



FORIERO



Gli antibiotici “di riserva” Una preziosa risorsa da tutelare nella lotta all’antimicrobico-resistenza

Il problema della resistenza agli antimicrobici (AMR) rappresenta una seria minaccia globale e una sfida prioritaria per salvaguardare la salute pubblica delle future generazioni. Stime del 2021 riportano che circa 4,71 milioni di decessi siano stati correlati alla resistenza antimicrobica batterica, con i Paesi a basso e medio reddito che registrano tassi più elevati di mortalità associata ad AMR ^{1,2}. Nell'Unione Europea (UE), secondo dati dell'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) più di 35.000 decessi/anno risultano direttamente correlati ad infezioni da batteri antibiotico-resistenti ³, un dato minacciosamente in aumento negli ultimi anni.

La situazione in Italia

In Italia la situazione al riguardo è tutt’altro che incoraggiante: il numero di decessi annuali causati da germi antibiotico-resistenti è di circa 12.000 morti/anno e si stima che l’AMR potrebbe diventare la prima causa di morte entro il 2050 ⁴. L’ECDC per l’Italia ha fissato degli obiettivi da conseguire entro il 2030 e sono stati fatti piccoli progressi in direzione del target stabilito che riguardano: l’aumento del consumo di antibiotici del gruppo “Access” (antibiotici a spettro ristretto e sicuri, raccomandati per le infezioni comuni), di almeno il 65% del totale degli antibiotici utilizzati, la riduzione del 18% dell’incidenza totale delle infezioni da MRSA (*Staphylococcus Aureus* Resistente alla Meticillina) e la diminuzione del 12% dell’incidenza totale delle infezioni ematiche da *E. coli* resistenti alle cefalosporine di terza generazione. Per quanto riguarda invece la riduzione generale (-18%) del consumo di antibiotici e la diminuzione (-5%) dell’incidenza totale di infezioni ematiche da *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi, sono emersi dei peggioramenti che ci allontanano dal raggiungimento del target ⁵ (Figura 1).

Politiche nazionali

Parallelamente al coordinamento a livello europeo e al fine di far fronte alle specifiche criticità nazionali, l’Italia nell’ambito del Piano Nazionale di Contrasto dell’Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2022-2025 cerca di stimolare il settore della ricerca scientifica inserendo la tematica dell’AMR nel bando di Ricerca Indipendente 2025, unitamente alla medicina di precisione. Inoltre, nell’ottica di potenziare anche il sistema di monitoraggio delle terapie e del consumo degli antibiotici in ambito ospedaliero, la Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco ha aggiornato i Registri di Monitoraggio AIFA con l’attivazione del percorso prescrittivo obbligatorio per alcuni antibiotici tra cui **Zavicefta**, **Zerbaxa**, **Recarbrio**, **Vaborem**, **Sivextro** e **Xerava**, precedentemente prescritti con Piano Terapeutico cartaceo, facilitando anche il loro accesso a specifici fondi innovativi. Più di recente, sono stati inseriti anche efepime/enmetazobactam (**Exblifep**) e aztreonam/avibactam (**Emblaveo**).

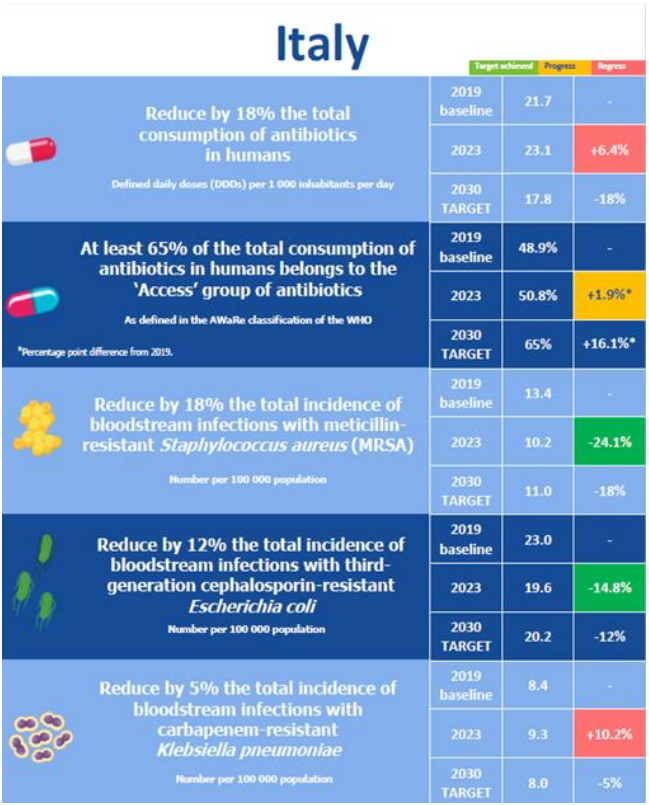


Figura 1. Italia- update 2024. Target di antimicrobico-resistenza.
Fonte: ECDC website. Disponibile al link:
<https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/publications-data/country-sheet-italy>
Dati completi disponibili nei Rapporti epidemiologici annuali dell'ECDC sulla resistenza antimicrobica e sul consumo di antimicrobici.

Antibiotici «Reserve»

Tali antibiotici fanno tutti parte della più ampia categoria “**Reserve**”, una classificazione promossa dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2022 con il documento “The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book” che ne riserva appunto l’utilizzo al trattamento delle infezioni da germi multiresistenti; essi sono stati distinti dalla categoria “**Access**” (come già accennato, antibiotici con uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza in termini di reazioni avverse, da usare preferibilmente nella maggior parte delle infezioni più frequenti, es. infezioni delle vie aeree superiori) e “**Watch**” (antibiotici a spettro d’azione più ampio, raccomandati come opzioni di prima scelta solo per particolari condizioni cliniche).

- Si tratta dunque di **preziose risorse farmacologiche di ultima istanza per il trattamento di specifiche popolazioni di pazienti resistenti ai comuni antibiotici, nei casi gravi e in assenza di valide alternative, preferibilmente impiegati come terapie mirate dopo che sia stata confermata in laboratorio la presenza di uno o più microrganismi multiresistenti.**
- In contesti dove spesso non sono disponibili esiti di coltura rapida, tali farmaci possono essere presi in considerazione per la terapia empirica. Ciò dovrebbe comunque avvenire in casi molto limitati in cui si ha un forte sospetto di un agente patogeno multiresistente come causa dell’infezione.

Tuttavia, nella pratica clinica si riflettono spesso anche le criticità legate al contesto politico e sociale di ciascun Paese, come emerso dai risultati di uno studio del 2021 condotto su 69 Paesi, in cui è stato riportato che i Paesi a reddito medio-basso registravano un’ampia percentuale di antibiotici Reserve prescritta su base empirica (fino al 53%), criticità che gli autori hanno ipotizzato essere associata proprio alla mancanza di adeguate capacità diagnostiche ⁶

L’attività attesa degli antibiotici Reserve disponibili in Registro AIFA contro i batteri Gram negativi produttori di beta-lattamasi è riportata in Tabella 1.

		Enterobacterales					Non-fermentanti	
Antibiotico	Dose standard per infezioni gravi	ESBL (Classe A)	KPC (Classe A)	MBL (es. NDM, VIM, IMP) (Classe B)	AmpC (Classe C)	OXA-48 (Classe D)	P. Aeruginosa	A. Baumannii
Cefiderocol	2 g ogni 8h, infuso in 3 h*	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Ceftazidima + avibactam	2 g /0,5 g ogni 8h, infuso in 2 h**	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😞
Ceftolozano + tazobactam	2 g /1 g ogni 8h, infuso in 1 h**	😊	😞	😞	😞	😞	😊	😞
Imipenem + cilastatina + relebactam	500 mg/500 mg/250 mg ogni 6 h, infuso in 30 min*	😊	😊	😞	😊	😞	😊	😞
Meropenem + varbactam	2 g /2 g ogni 8h, infuso in 1 h***	😊	😊	😞	😊	😞	😞	😞
Eravaciclina	1 mg/kg ogni 12h, infuso in 1 h	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😞

Tabella 1. Attività attesa degli antibiotici Reserve in monitoraggio AIFA contro i batteri Gram negativi resistenti alle cefalosporine e ai carbapenemi di terza generazione in base al tipo di beta-lattamasi prodotta.

Fonti: Edizione italiana del “The WHO AWaRe Antibiotic Book” (AIFA) e Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ciascun farmaco.

AmpC: ampicillinas C; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IMP: imipenemasi; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; NA: non applicabile; NDM: New Delhi metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinas-48; VIM: *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi.

La classificazione AmpC delle beta-lattamasi è la più utilizzata. Secondo questa classificazione, le beta-lattamasi sono suddivise in quattro classi (A, B, C e D) in base alle somiglianze nella loro sequenza amminoacidica. **Attività attesa:** verde= attivo; giallo= possibilmente attivo; rosso= non attivo o attivo in modo insufficiente.

ESBL= sono un gruppo di beta-lattamasi diversi che conferiscono resistenza alla maggior parte degli antibiotici betalattamici (con l’importante eccezione dei carbapenemi).

Non fermentanti= sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. *Nota:* anche quando viene riportata l’attività di un determinato antibiotico di riserva contro i non fermentanti resistenti ai carbapenemi, tale attività dipende dal tipo di carbapenemasi prodotta e dal meccanismo di resistenza.

* Dose raccomandata per gli adulti con stima della clearance della creatinina (CrCL)≥90mL/min (utilizzando la formula di Cockcroft-Gault).

**Dose raccomandata per gli adulti con stima della clearance della creatinina (CrCL)>50mL/min.

***Dose raccomandata per gli adulti con stima della clearance della creatinina (CrCL)≥40mL/min.

Il ruolo del farmacista nel monitoraggio e nella valutazione dell’appropriatezza

È importante tener presente che i dati riportati in Tabella 1 rappresentano un grado di attività degli antibiotici di riserva che, analogamente agli altri antimicrobici, è suscettibile nel tempo di una certa variabilità legata all’insorgenza di resistenze, come documentato in studi scientifici più recenti ^{7,8,9}. Tali evidenze emerse dagli studi post-marketing sugli antibiotici Reserve mettono in luce quanto rapidamente anche l’efficacia di questi farmaci “preziosi” (spesso ultima risorsa disponibile in pazienti multiresistenti con infezioni gravi), sia a rischio e l’inserimento in registri specifici rappresenta dunque una strategia importante a cui partecipa anche il Farmacista (il quale solitamente fa parte dei Comitati Infezioni Ospedaliere, in quanto “custode” del farmaco), per monitorare l’appropriatezza prescrittiva e valutare il loro impatto in termini sia di efficacia che di sostenibilità.

È generalmente noto che nell’impostazione di un trattamento antibiotico bisogna tenere conto di vari fattori tra cui:

- ✓ **gravità,**
- ✓ **sorgente,**
- ✓ **antibiotico-resistenza,**
- ✓ **fattori del paziente,**
- ✓ **risultati delle colture.**

Solo tramite una valutazione globale di tutti questi aspetti si può pensare di ottenere un atto prescrittivo appropriato.

Allo stesso tempo, la prescrizione di un farmaco antibiotico dovrebbe essere in linea con il **principio pratico delle “4 D”**:

- 1. Drug**
- 2. Dose**
- 3. Delivery route/De-escalation**
- 4. Duration**

ovvero dare il giusto farmaco alla giusta dose, nella giusta via di somministrazione e per la giusta durata.

Chiaramente, sia i fattori citati sopra che le “4 D” vanno di pari passo, poiché sulla base della gravità si sceglie la via di somministrazione, in base alla coltura e quindi alla valutazione del grado di resistenza si sceglie il farmaco, in base alle caratteristiche del paziente (es. funzionalità renale, età, ecc.) si stabilisce il dosaggio.

Grazie all’informatizzazione dei sistemi in uso in sanità, tutti i dati relativi a ciascun paziente sono accessibili, per cui in tempo reale il medico è in grado di documentarsi sulla funzionalità renale, sull’anamnesi del paziente ed eventuali allergie ad alcuni antibiotici, sugli esiti dell’antibiogramma e relativi dati in merito a resistenze acquisite.

Dal canto suo, il Farmacista avendo a disposizione tutti i dati di consumo e di prescrizione personalizzata dei farmaci antibiotici è in grado di monitorarne l’utilizzo sia in ambito ospedaliero che territoriale e, grazie agli indici di consumo DDD/1000 abitanti die, DDD/100 giornate di degenza, può provare a confrontare i dati della propria realtà locale con le realtà intra ed extra regionali. Esempi virtuosi di queste attività hanno visto il Farmacista coinvolto in gruppi multidisciplinari condurre analisi più puntuali, come per esempio la “Point Prevalence Surveys”, una metodologia applicata in uno studio spagnolo del 2022 ¹⁰ in cui sono stati valutati retrospettivamente i trattamenti effettuati in una determinata finestra temporale, con audit post prescrizione e feedback al prescrittore, con l’obiettivo finale di “fare cultura” sulla terapia antibiotica ed evidenziando le prescrizioni valutate inappropriate. Dai risultati è emerso che quasi la metà delle prescrizioni analizzate (49%) era da considerarsi inappropriato per uno dei seguenti motivi: farmaco inadeguato, dose inadeguata, via di somministrazione inadeguata, durata inadeguata, prescrizione non necessaria o adeguata ma non raccomandata.

Accanto alla prevenzione e al controllo delle infezioni, la sfida per gli operatori sanitari tra cui il Farmacista, si stringe dunque attorno alla necessità di preservare l’efficacia dei trattamenti disponibili. La possibilità di disporre di più strumenti di monitoraggio può dar motivo di sperare che si possano mettere in campo le giuste azioni per affrontare al meglio questa emergenza globale.

Bibliografia

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 2024; 404: 1199–226.
2. Thompson T. The staggering death toll of drug-resistant bacteria. *Nature* 2022; published online Jan 31.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016–2020. Stockholm: ECDC; 2022. Available at: <https://bit.ly/473CND4>.
4. Dossier AIFA sull'antibiotico-resistenza (18 Nov 2024). Disponibile al link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2604032/Dossier_stampa_AIFA_Antibiotico-resistenza_2024.pdf.
5. Target di antimicrobico-resistenza entro il 2030 stabiliti dall'ECDC per l'Italia - update 2024. Disponibile al link: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/publications-data/country-sheet-italy>
6. Pauwels I, Versporten A, Drapier N, Vlieghe E, Goossens H; Global-PPS network. Hospital antibiotic prescribing patterns in adult patients according to the WHO Access, Watch and Reserve classification (AWaRe): results from a worldwide point prevalence survey in 69 countries. *J Antimicrob Chemother*. 2021 May 12;76(6):1614-1624.
7. Macesic N, Uhlemann AC, Peleg AY. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet*. 2025 Jan 18;405(10474):257-272.
8. Karakonstantis S, Rousaki M, Vassilopoulou L, Kritsotakis EI. Global prevalence of cefiderocol non-susceptibility in Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia: a systematic review and metaanalysis. *Clin Microbiol Infect* 2024; 30: 178–88.
9. Piccirica M, Spinicci M, Botta A, et al. Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78: 2752–61.
10. Núñez-Núñez M, Perez-Galera S, Girón-Ortega JA, Sandoval Fernández-Del-Castillo S, Beltrán-García M, De Cueto M, Suárez-Barrenechea AI, Palacios-Baena ZR, Terol-Barrero P, Oltra-Hostalet F, Arenzana-Seisdedos Á, Rodríguez-Baño J, Retamar-Gentil P. Predictors of inappropriate antimicrobial prescription: Eight-year point prevalence surveys experience in a third level hospital in Spain. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 10;13:1018158.



🔔 Vuoi approfondire?
✍️ Scrivici per ricevere il nostro commento tecnico completo o per partecipare a momenti di formazione sul tema RWD/RWE.
✉️ Contatti: forierofarma@gmail.com
📧 Iscriviti alla newsletter <https://foriero.net>
👤 Seguici su [Linkedin](#)