

n.9
2021

Working Paper of Public Health

La serie di Working Paper of Public Health (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni online ed Open Access, progressiva e multi disciplinare in Public Health (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: Directory of Open Access Journals (DOAJ); Google Scholar; Academic Journals Database;

Comitato Scientifico:

Prof. Roberto Barbato

Dott.ssa Manuela Ceccarelli

Dott. Diego Gazzolo

Dott.ssa Federica Grosso

Prof. Marco Krengli

Prof.ssa Roberta Lombardi

Prof. Leonardo Marchese

Prof. Vito Rubino

Dott. Gioel Gabrio Secco

Dott. Paolo Tofanini

Dott. Giacomo Centini

Dott. Gianfranco Ghiazza

Dott.ssa Daniela Kozel

Dott. Marco Ladetto

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alessio Pini Prato

Dott.ssa Mara Scagni

Dott.ssa Maria Elena Terlizzi

Dott.ssa Roberta Volpini

Comitato editoriale:

Dott. Antonio Maconi

Dott. Alfredo Muni

Dott.ssa Marinella Bertolotti

Responsabile:

Dott. Antonio Maconi

telefono: +39.0131.206818

email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Mariateresa Dacquino, Marta Betti,

Mariasilvia Como, Laura Gatti

telefono: +39.0131.206192

email: mdacquino@ospedale.al.it; lgatti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Comitato editoriale verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Comitato editoriale valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per

il WP (i.e. peer review). L'utilizzo del peer review costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori standard di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Comitato editoriale su cosa fare del manoscritto (i.e. accepted o rejected).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. double blinded).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata on line in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia;
- Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: Original Articles (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); Brief Reports (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure Research Reviews (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo et al; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.

n.09
2021

titolo

**IL SISTEMA DI SORVEGLIANZA
DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA AR-ISS: UNO
STRUMENTO EFFICACE PER MIGLIORARE LA
GESTIONE DEGLI ANTIBIOTICI**

title

**THE AR-ISS ANTIMICROBIAL RESISTANCE
SURVEILLANCE SYSTEM: AN EFFECTIVE TOOL
FOR IMPROVING ANTIBIOTIC STEWARDSHIP**

autori

Pantaleo Enrica¹, Gamalero Elisa¹, Leli Christian², Rocchetti Andrea²

¹Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica, Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", Alessandria, Italy

²SC Microbiologia e Virologia, AO "SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria, Italy.

tipologia

original article

keywords

**Antibiotico-resistenza, AR-ISS, Stewardship antibiotica, Batteri,
Modelli statistici di forecast**

ABSTRACT

Objectives: to analyze antibiotic-resistance data collected at the Microbiology and Virology Laboratory of Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo of Alessandria between 2019 and 2020.

Methods: over the last decades, bacterial resistance to antimicrobial agents increased world-wide until becoming one of the biggest public health challenges of our time, so that it is now listed by European Community as a special health issue covered by a the surveillance system, EARS-Net. In Italy, the AR-ISS antibiotic-resistance surveillance network, coordinated by the National Institute of Health, is an essential tool to study and describe its appearance and its spread. The system is based on a network of hospital laboratories throughout the national areas, which sends routine antibiotic susceptibility data to selected pathogens by invasive infections. Here, in the framework of the AR-ISS network, we present 2019 and 2020 annual surveillance reports regarding Azienda Ospedaliera of Alessandria.

Results: we analyze the bacterial species under surveillance and compare data between 2020 and 2019. The European and Italian trends of the five-year period 2015-2019 for four drug/bug combinations is also evaluated. Particular attention has been paid for possible forecasts of antibiotic resistance.

Conclusions: antibiotic resistance surveillance programs provide essential current and historical information for an appropriate antibiotic stewardship; possible forecasting of antibiotic resistance may be also useful for driving decisions about the mitigation strategies.

ABSTRACT

Obiettivi: analizzare i dati di resistenza agli antibiotici raccolti dal Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria per gli anni 2019 e 2020.

Metodi: negli ultimi decenni, l'antibiotico resistenza è aumentata a livello globale, diventando una delle maggiori sfide per la salute pubblica dei giorni nostri. Il fenomeno attualmente è inserito nella lista dell'Unione Europea dei problemi sanitari speciali ed è monitorato tramite il sistema di sorveglianza EARS-Net. In Italia, il sistema di sorveglianza dell'antibiotico resistenza AR-ISS, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, è uno strumento essenziale per studiare e descrivere la comparsa e la diffusione del fenomeno. Il sistema di si basa su una rete di laboratori ospedalieri presenti su tutto il territorio nazionale, che inviano dati di routine sulla suscettibilità agli antibiotici per patogeni selezionati da infezioni invasive. In questo lavoro, nell'ambito della rete AR-ISS, vengono presentati i report di sorveglianza annuali 2019 e 2020 dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria tramite statistiche riassuntive ed istogrammi.

Risultati: sono state analizzate le specie batteriche sotto sorveglianza e i dati del 2020 confrontati con quelli del 2019. Inoltre, viene valutata la tendenza europea ed italiana del quinquennio 2015-2019 per quattro combinazioni farmaco/batterio. Particolare attenzione è stata rivolta a possibili previsioni di resistenza agli antibiotici.

Conclusioni: i programmi di sorveglianza forniscono informazioni attuali e storiche indispensabili per una corretta stewardship antibiotica; inoltre, possibili previsioni future della resistenza agli antibiotici potrebbero essere utili per guidare le decisioni sulle strategie di mitigazione.

INTRODUZIONE

La resistenza agli antimicrobici è il fenomeno per il quale un microrganismo risulta resistente all'attività di un farmaco antimicrobico, originariamente efficace per il trattamento di infezioni da esso causate. Il fenomeno può riguardare tutti i tipi di farmaci antimicrobici: antibiotici, antifungini, antivirali, antiparassitari. Questo articolo è focalizzato sull'antibiotico-resistenza (AR), che rappresenta, al momento, il **problema di maggiore impatto** nel nostro Paese e per il quale sono più urgenti azioni di prevenzione e controllo. L'Italia è tra i Paesi europei con le più alte percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici utilizzate in ambito ospedaliero (Iacchini et al., 2020; Prestinaci et al., 2015; Bellino et al., 2018). L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) coordina il sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza (**AR-ISS**), con l'obiettivo primario di descrivere frequenza e andamento dell'AR in un gruppo di patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico, in accordo con la sorveglianza europea EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). La sorveglianza AR-ISS raccoglie i dati di AR dai laboratori ospedalieri di microbiologia, tramite le Regioni, su base annuale (Bellino et al., 2020). I dati cumulativi e retrospettivi raccolti dai Microbiologi Clinici dei vari enti ospedalieri vengono unificati a livello nazionale e poi inviati annualmente all'EARS-Net. Più in dettaglio, la sorveglianza AR-ISS ha come obiettivo primario la descrizione dell'AR in un selezionato gruppo di patogeni isolati da infezioni invasive (batteriemie e meningiti) che rappresentano sia infezioni acquisite in ambito comunitario, sia associate all'assistenza sanitaria. Pertanto, sono state rilevate le sensibilità agli antibiotici dei ceppi appartenenti a otto specie batteriche: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter species*, isolati da sangue o liquor. Il quadro sulla diffusione europea dell'antibiotico-resistenza viene fornito annualmente dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) con il rapporto "Surveillance of antimicrobial resistance in Europe" contenente i dati forniti dalla rete EARS-Net. L'ultimo rapporto annuale disponibile è stato pubblicato nel

novembre 2020 e fornisce i dati per l'anno 2019. I dati descrivono le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici, clinicamente rilevanti nelle specie sotto sorveglianza e forniscono un quadro sugli andamenti osservati tra il 2015 e il 2019 in 30 Paesi dell'Unione Europea. In Europa, l'AR mostra grandi differenze in base alla specie batterica, alla classe di antibiotici e all'area geografica. Per molte combinazioni specie batterica/classe di antibiotici è evidente un gradiente Nord-Sud ed Est-Ovest: in generale, nei Paesi del Nord Europa sono riportate percentuali di resistenza più basse mentre nei Paesi del Sud-Est Europa si registrano percentuali più alte (Monaco et al., 2021). Secondo i dati AR-ISS, nel 2019 in Italia le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per gli otto patogeni sotto sorveglianza si mantengono elevate e talvolta in aumento rispetto agli anni precedenti (Monaco et al., 2021). La criticità della situazione italiana è evidente non solo per i dati relativi al 2019, ma anche in base ad una panoramica della situazione degli anni precedenti. I risultati per il quinquennio 2012-2016 (Pantosti et al., 2019) hanno portato alla creazione del PNCAR (Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza) 2017-2020. L'obiettivo di questo articolo è raccogliere, elaborare ed analizzare i dati di AR del Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria (AO AL) per il 2019 e per il 2020, con un focus sulle specie batteriche isolate da sangue. Inoltre, viene discussa una possibile metodologia per la previsione futura di AR.

ANALISI DATI

L'Azienda Sanitaria Ospedaliera di Alessandria si affida all'Applicativo TD-Synergy (Siemens Healthcare SRL) per la **gestione dei dati del laboratorio** analisi. Il sistema informativo di laboratorio (LIS) TD-Synergy centralizza il controllo dei processi di laboratorio, inclusi i test dei pazienti e il monitoraggio dei campioni, permettendo ai laboratori di ottimizzare il flusso di lavoro. Una delle caratteristiche principali di TD-Synergy è la capacità di acquisire risultati da diversi tipi di analizzatori e di creare report in diversi ambiti, compresa l'epidemiologia.

Il software Microsoft Excel è stato a lungo utilizzato all'interno del contesto di laboratorio, anche se un lento spostamento verso database relazionali si è verificato all'inizio degli anni 2000, principalmente a causa di limitazioni nella convalida dei dati e nella loro conformità (Williams, 2003, Patel, 2019). Nonostante questo, la maggioranza dei laboratori italiani continua ad utilizzare Microsoft Excel per visualizzare, elaborare e divulgare i dati. Il punto di partenza per l'analisi dati è rappresentato, infatti, da un file di antibiotico-resistenza in formato Microsoft Excel, estratto dal suddetto LIS. Ogni riga del file contiene diverse informazioni sul paziente come il nome, la data di nascita, il numero identificativo della richiesta, la data del prelievo, il reparto ospedaliero di provenienza e il medico curante (alcune oscurate per motivi di privacy). Soprattutto, contiene il risultato ottenuto dall'antibiogramma: il materiale da cui il campione è stato estratto (sangue, urina o altri), il patogeno in questione e il risultato ottenuto per ogni antibiotico testato. Tale risultato è codificato con una lettera che rappresenta la relativa categoria di interpretazione: S indica sensibilità, R indica resistenza, I indica una sensibilità ad incrementato dosaggio. Si noti che, fino al 2018, secondo le direttive EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) la categoria I indicava una condizione intermedia, ossia incertezza circa l'efficacia del farmaco. La modifica nella categoria I ha avuto un notevole impatto clinico e tecnico sulla sorveglianza delle resistenze antimicrobiche, richiedendo variazioni sensibili anche nei breakpoints clinici imposti da EUCAST.

Per ottenere il profilo di AR di un singolo patogeno secondo gli standard AR-ISS utilizzando direttamente Microsoft Excel, la serie di passaggi da svolgere risulta piuttosto laboriosa data la natura "point-and-click" del software. Infatti, occorre ripetere più volte lo stesso procedimento per eseguire la stessa analisi su diversi sottoinsiemi dei dati. La procedura con tale software è quindi non riproducibile automaticamente. Uno strumento molto più flessibile ed efficace per gli scopi suddetti è il software R (R Core Team, 2020). Grazie al funzionamento tramite script, esso ha la capacità di riprodurre analisi ripetutamente e con qualsiasi

insieme di dati, anche di natura molto diversa. Ad oggi, R è il punto di riferimento per i Data Scientist della comunità scientifica, data la possibilità di implementare e condividere moduli e librerie distribuiti con licenza GPL e organizzati in un apposito sito chiamato CRAN (**Comprehensive R Archive Network**). Tramite questi moduli è possibile estendere notevolmente il numero di funzioni disponibili e quindi le funzionalità stesse del software. Uno di questi moduli, AMR, è stato sviluppato dall'Università di Groningen (Berends et al., 2019) per fornire uno standard per l'analisi dei dati di AR pulito e riproducibile, che possa quindi consentire una sorveglianza continuativa ed omogenea. Tuttavia, in questo contesto si vuole costruire uno strumento apposito per i report epidemiologici estratti presso AO AL e più flessibile delle routine standard incluse in AMR. È stato quindi implementato uno script R ad-hoc, in grado di produrre i profili di AR dal file di input in formato Microsoft Excel. Tale script R è in grado di completare in pochi secondi il profilo di AR di un patogeno secondo la prescrizione della sorveglianza AR-ISS, selezionando gli antibiotici di interesse, fornendo percentuali, intervalli di confidenza ed istogrammi. Inoltre, la riproducibilità del codice è massima: occorre solamente cambiare il nome dell'organismo nello script per eseguire la stessa procedura per un altro patogeno.

RISULTATI

La Tabella 1 mostra gli otto patogeni sotto sorveglianza e le relative classi di antibiotici da considerare secondo le direttive dell'ISS. Il protocollo EARS-Net suggerisce di analizzare con particolare attenzione la resistenza delle quattro principali combinazioni patogeno/antibiotico particolarmente rilevanti per la sorveglianza AR-ISS e sotto osservazione a livello europeo da parte dell'ECDC.

- *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA)
- *E. faecium* resistente alla vancomicina (VRE-*faecium*)
- *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione (CREC)
- *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi (CRKP).

Tabella 1: Elenco delle famiglie di antibiotici testati per ciascun microorganismo

BATTERI GRAM-POSITIVI	BATTERI GRAM-NEGATIVI
S. aureus	E. coli
Penicilline	Penicilline
Meticillina	Cefalosporine III generazione
Macrolidi	Carbapenemi
Lincosamidi	Aminoglicosidi
Aminoglicosidi	Fluorochinoloni
Fluorochinoloni	K. pneumoniae
Glicopeptidi	Penicilline
Ossazolidinioni	Cefalosporine III generazione
Lipopeptidi	Carbapenemi
Rifamicine	Aminoglicosidi
Sulfamidici	Fluorochinoloni
S. pneumoniae	P. aeruginosa
Penicilline	Penicilline
Cefalosporine III generazione	Cefalosporine III generazione
Macrolidi	Carbapenemi
Lincosamidi	Aminoglicosidi
Fluorochinoloni	Fluorochinoloni
E. faecalis	Polimixine
Penicilline	Acinetobacter spp.
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	Carbapenemi
Glicopeptidi	Aminoglicosidi
Ossazolidinioni	Fluorochinoloni
E. faecium	Polimixine
Penicilline	
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	
Glicopeptidi	

Prima di entrare nel merito dell'antibiotico-resistenza di ciascun patogeno, vengono descritte le caratteristiche generali dei dati elaborati presso AO AL (Figura 1).

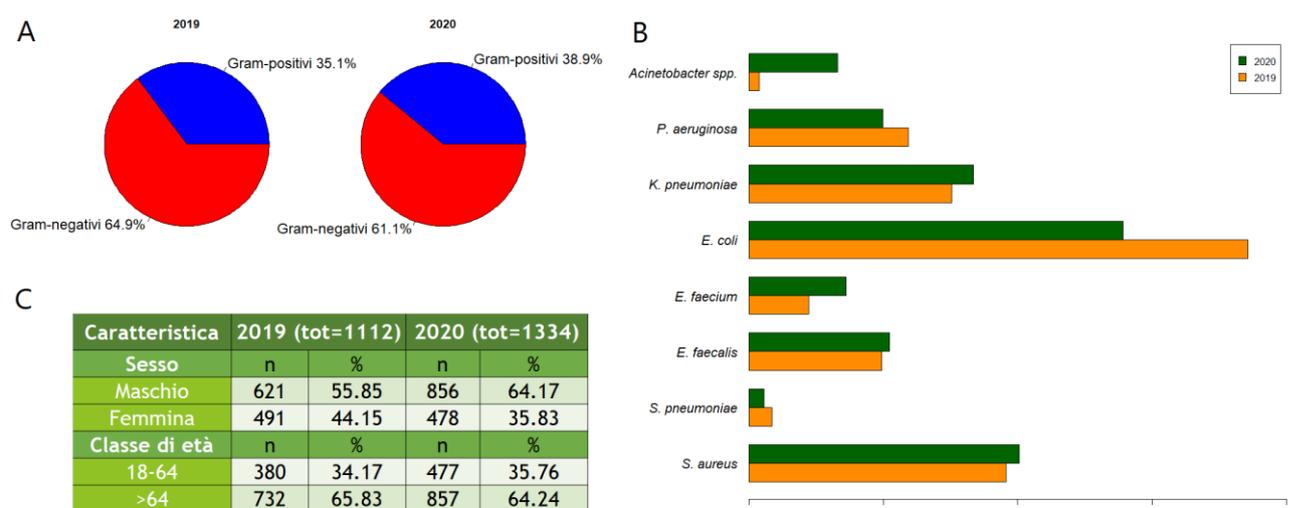


Figura 1: Descrizione grafica del numero di microrganismi isolati: percentuale di Gram positivi e Gram negativi (A), percentuale di isolati per patogeno (B) e caratteristiche demografiche essenziali (C).

Le percentuali di batteri Gram-positivi e Gram-negativi isolati da emocoltura nel 2019 e nel 2020. (riferita esclusivamente alla somma degli otto batteri da considerare) sono analoghe, con una prevalenza di Gram-negativi superiore al 60%. Si registra un lieve aumento (3% circa) dei Gram-positivi nel 2020. In entrambi gli anni, la specie batterica isolata più frequentemente è *E. coli* (con una diminuzione netta dal 37.13% del 2019 al 27.81% del 2020) seguita rispettivamente da *S. aureus* (19.10% per il 2019 e 20.09% il 2020) e *K. pneumoniae* (15.10% per il 219 e 16.72% per il 2020). Un effetto significativo si nota in *Acinetobacter spp.* (qui rappresentato solo ad *A. baumannii*) la cui percentuale di isolati è sensibilmente aumentata da 0.77% a 6.59%. Statistiche simili si registrano nella classe di età, con circa il 65% dei pazienti che si colloca nella fascia superiore ai 64 anni per entrambi gli anni. Per quanto riguarda il sesso, la percentuale maschile è salita dal 55% al 65% dal 2019 al 2020.

Si analizzano ora in dettaglio i profili di AR registrati per gli anni 2019 e 2020 presso AO AL per i sei patogeni le cui variazioni sono più significative. Per ogni patogeno vengono mostrati ed analizzati i profili di AR, ossia il numero di isolati e i risultati dei saggi di sensibilità agli antibiotici utilizzando le due categorie S (sensibili) ed IR (sensibili a dosaggio aumentato e resistenti). Ogni profilo viene graficato in un istogramma che permette una visione d'insieme dei risultati ottenuti.

Dopo i profili di AR per il sopracitato biennio, l'analisi è stata focalizzata sulle principali combinazioni patogeno/antibiotico, con una valutazione dell'evoluzione temporale su intervallo più ampio, dal 2015 al 2019, registrata su diverse scale spaziali ed in particolare per Europa, Italia e AO AL. Data la sopracitata modifica della categoria I da parte di EUCAST (a partire dal 2019), i dati per il confronto sull'ultimo quinquennio si riferiscono esclusivamente alla categoria R. I dati Europei sono estratti dal report EARS-Net sull'antibiotico resistenza per il 2019 (ECDC, 2020) e dall'atlante di sorveglianza delle malattie infettive dell'ECDC (ECDC 2019). I dati italiani sono stati estratti sia dal medesimo report che fornisce anche un allegato della situazione per ogni nazione Europea, sia dai rapporti di sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza dell'ISS per il

2019 e per gli anni precedenti (Monaco et al., 2021). Per quanto riguarda AO AL verrà considerato anche l'anno 2020 per il quale, invece, le medie annuali nazionale ed Europea non sono state ancora pubblicate. In particolare, si sottolinea che, per quanto riguarda il rapporto nazionale di sorveglianza AR-ISS, sono stati pubblicati solo i dati del primo semestre 2020 (Iacchini et al., 2020), che quindi non sono adeguati ad un confronto statisticamente omogeneo con gli anni precedenti.

Escherichia coli

Per il trattamento di infezioni da *E. coli* (Figura 2), si registra una notevole resistenza ad Amoxicillina /Clavulanato (AMC) nel biennio, superiore al 50%; al contrario, per Piperacillina-Tazobactam (TZP) l'AR supera di poco il 10% (Tabella 2). Il risultato più rilevante a livello clinico riguarda le Cefalosporine III generazione (CREC). Presso AO AL vengono registrati valori di AR leggermente inferiori alla media nazionale. Inoltre, è stata misurata una diminuzione del 7% (da 29% a 22% circa) a livello locale tra il 2019 e il 2020, mentre a livello italiano si era registrato un aumento del 2-3% tra il 2018 e il 2019. Questa decrescita, seppur promettente, non porta a valori di CREC simili alla media Europea, che nell'ultimo quinquennio si è mantenuta costante intorno al 15% (Figura 3). Italia e Bulgaria sono, infatti, gli unici due Stati a registrare valori compresi nella classe 25-50%. Quasi tutte le regioni italiane (esclusi Trentino-Alto Adige, Friuli-Venezia Giulia e Sardegna) superano il 25% di CREC. Le situazioni peggiori si registrano in Lazio, Molise, Puglia, Valle d'Aosta e Sicilia.

Tabella 2: Profilo di antibiotico resistenza per *E. coli*, AO AL, 2019-2020.

Classe di antibiotici	Antibiotico	Sigla AR-ISS	Isolati 2020 (n)	Isolati 2019 (n)	IR 2020 (%)	IR 2019 (%)	Differenza (%)	
Penicilline	Amoxicillina-Acido Clavulanico	AMC	172	241	51.74	44.4	7.34	↑
	Piperacillina-Tazobactam	TZP	172	240	11.05	11.25	-0.2	↓
Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	CTX	172	241	22.67	29.05	-6.38	↓
	Ceftazidime	CAZ	173	241	21.39	28.63	-7.24	↓
Aminoglicosidi	Amikacina	AMK	173	241	2.31	5.39	-3.08	↓
	Gentamicina	GEN	125	241	12.8	17.01	-4.21	↓
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	CIP	173	241	36.99	43.57	-6.58	↓

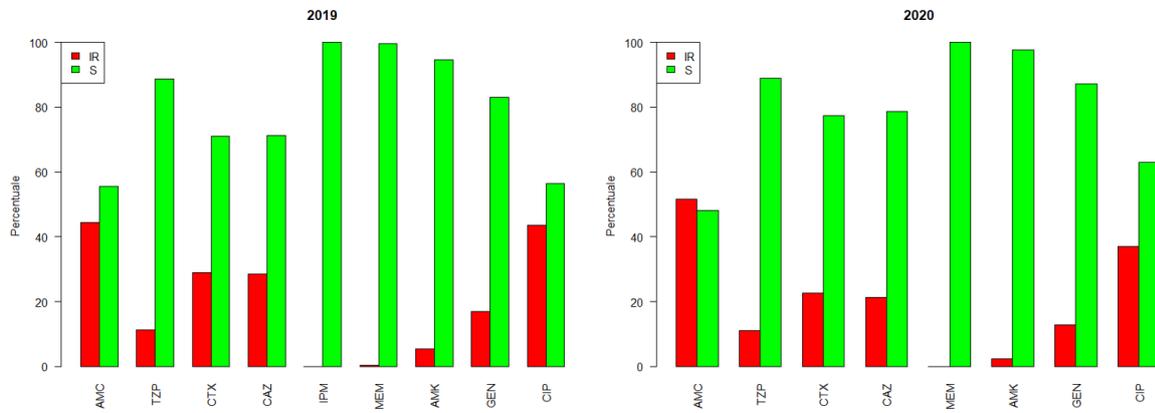


Figura 2: Descrizione grafica dell'andamento delle resistenze agli antibiotici testati per *E. coli* nel periodo osservato.

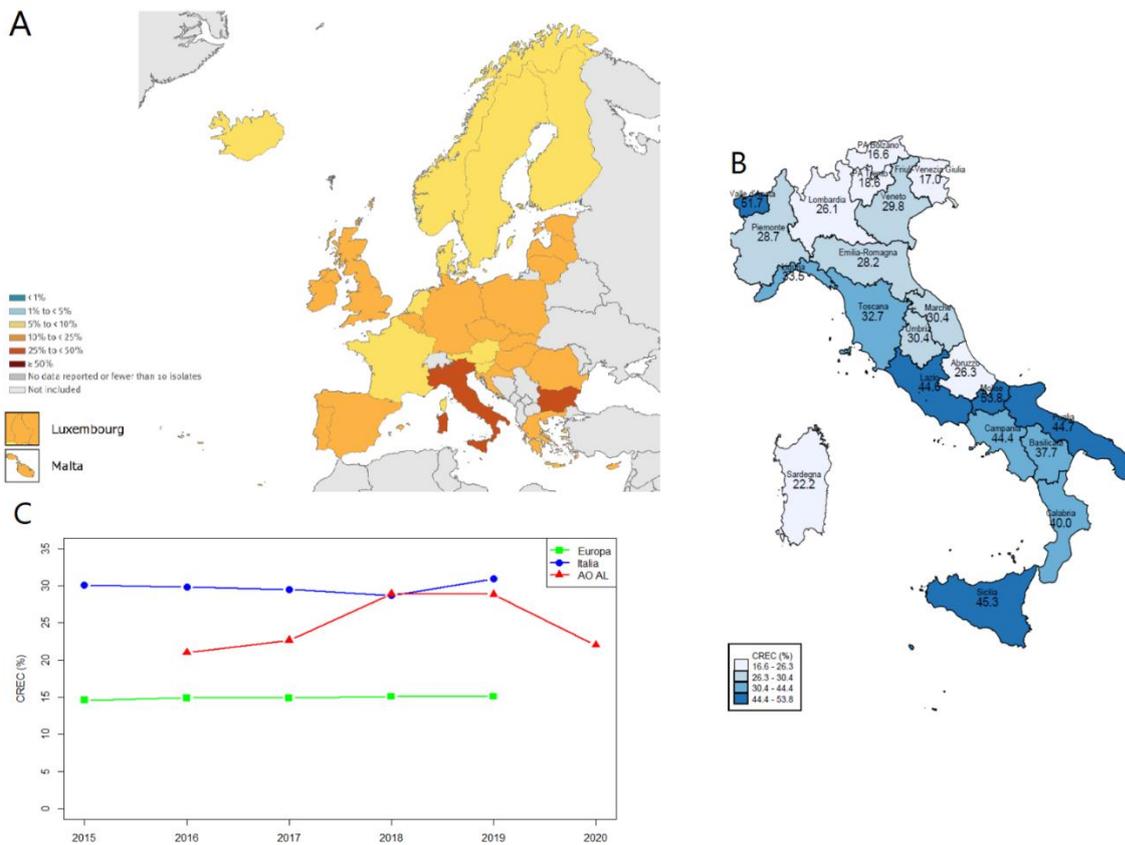


Figura 3: Percentuale di resistenza CREC per *E. coli* in Europa (A, EARS-NET 2019), in Italia (B, Epicentro 2019) e presso AO AL (C, 2016-2020).

Klebsiella pneumoniae

Il patogeno mostra una notevole resistenza a Penicilline semisintetiche associate ad inibitore delle beta-lattamasi (Amoxicillina-Acido Clavulanico e Piperacillina-Tazobactam), a Cefalosporine di III generazione (Cefotaxime e Ceftazidime) e a Fluorochinoloni (Ciprofloxacina), con AR percentuali sempre significativamente superiori al 50%-60% sia nel 2019, sia nel 2020 (Tabella 3). Le resistenze agli Aminoglicosidi sono generalmente più basse, ma si nota un aumento del 27% tra 2019 e 2020 per l'Amikacina (AMK), mentre l'aumento per la Gentamicina (GEN) è notevolmente più basso, 6% circa (Figura 4). Il risultato più significativo è l'aumento della resistenza ai carbapenemi (CRPK): l'AR ad Imipenem (IPM) passa dal 30% circa al 50%, quella a Meropenem (MEM) dal 20% al 50%. Questo evidente aumento del 20-30% è particolarmente preoccupante considerando che, negli ultimi anni, la media italiana non si discostava molto dal 30%. La media nazionale è risultata comunque superiore a quella Europea durante l'arco degli ultimi cinque anni (Figura 5). L'aumento considerevole di AR presso AO AL nel 2020 è altrettanto evidente. L'Italia, insieme ad alcuni paesi balcanici ed alla Grecia, è l'unica nazione a mostrare valori di CRPK superiori al 25%. La CRPK è disomogenea a livello nazionale per il 2019, le situazioni più critiche riguardano Lazio, Molise, Puglia, Basilicata e Sicilia; il Piemonte raggiunge quasi il 30%.

Nonostante *Klebsiella spp.* siano ubiquitarie, in anni recenti l'infezione da *K. pneumoniae* si è particolarmente diffusa negli ambienti ospedalieri (Khairy et al, 2020); le prolungate ospedalizzazioni causate dalla pandemia di SARS-CoV-2 nel 2020 possono avere rappresentato un fattore per l'aumento registrato (Arcari et al., 2021; Mahmoudin et al., 2020).

Tabella 3: Profilo di antibiotico resistenza per *K. pneumoniae*, AO AL, 2019-2020.

Classe di antibiotici	Antibiotico	Sigla AR-ISS	Isolati 2020 (n)	Isolati 2019 (n)	IR 2020 (%)	IR 2019 (%)	Differenza (%)	
Penicilline	Amoxicillina-Acido Clavulanico	AMC	104	98	67.31	68.37	-1.06	↓
	Piperacillina-Tazobactam	TZP	103	97	62.14	64.95	-2.81	↓
Cefalosporine III generazione	Cefotaxime	CTX	104	98	60.58	56.12	4.46	↑
	Ceftazidime	CAZ	104	98	61.54	60.2	1.34	↑
Carbapenemi	Imipenem	IPM	4	25	50	32	18	↑
	Meropenem	MEM	104	98	50.96	21.43	29.53	↑
Aminoglicosidi	Amikacina	AMK	104	97	33.65	6.19	27.46	↑
	Gentamicina	GEN	80	97	16.25	10.31	5.94	↑
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	CIP	104	98	62.5	61.22	1.28	↑

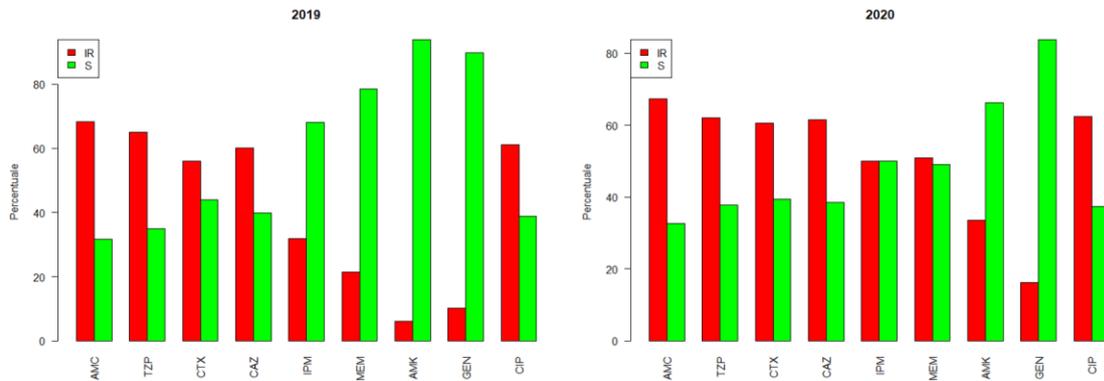


Figura 4: Descrizione grafica dell'andamento delle resistenze agli antibiotici testati per *K. pneumoniae* nel periodo osservato.

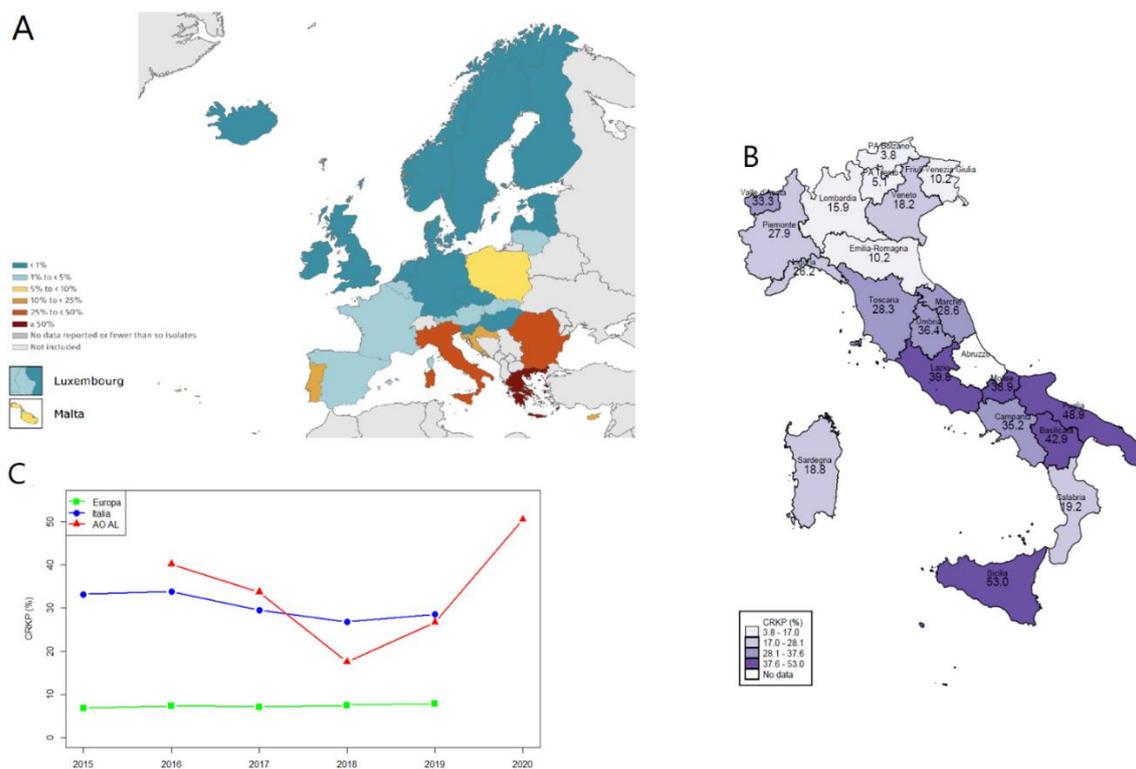


Figura 5: Percentuale di resistenza CRKP per *K. pneumoniae* in Europa (A, EARS-NET 2019), in Italia (B, Epicentro 2019) e presso AOAL (C, 2016-2020).

Pseudomonas aeruginosa

Una delle criticità più evidenti presso AO AL è osservata per *P. aeruginosa* (Figura 6). La tendenza dell'AR del 2020 è in netto peggioramento rispetto al 2019 per diversi antibiotici. Si registrano crescite di AR molto rilevanti per Piperacillina-Tazobactam e Ceftazidime (rispettivamente 42% e 56%) e, pur senza raggiungere una tendenza così marcata, anche l'AR a Imipenem e Ciprofloxacina è in aumento, rispettivamente 19% e 27% (Tabella 4). La ragione di tale aumento è la variazione dei breakpoints clinici forniti da EUCAST: i limiti inferiori di MIC di Piperacillina-Tazobactam, Ceftazidime, Imipenem e Ciprofloxacina sono stati ridotti da 16.0, 8.0, 4.0 e 0.5 mg/L rispettivamente (versione 9.0, 2019), a 0.001 mg/L (versione 10.0, 2020). Al contrario, la riduzione della percentuale di isolati resistenti ad Amikacina può essere in parte spiegata dal fatto che, nella versione 9.0 di EUCAST, il limite inferiore della MIC era 8.0 mg/L rispetto a 16.0 mg/L della versione 10.0. L'infezione da *P. aeruginosa* è tipicamente nosocomiale. Nell'ambiente ospedaliero i fattori di rischio principali sono le ventilazioni meccaniche e le prolungate ospedalizzazioni. Un'ipotesi plausibile di questo sostanziale aumento di AR è quindi legata alla pandemia di SARS-CoV-2. Infatti, pur non registrando un aumento di isolati come avvenuto in altri contesti (Thaden et al., 2020), la prescrizione frequente ed empirica di antibiotici ad ampio spettro nelle prime fasi della pandemia potrebbe aver giocato un ruolo non trascurabile nello sviluppo della resistenza (Bork et al., 2019; Thaden et al., 2020).

Tabella 4: Profilo di antibiotico resistenza per *P. aeruginosa*, AO AL, 2019-2020.

Classe di antibiotici	Antibiotico	Sigla AR-ISS	Isolati 2020 (n)	Isolati 2019 (n)	IR 2020 (%)	IR 2019 (%)	Differenza (%)
Penicilline	Piperacillina-Tazobactam	TZP	62	76	72.58	30.26	42.32 ↑
Cefalosporine III generazione	Ceftazidime	CAZ	62	76	70.97	14.47	56.5 ↑
Carbapenemi	Imipenem	IPM	6	13	50	30.77	19.23 ↑
	Meropenem	MEM	62	77	27.42	24.68	2.74 ↑
Aminoglicosidi	Amikacina	AMK	62	77	6.45	9.09	-2.64 ↓
Fluorochinoloni	Ciprofloxacina	CIP	62	77	58.06	31.17	26.89 ↑

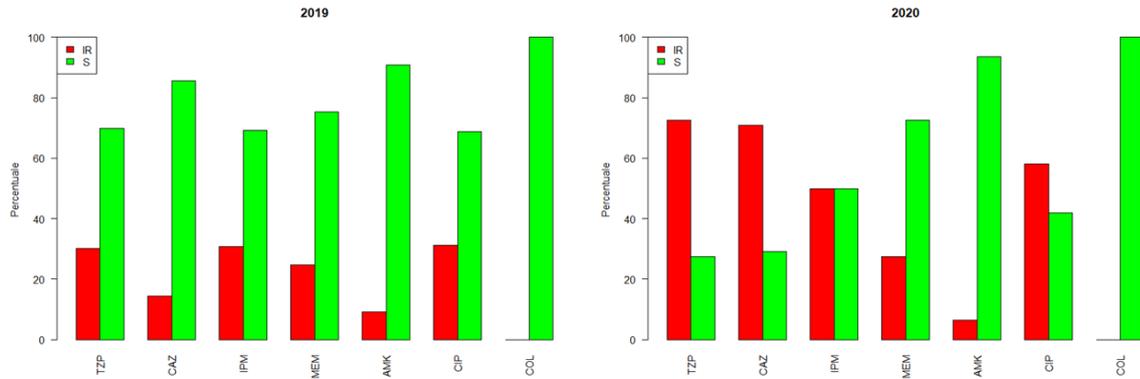


Figura 6: Descrizione grafica dell'andamento delle resistenze agli antibiotici testati per *P. aeruginosa* nel periodo osservato.

Acinetobacter species

Un'altra evidente criticità è registrata per *Acinetobacter spp.* (qui rappresentate da *A. baumannii*). L'AR a Carbapememi e Aminoglicosidi è aumentata del 30% circa, raggiungendo valori superiori all'80%. Solo per l'AR ai Fluorochinoloni si registra una diminuzione da 80% a 50% (Figura 7). Tuttavia, ancor più preoccupante, è il numero di campioni isolati nel 2020, che è aumentato sensibilmente rispetto al 2019 (Tabella 5). È evidente che un aumento degli isolati, e quindi dei trattamenti antibiotici correlati, accresca la probabilità che il patogeno sviluppi resistenza. Un aumento del numero di isolati di *A. baumannii* durante la pandemia di SARS-CoV-2 è registrato in letteratura, ma con una percentuale molto inferiore a quello misurato presso l'ospedale di Alessandria (Thaden et al., 2020).

Tabella 5: Profilo di antibiotico resistenza per *Acinetobacter spp.*, AO AL, 2019-2020.

Classe di antibiotici	Antibiotico	Sigla AR-ISS	Isolati 2020 (%)	Isolati 2019 (%)	IR 2020 (%)	IR 2019 (%)	Differenza (%)
Carbapenemi	Meropenem	MEM	41	5	90.24	60	30.24 ↑
	Amikacina	AMK	41	4	85.37	50	35.37 ↑
Aminoglicosidi	Gentamicina	GEN	20	5	85	60	25 ↑
	Ciprofloxacina	CIP	82	5	50	80	-30 ↓

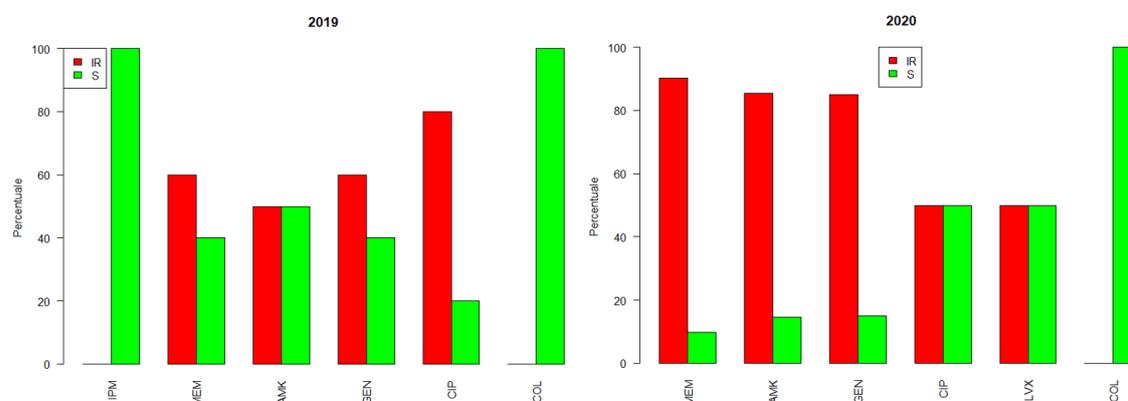


Figura 7: Descrizione grafica dell'andamento delle resistenze agli antibiotici testati per *Acinetobacter spp.* nel periodo osservato.

Staphylococcus aureus

L'AR di *S. aureus* non presenta sostanziali differenze tra 2019 e 2020 (Tabella 6), ad eccezione dell'AR alla Levofloxacina (LVX) per cui si misura un aumento del 40% circa (Figura 8). Il motivo di tale aumento è nuovamente riconducibile alla variazione dei breakpoints clinici e delle interpretazioni forniti da EUCAST: il limite inferiore della MIC di Levofloxacina è stata variata da 1.0 (versione 9.0, 2019) a 0.001 mg/L (versione 10.0, 2020). Di conseguenza, gli isolati con MIC inferiore ai vecchi breakpoint, prima classificati come S, dal 2020 sono refertati come I. Come previsto, in entrambi gli anni, il tasso di AR più elevato si registra per la Penicillina, superiore al 70%; infatti, la maggioranza degli isolati di *Staphylococcus spp.* produce penicillinasi.

Per quanto concerne la resistenza alla meticillina (MRSA), sotto osservazione EARS-Net, non si registrano variazioni significative nell'ultimo triennio presso AO AL, con un AR intorno al 30% circa, leggermente inferiore alla media nazionale degli ultimi tre anni. Tuttavia, occorre sottolineare che tale valore resta significativamente superiore alla media Europea (inferiore al 20% e con tendenza in lieve riduzione). Italia, Slovacchia, Portogallo, Grecia e alcuni paesi balcanici sono stati gli unici a registrare medie nazionali di MRSA superiori al 25%. Quasi tutte le regioni italiane hanno valori elevati di MRSA (esclusa la Provincia

Autonoma di Bolzano), con il picco più alto raggiunto dalla regione Lazio che supera il 50%, mentre il Piemonte registra un valore pari al 33% (Figura 9).

Tabella 6: Profilo di antibiotico resistenza per *S. aureus*, AO AL, 2019-2020.

Classe di antibiotici	Antibiotico	Sigla AR-ISS	Isolati 2020 (n)	Isolati 2019 (n)	IR 2020 (%)	IR 2019 (%)	Differenza (%)
Penicilline	Penicillina	PEN	125	122	77.6	74.59	3.01 ↑
Meticillina	Oxacillina/Cefoxitina	OXA	125	124	32	30.65	1.35 ↑
Macrolidi	Eritromicina	ERY	125	123	48.8	43.09	5.71 ↑
Lincosamidi	Clindamicina	CLI	125	123	44	33.33	10.67 ↑
Aminoglicosidi	Gentamicina	GEN	86	124	9.3	8.06	1.24 ↑
Fluorochinoloni	Levofloxacin	LVX	125	123	73.6	34.96	38.64 ↑
Rifamicine	Rifampicina	RIF	125	122	3.2	3.28	-0.08 ↓
Sulfamidici	Cotrimossazolo	SXT	125	123	0.8	1.63	-0.83 ↓

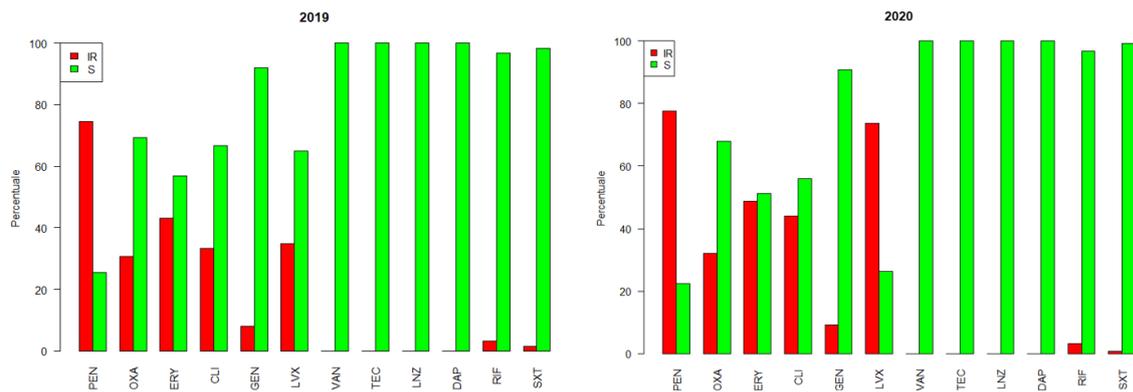


Figura 8: Descrizione grafica dell'andamento delle resistenze agli antibiotici testati per *S. aureus*. nel periodo osservato

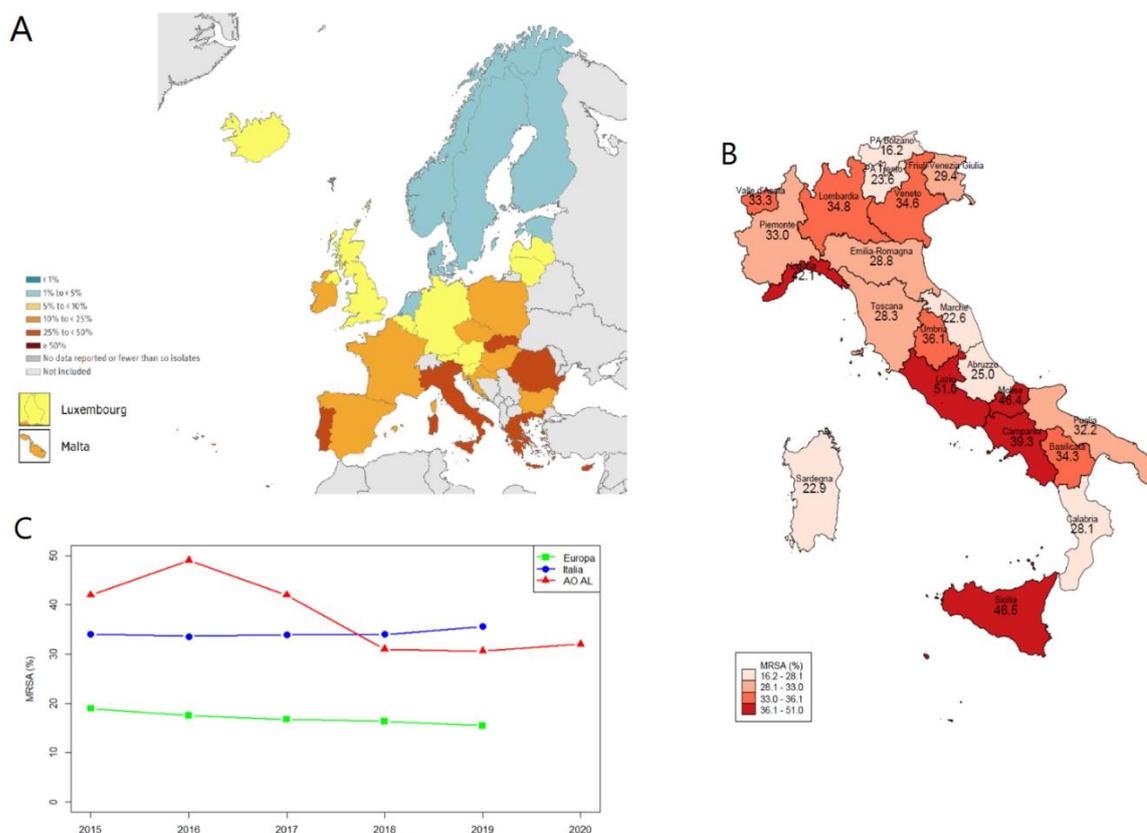


Figura 9: Percentuale di resistenza MRSA per *S. aureus* in Europa (A, EARS-NET 2019), in Italia (B, Epicentro 2019) e presso AO AL (C, 2015-2020).

Enterococcus faecium

Nonostante l'aumento di circa un terzo di isolati, l'AR di *E. faecium* diminuisce per tutti gli antibiotici di interesse nella sorveglianza AR-ISS, ad eccezione della Streptomina, per cui si osserva un aumento non trascurabile della resistenza ad alto livello (Tabella 7). Si ricordi, infatti, che il genere *Enterococcus* manifesta una resistenza intrinseca a basso livello verso gli aminoglicosidi e, di conseguenza, si parla di resistenza di alto livello rispettivamente per Streptomina (STH) e Gentamicina (GEH). Si noti inoltre, come prevedibile, che i valori nel biennio sono particolarmente alti per l'Ampicilina. Infatti, la resistenza dei ceppi di *E. faecium* ad Ampicillina è un tratto fenotipico caratteristico che lo discrimina da *E. faecalis*. Per quanto riguarda la resistenza alla vancomicina (VRE-*faecium*, considerata di particolare interesse nella sorveglianza) si nota una riduzione di dieci punti percentuali circa (Figura 10). Diversamente da tutti i casi precedenti,

la media italiana è perfettamente sovrapponibile alla media Europea, entrambe con tendenza in aumento (Figura 11). L'evoluzione nel quinquennio presso AO AL presenta invece un andamento oscillante che non permette di dedurre chiaramente una tendenza. La distribuzione su scala nazionale è molto disomogenea: anche regioni limitrofe presentano valori molto diversi di *VRE-faecium*. Il Piemonte presenta uno tra i valori più alti, 29.3%, pur non raggiungendo i picchi massimi di Abruzzo e Liguria.

Tabella 7: Profilo di antibiotico resistenza per *E. faecium*, AO AL, 2019-2020.

Classe di antibiotici	Antibiotico	Sigla AR-ISS	Isolati 2020 (n)	Isolati 2019 (n)	IR 2020 (%)	IR 2019 (%)	Differenza (%)	
Penicilline	Ampicillina	AMP	45	29	91.11	100	-8.89	↓
	Streptomicina	STH	32	29	90.62	72.41	18.21	↑
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	Gentamicina	GEH	32	29	37.5	58.62	-21.12	↓
	Vancomicina	VAN	45	29	11.11	20.69	-9.58	↓
Glicopeptidi	Teicoplanina	TEC	45	29	8.89	20.69	-11.8	↓

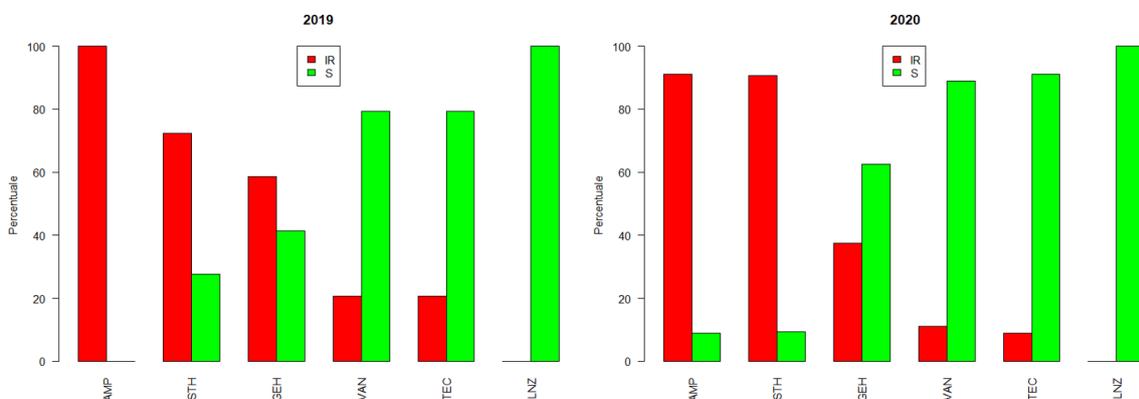


Figura 10: Descrizione grafica dell'andamento delle resistenze agli antibiotici testati per *E. faecium* nel periodo osservato

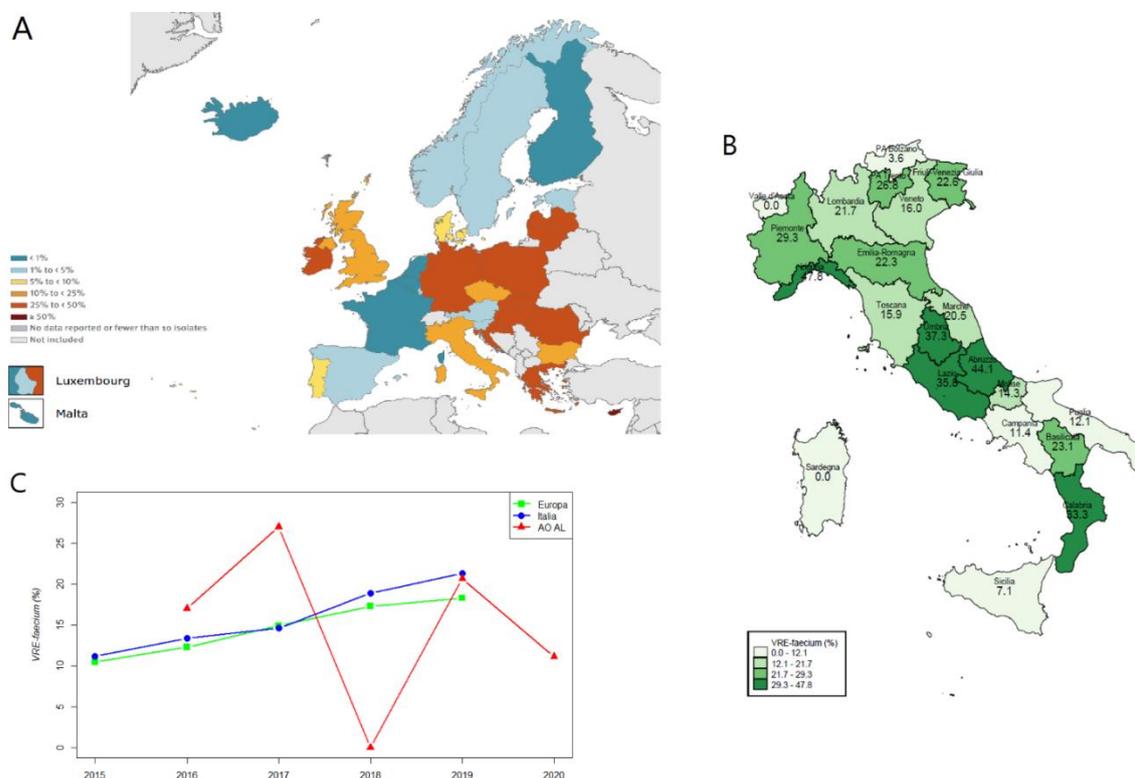


Figura 11: Percentuale di resistenza VRE-*faecium* per *E. faecium* in Europa (A, EARS-NET 2019), in Italia (B, Epicentro 2019) e presso AO AL (C, 2016-2020).

I risultati appena presentati, insieme a tutti i meccanismi di sorveglianza attivati negli ultimi anni, sono di fondamentale importanza per l'implementazione di **strategie mirate alla diminuzione** di AR da parte delle autorità nazionali e comunitarie. Tuttavia, per massimizzare l'efficacia di questi interventi, essi dovrebbero essere implementati prima che si osservi un aumento significativo della resistenza a particolari antibiotici. A tal fine, la capacità di prevedere la distribuzione futura dell'AR a partire dai dati registrati risulta un'informazione preziosa quanto la sorveglianza stessa.

Esistono sostanzialmente due tipi di modelli previsionali applicati all'AR: i modelli statistici e i modelli che si basano sul giudizio di esperti. I metodi di previsione puramente statistica hanno capacità predittive, ma non possono anticipare cambiamenti fondamentali nell'ambiente e nelle variabili esterne che possono influenzare l'AR (Goodwin, 2005). I modelli in cui gli esperti forniscono

direttamente i valori previsti sono particolarmente utili quando i dati storici non sono disponibili o hanno un valore predittivo limitato (Hyndman et al., 2018). Il giudizio di esperti può essere soggetto a un qualche tipo di preconcetto, ma esiste un insieme di tecniche che consente agli esperti di fornire stime e quantificare la loro incertezza sui parametri di interesse, inclusa la proiezione di eventi e valori futuri. Uno di questi metodi, il cosiddetto *modello classico di giudizio strutturato di esperti*, è utilizzato in molte applicazioni scientifiche con alto grado di incertezza, dalle eruzioni vulcaniche fino all'AR. Da una ricerca bibliografica, emerge che l'applicazione più recente di questo tipo di modello all'AR in Italia è dovuta a Colson et al. (2019) (Figura 12).

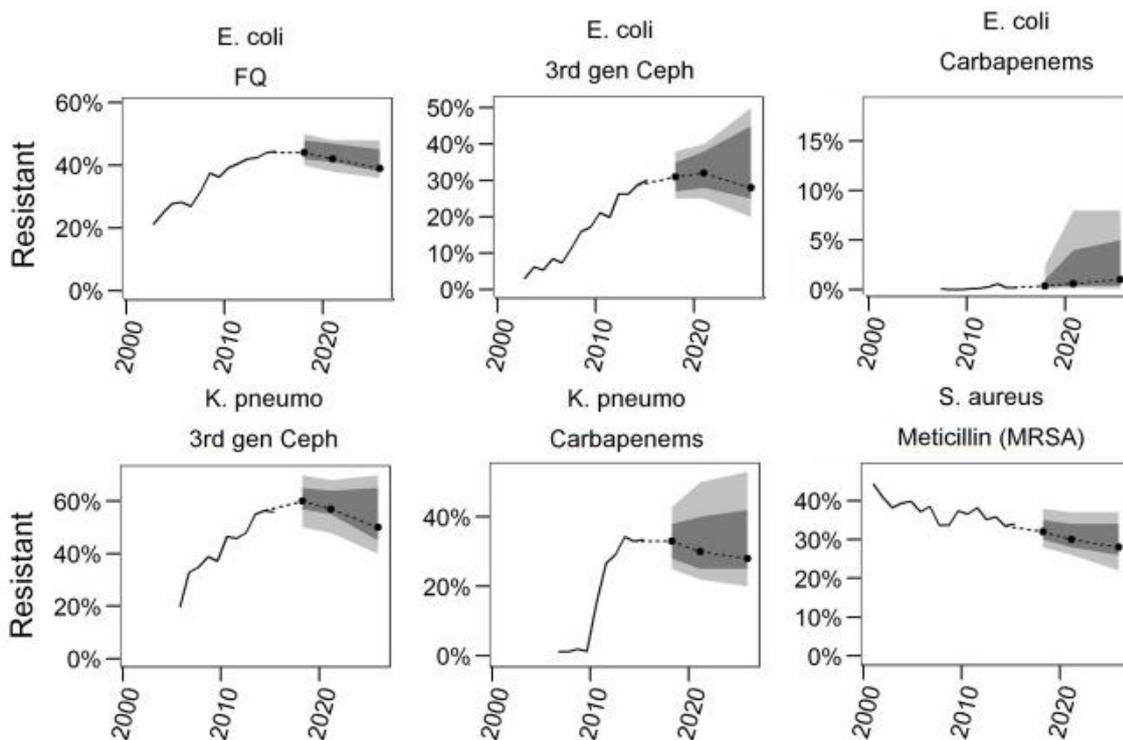


Figura 12: Previsione futura di AR da giudizio di esperti per diverse combinazioni patogeno-antibiotico (Colson et al. 2019).

La Figura 12 mostra le **previsioni future** dell'AR di *E. coli* a Flurocquinoloni, Cefalosporine di terza generazione e Carbapenemi, di *K. pneumoniae* a Cefalosporine di terza generazione e Carbapenemi e di *S. aureus* a Meticillina (MRSA). Le aree in grigio scuro ad un grado di incertezza del 50% e quelle in grigio

chiaro del 90%. In questo lavoro, i dati di AR erano disponibili fino al 2017 (riga continua) e le previsioni sono state elaborate fino al 2026 (riga tratteggiata). Con i dati per l'Italia ora a disposizione fino al 2019, viene svolta una previsione con modello statistico per un confronto con (Colson et al., 2019). Tra i modelli statistici disponibili a questo scopo, è stato usato il modello ETS (Error, Trend, Seasonal) (Hyndman et al., 2018), uno dei più utilizzati in letteratura (Colson et al., 2019) e di più facile implementazione grazie alla funzione *ets* del pacchetto *forecast* di R (Hyndman et al., 2021). I risultati ottenuti sono mostrati in Figura 13.

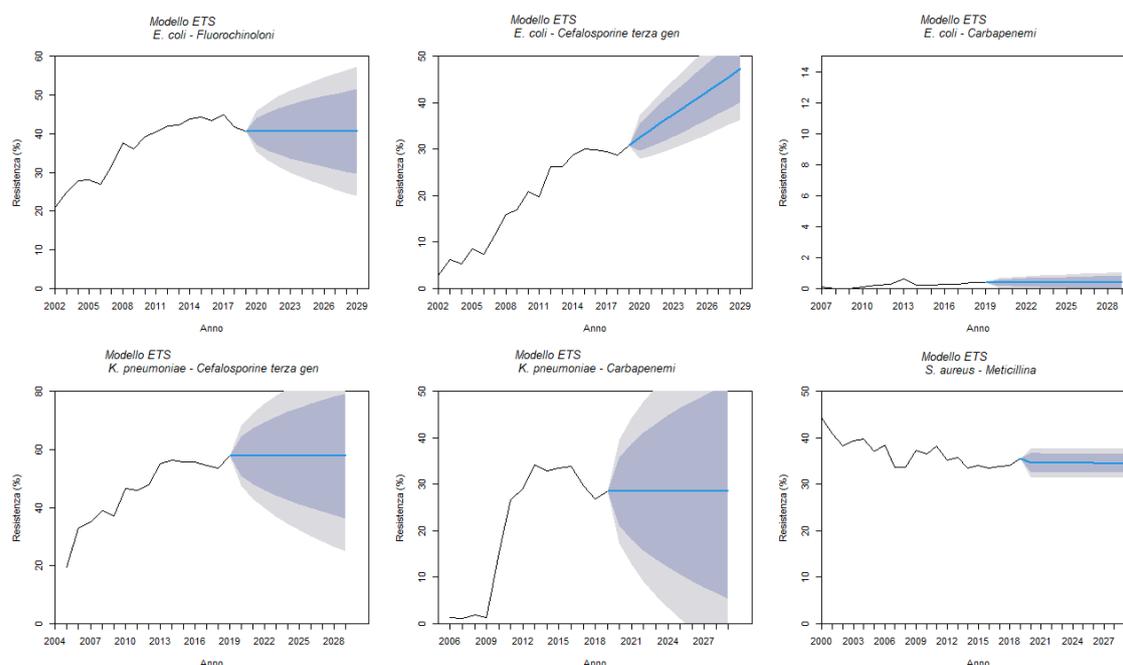


Figura 13: Previsione futura di AR da modello statistico ETS per diverse combinazioni patogeno-antibiotico

La Figura 13 presenta le stesse combinazioni patogeno-antibiotico della Figura 12, con la differenza che i dati sono ora disponibili fino al 2019. L'AR di *E. coli* ai Fluorochinoloni è prevista in lieve calo dal modello classico da giudizio di esperti, mentre mostra una tendenza costante nel modello statistico. Per le Cefalosporine di terza generazione, la previsione dell'AR di *E. coli* mostra un lieve aumento seguito da un lieve calo con il modello classico, mentre il modello

statistico prevede un notevole aumento. Per i Carbapenemi, invece, l'AR di *E. coli* mostra una lieve crescita nel modello classico e un valore costante in quello statistico. Per le altre tre combinazioni patogeno-antibiotico (*K. pneumoniae* - Cefalosporine di terza generazione, *K. pneumoniae* - Carbapenemi, *S. aureus* - Meticillina) il giudizio di esperti prevede una lieve diminuzione, mentre il modello statistico una tendenza costante. Le differenze registrate tra i due modelli, con una sovrastima della previsione dal modello statistico rispetto a quello classico in molte combinazioni patogeno-antibiotico, sono compatibili con l'aggiunta dell'informazione degli anni 2018 e 2019 ai dati di ingresso del modello statistico. Infatti, l'AR delle combinazioni considerate è in aumentata in Italia nel 2019, ad eccezione della combinazione *E. coli* – Carbapenemi. Tuttavia, occorre notare che la possibilità di implementare strategie di controllo basate solo su previsioni statistiche è limitata dall'ampiezza degli intervalli di confidenza, dovuta alle notevoli oscillazioni delle proporzioni degli isolamenti. Si noti, ad esempio, l'elevato grado di incertezza per la resistenza di per *E. coli* nei confronti dei Fluoroquinolonici e per *K. pneumoniae* sia per le Cefalosporine di III generazione e, in particolare, per i Carbapenemi. Inoltre, le variazioni dei criteri di interpretazione delle MIC, applicate da EUCAST nell'ultimo biennio, rendono i confronti tra i due forecasting non del tutto omogenei. Ciò nonostante, un approccio ibrido, che combini le due metodologie, potrebbe portare ad una maggior accuratezza della previsione. Ad esempio, i risultati dei modelli statistici potrebbero essere forniti agli esperti come background per le loro risposte che rimangono imprescindibili per una previsione affidabile. L'analisi evidenzia come, sebbene i programmi di sorveglianza siano indispensabili e forniscano informazioni utili sull'entità e sulla diffusione del problema della resistenza agli antibiotici, le previsioni sono importanti per guidare le decisioni in merito alle strategie di controllo della resistenza.

Conclusioni

L'aumento e la diffusione di resistenza batterica agli antimicrobici è **un'espressione naturale dell'evoluzione**: maggiore è l'utilizzo di una molecola, maggiori sono le probabilità che i microrganismi acquisiscano resistenza. In generale, il fenomeno è più evidente nel caso degli antibiotici, e, di conseguenza, ne risulta fondamentale il monitoraggio. Attraverso AR-ISS, l'Italia partecipa alla sorveglianza europea EARS-Net coordinata dall'ECDC che raccoglie dati di antibiotico-resistenza di molti Paesi europei. I risultati presentati costituiscono il rapporto di sorveglianza AR-ISS del Laboratorio di Microbiologia e Virologia dell'Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria per l'anno 2019 e per l'anno 2020. Alcuni sotto sorveglianza hanno mostrato un aumento della resistenza, in alcuni casi anche sostanziale. Particolari criticità emergono in *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter spp.*

La considerazione più allarmante riguarda, tuttavia, il confronto delle medie Italiane con quelle degli altri Paesi Europei. Per la quasi totalità delle combinazioni patogeno-antibiotico considerate, infatti, l'Italia registra **valori di resistenza ben al di sopra degli altri paesi Europei.**

L'importanza della sorveglianza dell'antibiotico-resistenza è, quindi, particolarmente importante nel nostro Paese. Occorre estendere il più possibile la rete di monitoraggio per migliorare la rappresentatività locale, e possibilmente, affiancare ai dati rilevati e agli indici statistici ottenuti a livello regionale e nazionale una previsione per gli anni successivi. Ciò potrebbe contribuire al miglioramento delle strategie atte a mitigare tale fenomeno.

Bibliografia

- R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna : R Foundation for Statistical Computing, 2020.
- Arcari G, Raponi G, Sacco F, Bibbolino G, Di Lella FM, Alessandri F, Coletti M, Trancassini M, Deales A, Pugliese F, Antonelli G, Carattoli A. «Klebsiella pneumoniae infections in COVID-19 patients: a 2-month retrospective analysis in an Italian hospital.» *Int J Antimicrob Agents*, 2021.
- Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Prestinaci F, Lucarelli C, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, D'Ancona F, Pezzotti P, Pantosti A e il Gruppo AR-ISS. «AR-ISS: sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia. Rapporto del quinquennio 2012-2016.» <https://www.epicentro.iss.it/>. 2018. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/dati-2012-2016-ar-iss>.
- Bellino S., Iacchini S., Monaco M., Del Grosso M., Camilli R., Errico G., D'Ancona F.P., Pantosti A., Pezzotti P., Maraglino F., Iannazzo S. («<https://www.epicentro.iss.it/>») *L'epidemiologia per la sanità pubblica. Il sistema di sorveglianza AR-ISS*. 2020. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>.
- Berends MS, Luz CF, Friedrich AW, Sinha BNM, Albers CJ, Glasner C. «AMR - An R Package for Working with Antimicrobial Resistance Data.» *bioRxiv*, 2019.
- Bork JT, Leekha S, Claeys K, Seung H, Tripoli M, Amoroso A, Heil EL. «Change in hospital antibiotic use and acquisition of multidrug-resistant gram-negative organisms after the onset of Coronavirus disease.» *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2019.
- Colson AR, Megiddo I, Alvarez-Uria G, Gandra S, Bedford T, Morton A, et al. «Quantifying uncertainty about future antimicrobial resistance: Comparing structured expert judgment and statistical forecasting methods.» *PLoS ONE*, 2019.
- ECDC. *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Annual Epidemiological Report 2019*. 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2019>.
- ECDC. *Surveillance Atlas of Infectious Diseases*. 2019. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
- Goodwin P. «How to integrate management judgment with statistical forecasts.» *Int J Appl Forecast*, 2005.
- Hyndman R, Athanasopoulos G, Bergmeir C, Caceres G, Chhay L, O'Hara-Wild M, Petropoulos F, Razbash S, Wang E, Yasmeeen F. *forecast: Forecasting functions for time series and linear models*. R package version 8.14, 2021.
- Hyndman RJ, Athanasopoulos G. *Forecasting: Principles and Practice*. Melbourne, Australia. OTexts.com/fpp2: 2nd edition, OTexts, 2018.

- Iacchini S, Bellino S, D'Ancona F, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, , Pezzotti P, Pantosti A, Monaco M. «Sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza AR-ISS, dati primo semestre 2020.» *Boll Epidemiol Naz*, 2020: 46-50.
- Khairy RMM, Mahmoud MS, Shady RR, Esmail MAM. « Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital-acquired infections: Concomitant analysis of antimicrobial resistant strains. » *Int J Clin Pract*, 2020.
- Mahmoudin H. «Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19.» *GMS Hyg Infect Control*, 2020.
- Monaco M, Bellino S, D'Ancona FP, Iacchini S, Del Grosso M, Errico G, Camilli R, Pantosti P, Pezzotti P. «L'epidemiologia per la sanità pubblica. Aspetti epidemiologici in Italia.» <https://www.epicentro.iss.it/>. 2021.
<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/epidemiologia-italia>.
- Monaco M., D'Ancona P., Pezzotti P., Pantosti A. «L'epidemiologia per la sanità pubblica. Aspetti epidemiologici in Europa.» <https://www.epicentro.iss.it/>. 4 Febbraio 2021. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/epidemiologia-europa>.
- Pantosti A, Bellino S, D'Ancona FP, Iacchini S, Monaco M, Pezzotti P. «L'epidemiologia per la sanità pubblica. Ar-Iss, la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia: i dati 2012-2016.» <https://www.epicentro.iss.it/>. 2019.
<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/dati-2012-2016-ar-iss>.
- Patel S. «How labs can benefit from LIS to EHR connectivity.» *Medical Laboratory Observer*, 2019.
- Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. «Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon.» *Pathog Glob Health*, October 2015: 109.
- Thaden JT, Maskarinec SA. «When two for the price of one isn't a bargain: estimating prevalence and microbiology of bacterial co-infections in patients with COVID-19.» *Clinical Microbiology and Infection*, 2020.
- Williams RW. «Managing Your Lab Data Flux: Getting Beyond Excel.» *The Bioinformatics of Brains: From Genes and Proteins to Behaviors*, 2003, Society for Neuroscience. ed.

 **irfi** | infrastruttura ricerca
formazione innovazione
Azienda Ospedaliera di Alessandria

pubblicazione
revisionata e
approvata
maggio 2021

disponibile online
[www.ospedale.al.it/
working-papers-wp](http://www.ospedale.al.it/working-papers-wp)