

■ **Antibioticoterapia**

Antibiotico resistenza ed appropriato uso dell'antibioticoterapia in Regione Puglia: dall'alleanza terapeutica ai bisogni non soddisfatti – 2021

Antibiotic resistance and appropriate use of antibiotic therapy in Apulia: from the therapeutic alliance to unmet needs - 2021

Lidia Dalfino,¹ Fabio Arena,² Marco Benvenuto,³ Maria Chironna,⁴ Francesco Colasuonno,⁵ Mario Delia,⁶ Maria Dell'Aera,⁷ Pietro Leoci,⁸ Anna Maria Minicucci,⁹ Rossella Moscogiuri,¹⁰ Claudio Palumbo,¹¹ Teresa Santantonio,¹² Luigi Santoiemma,¹³ Annalisa Saracino,¹⁴ Sergio Carbonara¹⁵

1. UOC Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari
2. Ricercatore in Microbiologia e Microbiologia Clinica, Università degli Studi di Foggia
3. ARESS Puglia, Professore Economia e Management delle Pubbliche Amministrazioni, Dipartimento di Scienze dell'Economia dell'Università del Salento
4. Professore Ordinario di Igiene, Università di Bari
5. Responsabile PO Registri di Monitoraggio AIFA e Centri Prescrittori Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa-Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale, Regione Puglia
6. UOC Ematologia con Trapianto, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari
7. Direttore UO Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari
8. Dipartimento Promozione della Salute, Regione Puglia
9. Direttore Sanitario, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari
10. Direttore del Dipartimento Farmaceutico, ASL Taranto, Commissione Regionale Farmaci e Gruppo Tecnico Regionale per il contrasto all'Antibiotico Resistenza, Regione Puglia
11. UO Patologia clinica e Microbiologia, PO Vito Fazzi, Lecce
12. Professore ordinario Malattie Infettive, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Foggia
13. Commissione del Farmaco, Regione Puglia
14. Professore associato Malattie infettive e tropicali, Università degli Studi di Bari
15. UOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

Riassunto. Introduzione. Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è strettamente legato all'uso eccessivo ed inappropriato degli antibiotici. Il presente progetto è nato con lo scopo di supportare i professionisti nella scelta terapeutica, in maniera che essa sia mirata, etica e consapevole. **Metodi.** Il progetto ha previsto un percorso in cui i membri di un panel scientifico hanno analizzato l'attuale contesto nazionale e regionale in ambito di appropriatezza prescrittiva dell'antibioticoterapia. Quanto emerso ha consentito di individuare un approccio omogeneo, etico e sostenibile nella gestione dell'antibioticoterapia, nell'approccio diagnostico e nella prevenzione e controllo dell'antibiotico resistenza. **Risultati.**

Definizione di un algoritmo decisionale per la gestione dell'antibioticoterapia che prevede due distinti percorsi per il paziente in base al livello di rischio definito previa stratificazione prognostica e valutazione del rischio di patogeni MDR. **Discussione.** L'algoritmo proposto consente di guidare gli operatori nella definizione dell'antibioticoterapia previa: a) *Stratificazione prognostica:* definizione della gravità delle condizioni cliniche del paziente tramite il ricorso a criteri oggettivi, b) *Stratificazione rischio patogeni MDR:* definizione del rischio di fallimento terapeutico tramite la ricerca dei fattori di rischio per patogeni multi-resistenti agli antibiotici (MDR). A seconda del sito di infezione e del luogo di acquisizione dell'infezione stessa, l'algoritmo proposto dovrà essere diversificato in termini di indagini microbiologiche necessarie e scelta delle molecole antibiotiche più appropriate, in accordo alle indicazioni approvate e alle più recenti evidenze scientifiche. **Conclusioni.** Il progetto ha consentito di sviluppare uno strumento in grado di aiutare gli operatori nella definizione di una strategia terapeutica mirata, come guida per la razionalizzazione dei comportamenti prescrittivi nell'ambito del contrasto dei patogeni, specie in ambiente ospedaliero.

Parole chiave: Antibiotico-resistenza, antibiotici, appropriatezza prescrittiva, antibioticoterapia, patogeni multi-resistenti, rischio.

Summary. Introduction. Antibiotic resistance is closely linked to the excessive and inappropriate use of antibiotics. The aim of the project is to support professionals in a targeted, ethical and conscious therapeutic choice. **Methods.** A scientific panel, met twice in 2021, analysed the current national and regional framework concerning appropriateness of antibiotic prescription. That allows to identify a homogeneous, ethical and sustainable approach in the antibiotic therapy management, diagnostic approach and prevention and control of antibiotic resistance. **Results.** An algorithm for antibiotic therapy management decision making which provides two distinct paths for the patient, based on the level of risk defined through the prognostic stratification and the evaluation of risk of MDR pathogens. **Discussion.** The proposed algorithm allows to guide operators in making decisions on the antibiotic therapy, through: a) *Prognostic stratification:* definition of the severity of the patient's clinical condition through objective criteria; b) *MDR pathogen risk stratification:* definition of the risk of therapeutic failure through multi-antibiotic resistant pathogens (MDR) risk factors. Depending on the site of infection and the place of acquisition of the infection itself, the proposed algorithm will have to be diversified on the basis of the necessary microbiological investigations and the most

Corrispondenza: **Cinzia Filoso**
E-mail: cinzia.filoso@sanitanova.it

appropriate antibiotic molecules, in accordance with the approved indications and the most recent scientific findings.

Conclusions. The project allowed to develop a tool that can help operators to formulate a targeted therapeutic strategy, as a guide for the rationalization of antibiotic prescription, especially in a hospital setting.

Key words: Antibiotic resistance, antibiotics, appropriateness of prescription, antibiotic therapy, multi-resistant pathogens, risk.

Introduzione

Uno studio dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OECD)¹ ha evidenziato che, tra il 2015 e il 2050, 2,4 milioni di persone potrebbero morire in Europa, Nord America e Australia a causa di infezioni da batteri resistenti alle terapie disponibili se non verranno attivati interventi per la prevenzione e il controllo dell'antibiotico-resistenza (AMR, *antimicrobial resistance*). In Italia, azioni quali programmi adeguati di controllo delle infezioni ospedaliere (IC, *infection control*), di promozione dell'informazione sugli antibiotici, sul loro impiego razionale, in ospedale e sul territorio, unitamente ad una maggiore diffusione di test diagnostici rapidi, potrebbero evitare 8.800 morti e far risparmiare 527 milioni di dollari ogni anno.

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è strettamente legato all'uso eccessivo ed inappropriato degli antibiotici, che aumenta la probabilità di selezione nei batteri dei meccanismi di resistenza agli antibiotici stessi.

Il contesto attuale, caratterizzato da comportamenti spesso non omogenei dei soggetti prescrittori e non sempre inseriti in un quadro d'insieme come previsto dai programmi di *antimicrobial stewardship*, ha portato nazioni come l'Italia a porre la massima attenzione sulla tematica, con programmi dedicati i cui destinatari sono sia i professionisti che operano in ambito sanitario, sia i decisori coinvolti in fase di analisi dei consumi e definizione di linee guida.²

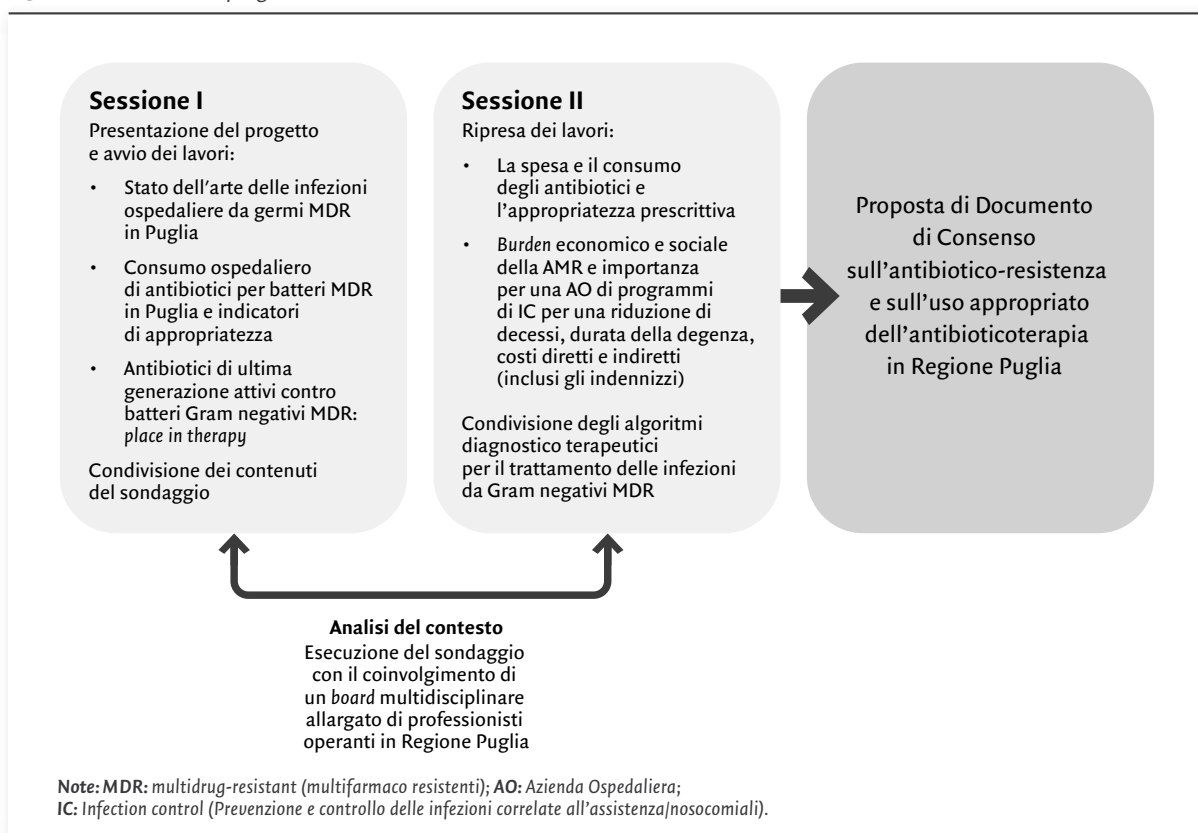
Il progetto "Antibiotico-resistenza ed appropriato uso dell'antibioticoterapia in Regione Puglia: dall'alleanza terapeutica ai bisogni non soddisfatti" è nato con lo scopo di supportare i professionisti nella scelta terapeutica, in maniera che essa sia mirata, etica e consapevole.

L'approccio metodologico

Il progetto ha previsto due sessioni, della durata di quattro ore ciascuna, in occasione delle quali i membri di un *panel* scientifico, guidati da un moderatore, hanno analizzato l'attuale contesto nazionale e regionale in ambito di appropriatezza prescrittiva dell'antibioticoterapia e relativi dati di consumo, modelli in essere per la prevenzione e controllo delle infezioni, diagnostica sindromica come mezzo per guidare la scelta dell'antibiotico ed antibiotici di ultima generazione.

Al fine di contestualizzare le tematiche a livello regionale, tra il primo e il secondo incontro è stata effettuato un sondaggio tramite il ricorso ad un questionario con dodici risposte chiuse ed una aperta, proposto tramite un'applicazione.

Figura 1. Lo schema del progetto.



cazione *web-based*. Il sondaggio ha coinvolto 45 professionisti sanitari della Regione Puglia.

Quanto emerso dal confronto tra i partecipanti all'Expert meeting e dai dati del sondaggio regionale ha posto le basi per l'individuazione di strumenti utili per favorire un approccio omogeneo, etico e sostenibile nella gestione dell'antibiototerapia, nell'approccio diagnostico e nella prevenzione e controllo dell'antibiotico-resistenza.

Il presente documento riporta gli esiti del progetto ed una proposta operativa, condivisa tra i membri del panel, che potrà supportare i professionisti nella gestione dei pazienti e nel controllo delle antibiotico-resistenze.

Il contesto di riferimento

Il consumo inappropriato ed eccessivo di antibiotici ed il conseguente sviluppo delle resistenze agli antibatterici costituisce un problema di particolare rilievo per la tutela della salute poiché espone al rischio di ridurre, già attualmente e ancor più nel prossimo futuro, le possibilità di cura per le infezioni.³ L'Italia è purtroppo uno dei Paesi europei con il più alto consumo di antibiotici.

Lo sviluppo di batteri resistenti ai farmaci è un fenomeno in continua crescita che desta allarme a livello mondiale ed è la causa principale di molti decessi in Europa ogni anno, senza dimenticare il fallimento di molti interventi complessi (es. trapianti, impianto di protesi) e l'aggravio organizzativo e di costi, derivanti dalla farmacoresistenza stessa e dall'uso inappropriato di questi farmaci.⁴

L'OCSE prevede per il 2050 uno scenario critico, caratterizzato da un aumento dell'antibiotico-resistenza che potrà colpire 10 milioni di persone, con una perdita economica cumulata stimata tra i 20 e i 35 milioni di dollari.^{5,6,7}

Il report del 2020 rilasciato dalla Rete Europea di Sorveglianza dell'antimicrobico-resistenza (EARS-net)⁸ posiziona l'Italia tra i Paesi europei con la più alta prevalenza di AMR. Mentre in molti Paesi del nord-Europa si sta lavorando intensamente su questo fronte, con conseguente decremento generale del fenomeno, in Italia, nel periodo 2015-2020, la prevalenza di AMR per diversi patogeni e antibiotici rimane nel complesso stabile o addirittura in incremento.^{9,10}

I germi principalmente interessati da una AMR estesa a più classi di farmaci sono batteri gram-negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*). In questi, sono ormai frequenti le resistenze a cefalosporine di terza generazione (dal 19,3% in *P. aeruginosa* al 26,4% in *E. coli*), fluorochinoloni (dal 19,6% in *P. aeruginosa* all'83,4% in *A. baumannii*), aminoglicosidi (dall'11,4% in *P. aeruginosa* al 80,2% in *A. baumannii*).^{11,12,13}

Tuttavia, la forma più grave di resistenza, per le sue ripercussioni cliniche, è quella nei confronti dei carbapenemi, antibiotici che rappresentavano, sino a pochi anni fa, l'ultima risorsa per trattare infezioni da batteri multi-resistenti (15,9% in *P. aeruginosa*, 29,5% in *K. Pneumoniae*, 80,8% in *A. baumannii*). Sono altresì frequenti resistenze combinate (multiple) ad almeno tre classi diverse di antibiotici (dal 9,8% in *E. Coli* al 78,7% in *A. baumannii*).^{14,15}

Tra i batteri gram-positivi, particolarmente preoccupante è il netto incremento di resistenza a vancomicina in *Enterococcus faecium* (dall'11,2% nel 2015 al 23,6% nel 2020).

L'uso continuo degli antibiotici, specie se inappropriato, aumenta la pressione selettiva favorendo l'emergere, la moltiplicazione e la diffusione dei ceppi ad essi resistenti. Inoltre, la comparsa di patogeni resistenti contemporaneamente a più antibiotici (*multidrug-resistance*), riduce ulteriormente la possibilità di un trattamento efficace.

Dal Rapporto CPE (Enterobatteri Produttori di Carbapenemasi)⁵ 2019, relativo ai dati sulla sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (segnalazioni inviate dalle strutture assistenziali all'ISS relative al periodo 1° gennaio – 31 dicembre 2019),¹⁶ emerge che:

- oltre 2400 casi diagnosticati e segnalati nel 2019 evidenziano la larga diffusione in Italia delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi, soprattutto in pazienti ospedalizzati;
- nel 2019 l'incidenza dei casi segnalati è in aumento rispetto al triennio precedente;
- l'Italia centrale è l'area con maggiore incidenza di casi segnalati e, insieme al Sud Italia, ha mostrato un aumento del tasso di incidenza rispetto al 2018;
- i soggetti maggiormente coinvolti sono maschi, in una fascia di età compresa tra 60 e 79 anni, ospedalizzati e ricoverati nei reparti di terapia intensiva;
- il patogeno maggiormente diffuso è *Klebsiella pneumoniae* produttore della carbapenemasi tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi); tuttavia, nel 2019, si osserva un consistente aumento di ceppi produttori di carbapenemasi di tipo NDM (New Delhi Metallo-betalattamasi), aumento già osservato in misura minore nel 2018.

Recentemente, sono stati introdotti in commercio antibiotici di nuova generazione che conservano una buona attività nei confronti di CPE seriniche, quali KPC, e, nel caso di cefiderocol, anche nei confronti di MBL (metallo betalattamasi).

In questo contesto epidemiologico ed alla luce delle nuove opzioni terapeutiche risulta sempre più importante disporre di strumenti di diagnostica rapida sindromica che consentono di individuare in tempi brevi un'ampia gamma di patogeni responsabili di infezioni da vari siti e l'eventuale presenza di meccanismi di resistenza guidando rapidamente verso la scelta del farmaco più adatto.¹⁷

Al fine di coordinare le attività di contrasto dell'antibiotico-resistenza a livello nazionale, nel 2017, è stato varato il PNCAR 2017-2020 (Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza 2017-2020).^{18,19} Il piano prevede tre linee d'azione specifiche: sorveglianza e monitoraggio, prevenzione delle infezioni, con particolare riferimento a quelle correlate all'assistenza e zoonosi, e buon uso degli antibiotici, in tutti e tre gli ambiti dell'approccio *One Health* (umano, veterinario, ambiente).

Gli ambiti di intervento delle tre linee d'azione sono la formazione, informazione, comunicazione e trasparenza, la ricerca e sviluppo e la cooperazione nazionale e internazionale.

Tali strumenti richiedono investimenti economici che,

in uno scenario globale caratterizzato da un costante aumento dei casi di antibiotico-resistenza, vanno a scontrarsi con i tetti di spesa sanitaria.

Ciò che si auspica è di uscire dalla logica dei silos organizzativi che prevedono una gestione dei tetti di spesa per aree verticali distinte per competenza per adottare una visione olistica della spesa sanitaria che porti ad una razionalizzazione delle voci di spesa con conseguente possibilità di effettuare investimenti su farmaci innovativi o dispositivi medici.

Per quanto riguarda la Regione Puglia si confermano le tendenze in atto a livello nazionale: relativamente alla spesa farmaceutica per antibatterici, i dati del 2020 evidenziano, rispetto al 2019, una diminuzione sia in termini economici, sia in termini di DDD (Defined Daily Dose), dato che risente della contrazione dei dati nel 2020 a causa della pandemia dovuta al COVID-19.²⁰

Proposta del panel scientifico

Dal confronto tra i membri del panel scientifico, coinvolti in plenaria nei due incontri previsti dal progetto e nel successivo sviluppo degli elaborati finali del progetto, è emersa chiaramente la necessità di dover adottare strategie coordinate e strumenti comuni, a livello regionale, in grado di supportare i professionisti nell'individuazione ed analisi delle batteriemie e delle eventuali resistenze in atto e nella conseguente determinazione della terapia più efficace.

Una strategia comune con tali finalità consentirebbe di incrementare il flusso di dati sullo stato delle antibiotico-resistenze in essere e sull'efficacia dell'antibioticoterapia, oggi purtroppo non capillare a livello regionale e di disporre di uno strumento di analisi e di programmazione solido con cui supportare le scelte cliniche ed organizzative.

La proposta del panel scientifico è l'adozione a livello

regionale di un algoritmo diagnostico (Figura 2) che consenta, sulla base della valutazione del rischio di esito avverso da parte del clinico, di definire due percorsi che conducano alla definizione eziologica di un'infezione sospetta o documentata con strumenti e tempistiche differenti, dettate dalla valutazione contestuale della gravità clinica del paziente e del rischio di fallimento terapeutico.^{21,22}

Una prima versione dell'algoritmo era stata sviluppata presso la UOC Anestesia e Rianimazione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziata Policlinico di Bari: essa ha rappresentato il punto di partenza per la formulazione di un algoritmo che potesse risultare utile a livello regionale.

La definizione della gravità delle condizioni cliniche del paziente dovrà avvalersi di criteri oggettivabili, ovvero di:

- misura dei lattati e rilevazione della pressione arteriosa;
- criteri diagnostici di sepsi e shock settico definiti nel Sepsis 3 e basati sulla rilevazione del *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score* (Allegato 3) o impiego sistematico di uno *score* di allerta precoce validato e di più immediata rilevazione, come il *National Early Warning System 2 (NEWS2)* (Allegato 4), soprattutto in ambiti non ad alta intensità di cure;²³
- verifica della presenza o meno di immunocompromissione grave (Tabella 1).²⁴

La definizione del rischio di fallimento terapeutico si avvarrà della ricerca dei fattori di rischio per patogeni multi-resistenti agli antibiotici (MDR),²⁵ ovvero di:

- fattori predisponenti;
- colonizzazione o pregressa infezione da batteri MDR;
- dati sull'epidemiologia microbica locale.

Tale stratificazione prognostica consente di definire il percorso diagnostico da intraprendere e la tipologia delle indagini previste (Figura 2):

- in condizioni di stabilità clinica e in assenza di fattori di rischio per patogeni MDR, il paziente verrà avviato al

Tabella 1. Criteri per la stratificazione prognostica.

Parametri di valutazione		Paziente a basso rischio di outcome avverso	Paziente ad alto rischio di outcome avverso
Gravità dell'infezione	National Early Warning System 2 (NEWS2) score (Allegato 4)	< 5	≥ 5
	Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (Allegato 3)	< 2	≥ 2
	Dosaggio dei lattati ematici (mmol/L)	≤ 2 mmol/L	> 2 mmol/L
Immunocompromissione	Presenza di almeno una delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • HIV con CD4+ < 200 mm³ • trapianto di midollo e/o trapianto di organo solido • chemioterapia negli ultimi due mesi • terapia steroidea (prednisone 20 mg/die o equivalenti) da almeno 4 settimane • neutropenia persistente (< 500/mm³) • splenectomia 	Assenza	Presenza

- percorso diagnostico “basso rischio”, che si avvarrà dell'esecuzione delle indagini microbiologiche convenzionali (es. microscopico, colturale, identificazione tramite spettrometria di massa Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight (MALDI-ToF), antibiogramma fenotipico, indagini sierologiche);
- la presenza di condizioni cliniche gravi o a potenziale rapida evolutività, in cui la prognosi è strettamente dipendente dalla rapidità con cui viene avviata una terapia antimicrobica in prima istanza appropriata, richiederà l'avvio del percorso diagnostico “alto rischio”. Quest'ultimo prevede l'esecuzione delle indagini microbiologiche convenzionali, a cui si aggiunge la diagnostica microbiologica rapida (es. identificazione ed antibiogramma genotipico mediante indagini di biologia molecolare);
 - la presenza di fattori di rischio per patogeni MDR, prima causa di fallimento della terapia empirica, prevederà, infine, l'attivazione del percorso “alto rischio”. Un algoritmo diagnostico così articolato consentirà di meglio definire la strategia antibiotica da adottare in prima istanza;
 - nel paziente avviato al percorso “basso rischio” perché clinicamente stabile e/o perché non presenti fattori di rischio per patogeni MDR, sarà possibile avviare una terapia antibiotica empirica a spettro ristretto;
 - nel paziente avviato al percorso “alto rischio” perché in condizioni cliniche gravi, ma che non presenti fattori di rischio per patogeni MDR, sarà possibile avviare una terapia empirica ad ampio spettro, evitando l'impiego delle nuove molecole antibiotiche;
 - nel paziente avviato al percorso “alto rischio” per presenza di fattori di rischio per patogeni MDR, indipendentemente dalla gravità clinica sarà necessario ricorrere all'impiego delle nuove molecole antibiotiche. La Tabella 2 riporta le scelte raccomandate a fronte di una infezione sospetta o diagnosticata di patogeni con specifici profili di resistenza.²⁶⁻³³

La disponibilità dell'esito delle indagini della diagnostica microbiologica rapida in tempi decisamente più ristretti rispetto alla diagnostica convenzionale renderà possibile il passaggio ad una terapia semi-mirata, con conseguente vantaggio per il singolo paziente e per l'ecologia locale, secondo i principi dell'*antimicrobial stewardship*.

Un modello organizzativo così costruito, nel rispetto dei principi della *stewardship* diagnostica e terapeutica, non potrà prescindere dalla possibilità di ricorrere a test diagnostici rapidi 24 ore su 24, 7 giorni su 7 e dal coinvolgimento del consulente infettivologo nella gestione di tutti i pazienti avviati al percorso “alto rischio”, a garanzia di una appropriata scelta dei nuovi antibiotici e di un corretto precoce approccio alla *de-escalation* sulla base dei riscontri della diagnostica rapida. Ove il consulente infettivologo non sia già disponibile in sede si raccomanda di stipulare apposita convenzione esterna e, ove possibile, far riferimento ad altra figura specialistica esperta nella gestione di infezioni difficili ed in antibioticoterapia.

La disponibilità di un programma di sorveglianza attiva

(mono o bi-settimanale) dei patogeni MDR nelle aree ad alta intensità di cura e nelle aree di gestione dei pazienti immunocompromessi, infine, ottimizzerà il percorso, supportando il clinico nella stratificazione del rischio per patogeni MDR e nella scelta della terapia empirica appropriata, mediante dati aggiornati sullo stato di colonizzazione del singolo paziente e sull'incidenza degli MDR presso la propria UO.

A seconda del sito di infezione e del luogo di acquisizione dell'infezione stessa (comunità o ospedale), l'algoritmo proposto dovrà essere diversificato in termini di indagini microbiologiche necessarie e scelta delle molecole antibiotiche più appropriate, in accordo alle indicazioni approvate ed alle più recenti evidenze scientifiche.

Conclusioni

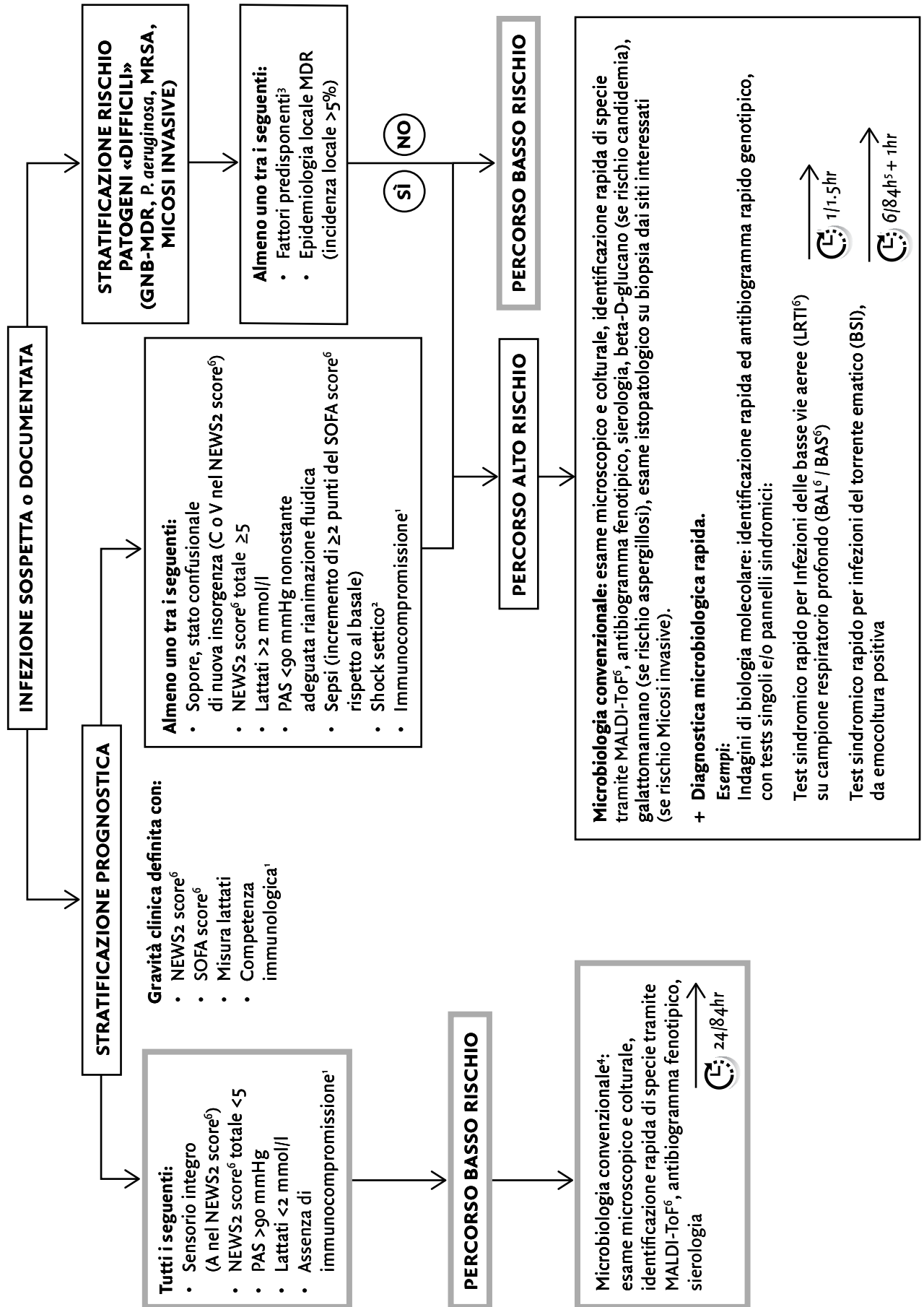
La sempre maggiore diffusione di casi di antibiotico-resistenza sta delineando un quadro futuro critico in cui potrebbe essere difficile contrastare infezioni batteriche anche con farmaci innovativi. Per evitare tale scenario, le Istituzioni stanno portando avanti programmi di contrasto al fenomeno che prevedono azioni a più livelli, dal lavaggio delle mani alle altre pratiche di controllo e monitoraggio delle infezioni ospedaliere, dal ricorso alla diagnostica molecolare sindromica all'appropriatezza prescrittiva.

Il sondaggio previsto dal progetto ha coinvolto professionisti sanitari che, sebbene in numero limitato rispetto al totale dei professionisti della Regione Puglia, hanno permesso di delineare il fenomeno in atto a livello regionale. A tal fine sono stati coinvolti Medici specialisti in Anestesia e rianimazione, Medicina d'urgenza, Ematologia ed Igiene, Medici specialisti in Infettivologia, Biologi e Microbiologi, Farmacisti ospedalieri e Direttori Sanitari.

Dal sondaggio sono emersi interessanti spunti che consentono di contestualizzare maggiormente il quadro regionale:

- il 77% dei rispondenti al sondaggio ha segnalato di disporre presso la propria struttura di protocolli di screening per l'individuazione di pazienti colonizzati da Gram-negativi resistenti;
- l'83% ha dichiarato la disponibilità di test diagnostici rapidi presso la propria struttura, soprattutto per pazienti ricoverati in terapia intensiva ed onco-ematologia;
- la totalità del panel ritiene che sia necessaria una sinergia tra Laboratorio e Clinici per sviluppare raccomandazioni di una specifica terapia antibiotica in accordo con il risultato di identificazione del patogeno ed eventuale meccanismo di resistenza;
- l'80% dei rispondenti al sondaggio si dichiara molto favorevole ad adottare, nei pazienti critici, una strategia che preveda l'utilizzo di antibiotici di ultima generazione sulla base di un sospetto clinico fondato di infezione da Gram-negativi multi-resistenti;
- la totalità del panel ritiene che, nel paziente critico, la disponibilità di un risultato diagnostico molecolare rapido di identificazione del patogeno e dell'eventuale meccanismo di resistenza, è d'aiuto nella scelta di uti-

Figura 2. Algoritmo decisionale percorso diagnostico microbiologico.



1. IMMUNOCOMPROMISSIONE:

- HIV con CD4+ < 200/mm³
- trapianto di midollo e/o di organo solido
- chemioterapia negli ultimi 2 mesi
- terapia steroidea (prednisione 20 mg/die o equivalenti) da almeno 4 settimane
- neutropenia persistente (< 500 mm³)
- splenectomia.

2. SHOCK SETTICO:

PAM <65 mmHg dopo adeguata rianimazione fluidica + avvio di vasopressori

3. RISCHIO GRAM NEGATIVI MDR:

- Diabete mellito complicato
- Etilismo
- Ricovero prolungato in ospedale, lungodegenza o altre strutture assistenziali negli ultimi 3 mesi
- Multipli cicli di terapia antibiotica, interventi chirurgici o altre procedure invasive negli ultimi 3 mesi
- Emodialisi, dialisi peritoneale
- Catetere vescicale o CVC o PEG a permanenza o nell'ultimo mese
- Colonizzazione o pregressa infezione da Gram-negativi MDR

3. RISCHIO *P. aeruginosa*:

Alterazioni strutturali polmonari (bronchiectasie, BPCO grave, fibrosi cistica, ostruzione bronchiale).

3. RISCHIO MRSA:

- Presenza di *devices*, endovasali e non, in sede da >48 ore
- Emodialisi, dialisi peritoneale
- Tossicodipendenti ev.
- Polmonite durante o post influenza
- Colonizzazione o pregressa infezione

3. RISCHIO MICOSI INVASIVE (es. Candidemia):

- Pregressa candidemia o candidiasi invasiva
- Diabete mellito
- Insufficienza renale cronica o emodialisi
- Presenza di *Peripherally Inserted Central Catheter* (PICC)
- Nutrizione parenterale totale
- Recente chirurgia addominale, ricovero ospedaliero o in lungodegenza
- Terapia anti-neoplastica, corticosteroidea o altra terapia immunosoppressiva

4. PERCORSO A BASSO RISCHIO:

In tale contesto, è facoltativo il ricorso anche a metodiche di diagnostica microbiologica rapida. I possibili vantaggi derivanti da tale approccio integrato, anche nei pazienti a basso rischio, sono i seguenti: più rapido avvio di una terapia antibiotica appropriata, riduzione dei tempi di degenza, minori rischi di selezione di farmacoresistenza e di tossicità ingiustificata, minori costi.

5. TEST SINDROMICO RAPIDO DA EMOCOLTURA POSITIVA:

Il primo tempo indicato è quello possibilmente necessario per la positività della emocoltura.

6. ABBREVIAZIONI:

- BAL: Lavaggio broncoalveolare
- BAS: Broncoaspirato
- GNB-MDR: Batteri gram-negativi multifarmacoresistenti
- LRTI: Lower respiratory tract infection
- MALDI-ToF: Spettrometria di massa (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry)
- MDR: Multifarmaco-resistenza, Multifarmacoresistente*ji*
- MRSA: *Stafilococco aureo* meticillino-resistente
- NEWS-2 score: Score nazionale di allerta precoce (National Early Warning Score) (Allegato 3)
- SOFA score: score di valutazione sequenziale di insufficienza d'organo (Sequential Organ Failure Assessment score) (Allegato 2)

Tabella 2. Terapia antibiotica raccomandata per alcuni profili di resistenza dei patogeni.

Profili di resistenza dei patogeni	Terapia antibiotica raccomandata
Enterobatteri con buon profilo di sensibilità o pz. Non critico e senza fattori di rischio per MDR	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporine di terza generazione • Ampicillina/sulbactam ovvero Amoxicillina/ac. clavulanico • Piperacillina/tazobactam in caso di infezioni gravi¹
Enterobatteri produttori di Beta-lattamasi ESBL o AmpC	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacillina/tazobactam^{1,4} • Carbapenemi⁴ • Cefepime (se AmpC isolata)^{2,4} • Ceftazidime/avibactam^{3,4}
Enterobatteri produttori di carbapenemasi di tipo KPC	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime/avibactam^{3,4,5} • Meropenem/vaborbactam⁶ • Imipenem/relebactam⁶ • Cefiderocol (specie in presenza di coinfezione accertata o sospetta da altri batteri MDR/XDR)
Enterobatteri produttori di carbapenemasi OXA-48-like	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime/avibactam^{3,4,5} • Cefiderocol (specie in presenza di coinfezione accertata o sospetta da altri batteri MDR/ XDR)
Enterobatteri produttori di metallo-beta-lattamasi (MBL)	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime/avibactam^{3,4,5} + aztreonam • Cefiderocol⁷ <p><i>Alternative II linea (es. in caso di allergia a beta-lattamici):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regimi di combinazione basati su colistina, guidati da antibiogramma (es. colistina + fosfomicina)¹⁰
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR-XDR	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftolozane/tazobactam^{8,9} • Cefiderocol^{7,8} • Ceftazidime/avibactam^{3,4,5} • Terapia tradizionale di combinazione basata su colistina (II scelta)¹⁰
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR-XDR	<ul style="list-style-type: none"> • Cefiderocol^{7,8} • Combinazioni basate su colistina (es. colistina/ampicillina-sulbactam alta dose/ meropenem) ovvero ampicillina/sulbactam alta dose- fosfomicina¹⁰

MDR = Multidrug resistant, ESBL = Extended spectrum β-lactamase, AmpC = Adenosina monofosfato ciclico, KPC = Klebsiella pneumoniae carbapenemasi, MBL = Metallo beta lattamasi, XDR = Extreme drug resistant, HD = High dose

Note

La terapia deve essere guidata dal test di sensibilità in vitro (antibiogramma), sempre raccomandato anche per i farmaci di nuova indicazione, effettuato correttamente in accordo alle raccomandazioni dell'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).³⁴ Ove necessario avviare la terapia prima della disponibilità dell'antibiogramma, lo stesso va richiesto contestualmente al laboratorio, su isolato già disponibile ovvero, in mancanza, su un nuovo campione da avviare prima dell'inizio o variazione della terapia.

1. Test possibilmente mediante microdiluzione in brodo (Resistenza sottostimata da automatizzati); utilizzare se sensibilità piena (MIC ≤8 mg/L, preferibilmente ≤4 mg/L), a dose piena (4,5 gr/6h). In pazienti critici, polmoniti o infezioni profonde associate a rischio di effetto inoculo: 2^ scelta ovvero usare in combinazione. AmpC: preferire in combinazione.
2. Test possibilmente mediante microdiluzione in brodo; impiegare solo se sensibilità piena (MIC ≤1 mg/L e a dose piena (2g /8h).
3. Aggiungere metronidazolo in infezioni intra-addominali. Resistenza in incremento: preferibile impiego per resistenza da carbapenemasi seriniche (es. KPC) accertata o sospetta; considerare terapia di combinazione.
4. Dose di carico per pazienti critici; infusione estesa (≥50% dell'intervallo tra le dosi) o continua; considerare uso in combinazione per condizioni difficili (quali terapia iniziale in paziente critico, infezioni profonde a rischio, infezioni a rischio di effetto inoculo); abbinabile a fosfomicina, cotrimossazolo, aminoglicosidi. Adeguare dose per insufficienza renale; in caso di insufficienza renale acuta impiegare la dose normale per le prime 48h; in caso di iperfiltrazione aumentare dose come indicato. Se associati aminoglicosidi: raccomandato monitoraggio delle concentrazioni sieriche (TDM); se polmoniti considerare terapia aerosol in combinazione a quella endovenosa.
5. Seconda scelta in caso di polmonite o insufficienza renale severa in terapia sostitutiva.
6. Preferibile in infezioni polmonari (meropenem/vaborbactam>imipenem/relebactam), allergia a cefalosporine. Rischio convulsioni (imipenem>meropenem) e fetotossicità.
7. Specie se coinfezione con altri patogeni MDR/XDR. Seconda scelta in caso di NDM. Possibile uso in combinazione (es. con fosfomicina).
8. Aggiungere metronidazolo in infezioni intra-addominali.
9. Dose doppia in caso di polmonite.
10. Test sensibilità colistina in diluizione in brodo. In polmoniti, colistina ed AGA consigliati anche per aerosol oltre che e.v.

Adattata da: Bitterman R, et al. *BMJ Open* 2021;11:e040210. Doi:10.1136/bmjopen-2020-040210335

L. Dalfino, et al. – Antibiotico resistenza e appropriato uso dell'antibiototerapia in Regione Puglia: dall'alleanza terapeutica ai bisogni non soddisfatti – 2021

lizzo tempestivo di un farmaco di ultima generazione; — il 60% dei rispondenti alla survey dichiara di essere molto favorevole riguardo l'implementazione di PDTA per la gestione dei pazienti con infezioni gravi in Regione Puglia.

L'Allegato 1 riporta i risultati emersi dal sondaggio.

Sarebbe auspicabile proporre una survey simile ai CIO (Comitati Infezioni Ospedaliere) di tutte le ASL della Regione Puglia; ciò consentirebbe di disporre di informazioni utili sul grado di conoscenza della mappa dei germi circolanti nelle organizzazioni ospedaliere e sul livello di maturità degli strumenti utili alla prevenzione e contrasto dei fenomeni di antibiotico resistenza.

Sono molti gli ambiti su cui è necessario ancora lavorare, a livello regionale e nazionale:

- incrementare la capillarità della rete di raccolta dei dati epidemiologici, con il coinvolgimento di tutte le strutture sanitarie, prevedendo la raccolta di dati che possono essere utili a rappresentare anche le realtà locali;
- prevedere reti di osservazione sul territorio in grado di fornire informazioni da correlare con i dati di spesa e con i dati ospedalieri, per evidenziare fenomeni quali sotto-utilizzo o iper-utilizzo di farmaci innovativi;
- diffondere la cultura sull'appropriatezza prescrittiva in quanto la consapevolezza dei clinici sulle possibili conseguenze di scelte non correttamente valutate può rappresentare un mezzo per attivare il cambiamento;
- sorvegliare i farmaci con possibile attività residua vs CPE, sia vecchi farmaci (colistina, gentamicina, fosfo-

micina) che nuovi farmaci (ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, cefiderocol).

L'esperienza del progetto "Antibiotico-resistenza ed appropriato uso dell'antibiototerapia in Regione Puglia: dall'alleanza terapeutica ai bisogni non soddisfatti" ha evidenziato l'importanza e l'utilità di un confronto periodico, anche "sul campo", tra clinici e microbiologi, che consentirebbe di valutare eventuali criticità della fase preanalitica, esporre nuove necessità diagnostiche e visionare i report statistici sugli isolamenti dei microrganismi e sulle resistenze batteriche registrate nei reparti.

Quanto sviluppato dal panel scientifico ha rappresentato una prima esperienza di confronto, che ha portato allo sviluppo di uno strumento in grado di aiutare gli operatori nella definizione di una strategia terapeutica mirata e divulgabile, previa approvazione degli organi competenti, a livello regionale, come guida per la razionalizzazione dei comportamenti prescrittivi nell'ambito nel contrasto dei patogeni, specie in ambiente ospedaliero.

Tale esperienza pone inoltre le basi per lo sviluppo di PDTA regionali per la gestione dei pazienti con infezioni gravi che dovrebbero prevedere, tra gli strumenti di monitoraggio, indicatori legati al controllo delle antibiotico-resistenze alimentati dai flussi di dati raccolti periodicamente dalle singole strutture. ■

Ringraziamenti

Un contributo incondizionato per questo studio è stato fornito da Shionogi Srl e da Biomerieux Italia S.p.A. Si ringrazia la dott. ssa Monica Canciani per il medical writing e per l'assistenza editoriale. Ringraziamo la Prof.ssa Beatrice Casini per la preziosa attività di revisione.

Responsabili scientifici

- Dott. Sergio Carbonara, UOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari.
- Dott.ssa Lidia Dalfino, UOC Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari.

Il panel scientifico

- Prof. Fabio Arena, Ricercatore in Microbiologia e Microbiologia Clinica, Università degli Studi di Foggia.
- Prof. Marco Benvenuto, ARESS Puglia, Professore Economia e Management delle Pubbliche Amministrazioni; Dipartimento di Scienze dell'Economia dell'Università del Salento.
- Dott. Sergio Carbonara, UOC Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari.

- Prof.ssa Maria Chironna, Professore Ordinario di Igiene, Università di Bari.
- Dott. Francesco Colasuonno, Responsabile PO Registri di Monitoraggio AIFA e Centri Prescrittori Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa-Dipartimento Promozione della Salute e del Benessere Animale, Regione Puglia.
- Dott.ssa Lidia Dalfino, UOC Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari.
- Dott. Mario Delia, UOC Ematologia con Trapianto, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari.
- Dott.ssa Maria Dell'Aera, Direttore UO Farmacia, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari.
- Dott. Pietro Leoci, Dipartimento Promozione della Salute, Regione Puglia.

- Dott.ssa Anna Maria Minicucci, Direttore Sanitario, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari.
- Dott.ssa Rossella Moscogiuri, Direttore del Dipartimento Farmaceutico, ASL Taranto, Commissione Regionale Farmaci e Gruppo Tecnico Regionale per il contrasto all'Antibiotico Resistenza, Regione Puglia.
- Dott. Claudio Palumbo, UO Patologia clinica e Microbiologia, PO Vito Fazzi, Lecce.
- Prof.ssa Teresa Santantonio, Professore ordinario Malattie Infettive, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Foggia.
- Dott. Luigi Santoemma, Commissione del Farmaco, Regione Puglia.
- Prof.ssa Annalisa Saracino, Professore associato Malattie infettive e tropicali, Università degli Studi di Bari.

L. Dalfino, et al. – Antibiotico resistenza e appropriato uso dell'antibioticoterapia in Regione Puglia: dall'alleanza terapeutica ai bisogni non soddisfatti – 2021

Bibliografia

1. OECD, Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, 2018.
2. Morley GL, Wacogne ID. Recommendations for combating antimicrobial resistance: a review of 'antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use' (NICE guideline NG15, 2015) and related guidance. *Review Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017 Aug 9; edpract-2016-311557.
3. WHO. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-General of the United Nations, April 2019.
4. Hofer U. The cost of antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:3.
5. O'Neil J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
6. Shallcross LJ, Howard SJ, Fowler T, et al. Tackling the threat of antimicrobial resistance: from policy to sustainable action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015 Jun 5; 370(1670): 20140082.
7. Cassini A, Diaz Högberg I, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infectious Disease* April 05, 2018.
8. ECDC. Surveillance report. Surveillance in Europe 2013. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>
9. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. *Review Antimicrob Resist Infect Control* 2019 Aug 13;8:136.
10. Giacobbe DR, Gianì T, Bassetti M, et al. Rapid microbiological tests for bloodstream infections due to multidrug resistant Gram-negative bacteria: therapeutic implications. *Review Clin Microbiol Infect* 2020 Jun;26(6):713-22.
11. David S, Reuter S, Harris SR, et al. Epidemic of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Europe is driven by nosocomial spread. *Nat Microbiol* 2019 Nov;4(11):1919-29. Epub 2019 Jul 29.
12. Loconsole D, Accogli M, De Robertis AL, et al. Emerging high-risk ST101 and ST307 carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae clones from bloodstream infections in Southern Italy. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020 Jun 1;19(1):24.
13. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2019;69(S7):S565-S75.
14. WHO. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. World Health Organization, 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259462>.
15. Iachini S, D'Ancona FP, Bizzotti V, et al. CPE: Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi – Dati 2019. Apporti ISS Sorveglianza RIS-2/2020.
16. Epicentro – Istituto Superiore di Sanità. Rapporto AR-ISS – I dati 2019. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto>
17. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62(10): e51-e77.
18. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2660_allegato.pdf
19. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf
20. Nieuwlaat R, Mbuagbaw I, Mertz D, et al. Coronavirus Disease 2019 and Antimicrobial Resistance: Parallel and Interacting Health Emergencies. *Clin Infect Dis* 2021 May 4;72(9):1657-9.
21. Tiseo G, Arena F, Borr S, et al. Diagnostic stewardship based on patient profiles: differential approaches in acute versus chronic infectious syndromes. *Exp Rev Anti-infect Ther* 2021; 19:1373-83.
22. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47:1181-247.
23. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2018 Apr 26;62(5):e02497-17. Print 2018 May.
24. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacteriales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. *Clin Infect Dis* 2021 Dec 5;ciab1013. Epub ahead of print.
25. Loconsole D, Accogli M, Monaco M, et al. First detection of autochthonous extensively drug-resistant NDM-1 Pseudomonas aeruginosa ST235 from a patient with bloodstream infection in Italy, October 2019. *Antimicrob Resist Infect Control* 2020;9(1):73. Published 2020 May 25.
26. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis* 2021;72: e169-e83.
27. Harris PNA, Wei JY, Shen AW, et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by Enterobacter, Citrobacter or Serratia species: a systematic review with meta-analysis. *Review J Antimicrob Chemother* 2016 Feb;71(2):296-306.
28. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *Review J Antimicrob Chemother* 2018 Mar 1;73(suppl_3):iii2-iii78.
29. Robin F, Auzou M, Bonnet R, et al. In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam against Enterobacter cloacae Complex Clinical Isolates with different β -Lactam Resistance Phenotypes. *ASM Journals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018;62(9): Aug 27.
30. Xu T, Guo Y, Ji Y, et al. Epidemiology and Mechanisms of Ceftazidime-Avibactam Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Engineering*, 2021 – Elsevier.
31. Lee NY, Lee C, Huang W, et al. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013 Feb;56(4):488-95.
32. Cui X, Shan B, Zhang X, et al. Reduced Ceftazidime-Avibactam Susceptibility in KPC-Producing Klebsiella pneumoniae From Patients Without Ceftazidime-Avibactam Use History – A Multicenter Study in China. *Front Microbiol* 23 June 2020.
33. Romanelli F, Stofa S, Morea A, et al. Meropenem/vaborbactam activity in vitro: a new option for Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing Klebsiella pneumoniae treatment. *Future Microbiol* 2021 Nov;16:1261-6.
34. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.
35. Bitterman R, et al. *BMJ Open* 2021;11:e040210. doi:10.1136/bmjopen-2020-040210

Allegato I

SONDAGGIO SU ANTIBIOTICO RESISTENZA ED APPROPRIATO USO DELL’ANTIBIOTICOTERAPIA IN REGIONE PUGLIA: DALL’ALLEANZA TERAPEUTICA AI BISOGNI NON SODDISFATTI - 2021

Il panel esteso invitato alla votazione del sondaggio dal 10 maggio al 24 maggio era costituito da 45 professionisti della Regione Puglia.

I rispondenti al sondaggio sono stati 30 (il 66% degli invitati), così suddivisi:

Specialità professionale	N.	%
Medici specialisti in anestesia e rianimazione, medicina d’urgenza, ematologia, igiene	10	33%
Medici specialisti in infettivologia	10	33%
Biologi e Microbiologi	6	20%
Altro (Direttore sanitario, Farmacisti ospedalieri)	4	14%

Esiti del sondaggio

1.1. Quanto ritiene importante l’introduzione, nell’armamentario terapeutico del suo ospedale, di nuovi antibiotici attivi nei confronti di batteri Gram-negativi multi-resistenti, in particolare:

	Molto scarsa	Modesta	Media	Elevata	Prioritaria
<i>A. baumannii</i>	0%	3%	3%	37%	57%
CRE KPC+	0%	0%	3%	60%	37%
CRE MBL+	0%	3%	7%	40%	50%
<i>P. aeruginosa</i> MDR	0%	0%	13%	60%	27%
Enterobatteri produttori di ESBL	0%	3%	27%	60%	10%

1.2. È attivo, presso la sua struttura ospedaliera, un protocollo di screening per l’individuazione di pazienti colonizzati da Gram-negativi resistenti?

Sì	No
77%	23%

1.3. Sono disponibili, presso la sua struttura ospedaliera, test diagnostici rapidi di colonizzazione-infezione da Gram- MDR, con identificazione della resistenza genotipica?

Sì	No
83%	17%

1.4. Se sì, per i pazienti ricoverati, in quali reparti lo screening viene effettuato?

Terapie intensive	Onco-Ematologie	Trapianti	Altro*
70%	57%	33%	23%

*Altro: 3 Malattie infettive; 1 Medicina, Chirurgia; 1 Cardiocirurgia; 1 Chirurgie e provenienti in RSA; 1 secondo gravità clinica e suggerimento dell’infettivologo.

1.5. Quale impatto potrebbe avere, sulla gestione clinica di polmonite e/o sepsi, disporre di un test molecolare rapido “sindromico”, al fine di impostare precocemente una terapia antibiotica appropriata?

Molto scarso	Modesto	Medio	Rilevante	Molto rilevante
0%	0%	0%	27%	73%

1.6. Quanto pensa che sia necessario un modello organizzativo diverso del Laboratorio per garantire un risultato diagnostico accurato, in un tempo clinicamente rilevante?

Absolutamente no	Forse sì	Sì	Decisamente sì	Absolutamente sì
0%	3%	17%	33%	47%



→ **Allegato I**

1.7. Quanto ritiene che sia necessaria una sinergia tra Laboratorio e Clinici, al fine di sviluppare raccomandazioni di una specifica terapia antibiotica in accordo al risultato di identificazione del patogeno e dell'eventuale meccanismo di resistenza?

Assolutamente no	Forse sì	Sì	Decisamente sì	Assolutamente sì
0%	0%	3%	23%	73%

1.8. Quanto influenzano nella scelta di una nuova terapia antibiotica per le infezioni MDR da Batteri Gram-negativi i seguenti elementi?

	Molto scarso	Modesto	Medio	Elevato	Molto rilevante
Studi clinici randomizzati	0%	3%	10%	67%	20%
Efficacia in vitro	0%	3%	13%	67%	17%
Dati farmaco-cinetica e dinamica	0%	0%	20%	50%	30%
Esperienza d'uso diretta	0%	0%	23%	47%	30%
Costo del farmaco	10%	20%	33%	30%	7%
Sicurezza e tollerabilità	0%	0%	27%	43%	30%

1.9. Sarebbe propenso a spendere di più per:

	Molto scarso	Modesto	Buono	Elevato	Molto elevato
Avere farmaci innovativi che possano garantire la gestione efficace di infezioni da batteri Gram-negativi multi-resistenti?	0%	3%	7%	53%	37%
Accedere a test diagnostici più rapidi che consentano l'individuazione rapida dei batteri Gram-negativi multi-resistenti?	0%	0%	3%	30%	67%

1.10. Quanto è favorevole ad una strategia che preveda, nei pazienti critici, l'utilizzo di antibiotici di ultima generazione più costosi, sulla base di un sospetto clinico fondato di infezione da Gram-negativi multi-resistenti?

Contrario	Scarsamente favorevole	Mediamente favorevole	Molto favorevole	Sostenitore
0%	0%	20%	50%	30%

1.11. Nella situazione descritta al punto precedente, ritiene che la disponibilità di un risultato diagnostico molecolare rapido, di identificazione del patogeno e dell'eventuale meccanismo di resistenza, potrebbe esserle d'ausilio nella scelta di utilizzo tempestivo di un farmaco di ultima generazione?

Assolutamente no	Forse sì	Sì	Decisamente sì	Assolutamente sì
0%	0%	0%	40%	60%

1.12. Quanto ritiene sia importante in Regione Puglia implementare dei PDTA per la gestione dei pazienti con infezioni gravi?

Contrario	Scarsamente favorevole	Mediamente favorevole	Molto favorevole	Sostenitore
3%	3%	33%	37%	23%

→

→ **Allegato I**

Figura 1.1 Quali potrebbero essere le soluzioni a medio-breve termine per migliorare la *stewardship* antimicrobica nel suo ospedale e su quali auspicherebbe il supporto di aziende produttrici?



Proposte di soluzioni supportate da aziende produttrici

- Attività di implementazione di diagnostica rapida
- Programmi educativi e formazione
- Gruppi di lavoro multidisciplinari
- Studi di sorveglianza attiva
- Software condivisi
- Tavole rotonde per istituzione PDTA

Allegato 2

QUESTIONARIO DEL SONDAGGIO SU ANTIBIOTICO RESISTENZA ED APPROPRIATO USO DELL'ANTIBIOTICOTERAPIA IN REGIONE PUGLIA: DALL'ALLEANZA TERAPEUTICA AI BISOGNI NON SODDISFATTI - 2021

1. Quanto ritiene importante l'introduzione, nell'armamentario terapeutico del suo ospedale, di nuovi antibiotici attivi nei confronti di batteri Gram-negativi multi-resistenti, in particolare:

A. baumannii	<input type="checkbox"/> molto scarsa	<input type="checkbox"/> modesta	<input type="checkbox"/> media	<input type="checkbox"/> elevata	<input type="checkbox"/> prioritaria
CRE KPC+	<input type="checkbox"/> molto scarsa	<input type="checkbox"/> modesta	<input type="checkbox"/> media	<input type="checkbox"/> elevata	<input type="checkbox"/> prioritaria
CRE MBL+	<input type="checkbox"/> molto scarsa	<input type="checkbox"/> modesta	<input type="checkbox"/> media	<input type="checkbox"/> elevata	<input type="checkbox"/> prioritaria
P. aeruginosa MDR	<input type="checkbox"/> molto scarsa	<input type="checkbox"/> modesta	<input type="checkbox"/> media	<input type="checkbox"/> elevata	<input type="checkbox"/> prioritaria
Enterobatteri produttori di ESBL	<input type="checkbox"/> molto scarsa	<input type="checkbox"/> modesta	<input type="checkbox"/> media	<input type="checkbox"/> elevata	<input type="checkbox"/> prioritaria

2. È attivo, presso la sua struttura ospedaliera, un protocollo di screening per l'individuazione di pazienti colonizzati da Gram-negativi resistenti?

sì no

3. Sono disponibili, presso la sua struttura ospedaliera, test diagnostici rapidi di colonizzazione-infezione da Gram- MDR, con identificazione della resistenza genotipica?

sì no

4. Se sì, per i pazienti ricoverati, in quali reparti lo screening viene effettuato?

Terapie intensive Onco-Ematologie Trapianti Altro (indicare quale reparto)

5. Quale impatto potrebbe avere, sulla gestione clinica di polmonite e/o sepsi, disporre di un test molecolare rapido "sindromico", al fine di impostare precocemente una terapia antibiotica appropriata?

molto scarso modesto medio rilevante molto rilevante

6. Quanto pensa che sia necessario un modello organizzativo diverso del Laboratorio per garantire un risultato diagnostico accurato, in un tempo clinicamente rilevante?

Assolutamente no Forse sì Sì Decisamente sì Assolutamente sì

7. Quanto ritiene che sia necessaria una sinergia tra Laboratorio e Clinici, al fine di sviluppare raccomandazioni di una specifica terapia antibiotica in accordo al risultato di identificazione del patogeno e dell'eventuale meccanismo di resistenza?

Assolutamente no Forse sì Sì Decisamente sì Assolutamente sì

8. Quanto influenzano nella scelta di una nuova terapia antibiotica per le infezioni MDR da Batteri Gram-negativi i seguenti elementi?

Studi clinici randomizzati	<input type="checkbox"/> molto scarso	<input type="checkbox"/> modesto	<input type="checkbox"/> medio	<input type="checkbox"/> elevato	<input type="checkbox"/> molto rilevante
Efficacia in vitro	<input type="checkbox"/> molto scarso	<input type="checkbox"/> modesto	<input type="checkbox"/> medio	<input type="checkbox"/> elevato	<input type="checkbox"/> molto rilevante
Dati farmaco-cinetica e dinamica	<input type="checkbox"/> molto scarso	<input type="checkbox"/> modesto	<input type="checkbox"/> medio	<input type="checkbox"/> elevato	<input type="checkbox"/> molto rilevante
Esperienza d'uso diretta	<input type="checkbox"/> molto scarso	<input type="checkbox"/> modesto	<input type="checkbox"/> medio	<input type="checkbox"/> elevato	<input type="checkbox"/> molto rilevante
Costo del farmaco	<input type="checkbox"/> molto scarso	<input type="checkbox"/> modesto	<input type="checkbox"/> medio	<input type="checkbox"/> elevato	<input type="checkbox"/> molto rilevante
Sicurezza e tollerabilità	<input type="checkbox"/> molto scarso	<input type="checkbox"/> modesto	<input type="checkbox"/> medio	<input type="checkbox"/> elevato	<input type="checkbox"/> molto rilevante



→ **Allegato 2**

9. Sarebbe propenso a spendere di più per:

Avere farmaci innovativi che possano garantire la gestione efficace di infezioni da batteri Gram-negativi multi-resistenti? molto scarso modesto buono elevato molto rilevante

Accedere a test diagnostici più rapidi che consentano l'individuazione rapida dei batteri Gram-negativi multi-resistenti? molto scarso modesto buono elevato molto rilevante

10. Quanto è favorevole ad una strategia che preveda, nei pazienti critici, l'utilizzo di antibiotici di ultima generazione più costosi, sulla base di un sospetto clinico fondato di infezione da Gram-negativi multi-resistenti?

contrario scarsamente favorevole mediamente favorevole molto favorevole sostenitore

11. Nella situazione descritta al punto precedente, ritiene che la disponibilità di un risultato diagnostico molecolare rapido, di identificazione del patogeno e dell'eventuale meccanismo di resistenza, potrebbe esserle d'aiuto nella scelta di utilizzo tempestivo di un farmaco di ultima generazione?

assolutamente no forse sì sì decisamente sì assolutamente sì

12. Quanto ritiene sia importante in Regione Puglia implementare dei PDTA per la gestione dei pazienti con infezioni gravi?

contrario scarsamente favorevole mediamente favorevole molto favorevole sostenitore

13. Quanto ritiene sia importante in Regione Puglia implementare dei PDTA per la gestione dei pazienti con infezioni gravi?

Risposta aperta

Allegato 3

Strumenti per la diagnosi della sepsi

SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE – (SOFA score)

Setting di impiego:

- conferma del sospetto di sepsi in pazienti con infezione presunta/documentata e screening per sepsi (NEWS2) positivo, in Pronto Soccorso Centrale e nei reparti di area medica e chirurgica.
- diagnosi di sepsi in pazienti con infezione presunta/documentata in Unità di Terapia Intensiva specialistici e nei reparti di Rianimazione.

Il SOFA (Figura 3.1) è lo score di riferimento per la valutazione del danno d'organo a cui è affidata la diagnosi di sepsi.

Si compone di 6 distinte variabili, con singoli punteggi da 0 a 4, che misurano lo stato funzionale dei sistemi respiratorio, cardiovascolare, epatico, emocoagulativo, neurologico e renale.

Figura 3.1 – SOFA score

FUNZIONE	0	1	2	3	4
RESPIRATORIA PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 in ventilazione meccanica	≤ 100 in ventilazione meccanica
EMOCOAGULATIVA PLT(conta/mm ³)	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
EPATICA Bilirubina totale (mg/dL)	< 1.2	1.2 - 1.9	2 - 5.9	6 - 11.9	> 12
CARDIOVASCOLARE		PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 mcg/kg/min oppure dobutamina	Dopamina > 5 mcg/kg/min oppure noradrenalina ≤ 0.1mcg/kg/min	Dopamina >15mcg/kg/min oppure noradrenalina > 0.1 mcg/kg/min
NEUROLOGICA GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
RENALE Creatinina (mg/dl)/ Diuresi (ml/24 ore)		1.2 - 1.9	2 - 3.4	3.5 - 4.9 0 < 500	≥ 5 0 < 200*

*un punteggio 4 di SOFA renale va assegnato anche in caso di tecniche di sostituzione renale continua o intermittente

Il punteggio basale del SOFA è assunto uguale a zero, a meno che non sia già nota una disfunzione d'organo antecedente all'episodio infettivo. La somma dei punteggi attribuiti ad ogni organo/apparato è compresa tra 0 e 24. La diagnosi di sepsi richiede un incremento in acuto del SOFA score ≥ 2 punti.

- Il Rapporto PaO₂/FiO₂ (P/F) correla la PaO₂ rilevata all'EGA con la FiO₂, ovvero con la percentuale di ossigeno nella miscela di gas inspirata dal paziente. Indica l'efficacia del passaggio di O₂ attraverso la membrana alveolo-capillare.
- Il Glasgow Coma Scale (GCS) prevede la valutazione combinata della risposta oculare, verbale e motoria. Ad ognuna di queste corrisponde un punteggio la cui somma rappresenta lo score e definisce il livello di coscienza del paziente. Lo score risulta dalla somma della migliore risposta oculare, verbale e motoria ottenuta (Figura 3.2). La risposta motoria va testata a livello degli arti superiori. Uno stimolo algico appropriato e standardizzato è rappresentato dalla compressione del letto ungueale o da una pressione sullo sterno del paziente esercitata dall'operatore con le nocche delle dita.

Il punteggio dello score è compreso tra 3 e 15. Un GCS di 15 definisce un paziente cosciente e punteggi progressivamente più bassi indicano una compromissione crescente della coscienza fino al coma, che corrisponde a un valore di GCS ≤ 8.



→ **Allegato 3**

Figura 3.2 – Glasgow Coma Scale (GCS)

PARAMETRO	RISPOSTA	PUNTEGGIO
Apertura degli occhi	Spontanea	4
	Agli stimoli verbali	3
	Solo al dolore	2
	Nessuna risposta	0
Risposta verbale	Orientata e appropriata	5
	Confusa	4
	Con parole inappropriate	3
	Con parole incomprensibili	2
	Nessuna	0
Risposta motoria	Obbedisce al comando	6
	Localizza il dolore	5
	Retrae al dolore	4
	Flette gli arti al dolore	3
	Estende gli arti al dolore	2
	Nessuna risposta al dolore	0

→ **Allegato 3**

Figura 3.3 – SCHEDA DI RILEVAZIONE SOFA score (SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT)

Cognome Nome

Data di nascita Data di ammissione

		GIORNO					
		ORA					
Funzione neurologica: GCS							
0	15						
1	13-14						
2	10-12						
3	6-9						
4	3-5						
Funzione respiratoria: PaO₂/FiO₂							
0	≥ 400						
1	300-399						
2	200-299						
3	100-199 con supporto ventilatorio						
4	< 100 con supporto ventilatorio						
Funzione cardiovascolare							
0	PAM ≥ 70 mmHg						
1	PAM < 70 mmHg						
2	Dopamina ≤ 5 mcg/kg/min o dobutamina (qualunque dosaggio)						
3	Dopamina 5.1 - 15 mcg/kg/min o adrenalina ≤ 0.1 mcg/kg/min o noradrenalina ≤ 0.1 mcg/kg/min						
4	Dopamina > 15 mcg/kg/min o adrenalina > 0.1 mcg/kg/min o noradrenalina > 0.1 mcg/kg/min						
Funzione renale: Creatinina sierica							
0	< 1.2 mg/dl						
1	1.2- .9 mg/dl						
2	2-3.4 mg/dl						
3	3.5-4.9 mg/dl o diuresi < 500 ml/24h						
4	≥ 5 mg/dl o diuresi < 200 ml/24h						
Funzione epatica: Bilirubina totale							
0	< 1.2 mg/dl						
1	1.2- 1.9 mg/dl						
2	2.0-5.9 mg/dl						
3	6.0- 11.9 mg/dl						
4	≥ 2.0 mg/dl*						
Funzione emocoagulativa: Piastrine							
0	≥ 150 000/mm ³						
	< 150 000/mm ³						
2	< 100 000/mm ³						
3	< 50 000/mm ³						
4	< 20 000/mm ³						
SOFA score totale							
Iniziali Operatore							

*un punteggio 4 di SOFA renale va assegnato anche in caso di utilizzo di tecniche di sostituzione renale continua o intermittente.



→ **Allegato 3**

MODIFIED SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE (mSOFA score)

Setting di impiego: conferma del sospetto di sepsi in Pronto Soccorso Ostetrico e nel reparto di Ostetricia.

Figura 3.4 – Sequential Organ Failure score modificato

FUNZIONE	PARAMETRO	PUNTEGGIO 0	PUNTEGGIO 1
Respiratoria	Necessità di O ₂ terapia per mantenere una SpO ₂ > 95%	No	Sì
Emocoagulativa	Conta piastrinica/mm ³	> 100 000	< 100 000
Epatica	Bilirubina sierica (mg/dl)	< 1.2	> 1.2
Cardiovascolare	PAS (mmHg)	> 90	< 90
	e/o PAM (mmHg)	> 65	< 65
Neurologica	Scala AVPU	Sveglia (A)	Risvegliabile al richiamo verbale (V) o dopo stimolo doloroso (P) o incosciente (U)
Renale	Creatinina sierica, mg/dl	< 1.2	> 1.2

A ciascun parametro viene attribuito il punteggio 0 (valori fisiologici nella popolazione ostetrica) o 1 (valori patologici indicativi di possibile danno d’organo sepsi-indotto nella popolazione ostetrica). Pertanto, in una paziente ostetrica con infezione certa/presunta, un mSOFA ≥ 1 sarà indicativo di danno d’organo e consentirà la diagnosi di sepsi.

La valutazione neurologica è affidata al sistema AVPU, già impiegato nel sistema MEOWS. Il GCS verrà valutato all’arrivo dell’equipe rianimatoria o dall’anestesista d’urgenza.

La valutazione iniziale del sistema respiratorio è affidata al rilievo della SpO₂ e alla necessità o meno di ossigeno supplementare per mantenere una SpO₂ > 95%. Il rapporto P/F verrà valutato all’arrivo dell’equipe rianimatoria o dall’anestesista d’urgenza sulla base dell’EGA.

È opportuno sottolineare due aspetti:

- poiché l’ipotensione arteriosa può essere un riscontro fisiologico in gravidanza, il rilievo di una PAS < 90 mmHg o di una PAM < 65 mmHg deve essere interpretato alla luce dei valori abituali di pressione arteriosa della paziente;
- poiché la valutazione del mSOFA score può richiedere tempo necessario alla refertazione degli esami ematochimici (dosaggio di bilirubinemia e creatininemia e determinazione della conta piastrinica), in presenza di un fondato sospetto clinico e/o di un rischio intermedio o alto al MEOWS è opportuno procedere ai necessari interventi diagnostico-terapeutici.

Allegato 4

Strumenti per lo screening della sepsi

NATIONAL EARLY WARNING SYSTEM 2 (NEWS 2)

Setting di impiego: Pronto Soccorso Centrale, reparti di Area Medica e Chirurgica.

Il NEWS2 si basa sulla misurazione di 7 parametri fisiologici come riportato in Figura 4.1.

Figura 4.1 – National Early Warning System (NEWS2)

Parametri Fisiologici	PUNTEGGIO						
	3	2	1	0	1	2	3
FR (atti/min)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO ₂ scala 1*	≤ 91%	92-93%	94-95%	≥ 96%			
SpO ₂ scala 2**	≤ 83%	84-85%	86-87%	88-92% ≥ 93% in aria	93-94% in O ₂	95-96% in O ₂	≥ 97% in O ₂
O ₂ terapia		Sì		No			
PAS (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			>220
FC (battiti/min)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Coscienza				A			CVPU
TC (°C)	≤ 35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥ 39.1	

* pazienti normocapnici; **pazienti con ritenzione cronica di CO₂ (BPCO, patologie neuromuscolari).

- **Rilevazione della frequenza respiratoria.** La tachipnea è un segno precoce di sepsi e richiede un'approfondita valutazione. La FR si misura in atti al minuto, contando gli atti respiratori (escursioni toraciche) per 30 secondi e moltiplicandoli per due se il respiro è regolare, altrimenti il conteggio va proseguito per 60 secondi. È bene evitare che il paziente si accorga della misurazione e cambi il suo modo di respirare. Un valore di FR > 20 atti/min va segnalato al medico di guardia.
- **Misurazione della Saturazione periferica di Ossigeno (SpO₂).** Valori normali di SpO₂ sono compresi tra 96% e 100% (88%-92% nei pazienti con ritenzione cronica di CO₂). In presenza di vasocostrizione periferica (estremità fredde), la misura della SpO₂ può non essere attendibile o il parametro può non essere rilevabile. Un'alternativa può essere porre il sensore sul lobo auricolare, anziché a livello digitale.
- **Rilevazione della Pressione Arteriosa.** Può essere effettuata con sfigmomanometri elettronici con bracciale adeguato alle dimensioni del braccio del paziente. In caso di misura ritenuta poco attendibile o della rilevazione di valori gravemente patologici, è opportuno procedere alla misura con sfigmomanometro manuale. Una PAS < 100 mmHg è segno frequente di sepsi e va immediatamente segnalata al medico di guardia.
- **Rilevazione della frequenza cardiaca.** La sede più accessibile di rilevazione è il polso radiale. In caso di ipotensione, in cui il polso radiale può essere assente, la misura va effettuata a livello brachiale o femorale o carotideo. La misura va eseguita palpando l'arteria con dito indice e medio, contando i battiti per 30 secondi e moltiplicando per due se il battito è regolare o proseguendo per 60 secondi se il battito è irregolare. Alcuni strumenti elettronici (saturimetro, sfigmomanometro, monitor ECG) forniscono una misura attendibile della FC. I valori normali di FC sono compresi tra 50 e 90 battiti/minuto.
- **Valutazione del livello di coscienza.** Viene eseguita mediante la scala ACVPU:
 - A - il paziente è vigile, orientato nel tempo e nello spazio (*Alert*).
 - C - il paziente presenta stato confusionale di nuova insorgenza (*Confused*).
 - V - il paziente è soporoso e risponde solo al richiamo verbale (*Verbale*).
 - P - il paziente è soporoso e risponde solo a stimoli dolorosi con movimenti volontari o non volontari (*Pain*).
 - U - il paziente non è responsivo ad alcuno stimolo (*Unresponsive*).
 Qualunque risposta diversa da quella definita in A è segno di allarme e va immediatamente segnalata al medico di guardia.



→ **Allegato 4**

- **Rilevazione della temperatura corporea.** La sede di rilevazione più adeguata è quella timpanica. Valori normali di TC sono compresi tra 36 °C e 37.4 °C. Il riscontro di ipotermia (TC < 36 °C) non è infrequente, soprattutto nei pazienti in età avanzata o defedati e non va ignorato poiché, come l’iperpiressia, può essere indicativa di infezione o sepsi.

Mediante l’identificazione di due valori soglia, il NEWS stratifica i livelli di rischio e l’intensità dell’intervento richiesto in urgente (valore soglia 5) e in emergenza (valore soglia 7), come riportato in Tabella 4.1.

Figura 4.1 – Stratificazione del rischio evolutivo in base al punteggio NEWS 2

NEWS Score	Rischio	Risposta
0-4	Basso	Risposta del reparto
5-6	Intermedio	Soglia per la risposta in urgenza
≥ 7 o presenza di un solo parametro con punteggio 3	Alto	Soglia per la risposta in emergenza

La frequenza di rilevazione del NEWS2 dipende dal giudizio clinico e dalla precedente misura dello score (Tabella 4.2) e deve essere riportata sul foglio di terapia del reparto e sul referto di PS.

Figura 4.2 – Frequenza di rilevazione del NEWS 2

NEW Score	Frequenza di monitoraggio	Risposta clinica
0	Minimo ogni 12 ore	■ Monitoraggio routinario
1-4	Ogni 4-6 ore	■ Condividere il segnale di allerta durante le consegne infermieristiche ■ Comunicare al medico variazioni
3 per un singolo parametro	Minimo ogni ora	■ L’infermiere informa il medico
> 5 soglia per risposta urgente	Minimo ogni ora	■ L’infermiere richiede al medico una valutazione urgente
> 7 soglia per risposta in emergenza	Monitoraggio in continuo dei parametri vitali	■ L’infermiere richiede al medico una valutazione immediata

→

→ **Allegato 4**

Figura 4.2 – Scheda di rilevazione del NEWS 2

**SISTEMA DI ALLERTA PRECOCE NEWS 2 – (National Early Warning Score)
CONTATTARE IL MEDICO SE PUNTEGGIO TOTALE ≥ 5**

Cognome Nome

Data di nascita Data di ammissione

		DATA						
		ORA						
		VALORI E PUNTEGGIO						
Frequenza respiratoria (atti/min)	≥ 25	3						
	21-24	2						
	12-20	0						
	9-11	1						
	≤ 8	3						
SpO ₂ (%) paziente normocapnico	≥ 96	0						
	94-95	1						
	92-93	2						
	≤ 91	3						
SpO ₂ (%) paziente BPCO	≥ 97 con O ₂	3						
	95-96 con O ₂	2						
	93-94 con O ₂	1						
	≥ 93 in aria	0						
	88-92	0						
	86-87	1						
	84-85	2						
Ossigeno- terapia	≤ 83	3						
	No	0						
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	Sì	2						
	≥ 220	3						
	111-219	0						
	101-110	1						
	91-100	2						
Frequenza cardiaca (battiti/min)	≤ 90	3						
	≥ 131	3						
	111-130	2						
	91-110	1						
	51-90	0						
	41-50	1						
Coscienza (ACVPU)	≤ 40	3						
	A	0						
Temperatura corporea (°C)	CVPU	3						
	≥ 39.1	2						
	38.1-39	1						
	36.1-38	0						
	35.1-36	1						
	≤ 35	3						
NEWS 2 TOTALE								
Iniziali Operatore								