35 giorni di terapia.

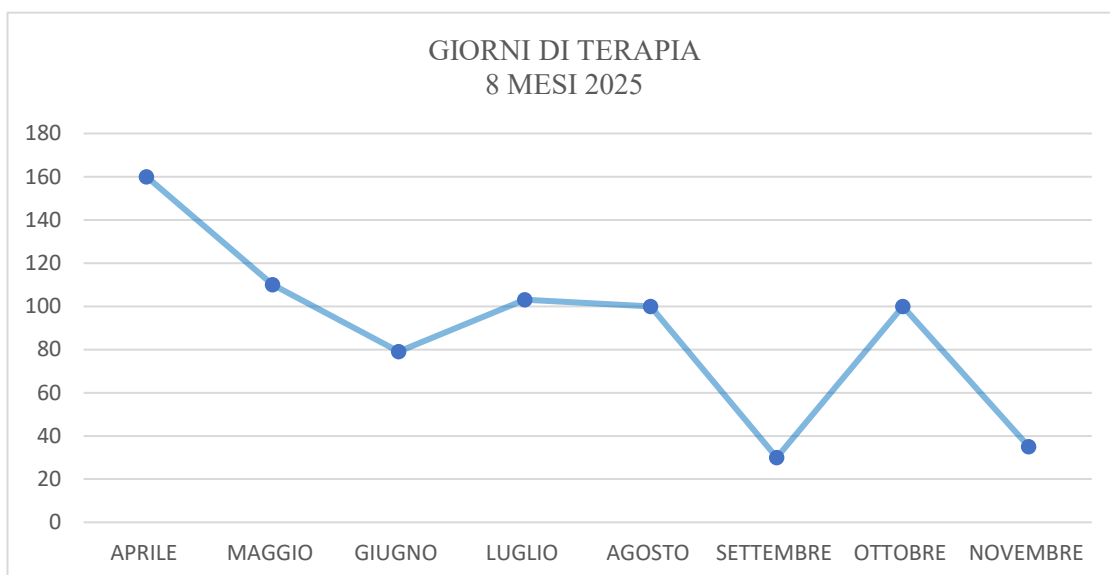


Figura 30 : andamento mensile dei giorni di terapia in OPAT. Periodo: 8 mesi 2025

Per quanto riguarda i luoghi in cui è stata somministrata la terapia antibiotica parenterale, dieci pazienti hanno ricevuto tale terapia presso le Case Della Comunità per un totale di 238 giorni di terapia, mentre i restanti dodici sono stati gestiti presso il proprio domicilio attraverso l'Assistenza Domiciliare Infermieristica, per un totale di 479 giorni di terapia.

L'analisi dei trattamenti antibiotici somministrati nel periodo considerato evidenzia un marcato ricorso a ertapenem, classificato come *Watch*, utilizzato in 19 pazienti per un totale di 400 giorni di terapia. Daptomicina, classificata come *Reserve*, rappresenta il secondo antibiotico più impiegato, con 9 pazienti trattati consentendo di trattare i pazienti al di fuori del setting ospedaliero per 135 giorni totali. La combinazione

ceftazidima/avibactam, classificata come *Reserve*, è stata utilizzata in 3 casi, permettendo la somministrazione di 174 giorni di terapia. Infine ceftobiprololo (*Reserve*) e meropenem (*Watch*) sono stati impiegati rispettivamente in un paziente ciascuno, consentendo di risparmiare rispettivamente 3 e 5 giorni di degenza. Un paziente è stato trattato sia con meropenem, che con daptomicina.

Complessivamente, nel periodo preso in considerazione sono stati somministrati 405 giorni di terapia eseguiti con farmaci classificati come *Watch*, 55 dei quali sono stati svolti presso le Case di Comunità, mentre i restanti 450 presso il domicilio del paziente. Per quanto riguarda invece i farmaci antibiotici classificati come *Reserve*, 183 giornate di terapia sono state somministrate presso le Case della Comunità e 129 presso l'abitazione del paziente. (figura 31)

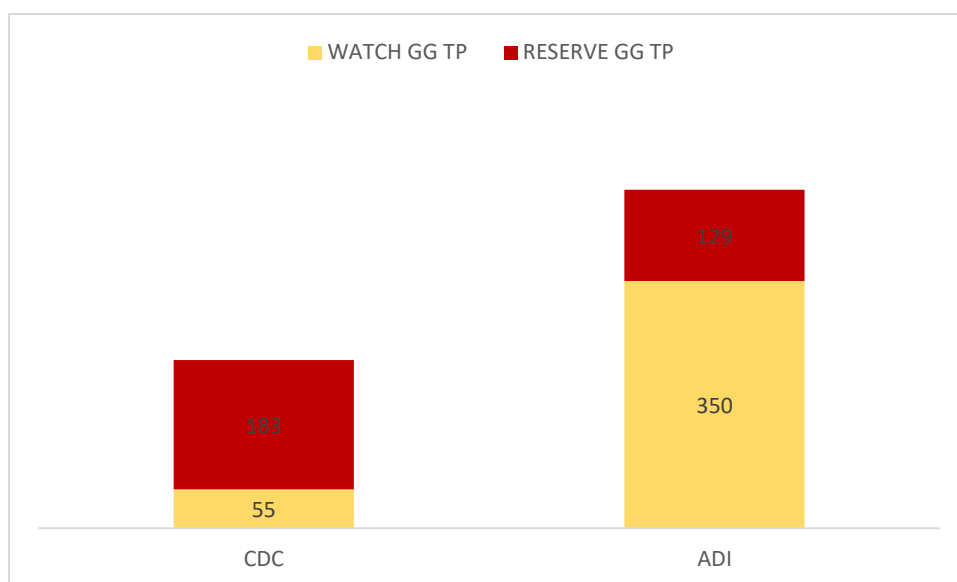


Figura 31: giorni di terapia svolti in ADI e CDC con farmaci Watch e Reserve. Periodo: 8 mesi 2025

A conclusione dell'analisi del percorso OPAT, si rileva che nel periodo che intercorre da aprile a novembre 2025, tale approccio ha consentito un risparmio economico complessivo pari a 322.650,00 euro, principalmente legato alla contrazione delle giornate di ricovero e al miglior utilizzo delle risorse assistenziali attraverso il trasferimento della presa in carico in ambito territoriale.

### 6.3 DISCUSSIONE

Confrontando l'andamento delle terapie somministrate tramite percorso di Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) negli otto mesi in esame degli anni 2024 e 2025, emerge un incremento marcato nell'implementazione di tale procedura. In particolare, il numero dei pazienti risulta essere triplicato, passando da 10 nel corso periodo osservato pre intervento a 32 nel periodo di intervento.

Coerentemente con quanto riscontrato per l'andamento delle attivazioni OPAT, anche il numero complessivo di giorni di terapia mostra un incremento significativo nel 2025 rispetto al 2024 (figura 32). In particolare, nel periodo analizzato si osserva un aumento marcato dei giorni di trattamento antibiotico somministrati per via endovenosa erogati in regime OPAT nel 2025, con valori nettamente superiori in quasi tutti i mesi considerati, a testimonianza di una maggiore intensità e continuità dei percorsi attivati. In particolare, la media mensile dei giorni di terapia è aumentata da 13,5 nel 2024 a 89,7 nel 2025, corrispondendo a un incremento complessivo del 564,4%.

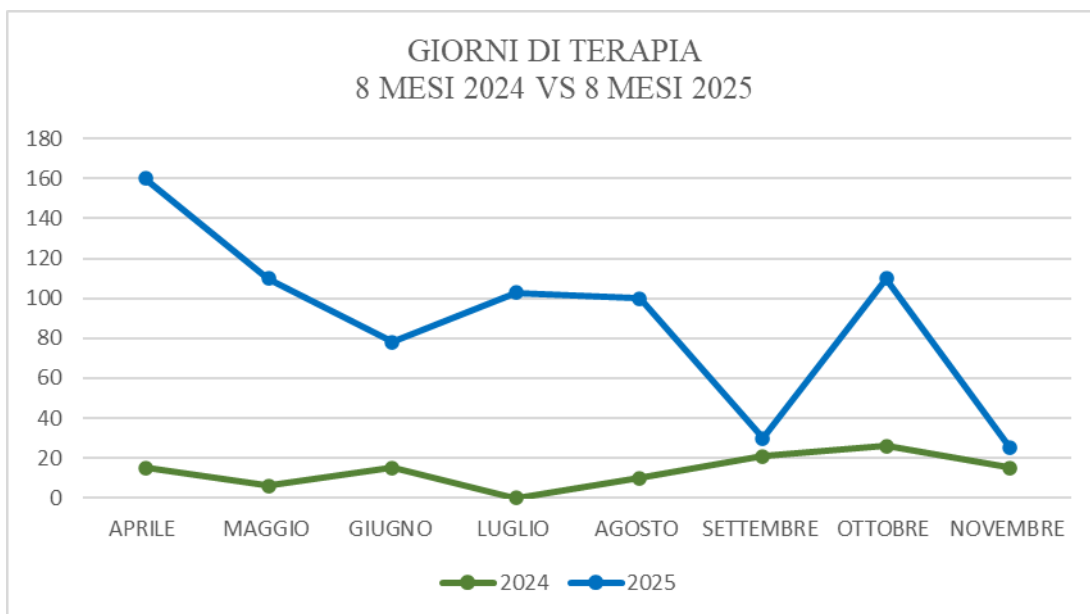


Figura 32: confronto dell'andamento dei giorni di terapia somministrati in regime di OPAT. Periodi: 8 mesi 2024 vs 8 mesi 2025

Il motivo per cui, nonostante i mesi di luglio e settembre 2025 presentino un numero sovrapponibile di pazienti arruolati nel percorso OPAT, il numero complessivo di giorni di terapia risulti marcatamente differente, è imputabile alla presenza di un singolo paziente sottoposto a un ciclo terapeutico particolarmente prolungato, che ha effettuato 90 giorni di trattamento nel mese di luglio e ulteriori 40 giorni nel mese di settembre, incidendo in modo significativo sul totale mensile dei giorni di terapia.

Il confronto tra i giorni complessivi di terapia antibiotica erogata presso l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) e le Case della Comunità (CdC) evidenzia un marcato incremento nel 2025 rispetto al 2024. In particolare, nel 2024 si registrano complessivamente 108 giorni di terapia, quasi interamente attribuibili all'ADI (103 giorni), con un contributo marginale delle CdC (5 giorni). Al contrario, nel 2025 il numero totale di giorni di terapia aumenta in modo sostanziale, raggiungendo 717 giorni, di cui 479 erogati in ADI e 238 presso le CdC. Questo andamento indica non solo un incremento complessivo dell'intensità assistenziale, ma anche un'augmentata predilezione delle Case della Comunità come setting di cura extra-ospedaliera. (figura 33)

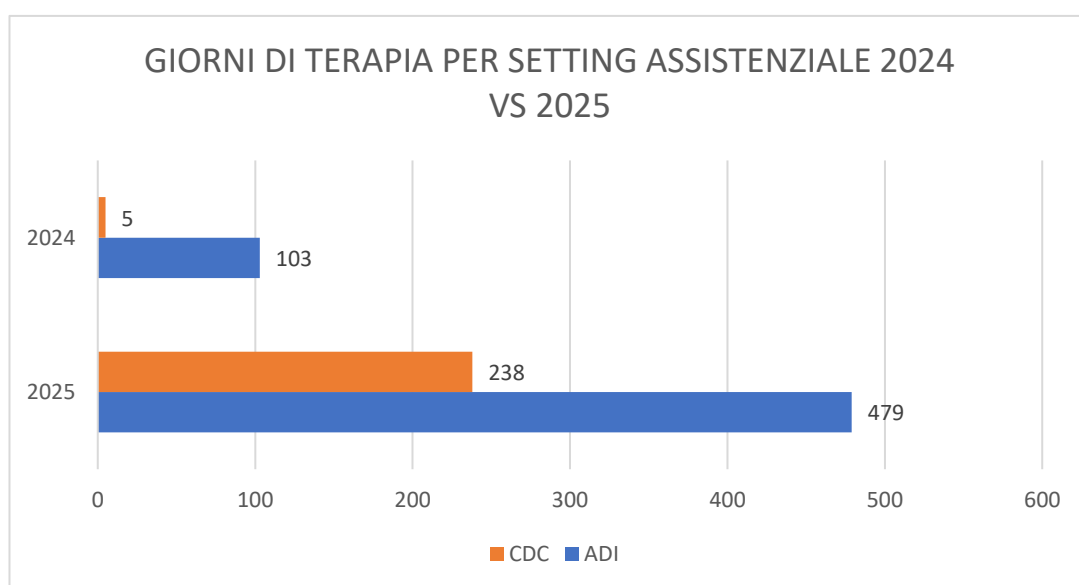


Figura 33: giorni di terapia ADI vs CdC.

In merito alla casistica dei pazienti arruolati nel percorso OPAT, durante il periodo di intervento si è osservato un significativo incremento della presa in carico di soggetti affetti da patologie richiedenti terapie antibiotiche prolungate, quali osteomieliti ed endocarditi. Precedentemente all'implementazione del nuovo protocollo, tali pazienti venivano gestiti prevalentemente in regime di Day Hospital presso l'unico centro di riferimento bolognese, costringendo l'assistito a recarsi quotidianamente presso l'ambulatorio del Policlinico S. Orsola. L'integrazione del Farmacista Clinico in questo specifico setting ha permesso una sensibile riduzione delle giornate di degenza e del ricorso agli accessi in Day Hospital. Tale risultato è stato conseguito garantendo elevati standard di sicurezza nell'impiego dei farmaci di classe "Reserve" (secondo la classificazione AWaRe dell'OMS), per i quali il farmacista ha predisposto schemi

operativi per l'allestimento e la somministrazione tramite infusori elastomerici, validandone la stabilità chimico-fisica.

TABELLA III- giorni di terapia erogati per farmaco, anno 2024 vs anno 2025

PRINCIPIO ATTIVO	GG TERAPIA 2024	GG TERAPIA 2025
MEROPENEM	41	5
POLIMIXINA E	12	0
ERTAPENEM	55	400
DAPTOMICINA	0	135
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM	0	174
CEFTOBIPROLE	0	3

Nel 2024, i giorni di terapia risultano quasi interamente riconducibili alla categoria Watch ( 96 giorni di terapia ), con una netta prevalenza del setting ADI ( 103 giorni di terapia ) e una quota marginale di CDC ( 5 giorni di terapia ); la categoria Reserve è assente o trascurabile ( 12 giorni di terapia ). Nel 2025, pur mantenendosi una predominanza della categoria Watch ( 405 giorni di terapia ), si osserva un incremento relativo del contributo delle CDC ( 55 giorni di terapia ). Parallelamente, emerge in modo significativo la categoria Reserve, che nel 2025 rappresenta una quota rilevante dei giorni di terapia ( 312 giorni ), caratterizzata da una distribuzione più equilibrata tra ADI ( 129 giorni di terapia ) e CDC ( 183 giorni di terapia ). (figure 33 e 34)

Nel complesso, l'analisi evidenzia un'evoluzione del profilo prescrittivo e organizzativo del percorso OPAT, con un incremento dell'utilizzo di antibiotici Reserve e una maggiore integrazione dei diversi setting territoriali nel 2025 rispetto al 2024.

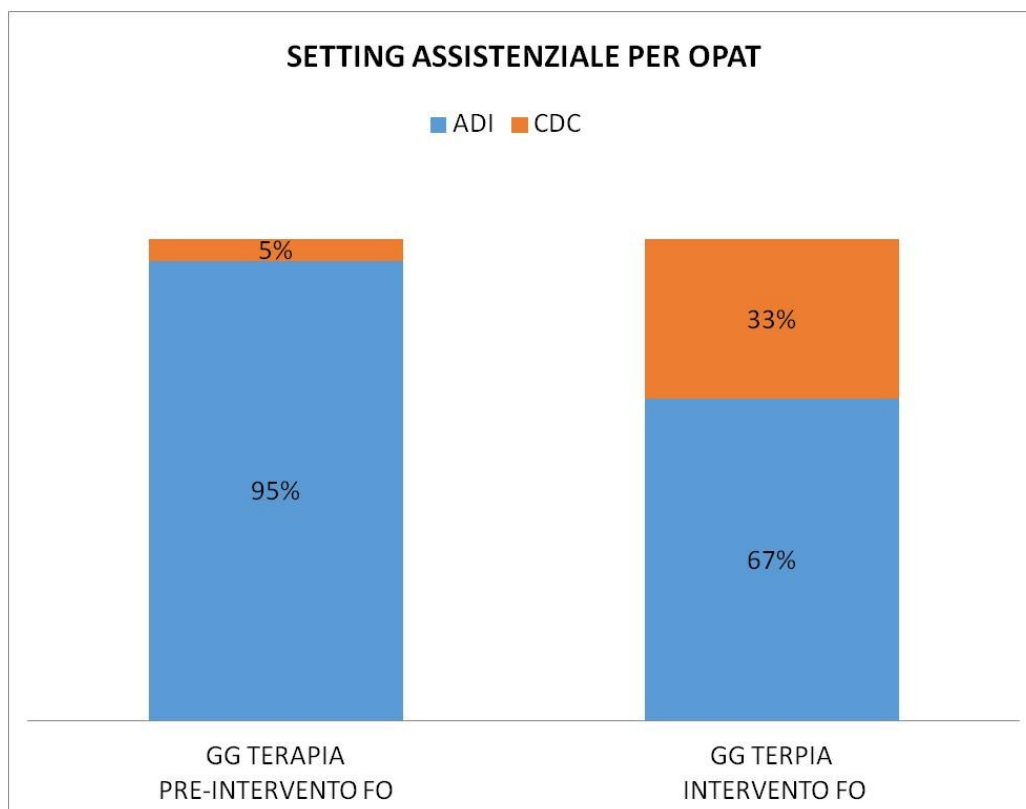


Figura 34: confronto giorni di terapia pre vs post integrazione del farmacista ospedaliero nel team opat. dettaglio setting assistenziale

CATGORY	GG TERPIA PRE-INTERVENTO FO	GG TERPIA INTERVENTO FO
<b>WATCH</b>	96	480
<b>RESERVE</b>	12	352

Figura 34: confronto giorni di terapia pre vs post integrazione del farmacista ospedaliero nel team opat. dettaglio category.

### Valutazione impatto economico

La valutazione dell'impatto economico in termini di giornate di degenza risparmiate tiene conto del costo di una giornata di degenza in ospedale per acuti e il costo giornaliero di un intervento di assistenza infermieristica domiciliare, rispettivamente pari a 500€ e 56 €.

### TABELLA IV- valorizzazione economica delle giornate di degenza risparmiate

	GG terapia in OPAT	Valorizzazione giornate di degenza risparmiate
PRE-INTERVENTO	108	48.600,00 €
INTERVENTO	717	322.650,00 €

Secondo studi di benchmarking il risparmio generato da un programma OPAT ben gestito può variare tra il 30% e il 50% rispetto al costo del ricovero ordinario.

L'intervento del Farmacista Clinico e l'ottimizzazione del percorso hanno permesso di:

1. Anticipare la dimissione: L'identificazione precoce del paziente idoneo tramite la *checklist di eleggibilità* consente di ridurre la degenza media pre-OPAT.
2. Ottimizzare i costi dei farmaci: L'uso di pompe elastomeriche e la validazione della stabilità chimico-fisica hanno permesso l'impiego di farmaci "Reserve" in ambito territoriale, il cui costo è significativamente inferiore rispetto al mantenimento del paziente in regime di ricovero ordinario o Day Hospital.

La liberazione di posti letto occupati da pazienti clinicamente stabili (che necessitano solo di terapia antibiotica parenterale) consente all'AUSL di Bologna di:

1. Ridurre le liste d'attesa per i ricoveri da Pronto Soccorso.
2. Diminuire il rischio di infezioni correlate all'assistenza (ICA), che rappresentano a loro volta un ingente costo sommerso per l'azienda sanitaria.
3. Sostituire il costoso regime di Day Hospital (che implica costi di trasporto e logistica ambulatoriale) con un modello di Hospital at Home (HaH) più snello e sostenibile.

## PARTE QUINTA: CONCLUSIONI

### CAPITOLO 7: CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Il farmacista clinico è una figura professionale che integra competenze scientifiche, farmacologiche e cliniche, con l'obiettivo di garantire un uso dei farmaci che sia al contempo appropriato, efficace, sicuro ed economicamente sostenibile. L'inserimento di tale figura all'interno del team multidisciplinare responsabile del percorso OPAT dell'AUSL di Bologna ha determinato nei periodi considerati un incremento delle attivazioni della procedura, una riduzione delle giornate di degenza ospedaliera — con conseguente diminuzione del rischio di infezioni nosocomiali — e un significativo risparmio in termini economici.

Nella fase iniziale del percorso OPAT, il farmacista clinico ha svolto un ruolo fondamentale nella valutazione e nella gestione della terapia antibiotica endovenosa destinata alla prosecuzione sul territorio. Egli supporta la ricognizione terapeutica e ha fornito consulenza per la riconciliazione farmacologica, con particolare attenzione ai pazienti in polifarmacoterapia, garantendo così la continuità e la sicurezza del trattamento. In stretta collaborazione con il team OPAT, ha contribuito all'ottimizzazione della terapia antimicrobica secondo i principi farmacocinetici e farmacodinamici (PK/PD) e in linea con i criteri di *Antimicrobial Stewardship*, valutando anche la durata ottimale del trattamento in relazione alle condizioni cliniche del paziente e alle evidenze scientifiche disponibili. Il farmacista clinico ha fornito inoltre una consulenza tecnica sull'allestimento della terapia endovenosa in condizioni asettiche e sulla somministrazione tramite pompe siringa o pompe elastomeriche, assicurando la stabilità e la sicurezza della preparazione. (Docherty T et al., 2020)

In vista della dimissione, ha svolto attività di counseling al letto del paziente e/o al caregiver, illustrando le corrette modalità di preparazione, conservazione e somministrazione della terapia antibiotica endovenosa, e fornendo indicazioni operative in collaborazione con il personale infermieristico e tecnico.

Durante la prosecuzione del trattamento sul territorio, il farmacista clinico ha monitorato l'insorgenza di eventuali reazioni avverse, interfacciandosi con il team territoriale per la raccolta delle informazioni e per la segnalazione nell'ambito della farmacovigilanza. Parallelamente, ha curato la gestione e l'aggiornamento dei registri AIFA relativi ai farmaci della classe *reserve* somministrati in regime territoriale,

garantendo la tracciabilità dei trattamenti e consentendo il recupero delle risorse economiche dedicate.

Il potenziamento di questo ruolo all'interno dei team multidisciplinari può favorire la riduzione delle ospedalizzazioni evitabili e promuovere un impiego più appropriato delle risorse disponibili. In una prospettiva futura, il farmacista clinico emerge come una figura centrale nei modelli di assistenza territoriale orientati alla sostenibilità del sistema sanitario.

L'implementazione del percorso OPAT presso l'AUSL di Bologna ha rappresentato un processo di innovazione articolato su tre livelli gestionali distinti, coerentemente con i modelli di management sanitario internazionale.

Livello Macro (Governance Regionale e Aziendale): L'innovazione è stata guidata dal recepimento delle Linee Guida Regionali 2024 e del DM 77/2022. A questo livello è stata definita la strategia per il potenziamento dell'assistenza territoriale, sancendo il passaggio della casa come "luogo privilegiato di cura".

Livello Meso (Organizzazione Dipartimentale): Si è concretizzato con l'integrazione della UOC Stewardship Antimicrobica e del Dipartimento Farmaceutico nel circuito OPAT. Questo livello ha permesso il coordinamento tra le diverse strutture (Ospedali, COT e Case della Comunità) e l'acquisizione delle risorse necessarie (finanziamento di 50.000 euro tramite bando di ricerca).

Livello Micro (Gestione Clinica e Team Multidisciplinare): Rappresenta il fulcro del progetto PHOPAT. A questo livello, la figura del Farmacista Clinico è stata inserita operativamente nel team multidisciplinare per la gestione diretta del paziente, influenzando i processi di allestimento, sicurezza e monitoraggio della terapia.

In linea con la letteratura internazionale, che suggerisce la presenza di un farmacista dedicato ogni 45-70 pazienti in carico per garantire standard qualitativi elevati, il presente studio ha mirato a validare questo rapporto all'interno della realtà locale.

L'impiego di indicatori di benchmarking — quali il numero di pazienti presi in carico, i livelli di sicurezza degli allestimenti in asepsi e l'impatto economico del percorso — ha consentito di valutare l'efficienza del modello bolognese in relazione ai migliori standard europei. L'elemento innovativo non si è limitato al *prodotto* terapeutico in sé, rappresentato dal farmaco, ma ha interessato in modo sostanziale il *processo*, attraverso il rafforzamento del coordinamento multidisciplinare, e l'*organizzazione* dell'assistenza, mediante l'implementazione di modelli di ospedalizzazione a domicilio (Hospital at Home, HaH).

## BIBLIOGRAFIA

- Abraham, E.P., Chain, E. (1940). An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 146(3713), 837. <https://doi.org/10.1038/146837a0>
- Abu-Ajaleh, M., Al-Bakri, A.G., Bustanji, Y., Yousef, A.-M., Altawalbeh, S.M., Al-Azzam, S.I. (2023). An evaluation of the impact of increasing the awareness of the WHO Access, Watch, and Reserve (AWaRe) antibiotics classification on knowledge, attitudes, and hospital antibiotic prescribing practices. *Antibiotics*, 12(6), 951. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060951>
- Acuram G, Desales MVJ. (2025) Hospital admission avoidance in a London NHS trust: a retrospective review of King's OPAT service. *Br J Nurs*. 2025;34(Suppl 7):S4–S12. <https://doi.org/10.12968/bjon.2024.0485>
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2025). *Allegato 1 alla Determina Pres. n. 966/2025: Criteri di valutazione per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e per la gestione degli agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti*. Disponibile su: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2971622/Allegato-1\\_alla\\_Det-Pres-966-2025.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2971622/Allegato-1_alla_Det-Pres-966-2025.pdf).
- Aminov, R.I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front. Microbiol.*, 1, 134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
- Batliner M, et al. (2019) *Evaluation of a novel flow-controlled syringe infusion pump*. *Anaesthesia*. 2019;74(6):764–772. <https://doi.org/10.1111/anae.14784>
- Britt RS, Pearson JC, LaSalvia MT, Mahoney MV, McCoy C, Padival S. (2023) Impact of a pharmacy resident on a transitions of care rotation for inpatients enrolled in an outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) program. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 3(1):e111. doi: 10.1017/ash.2023.181. PMID: 37502238; PMCID: PMC10369442.
- Boev C, Kiss E. (2017) Hospital-Acquired Infections: Current Trends and Prevention. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 29(1):51-65. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.09.012>.
- Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G.S., et al. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European

Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

- Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. (2019) Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2019 Aug 26;1(2):dlz026. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlz026>
- Chung EK, Beeler CB, Muloma EW, Osterholzer D, Damer KM, Erdman SM. (2016) Development and implementation of a pharmacist-managed outpatient parenteral antimicrobial therapy program. *Am J Health Syst Pharm.* 2016 Jan 1;73(1):e24-33. doi: 10.2146/ajhp150201. PMID: 26683676.
- Chopra, I., Roberts, M. (2001). Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 65(2), 232–260. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>
- Council of the European Union. (2023). Council Recommendation on stepping up EU actions to combat antimicrobial resistance in a One Health approach. *Official Journal of the European Union* C 220/1 (22 June 2023). Disponibile su: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32023H0622\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32023H0622(01))
- Darby, E.M., Houlden, A., Edwards, A.M. (2023). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat. Rev. Microbiol.*, 21(9), 568–581. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
- Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano. Gazzetta Ufficiale n.142 del 21 giugno 2006, Suppl. Ordinario n.153.
- Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421. Gazzetta Ufficiale n. 305 del 30 dicembre 1992.
- Decreto Ministeriale 23 maggio 2022, n. 77. Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale.
- Delibera della Giunta Regionale n. 1561 del 24 settembre 2018. Sistema tariffario per le cure regionali in Emilia-Romagna. [Ricerca Atti amministrativi - Regione Emilia-Romagna](#)

- De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Kendall MC, McCarthy R. (2021) Effectiveness of Pharmacist Intervention to Reduce Medication Errors and Health-Care Resources Utilization After Transitions of Care: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Patient Saf.* 2021 Aug 1;17(5):375-380. doi: 10.1097/PTS.0000000000000283. PMID: 28671909.
- Dimitrova M, Gilchrist M, Seaton RA (2021). Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) versus inpatient care in the UK: a health economic assessment for six key diagnoses. *BMJ Open* 2021;11:e049733. doi:10.1136/bmjopen-2021-049733
- Docherty T, Schneider JJ, Cooper J. (2020) Clinic- and Hospital-Based Home Care, Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) and the Evolving Clinical Responsibilities of the Pharmacist. *Pharmacy (Basel)*. 2020 Dec 7;8(4):233. doi: 10.3390/pharmacy8040233. PMID: 33297356; PMCID: PMC7768382.
- EU-JAMRAI. (2024). About EU-JAMRAI 2. Disponibile su: <https://eu-jamrai.eu/about/>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2022). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Stockholm: ECDC. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2024). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2023. Stockholm: ECDC.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2025). Healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2025. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2024). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2025). *Official website*. Stockholm: ECDC; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu>
- ECDC-ESAC-Net. (2024). Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual epidemiological report for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-annual-epidemiological-report-2022>

- European Commission. (2001). Communication from the Commission on a Community strategy against antimicrobial resistance. COM(2001) 333 final. Brussels: European Commission; 19 June 2001. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52001DC0333>
- European Commission. (2011). Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. COM(2011) 748 final. Brussels: European Commission; 17 November 2011. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52011DC0748>
- European Commission. (2017). A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). COM(2017) 339 final. Brussels: European Commission; 29 June 2017. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52017DC0339>
- European Commission. Proposal for a Council Recommendation on stepping up EU actions to combat antimicrobial resistance in a One Health approach. COM(2023) 191 final. Brussels: European Commission; 26 Apr 2023.
- Governo Italiano (2021) *Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) – Missione 6: Salute*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri. Disponibile su: <https://italiadomani.gov.it> .
- Iacchini, S., Boros, S., Pezzotti, P., Errico, G., Del Grosso, M., Camilli, R., Giufrè, M., Pantosti, A., Maraglino, F., Palamara, A.T., D'Ancona, F.P., Monaco, M., e il gruppo di lavoro AR-ISS. (2024). AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza. Dati 2023. Roma: Istituto Superiore di Sanità. RIS-4\_2023.pdf
- Istituto Superiore di Sanità (2024). Infezioni ospedaliere e correlate all'assistenza. Disponibile su <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/i/infezioni-ospedaliere#la-situazione-delle-ica-in-italia>
- Klein, E.Y., Impalli, I., Poleon, S., Denoel, P., Cipriano, M., Van Boeckel, T.P., Pecetta, S., Bloom, D.E., Nandi, A. (2024). Global trends in antibiotic consumption during 2016–2023 and future projections through 2030. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 121(49), e2411919121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2411919121>
- Legge 26 novembre 2001, n. 43. Testo unico in materia di organizzazione e di rapporti di lavoro nella regione emilia-romagna. Bollettino ufficiale n. 409 del 26 novembre 2020

- Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità. (2023). Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. Roma: Ministero della Salute. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/pncar-2022>
- Ministero dell'Economia e delle Finanze, Parlamento della Repubblica Italiana. (2024). Legge 30 dicembre 2024, n. 207 – Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale n. 305 (Suppl. Ord. n. 43/L), 31 dicembre 2024. Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2024/12/31/24G00229/sg>
- Munita, J.M., Arias, C.A. (2016). Antimicrobial resistance mechanisms in bacteria. *Microbiol. Spectr.*, 4(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
- Naghavi, M., GBD 2021 AMR Collaborators. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*, 404(10459), 1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
- Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, Hersh AL, Gorski LA, Bosso JA, Rathore MH, Arrieta A, Petrak RM, Shah A, Brown RB, Knight SL, Umscheid CA. (2018) Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy *Clin Infect Dis.* 2019 1 gennaio; 68(1):e1-e35. <https://doi.org/10.1093/CID/CIY745> PMID: 30423035.
- OECD. (2023) *Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More*. Paris: OECD Publishing; 2023. Disponibile da: <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en>
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. (2025). L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2023. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2766777/Rapporto\\_Antibiotici\\_2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2766777/Rapporto_Antibiotici_2023.pdf)
- Parker, N., Schneegurt, M., Thi Tu, A.H., Lister, P., Forster, B.M. (2016). "11.6 How asexual prokaryotes achieve genetic diversity", in OpenStax (a cura di), *Microbiology*. Houston (TX): OpenStax. Disponibile su: <https://openstax.org/books/microbiology/pages/11-6-how-aseexual-prokaryotes-achieve-genetic-diversity>
- Patrick, G.L., Costantino, G. (2015). *Chimica farmaceutica*. 2a ed. Milano: Edra.

- Political declaration of the high-level meeting on antimicrobial resistance. (2024). New York: United Nations. Disponibile su: [https://digitallibrary.un.org/record/4064023/files/A\\_RES\\_79\\_2-EN.pdf](https://digitallibrary.un.org/record/4064023/files/A_RES_79_2-EN.pdf)
- Regione Emilia-Romagna, *Delibera di Giunta n. GPG/2023/574* del 4 aprile 2023, “Recepimento delle intese in materia di Piano Nazionale di Contrasto all’Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020 e 2022-2025, e ripartizione dei relativi fondi”, deliberata dalla Giunta regionale il 4 aprile 2023.
- Regione Emilia-Romagna (2025). *Schede per la gestione delle infezioni – Popolazione adulta*. Disponibile su: <https://assr.regione.emilia-romagna.it/antibioticoresistenza-infezioni/antibiotici-e-resistenze/schede-gestione-infezioni/adulti/intro>
- Regione Emilia-Romagna. (2023) *Sorveglianza dell’antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna. Rapporto 2023*. Regione Emilia-Romagna; pubblicato nel 2024.
- Regolamento (CE) n. 851/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 21 aprile 2004 con il quale si crea un Centro Europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie. Gazzetta ufficiale dell’Unione Europea 142 del 30 aprile 2004.
- Reidy P., Sweeney E., O’Connor F., Muldoon E.G. (2025) The Irish national OPAT programme: A decade of data and insights, *Journal of Infection and Chemotherapy*, Volume 31, Issue 8, 2025, 102758, ISSN 1341-321X, <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2025.102758>
- Rucker RW, Harrison GM. (1974) Farmaci per via endovenosa ambulatoriale nella gestione della fibrosi cistica. *Pediatrics*. settembre 1974; 54(3):358-60. PMID: 4213282.
- Salam, M.A., Khan, S.A., Siddiqui, M.T., Karim, R.M., Islam, M.A., Islam, S. (2023). Antimicrobial resistance: A growing serious threat for global public health. *Healthcare (Basel)*, 11(4), 581. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
- Sköld, O. (2000). Sulfonamide resistance: mechanisms and trends. *Drug Resist. Updat.*, 3(3), 155–160. <https://doi.org/10.1054/drup.2000.0146>
- Stashluk S, Ramos M, Carettini T, Cutrell JB, Mathew S, Monogue M, Nguyen J, Sanders JM, Golnabi EY. (2024) Bridging the gap: opportunities for transitions of care pharmacist review of outpatient parenteral antimicrobial therapy prescriptions prior to hospital discharge. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2024 Apr 18;4(1):e50. doi: 10.1017/ash.2024.52. PMID: 38655020; PMCID: PMC11036442.

- Spencer-Jones J, et al. (2023) Feasibility, effectiveness and safety of elastomeric pumps for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): a real-world evaluation. *JAC Antimicrob Resist.* 2023;5(3):dlad046. DOI: 10.3390/antibiotics12091351. PMID: 37760648; PMCID: PMC10525832.
- The FAO–OIE–WHO Collaboration (2010): Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. Rome: FAO; 2010. Disponibile su: [tripartite\\_concept\\_note\\_hanoi\\_042011\\_en.pdf](#)
- TUORen Medical Instrument Co. *Istruzioni pompa di infusione monouso a flusso fisso – italiano.* Farmadati Italia, 2024. Disponibile da: <https://gallery.farmadati.it/Doc.ashx?H2Zs7R%2b65Ov1yTdunlTdx%2ffNL27WFagjVnrddneoO1jiSFDBQq1JhAi%2fC2q1Y8MVeMzZGiZ%2b5wDUGerFFpIfFw%3d%3d>
- Urban-Chmiel, R., Gawel, A., Puchalski, A., Kowalczyk, J., Wernicki, A. (2022). Antibiotic resistance in bacteria—A review. *Antibiotics*, 11(8), 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>
- Veal, W.L., Nicholas, R.A., Shafer, W.M. (2002). Overexpression of the MtrC-MtrD-MtrE efflux pump due to an mtrR mutation is required for chromosomally mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J. Bacteriol.*, 184(20), 5619–5624. <https://doi.org/10.1128/JB.184.20.5619-5624.2002>
- Verbena G, Brini R, Cervi G, Cravero E, Grementieri C, Latronico M, Mancosu V, Mattioli G, Montefrancesco G, Savini D, Sora E, Lisbona F. (2024). Gestione della terapia farmacologica parenterale a domicilio, Istruzione Operativa Aziendale 63, allegato 3.
- Williams DN, Baker CA, Kind AC, Sannes MR (2015). The history and evolution of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT). *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(3):307-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.07.001>
- Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB (2024). Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(8):2083-2102. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae177>
- WHO, FAO, WOA, UNEP (2022). *Muscat Ministerial Manifesto: Third Global High-Level Ministerial Conference on Antimicrobial Resistance.* Muscat,

Oman: World Health Organization; 2022. *New-6-Final-Version-Muscat-Manifesto-AMR-with-Annex.pdf*

- World Health Organization. (1948). *Constitution of the World Health Organization*. Geneva: WHO. Disponibile su: <https://apps.who.int/gb/gov/assets/constitution-en.pdf>
- World Health Organization. (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*. Geneva: WHO. Disponibile su: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- World Health Organization. (2017). *WHO model list of essential medicines – 20th list, March 2017*. Geneva: WHO. Disponibile su: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf>
- World Health Organization. (2019) *Antimicrobial stewardship: a competency-based approach*. Geneva: WHO; 2019. Disponibile su: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa006>
- World Health Organization. (2023). *AWaRe classification database of antibiotics*. Geneva: WHO. Disponibile su: <https://aware.essentialmeds.org/list>
- World Health Organization. (2024). *Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. Geneva: WHO. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization. (2025) *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report: antibiotic use data for 2022*. Geneva: World Health Organization; 2025 Apr 29. Disponibile da: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381094/9789240108127-eng.pdf?sequence=1>
- World Health Organization (2025). *World Health Organization official website*. Disponibile su: <https://www.who.int>
- Yang HJ, Lee HS. Common statistical methods used in medical research. *Kosin Med J*. 2025;40(1):21-30.
- Zanichelli, V., Sharland, M., Cappello, B., Moja, L., Getahun, H., et al. (2023). The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of

antimicrobial resistance. *Bull. World Health Organ.*, 101(4), 290–296.  
<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.22.288614>

## RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia più sincera gratitudine alla Prof.ssa Mariangela Vandelli, relatrice di questa tesi, per la disponibilità, la competenza scientifica e il prezioso supporto fornito durante tutto il percorso di realizzazione di questo elaborato, nonché durante tutto il periodo accademico.

Desidero inoltre rivolgere un sentito ringraziamento al Corso di Laurea in Farmacia, ai docenti e a tutto il personale tecnico e amministrativo, che con competenza, dedizione e professionalità contribuiscono quotidianamente alla formazione degli studenti e alla qualità del percorso universitario.

Un profondo ringraziamento va al team di Stewardship antimicrobica dell'AUSL di Bologna.

Un ringraziamento speciale va alla mia correlatrice, Dott.ssa Elena Sora, per il supporto costante, la grande disponibilità e l'entusiasmo con cui ha seguito questo progetto. Durante questo percorso non è stata soltanto una guida preziosa dal punto di vista professionale, ma anche una presenza fondamentale dal punto di vista umano. Con il tempo, infatti, si è instaurato tra noi un rapporto di sincera stima e di meravigliosa amicizia che porterò sempre con me.

Desidero inoltre ringraziare la Dott.ssa Eleonora Porfirio e la Dottoressa Elena Rosselli del Turco che mi hanno affiancato durante tutto il periodo di tesi: la loro disponibilità, il loro aiuto concreto e la loro costante presenza hanno reso questo percorso ancora più stimolante e formativo.

Desidero infine ringraziare il Dott. Fabio Tumietto per la capacità di trasmettere l'amore che prova nei confronti del suo lavoro, per la simpatia. Con il suo entusiasmo e le sue doti da interlocutore è riuscito a rendere coinvolgenti anche i momenti più semplici della quotidianità, riuscendo persino a rendere divertente il lavaggio delle mani.

Un pensiero va a tutte le persone che hanno fatto parte del mio percorso universitario. La loro fiducia nelle mie capacità e il loro supporto in questo percorso accademico sono stati una costante fonte di motivazione. Ognuno, a modo suo, ha contribuito a rendere questi anni di studio e di crescita indimenticabili.

Il ringraziamento più grande è rivolto ai miei genitori, per il sostegno costante e per aver sempre creduto in me.

A mia madre, che mi ha sempre difesa a spada tratta e che con il suo affetto e la sua saggezza mi ha aiutata a trovare la strada più giusta nei momenti più importanti.

A mio padre, farmacista e punto di riferimento nella mia crescita personale e professionale, per avermi trasmesso la passione per questa professione e per avermi sempre incoraggiata a perseguire i miei obiettivi con determinazione.

A mio fratello, per essere costantemente una fonte di ispirazione e un punto di riferimento.

Alle mie amiche del cuore, per l'affetto, le risate e per aver condiviso con me tanti momenti di questo percorso, anche quelli più difficili, dimostrandomi sempre la loro presenza e il loro sostegno.

Ai miei compagni di corso, con cui ho condiviso non solo anni di studio e impegno, ma anche tante serate di giochi e momenti di leggerezza che hanno reso questo percorso ancora più speciale.

Grazie a tutti.

Vi voglio bene.

Flavia.

LASCIAMI UNA DEDICA