

Impatto degli interventi di antimicrobial stewardship sull'appropriatezza della profilassi e della terapia antimicrobica: l'esperienza dell'Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli" di Acquaviva delle Fonti di Bari

Vincenzo Picerno¹, Gisella Caracciolo², Martina Cortelletti¹, Maurizio Formoso³, Vincenzo Longobardo⁴, Angela Moramarco⁵, Fabrizio Celani⁶

¹UOC Farmacia Ospedaliera, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

²UOC Anestesia e Rianimazione, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

³Direzione Sanitaria, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

⁴UOC Medicina Interna, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

⁵UOC Patologia Clinica, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

⁶Direttore Sanitario, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

The impact of antimicrobial stewardship programs on the appropriateness of prophylaxis and antimicrobial therapy: the experience of the "F. Miulli" Hospital of Bari

Introduction: The continuous increase of antimicrobial resistance (AMR) requires antimicrobial stewardship programs (ASPs) to optimize antimicrobial use, including selection, dose, duration, and way of administration.

Methods and Results: An "Antimicrobial Stewardship Team" (AST) was established at "F. Miulli" Hospital of Bari. The AST is a multidisciplinary group formed by a pharmacist, an infectious disease specialist, a microbiologist, an anesthetist and a hygienist. The AST has started a clinical path of professional interactions and optimization of antimicrobial use. The AST was focused on surgical antibiotic prophylaxis, planning events/meetings with 13 wards of "F. Miulli" hospital and writing 13 operating guidelines. The AST was focused on antimicrobial therapies too. On this occasion, the AST did not organize events or meetings but was focused on professional interactions with clinicians to optimize the antimicrobial use in the treatment of multi-drug resistant (MDR) pathogens. A reduction of antimicrobial use (defined daily dose, DDD) and pharmaceutical expenditure was reached in surgical wards during 2017-2018, while, in the same period, an increase of antimicrobial use (DDD) and pharmaceutical expenditure was observed in non-surgical wards.

Conclusions: The "Antimicrobial Stewardship Team" programs are essential to monitor the hospital economic resources and to support the purchase of the innovative antimicrobial therapies to treat multi-drug resistant pathogens.

Keywords: Antimicrobial stewardship, Antimicrobial stewardship programs, Multidisciplinary group, Surgical wards

Introduzione

L'uso eccessivo e spesso inappropriato di antimicrobici, soprattutto ad ampio spettro e di ultima generazione, l'ingiustificato protrarsi della profilassi chirurgica e l'insufficiente

applicazione delle norme igieniche (principalmente il lavaggio delle mani) stanno portando al progressivo incremento delle resistenze microbiche alla terapia antibiotica e antifungina.

L'impiego degli antimicrobici in ambiente ospedaliero richiede un accurato e continuo monitoraggio, poiché l'uso eccessivo e inappropriato degli stessi espone i pazienti all'insorgenza di eventi avversi e allo sviluppo di resistenze, con perdita di efficacia della terapia, incidendo negativamente sulla spesa farmaceutica e, di conseguenza, sul bilancio dell'azienda ospedaliera (1).

Le possibili soluzioni a queste tematiche possono essere riassunte sotto il termine "antimicrobial stewardship", ovvero la realizzazione di programmi, o di una serie di interventi, diretti al monitoraggio e all'orientamento dell'utilizzo degli antibiotici e degli antifungini in ospedale, realizzati attraverso

Received: October 30, 2020

Accepted: January 22, 2021

Published online: February 12, 2021

Corresponding author

Vincenzo Picerno

UOC Farmacia Ospedaliera

Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli"

Acquaviva delle Fonti, Bari - Italy

v.picerno@miulli.it



approcci standardizzati supportati dall'evidenza, al fine di ottenere un uso razionale di tali farmaci (2).

Nel corso degli ultimi anni, presso l'Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli" di Acquaviva delle Fonti – Bari (breviter Ente), è stato avviato un percorso di interazione professionale e di ottimizzazione delle cure da parte del gruppo multidisciplinare "Team dell'antimicrobial stewardship" costituito da un farmacista clinico, un infettivologo, un microbiologo, un rianimatore e un dirigente igienista di direzione sanitaria.

Uno dei principali ambiti di lavoro del gruppo multidisciplinare è stato la profilassi antibiotica in chirurgia. È stata condotta un'accurata attività di revisione degli approcci di antibiotico-profilassi adottati da tutte le chirurgie presenti nell'Ente, mediante eventi programmati con ogni reparto e la successiva stesura di istruzioni operative interne. L'obiettivo finale è stato raggiungere una maggiore appropriatezza prescrittiva e, nel contempo, una minore spesa farmaceutica correlata.

Va ricordato che il controllo delle infezioni in ambiente ospedaliero e, più in generale, di quelle associate alle strutture assistenziali richiede un utilizzo sempre maggiore di risorse a causa del fatto che la maggior parte dei microrganismi responsabili delle infezioni nosocomiali ha profili di antibiotico-resistenza tali da farli denominare multi-resistenti o pan-resistenti (3). Proprio per questo, contemporaneamente al lavoro appena descritto sulla profilassi, è stata posta particolare attenzione anche al monitoraggio dell'appropriatezza d'uso e dei consumi riguardanti la terapia antimicrobica.

In entrambi i casi, l'attività promossa dal "Team dell'antimicrobial stewardship" (breviter Gruppo di Lavoro) ha puntato al miglioramento del percorso assistenziale, focalizzando l'attenzione sul monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva in profilassi e in terapia nei reparti dell'Ente, al fine di ridurre l'utilizzo inappropriato di tali farmaci, di limitare l'insorgenza delle resistenze antimicrobiche e di garantire la migliore scelta terapeutica nel rispetto della sostenibilità economica.

Metodi

L'attività di revisione della profilassi chirurgica è iniziata dalla raccolta nei vari reparti di informazioni sulle procedure interne, sugli approcci e su eventuali protocolli già in essere presso l'Ente. Successivamente, le informazioni raccolte sono state confrontate con quanto previsto dalle indicazioni d'uso dei farmaci (RCP), dagli studi clinici e dalle Linee Guida nazionali e internazionali (*Sistema Nazionale Linee Guida, World Health Organization, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare, Società Italiana di Urologia, Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione, Società Italiana di Cardiologia, European Society of Cataract and Refractive Surgeons, Società Italiana di Oculistica e Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica*). Questa attività, prima di raccolta dati e, poi, di confronto con le evidenze cliniche/scientifiche, è stata propedeutica per la Direzione Sanitaria e l'Unità Operativa Complessa (UOC) di Farmacia Ospedaliera dell'Ente, per programmare e avviare una serie di incontri con le diverse specialità chirurgiche tra il 2017 e il 2018.

L'obiettivo di questi incontri è stato valutare la profilassi antibiotica già implementata dai reparti per, se necessario, modificarne l'approccio (molecole, dosaggi, durata dei trattamenti, via di somministrazione, ecc.). Al termine di questo lavoro di revisione, ottenuto grazie a 13 incontri con i clinici delle diverse specialità chirurgiche dell'Ente, sono state redatte 13 specifiche istruzioni operative (IO) circa la profilassi antibiotica chirurgica:

1. chirurgia ortopedica – istruzione operativa interna n°22/DS;
2. chirurgia vascolare – istruzione operativa interna n°23/DS;
3. chirurgia maxillofaciale e odontostomatologia – istruzione operativa interna n°24/DS;
4. chirurgia generale – istruzione operativa interna n°25/DS;
5. chirurgia urologica – istruzione operativa interna n°26/DS;
6. chirurgia ostetrica e ginecologia – istruzione operativa interna n°27/DS;
7. neurochirurgia – istruzione operativa interna n°28/DS;
8. terapia analgica – istruzione operativa interna n°29/DS;
9. cardiologia – istruzione operativa interna n°30/DS;
10. oftalmologia – istruzione operativa interna n°31/DS;
11. chirurgia otorinolaringoiatrica – istruzione operativa interna n°32/DS;
12. chirurgia dermatologica – istruzione operativa interna n°33/DS;
13. radiologia interventistica – istruzione operativa interna n°34/DS.

Ognuno di questi documenti aziendali è stato redatto dalla UOC di Farmacia Ospedaliera, verificato dalla UOC di pertinenza e approvato dalla Direzione Sanitaria, in modo da poter essere successivamente diffuso e implementato nei reparti.

Alla luce della tipologia di interventi erogati dall'Ente, queste istruzioni operative interne (IO) costituiscono un punto di riferimento nelle scelte di politica antibiotica durante tutta l'attività chirurgica, specificando in quali interventi la profilassi non debba essere adottata, in quali interventi sia sempre opportuno somministrarla e in quali interventi tale pratica debba essere riservata solo a pazienti a rischio (p. es., con comorbidità e/o con un punteggio ASA ≥ 3). Inoltre, sono indicate dettagliatamente per ogni tipo o gruppo di interventi la molecola di riferimento, la dose, la modalità di somministrazione e la durata della profilassi. Nel caso in cui le indicazioni non vengano rispettate (per esempio, mancata somministrazione di una profilassi antibiotica suggerita), il prescrittore dovrà necessariamente riportare nella cartella clinica i motivi di tale comportamento. Le istruzioni operative non esulano dai principi generali di prevenzione (misure preoperatorie, misure intraoperatorie, ecc.), ma li completano, come, per esempio, l'importanza di effettuare un'accurata disinfezione della cute, soprattutto negli interventi in cui non è richiesta nessuna profilassi antibiotica. Al termine di tale percorso, le 13 IO sono state raccolte in un manuale operativo tascabile, con lo scopo di renderle più fruibili nella pratica quotidiana. Questo manuale, infatti, deve rappresentare per i medici prescrittori e gli infermieri dell'Ente un punto di riferimento nelle scelte di politica antibiotica e di modalità di somministrazione durante l'attività chirurgica quotidiana.

Al fine, invece, di monitorare l'appropriatezza d'uso e i consumi della terapia antimicrobica, non sono stati organizzati eventi e non sono state implementate specifiche istruzioni operative, ma il Gruppo di Lavoro, sfruttando una continua interazione con i medici (in modo da applicare i principi dell'antimicrobial stewardship durante l'attività clinica), ha effettuato un'attività di sorveglianza e di monitoraggio delle infezioni e di tutte le prescrizioni di antibiotici e antimicotici. Grazie al confronto costante e approfondito con i medici prescrittori, alla valutazione dell'aderenza alle Linee Guida locali, nazionali e internazionali, alla consultazione dei dati di letteratura e all'utilizzo dei classici strumenti di raccolta dati (richiesta nominativa motivata, tabelle e grafici Excel, report consumi, ecc.), è maturata la necessità di identificare una specifica strategia per tipologia di infezione e di intervento medico, finalizzata a controllare l'uso indiscriminato degli antibiotici/antimicotici e, quindi, lo spreco di risorse economiche correlato. Si è, così, puntato: i) alla riduzione degli errori che causano l'inappropriatezza dei trattamenti, quali le terapie sottodosate, le terapie con eccessiva durata e la mancanza della dose di carico quando prevista e ii) a una maggiore attenzione verso le allergie crociate, le reazioni avverse e l'accurata correzione del dosaggio in caso di alterata funzionalità epatica e/o renale. Inoltre, per tutta la durata del progetto, è stata data particolare attenzione all'incoraggiamento di un maggiore utilizzo di terapie orali versus endovenose e di terapie mirate versus empiriche. È stata aumentata la sorveglianza verso i cosiddetti patogeni Multi-Drug Resistant (MDR), con lo scopo di ridurre il rischio di diffusione dei germi alert in ambiente ospedaliero, applicando tutte le precauzioni utili a interrompere la catena di trasmissione, responsabile della colonizzazione/infezione di soggetti successivamente al primo. Sono stati approfonditi aspetti circa la galenica, per esempio l'utilizzo appropriato dei solventi per la somministrazione endovenosa e il rispetto dei tempi di somministrazione previsti dalle schede tecniche. Nel contempo, è stato fondamentale sviluppare e diffondere le conoscenze basate su evidenze documentate e ottenere una riduzione della variabilità dei comportamenti nella pratica clinica, in modo da puntare all'antimicrobial stewardship e da ottenere un risparmio economico.

Il lavoro condotto è stato, quindi, finalizzato al miglioramento del percorso assistenziale e all'esito del trattamento, alla riduzione gli effetti avversi e alla riduzione dell'insorgenza delle resistenze antimicrobiche, con l'obiettivo primario di ottenere terapie che rispondano ai criteri di costo-efficacia.

Nella sezione risultati, vengono proposte le analisi riguardanti l'impatto che le attività di antimicrobial stewardship hanno avuto sia sul percorso dedicato alla profilassi che su quello dedicato alla terapia. Sono stati presi in considerazione due specifici indicatori di consumo utilizzati come proxy per valutare l'andamento dell'appropriatezza prescrittiva della profilassi e della terapia antimicrobica:

- il numero di DDD (Defined Daily Dose) per ricovero;
- la correlata spesa antimicrobica (AM) per ricovero.

Tali indicatori sono stati calcolati in riferimento al quinquennio 2014-2018, periodo che tiene conto di uno scenario

sia pre- che post-implementazione delle politiche di antimicrobial stewardship all'interno dell'Ente. Sulla base dei dati raccolti dall'UOC di Farmacia Ospedaliera è stato possibile ricostruire il consumo annuo dei farmaci antimicrobici erogati per singolo reparto e il relativo costo associato. Quest'ultimo riflette l'effettivo prezzo degli antimicrobici a carico dell'Ente. Il consumo annuo di ogni farmaco antimicrobico è stato successivamente convertito nelle rispettive DDD, la cui somma ha determinato il numero di DDD annue per reparto. Accedendo, invece, ai dati amministrativi di ogni singolo reparto, è stato possibile determinare il numero di ricoveri effettuati per ciascuno dei 5 anni di osservazione. Dal momento che l'obiettivo di questa analisi è stato puramente descrittivo, ovvero quello di evidenziare la presenza di trend (nel tempo) di aumento o di decrescita degli indicatori esaminati, non è stata condotta alcuna analisi statistica.

Risultati

Sono stati presi in considerazione 12 reparti dell'Ente, ovvero i reparti per i quali è stato possibile avere a disposizione un certo numero di dati, utili per effettuare un'analisi. Sono stati suddivisi in due gruppi, il primo composto da 7 reparti (ortopedia, chirurgia vascolare, cardiologia, chirurgia generale, urologia, otorinolaringoiatria e oftalmologia), sui quali è stata condotta un'attività di antimicrobial stewardship orientata alla profilassi, mediante eventi organizzati e successiva stesura dal 2017 al 2018 di specifiche IO, e il secondo da 5 reparti (anestesia e rianimazione, pneumologia, endocrinologia, geriatria e medicina interna), sui quali è stata condotta un'attività di antimicrobial stewardship orientata alla terapia antibiotica e antifungina, mediante dei confronti tra il Gruppo di Lavoro e i medici prescrittori, senza alcun evento organizzato o stesura di specifiche IO (Tab. I).

La Figura 1, in seguito, descrive, per i due gruppi, l'andamento del numero di DDD per ricovero e della spesa AM per ricovero. Complessivamente, nei reparti chirurgici con specifiche istruzioni operative, si osserva come il numero delle

TABELLA I - Suddivisione dei reparti in funzione di tipologia di AMS e presenza/assenza di specifiche istruzioni operative

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
	Attività di AMS condotta mediante incontri programmati con i reparti, sul tema ANTIBIOTICOPROFILASSI IN CHIRURGIA e stesura di specifiche IO	Attività di AMS condotta mediante confronto quotidiano con i Medici, sul tema della TERAPIA ANTIBIOTICA E ANTIFUNGINA. Assenza di specifiche IO
Reparti	Ortopedia	Anestesia e rianimazione
	Chirurgia vascolare	Pneumologia
	Cardiologia	Endocrinologia
	Chirurgia generale	Geriatria
	Urologia	Medicina interna
	Otorinolaringoiatria	
	Oftalmologia	

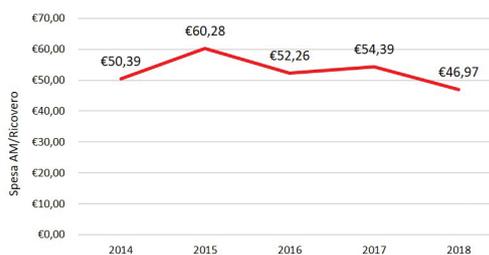
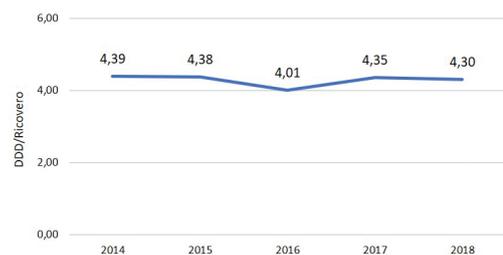
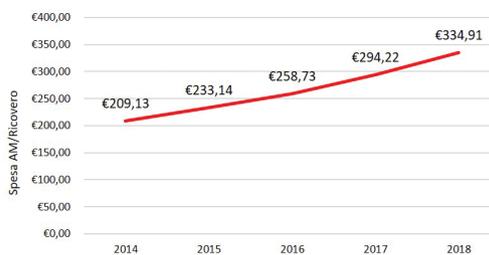
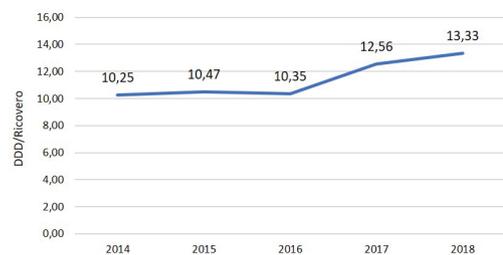
Gruppo 1 – Antibiotico profilassi**Gruppo 2 – Terapia antibiotica/antifungina**

Fig. 1 - Confronto degli indicatori di consumo tra i due gruppi di reparti.

DDD per ricovero e la relativa spesa AM per ricovero siano costantemente sotto controllo. Se si focalizza l'attenzione sul biennio 2017-2018, ovvero sugli anni in cui è stata espletata l'attività di antimicrobial stewardship descritta sopra, si nota come ci sia un trend di riduzione sia del numero delle DDD per ricovero (da 4,35 a 4,30) sia della spesa AM per ricovero (da € 54,39 a € 46,97). Non sono, invece, sotto controllo i consumi in DDD e la spesa nei 5 reparti non chirurgici dove non sono stati organizzati eventi e non sono state stilate istruzioni operative. In questo caso, infatti, entrambi gli indicatori di consumo mostrano un trend di crescita costante durante tutto il quinquennio di osservazione, con un tasso medio annuo del 6,8% per il numero di DDD per ricovero (da 10,25 del 2014 a 13,33 del 2018) e del 12,5% per la spesa AM per ricovero (da € 209,13 del 2014 a € 334,91 del 2018) (Fig. 1).

Focalizzando l'attenzione sull'andamento degli indicatori di consumo per i singoli reparti chirurgici, si può notare dal dettaglio dei dati un trend di miglioramento del tasso medio annuo, ma non per tutti i reparti. Se, nei reparti di ortopedia, chirurgia vascolare, cardiologia e chirurgia generale, si riscontra un trend di riduzione del tasso medio annuo del numero di DDD per ricovero e della spesa AM per ricovero, ciò non avviene nei reparti di urologia e di otorinolaringoiatria. Questi reparti mostrano, infatti, una performance negativa; in entrambi i casi si osserva un trend di aumento del tasso medio annuo del numero di DDD per ricovero e della spesa AM per ricovero; tali indicatori aumentano anche se considerati rispetto al solo biennio 2017-2018 (Tab. II). Il reparto di chirurgia vascolare mostra la migliore performance nel quinquennio, anche se, nel biennio 2017-2018, fa registrare un lieve aumento del numero di DDD per ricovero (da 4,99 a 5,13). Il reparto di oftalmologia mostra un trend di riduzione del tasso annuo di variazione per la spesa AM per ricovero, mentre non presenta alcuna variazione rispetto al numero di DDD per ricovero. Se, invece, per lo stesso reparto, si focalizza l'attenzione sul biennio 2017-2018, si nota un piccolo aumento sia del numero di DDD per

ricovero (da 1,44 a 1,90), sia della spesa AM per ricovero (da € 15,09 a € 15,56).

La Tabella III, a seguire, riporta, invece, nel dettaglio l'andamento degli indicatori per i singoli reparti non chirurgici. Fatta eccezione per il reparto di pneumologia, che evidenzia un trend migliorativo, i reparti di anestesia e rianimazione, endocrinologia, geriatria e medicina interna mostrano un trend di aumento del tasso medio annuo sia per il numero di DDD per ricovero sia per la spesa AM per ricovero. In riferimento al biennio 2017-2018, il reparto di anestesia e rianimazione evidenzia un trend di riduzione del numero di DDD per ricovero (da 14,93 a 13,73).

Discussione

Il controllo delle infezioni nosocomiali e, più in generale, delle infezioni associate alle strutture assistenziali merita particolare attenzione, in quanto richiede un utilizzo sempre maggiore di risorse.

In tale scenario, l'implementazione di un percorso di antimicrobial stewardship, all'interno del quale rientrano eventi organizzati con i clinici prescrittori e la stesura di procedure aziendali condivise, che possono essere le istruzioni operative fondate su evidenze scientifiche e parere esperto, ha, come principale obiettivo, il raggiungimento di comportamenti prescrittivi omogenei e di appropriatezza prescrittiva. L'adesione a tale percorso di interazione professionale dovrebbe permettere di ridurre l'inappropriatezza degli antimicrobici in ambito ospedaliero e di limitare l'insorgenza delle resistenze antimicrobiche, garantendo la migliore scelta terapeutica possibile, con una particolare attenzione rivolta al contenimento dei costi (4).

Non sempre, però, l'applicazione di specifici programmi permette di raggiungere tali obiettivi. Si è visto, infatti, come l'implementazione di istruzioni operative nei reparti dell'Ente non abbia sempre determinato la riduzione degli indicatori di consumo utilizzati come proxy per stimare l'appropriatezza

TABELLA II - Analisi dei reparti chirurgici

	2014	2015	2016	2017	2018	Δ tasso annuo
Ortopedia						
– DDD	10.961	9.481	9.057	8.312	8.133	
– Spesa	€ 142.897	€ 174.066	€ 155.021	€ 117.794	€ 108.926	
– Totale Ricoveri	2.604	2.260	2.155	1.983	2.145	
– DDD/Ricovero	4,21	4,20	4,20	4,19	3,79	–2,6%
– Spesa/Ricovero	€ 54,88	€ 77,02	€ 71,94	€ 59,40	€ 50,78	–1,9%
Chirurgia vascolare						
– DDD	5.908	5.126	4.531	3.258	3.297	
– Spesa	€ 89.745	€ 75.927	€ 84.626	€ 56.869	€ 54.759	
– Totale Ricoveri	584	608	668	653	643	
– DDD/Ricovero	10,12	8,43	6,78	4,99	5,13	–15,6%
– Spesa/Ricovero	€ 153,67	€ 124,88	€ 126,69	€ 87,09	€ 85,16	–13,7%
Cardiologia						
– DDD	4.610	4.260	4.607	4.847	4.120	
– Spesa	€ 60.826	€ 63.378	€ 65.962	€ 64.524	€ 50.866	
– Totale Ricoveri	2.400	2.270	2.325	2.223	2.181	
– DDD/Ricovero	1,92	1,88	1,98	2,18	1,89	–0,4%
– Spesa/Ricovero	€ 25,34	€ 27,92	€ 28,37	€ 29,03	€ 23,32	–2,1%
Chirurgia generale						
– DDD	14.783	14.380	12.817	11.346	11.233	
– Spesa	€ 184.307	€ 229.603	€ 174.242	€ 188.392	€ 136.259	
– Totale Ricoveri	2.641	2.812	2.917	2.019	2.246	
– DDD/Ricovero	5,60	5,11	4,39	5,62	5,00	–2,8%
– Spesa/Ricovero	€ 69,79	€ 81,65	€ 59,73	€ 93,31	€ 60,67	–3,4%
Urologia						
– DDD	11.351	11.925	12.123	13.212	14.428	
– Spesa	€ 91.451	€ 107.690	€ 105.113	€ 102.722	€ 118.353	
– Totale Ricoveri	2.395	2.223	2.250	2.209	2.353	
– DDD/Ricovero	4,74	5,36	5,39	5,98	6,13	6,7%
– Spesa/Ricovero	€ 38,18	€ 48,44	€ 46,72	€ 46,50	€ 50,30	7,1%
Otorinolaringoiatria						
– DDD	3.128	2.738	2.340	2.587	2.789	
– Spesa	€ 13.811	€ 12.931	€ 12.680	€ 16.138	€ 14.522	
– Totale Ricoveri	560	466	483	437	365	
– DDD/Ricovero	5,59	5,88	4,84	5,92	7,64	8,1%
– Spesa/Ricovero	€ 24,66	€ 27,75	€ 26,25	€ 36,93	€ 39,79	12,7%
Oftalmologia						
– DDD	1.250	1.116	1.161	1.040	1.037	
– Spesa	€ 13.711	€ 11.653	€ 10.651	€ 10.923	€ 8.496	
– Totale Ricoveri	659	562	842	724	546	
– DDD/Ricovero	1,90	1,99	1,38	1,44	1,90	0,0%
– Spesa/Ricovero	€ 20,81	€ 20,73	€ 12,65	€ 15,09	€ 15,56	–7,0%

TABELLA III - Analisi dei reparti non chirurgici

	2014	2015	2016	2017	2018	Δ tasso annuo
Anestesia e rianimazione						
– DDD	10.949	12.041	10.090	10.824	8.732	
– Spesa	€ 338.295	€ 398.210	€ 441.454	€ 427.366	€ 405.891	
– Totale Ricoveri	1.014	1.016	710	725	636	
– DDD/Ricovero	10,80	11,85	14,21	14,93	13,73	6,2%
– Spesa/Ricovero	€ 333,62	€ 391,94	€ 621,77	€ 589,47	€ 638,19	17,6%
Pneumologia						
– DDD	5.288	4.897	4.594	5.253	4.544	
– Spesa	€ 114.237	€ 93.235	€ 100.549	€ 84.501	€ 63.743	
– Totale Ricoveri	368	357	336	388	433	
– DDD/Ricovero	14,37	13,72	13,67	13,54	10,49	–7,6%
– Spesa/Ricovero	€ 310,43	€ 261,16	€ 299,25	€ 217,79	€ 147,21	–17,0%
Endocrinologia						
– DDD	3.379	3.200	3.777	4.605	4.738	
– Spesa	€ 77.975	€ 79.050	€ 99.068	€ 123.346	€ 138.632	
– Totale Ricoveri	743	690	680	656	659	
– DDD/Ricovero	4,55	4,64	5,55	7,02	7,19	12,1%
– Spesa/Ricovero	€ 104,95	€ 114,57	€ 145,69	€ 188,03	€ 210,37	19,0%
Geriatrics						
– DDD	11.345	11.327	11.436	12.718	14.247	
– Spesa	€ 157.635	€ 179.313	€ 181.688	€ 202.922	€ 308.022	
– Totale Ricoveri	854	877	1.041	1.030	940	
– DDD/Ricovero	13,28	12,92	10,99	12,35	15,16	3,4%
– Spesa/Ricovero	€ 184,58	€ 204,46	€ 174,53	€ 197,01	€ 327,68	15,4%
Medicina interna						
– DDD	11.027	10.767	10.150	10.768	13.154	
– Spesa	€ 168.442	€ 190.687	€ 178.801	€ 196.355	€ 224.413	
– Totale Ricoveri	1.117	1.094	1.104	717	738	
– DDD/Ricovero	9,87	9,84	9,19	15,02	17,82	15,9%
– Spesa/Ricovero	€ 150,80	€ 174,30	€ 161,96	€ 273,86	€ 304,08	19,2%

della profilassi antimicrobica somministrata. Benché, se confrontati a livello d'insieme, i risultati conseguenti alla programmazione di eventi/meeting e l'applicazione di specifiche istruzioni operative debbano considerarsi migliori, si sottolinea che due dei sette reparti con IO non hanno ottenuto un contenimento del numero di DDD per ricovero e della spesa AM per ricovero. Ciò è, invece, avvenuto negli altri reparti di ortopedia, chirurgia vascolare, cardiologia, chirurgia generale e oftalmologia (in quest'ultimo in parte).

Nel contempo, per un reparto del gruppo 2, anestesia e rianimazione, è stato ottenuto un importante risultato, già descritto in precedenza, ovvero la riduzione del numero di DDD per ricovero (da 14,93 a 13,73) nel biennio 2017-2018. Tutto ciò è dovuto a un aspetto ampiamente trattato negli

incontri di antibiotico profilassi, ufficializzato nelle IO e applicato nell'attività clinica dell'UOC: la riduzione dei giorni di profilassi post-chirurgica per i pazienti sottoposti a intervento chirurgico nel quartiere operatorio e, successivamente, in transito dalla terapia intensiva.

Le istruzioni operative sono fondamentalmente delle raccomandazioni di comportamento, messe a punto mediante un processo di revisione della letteratura, integrato dalle opinioni di esperti, e utilizzate come strumento per migliorare la qualità assistenziale e razionalizzare l'utilizzo delle risorse. Esse rappresentano indicazioni generali riferibili a casi paradigmatici. Permane, comunque, per il medico la possibilità di valutare in autonomia il caso affidato al proprio giudizio, di rilevarne ogni particolarità e di adottare le decisioni più

opportune, anche discostandosi dalle raccomandazioni, motivando, ovviamente, tale scelta in cartella clinica. L'autonomia nelle scelte dei più opportuni presidi diagnostici e terapeutici è, peraltro, prevista nello stesso codice deontologico. Le istruzioni operative, come, più in genere, i sistemi di qualità, costituiscono uno strumento di tutela, anche legale, in quanto fondate su documentate e solide evidenze scientifiche.

Quanto descritto nel presente lavoro e gli ottimi risultati ottenuti per i reparti sui quali è stato condotto un percorso dedicato alla profilassi mettono in evidenza un altro aspetto di primaria importanza, ovvero la necessità della presenza permanente di un Gruppo di Lavoro ospedaliero dedicato all'antimicrobial stewardship che metta in campo delle attività concrete.

Infatti, per i reparti chirurgici, oltre al meeting organizzato e all'implementazione di istruzioni operative, il programma ha previsto un'attenzione particolare da parte del Gruppo di Lavoro alle varie UOC, ovvero l'aumento del tempo dedicato (in ore settimanali) al singolo reparto da parte dei vari componenti del team. Il tutto, mediante un lavoro multidisciplinare, ha permesso di incentivare l'attività di monitoraggio e di promozione di strumenti di controllo per l'appropriatezza terapeutica.

Puntare, quindi, a un aumento della sinergia d'azione tra le diverse figure professionali ha permesso di intraprendere un percorso di qualità clinico-farmaceutico.

La maggiore attenzione dedicata dal Gruppo di Lavoro al tema dell'antibiotico-profilassi è funzionale al raggiungimento di specifici obiettivi, quali la riduzione della variabilità dei comportamenti nella pratica clinica, il conseguente aumento dell'appropriatezza, la riduzione delle infezioni del sito chirurgico, la riduzione dello sviluppo dei microrganismi multi-resistenti e la riduzione della spesa farmaceutica (5).

Il progetto ha permesso di raggiungere, anche se non in tutti i reparti, un contenimento della spesa farmaceutica per la classe ATC J01 e J02. Ciò ha consentito all'Ente di effettuare una redistribuzione delle risorse economiche, finalizzata a finanziare l'utilizzo di antibiotici innovativi a maggior costo per il trattamento delle infezioni causate da patogeni multi-resistenti in anestesia e rianimazione, ottenendo ottimi risultati clinici. Risulta, però, fondamentale, all'interno di un percorso di antimicrobial stewardship, dedicare particolare attenzione al corretto utilizzo degli antibiotici innovativi. Monitorarne strettamente l'appropriatezza permetterebbe, infatti, di razionalizzare il loro utilizzo e di prevenire quanto avvenuto in passato con gli altri antimicrobici, ovvero lo sviluppo di meccanismi di resistenza da parte dei batteri e la conseguente inefficacia farmacologica. Quindi, mettendo in pratica tutti i principi di antimicrobial stewardship descritti sopra, si contribuirebbe a ridurre il fenomeno dell'antimicrobial resistance anche per queste nuove molecole, permettendoci di utilizzarle per diversi anni, soprattutto se consideriamo che, attualmente, in determinati contesti con tassi di resistenza elevatissimi ai comuni antimicrobici, rappresentano la terapia di ultima chance.

Il riscontro ottenuto dal presente lavoro è in linea con quanto realizzato in altre realtà ospedaliere che hanno fatto ricorso alla stesura di Linee Guida e/o istruzioni operative aziendali. L'Ospedale Universitario di Ferrara ha implementato

un intervento di stewardship antimicrobico multidisciplinare comprendente cinque fasi principali: incontri di aggiornamento per gli operatori sanitari, incontri mirati per i reparti critici, revisione di alcuni protocolli di profilassi chirurgica, raccomandazioni per ridurre l'uso di antimicrobici ad ampio spettro e pianificazione di un audit (6). Confrontando l'ultimo trimestre del 2014 (periodo antecedente all'intervento di stewardship) con l'ultimo trimestre del 2015 (periodo successivo all'intervento di stewardship), la percentuale di pazienti chirurgici con prescrizione di antimicrobici alla dimissione è diminuita significativamente, dal 33% al 24,4% ($p = 0,002$) (6). Nel contempo, la percentuale di pazienti che hanno sviluppato una SSI durante il periodo di sorveglianza non è cambiata in modo significativo (6). L'Ospedale Policlinico San Martino, tra maggio 2014 e aprile 2016, ha condotto un progetto di antimicrobial stewardship caratterizzato da due specifiche iniziative succedutesi nel tempo: nei primi 12 mesi sono state svolte attività educative mirate (incontri separati dedicati e successive discussioni interattive), mentre, nei successivi 12 mesi, è stato implementato un controllo sulle prescrizioni antimicrobiche semi-restrittivo (prescrizione personalizzata e informatizzata) (7). Il progetto ha determinato un'importante riduzione del consumo (DDD) di antibatterici, in particolare di fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e carbapenemi (7). Infine, in un ospedale del Nord Italia, è stato redatto un protocollo di AMS da parte del comitato locale per il controllo delle infezioni, che comprendeva, tra le varie attività, anche la redazione di Linee Guida locali per la terapia antibiotica empirica e il monitoraggio della prescrizione di antibiotici (8). Come risultato è stato riscontrato l'aumento del tasso di appropriatezza delle prescrizioni antibiotiche del 6,4%, passando dal 68,7% per il periodo giugno 2013-giugno 2014 al 75,1% del periodo giugno 2014-giugno 2015 (8). Inoltre, è stata osservata la riduzione del numero totale di prescrizioni e della prevalenza di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) (8).

Conclusioni

Appare evidente come programmi di antimicrobial stewardship debbano essere sempre più implementati al fine di gestire al meglio il problema dell'antibiotico-resistenza nosocomiale. In tale contesto, sicuramente una valida strategia è rappresentata dall'implementazione di specifiche linee di prescrizione, incontri dedicati e istruzioni operative e, soprattutto, dal loro successivo monitoraggio.

Oltre alla messa in opera di specifici programmi, risulta altresì importante la presenza, all'interno dell'ospedale, di un team multidisciplinare costituito, come nel nostro caso, da un farmacista clinico, un infettivologo, un microbiologo, un rianimatore e un dirigente igienista di direzione sanitaria. Queste figure professionali dovranno essere dedicate all'implementazione e al monitoraggio di percorsi come quello appena descritto, al fine di ottimizzare l'assistenza ai pazienti e di incoraggiare l'uso appropriato delle risorse.

Va ricordato, inoltre, che la pandemia Covid-19 si è sviluppata in un momento in cui già era presente questa grande minaccia per la salute pubblica: l'antibiotico-resistenza. Il virus potrebbe aver ulteriormente favorito l'ascesa di questo



problema, dando un ulteriore impulso a quello che ormai viene considerato un vero e proprio circolo vizioso. Molti pazienti ricoverati per Covid-19, in quanto anziani, sottoposti a ventilazione meccanica e in trattamento con corticosteroidi o per il fatto che hanno subito una disregolazione immunitaria che può creare un ambiente favorevole alla proliferazione batterica o fungina, hanno ricevuto anche una diagnosi di infezione secondaria e sono stati sottoposti a trattamenti antimicrobici. Le superinfezioni (polmonite dovuta a batteri nosocomiali, polmonite fungina da *Aspergillus*, sepsi e infezioni del tratto urinario), che sono risultate spesso l'evento terminale in un paziente SARS-CoV-2 positivo, hanno contribuito ad aumentare la pressione antimicrobica selettiva, portando a favorire ulteriormente l'emergere di ceppi resistenti a molte molecole. Nel nostro Paese, tra le complicanze del Covid-19, secondo l'Istituto Superiore di Sanità, la sovrainfezione è presente nel 12,4% dei pazienti deceduti e la terapia con antibiotici è stata usata nel corso del ricovero nell'84% dei casi. Tutto questo va inserito in uno scenario italiano pregresso già abbastanza negativo, in cui, secondo l'ISTAT, siamo al primo posto tra i Paesi OCSE per mortalità a causa di infezioni da batteri resistenti, con un numero di vittime superiore addirittura a quello determinato dagli incidenti stradali.

Bisognerà, dunque, correre velocemente ai ripari, promuovendo quanto descritto, ovvero un utilizzo virtuoso degli antibiotici dentro gli ospedali e fuori, e sostenere la ricerca affinché si trovino tempestivamente delle alternative terapeutiche in grado di rallentare lo sviluppo di tali resistenze.

Disclosures

Conflict of interest: None of the authors has financial interests related to this study to disclose.

Financial support: This research was made possible by an educational grant from MSD.

Bibliografia

1. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25(1):245-260. [CrossRef PubMed](#)
2. Gattuso G, Tomasoni D, Costa P, et al. Un progetto aziendale di "antimicrobial stewardship" per la gestione della terapia antibiotica in ospedale. Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive. *Genn.* 2013;21(s1):38.
3. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(9):2168-2174. [CrossRef PubMed](#)
4. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(9): 1247-1254. [CrossRef PubMed](#)
5. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *PLoS One.* 2010;5(11):e14011. [CrossRef PubMed](#)
6. Antonioli P, Formaglio A, Gamberoni D, Bertoni L, Perrone P, Stefanati A, Libanore M, Cultrera R, Gabutti G. Hospital discharge in patients at risk of surgical site infection: antimicrobial stewardship at Ferrara University Hospital, Italy. *J Prev Med Hyg.* 2018;59(2):E139-E144. eCollection 2018 Jun. [CrossRef PubMed](#)
7. Giacobbe DR, Del Bono V, Mikulska M, Gustinetti G, Marchese A, Mina F, Signori A, Orsi A, Rudello F, Alicino C, Bonalumi B, Morando A, Icardi G, Beltramini S, Viscoli C; San Martino Antimicrobial Stewardship Group. Correction to: Impact of a mixed educational and semi-restrictive antimicrobial stewardship project in a large teaching hospital in Northern Italy. *Infection.* 2017 Dec;45(6):929. [CrossRef PubMed](#)
8. Bolla C, Di Pietrantonj C, Ferrando E, et al. Example of antimicrobial stewardship program in a community hospital in Italy. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):342-345. [CrossRef PubMed](#)