

Università degli Studi di Padova

**Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in
Medicina e Chirurgia**

Cattedra di Malattie Infettive

Direttore: Prof. Saverio Parisi

TESI DI LAUREA

**SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI DI RECENTE
INTRODUZIONE DEI GERMI GRAM POSITIVI
ISOLATI IN UN CENTRO DI TERZO LIVELLO
DAL GENNAIO 2022 A DICEMBRE 2023**

Relatore:

Prof. Saverio Parisi

Correlatore:

Dott. Nicholas Geremia

Laureando:

Lorenzo Pace

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

Riassunto

Abstract

1. Introduzione.....	1
2. Definizioni.....	3
3. Meccanismo di insorgenza di batteri multi-resistenti.....	4
3.1. Resistenza acquisita.....	4
3.2. Tipologie di antibiotici.....	7
3.3. Resistenza per classi di antibiotici.....	9
3.4. Focus sui principali batteri Gram positivi.....	16
4. Antibiotici attivi sui Gram positivi resistenti.....	31
5. Scopo della tesi.....	40
6. Materiali e Metodi.....	41
6.1. Disegno dello studio.....	41
6.2. Criteri di inclusione/esclusione.....	41
6.3. Analisi degli isolamenti microbiologici.....	41
7. Risultati.....	43
7.1. Dati Generali.....	43
7.2. Analisi per territorio, anno 2022.....	44
7.3. Analisi per territorio, anno 2023.....	47
7.4. Differenze 2022-2023.....	49
7.5. Sensibilità generale agli antibiotici.....	52
7.6. Confronto territorio-ospedale-terapia intensiva nel 2022.....	55
7.7. Confronto territorio-ospedale terapia intensiva nel 2023.....	59
8. Discussione.....	64
9. Conclusioni.....	67
10. Bibliografia.....	68

RIASSUNTO

Introduzione: L'antibiotico-resistenza rappresenta una minaccia globale per i sistemi di sanità pubblica. Questo fenomeno è attribuibile non solo alla naturale e millenaria evoluzione dei microrganismi, ma soprattutto all'uso inappropriato e all'abuso di agenti antimicrobici. Per affrontare questa crescente sfida, l'utilizzo ponderato dei nuovi antibiotici è fondamentale. Questi farmaci offrono speranza nella lotta contro le infezioni resistenti, introducendo meccanismi d'azione innovativi e combinazioni terapeutiche che possono superare le difese dei batteri resistenti agli antibiotici tradizionali.

Obiettivo dello studio: L'obiettivo principale di questo studio è descrivere i dati epidemiologici e microbiologici dei batteri Gram-positivi presso l'ULSS3 "Serenissima", nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2022 e il 31 dicembre 2023. Gli obiettivi secondari includono: descrivere l'incidenza delle resistenze microbiologiche riscontrate per le principali molecole antimicrobiche, valutare la frequenza degli isolati microbiologici e i vari meccanismi di resistenza di questi sia in ambito territoriale che ospedaliero, in degenza ordinaria e nei reparti di Terapia Intensiva, con particolare attenzione alla frequenza delle resistenze ai nuovi antibiotici, nello specifico ceftarolina fosfamil, ceftobiprole, tigeciclina, daptomicina, e linezolid.

Materiali e metodi: È stato svolto uno studio osservazionale retrospettivo presso l'ULSS3 Serenissima dal 1° gennaio 2022 al 31 dicembre 2023. Sono stati raccolti tutti gli isolati microbiologici di batteri Gram-positivi durante il periodo in esame. I criteri di esclusione includevano: isolati di batteri Gram-negativi, isolati di funghi, isolati di microrganismi atipici o micobatteri, e isolati multipli con lo stesso fenotipo provenienti dallo stesso distretto corporeo nello stesso paziente entro 30 giorni.

Risultati: Gli *Staphylococchi Coagulasi-Negativi* sono risultati molto resistenti ai β lattamici (71,68% per oxacillina). *S. aureus* ha mostrato resistenze del 25,56% nei confronti dell'oxacillina e del 5,56% nel 2022 e 10,03% nel 2023 nei confronti della ceftarolina fosfamil, dato in linea con le medie internazionali. *E. faecalis* è stato trovato resistente alla vancomicina il 6,04% delle volte, dato molto superiore alla media nazionale. *E. faecium* ha mostrato invece una tendenza opposta, con resistenza per la vancomicina molto inferiore alla media nazionale (23,51% nel 2022 e 5,96% nel 2023),

Conclusioni: Questo studio offre un'importante analisi delle resistenze agli antibiotici più comunemente utilizzati nella pratica clinica, consentendo di formulare scelte terapeutiche ottimali e mirate per la specifica area geografica di intervento.

ABSTRACT

Introduction: Antibiotic resistance represents a global threat to public health systems. This phenomenon is attributable not only to the natural and millennia-long evolution of microorganisms but especially to the inappropriate use and abuse of antimicrobial agents. To address this growing challenge, the prudent use of new antibiotics is crucial. These drugs offer hope in the fight against resistant infections by introducing innovative mechanisms of action and therapeutic combinations that can overcome the defenses of bacteria resistant to traditional antibiotics.

Study Objective: The primary objective of this study is to describe the epidemiological and microbiological data of Gram-positive bacteria at ULSS3 “Serenissima” from January 1, 2022, to December 31, 2023. Secondary objectives include describing the incidence of microbiological resistances to major antimicrobial agents, evaluating the frequency of microbiological isolates and their resistance mechanisms in both community and hospital settings (including ordinary wards and intensive care units), with particular attention to the frequency of resistance to new antibiotics, specifically ceftaroline fosamil, ceftobiprole, tigecycline, daptomycin, and linezolid.

Materials and Methods: A retrospective observational study was conducted at ULSS3 Serenissima from January 1, 2022, to December 31, 2023. All microbiological isolates of Gram-positive bacteria during the study period were collected. Exclusion criteria included isolates of Gram-negative bacteria, fungi, atypical microorganisms or mycobacteria, and multiple isolates with the same phenotype from the same body site in the same patient within 30 days.

Results: Coagulase-negative Staphylococci were found to be highly resistant to β -lactams (71.68% to oxacillin). *S. aureus* showed 25.56% resistance to oxacillin and 5.56% in 2022 and 10.03% in 2023 to ceftaroline fosamil, consistent with international averages. *E. faecalis* was found to be resistant to vancomycin 6.04% of the time, significantly higher than the

national average. Conversely, *E. faecium* showed a much lower vancomycin resistance rate compared to the national average (23.51% in 2022 and 5.96% in 2023).

Conclusions: This study provides an important analysis of resistance patterns to the antibiotics most commonly used in clinical practice, enabling the formulation of optimal and targeted therapeutic choices for the specific geographical area of intervention.

1. INTRODUZIONE

La crescente resistenza agli agenti antimicrobici rappresenta un grave rischio per la salute pubblica, poiché comporta una riduzione significativa, se non totale, della disponibilità di trattamenti efficaci per le infezioni causate da microrganismi multiresistenti (MDR) sia Gram-positivi che Gram-negativi. Le infezioni causate da microrganismi MDR possono portare a una terapia antimicrobica non ottimale o ritardata, contribuendo a esiti clinici negativi per i pazienti. Numerosi enti nazionali e internazionali hanno riconosciuto l'urgenza di sviluppare strategie di intervento per contrastare la diffusione di agenti patogeni resistenti agli antibiotici (1). Da qui la necessità di monitorare l'insorgenza di resistenze agli antibiotici di recente introduzione, che rappresentano l'ultima linea terapeutica nei confronti di questi microrganismi (2).

Nei soli Stati Uniti, ogni anno si registrano oltre 2,8 milioni di infezioni resistenti agli antimicrobici, causando più di 35.000 decessi, come riportato nel rapporto sulle minacce dell'antimicrobico-resistenza (AR) del CDC del 2019. Considerando anche il *Clostridium difficile*, un batterio generalmente non resistente ma capace di causare diarrea mortale ed associato all'uso di antibiotici, il bilancio totale delle minacce riportate nel rapporto AR supera i 3 milioni di infezioni e 48.000 decessi nei soli Stati Uniti, con un costo nazionale stimato per il trattamento delle infezioni causate da sei agenti patogeni resistenti agli antimicrobici frequentemente riscontrati nell'ambito dell'assistenza sanitaria è Considerevole: oltre 4,6 miliardi di dollari all'anno. (3)

La diffusa farmacoresistenza è principalmente attribuibile all'abuso di antibiotici, alla mancanza di conoscenza e Consapevolezza pubblica, a condizioni igieniche non adeguate, alla mancanza di adeguati controlli nella loro prescrizione e alla carenza di programmi di controllo delle infezioni per gestire la diffusione delle infezioni e delle colonizzazioni da microrganismi multiresistenti (MDR) (4).

Un altro fattore rilevante nello sviluppo della farmacoresistenza riguarda le politiche inadeguate nel settore zootecnico e, anche se in misura minore, in campo agricolo. Fin dagli anni '50, gli antibiotici, infatti, sono stati utilizzati come mezzo per il controllo delle infezioni in questi ambiti e questo ha favorito la circolazione di meccanismi di resistenza atti alla sopravvivenza dei microrganismi anche in ambiente umano. (5)

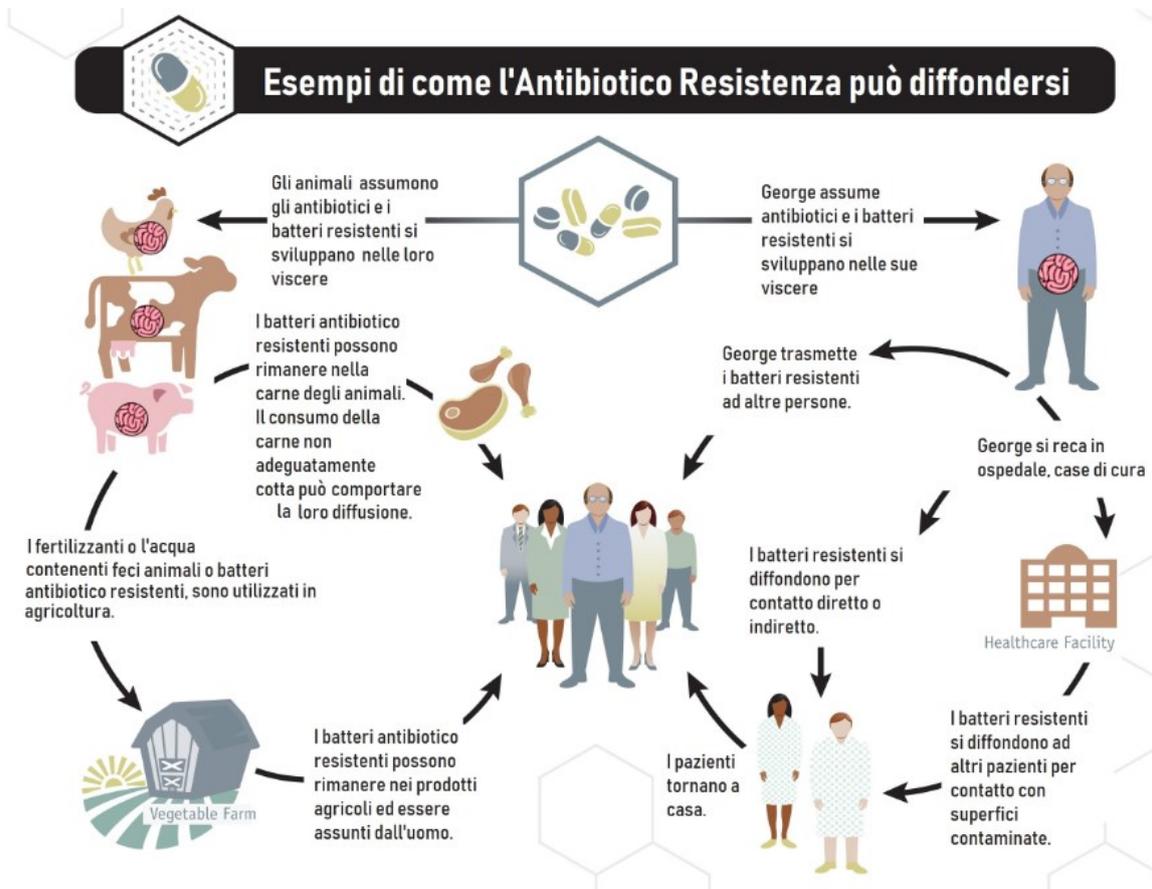


Figura 1 Esempi di diffusione della resistenza antibiotica (6)

Secondo i dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nel 2021 il Consumo complessivo di antibiotici è stato di circa 17,1 DDD/1000 abitanti/die, evidenziando una riduzione rispetto al 2020. Di questo totale, solo una frazione minima, pari a 1,5 DDD/1000 abitanti/die, è stata utilizzata nelle strutture di sanità pubblica. Nonostante le riduzioni registrate tra il 2020 e il 2021, persiste una significativa variabilità regionale, con un Consumo maggiore nel Sud Italia (15,3 DDD/1000 abitanti/die) rispetto al Nord (8,7 DDD/1000 abitanti/die) e al Centro (12,0 DDD/1000 abitanti/die) (6).

	Italia	Nord	Centro	Sud
Assistenza convenzionata				
DDD/1000 ab <i>die</i>	11,5	8,7	12,0	15,3
Δ% 2021-2020	-4,2	-6,2	-5,2	-2,2
% su consumi totali	1,0	0,8	1,0	1,2
Spesa (milioni di euro)	451	142	96	213
Spesa <i>pro capite</i>	7,62	5,09	8,06	10,98
Δ% 2021-2020	-4,7	-7,0	-6,6	-2,4
% su spesa totale	4,7	3,4	5,0	5,9

Figura 2 Quantità di dosi di antibiotici somministrate in Italia per zone geografiche (7)

2. DEFINIZIONI

La resistenza agli antibiotici può essere definita operativamente in base a criteri clinici secondo le linee guida dell'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), che classifica i batteri come segue:

- Suscettibili a dosi standard: indicano un'alta probabilità di successo terapeutico con l'uso di un regime di dosaggio standard dell'agente antimicrobico;
- Suscettibili ad esposizione aumentata: rappresentano un'alta probabilità di successo terapeutico se l'esposizione all'agente antimicrobico viene aumentata tramite l'aggiustamento del regime di dosaggio o della sua concentrazione nel sito di infezione;
- Resistenti: denotano un'alta probabilità di fallimento terapeutico anche con l'incremento della dose.

Queste definizioni sono fondamentali per determinare se un obiettivo terapeutico può essere raggiunto con un determinato antibiotico e a quale concentrazione (MIC, concentrazione minima inibente) può essere somministrato. (8)

Quando si discute della resistenza agli antibiotici, inoltre, è essenziale discriminare tra le resistenze acquisite, ossia resistenze sviluppate dai batteri in risposta all'esposizione agli antibiotici, e le resistenze intrinseche, che identificano le caratteristiche di resistenza innate, proprie di ciascuna specie batterica.

Durante l'analisi di un fenotipo resistente agli antibiotici, ci si focalizza principalmente sulle resistenze acquisite, in base alle quali le specie batteriche vengono definite (1):

- MDR (Multidrug-resistant), indicante la non suscettibilità ad almeno un agente in tre categorie antimicrobiche;
- XDR (Extensively drug-resistant), che implica la non suscettibilità ad almeno un agente in tutte le categorie antimicrobiche tranne due o meno;
- PDR (Pandrug-resistant), denotante la non suscettibilità a nessuno degli agenti in tutte le categorie antimicrobiche.

Sebbene tutti i germi resistenti rappresentino un serio problema per la salute pubblica, attualmente in ambito ospedaliero si può restringere il campo dei patogeni con limitate opzioni terapeutiche più preoccupanti ad un gruppo ristretto di batteri, noti con l'acronimo ESKAPE. Questo termine, coniato per la prima volta nel 2008 dalla Infectious Diseases Society of America (IDSA), raggruppa un numero limitato di microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi che sono in grado di sviluppare diversi meccanismi di resistenza farmacologica. Ad oggi, i batteri inclusi in questa categoria sono *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacter spp.* (9)

3. MECCANISMO DI INSORGENZA DEI BATTERI MULTI-RESISTENTI

3.1 RESISTENZA ACQUISITA

Come discusso nel paragrafo precedente, la resistenza acquisita è il principale motore dell'emergenza di batteri multiresistenti. Questo meccanismo si basa su due fattori genetici fondamentali:

- **Mutazioni**, che spesso coinvolgono geni legati al meccanismo d'azione del farmaco.
- Acquisizione di materiale genetico tramite **trasferimento genico orizzontale (HGT)**.

Nel primo caso, il fenomeno delle mutazioni genetiche si basa sul principio che, da una popolazione batterica inizialmente sensibile ad un determinato antibiotico, si sviluppano nel tempo sottopopolazioni resistenti grazie a mutazioni che portano l'acquisizione della

resistenza microbiologica a quel determinato farmaco. Di *CoNSeguenza*, i batteri resistenti sopravvivono, mentre quelli sensibili vengono eliminati, secondo un meccanismo di selezione darwiniana. (10)

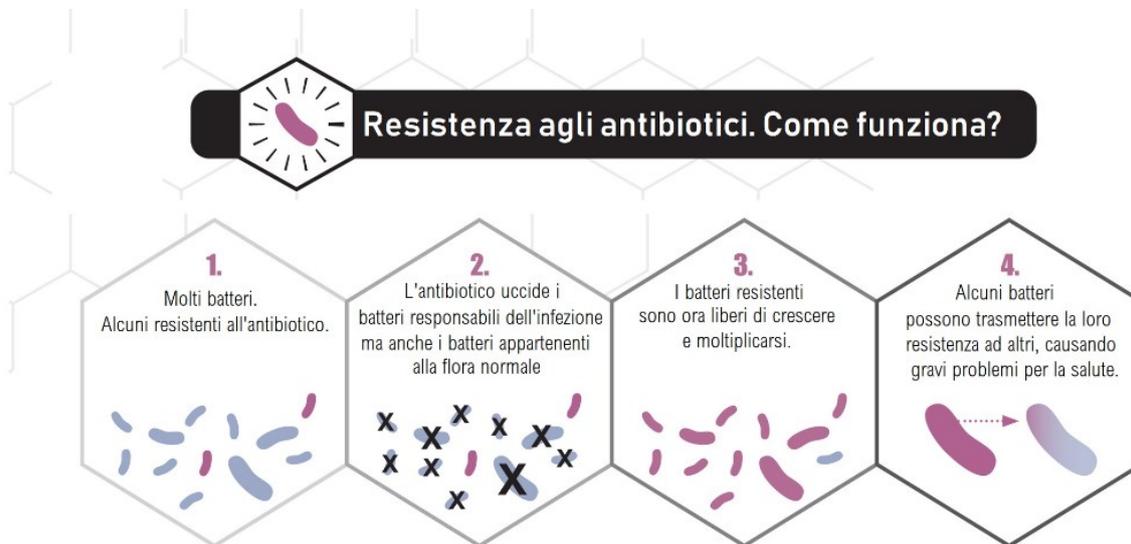


Figura 3 Meccanismi di selezione di un clone batterico resistente agli antibiotici (5)

Nel secondo caso, invece, l'assimilazione di materiale genetico esterno attraverso il trasferimento genico orizzontale è il risultato di complesse dinamiche ambientali che permettono di passare l'informazione genica da un batterio all'altro. Questa capacità di questi microrganismi può costituire un problema significativo per la diffusione della farmacoresistenza, sia all'interno della medesima specie, che tra due specie batteriche differenti.

Infatti, anche a causa dell'*inquinamento* antibiotico umano e all'azione degli antibiotici su batteri non patogeni per l'uomo, si è verificato un accumulo di mutazioni, che ha reso questi organismi intrinsecamente resistenti. Queste mutazioni sono state successivamente trasferite a batteri patogeni, che ora rappresentano una minaccia per la salute pubblica. Tutto l'insieme dei geni che si sono sviluppati per favorire la resistenza è denominato *resistoma*. (11)

Le modalità con cui i batteri acquisiscono materiale genetico esterno sono principalmente tre: I) trasformazione, II) trasduzione e III) coniugazione. (12,13)

- La trasformazione, ossia l'assunzione di materiale genetico libero in seguito alla lisi di un altro batterio, rappresenta uno dei meccanismi più semplici di HGT, ma poche

specie batteriche clinicamente significative sono in grado di incorporare il DNA libero per acquisire resistenza.

- La trasduzione, ossia un processo in cui i virus batteriofagi trasferiscono geni batterici. Quando un batteriofago infetta un batterio, può accadere che il batteriofago incorpori nel capsido DNA batterico. A sua volta il capsido, contenente DNA batterico, può successivamente legarsi a una cellula ricevente e iniettare il DNA estraneo. In questo modo qualora il DNA batterico venisse trasferito, potrebbe integrarsi nel genoma della cellula ricevente, completando così il processo di trasduzione. Tuttavia, è relativamente raro che i geni trasferiti siano associati alla resistenza agli antibiotici.
- La coniugazione, Considerata il metodo più efficiente, è il processo tramite il quale il DNA batterico, contenuto in un plasmide, viene trasferito da una cellula all'altra attraverso un contatto fisico diretto. I plasmidi sono frammenti di materiale genico che si replica autonomamente rispetto ai cromosomi e sono i principali elementi genetici mobili (MGE). Il loro ruolo è cruciale nella diffusione e nello sviluppo della resistenza agli antibiotici, poiché possono essere trasferiti sia verticalmente che orizzontalmente, sia all'interno della stessa specie che tra specie diverse. Per rendere possibile la coniugazione, due cellule batteriche devono entrare in contatto nello stesso ambiente e deve formarsi un ponte citoplasmatico tra di esse, che *CoNS*ente il trasferimento del plasmide dalla cellula donatrice a quella ricevente. Molti geni di resistenza agli antibiotici sono localizzati sui plasmidi e attraverso di essi si sono diffusi tra le specie batteriche, eclatante il caso delle β -lattamasi, proveniente da un batterio ambientale che presentava il gene CTM-X e successivamente inglobato da *Escherichia coli*. (14)

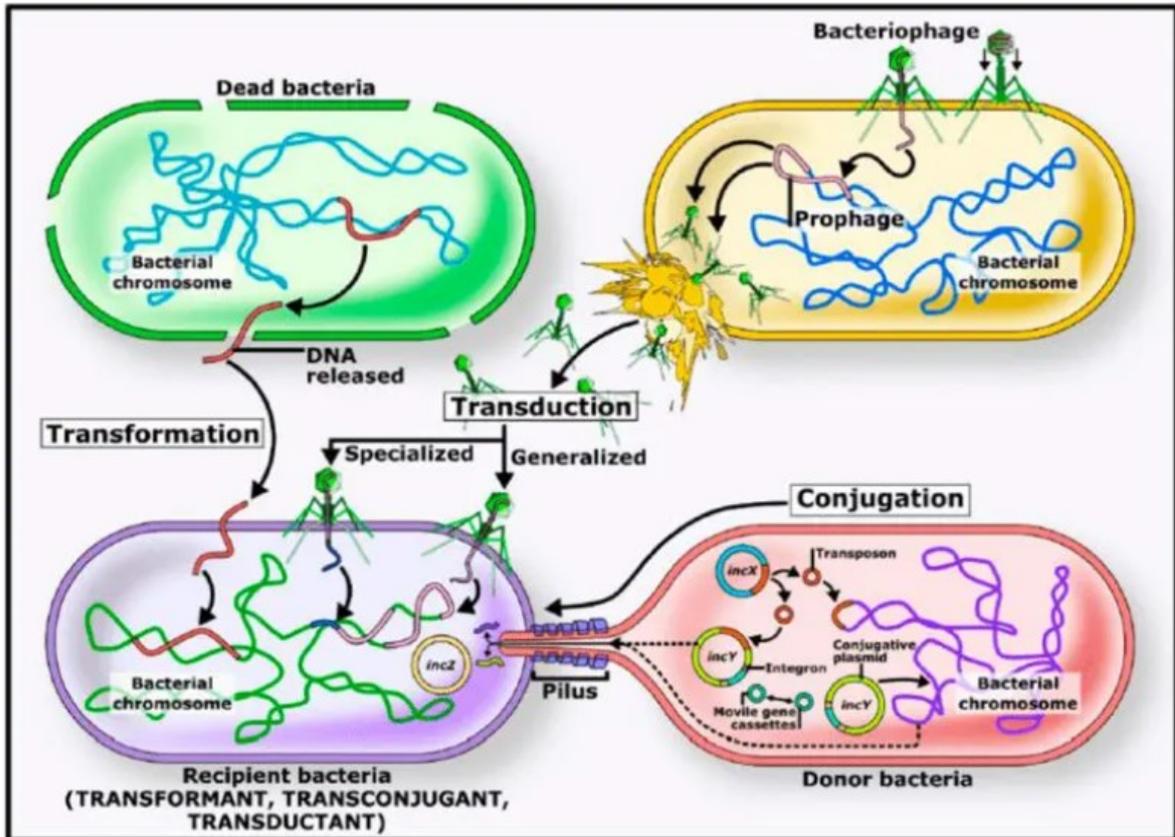


Figura 4 Meccanismi di Trasferimento Genico Orizzontale (HGT) tra batteri (15)

3.2 TIPOLOGIE DI ANTIBIOTICI

Gli antibiotici possono andare a colpire diverse componenti batteriche:

- La parete batterica è il bersaglio di diversi farmaci, tra cui spiccano i β lattamici, che agiscono sulle PBP (Penicilline-Binding Proteins) tramite l'acilazione dei residui di serina presenti nel sito attivo di queste proteine, generando derivati che diventano inattivi. Questo meccanismo d'azione si manifesta esclusivamente durante la fase di replicazione attiva dei batteri, limitando l'effetto batteriolitico del farmaco a questo specifico stadio del ciclo cellulare. Altri farmaci che, seppur con meccanismi d'azione differenti, colpiscono la parete batterica sono glicopeptidi, bacitracina e fosfomicina.
- La sintesi proteica è il bersaglio molecolare di altri farmaci, come gli aminoglicosidi, le tetracicline, i macrolidi e gli oxazolidinoni. Questi ostacolano la sintesi proteica

ribosomiale legandosi a diversi target ribosomiali e impedendo così la corretta traduzione dell'mRNA.

- La sintesi degli acidi nucleici è un altro target, colpito da diversi antibiotici, che operano attraverso meccanismi distinti. I sulfamidici ostacolano la produzione dei folati in modo indiretto, mentre la rifamicina, i fluorochinoloni e il metronidazolo agiscono su diverse vie, impedendo la trascrizione e la replicazione del DNA batterico.
- La membrana citoplasmatica è il target di farmaci come la daptomicina e le polimixine, che con meccanismi diversi ne compromettono l'integrità. (16,17)

Purtroppo, però, per tutte le classi di antibiotici elencate si sono nel tempo sviluppati diversi meccanismi di resistenza che ne inficiano l'utilizzo.

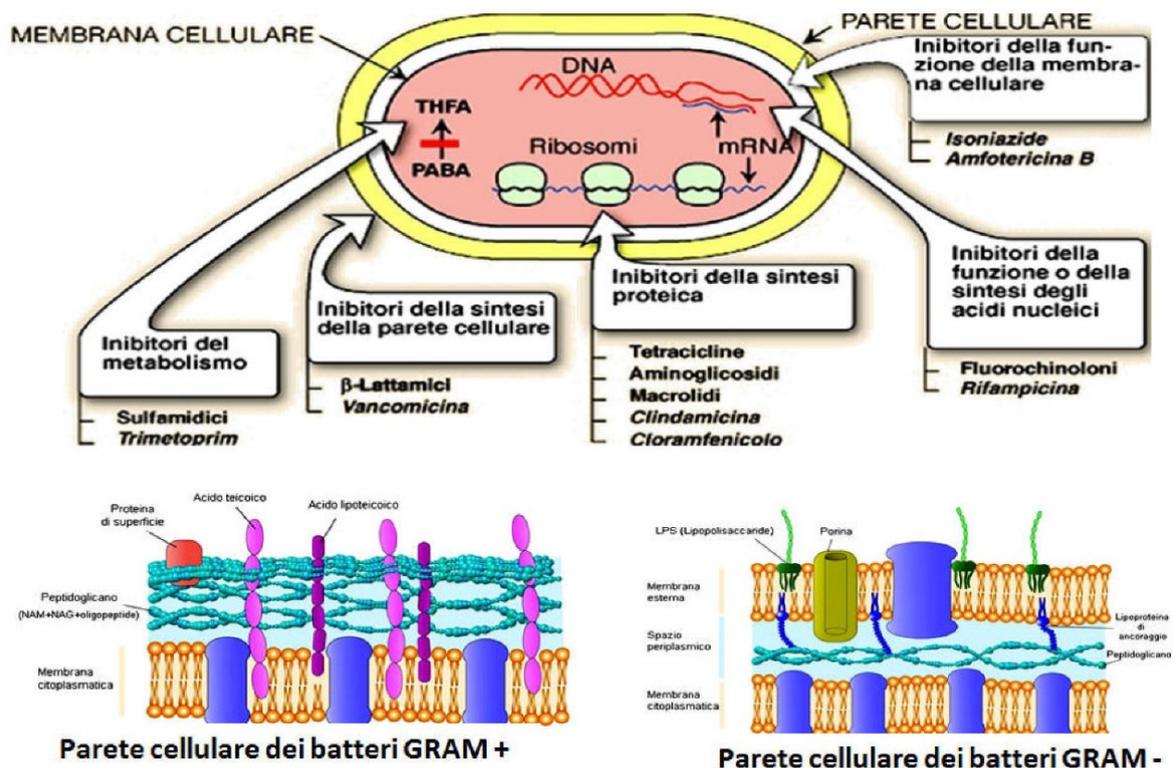


Figura 5 Target delle diverse classi di antibiotici (18)

3.3 RESISTENZA PER CLASSI DI ANTIBIOTICI

β Lattamici

Alla categoria dei β lattamici, accomunati dall'anello β lattamico centrale, appartengono le classi delle penicilline, delle cefalosporine, dei carbapenemi e dei monobattami. Il loro meccanismo d'azione inibisce gli enzimi coinvolti nella formazione della membrana cellulare batterica.

I meccanismi di resistenza ai β lattamici comprendono (19):

- diminuzione della penetrazione dell'antibiotico nel sito bersaglio, importante nella resistenza a molti β lattamici da parte soprattutto di molti batteri Gram negativi
- alterazione delle PBP nella membrana citoplasmatica (sito bersaglio dei β lattamici): questo sistema rende conto della resistenza, ad esempio, degli stafilococchi MRSA alla meticillina
- L'inattivazione da parte delle β lattamasi, un meccanismo secondo cui questi enzimi idrolizzano l'anello β lattamico, rendendo inefficaci gli antibiotici β-lattamici. Le β-lattamasi possono essere codificate sia all'interno del cromosoma batterico, *CoNS*entendo una trasmissione verticale, oppure essere presenti nei plasmidi o nei trasposoni, permettendo il trasferimento genetico orizzontale. Questi enzimi sono particolarmente prevalenti nei batteri Gram negativi, ma la loro presenza è in aumento anche nei Gram positivi (*Staphylococcus*), tanto che sono riscontrati nella maggior parte degli isolati clinici. Di notevole importanza clinica sono due tipi di β-lattamasi:
 - β lattamasi a spettro esteso, codificate a livello plasmidico (ESBL, Extended-spectrum beta-lactamases): presenti esclusivamente in batteri Gram-negativi, tra cui *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp. ed *Enterobacter* spp. (20)
 - β lattamasi AmpC: inducibili e prevalentemente localizzate a livello cromosomico. Sono solitamente represses e vengono trascritte nel momento in cui il batterio entra in contatto con tassi elevati di antibiotici β-lattamici. Sono comuni in *Pseudomonas Aeruginosa* e in molte *Enterobacteriaceae* e *Acinetobacter* spp. (21)

Per superare la resistenza indotta dalle β lattamasi sono state sviluppati gli inibitori β lattamasi (tazobactam, sulbactam, acido clavulanico), che vengono somministrati in associazione con l'antibiotico. (22)

Un'altra possibilità terapeutica in questi casi è somministrare i carbapenemi che posseggono intrinsecamente una maggior resistenza alle β lattamasi. Recentemente si sono sviluppate resistenze anche nei confronti dei carbapenemi, con molti batteri Gram negativi (soprattutto *Klebsiella* spp.) che producono carbapenemasi, β lattamasi molto efficaci anche nei confronti delle altre classi di β lattamici. (23)

Aminoglicosidi

Gli aminoglicosidi rappresentano una classe di antibiotici i cui componenti agiscono legandosi alla subunità ribosomiale batterica 30s, assente nelle cellule eucariotiche, inibendo così la sintesi proteica del microorganismo.

I principali meccanismi di resistenza dei batteri sono rappresentati da:

- modifica enzimatica del farmaco
- riduzione della penetrazione del farmaco
- presenza di pompe di efflusso
- modifiche della subunità ribosomiale 30s, sia con fenomeni di sostituzione nucleotidica, sia con metilazione del sito di legame, il cui significato è però incerto data la sua bassa prevalenza (24)

Glicopeptidi

I Glicopeptidi sono antibiotici il cui meccanismo d'azione impedisce la formazione della parete batterica e sono utilizzati di norma in caso di patologie resistenti ai β lattamici e soltanto per batteri Gram positivi, essendo i Gram negativi intrinsecamente insensibili a questa classe di farmaci.

Di questo gruppo l'antibiotico più rappresentativo è la vancomicina, che agisce appunto sulla formazione del peptidoglicano, costituente della parete batterica. Per lungo tempo questo antibiotico è stato considerato immune alla formazione di resistenze, a causa del suo legame

con la parete batterica e non con un componente proteico come molti altri antimicrobici. Purtroppo, questa teoria è stata ampiamente smentita e oggi il funzionamento di questo farmaco è minacciato da due differenti meccanismi di resistenza, entrambi su base multi-enzimatica. Per funzionare, infatti, la vancomicina forma una complessa rete di legami idrogeno con la regione d-Ala-d-Ala del lipide II, interferendo con il processo di maturazione del peptidoglicano. La resistenza alla vancomicina comporta la degradazione di questo precursore naturale e la sua sostituzione con d-Ala d-lac oppure con un d-ala d-Ser che rendono il peptidoglicano irricognoscibile al farmaco (25).

Questo fenomeno riguarda perlopiù *Enterococcus spp.* e, in seguito a coniugazione lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA). In questi organismi, la resistenza alla vancomicina è mediata dai geni VanA e VanB, con il gene VanA che può essere trasferito orizzontalmente ad altri enterococchi o ad altri batteri Gram-positivi. Infatti, un ulteriore problema di salute pubblica è rappresentato dallo *Staphylococcus aureus* resistente alla vancomicina (VRSA), i cui geni di resistenza è stato dimostrato derivare proprio dagli enterococchi VRE. (26,27))

Fluorochinoloni

Sono farmaci che inibiscono la DNA girasi e la DNA topoisomerasi IV batteriche e interferiscono così nella replicazione batterica. Sono noti diversi meccanismi di resistenza trasmessi tramite mutazioni cromosomiche:

- Presenza di mutazioni cromosomiche nei geni che codificano per i bersagli (GyrA/GyrB per la DNA girasi e ParC/ParE per la topoisomerasi IV).
- Induzione della trascrizione di pompe di efflusso come AcrAB e MexAB.
- Riduzione dell'accesso al target per ridotta permeabilità.

Parallelamente a questi meccanismi classici di resistenza, sono stati recentemente evidenziati altri, codificati tramite geni trasmissibili tramite plasmidi, come:

- Formazione di proteine Qnr resistenti ai fluorochinoloni soprattutto in *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*

- Sintesi dell'enzima AAC(6')-Ib-cr, il primo in grado di inattivare, mediante acetilazione, antimicrobici di due diverse classi, aminoglicosidi e fluorochinoloni. Tuttavia, solo ciprofloxacina e norfloxacina, sono suscettibili all'azione di questo enzima, ma non la levofloxacina.
- Sintesi della pompa di efflusso QepA, che agisce mediante un meccanismo selettivo. Solo i fluorochinoloni idrofili, cioè norfloxacina e ciprofloxacina, ma non tutti gli altri, cioè levofloxacina, moxifloxacina, ecc., sono interessati da questo meccanismo.

Alla luce di queste nuove informazioni, è chiaro che, in termini di resistenza batterica, non è più possibile assimilare un fluorochinolone a un altro, poiché molecole diverse possono essere diversamente attive a causa degli specifici meccanismi di resistenza. (28)

Tetracicline

Sono farmaci caratterizzati da una struttura a 4 cicli saldati gli uni con gli altri. Il loro meccanismo d'azione Consiste in un arresto della sintesi proteica mediante il legame con il tRNA. Nel tempo numerosi batteri hanno sviluppato resistenze nei confronti di questa classe di farmaci, a tal punto che, in recenti studi di sorveglianza, la prevalenza della resistenza alla tetraciclina in alcuni paesi europei è risultata essere del 66,9% e 44,9% per le specie di *Escherichia coli* e *Klebsiella spp.* produttrici di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL), rispettivamente (Jones et al. 2014). Le percentuali globali di resistenza alla tetraciclina erano rispettivamente dell'8,7% e del 24,3% per MRSA e *S. pneumoniae*. La resistenza alle tetracicline è solitamente attribuita a uno o più dei seguenti fattori:

- Acquisizione di elementi genici mobili portatori di geni di resistenza specifici per le tetraciline;
- Mutazioni all'interno del sito di legame ribosomiale;
- Mutazioni cromosomiche che portano a una maggiore espressione dei meccanismi di resistenza intrinseca.
- Sintesi di pompe di efflusso;
- Inattivazione enzimatica dei farmaci tetraciclinici.
- Protezione ribosomiale tetraciclina-specifico (29)

Macrolidi

Sono farmaci il cui meccanismo d'azione di base sull'inibizione della sintesi proteica legando la subunità ribosomiale 50S. Si legano al tunnel di uscita del peptide nascente, occludendolo parzialmente. Pertanto, i macrolidi sono stati inizialmente Considerati come "tappi tunnel" che bloccano la sintesi di tutte le proteine, anche se, evidenze più recenti dimostrano che i macrolidi inibiscono selettivamente la traduzione soltanto di un sottoinsieme specifico di proteine cellulari.

I meccanismi di resistenza ai macrolidi sono molteplici:

- Riduzione dell'afflusso transmembrana dell'antibiotico,
- Efflusso tramite pompe transmembrana,
- Idrolisi del farmaco per effetto di specifiche esterasi,
- Modifiche del bersaglio batterico per alterazioni cromosomiche e, soprattutto,
- Produzione di enzimi metilanti la subunità ribosomiale.

Quest'ultima strategia di resistenza ha avuto un impatto tale da portare alla definizione di uno specifico fenotipo batterico: il fenotipo MLSB, trasmissibile sia tramite plasmidi che come mutazione cromosomica, resistente a macrolidi, lincosamidi e streptogramina B. (30,31)

Sulfamidici

Sono, insieme alle penicilline i farmaci più antichi a disposizione in clinica. Essi agiscono come antimetaboliti, inibendo le sintesi dell'acido folico legandosi in maniera competitiva all'enzima diidropteroato sintetasi, mimando il PABA (Acido ParaAminoBenzoico). I batteri possono sviluppare resistenza a questi antibatterici sostanzialmente attraverso tre strategie:

- aumentare la produzione di PABA, che in questo modo andrebbe a spiazzare il legame del sulfamidico,
- trasferimento orizzontale di folP o parte di esso
- soprattutto, sintetizzare diidropteroato reductasi resistente ai sulfamidici, attraverso soprattutto le mutazioni sul1, sul2 e sul3 (32)

Lipoglicopeptidici

I lipoglicopeptidi sono una classe di farmaci derivata dai glicopeptidi, che si differenziano da questi ultimi per una catena laterale lipofila. A questa classe appartengono l'oritavancina, la telavancina e la dalbavancina, antimicrobici di recente introduzione che mostrano differenze significative rispetto agli antibiotici convenzionali. La dalbavancina agisce inibendo le fasi tardive della sintesi del peptidoglicano, compromettendo principalmente l'attività della transglicosilasi. Invece, l'oritavancina e la telavancina si ancorano alla membrana batterica grazie alla loro catena laterale lipofila, interrompendo così l'integrità della membrana e provocando batteriolisi. L'oritavancina *CoNServa* l'efficacia contro gli enterococchi resistenti alla vancomicina, essendo un inibitore più potente della transpeptidasi rispetto alla transglicosilasi. Questi lipoglicopeptidi mostrano una potente attività contro batteri Gram-positivi, in particolare contro gli stafilococchi (incluso lo *S. aureus* resistente alla meticillina), streptococchi (compresi i pneumococchi multiresistenti) e clostridi. Tutti questi agenti sono indicati per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e delle strutture cutanee; inoltre, la telavancina è indicata per la polmonite batterica acquisita in ospedale e per quella associata al ventilatore. (33)

La resistenza ai lipoglicopeptidi sta emergendo di recente e si verifica perlopiù attraverso una serie di elementi genici, associati sia a cromosomi che a plasmidi, che portano ad un'alterazione strutturale dei substrati precursori della parete cellulare batterica. (34)

Ossazolidinoni

Gli ossazolidinoni sono antimicrobici caratterizzati da una struttura chimica che include, appunto, l'anello ossazolidinone e il cui meccanismo d'azione si esplica tramite il legame con i ribosomi che impedisce la traduzione del mRNA batterico. Nello specifico il meccanismo d'azione degli ossazolidinoni si distingue da quello di tutti gli altri inibitori della sintesi proteica poiché l'inibizione avviene in una fase molto precoce. Gli ossazolidinoni si legano specificamente alla subunità ribosomiale batterica 50S, nella regione 23S, senza interagire con la subunità 30S e la loro principale azione Consiste nel legarsi alla tasca A-site della subunità 50S, vicino al centro di trasferimento peptidilico (PTC) del ribosoma, determinando l'inibizione del complesso di inizio e la traslocazione del peptidil-tRNA dal sito A al sito P. Proprio a causa del loro meccanismo d'azione unico che assicura un'elevata

efficienza antibiotica e una bassa suscettibilità ai meccanismi di resistenza, negli ultimi anni la sintesi degli ossazolidinoni ha guadagnato un crescente interesse. (35)

Ad oggi, però, sono stati identificati sette geni mobili di resistenza agli ossazolidinoni, tra cui *cfr*, *cfr(B)*, *cfr(C)*, *cfr(D)*, *cfr(E)*, *optrA* e *poxtA*. Tra questi, i geni *cfr* codificano per metilasi dell'rRNA 23S, conferendo un fenotipo di multiresistenza, mentre i geni *optrA* e *poxtA* codificano per proteine che proteggono i ribosomi batterici dagli effetti inibitori di questi antimicrobici. Questi geni di resistenza agli ossazolidinoni si trovano più frequentemente sui plasmidi, ma sono presenti anche su trasposoni, elementi integrativi e coniugativi (ICE), isole genomiche e profagi. (36)

Polimixine

Le polimixine sono antibiotici utilizzati solamente per combattere infezioni mediate da batteri Gram negativi. Infatti, questi antimicrobici esercitano la loro attività battericida interagendo con il lipide A del LPS, favorendo grazie alla loro carica positiva la destabilizzazione del LPS stesso e compromettendo l'integrità della membrana batterica, contribuendo in ultima analisi all'effetto battericida delle polimixine. La resistenza alle polimixine nei batteri Gram-negativi spesso coinvolge modificazioni nella struttura del LPS. Tramite l'aggiunta controllata di residui positivamente carichi come il 4-ammino-L-arabinosio, la fosfoetanolamina e/o la galattosamina all'LPS, il batterio riduce la carica negativa sulla sua superficie, diminuendo così l'affinità delle polimixine per l'LPS. I batteri resistenti alle polimixine spesso producono LPS modificato con queste aggiunte. Sebbene la maggior parte dei geni responsabili per queste modificazioni sia localizzata nel cromosoma batterico, sono stati identificati recentemente anche geni per fosfoetanolamina trasferasi su plasmidi (da *mcr-1* a *mcr-8*), che aumentano quindi il rischio di diffusione della resistenza a questi antibiotici, che è già clinicamente significativa. (37)

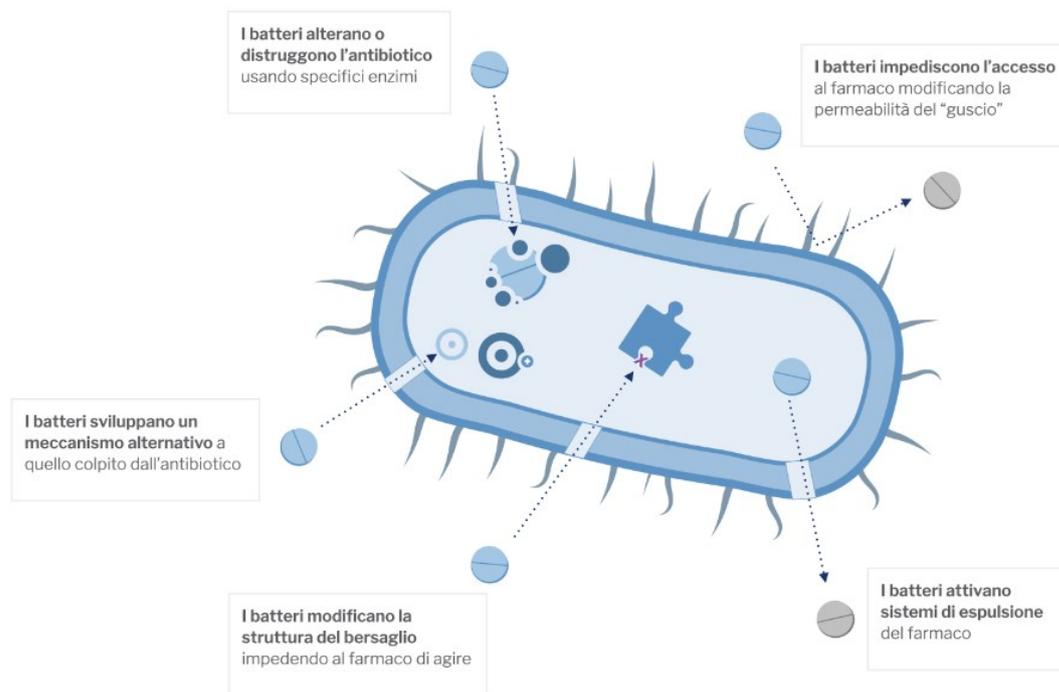


Figura 6 Principali meccanismi di resistenza antibiotica messi in atto dai batteri (38)

3.4 FOCUS SUI PRINCIPALI BATTERI GRAM POSITIVI

Enterococchi

Gli enterococchi sono patogeni di frequente riscontro nelle infezioni ospedaliere (le specie più comuni associate a queste infezioni sono *E. faecalis* ed *E. faecium*), a causa della loro resistenza innata a numerosi antibiotici, alla capacità di evolvere meccanismi di resistenza aggiuntivi e alla loro efficienza nel colonizzare superfici. Questi microrganismi, infatti, mostrano una resistenza intrinseca a molte classi di antibiotici, incluse cefalosporine, aminoglicosidi, trimetoprim/sulfametossazolo e clindamicina. Inoltre, la notevole plasticità genomica di queste due specie facilita l'acquisizione rapida di resistenza a ulteriori antibiotici, tra cui aminoglicosidi, ampicillina e vancomicina. Questi meccanismi possono derivare sia da mutazioni genetiche che dal trasferimento orizzontale di elementi genetici contenenti geni determinanti per la resistenza antibiotica. (39)

Ad esempio, per quanto concerne la resistenza agli anticorpi β lattamici, che hanno come sito di legame le PBP, *Enterococcus* ha sviluppato elevati livelli di resistenza esprimendo una

variante di questa proteina chiamata PBP5 caratterizzata da una ridotta affinità nei confronti di questi antibiotici e una minore efficacia nel legame con gli stessi, sviluppando inoltre diverse varianti di questa proteina che contribuiscono a livelli variabili di resistenza. (40)

Dati gli elevati tassi di resistenza ai β lattamici, la pratica clinica ha virato sull'associazione sinergica di aminoglicosidi e β lattamici. Questa strategia combinata, inizialmente adottata come standard di trattamento, ha successivamente perso di efficacia, essendosi manifestata una resistenza agli aminoglicosidi, con lo sviluppo di enzimi degradanti questi ultimi (41), presumibilmente mediata dall'acquisizione di fattori di resistenza trasferiti attraverso plasmidi, essendo questa caratteristica trasmissibile ad altre specie batteriche. (42)

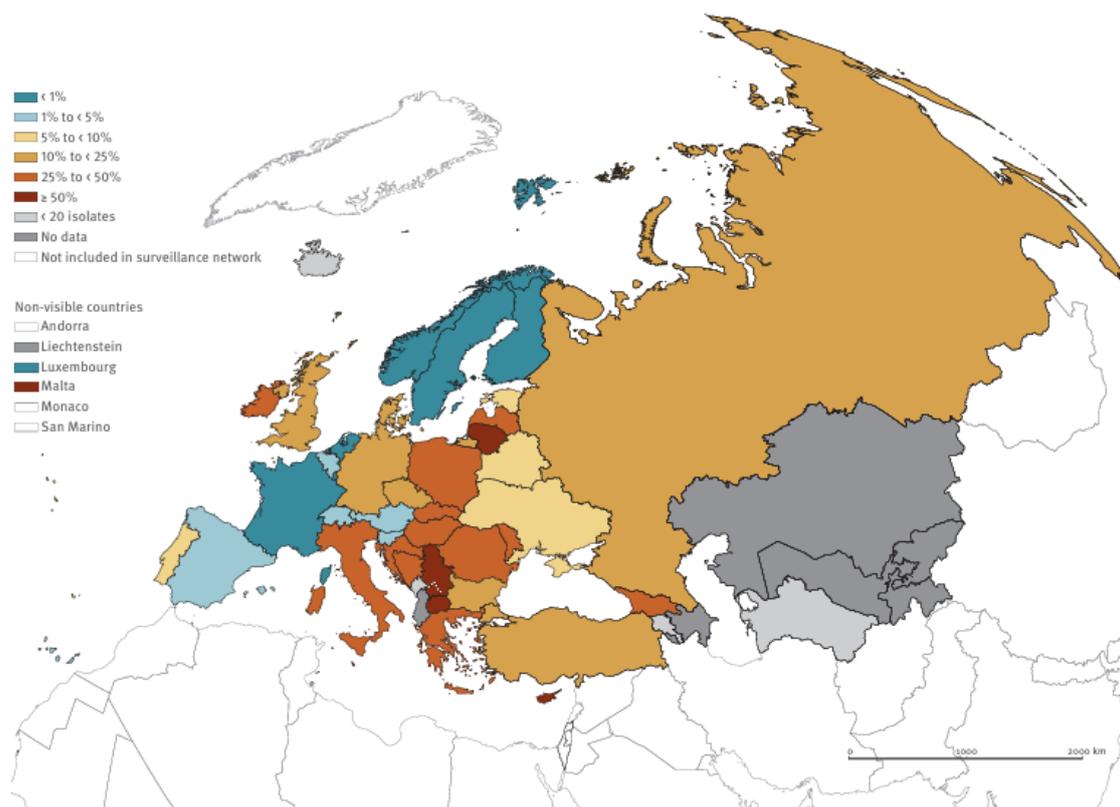
In seguito, contro gli enterococchi resistenti agli aminoglicosidi si era rivelato efficace l'uso della vancomicina, ma i batteri sono diventati rapidamente resistenti anche a questo tipo di farmaci, prendendo in questo caso il nome di VRE (Vancomycin-Resistant Enterococchi). Inoltre, i geni di resistenza sono trasmessi su trasposoni; quindi, il potenziale di disseminazione ad altre specie è significativo. (43) Attualmente la prevalenza di Enterococchi VRE a livello globale è in aumento, raggiungendo anche paesi con economie in via di sviluppo, con una maggior prevalenza in *E. faecalis* rispetto che in *E. faecium* e frequenza maggiore per il gene di resistenza VanA rispetto a VanB. (44)

Per quanto riguarda la prevalenza delle infezioni da parte di *E. faecalis* resistenti, nel 2021, la percentuale media ponderata per la popolazione dell'UE/EEA di resistenza ad alto livello alla gentamicina per questo batterio è stata del 29,0%, il che rappresenta una lieve diminuzione rispetto al 2017, quando la percentuale era del 29,7%, e nessuna variazione rispetto al 2020, quando la percentuale era la medesima (29,0%). Sono state osservate ampie variazioni tra i paesi per quanto riguarda la resistenza ad alto livello alla gentamicina in *E. faecalis*, con percentuali di AMR generalmente più elevate riportate nell'Europa meridionale e orientale rispetto all'Europa settentrionale.

Per quanto concerne *E. faecium*, invece, più di nove decimi (93,0%) degli isolati riportati dai paesi dell'UE/EEA per il 2021 erano resistenti ad almeno uno dei gruppi antimicrobici sotto sorveglianza (aminopenicilline, gentamicina o vancomicina) e anche la resistenza agli antimicrobici di due o più gruppi era comune ed era osservata nel 56,4% di tutti gli isolati testati.

Un altro dato preoccupante è quello della percentuale media ponderata per la popolazione di resistenza alla vancomicina, che in *E. faecium* è stata del 17,2% nel 2021, rappresentando un aumento significativo rispetto al 2017, quando la percentuale si fermava “solamente” al 13,4%. Anche in questo caso la percentuale di *E. faecium* VRE è molto varia a livello geografico, mostrando variazioni sostanziali tra i paesi della regione. Nel 2021, sei (14%) dei 44 paesi che hanno fornito dati su questo microrganismo (Finlandia, Francia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Norvegia e Svezia) hanno riportato percentuali inferiori all’1%, mentre percentuali di resistenza antimicrobica (AMR) pari o superiori al 25% sono state riscontrate in 17 (39%) paesi, cinque dei quali (11% dei 44 paesi) hanno riportato percentuali addirittura pari o superiori al 50% (Cipro, Lituania, Malta, Macedonia del Nord e Serbia).

(45)



Note: Data for Serbia and Kosovo (all references to Kosovo in this document should be understood to be in the context of the United Nations Security Council resolution 1244 (1999)) were combined for this map. Data for the United Kingdom for 2021 includes England, Scotland and Northern Ireland. Data sources: 2021 data from the Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR, ©WHO 2021. All rights reserved) and 2021 data from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, ©ECDC 2021). Map production: ©WHO.

Figura 7 Prevalenza di infezioni da *Enterococcus* VRE in Europa (45)

Per quanto riguarda la situazione italiana, secondo i dati forniti dal rapporto AR-ISS del 2022, per *Enterococcus faecium* la percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (gentamicina, streptomina) è diminuita negli ultimi anni (da 79,7% nel 2015 a 67,9% nel 2022) e si mantiene stabile negli ultimi tre anni ad un valore medio di circa 68%, mentre la resistenza all'ampicillina nel 2022 si mantiene alta, pari all'89,3%. Si continua ad osservare un progressivo e preoccupante incremento nella percentuale di resistenza alla vancomicina, che è passata dall'11,1% del 2015 al 30,7% nel 2022.

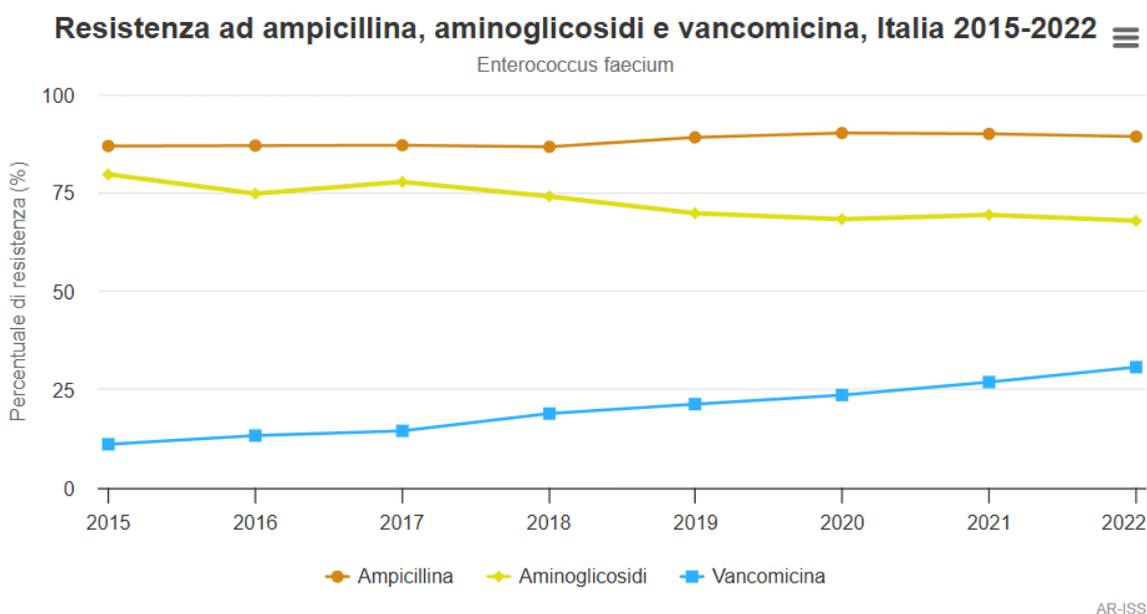


Figura 8 Evoluzione delle prevalenze delle principali resistenze antibiotiche di *Enterococcus faecium* in Italia negli ultimi anni (46)

Per quanto riguarda invece *Enterococcus faecalis*, in Italia, dopo due anni di aumento nel 2020 e 2021, si osserva nel 2022 una diminuzione della percentuale di resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio (gentamicina, streptomina) (38,1%); inoltre, dai dati emerge che la resistenza alla vancomicina si è mantenuta bassa, non oltre il 2% (46)

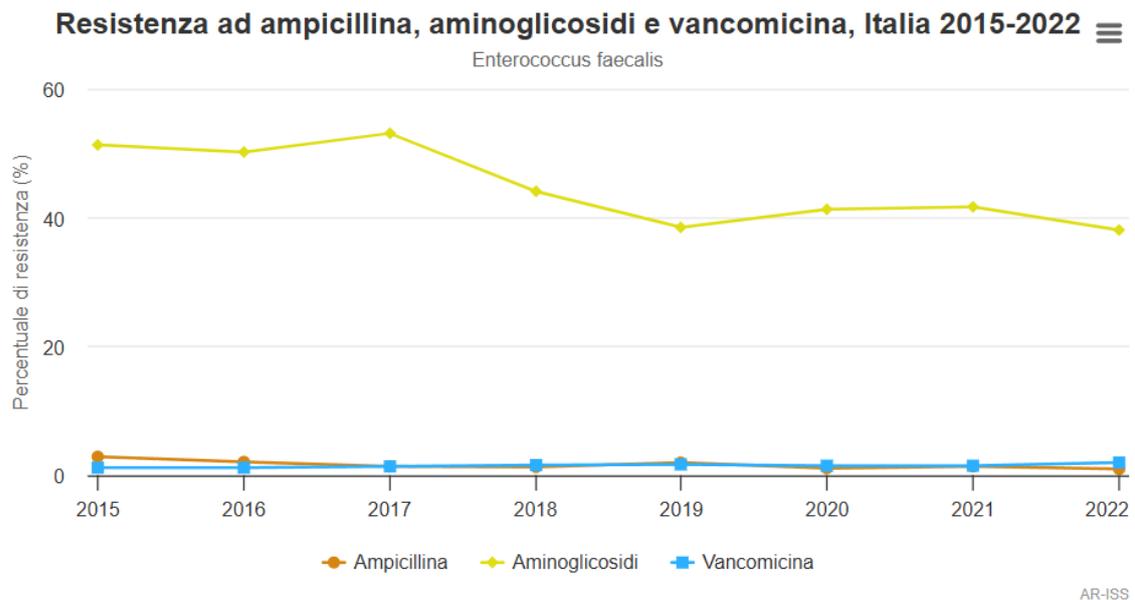


Figura 9 Evoluzione delle prevalenze delle principali resistenze acquisite da *Enterococcus faecalis* in Italia negli ultimi anni (46)

Staphylococcus aureus

Lo *Staphylococcus aureus* è un batterio caratterizzato da molteplici fattori di virulenza e dalla capacità di sviluppare resistenza alla maggior parte degli antibiotici. Questa adattabilità è ulteriormente potenziata dall'emergere continuo di nuovi cloni, conferendo a *S. aureus* lo status di "superbatterio". L'uso clinico della meticillina ha portato all'insorgenza di ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti a questo antibiotico (MRSA). Negli ultimi decenni sono stati identificati nuovi cloni di MRSA, che, a differenza dei ceppi tradizionalmente associati agli ambienti ospedalieri, possono diffondersi anche nella comunità e causare infezioni in individui senza fattori di rischio predisponenti. (47)

Il successo dell'MRSA è attribuibile alla combinazione di un vasto arsenale di fattori di virulenza prodotti da *S. aureus* e alla resistenza ai β lattamici, oltre alla resistenza ad altre classi di antibiotici nella maggior parte dei cloni. Le manifestazioni cliniche dell'MRSA variano dalla colonizzazione asintomatica delle mucose nasali a lievi infezioni cutanee e dei tessuti molli, fino a malattie invasive fulminanti con alta mortalità. Le opzioni terapeutiche per l'MRSA siano limitate, ma sono attualmente in sviluppo numerosi nuovi antimicrobici. (48)

In seguito all'insorgenza dei ceppi MRSA, la principale strategia terapeutica consisteva nell'impiego dei glicopeptidi, in modo particolare la vancomicina. Purtroppo l'abuso anche di questo farmaco ha fatto sì che comparissero ceppi resistenti a questo glicopeptide. Per contrastare questa ulteriore forma di resistenza, da qualche anno, in pratica clinica, sono stati introdotti nuovi antibiotici, come linezolid, daptomicina e, più di recente, la ceftarolina o il ceftobiprole, talvolta combinati con vancomicina e daptomicina, per affrontare le gravi infezioni da MRSA. Tuttavia, anche per questi farmaci, in modo particolare linezolid e daptomicina, si sono sviluppate e si stanno diffondendo ceppi resistenti, riducendo sempre di più le opzioni terapeutiche. (44)

Nello specifico i principali meccanismi di resistenza nello *Staphylococcus aureus* sono:

- Resistenza ai beta-lattamici:
 - Produzione di beta-lattamasi: Enzimi con spettro di substrato ristretto che idrolizzano beta-lattamici.
- Resistenza ai glicopeptidi:
 - Operone VanA:
- Resistenza ai linezolidi:
 - Adenil-N-metiltransferasi Cfr: Modificazione del 23S rRNA del ribosoma batterico che impedisce il legame del linezolid.
- Resistenza a MLS-B (macrolidi, lincosamidi e streptogramine B):
- Resistenza agli aminoglicosidi:
 - Inattivazione degli antibiotici da parte delle transferasi: Enzimi che modificano e inattivano gli aminoglicosidi.
- Resistenza ai fluorochinoloni:
 - Mutazioni nei geni *gyrA* e *gyrB* (topoisomerasi II) e *parC* (*grlA*) e *parE* (topoisomerasi IV) con alterazioni nel sito di legame degli antibiotici.
- Pompa di efflusso: Meccanismo di rimozione attiva degli antibiotici dalla cellula batterica. (49)

Per quanto riguarda la prevalenza delle resistenze, secondo il report sulla sorveglianza della resistenza antimicrobica in Europa del 2023, ventinove paesi europei hanno riportato 81.163 isolati di *Staphylococcus aureus*. Di questi, 78.633 (96,9%) isolati presentavano risultati di test di sensibilità agli antimicrobici (AST) o risultati di test di conferma molecolare

disponibili per determinare la presenza di MRSA. Di questi, poco meno di un quinto (17,2%) degli isolati di *S. aureus* riportati risultavano resistenti ad almeno uno dei gruppi di antimicrobici sotto sorveglianza (meticillina/MRSA, fluorochinoloni e rifampicina). La media ponderata della percentuale di MRSA è stata del 15,8% nel 2021. Questo rappresenta una tendenza di diminuzione significativa per il periodo 2017–2021, passando dal 18,4% al 15,8%, una tendenza che confermata quando l'analisi è stata limitata ai laboratori che hanno riportato dati continuativamente per tutti e cinque gli anni.

Nonostante questo sviluppo positivo, MRSA rimane un patogeno rilevante in Europa, con percentuali ancora elevate in diversi paesi. Lo *S. aureus* è una delle cause più comuni di infezioni del flusso sanguigno, con un alto impatto in termini di morbilità e mortalità, infatti, la diminuzione dell'incidenza non riguarda tutta la popolazione. Ulteriori analisi, stratificate per fascia d'età hanno rilevato per quanto riguarda principalmente i neonati e le persone di età pari o superiore a 55 anni l'incidenza di MRSA è persino in aumento. Per di più, un altro studio ha evidenziato che la diminuzione della percentuale di MRSA tra le infezioni del flusso sanguigno da *S. aureus* era principalmente dovuta all'aumento del numero di infezioni del flusso sanguigno da *S. aureus* sensibile alla meticillina.

AMR pattern ^a	Number of isolates	Percentage of total ^b
Fully susceptible (to included antimicrobial groups)	50 016	82.8
Single resistance (to indicated antimicrobial group)		
Total (any single resistance)	4 887	8.1
Fluoroquinolones	2 860	4.7
MRSA	1 778	2.9
Other antimicrobial groups	249	0.4
Resistance to two antimicrobial groups		
Total (any two-group combinations)	5 220	8.6
MRSA + fluoroquinolones	5 133	8.5
Other resistance combinations	87	0.1
Resistance to three antimicrobial groups		
MRSA + fluoroquinolones + rifampicin	309	0.5

Figura 10 Pattern di AMR di tutti gli *S. aureus* isolati in Europa nell'anno 2021 (solo con dati completi) (45)

Inoltre, nei casi di MRSA è stato di comune riscontro la compresenza di altre resistenze. La combinazione di resistenza più frequente era tra MRSA e resistenza ai fluorochinoloni. Sono, inoltre, state osservate notevoli variazioni tra i paesi per quanto riguarda il MRSA, con percentuali di resistenza generalmente più elevate riportate nell'Europa meridionale e orientale rispetto all'Europa settentrionale. (45)

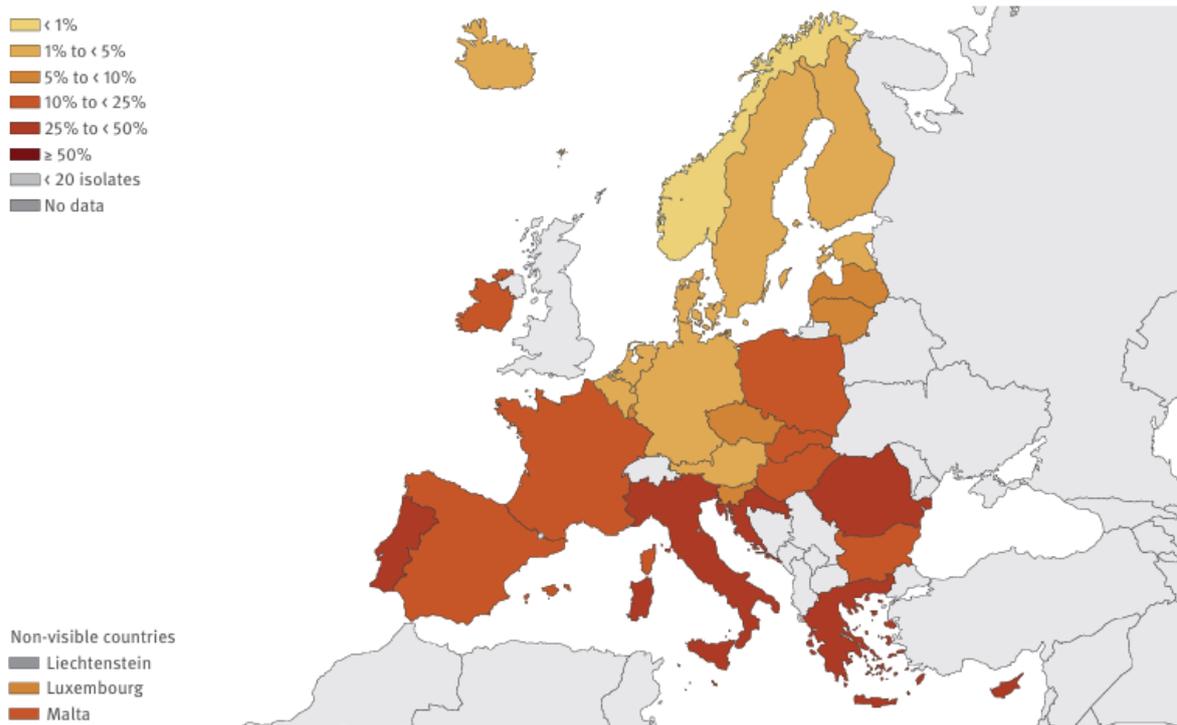


Figura 11 Prevalenza di MRSA in Europa nel 2021

Anche in Italia, secondo quanto dichiarato dalla sorveglianza nazionale sull'antibiotico-resistenza, dopo una significativa diminuzione della percentuale di MRSA nel 2021 (30,5% rispetto a una media di circa il 34% nel periodo 2015-2020), nel 2022 la percentuale di MRSA è stata pari al 29,9%, mantenendosi stabile rispetto al 2021. (45)

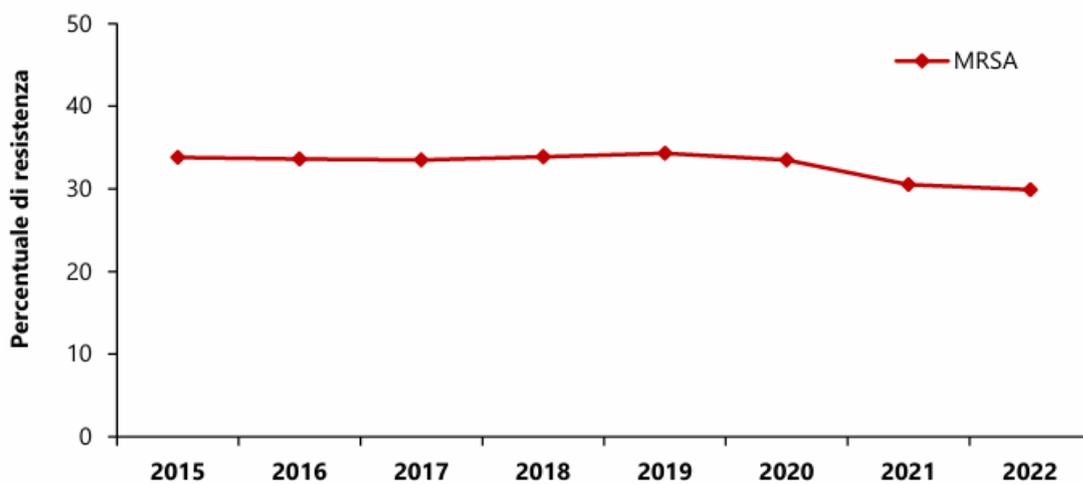


Figura 12 Evoluzione della prevalenza di MRSA in Italia negli ultimi anni

Staphylococchi Coagulasi-Negativi

Gli stafilococchi coagulasi-negativi (*CoNS*) sono batteri commensali della pelle di cui le specie più comuni e patogene risultano essere: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. capitis* e *S. lugdunensis*. Oltre al loro ruolo nel mantenimento dell'omeostasi cutanea, però, questi sono emersi come importantissimi microrganismi patogeni in contesti nosocomiali. I *CoNS* hanno infatti mostrato avere diversi meccanismi di virulenza, che negli ultimi anni sono stati identificati ed analizzati da numerosi studi. (50)

Tra questi, nello specifico *S. epidermidis* e *S. haemolyticus* sono prevalentemente associati a infezioni correlate a corpi estranei e a infezioni nei neonati pretermine, *S. saprophyticus* è noto per essere associato a uretrite acuta, mentre *S. lugdunensis* ha la capacità, similmente a *S. aureus*, di causare endocardite infettiva. Questa variazione in termini di patogenicità si riflette nei fattori di virulenza specifici per specie e ceppo e nello sviluppo di diverse strategie di difesa da parte dell'ospite. Nonostante sia evidente che i *CoNS* possiedano meno proprietà di virulenza rispetto a *S. aureus* e si presentino con uno spettro di malattie differente, è importante notare come, in questo contesto, la suscettibilità dell'ospite risulti essere un fattore di cruciale importanza. (51)

Rispetto alla trasmissione di MRSA, si conosce molto meno riguardo all'epidemiologia dei *CoNS* nelle strutture sanitarie e al loro potenziale di causare focolai. La prevalenza degli isolati di *CoNS* con multiresistenza agli antibiotici e agli antisettici è però molto alta, così come capacità di questi batteri di produrre biofilm, ad indicare chiaramente come i processi di selezione siano stati facilitati dalla medicina moderna, principalmente attraverso l'uso eccessivo di antibiotici e l'inserimento di dispositivi a corpo estraneo. Inoltre, il numero di casi non riconosciuti di trasmissione di lignaggi clonali di *CoNS* potrebbe essere in realtà più elevato, poiché i focolai di questi microrganismi spesso rimangono non identificati. (51)

Per quanto riguarda lo sviluppo di resistenze, i *CoNS* hanno profili piuttosto variegati e complessi. Semplificando però, possiamo dire che soprattutto *S. epidermidis* e *S. haemolyticus*, riportano dagli anni '80 alte percentuali di isolati meticillino-resistenti per entrambe le specie e che, da allora, la percentuale di MR-*CoNS* è aumentata costantemente. A differenza di questi invece, gli altri *CoNS* clinicamente importanti mostrano generalmente una minore resistenza alle penicilline. La resistenza a glicopeptidi, lipopeptidi e lipoglicopeptidi nei *CoNS* è stata documentata, anche se il meccanismo esatto di resistenza ai non è ancora chiaro. Si può ipotizzare, grazie ai profili di suscettibilità eterogenei, inclusa

una ridotta suscettibilità alla teicoplanina, che ci sia una predisposizione generale ad una resistenza intrinseca a questa classe di antibiotici. Per ciò che concerne infine gli ossazolidinoni, fino ad ora sono stati scoperti tre meccanismi che provocano resistenza a questa categoria di farmaci negli stafilococchi:

1. Accumulo di mutazioni puntiformi nel sito di legame all'rRNA del linezolid
 2. Mutazioni, nei geni rplC e rplD, che codificano per le proteine del centro di traslocazione peptidica del ribosoma.
 3. Acquisizione del gene della metiltransferasi ribosomiale trasmessa dal plasmide CFR.
- (51)

Streptococcus pneumoniae

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un batterio commensale che colonizza normalmente la cavità rinofaringea umana. Una volta disseminato, può causare diverse patologie, dalle infezioni non invasive come l'otite media acuta e la sinusite, alle infezioni invasive a maggiore mortalità, come meningite e setticemia. Dall'identificazione del primo ceppo di *S. pneumoniae* con ridotta suscettibilità alla penicillina negli anni '60, la resistenza agli antibiotici tra *S. pneumoniae* è andata aumentando in modo preoccupante e i meccanismi di resistenza hanno iniziato ad evolversi. Sia i meccanismi intrinseci che quelli acquisiti (mutazioni, acquisizione di nuovi elementi genetici mobili e, talvolta, duplicazione e sovraespressione genica) stanno influenzando la suscettibilità a una vasta gamma di antibiotici. In molti paesi la sorveglianza ha evidenziato un preoccupante aumento della forza e della prevalenza della resistenza agli antibiotici nel corso degli anni, in particolare nell'ultimo decennio. (52)

È stato osservato un costante declino della suscettibilità di *Streptococcus pneumoniae* ai beta-lattamici comunemente utilizzati. L'espressione della resistenza alla penicillina avviene a seguito di modificazioni strutturali genetiche nelle PBP.

Tra il 20% e il 40% degli isolati di *S. pneumoniae* sono resistenti ai macrolidi, con meccanismi che includono l'alterazione del sito bersaglio ribosomiale, la modifica del trasporto dell'antibiotico e la modifica dell'antibiotico stesso.

Circa il 22% degli isolati di *S. pneumoniae* è resistente alla clindamicina, che coinvolge meccanismi di resistenza simili a quelli dei macrolidi, in particolare l'alterazione del sito bersaglio.

La prevalenza della resistenza ai fluorochinoloni è bassa, ma in aumento, con la resistenza di *S. pneumoniae* che si manifesta attraverso mutazioni accumulate nel genoma batterico, aumento dell'efflusso o acquisizione di geni codificati da plasmidi.

Per quanto riguarda la resistenza alle tetracicline, anche questa è aumentata, con il meccanismo principale mediato da due geni che conferiscono protezione ribosomiale.

Infine, la prevalenza della resistenza a trimetoprim-sulfametossazolo è di circa il 35%. Analogamente ai fluorochinoloni, la resistenza a TMP-SMX è dovuta a mutazioni nel genoma batterico. (53)

Un dato in controtendenza rispetto a questi ultimi è quello che arriva dagli Stati Uniti in cui l'introduzione del vaccino pneumococcico coniugato a sette valenze (PCV7) negli anni 2000 e la riduzione dell'uso di antimicrobici sono stati associati a una significativa diminuzione dell'incidenza delle infezioni pneumococciche invasive e dei tassi di resistenza agli antibiotici. (54)

Per quanto riguarda la prevalenza a livello europeo, più di un quinto (24,2%) degli isolati di *S. pneumoniae* riportati dai paesi dell'UE/EEA per il 2021 erano resistenti ad almeno uno dei gruppi antimicrobici sotto sorveglianza (penicilline, cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e macrolidi). Nel 2021, la percentuale media ponderata per la popolazione era del 16,3% per la resistenza non wild-type alla penicillina e del 18,3% per la resistenza ai macrolidi.

Tra il 2017 e il 2021, la tendenza della percentuale *S. pneumoniae* con profilo di resistenza non wild-type alla penicillina è aumentata significativamente, con percentuali che sono passate dal 14,0% al 16,3% e questa tendenza è rimasta significativa anche quando l'analisi è stata limitata ai soli laboratori che hanno riportato dati continuamente per tutti e cinque gli anni. Inoltre, sebbene non sia stato osservato un aumento significativo della tendenza per la resistenza ai macrolidi, nel 2021, in Europa, si è registrato un aumento relativamente grande

della percentuale di AMR (1,5%) rispetto ai cambiamenti annuali per lo stesso territorio della percentuale di AMR durante il periodo 2017-2020.

Infine, per quanto riguarda la distribuzione geografica delle resistenze, sono state osservate grandi differenze nella percentuale di *S. pneumoniae* non sensibili alla penicillina nel continente. Due (5%) dei 43 paesi che hanno riportato dati su questo microrganismo nel 2021 presentavano infatti percentuali inferiori al 5% (Estonia e Lettonia), mentre in cinque (12%) paesi (Bielorussia, Francia, Romania, Serbia e Turchia) sono state riscontrate percentuali addirittura pari o superiori al 25%. (45)

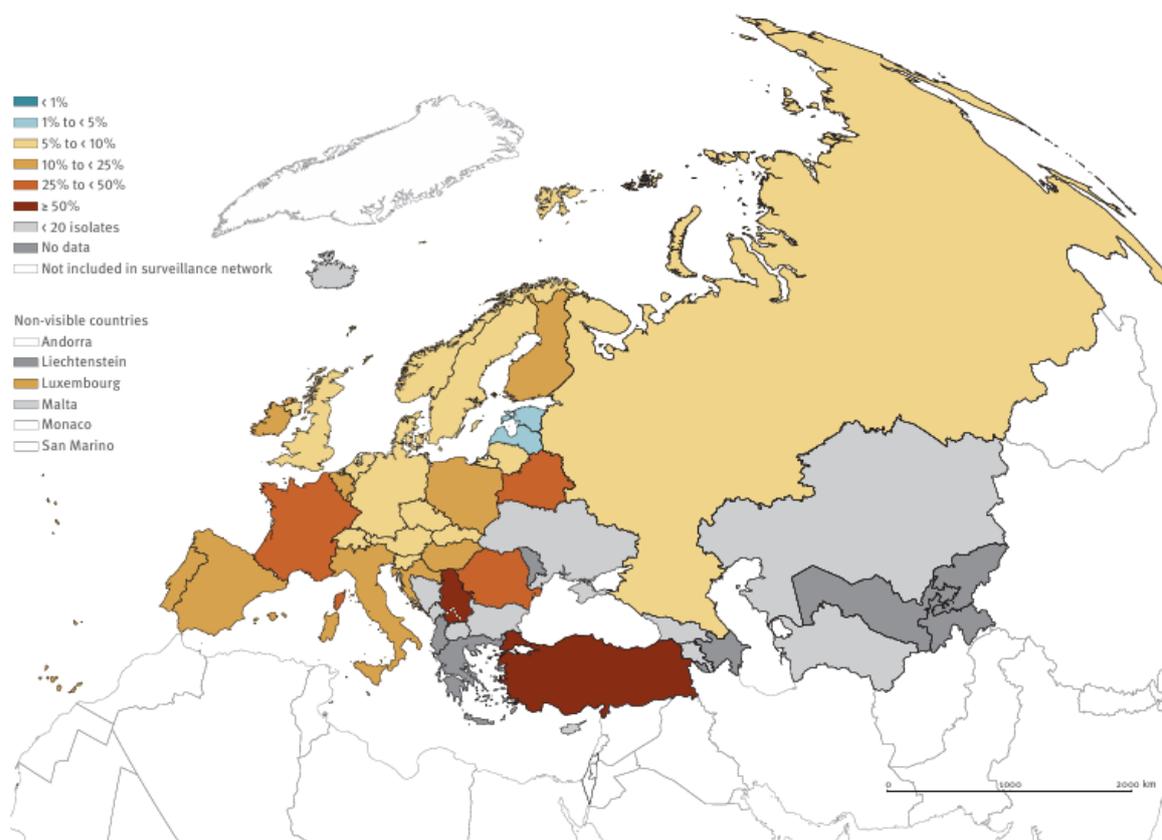


Figura 13 Prevalenza di *Streptococcus pneumoniae* non wild-type per la penicillina in Europa (45)

Per quanto riguarda i dati italiani, secondo quanto dichiarato dalla sorveglianza nazionale sull'antibiotico-resistenza, in seguito all'introduzione di un programma di vaccinazione con vaccini glicoconiugati polivalenti sia per bambini che per adulti ad alto rischio, si è assistito alla riduzione della prevalenza di sierotipi vaccinali di *S. pneumoniae* resistenti agli antibiotici. Dal 2015 al 2022, in Italia è stato osservato un andamento sostanzialmente stabile nella percentuale di isolati di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina e all'eritromicina, con

valori nel 2022 pari al 12,8% per la penicillina e al 24,9% per l'eritromicina. Durante il biennio 2020-2021, a causa delle misure di contenimento adottate per la diffusione di SARS-CoV-2, si è registrata una riduzione del 50% circa nel numero di isolati di pneumococco segnalati rispetto al 2019. Tuttavia, nel 2022 il numero di isolati è tornato ai livelli pre-pandemia. (46)

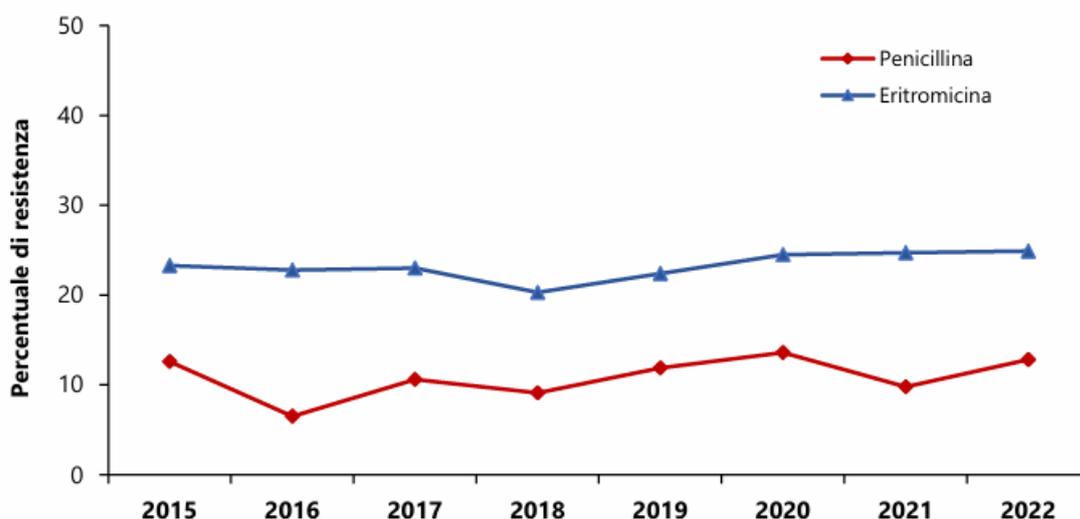


Figura 14 Evoluzione delle prevalenze delle principali resistenze a *Streptococcus pneumoniae* in Italia negli ultimi anni (41)

Streptococchi viridanti

Gli streptococchi viridanti rappresentano un insieme eterogeneo di microrganismi che colonizzano in modo commensale l'orofaringe e il tratto intestinale umano e che possono provocare infezioni severe quando penetrano in siti sterili dell'organismo, soprattutto in individui con condizioni predisponenti. La classificazione e la distinzione tra le specie di streptococchi viridanti sono state storicamente complicate a causa delle variazioni fenotipiche riscontrabili anche tra ceppi appartenenti alla medesima specie. (55)

Il rilievo clinico che posseggono queste specie è dimostrato dal fatto che gran parte di tutte le endocarditi batteriche nell'uomo è causato dagli streptococchi viridanti e tra le batteriemie causate dagli streptococchi, quelli viridanti sono stati identificati come responsabili nuovamente in un numero Considerevole di casi. Nonostante la frequenza con cui questi ceppi causano infezioni sistemiche nell'uomo, però, non sono ancora disponibili schemi di

differenziazione soddisfacenti. Non c'è accordo su quante effettivamente siano le specie di viridanti e gli schemi raccomandati per la differenziazione delle specie accettate spesso non risultano essere pratici. Nonostante le difficoltà di classificazione, possiamo affermare che questi batteri presentano alcune caratteristiche in comune, in modo particolare quelle di essere stati generalmente sensibili alla penicillina nei primi anni dalla scoperta e che i pazienti con infezioni sistemiche causate da questi microrganismi potessero essere appunto curati con penicillina piuttosto che con la terapia antibiotica combinata utilizzata per le infezioni da streptococchi. Pertanto, grazie a queste caratteristiche comuni note, i pazienti potevano essere trattati in modo efficace indipendentemente dal fatto che lo streptococco che causava l'infezione fosse stato specificamente identificato. (56)

Ormai la situazione è molto differente con anche questi microrganismi che hanno acquisito resistenza a molte classi di antibiotici, comprese ovviamente le penicilline. Vediamo infatti, in uno studio recente su campioni prelevati da placche dentali, che spesso sono all'origine delle endocarditi infettive, come su 635 isolati siano stati rilevati tassi molto alti di resistenza all'ampicillina e alla tetraciclina. Nel dettaglio in questo studio, su 635 isolati, il 9,1% era resistente all'eritromicina e il 20,6% alla tetraciclina, con le specie più resistenti che sono risultate essere lo *S. sanguinis* e lo *S. salivarius*. Tutti gli isolati erano però sensibili alla vancomicina e la resistenza all'amoxicillina è stata osservata solo nello 0,2% dei casi, mostrando come per questi batteri la percentuale di sensibilità sia spesso migliore che per *S. pneumoniae*. (57)

Corynebacterium

Il genere *Corynebacterium* comprende batteri Gram-positivi, aerobi e anaerobi, non-acidi, pleomorfi. Fino ad oggi, sono state studiate 130 diverse specie appartenenti a questo genere, che sono ubiquitarie in natura e possono essere trovate dal suolo alla pelle dei mammiferi. Il più famoso batterio appartenente a questo genere è il *Corynebacterium diphtheriae*, agente eziologico della difterite che presenta, in base ai ceppi, proprietà variabili di colonizzazione, dovute proprio all'elevata diversità genetica che caratterizza questa specie. Quella della difterite era tempo addietro una delle patologie più letali tra i bambini piccoli, ma è stata in gran parte controllata grazie all'uso diffuso del vaccino contenente il tossoide difterico. Tuttavia, nonostante ciò, ogni anno vengono ancora segnalati migliaia di casi di difterite e

tuttora grandi epidemie possono verificarsi rapidamente in seguito al collasso dei sistemi sanitari pubblici. Nei paesi con una copertura vaccinale elevata, i casi di difterite spesso sono associati a viaggi e migrazioni da regioni endemiche e poiché il vaccino contro la difterite utilizza una forma inattivata della tossina difterica, non si ritiene che prevenga la colonizzazione asintomatica e la trasmissione silente dell'agente patogeno, il quale continua a circolare ed è soggetto a un'intensa sorveglianza epidemiologica. Per quanto riguarda le resistenze di *C. diphtheriae*, in uno studio retrospettivo con arruolamento di 247 campioni, i tassi di resistenza sono stati del 17,2%, 2,5% e 2,5% rispettivamente per penicillina, amoxicillina ed eritromicina ed erano, inoltre, parzialmente resistenti alla tetraciclina (18%) e alla sulfamidica (35%). Per di più, circa la metà dei ceppi (121 su 247) presentava un fenotipo completamente suscettibile, mentre 18 isolati (7,3%) erano multiresistenti. (58)

Oltre al *C. diphtheriae* in questo genere di batteri abbiamo i difteroidi, che sono normalmente presenti come residenti nel microbiota della mucosa nasofaringea umana e, a differenza del *cugino* più celebre, hanno varia patogenicità e capacità di colorarsi uniformemente. In passato, la presenza di queste specie nei campioni clinici era comunemente interpretata come contaminazione, tuttavia, recentemente, è emerso che essi possono giocare un ruolo significativo nell'eziologia di diverse malattie infettive sia in individui immunocompetenti che immunocompromessi. Infatti, in contesti specifici, i batteri corineformi possono causare infezioni nosocomiali. Ad esempio, in uno studio condotto su 762 isolati su materiali ospedalieri, è emerso che l'82% era costituito da semplici contaminanti, mentre ben il 18% aveva causato infezioni cliniche vere. La maggior parte dei difteroidi clinicamente significativi è stata isolata da ferite, campioni di sangue, urina, liquido cerebrospinale e colture oftalmologiche. Inoltre, la presenza di geni multiresistenti in molti, sebbene non tutti, i difteroidi rappresenta una seria preoccupazione tra i ricercatori e richiede un'azione immediata. In particolare, gli isolati di difteroidi hanno mostrato un elevato grado di resistenza ad antibiotici come l'ampicillina, la ciprofloxacina, la gentamicina, l'eritromicina, la penicillina e la tetraciclina. (59)

4. ANTIBIOTICI ATTIVI SUI GRAM POSITIVI RESISTENTI

Ceftarolina

La ceftarolina, (il cui profarmaco è ceftoralina fosfamil) è una cefalosporina di quinta generazione, ad ampio spettro, approvata nel 2010 negli Stati Uniti per il trattamento delle infezioni batteriche acute. La ceftarolina presenta una potente attività in vitro contro batteri Gram-positivi, tra cui *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e *Streptococcus pneumoniae*, oltre ai comuni batteri Gram-negativi. La sua elevata affinità per le proteine leganti la penicillina (PBP) è responsabile dell'efficacia osservata contro questi patogeni clinicamente rilevanti. Questo antimicrobico presenta un profilo farmacocinetico lineare, proporzionale alla dose, analogo a quello delle altre cefalosporine escrete per via renale. (60)

La ceftarolina è stata approvata dall'EMA e dall'FDA per il trattamento di adulti e bambini affetti da polmonite batterica acquisita in comunità (CABP) e infezioni batteriche acute della pelle e delle strutture cutanee (ABSSSI). Tuttavia, grazie al suo ampio spettro di attività e al suo favorevole profilo di sicurezza e tollerabilità, la ceftarolina è spesso utilizzata off-label per altre infezioni batteriche che richiedono un trattamento efficace contro batteri multi-resistenti. Le indicazioni off-label più comuni per questo antibiotico includono batteriemia, endocardite, infezioni osteoarticolari, polmonite nosocomiale e meningite. Solitamente i motivi per cui si ricorre all'utilizzo off-label di ceftarolina sono rappresentati da infezioni persistenti o ricorrenti dopo il trattamento standard, nonché dalla resistenza alla vancomicina e alla daptomicina. (61)

Purtroppo, questo farmaco è già andato incontro all'insorgenza di resistenze, in modo particolare per quanto riguarda *Staphylococcus aureus* MRSA che si mostra resistente nella maggior parte dei casi, a differenza dello *S. aureus* meticillino-sensibile, che si dimostra sempre sensibile anche alla ceftarolina. Otto sostituzioni di amminoacidi nella proteina legante la penicillina 2a (PBP2a), di cui quattro nel dominio legante la penicillina (PBD) e quattro nel dominio non legante la penicillina (nPBD), sono state associate alla resistenza alla ceftarolina. (62) Ciononostante, è stato dimostrato che ceftarolina, in associazione con vancomicina, può essere un valido trattamento di salvataggio per gli *S. aureus* MRSA, anche in caso di batteriemia persistente in pazienti complessi. (63)

Ceftobiprole

Ceftobiprole è una cefalosporina di quinta generazione con un ampio spettro di attività antimicrobica, inclusa l'efficacia contro lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). È stata approvata per il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) e della polmonite acquisita in ambiente ospedaliero (HAP), esclusa la polmonite associata alla ventilazione assistita, in vari paesi europei ed extraeuropei. Ceftobiprole presenta tre caratteristiche principali che lo rendono un'opzione interessante per il trattamento empirico e mirato della CAP e della HAP:

- il suo ampio spettro di attività antimicrobica;
- la sua efficacia contro *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA);
- il suo favorevole profilo di sicurezza.

Per queste indicazioni, ceftobiprole dovrebbe essere utilizzato in modo oculato, in scenari dove i suoi vantaggi intrinseci possono essere ottimizzati. (64)

Per quanto concerne i trattamenti off-label, appunto, Ceftobiprole è stato dimostrato essere efficace per il trattamento della batteriemia complicata da *Staphylococcus aureus*, incluso MRSA. Essa, infatti, non si è dimostrata inferiore alla daptomicina nel trattamento di queste infezioni. (65)

La resistenza agli antibiotici può interessare anche il ceftobiprole, sebbene complessivamente questo fenomeno non sia frequente. Tuttavia quella delle resistenze rappresenta una crescente preoccupazione in alcuni contesti clinici e non fa eccezione questa molecola poiché se ne fosse compromessa l'efficacia si ridurrebbero le opzioni terapeutiche disponibili. (66)

Linezolid

Linezolid può essere considerato il primo membro della classe degli antibiotici oxazolidinoni. È un composto che inibisce la sintesi proteica batterica legandosi all'rRNA, impedendo la formazione del complesso di iniziazione durante la sintesi proteica. Linezolid è stato approvato per il trattamento di infezioni causate da *E. faecium* resistente alla vancomicina, polmonite nosocomiale causata da *S. aureus*, infezioni complicate della pelle

e delle strutture cutanee (SSSI), SSSI non complicate causate da *S. aureus* o *S. pyogenes* sensibili alla meticillina, e polmonite di comunità causata da *S. pneumoniae*. Le mutazioni identificate come meccanismo di resistenza a linezolid sono:

- mutazione nell'rRNA 23S
- mutazioni in regioni specifiche delle proteine ribosomiali uL3 e uL4 (67)

Il linezolid, purtroppo, oltre al problema delle resistenze, favorisce l'insorgenza di una vasta gamma di eventi avversi, come nausea, diarrea, vomito, ma anche neuropatia periferica ed ottica, sindrome serotoninergica, neutropenia, fino ad arrivare a fenomeni più rari quali nefrotossicità e paralisi di Bell. La tossicità del linezolid è principalmente correlata alla durata prolungata del trattamento e alla presenza di fattori predisponenti, il che deve portare a cautela nell'uso del farmaco e alla sua sospensione nel momento in cui dovessero insorgere eventi avversi più gravi. (68)

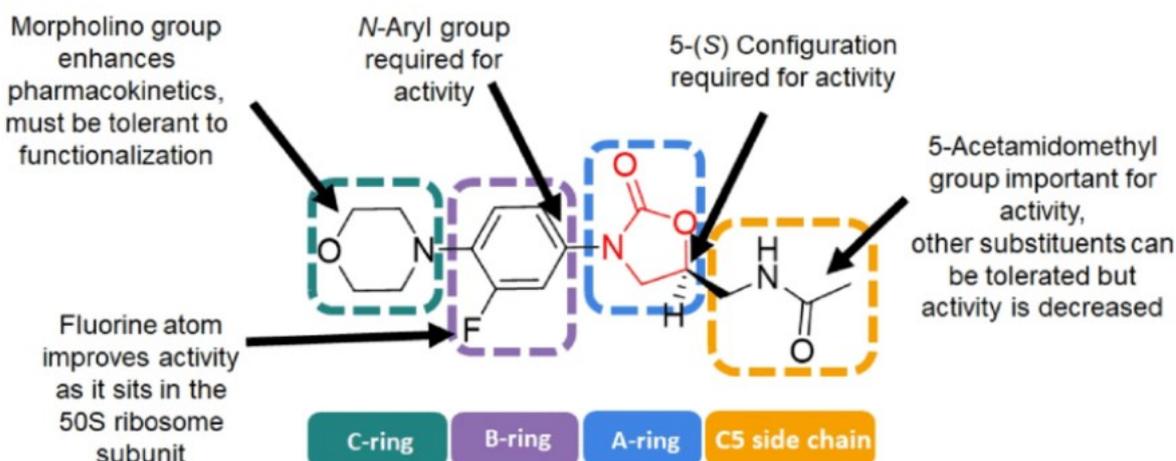


Figura 15 Struttura chimica del linezolid (69)

Tedizolid

Tedizolid (commercializzato come profarmaco tedizolid fosfato) è il secondo antibiotico oxazolidinone entrato in commercio, nel 2014, ed il primo della classe che viene somministrato una volta al giorno. Tedizolid ha attività contro un'ampia gamma di patogeni gram-positivi, tra cui MRSA e VRE, ed è stato approvato per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea. Tedizolid sembra differenziarsi da linezolid per quanto riguarda l'incidenza di effetti collaterali gastrointestinali ed ematologici ed, inoltre, non presenta interazioni farmacologiche con gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). (70)

Tedizolid ha dimostrato una potenza significativamente migliorata anche contro i ceppi resistenti al linezolid. Le distinzioni strutturali tra tedizolid e linezolid permettono una ridotta vulnerabilità di tedizolid ai meccanismi di resistenza agli oxazolidinoni; infatti, le MIC di tedizolid sono rimaste sostanzialmente invariate negli organismi che possiedono il gene di resistenza cfr, un meccanismo di resistenza al linezolid trasferibile orizzontalmente. (71)

Daptomicina

La daptomicina è un antibiotico lipopeptidico ciclico impiegato per il trattamento di infezioni causate da batteri Gram positivi, comprese infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli, endocardite infettiva destra, batteriemia, meningite, sepsi e infezioni del tratto urinario. La daptomicina agisce interferendo con diversi aspetti della funzionalità della membrana cellulare batterica e inibendo la sintesi di proteine, DNA e RNA. (72) Il meccanismo d'azione della daptomicina sembra causare la depolarizzazione della membrana batterica attraverso la fuoriuscita di ioni. La daptomicina forma un complesso specifico con ioni calcio e molecole di fosfatidilglicerolo presenti nella membrana, a uno specifico rapporto stechiometrico: Dap₂Ca₃PG₂. Questo complesso destabilizza la membrana cellulare, portando alla perdita del potenziale di membrana e all'interruzione delle funzioni vitali della cellula. (73)

Nonostante la resistenza a questo farmaco nei batteri Gram-positivi sia un evento raro, vi è un aumento delle segnalazioni di resistenza in *S. aureus*, *E. faecium* ed *E. faecalis*. Questa resistenza si manifesta principalmente in contesti di trattamenti prolungati e infezioni con elevate cariche batteriche, ma può emergere anche in assenza di una precedente esposizione alla daptomicina. (72) Per quanto concerne la resistenza sviluppata da *S. aureus* MRSA, sono stati suggeriti diversi meccanismi per spiegarla, principalmente legati a modifiche nella composizione, nella carica e nella fluidità della parete cellulare. Le mutazioni nel gene *mprF*, che aumentano la produzione di lisil-fosfatidilglicerolo, insieme a mutazioni nei geni *rpoB* e *rpoC*, che codificano per subunità della RNA polimerasi batterica, sono tra i meccanismi associati alla resistenza a questa molecola. Inoltre, sono state identificate diverse mutazioni in altri geni come *walkK*, *cls*, *ggrA*, che potrebbero giocare un ruolo significativo in questo fenomeno. (74)

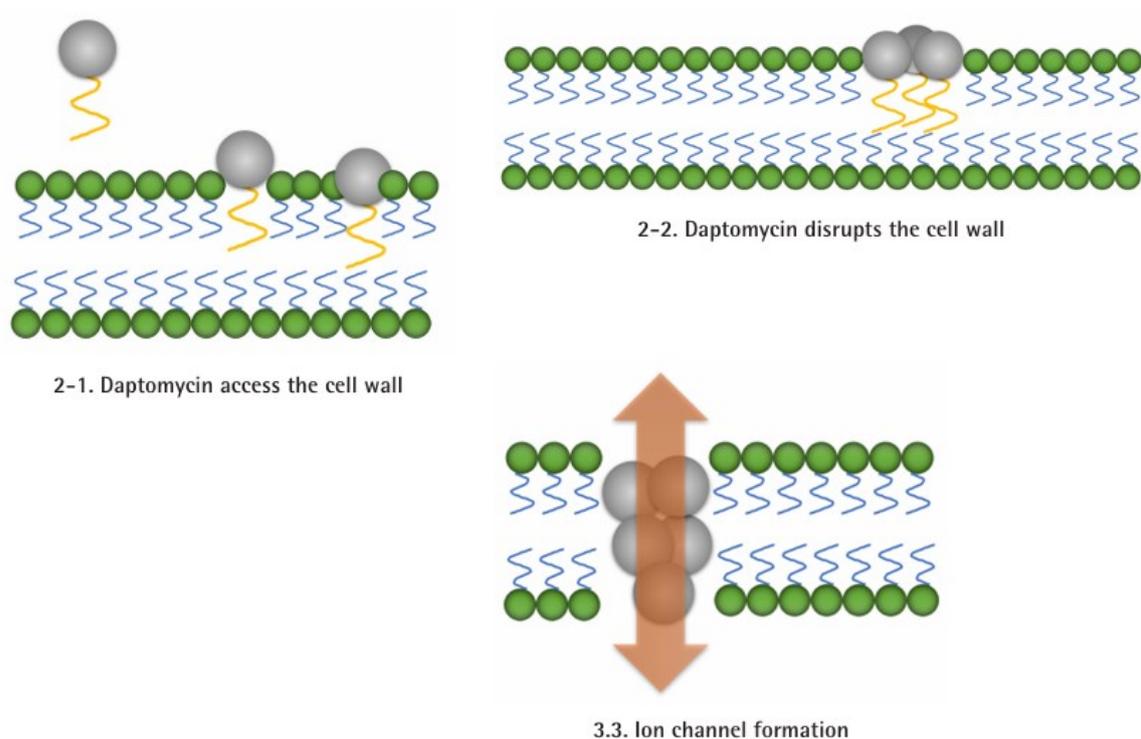


Figura 16 Meccanismo d'azione della daptomicina (74)

Dalbavancina

La dalbavancina è un lipoglicopeptide sintetico che esercita la sua attività antimicrobica attraverso due modalità d'azione distinte:

- inibizione della sintesi della parete cellulare
- inibizione del meccanismo di ancoraggio.

Rispetto agli antibiotici glicopeptidici precedenti, la dalbavancina mostra una maggiore potenza antibatterica contro i patogeni Gram positivi e possiede un'emivita prolungata di circa una settimana, con una durata maggiore nei tessuti come, ad esempio, pelle e ossa rispetto al plasma favorendo così lo sviluppo di regimi di dosaggio a dose singola. (75)

La dalbavancina è autorizzata per il trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e delle strutture cutanee (ABSSSI) causate da batteri Gram positivi inclusi MRSA e VRE. Recentemente, però, numerosi studi hanno esplorato gli usi alternativi della dalbavancina nella pratica clinica, includendo l'osteomielite, le infezioni articolari protesiche (PJI) e

l'endocardite infettiva (IE). Il tasso di successo riportato da questi è risultato estremamente variabile, oscillando tra il 44% e il 100%. Un tasso di successo inferiore è stato osservato per l'osteomielite e le infezioni articolari, mentre per l'endocardite il tasso di successo è stato superiore al 70% in tutti quanti. Tuttavia, non esiste ancora un *CoNSenso* in letteratura riguardo al regime terapeutico ottimale di dalbavancina per questo tipo di infezioni. (76)

Per ciò che concerne la resistenza alla dalbavancina, questa si sta sviluppando in modo graduale e come in tutti i farmaci glicopeptidici, lipopeptidici e glicolipopeptidici coinvolge diversi meccanismi associati a elementi cromosomici e plasmidici che provocano modifiche strutturali nei precursori del peptidoglicano della parete cellulare batterica. (34)

Oritavancina

L'oritavancina è un antibiotico lipoglicopeptidico con un meccanismo d'azione simile agli altri glicopeptidi e che garantisce copertura ad ampio spettro contro i batteri Gram positivi, con concentrazioni minime inibitorie che sono generalmente inferiori rispetto ad altri farmaci della stessa classe. Essa, inoltre, offre anche una efficace azione contro batteri Gram-positivi resistenti ai glicopeptidi. L'oritavancina non richiede aggiustamenti di dose per pazienti lievemente/moderatamente compromessi a livello epatico o renale e la sua emivita molto estesa, che arriva a 245 ore, supporta la somministrazione in dose singola del farmaco nel trattamento di infezioni cutanee acute della pelle e delle strutture (ABSSSI). Gli effetti collaterali più comuni dell'oritavancina che sono emersi durante gli studi sono stati di natura gastrointestinale. (77)

Oritavancina sta, inoltre, mostrando delle indicazioni promettenti anche nel trattamento off-label, soprattutto per quanto riguarda il trattamento delle infezioni ossee e articolari. Meno promettente invece la prospettiva di utilizzo nelle infezioni del sistema nervoso centrale, visto l'esito negativo del trattamento nella meningite. (78)

Lo sviluppo di resistenze ha, anche in questo caso, seguito il percorso degli altri lipoglicopeptidi, glicopeptidi o lipopeptidici come la dalbavancina, ossia l'insorgenza di modifiche strutturali nei precursori del peptidoglicano, legate a modifiche cromosomali o a plasmidi. (34)

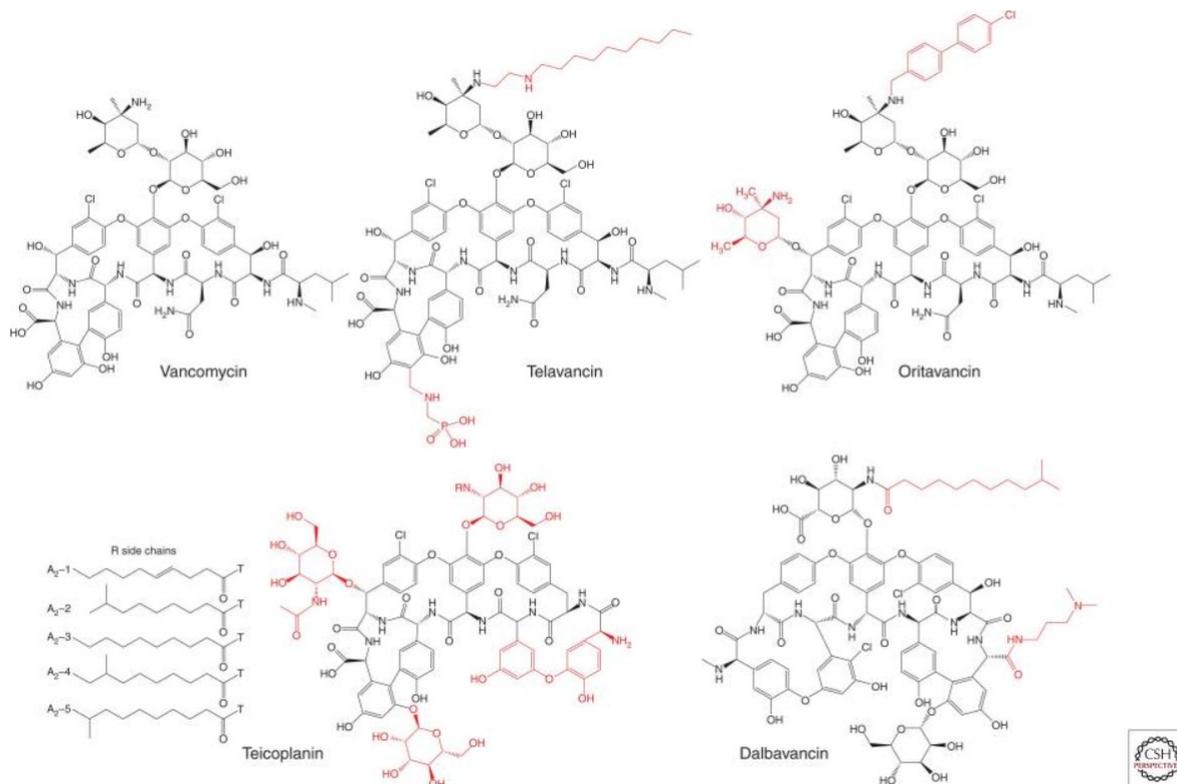


Figura 17 Struttura dei principali farmaci glicopeptidici (79)

Delafloxacin

La delafloxacin è un antibiotico fluorochinolone anionico approvato per il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) e delle infezioni batteriche acute della pelle e delle strutture cutanee negli adulti che ha dimostrato in vitro un'attività antimicrobica contro una vasta gamma di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi, inclusi ceppi multiresistenti. Gli eventi avversi classicamente associati ai fluorochinoloni si verificano più raramente con la delafloxacin, con scarsa incidenza di prolungamento dell'intervallo QT o fototossicità. Quindi la delafloxacin, essendo un trattamento efficace e generalmente ben tollerato, amplia il numero di opzioni terapeutiche disponibili per la polmonite acquisita in comunità (CAP) e comorbidità come asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). (80).

L'uso off-label della delafloxacin è comune, data la nota versatilità dei fluorochinoloni. In particolare, si è visto, nonostante i dati clinici in letteratura siano molto scarsi, che questo

farmaco risulta molto efficace anche per le infezioni protesiche, anche quando sostenute da *S. epidermidis* multiresistente, palesando raramente eventi avversi. (81)

Nonostante la recente introduzione in clinica, si sono già sviluppati meccanismi di resistenza contro questo antibiotico. Prendendo in Considerazione i batteri Gram positivi, infatti, tassi di resistenza elevati si stanno manifestando nei ceppi MRSA, con i principali meccanismi di resistenza che sono rappresentati da una mutazione nella stessa posizione (E84K e E84V) della topoisomerasi IV (ParC) e, meno frequentemente ma con una grande capacità di inibizione dell'attività batterica, la presenza di un gene per una pompa di efflusso codificato da plasmidi (qacC). Sono quindi proprio le mutazioni in posizione 84 di ParC e l'acquisizione di una pompa di efflusso QacC i fattori chiave per lo sviluppo della resistenza alla delafloxacin in *S. aureus*. (82)

Tigeciclina

La tigeciclina è una tetraciclina con un'ampia ed estesa attività antibiotica, attribuibile alla struttura di base della minociclina, con l'aggiunta di una catena laterale N-alchil-glicilamido al carbonio C9 dell'anello tetraciclinico "D". A causa del limitato assorbimento intestinale, la somministrazione della tigeciclina avviene per via endovenosa, da dove, una volta in circolo, raggiunge concentrazioni terapeutiche nei fluidi corporei e nei tessuti, inclusi polmoni, pelle, fegato, cuore, ossa e reni. I dati sperimentali suggeriscono che la tigeciclina mostra un'attività battericida tempo-dipendente, sia contro i patogeni Gram-positivi che contro i Gram-negativi. Il principale meccanismo d'azione della tigeciclina è simile a quello delle altre tetracicline, in quanto inibisce la traduzione proteica batterica mediante il legame reversibile sulla subunità 30S dei ribosomi batterici. Il legame della tigeciclina impedisce l'incorporazione di residui amminoacidici nell'allungamento delle catene peptidiche, causando così l'interruzione della formazione di peptidi e della crescita batterica. Questa molecola è stata sviluppata per superare i principali meccanismi molecolari di resistenza alle tetracicline, come l'acquisizione della pompa di efflusso specifica per la tetraciclina tet(A) e la protezione ribosomiale tet(M).

Attualmente, grazie alla sua efficacia, la tigeciclina rappresenta un'opzione di trattamento di ultima linea contro gli MDR, in particolare le Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi.

Questo farmaco ha, infatti, dimostrato una buona attività contro MRSA, contro gli enterococchi VRE, le Enterobacteriaceae produttrici di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e lo *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina, oltre che per *Haemophilus influenzae* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Negli ultimi decenni, purtroppo, l'emergere della resistenza alla tigeciclina è stato segnalato in tutto il mondo, sebbene i dati riguardanti le basi molecolari di questa resistenza siano ancora relativamente scarsi. Infatti, come dimostrato in vitro, le proteine Tet, (Tet(X), Tet(A), Tet(K) e Tet(M)) possono acquisire mutazioni, probabilmente attraverso il trasferimento orizzontale di elementi genetici mobili contenenti diversi geni di resistenza, che portano a una ridotta suscettibilità alla tigeciclina. Inoltre, varianti del gene tet(X), una monoossigenasi flavina-dipendente originata da *Bacteroides* spp., che conferiscono resistenza mobile alla tigeciclina, stanno emergendo come meccanismi di resistenza sia nell'uomo che negli animali. (83)

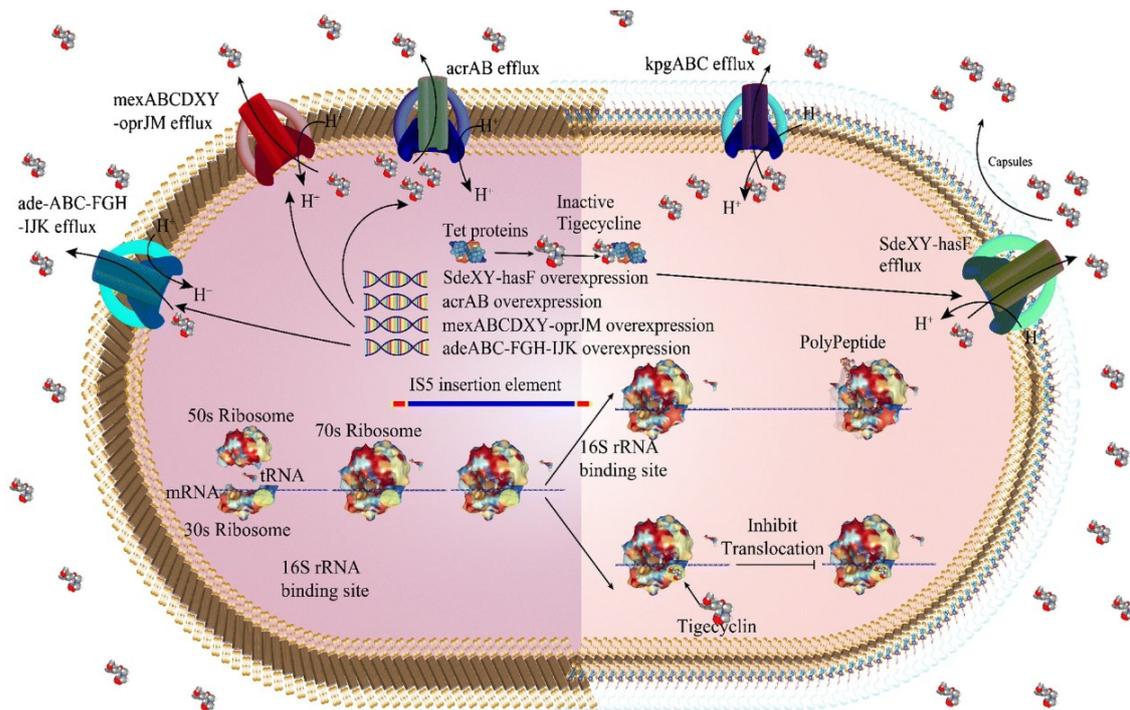


Figura 18 Meccanismi di resistenza alla tigeciclina (83)

5. SCOPO DELLA TESI

L'endpoint principale di questo studio è di descrivere i dati epidemiologici-microbiologici dei batteri Gram-positivi presso l'ULSS3 "Serenissima", nel periodo che va dal 1° gennaio 2022 al 31 dicembre 2023.

Gli endpoint secondari erano:

- descrivere l'incidenza delle varie resistenze microbiologiche alle principali molecole antinfettive,
- valutare la frequenza degli isolati microbiologici e i loro meccanismi di resistenza a livello territoriale e ospedaliero (degenza ordinaria e ICU)
- descrivere la frequenza delle resistenze a carico dei nuovi antibiotici

6. MATERIALI E METODI

6.1 DISEGNO DELLO STUDIO

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico da gennaio 2022 a dicembre 2023 che ha coinvolto:

- Il distretto di Chioggia;
- Il distretto del veneziano (Venezia città storica e le isole);
- Il distretto del veneziano terraferma (Mestre, Marcon e Quarto d'Altino);
- Il distretto di Mirano-Dolo, incluso però solamente dal gennaio 2023

6.2 CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- Tutti gli isolamenti microbiologici da Gram positivi riscontrati in vari campionamenti microbiologici nei territori precedentemente elencati

I criteri di esclusione sono stati:

- Riscontro di isolamenti di Gram negativi
- Riscontro di isolamenti di Funghi
- Riscontro di isolamenti di microrganismi atipici o micobatteri
- Isolamenti multipli avvenuti entro i 30 giorni, con stesso fenotipo, nello stesso paziente, provenienti dallo stesso distretto;

6.3 ANALISI DEGLI ISOLAMENTI MICROBIOLOGICI

Gli isolati provenivano dai diversi materiali elencati di seguito: urocoltura, tampone cutaneo-ulcera-pus, vie respiratorie mediante BAL, materiale addominale (bile-liquido peritoneale-feci), tampone otologico, tampone faringeo, tampone naso-faringeo, tampone vaginale, tampone uretrale, aspirato osso-articolare-protesi, emocolture, tampone congiuntivale,

tampone rettale, da liquor cefalo-rachidiano mediante puntura lombare, liquido pleurico, da protesi vascolare, liquido pericardico, linfonodo e materiale vario.

Il materiale prelevato è stato inoculato in flaconi speciali BACTEC (Becton, Dickinson and Company (BD), Franklin Lakes, New Jersey, USA). Dopo l'inoculazione, i flaconi sono stati inseriti nell'incubatore BACTEC a 37°C

L'identificazione dei microrganismi isolati è stata eseguita mediante metodica MALDI-TOF e Microscan (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). Per quanto riguarda la determinazione della MIC sono stati eseguiti mediante sistema automatizzato di microdiluzione. L'interpretazione della MIC è avvenuta secondo i criteri EUCAST. In particolare, per i criteri EUCAST v.13.0 2023 (71);

7. RISULTATI

7.1 DATI GENERALI

Sono stati isolati in tutto 7362 microrganismi Gram positivi, di cui 4336 microrganismi nel 2022 e 3026 nel 2023. Di questi 3609 sono stati raccolti da emocolture, di cui 1799 nell'anno 2022 e 1810 nell'anno 2023.

Il patogeno più frequentemente isolato alle emocolture erano gli Stafilococchi coagulasi-negativi (*CoNS*), con 1243 isolamenti nel 2022 (69%) e 1282 nel 2023 (71%).

Nel 2022 la seconda posizione è stata occupata dallo *S. aureus*, con 202 isolamenti (11%), seguiti da da *E. faecalis* con 146 riscontri (8%)

Nel 2023, invece il secondo batterio per riscontro è stato *E. faecalis* con 164 isolamenti (9%), mentre in questo caso il terzo posto è stato occupato dalle *Streptococcus spp.* con 109 ritrovamenti (6%). Gli isolati per emocolture sono riportati nelle figure 20-21.

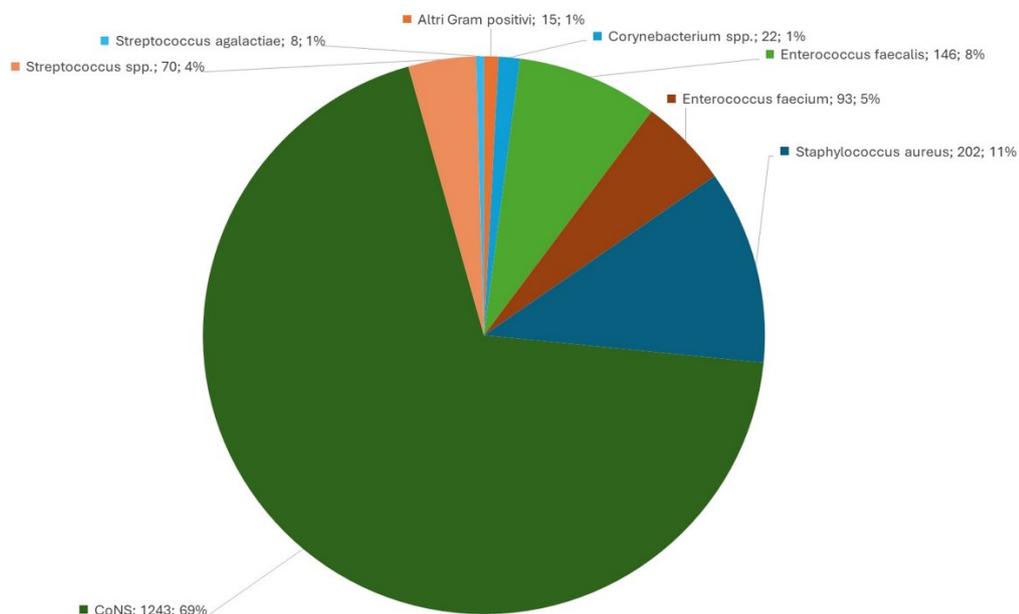


Figura 19 Prevalenze relative delle varie specie batteriche riscontrate in emocoltura, anno 2022

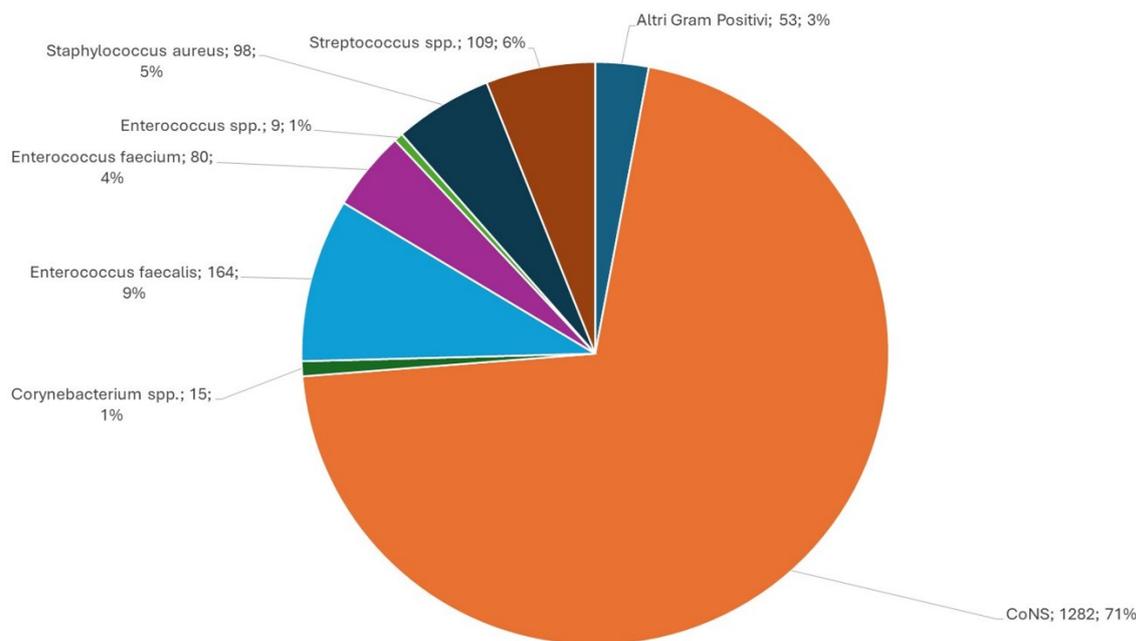


Figura 20 Prevalenze relative delle varie specie batteriche riscontrate in emocoltura, anno 2023

7.2 ANALISI PER TERRITORIO, ANNO 2022

Microorganismo	Gram Positivi 2022											Totale complessivo (14,508)
	Chioggia			Mestre			Venezia			Altri distretti		
	Territorio (774)	Ospedale (717)	Terapia Intensiva (253)	Territorio (2,522)	Ospedale (4,717)	Terapia Intensiva (949)	Territorio (1,744)	Ospedale (2,143)	Terapia Intensiva (497)	Marcon (106)	Quarto d'altino (85)	
Altri Gram Positivi	0	6	1	17	39	13	19	11	2	0	2	110
	0.13%	0.56%	0.00%	0.08%	0.45%	0.00%	0.17%	0.19%	0.00%	0.00%	0.00%	0.24%
Corynebacterium spp.	0	3	3	8	28	2	7	9	2	0	0	62
	0.00%	0.42%	1.19%	0.32%	0.59%	0.21%	0.40%	0.42%	0.40%	0.00%	0.00%	0.43%
Enterococcus spp.	0	0	0	1	7	0	1	8	1	0	0	18
	0.00%	0.00%	0.00%	0.04%	0.15%	0.00%	0.06%	0.37%	0.20%	0.00%	0.00%	0.12%
Enterococcus faecalis	33	37	10	129	312	35	98	146	21	2	5	828
	4.26%	5.16%	3.95%	5.11%	6.61%	3.69%	5.62%	6.81%	4.23%	1.89%	5.88%	5.71%
Enterococcus faecium	3	13	4	3	105	11	11	81	20	0	0	251
	0.39%	1.81%	1.58%	0.12%	2.23%	1.16%	0.63%	3.78%	4.02%	0.00%	0.00%	1.73%
Micrococcus spp.	0	2	0	0	9	1	2	0	0	0	0	14
	0.00%	0.28%	0.00%	0.00%	0.19%	0.11%	0.11%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%
Propionibacterium acnes	0	2	0	0	9	0	0	3	0	0	0	14
	0.00%	0.28%	0.00%	0.00%	0.19%	0.00%	0.00%	0.14%	0.00%	0.00%	0.00%	0.10%
Staphylococcus aureus	36	49	13	81	410	42	117	129	19	2	2	900
	4.65%	6.83%	5.14%	3.21%	8.69%	4.43%	6.71%	6.02%	3.82%	1.89%	2.35%	6.20%
CoNS	2	124	10	19	749	147	35	339	90	0	0	1,515
	0.26%	17.29%	3.95%	0.75%	15.88%	15.49%	2.01%	15.82%	18.11%	0.00%	0.00%	10.44%
Streptococcus spp.	0	9	3	22	106	7	18	21	5	1	0	192
	0.00%	1.26%	1.19%	0.87%	2.25%	0.74%	1.03%	0.98%	1.01%	0.94%	0.00%	1.32%
Streptococcus agalactiae	83	2	0	127	134	1	38	61	1	3	0	450
	10.72%	0.28%	0.00%	5.04%	2.84%	0.11%	2.18%	2.85%	0.20%	2.83%	0.00%	3.10%

Figura 21 Prevalenza batterica dei principali Gram positivi rispetto al totale degli isolati, nell'anno 2022

La situazione nel 2022 nei vari distretti è stata la seguente:

- Distretto di Chioggia: in ambito territoriale il batterio con maggior numero di riscontri è stato, in ambito territoriale, *S. agalactiae*, con 83 isolamenti (52,87%). Segue *S. aureus* con 36 riscontri (22,93%), poi *E. faecalis* con 33 riscontri (21,01%). Per i reparti ospedalieri i più frequenti sono i *CoNS* con 124 (50,20%), poi *S. aureus* con 49 (19,84%), seguito da *E. faecalis* con 37 (14,98%). In TI il più isolato è *S. aureus* con 13 riscontri (29,55%) e poi *E. faecalis* e *CoNS*, entrambi con 10 (22,72%).
- Distretto di Venezia terraferma (Mestre): nel territorio il batterio più isolato è stato *E. faecalis*, riscontrato 129 volte (31,70%), seguito dai *CoNS*, con 127 (31,05%) ritrovamenti, a loro volta seguiti da 81 *S. aureus* (19,80%). Nelle degenze ordinarie il maggior numero di riscontri è stato quello dei *CoNS* con 749 (39,26%), davanti a *S. aureus* con 410 (21,49%) e *E. faecalis* con 312 (16,35%). Nelle TI i batteri di maggior riscontro sono risultati essere sempre i *CoNS*, con 147 ritrovamenti (56,76%), seguiti da *S. aureus* con 42 (16,22%) ed *E. faecalis* con 35 (13,51%).
- Distretto di Venezia terraferma (Marcon e Quarto d'Altino): in ambito territoriale il batterio col maggior numero di riscontri è *E. faecalis* con 7 (43,75%), seguito da *S. aureus* con 4 (25,00%).
- Distretto di Venezia città storica e isole: nel territorio il batterio con più isolamenti è stato *S. aureus*, con 177 ritrovamenti (51,16%), poi *E. faecalis* con 98 (28,32%), seguito da *S. agalactiae* con 38 (10,98%). In degenza ordinaria il maggior numero di ritrovamenti ha interessato i *CoNS* con 339 casi (41,96%), con a seguire a 146 casi *E. faecalis* (18,06%) e a 129 *S. aureus* (15,97%). In TI i batteri più isolati sono stati i *CoNS* con 90 (55,90%), poi *E. faecalis* con 21 (13,04%) e infine *E. faecium* con 20 (12,42%).

7.3 ANALISI PER TERRITORIO, ANNO 2023

Microorganismo	Gram positivi 2023														
	Chioggia			Mestre			Venezia			Altri distretti		Mirano-Dolo			Totale (13,860)
	Territorio (742)	Ospedale (813)	Terapia Intensiva (212)	Territorio (2,670)	Ospedale (4,011)	Terapia Intensiva (908)	Territorio (1,322)	Ospedale (1,796)	Terapia Intensiva (356)	Marcon (89)	Quarto d'Altino (88)	Territorio (435)	Ospedale (301)	Terapia Intensiva (117)	
Altri Gram Positivi	0	3	0	0	13	0	0	7	1	0	0	0	0	0	24
	0.00%	0.37%	0.00%	0.00%	0.32%	0.00%	0.00%	0.39%	0.28%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.17%
CoNS	1	158	7	38	582	129	25	283	55	1	0	6	51	10	1346
	0.13%	19.43%	3.30%	1.42%	14.51%	14.21%	1.89%	15.76%	15.45%	1.12%	0.00%	1.38%	16.94%	8.55%	9.71%
<i>Corynebacterium</i> spp.	0	4	0	3	21	5	2	7	4	0	0	0	0	0	46
	0.00%	0.49%	0.00%	0.11%	0.52%	0.55%	0.15%	0.39%	1.12%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.33%
<i>Enterococcus faecalis</i>	36	63	16	117	277	21	88	147	27	6	7	24	27	4	860
	4.85%	7.75%	7.55%	4.38%	6.91%	2.31%	6.66%	8.18%	7.58%	6.74%	7.95%	5.52%	8.97%	3.42%	6.20%
<i>Enterococcus faecium</i>	0	8	0	2	104	8	9	67	8	0	0	0	6	1	213
	0.00%	0.98%	0.00%	0.07%	2.59%	0.88%	0.68%	3.73%	2.25%	0.00%	0.00%	0.00%	1.99%	0.85%	1.54%
<i>Enterococcus</i> spp.	0	1	0	2	8	0	2	4	2	0	0	0	3	0	22
	0.00%	0.12%	0.00%	0.07%	0.20%	0.00%	0.15%	0.22%	0.56%	0.00%	0.00%	0.00%	1.00%	0.00%	0.16%
<i>Micrococcus</i> spp.	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.22%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.06%
<i>Staphylococcus aureus</i>	53	48	21	165	373	50	59	116	10	0	2	32	26	4	959
	7.14%	5.90%	9.91%	6.18%	9.30%	5.51%	4.46%	6.46%	2.81%	0.00%	2.27%	7.36%	8.64%	3.42%	6.92%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8	2	0	57	21	0	16	10	0	0	2	4	1	0	121
	1.08%	0.25%	0.00%	2.13%	0.52%	0.00%	1.21%	0.56%	0.00%	0.00%	2.27%	0.92%	0.33%	0.00%	0.87%
<i>Streptococcus</i> spp.	5	16	8	16	133	19	5	35	9	0	1	7	2	1	257
	0.67%	1.97%	3.77%	0.60%	3.32%	2.09%	0.38%	1.95%	2.53%	0.00%	1.14%	1.61%	0.66%	0.85%	1.85%

Figura 22 Prevalenza batterica dei principali Gram positivi rispetto al totale degli isolati, nell'anno 2023

Nell'anno 2023 la situazione nei vari distretti è stata:

- Nel distretto di Chioggia: a livello territoriale il batterio più presente è stato *S. aureus* con 53 isolamenti (51,46%), seguito da *E. faecalis* con 36 (34,95%) e *S. agalactiae* con 8 (7,77%). A livello ospedaliero i *CoNS* sono i batteri maggiormente riscontrati con 148 riscontri (48,84%), in seconda posizione *E. faecalis* isolato 63 volte (20,79%) e poi *S. aureus* 48 volte (15,84%). Nelle TI il più presente è stato *S. aureus* con 21 isolamenti (40,38%), poi *E. faecalis* con 16 (30,77%), seguito da *Streptococcus* spp. con 8 (15,38%).
- Nel distretto di Venezia terraferma (Mestre): in ambito territoriale il batterio più trovato è stato *S. aureus*, isolato 165 volte (41,25%), seguito da *E. faecalis* 117 volte (29,25%) e *S. agalactiae* 57 volte (14,25%). In ospedale il maggior numero di ritrovamenti è stato quello dei *CoNS* con 582 (37,77%), poi *S. aureus* con 373 (24,21%) e a seguire *E. faecalis* con 277 (17,98%). In TI i batteri con più riscontri sono stati i *CoNS* con 129 (55,60%), seguiti da 50 *S. aureus* (21,55%) e da 21 *E. faecalis* (9,05%)

- Nel distretto di Venezia terraferma (Marcon e Quarto d'Altino): nel territorio il batterio di maggiore riscontro è stato *E. faecalis* con 13 isolamenti (68,42%), seguito da *S. aureus* e *S. agalactiae* con 2 isolamenti (10,53%).
- Nel distretto di Venezia città storica e isole: nel territorio il batterio trovato più volte è stato *E. faecalis* con 88 riscontri (42,72%), seguito da 59 *S. aureus* (28,64%) e 25 *CoNS* (12,13%). In degenza ordinaria i più isolati sono stati i *CoNS*, 283 volte (41,86%), *E. faecalis* 147 (21,75%) e *S. aureus* 116 (17,16%). In TI al primo posto troviamo i *CoNS*, con 55 riscontri (47,41%), al secondo *E. faecalis* con 27 (23,28%) e al terzo *S. aureus* con 10 (8,62%).
- Nel distretto di Mirano-Dolo: a livello territoriale il più riscontrato è stato *S. aureus* con 32 isolamenti (43,84%), seguito da *E. faecalis* con 24 (32,88%) e da *Streptococcus spp.* con 7 (9,59%). In degenza ordinaria il maggior numero di isolamenti è stato quello dei *CoNS* con 51 (43,97%), al secondo posto 27 *E. faecalis* (23,28%) e al terzo 26 *S. aureus* (22,42%). In TI al primo posto sempre i *CoNS* con 10 isolamenti (50,00%), poi a 4 isolamenti *E. faecalis* e *S. aureus* (20,00%).

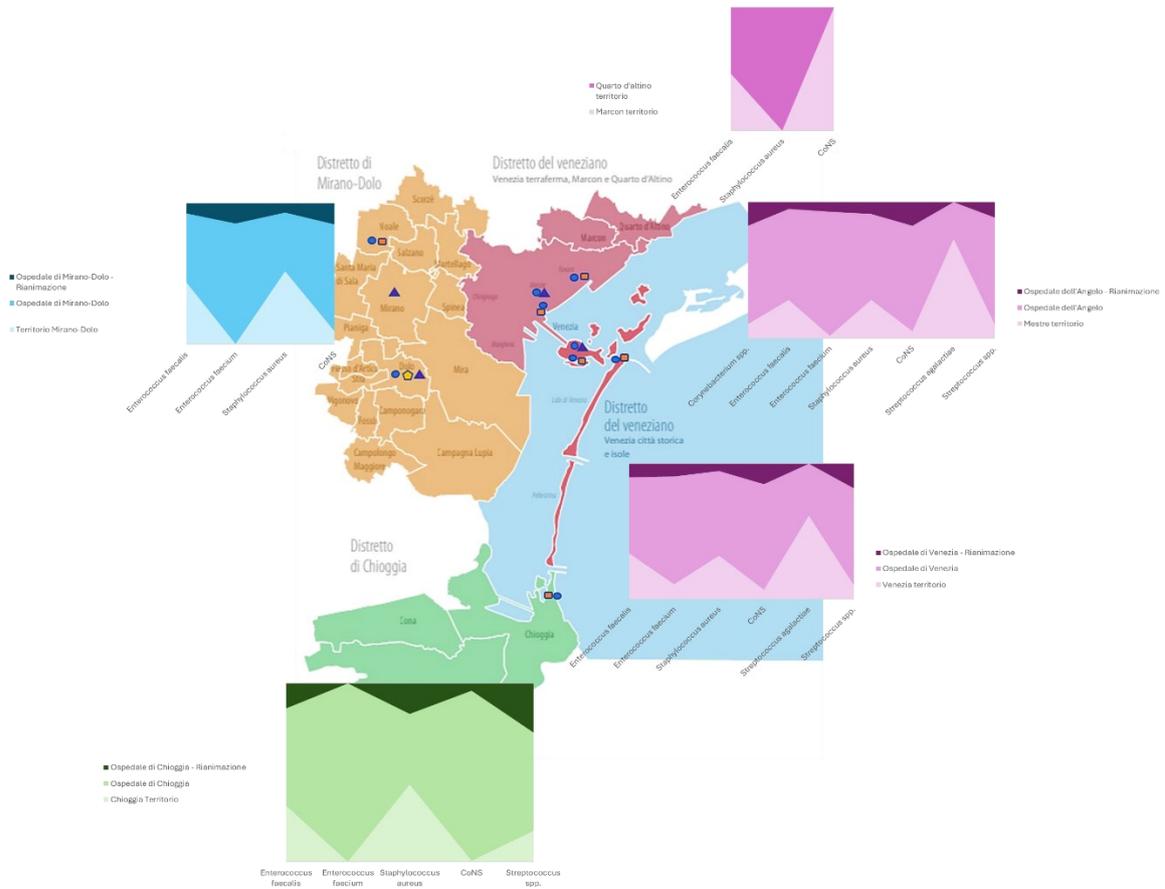


Figura 23 Distribuzione territoriale dei principali batteri Gram positivi nell'anno 2023

7.4 DIFFERENZE 2022-2023

Per quanto riguarda il totale dei campioni esaminati (sia Gram positivi che Gram negativi), in entrambi gli anni i batteri maggiormente rappresentati sono stati gli Staphylococchi Coagulasi-Negativi (*CoNS*) 1515 isolati (10,44%) nel 2022, 1346 campioni (9,71%) nel 2023. Al secondo posto troviamo per entrambi gli anni *S. aureus*. A seguire, il terzo patogeno più frequentemente isolato era *E. faecalis* con, 828 isolamenti (5,71%) nel 2022 e 860 riscontri (6,20%) nel 2023. Gli isolati e la relativa frequenza sono riportati nella figura 24.

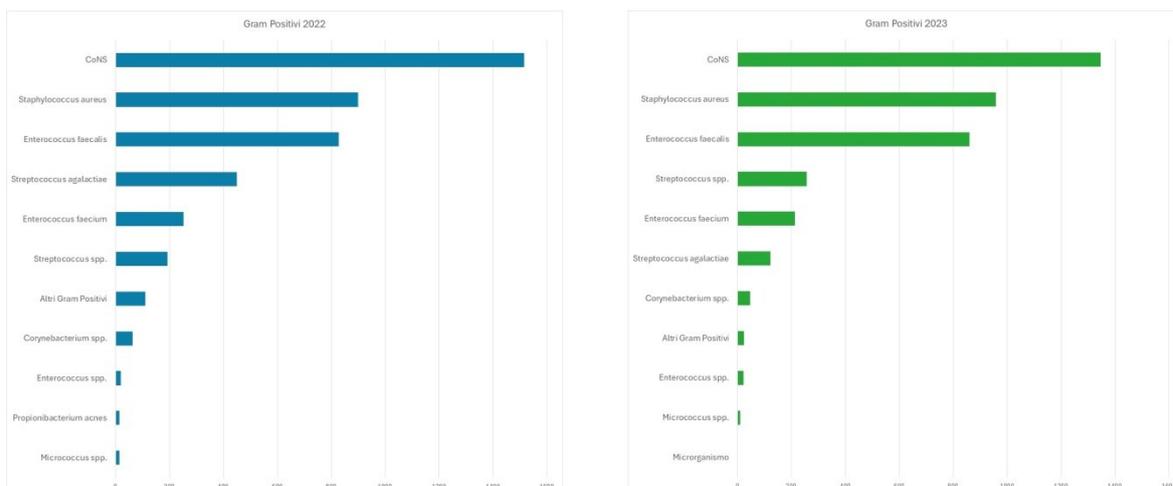


Figura 24 Differenze nelle prevalenze dei principali batteri Gram positivo tra il 2022 e il 2023

Per quanto riguarda gli isolati provenienti dal territorio, nel 2022 vediamo come, su 925 campioni analizzati, 265 siano di *E. faecalis* (28,65%), 251 di *S. agalactiae* (27,13%), 238 di *S. aureus* (25,72%), 56 di *CoNS* (6,05%), 41 *Streptococcus spp.* (4,43%) e 38 di altri Gram positivi (4,11%).

Per quanto concerne il 2023, invece, nel territorio, su 801 isolamenti totali, 311 sono risultati di *S. aureus* (38,83%), 278 di *E. faecalis* (34,71%), 87 di *S. agalactiae* (10,86%), 71 di *CoNS* (8,86%), 34 di *Streptococcus spp.* (4,24%) e 11 di *E. faecium* (1,37%)

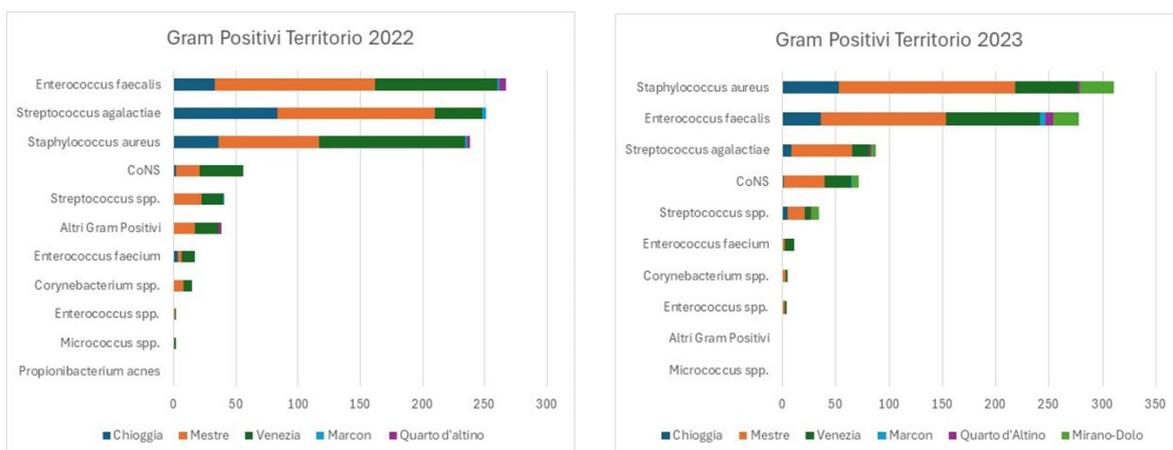


Figura 25 Differenza nelle prevalenze tra batteri Gram positivi nel 2022 rispetto al 2023 in ambito territoriale

Per quanto concerne le degenze ordinarie, nel 2022 abbiamo in totale 2963 campioni analizzati. Di questi 1212 isolati sono risultati essere *CoNS* (40,90%), 588 *S. aureus*

(19,84%), 495 *E. faecalis* (16,71%), 199 *E. faecium* (6,71%), 197 *S. agalactiae* (6,65%) e 136 *Streptococcus spp.* (4,59%)

Nell'anno 2023, invece, sempre restando nell'ambito delle degenze ospedaliere ordinarie, su 2636 campioni isolati, 1074 sono risultati essere *CoNS* (40,74%), 563 sono stati *S. aureus* (21,36%), 514 sono stati *E. faecalis* (19,50%), 186 sono stati *Streptococcus spp.* (7,06%), 180 *E. faecium* (6,83%) e 34 *S. agalactiae* (1,29%)

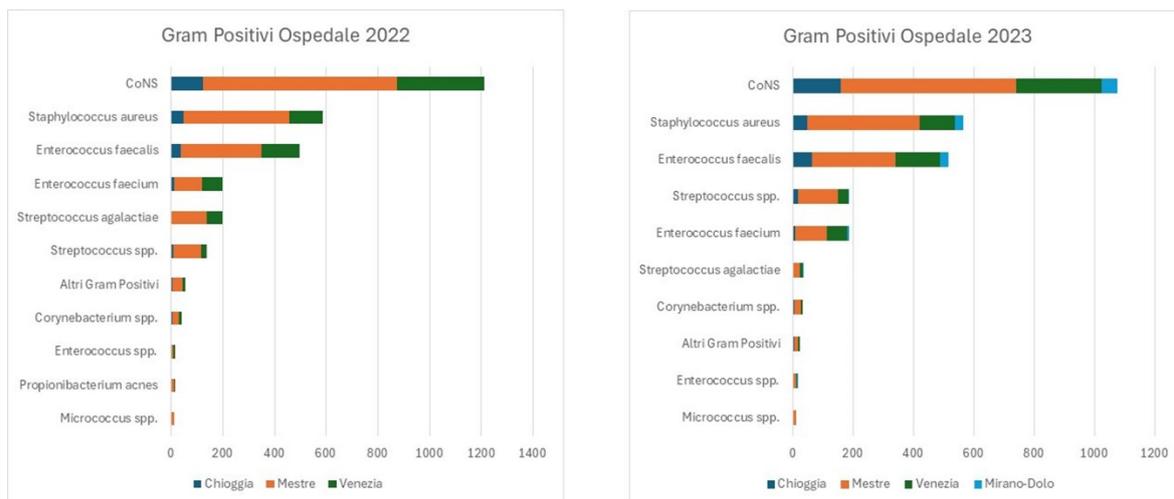


Figura 26 Differenza nelle prevalenze tra batteri Gram positivi nel 2022 rispetto al 2023 nei reparti di degenza ordinaria

Nel 2022, per quanto riguarda la TI, vediamo come su un totale di 470 campioni analizzati, la maggior parte siano di *CoNS* (247; 52,55%), seguiti poi da 74 isolati di *S. aureus* (15,74%), 66 di *E. faecalis* (14,04%), 35 di *E. faecium* (7,4%), 16 di altri gram positivi (3,4%), 15 di *Streptococcus spp.* (3,19%) e 7 di *Corynebacterium spp.* (1,49%).

Nel 2023, invece, sempre nei reparti TI, su un totale di 370 campioni esaminati abbiamo sempre una *CoNS* come batteri maggiormente rappresentati (201; 53,4%), seguiti come l'anno precedente da 85 isolamenti di *S. aureus* (22,97%), 68 di *E. faecalis* (18,37%), 37 di *Streptococcus spp.* (10%) 17 riscontri di *E. faecium* (4,59%) e 9 di *Corynebacterium spp.* (2,4%).

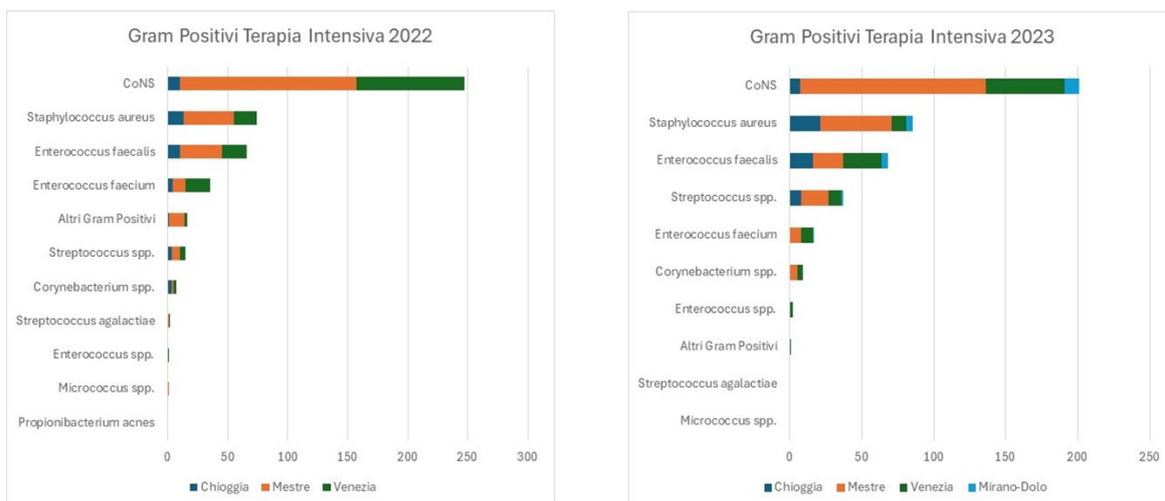


Figura 27 Differenza nelle prevalenze tra batteri Gram positivi nel 2022 rispetto al 2023 nei reparti di Terapia Intensiva

7.5 SENSIBILITÀ GENERALE AGLI ANTIBIOTICI

Nella popolazione generale, nell'anno 2022, per quanto riguarda *S. aureus* e *CoNS*, la sensibilità all'oxacillina è stata del 74,44 % per i primi e del 28,18% per i secondi. *E. faecalis* presentava un'elevata sensibilità all'ampicillina 98,91%, *E. faecium* 5,18%, *S. aureus* 0% e *CoNS* 0,13%. Le nuove cefalosporine ceftarolina fosamil e ceftobiprolo, invece, hanno mostrato su *S. aureus* una sensibilità in entrambi i casi del 94,44%.

Microorganismo	2022			
	OXACILLINA	AMPICILLINA	CEFTAROLINA FOSAMIL	CEFTOBIPROLO
Enterococcus faecalis		98.91%		
Enterococcus faecium		5.18%		
Staphylococcus aureus	74.44%	0.00%	94.44%	94.44%
CoNS	28.18%	0.13%		

Figura 28 Sensibilità ai β lattamici nell'anno 2022

L'associazione trimetoprim/sulfametossazolo è risultata presentare un tasso di sensibilità del 96,89% per *S. aureus* e del 61,65% per i *CoNS*. La tigeciclina ha mostrato una efficacia dell'87,8% per *E. faecalis*, del 90,84% per *E. faecium*, del 95,56% per *S. aureus* e del 95,91% per i *CoNS*. Nel caso della doxiciclina, *S. aureus* presentava una sensibilità del 94,33%, mentre i *CoNS* del 84,29%. La clindamicina è risultata avere un'efficacia del 73,00% per *S. aureus* e 55,78% per i *CoNS* e i macrolidi hanno mostrato un'efficacia del 66,44% nel primo caso e del 34,52%, nel secondo.

2022					
Microrganismo	TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	TIGECICLINA	DOXICICLINA	CLINDAMICINA	MACROLIDI
Enterococcus faecalis		87.80%			
Enterococcus faecium		90.84%			
Staphylococcus aureus	96.89%	95.56%	94.33%	73.00%	66.44%
CoNS	61.65%	95.91%	84.29%	55.78%	34.52%

Figura 29 Sensibilità ad altri antibiotici nell'anno 2022

E. faecalis si è mostrato sensibile a linezolid il 99,64% delle volte, contro il 99,60% di *E. faecium*, 99,11% di *S. aureus* e 93,86% dei *CoNS*. La daptomicina è stata efficace il 99,00% delle volte nei confronti di *S. aureus* e il 96,63% nei confronti dei *CoNS*. La vancomicina ha mostrato sensibilità del 98,07% per *E. faecalis*, del 79,49 per *E. faecium*, del 99,89% per *S. aureus* e del 100,00% per i *CoNS*. Infine, la teicoplanina ha avuto sensibilità del 97,71% per *E. faecalis*, 78,49% per *E. faecium*, 99,22% per *S. aureus* e 94,26% per i *CoNS*.

2022				
Microorganismo	LINEZOLID	DAPTOMICINA	VANCOMICINA	TEICoplanina
Enterococcus faecalis	99.64%		98.07%	97.71%
Enterococcus faecium	99.60%		76.49%	78.49%
Staphylococcus aureus	99.11%	99.00%	99.89%	99.22%
CoNS	93.86%	96.63%	100.00%	94.26%

Figura 30 Sensibilità a linezolid e antibiotici lipo-glicosidici, nell'anno 2022

Per quanto riguarda l'anno 2023, la sensibilità a oxacillina per *S. aureus* è stata del 73,66%, mentre quella per i *CoNS* del 39,91%. Per quanto concerne l'ampicillina, la sensibilità è stata del 97,95% per i *E. faecalis*, 80,60% per *E. faecium*. mentre era dello 0,00% per *S. aureus* e *CoNS*. La sensibilità di *S. aureus* alle cefalosporine è stata dell'89,97% alla ceftarolina e del 96,81% al ceftobipolo.

2023				
Microorganismo	OXACILLINA	AMPICILLINA	CEFTAROLINA FOSAMIL	CEFTOBIPROLO
Enterococcus faecalis		97.95%		
Enterococcus faecium		80.60%		
Staphylococcus aureus	73.66%	0.00%	89.97%	96.81%
CoNS	39.31%	0.00%		

Figura 31 Sensibilità ai β lattamici nell'anno 2023

La sensibilità al linezolid è risultata del 98,40% per *E. faecalis*, del 98,36% per *E. faecium*, del 98,66 % per *S. aureus* e del 94,51% per i *CoNS*. La daptomicina ha dimostrato valori di efficacia del 99,33% per *S. aureus* e 98,29 % per i *CoNS*. Per la vancomicina i valori di suscettibilità sono stati del 93,96% per *E. faecalis*, del 94,04% per *E. faecium*, mentre sono stati più alti per *S. aureus* (98,33%) e per i *CoNS* (99,04%). Stesso discorso per la

teicoplanina, per la quale *E.faecalis* mostra una sensibilità del 94,52%, *E. faecium* del 94,39%, *S.aureus* del 96,66% e i *CoNS* del 97,17%.

2023				
Microorganismo	LINEZOLID	DAPTOMICINA	VANCOMICINA	TEICOPLANINA
Enterococcus faecalis	98.40%		93.96%	94.52%
Enterococcus faecium	98.36%		94.04%	94.39%
Staphylococcus aureus	98.66%	99.33%	98.33%	96.66%
CoNS	94.51%	98.29%	99.04%	97.17%

Figura 32 Sensibilità a linezolid e antibiotici lipo-glicosidici, nell'anno 2023

L'associazione trimetoprim/sulfametossazolo, mostra un'efficacia del 94,31% su *S.aureus* e del 73,78% sui *CoNS*. Alla tigeciclina riscontriamo una sensibilità del 91,92% per *E.faecalis*, 95,26% per *E. faecium*, 96,32% per *S. aureus* e 97,40% per i *CoNS*. La sensibilità della doxiciclina è risultata del 94,68% per *S. aureus* e dell'86,97% per i *CoNS*, mentre la sensibilità della clindamicina si è mantenuta al 73,00% per *S. aureus* e 55,78% per i *CoNS*. I macrolidi, infine hanno mostrato anch'essi una sensibilità del 70,07% per *S. aureus* e del 61,49 % per i *CoNS*

2023					
Microorganismo	TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	TIGECICLINA	DOXICICLINA	CLINDAMICINA	MACROLIDI
Enterococcus faecalis		91.92%			
Enterococcus faecium		95.26%			
Staphylococcus aureus	94.31%	96.32%	94.68%	73.00%	70.07%
CoNS	73.78%	97.40%	86.97%	55.78%	61.49%

Figura 33 Sensibilità ad altri antibiotici nell'anno 2023

7.6 CONFRONTO TERRITORIO-OSPEDALE-TERAPIA INTENSIVA NEL 2022

Nel 2022, nel territorio, per l'oxacillina, lo *S. aureus* ha mostrato percentuali di resistenza del 76,05%, paragonabili a quelle dei *CoNS* (67,86%), tassi di sensibilità più alti che nei reparti di degenza ordinaria, dove si assestano al 74,00% per *S. aureus* e solo al 29,00% per i *CoNS*, e dei reparti di TI, dove risultano essere ancora più bassi con 71,62% per *S. aureus* e 15,38% per i *CoNS*. L'ampicillina ha evidenziato una sensibilità del 99,25% per *E. faecalis* nel territorio, 99% nei reparti ordinari e del 96,97% nei reparti TI, mentre è risultata estremamente più bassa la sensibilità per *E. faecium*, con 11,76% nel territorio, 5% nei reparti ordinari e 5,71% in TI. La sensibilità di *S. aureus* a ceftarolina è stata del 96,64% nel territorio, del 99,00% nella degenza ordinaria e del 9,24% in TI, mentre lo stesso batterio è risultato sensibile per il 97,06% delle volte al ceftobiprololo nel territorio, il 99,00% delle volte in ospedale e il 91,89% in TI.

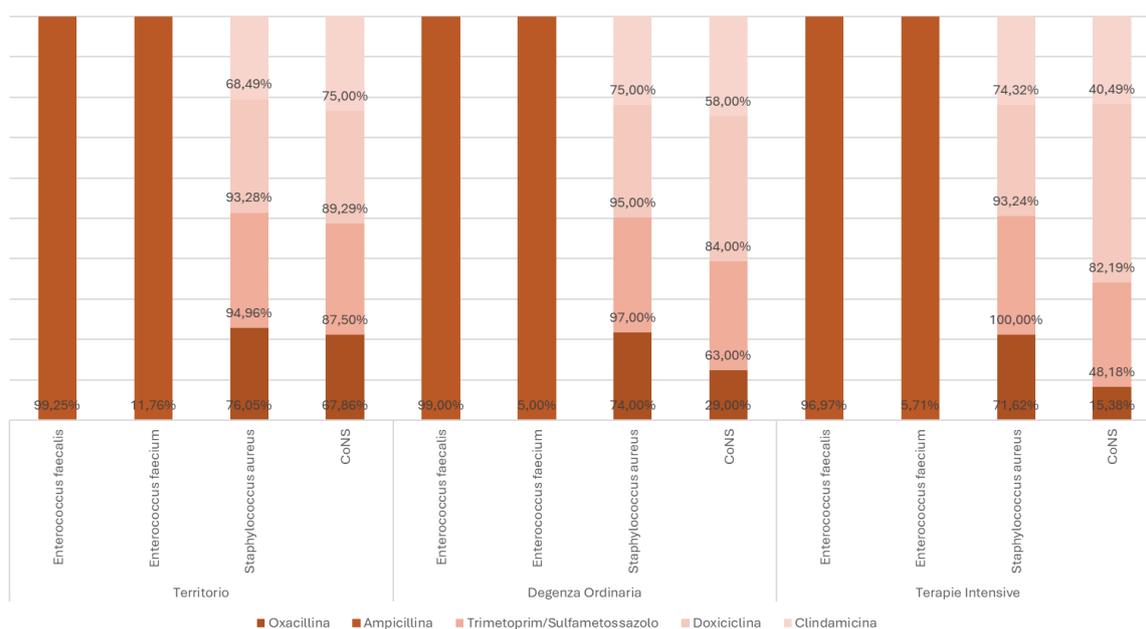


Figura 34 Sensibilità dei batteri studiati per gli antibiotici tradizionali, nell'anno 2022, divise per territorio-ospedale-TI

Per quanto concerne il linezolid, invece, i batteri hanno mostrato valori sensibilità come di seguito: nel territorio questa è stata del 99,63% per *E. faecalis*, del 100,00% per *E. faecium*, del 98,74% per *S. aureus* e del 96,21% per i *CoNS*; nei reparti ospedalieri la sensibilità è

stata del 100,00% per *E. faecalis*, del 99,00% per *E. faecium* e *S. aureus* e del 96,00% per i *CoNS*. In TI, *E. faecalis*, *E. faecium* e *S. aureus* presentavano una sensibilità pari al 100,00% mentre i *CoNS* dell'85,02%. La sensibilità alla daptomicina è stata simile a quella al linezolid, infatti, nel territorio abbiamo che risultano sensibili il 96,32% degli isolati di *S. aureus* e il 96,21% degli isolati di *CoNS*, in ospedale il 99,00% di *S. aureus* e il 97,00% di *CoNS* e in TI il 100,00% di *S. aureus* e il 94,33% di *CoNS*. La vancomicina è risultata efficace per tutte le specie analizzate in tutti i territori in cui sono state isolate, tranne che per *E. faecium*, per il quale la sensibilità è risultata essere più bassa. Nello specifico *E. faecalis* è risultato sensibile nel territorio il 99,25% delle volte, contro il 97,00% dei reparti ordinari e il 100,00% delle TI; *S. aureus* è risultato sensibile in ogni zona il 100,00% delli casi, così come i *CoNS*; La sensibilità di *E. faecium* è stata invece dell'88,24% nel territorio, del 74,00% nella degenza ordinaria e dell'82,86% in ICU. Discorso simile per la teicoplanina, per la quale riscontriamo ugualmente un'efficacia simile per tutti i batteri, tranne che per *E. faecium*. La sensibilità di *E. faecalis* è stata del 99,25% sul territorio e del 100% in TI, quella di *S. aureus* del 96,74% nel territorio, del 99% in ospedale e del 96,65% in TI, mentre quella dei *CoNS* del 96,21% nel territorio, del 94% nei reparti ordinari e del 93,52% in ICU; molto più bassa, invece, la sensibilità nei confronti di *E. faecium*, risultata solamente dell'88,24% nel territorio e dell'82,86% nei reparti TI. L'associazione trimetoprim/sulfametossazolo, testata solo per gli stafilococchi, ha mostrato molta più efficacia nei confronti di *S. aureus* che dei *CoNS*. Se infatti i valori non si discostano troppo sul territorio, in cui vediamo una sensibilità del 94,96% per *S. aureus* e dell'87,5% per i *CoNS*, poi questi valori si differenziano molto sia nella degenza ordinaria (97% per il primo e 63% per i secondi) e per le terapie intensive (100% vs 48,18%). Per quanto concerne la tigeciclina, tutti i batteri si sono dimostrati sensibili, ma con valori inferiori per *E. faecalis*. Questo, infatti, si è dimostrato sensibile l'89,14% delle volte sul territorio, l'87% delle volte in ospedale e l'86,36% delle volte in TI. Per gli altri batteri le sensibilità sono state per *S. aureus* del 94,96% sul territorio, 96% in ospedale e 95,95 in TI; per *E. faecium* 100% sul territorio, 90% degenze ordinarie e 91,43% in TI; per i *CoNS* invece 96,43% sul territorio, 97% in ospedale e 92,31 in ICU. La doxiciclina, testata solo sugli stafilococchi, ha mostrato efficacia maggiore per *S. aureus* che per i *CoNS*. per i primi, infatti, è stata del 93,28% sul territorio, 95% nelle degenze ordinarie e 93,24% in TI, mentre per i secondi abbiamo riscontrato sensibilità nell'89,29% degli isolati dal territorio, dall'84% dall'ospedale e

dall'82,19 in TI. Infine, per la clindamicina, anch'essa testata solo sugli stafilococchi, la sensibilità passando dal territorio alle TI si è mantenuta stabile per *S. aureus*, passando dal 68,49%, al 75% e al 74,32%, mentre è andata diminuendo nei *CoNS*, passando dal 75% del territorio al 58% delle degenze ordinarie, fino al 40,49% delle TI.

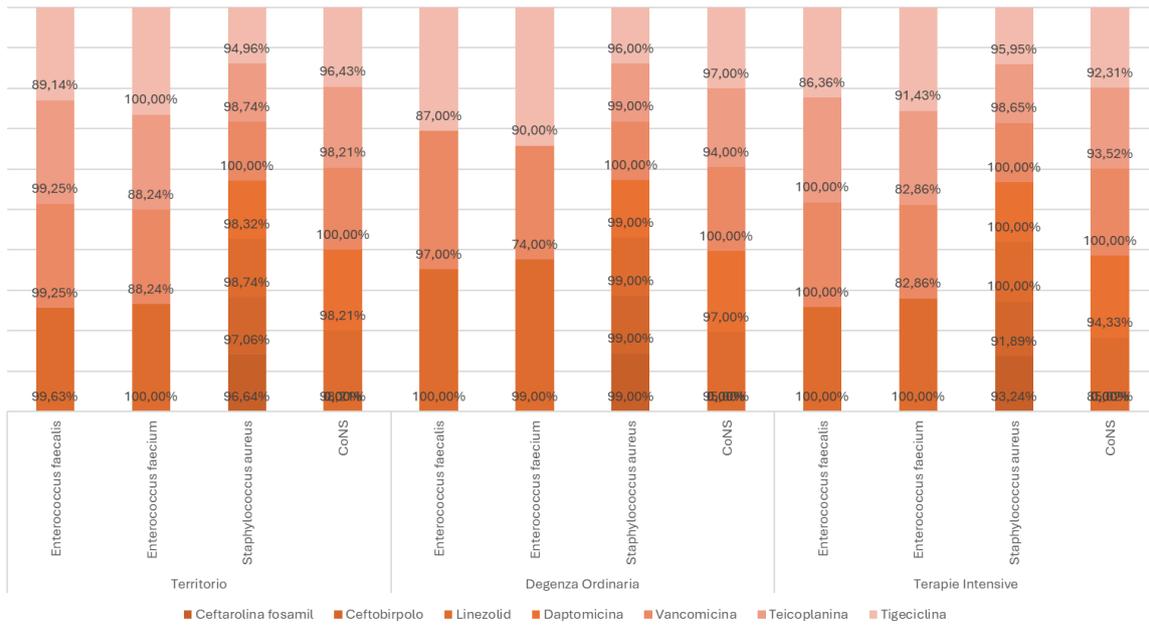


Figura 35 Sensibilità dei batteri studiati per gli antibiotici di recente introduzione, nell'anno 2022, divise per territorio-ospedale-TI

2022													
Microorganismi	Isolamenti	OXACILLINA	AMPICILLINA	CEFTAROLINA FOSAMIL	CEFTOBIPROLO	LINEZOLID	DAPTOMICINA	VANCOMICINA	TEICoplanina	TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	TIGECICLINA	DOXICICLINA	CLINDAMICINA
Territorio													
Enterococcus faecalis	267		99.25%			99.63%		99.25%	99.25%		89.14%		
Enterococcus faecium	17		11.76%			100.00%		88.24%	88.24%		100.00%		
Staphylococcus aureus	238	76.05%		96.64%	97.06%	98.74%	98.32%	100.00%	98.74%	94.96%	94.96%	93.28%	68.49%
CoNS	56	67.86%		0.00%	0.00%	98.21%	98.21%	100.00%	98.21%	87.50%	96.43%	89.29%	75.00%
Degenza Ordinaria													
Enterococcus faecalis	495		99.00%			100.00%		97.00%			87.00%		
Enterococcus faecium	199		5.00%			99.00%		74.00%			90.00%		
Staphylococcus aureus	588	74.00%		99.00%	99.00%	99.00%	99.00%	100.00%	99.00%	97.00%	96.00%	95.00%	75.00%
CoNS	1212	29.00%		0.00%	0.00%	95.00%	97.00%	100.00%	94.00%	63.00%	97.00%	84.00%	58.00%
Terapie Intensive													
Enterococcus faecalis	66		96.97%			100.00%		100.00%	100.00%		86.36%		
Enterococcus faecium	35		5.71%			100.00%		82.86%	82.86%		91.43%		
Staphylococcus aureus	74	71.62%		93.24%	91.89%	100.00%	100.00%	100.00%	98.65%	100.00%	95.95%	93.24%	74.32%
CoNS	247	15.38%		0.00%	0.00%	85.02%	94.33%	100.00%	93.52%	48.18%	92.31%	82.19%	40.49%

Figura 36 Sensibilità agli antibiotici, tabella di confronto tra territorio-ospedale-TI nel 2022

7.7 CONFRONTO TERRITORIO-OSPEDALE-TERAPIA INTENSIVA NEL 2023

Per l'anno 2023 l'oxacillina è stata testata solo per gli stafilococchi, con la sensibilità che va in crescita a partire dal territorio alla TI per *S. aureus* e in netto calo, invece, per i *CoNS*. Per i primi si passa dal 75,67% sul territorio al 76,79%, fino al 100% della TI, mentre per i *CoNS* passa dal 66,38% dei *CoNS* al 42,22% in ospedale fino al 33,54% in TI. Per l'ampicillina invece, la sensibilità è stata anche quest'anno molto più alta per *E. faecalis* (98,19% sul territorio, 97,66% in ospedale e 96,51% in TI), rispetto a *E. faecium* (9,09% sul territorio, 7,66% a livello ospedaliero e 11,76% in TI). Per quanto riguarda la ceftarolina, la sensibilità è stata, per *S. aureus* dell'89,81% sul territorio, dell'89,76% in ospedale e del 92% in TI, mentre per *CoNS* del 59,14% sul territorio, del 14,96% in ospedale e del 12,5% in TI (probabilmente dato falsato dall'assenza di breakpoint) Discorso analogo per il ceftobiprololo, efficace su *S. aureus* il 96,67% delle volte sul territorio, il 96,21% delle volte in ospedale e l'87,5% delle volte in TI, mentre per i *CoNS* la sensibilità si ferma a 63,66% sul territorio, 16,37% nelle degenze ordinarie e 11,89% nei reparti di terapia intensiva.

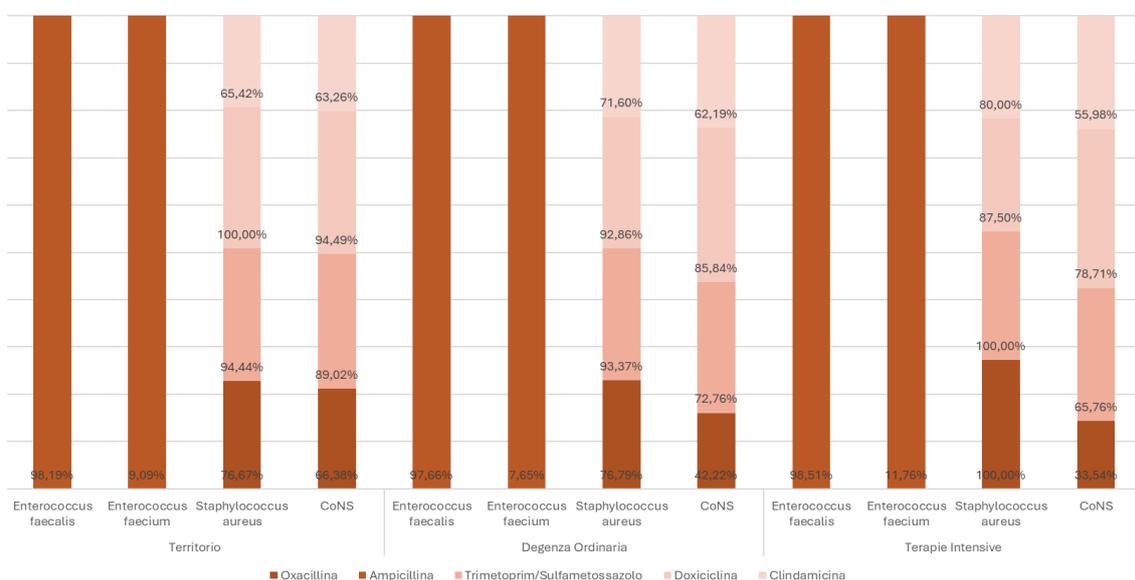


Figura 37 Sensibilità dei batteri studiati per gli antibiotici tradizionali, nell'anno 2023, divise per territorio-ospedale-TI

Il linezolid è risultato avere sensibilità molto più bassa per i *CoNS* che per le altre specie batteriche. Infatti mentre sul territorio la sensibilità è stata buona per tutti con 97,47 per *E.*

faecalis, 100% per *E. faecium*, 98,15% per *S. aureus* e 96,34% per i *CoNS*; già nei reparti ordinari vediamo come sia del 98,63% per *E. faecalis*, 97,27% per *E. faecium*, 98,8% per *S. aureus* e del 95,4% per i *CoNS*. Questa differenza si fa ancor più evidente in TI, dove la sensibilità è addirittura del 100% per tutti i batteri, tranne per i *CoNS* per cui è dell'88,04%. La sensibilità per la daptomicina si mantiene simile all'anno precedente, sia per *S. aureus* che per i *CoNS*. Nel territorio è infatti del 99,07% per i primi e del 99,39% per i secondi, in ospedale rispettivamente 99,4% e 96% e in TI 100% e 96,91%. La vancomicina risulta essere efficace nei confronti di tutte le specie, ma meno contro *E. faecium*. Nel territorio la sensibilità è del 96,39% per *E. faecalis*, 97,22% per *S. aureus*, 96,17% per i *CoNS* e solo del 72,73% per *E. faecium*. Situazione simile per gli ospedali con 92,19% per *E. faecalis*, 96,8 % per *S. aureus* 99,2% per i *CoNS* e 73,22% per *E. faecium*. La sensibilità è lievemente maggiore solo nelle TI con 96,51% per *E. faecalis*, 100% per *S. aureus* 96,91% per i *CoNS* e l'88,24% per *E. faecium*. La teicoplanina mostra, anche per quest'anno, un andamento simile alla vancomicina, con sensibilità sul territorio del 96,03% per *E. faecalis*, 96,3% per *S. aureus*, 94,29 per i *CoNS* e del 63,64% per *E. faecium*. Anche in questo caso la situazione è analoga nei reparti di degenza ordinaria con la sensibilità per *E. faecalis* al 92,97%, per *S. aureus* al 98,8% e per i *CoNS* al 97,53%, mentre quella per *E. faecium* si ferma al 78,69%. Un po' differente quello che troviamo in TI, in cui la sensibilità per *E. faecalis* è del 96,51%, quella per *S. aureus* è addirittura del 100%, ma quella per i *CoNS* è dell'89,02%, simile a quella per *E. faecium*, dell'88,24%. Per ciò che concerne l'associazione trimetoprim/sulfametossazolo, testata solo sugli stafilococchi, questa risulta sempre più efficace contro *S. aureus* che contro i *CoNS*. Infatti, la sensibilità è del 94,44% per i primi e dell'89,02% per i secondi sul territorio, nelle degenze ordinarie del 93,37% contro il 72,76% e in TI del 100% contro il 66,76%. La tigeiciclina mostra, invece, profili di efficacia simili per tutte le specie analizzate. Nel territorio risulta essere del 93,5% per *E. faecalis*, del 100% per *E. faecium*, del 97,22 % per *S. aureus* e del 96,95% per i *CoNS*. Nei reparti non TI abbiamo una sensibilità del 94,53% per *E. faecalis*, del 95,08% per *E. faecium*, del 96,39% per *S. aureus* e del 97,9% per i *CoNS*. La situazione si mantiene stabile, seppur con le sensibilità in leggero calo anche in TI, dove abbiamo 94,03% per *E. faecalis*, 94,12% per *E. faecium*, 92% per *S. aureus* e 95,11% per i *CoNS*. La doxiciclina mostra, come per l'anno precedente una maggiore sensibilità nei confronti di *S. aureus* che dei *CoNS*. Questa è stata infatti, nel territorio, del 100% per i primi e del 94,49% per i secondo, negli ospedali del 92,86% contro l'85,84% e in ICU dell'87,5% contro il 78,71%. Infine, la

clindamicina presenta, sempre in linea con l'anno precedente, maggiore sensibilità per *S. aureus*, rispetto ai CoNS. Se infatti sul territorio l'efficacia è simile, 66,42% contro il 63,26%, negli ospedali e nelle TI questa diventa molto superiore nei primi, con rispettivamente 71,6% contro 62,19% e 80% contro 55,96%.

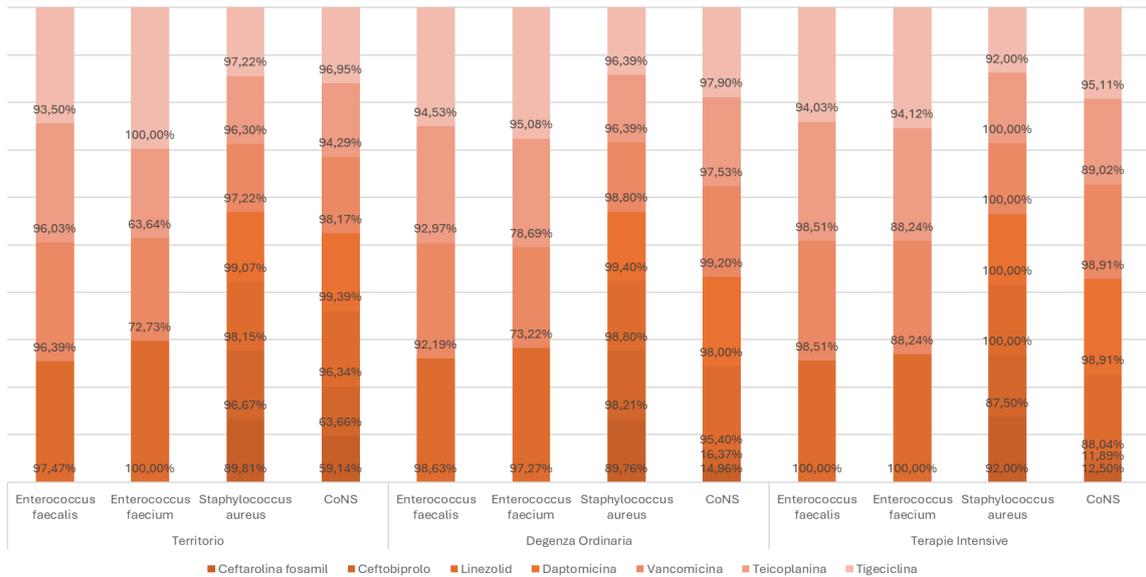


Figura 38 Sensibilità dei batteri studiati per gli antibiotici di recente introduzione, nell'anno 2023, divise per territorio-ospedale-TI

2023													
Microrganismi	Isolamenti	OXACILLINA	AMPICILLINA	CEFTAROLINA FOSAMIL	CEFTOBIPROLO	LINEZOLID	DAPTOMICINA	VANCOMICINA	TEICOPLANINA	TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO	TIGECICLINA	DOXICICLINA	CLINDAMICINA
Territorio													
Enterococcus faecalis	278		98.19%			97.47%		96.39%	96.03%		93.50%		
Enterococcus faecium	11		9.09%			100.00%		72.73%	63.64%		100.00%		
Staphylococcus aureus	108	76.67%		89.81%	96.67%	98.15%	99.07%	97.22%	96.30%	94.44%	97.22%	100.00%	65.42%
CoNS	164	66.38%		59.14%	63.66%	96.34%	99.39%	98.17%	94.29%	89.02%	96.95%	94.49%	63.26%
Degenza Ordinaria													
Enterococcus faecalis	514		97.66%			98.63%		92.19%	92.97%		94.53%		
Enterococcus faecium	185		7.65%			97.27%		73.22%	78.69%		95.08%		
Staphylococcus aureus	167	76.79%		89.76%	98.21%	98.80%	99.40%	98.80%	96.39%	93.37%	96.39%	92.86%	71.60%
CoNS	1002	42.22%		14.96%	16.37%	95.40%	98.00%	99.20%	97.53%	72.76%	97.90%	85.84%	62.19%
Terapie Intensive													
Enterococcus faecalis	68		98.51%			100.00%		98.51%	98.51%		94.03%		
Enterococcus faecium	17		11.76%			100.00%		88.24%	88.24%		94.12%		
Staphylococcus aureus	25	100.00%		92.00%	87.50%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	92.00%	87.50%	80.00%
CoNS	184	33.54%		12.50%	11.89%	88.04%	98.91%	98.91%	89.02%	65.76%	95.11%	78.71%	55.98%

Figura 39 Sensibilità agli antibiotici, tabella di confronto tra territorio-ospedale-TI nel 2023

8. DISCUSSIONE

Le resistenze ai batteri Gram-positivi rappresentano un problema grave per la salute pubblica, sia in Italia che a livello globale, in quanto questi microrganismi tendono a sviluppare multiple resistenze agli antimicrobici che complicano il proficuo trattamento delle infezioni. Queste infezioni causate da batteri resistenti sono associate oltre che a maggiori tassi di mortalità anche a costi elevati per le strutture ospedaliere e degenze, rappresentando una sfida molto complessa per la gestione dei pazienti, la quale sarà sempre più difficile in futuro. Inoltre, a complicare maggiormente il problema della resistenza a livello mondiale c'è la diffusione di questi batteri in ambiente ospedaliero, che tende ad avvenire molto rapidamente, creando ulteriori problemi per la salute pubblica in moltissimi paesi. (1)

I *CoNS* rappresentano i batteri di gran lunga più riscontrati, con 1550 isolamenti nell'anno 2022 e 1346 riscontri nell'anno 2023. Il tasso di resistenza di queste specie è stato molto elevato per quanto riguarda gli antibiotici β lattamici, come oxacillina, per cui è stata del 71,68% e ampicillina, per cui è stata addirittura maggiore del 99%. Sono risultati invece efficaci i farmaci glicopeptidici e derivati, come la vancomicina (<1% di resistenza), la teicoplanina (2,87%) e daptomicina (1,71%). Molto basse anche le resistenze a tigeciclina 4,09%, ma più alte quelle alla doxiciclina (15,71%). Sono risultate poi di 38,35% nel 2022 e 26,22% nel 2023 le resistenze all'associazione trimetoprim/sulfametossolo, ma in questo caso con un netto aumento nei reparti di TI. La resistenza alla clindamicina si è mostrata stabile (44,22% entrambi gli anni dello studio) e, infine, la resistenza ai macrolidi è risultata alta, ma in calo (64,48% nel 2022 contro 38,51% nel 2023)

Lo *S. aureus* è stato il secondo batterio con più riscontri, 900 nel 2022 e 959 nel 2023. Il tasso di incidenza della resistenza all'oxacillina è stato del 25,56% nel 2022 e del 26,34% nel 2023, in linea con i dati nazionali del rapporto AR-ISS sulla diffusione delle resistenze di *S. aureus* alla meticillina (un'altra penicillina), che sono del 29,9%. (41) Molto inferiori invece, son risultate essere le resistenze alle nuove cefalosporine (ceftarolina fosamil e ceftobiprole) con valori del 5,6% nel 2022 ma rispettivamente del 10,03% e del 3,19% nel 2023, contro una media mondiale per ceftarolina, di circa il 10% (85). Sono inoltre risultate basse le resistenze a vancomicina (0,11% nel 2022 e 1,67% nel 2023, contro lo 0,4% della

media nazionale), teicoplanina (0,78% e 3,34%, contro il 2,3% registrato in Italia) e daptomicina (1% nel 2022 e <1% nel 2023, media italiana 1%) Anche l'associazione trimetoprim/sulfametossazolo ha ottenuto percentuali abbastanza basse di resistenza, con 3,11% nel 2022, in aumento però a 5,69% nel 2023. Più alta, invece la resistenza a clindamicina, risultata del 27% in entrambi gli anni dello studio, più bassa della media nazionale che è del 32,4% e quella ai macrolidi, che però è risultata in diminuzione dal 33,56% del 2022 al 29,97% del 2023, anche questa più bassa rispetto alla media nazionale, che è 36,1% (41)

E. faecalis è stato isolato 860 volte nel 2022 e 828 nel 2023. Le percentuali di resistenza di questa specie batterica sono state molto basse per l'ampicillina (1,09% e 2,05% in linea con le medie nazionali che indicano una resistenza <2%) (41) e per il linezolid (1,6%), mentre è risultata più alta quella alla tigeciclina (12,20% nel 2022 e 8,08% nel 2023) Di particolare rilievo in questo studio le resistenze alla teicoplanina (5,48%) e alla vancomicina (1,97% nel 2022 6,04% nel 2023, dato particolarmente negativo rispetto alla media nazionale, risultata essere, secondo il rapporto AR-ISS, meno del 2%. (41) Inoltre, anche per questa specie come per *S. aureus*, i valori di resistenza si mantengono piuttosto stabili sia che i campioni provengano dal territorio, sia che essi provengano dall'ospedale o dalle Terapie Intensive.

E. faecium, è stato riscontrato 251 volte nel 2022 e 213 nell'anno 2023. Le percentuali di resistenza in questo caso sono risultate, a differenza di *E. faecalis*, altissime per l'ampicillina (96,82%), peggio rispetto alla media nazionale rilevata dal rapporto AR-ISS dell'89,3% (41). Sono invece risultate più basse le resistenze a linezolid (1,64%) alla teicoplanina (21,51% nel 2022 e 5,61% nel 2023) e alla vancomicina (5,96% nel 2023), in quest'ultimo caso in netta controtendenza alla media italiana, che per questo batterio è di ben il 30,7%, dato che era in linea ma comunque buono nel 2022 con 23,51% (41). Infine, la resistenza alla tigeciclina è risultata essere abbastanza bassa ed in calo nei due anni, passando dal 9,16% del 2022 al 4,74% del 2023. Inoltre, questo è l'unico dato con molta discrepanza tra il territorio, dove la resistenza riscontrata è dello 0%, e la terapia intensiva, dove raggiunge il 7,7%.

Il principale limite di questo studio è l'assenza di dati clinici e demografici della popolazione esaminata, che ostacola una completa caratterizzazione del campione, insieme alla mancanza di caratterizzazione sui meccanismi genetici di resistenza, che avrebbero potuto fornire

informazioni più dettagliate sulle dinamiche di resistenza. Un ulteriore limite significativo è la durata molto breve del periodo di osservazione che limita la possibilità di individuare trend a lungo termine. Le prospettive future includono il superamento di questi limiti attraverso la raccolta di dati clinici e demografici, l'inclusione della caratterizzazione dei meccanismi genetici di resistenza e l'allungamento del periodo di osservazione e al fine di ottenere una comprensione più completa e dettagliata del fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

9. CONCLUSIONI

L'analisi dei risultati di questo studio può essere utilizzata come un valido strumento per il monitoraggio della diffusione dei Gram-positivi MDR, che rappresentano una forte preoccupazione per la sanità pubblica, essendo ormai diventata un problema di portata globale, che potrebbe diventare nel 2050, secondo l'OMS la terza causa di mortalità al mondo.

I dati raccolti mostrano una prevalenza significativa di ceppi batterici resistenti ai principali antibiotici utilizzati nella pratica clinica. Le opzioni terapeutiche tradizionali stanno diventando sempre meno efficaci e per questo l'utilizzo dei nuovi antibiotici deve essere ponderato e basato su solide evidenze scientifiche per evitare lo sviluppo e la diffusione di resistenze anche verso queste nuove molecole.

In conclusione, questo studio evidenzia come la lotta contro i batteri MDR richieda un approccio multidisciplinare, infatti solo attraverso il corretto utilizzo degli antibiotici in clinica e l'implementazione di politiche efficaci sarà possibile controllare la diffusione delle resistenze e migliorare gli esiti clinici per i pazienti affetti da infezioni causate da questi microrganismi.

10.BIBLIOGRAFIA

- (1) Magiorakos, AP et al. "Batteri multiresistenti, ampiamente resistenti ai farmaci e panfarmaco-resistenti: una proposta di esperti internazionali per definizioni standard provvisorie per la resistenza acquisita". *Microbiologia clinica e infezione: la pubblicazione ufficiale della Società europea di microbiologia clinica e malattie infettive* vol. 18,3 (2012): 268-81. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- (2) Stefani, S. "L'evoluzione della sensibilità e della resistenza agli antibiotici". *Le infezioni in medicina* vol. 17 Suppl 3 (2009): 5-12.
- (3) "Antimicrobial Resistance Facts and Stats". *Antimicrobial Resistance*, www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/facts-stats/index.html.
- (4) Machowska, Anna e Cecilia Stålsby Lundborg. "Fattori scatenanti dell'uso irrazionale degli antibiotici in Europa". *Rivista internazionale di ricerca ambientale e salute pubblica* vol. 16,1 27. 23 dicembre 2018, doi:10.3390/ijerph16010027
- (5) Viswanathan, V K. "Abuso off-label di antibiotici da parte di batteri". *Microbi intestinali* vol. 5,1 (2014): 3-4. DOI:10.4161/GMIC.28027
- (6) "Batteri Resistenti agli Antibiotici". *Labtests Online*, labtestsonline.it/approfondimenti/batteri-resistenti-agli-antibiotici.html.
- (7) Agenzia Italiana del Farmaco "L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2021" [Online]. Disponibile su: [notizia | Agenzia Italiana del Farmaco \(aifa.gov.it\)](https://www.aifa.gov.it/notizia)
- (8) Leclercq, R et al. "Regole degli esperti EUCAST nei test di sensibilità antimicrobica". *Microbiologia clinica e infezione: la pubblicazione ufficiale della Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive* vol. 19,2 (2013): 141-60. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
- (9) Pendleton, Jack N et al. "Rilevanza clinica dei patogeni ESKAPE". *Revisione di esperti sulla terapia antinfettiva* vol. 11,3 (2013): 297-308. DOI:10.1586/eri.13.12
- (10) Cavallo, G. "La resistenza batterica agli antibiotici: aspetti biologici ed ecologici". *Giornale di batteriologia, virologia ed immunologia* vol. 81,1-12 (1988): 96-116.
- (11) Wright, Gerard D. "Il resistoma antibiotico." *Parere di esperti sulla scoperta di farmaci* vol. 5,8 (2010): 779-88. DOI:10.1517/17460441.2010.497535

- (12) Dzidic, Senka e Vladimir Bedeković. "Resistenza multifarmaco emergente per trasferimento genico orizzontale nei batteri ospedalieri". *Acta pharmacologica Sinica* Vol. 24,6 (2003): 519-26.
- (13) Munita, Jose M e Cesar A Arias. "Meccanismi di resistenza agli antibiotici". *Spettro microbiologico* vol. 4,2 (2016): 10.1128/microbiolspec. VMBF-0016-2015. DOI:10.1128/microbiolspec. VMBF-0016-2015
- (14) Cantón, Rafael et al. "Enzimi CTX-M: origine e diffusione". *Frontiere della microbiologia* vol. 3 110. 2 aprile 2012, doi:10.3389/fmicb.2012.00110
- (15) "Trasferimento genico orizzontale nei biofilm microbici". *Microbiologia Italia*, www.microbiologiaitalia.it/batteriologia/trasferimento-genico-orizzontale-nei-biofilm
- (16) Kohanski, Michael A et al. "Come gli antibiotici uccidono i batteri: dai bersagli alle reti". *Recensioni sulla natura. Microbiologia* vol. 8,6 (2010): 423-35. DOI:10.1038/NRMICRO2333
- (17) Ledger, Elizabeth V K et al. "Antibiotici polimixina e lipopeptide: farmaci mirati alla membrana di ultima istanza". *Microbiologia (Reading, Inghilterra)* vol. 168,2 (2022): 001136. DOI:10.1099/mic.0.001136
- (18) Italiano, Claudio. "Cure ospedaliere per le infezioni respiratorie". Blog del dott. Claudio Italiano in tema di medicina interna, 1 gen. 2018, www.gastroepato.it/carbapenemici.htm
- (19) Kaderabkova, Nikol et al. "La biogenesi degli enzimi β -lattamasi". *Microbiologia (Reading, Inghilterra)* vol. 168,8 (2022): 001217. DOI:10.1099/mic.0.001217
- (20) Brolund, Alma. "Panoramica delle Enterobacteriaceae produttrici di ESBL da una prospettiva nordica." *Ecologia ed epidemiologia delle infezioni*, vol. 4, 10.3402/iee.v4.24555. 1 ottobre 2014, doi:10.3402/iee.v4.24555
- (21) Jacoby, George A. "Beta-lattamasi AmpC". *Recensioni di microbiologia clinica* vol. 22,1 (2009): 161-82, Sommario. DOI:10.1128/CMR.00036-08
- (22) Rolinson, G N. "Evoluzione degli inibitori della beta-lattamasi". *Chirurgia, ginecologia e ostetricia* vol. 172 Suppl (1991): 11-6.
- (23) Lan, Peng et al. "Una prospettiva globale sulla convergenza dell'ipervirulenza e della resistenza ai carbapenemi in *Klebsiella pneumoniae*". *Giornale di resistenza antimicrobica globale* vol. 25 (2021): 26-34. DOI:10.1016/j.jgar.2021.02.020

- (24) Jana, S e JK Deb. "Comprensione molecolare dell'azione e della resistenza degli aminoglicosidi". *Microbiologia applicata e biotecnologie* vol. 70,2 (2006): 140-50. DOI:10.1007/S00253-005-0279-0
- (25) Stogios, Peter J e Alexei Savchenko. "Meccanismi molecolari della resistenza alla vancomicina." *Scienza delle proteine: una pubblicazione della Protein Society* Vol. 29,3 (2020): 654-669. DOI:10.1002/pro.3819
- (26) Courvalin, Patrice. "Resistenza alla vancomicina nei cocchi gram-positivi". *Malattie infettive cliniche : una pubblicazione ufficiale della Infectious Diseases Society of America* vol. 42 Suppl 1 (2006): S25-34. DOI:10.1086/491711
- (27) Zhu, Wenming et al. "Il plasmide simile a pSK41 è necessario per il trasferimento del plasmide vanA simile a Inc18 da *Enterococcus faecalis* a *Staphylococcus aureus* in vitro". *Agenti antimicrobici e chemioterapia* vol. 57,1 (2013): 212-9. DOI:10.1128/AAC.01587-12
- (28) Luzzaro, F. "Fluorochinoloni e Gram-negativi: differenze di attività e nuove evidenze sui meccanismi di resistenza". *Le infezioni in medicina* vol. 16 Suppl2 (2008): 5-11.
- (29) Grossman, Trudy H. "Antibiotici tetraciline e resistenza". *Prospettive di Cold Spring Harbor in medicina*, vol. 6,4, a025387. 1 aprile 2016, doi:10.1101/cshperspect.a025387
- (30) Vázquez-Laslop, Nora e Alexander S Mankin. "Come funzionano gli antibiotici macrolidi". *Tendenze nelle scienze biochimiche* vol. 43,9 (2018): 668-684. DOI:10.1016/j.tibs.2018.06.011
- (31) Uzun, Berrin et al. "Klinik stafilokok izolatlarında makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLSB) direnç fenotipleri ve telitromisin etkinliğinin araştırılması" [fenotipi di resistenza alla macrolide-lincosamide-streptogramina B (MLSB) negli isolati clinici di *Staphylococcus* e studio dell'attività della telitromicina]. *Mikrobiyoloji bulteni* vol. 48,3 (2014): 469-76. DOI:10.5578/MB.7748
- (32) Sköld, Ola. "Resistenza ai sulfamidici: meccanismi e tendenze." *Aggiornamenti sulla resistenza ai farmaci: recensioni e commenti in chemioterapia antimicrobica e antitumorale* vol. 3,3 (2000): 155-160. DOI:10.1054/drup.2000.0146

- (33) Van Bambeke, Françoise. "Agenti antibatterici lipoglicopeptidici nelle infezioni da Gram-positivi: una revisione comparativa". *Droghe* vol. 75,18 (2015): 2073-95. DOI:10.1007/s40265-015-0505-8
- (34) Zeng, Daina et al. "Farmaci antibatterici glicopeptidici approvati: meccanismo d'azione e resistenza". *Prospettive di Cold Spring Harbor in medicina*, vol. 6,12, a026989. 1 dicembre 2016, doi:10.1101/cshperspect.a026989
- (35) Foti, Claudia et al. "Antibiotici oxazolidinone: aspetti chimici, biologici e analitici". *Molecole* (Basilea, Svizzera) vol. 26,14 4280. 14 luglio 2021, doi:10.3390/molecules26144280
- (36) Schwarz, Stefan et al. "Geni di resistenza all'ossazolidinone mobile nei batteri Gram-positivi e Gram-negativi". *Recensioni di microbiologia clinica* vol. 34,3 (2021): e0018820. DOI:10.1128/CMR.00188-20
- (37) Moffatt, Jennifer H et al. "Mechanisms of Polymyxin Resistance." *Advances in experimental medicine and biology* vol. 1145 (2019): 55-71. doi:10.1007/978-3-030-16373-0_5
- (38) "L'ultima difesa | HealthDesk". HealthDesk, www.healthdesk.it/project/ultima-difesa/2020-11-18
- (39) García-Solache, Mónica e Louis B Rice. "L'Enterococco: un modello di adattabilità al suo ambiente". *Recensioni di microbiologia clinica* vol. 32,2 e00058-18. 30 gennaio 2019, doi:10.1128/CMR.00058-18
- (40) Hunashal, Yamanappa et al. "Basi molecolari della resistenza agli antibiotici β -lattamici del batterio ESKAPE *E. FAECIUM* Penicillina Binding Protein PBP5." *Comunicazioni sulla natura*, vol. 14,1, 4268. 17 luglio 2023, doi:10.1038/s41467-023-39966-5
- (41) Chow, JW "Resistenza agli aminoglicosidi negli enterococchi". *Malattie infettive cliniche: una pubblicazione ufficiale della Infectious Diseases Society of America* vol. 31,2 (2000): 586-9. DOI:10.1086/313949
- (42) McMurtry, Tiffany A et al. "Capacità di *Enterococcus faecalis* di proteggere i patogeni Gram-negativi dall'esposizione agli aminoglicosidi". *Il giornale di chemioterapia antimicrobica* vol. 76,10 (2021): 2610-2614. DOI:10.1093/jac/DKAB211

- (43) Palmer, S M e M J Rybak. "Enterococchi resistenti alla vancomicina". *Farmacoterapia* vol. 16,5 (1996): 819-29.
- (44) Azzam, Ahmed et al. "Prevalenza di enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) in Egitto (2010-2022): una revisione sistematica e una meta-analisi". *Il Giornale dell'Associazione Egiziana per la Salute Pubblica*, vol. 98,1, 8. 11 aprile 2023, doi:10.1186/s42506-023-00133-9
- (45) European Centre for Disease Prevention and Control. "Antimicrobial Resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report for 2023." *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe*, European Centre for Disease Prevention and Control, 2023, www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2023
- (46) Istituto Superiore di Sanità. "Dai Rapporto AR-ISS - Dati del 2022." *Sorveglianza Nazionale dell'Antibiotico-Resistenza - AR-ISS*, Istituto Superiore di Sanità, 2022, www.iss.it/sorveglianza-nazionale-dell-antibiotico-resistenza-ar-iss
- (47) Lakhundi, Sahreena e Kunyan Zhang. "Staphylococcus aureus resistente alla meticillina: caratterizzazione molecolare, evoluzione ed epidemiologia". *Recensioni di microbiologia clinica* vol. 31,4 e00020-18. 12 settembre 2018, doi:10.1128/CMR.00020-18
- (48) Lee, Andie S et al. "Staphylococcus aureus resistente alla meticillina". *Recensioni sulla natura. Primer di malattia* vol. 4 18033. 31 maggio 2018, doi:10.1038/nrdp.2018.33
- (49) Mlynarczyk-Bonikowska, Beata et al. "Meccanismi molecolari di resistenza ai farmaci nello Staphylococcus aureus". *Rivista internazionale di scienze molecolari* vol. 23,15 8088. 22 luglio 2022, doi:10.3390/ijms23158088
- (50) Argemi, Xavier et al. "Patogenomica degli stafilococchi coagulasi-negativi". *Rivista internazionale di scienze molecolari*, vol. 20,5, 1215. 11 marzo 2019, doi:10.3390/ijms20051215
- (51) Becker, Karsten et al. "Stafilococchi coagulasi-negativi". *Recensioni di microbiologia clinica* vol. 27,4 (2014): 870-926. DOI:10.1128/CMR.00109-13
- (52) El Moujaber, Grace et al. "Meccanismi molecolari ed epidemiologia della resistenza in Streptococcus pneumoniae nella regione del Medio Oriente". *Giornale di microbiologia medica* vol. 66,7 (2017): 847-858. DOI:10.1099/jmm.0.000503

- (53) Cherazard, Regine et al. "Streptococcus pneumoniae resistente agli antimicrobici: prevalenza, meccanismi e implicazioni cliniche". *Giornale americano di terapia* vol. 24,3 (2017): e361-e369. DOI:10.1097/MJT.0000000000000551
- (54) Liñares, J et al. "Cambiamenti nella resistenza antimicrobica, sierotipi e genotipi in *Streptococcus pneumoniae* in un periodo di 30 anni". *Microbiologia clinica e infezione: la pubblicazione ufficiale della Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive* vol. 16,5 (2010): 402-10. DOI:10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x
- (55) Menon, T. "Capire il gruppo di streptococchi viridiani: ci siamo ancora?." *Giornale indiano di microbiologia medica* vol. 34,4 (2016): 421-426. DOI:10.4103/0255-0857.195371
- (56) Facklam, R R. "Differenziazione fisiologica degli streptococchi viridani". *Giornale di microbiologia clinica* vol. 5,2 (1977): 184-201. DOI:10.1128/jcm.5.2.184-201.1977
- (57) Kim, Yeon-Hee e Si Young Lee. "Resistenza agli antibiotici degli streptococchi del gruppo Viridans isolati dalle placche dentali". *Scienza del biocontrollo* vol. 25,3 (2020): 173-178. DOI:10.4265/bio.25.173
- (58) Hennart, Melanie et al. "Genomica di popolazione e resistenza antimicrobica in *Corynebacterium diphtheriae*". *Medicina del genoma* vol. 12,1 107. 27 novembre 2020, doi:10.1186/s13073-020-00805-7
- (59) Nasim, Fouzia et al. "Analisi comparativa del genoma delle specie di *Corynebacterium*: i patogeni sottovalutati con un alto potenziale di virulenza". *Infezione, genetica ed evoluzione : rivista di epidemiologia molecolare e genetica evolutiva nelle malattie infettive* vol. 93 (2021): 104928. DOI:10.1016/j.meegid.2021.104928
- (60) Laudano, Joseph B. "Ceftarolina fosamil: una nuova cefalosporina ad ampio spettro". *Il giornale di chemioterapia antimicrobica* vol. 66 Suppl 3 (2011): iii11-8. DOI:10.1093/jac/DKR095
- (61) Pani, Arianna et al. "Uso off-label di ceftarolina fosamil: una revisione sistematica". *Rivista internazionale degli agenti antimicrobici* vol. 54,5 (2019): 562-571. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.06.025

- (62) Lee, Hyukmin et al. "Resistenza alla ceftarolina da polimorfismo clone-specifico nella proteina legante la penicillina 2a dello *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina". *Agenti antimicrobici e chemioterapia* vol. 62,9 e00485-18. 27 agosto 2018, doi:10.1128/AAC.00485-18
- (63) Kufel, Wesley D et al. "Vancomicina più ceftarolina per la batteriemia persistente dello *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina". *Farmacoterapia* vol. 43,1 (2023): 15-23. DOI:10.1002/phar.2741
- (64) Giacobbe, Daniele Roberto et al. "Ceftobiprole: valutazione del farmaco e posto in terapia". *Revisione di esperti sulla terapia antinfettiva* vol. 17,9 (2019): 689-698. DOI:10.1080/14787210.2019.1667229
- (65) Holland, Thomas L et al. "Ceftobiprole for Treatment of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia." *The New England journal of medicine* vol. 389,15 (2023): 1390-1401. doi:10.1056/NEJMoa2300220
- (66) Tebano, Gianpiero et al. "Resistenza agli antibiotici alle molecole comunemente prescritte per il trattamento di patogeni Gram-positivi resistenti agli antibiotici: cosa è rilevante per il clinico?." *Patogeni (Basilea, Svizzera)* vol. 13,1 88. 19 gennaio 2024, doi:10.3390/pathogens13010088
- (67) Hashemian, Seyed Mohammad Reza et al. "Linezolid: una revisione delle sue proprietà, funzione e uso in terapia intensiva". *Progettazione, sviluppo e terapia dei farmaci*, vol. 12, 1759-1767. 18 giugno 2018, doi:10.2147/DDDT.S164515
- (68) Metaxas, Eugenio I e Matteo E Falagas. "Aggiornamento sulla sicurezza del linezolid." *Parere di esperti sulla sicurezza dei farmaci* vol. 8,4 (2009): 485-91. DOI:10.1517/14740330903049706
- (69) Ndukwe, Audrey R. N., et al. "Strategies to Improve the Potency of Oxazolidinones towards Bacterial Biofilms". *Chemistry – An Asian Journal*, apr. 2022, doi:10.1002/asia.202200201
- (70) Burdette, Steven D e Robin Trotman. "Tedizolid: il primo antibiotico di classe oxazolidinone da assumere una volta al giorno." *Malattie infettive cliniche : una pubblicazione ufficiale della Infectious Diseases Society of America* vol. 61,8 (2015): 1315-21. DOI:10.1093/cid/civ501

- (71) Rybak, Jeffrey M et al. "Esperienza precoce con tedizolid: efficacia clinica, farmacodinamica e resistenza". *Farmacoterapia* vol. 34,11 (2014): 1198-208. DOI:10.1002/phar.1491
- (72) Heidary, Mohsen et al. "Daptomicina". *Il giornale di chemioterapia antimicrobica* vol. 73,1 (2018): 1-11. DOI:10.1093/jac/dkx349
- (73) Huang, Huey W. "DAPTOMICINA, il suo meccanismo attivo sulla membrana rispetto a quello di altri peptidi antimicrobici". *Biochimica et biophysica acta. Biomembrane* vol. 1862,10 (2020): 183395. DOI:10.1016/j.bbamem.2020.183395
- (74) Gómez Casanova, N et al. "Meccanismi di resistenza alla daptomicina nello *Staphylococcus aureus*". *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia* vol. 30,6 (2017): 391-396.
- (75) Molina, Kyle C et al. "Farmacocinetica clinica e farmacodinamica della dalbavancina". *Farmacocinetica clinica* vol. 61,3 (2022): 363-374. DOI:10.1007/s40262-021-01088-w
- (76) De Vito, A et al. "Gli usi off-label attuali e futuri di dalbavancin: una revisione narrativa". *Rivista europea per le scienze mediche e farmacologiche* vol. 27,3 (2023): 1222-1238. DOI:10.26355/eurrev_202302_31233
- (77) Mattox, Jacob et al. "Oritavancina: un nuovo lipoglicopeptide". *Il farmacista Consulente : la rivista dell'American Society of Consultant Pharmacists* vol. 31,2 (2016): 86-95. DOI:10.4140/TCP.n.2016.86
- (78) Micheli, Giulia et al. "Il ruolo degli antibiotici a lunga durata d'azione nella pratica clinica: una revisione narrativa". *Le infezioni in medicina*, vol. 31,4, 449-465. 1 dicembre 2023, doi:10.53854/liim-3104-4
- (79) Kang, Hee-Kyoung, and Yoonkyung Park. "Glycopeptide Antibiotics: Structure and Mechanisms of Action." *Journal of Bacteriology and Virology*, vol. 45, 2015, p. 67, doi:10.4167/jbv.2015.45.2.67
- (80) Lee, Arnold et al. "Delafloxacin: una revisione sulla polmonite acquisita in comunità". *Droghe* vol. 82,8 (2022): 913-923. DOI:10.1007/s40265-022-01725-z
- (81) Hornak, J Patrik e David Reynoso. "Prime esperienze cliniche con la delafloxacin: una serie di casi". *La rivista americana delle scienze mediche* vol. 363,4 (2022): 359-363. DOI:10.1016/j.amjms.2022.01.016

- (82) de la Rosa, José Manuel Ortiz et al. "Resistenza alla delafloxacin di alto livello attraverso la combinazione di due diversi meccanismi nello *Staphylococcus aureus*". *Rivista internazionale degli agenti antimicrobici* vol. 61,6 (2023): 106795. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2023.106795
- (83) Yaghoubi, Sajad et al. "Attività antibatterica della tigeciclina, efficacia clinica e meccanismi ed epidemiologia della resistenza: revisione narrativa". *Giornale europeo di microbiologia clinica e malattie infettive: pubblicazione ufficiale della Società europea di microbiologia clinica* vol. 41,7 (2022): 1003-1022. DOI:10.1007/s10096-020-04121-1
- (84) EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
- (85) Zhang, H., Xu, Y., Jia, P., et al. "Global Trends of Antimicrobial Susceptibility to Ceftaroline and Ceftazidime-Avibactam: A Surveillance Study from the ATLAS Program (2012-2016)." *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, vol. 9, 2020, p. 166. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00829-z>.