

UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN

FARMACIA

When the Law Changes Therapy

Antimicrobial stewardship e antibiotici *Reserve*: il caso della fosfomicina endovenosa dopo la Determina AIFA n. 966/2025

Relatore: *Prof.ssa Barbara Vigani*

Correlatore: *Dott.ssa Barbara Crivelli*

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

Benedetta Angela Maurizio

Anno Accademico 2025/2026

Indice

Abstract 4

1 INTRODUZIONE 6

1.1 Antibiotico resistenza 6

1.2 Caratteristiche dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi 7

1.3 Meccanismi d'azione degli antibiotici 8

1.3.1 Antibiotici che inibiscono la sintesi della parete cellulare 8

1.3.2 Antibiotici che compromettono l'integrità della membrana cellulare 9

1.3.3 Antibiotici che inibiscono la sintesi di acidi nucleici 10

1.3.4 Antibiotici che inibiscono la sintesi proteica 10

1.3.5 Antibiotici che interferiscono con i processi metabolici 11

1.4 Meccanismi di resistenza agli antibiotici 11

1.4.1 Permeabilità ridotta 12

1.4.2 Trasporto attivo di antibiotici 13

1.4.3 Alterazione, modifica e protezione del bersaglio 13

1.4.4 Inattivazione e modificazione dell'antibiotico 14

1.4.5 Bypass o sostituzione del bersaglio 14

1.5 *Antimicrobial Stewardship*: definizione e obiettivi 15

1.5.1 Il *team* di *Antimicrobial Stewardship* 15

1.6 Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 19

1.7 Classificazione *AWaRe* 20

1.8 Antibiotici *Reserve* 22

1.9 Il quadro regolatorio italiano degli antibiotici *Reserve* 24

1.9.1 La Determina AIFA n.966/2025 25

1.9.2 I registri AIFA 27

1.9.3 File F e rendicontazione 27

1.9.4 Antibiotici *Reserve* oggetto di analisi nel contesto OGSA 28

2 Scopo della tesi 31

3 MATERIALI E METODI 32
3.1 Disegno dell'analisi e *setting* 32
3.2 Periodo di osservazione e punto temporale di riferimento 32
3.3 Popolazione in osservazione e criteri di inclusione ed esclusione 33
3.4 Fonti dei dati 34
3.4.1 Richieste motivate 34
3.4.2 Referto microbiologico 38
3.4.3 Applicativo *WinlabWeb* 39
3.4.4 Dati di consumo e flussi di magazzino 40
3.5 Analisi ed elaborazione dei dati 40
3.5.1 Analisi delle indicazioni terapeutiche 41
3.5.2 Analisi delle terapie antibiotiche precedenti agli antibiotici *Reserve* con Registro AIFA 41
3.5.3 Analisi microbiologica 41
3.5.4 Analisi dei consumi e confronto temporale 42
3.5.5 Analisi dell'esposizione mediante DDD 43
3.5.6 Analisi della durata della terapia con Infectofos® 43
3.6 Analisi *SWOT* 44
4 RISULTATI 45
4.1 *Trend* prescrittivo: *Reserve* con Registro AIFA vs Infectofos® 45
4.1.1 *Trend* prescrittivo dei *Reserve* con Registro AIFA 45
4.1.2 *Trend* prescrittivo di Infectofos® 48
4.2 Analisi dell'esposizione a Infectofos® mediante DDD 50
4.3 Durata media del trattamento con Infectofos® 51
4.4 Terapie antimicrobiche concomitanti con Infectofos® 53
4.5 Patogeni isolati e profilo microbiologico di Infectofos® 54
4.6 Relazione temporale tra isolamento microbiologico e avvio del trattamento con Infectofos® 55

4.7 Indicazioni terapeutiche di Infectofos® 56
4.8 Indicazioni terapeutiche dei *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA 58
4.9 Terapia precedente ai *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA 59
4.10 Profilo demografico dei pazienti trattati con i *Reserve* analizzati 60
5 DISCUSSIONE 62
5.1 Analisi del *trend* dei consumi degli antibiotici *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA e Infectofos®. 62
5.2 Analisi delle indicazioni terapeutiche di Infectofos® e confronto con la letteratura 63
5.3 Analisi delle DDD 65
5.4 Analisi degli isolamenti microbiologici di Infectofos® 66
5.5 Relazione tra documentazione microbiologica e avvio della terapia con Infectofos® 68
5.5.1 Esami colturali negativi e interpretazione temporale 69
5.6 Analisi della terapia precedente agli antibiotici *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA 70
5.7 Limiti dell'analisi 71
5.8 Analisi *SWOT* 72
6 CONCLUSIONI 74
Bibliografia 75

Abstract

Introduzione

Gli antibiotici appartenenti al gruppo *Reserve* della classificazione *AWaRe* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) costituiscono opzioni terapeutiche di ultima risorsa, il cui impiego richiede un'attenta valutazione di appropriatezza, in conformità ai principi dell'*Antimicrobial Stewardship*. Nel luglio 2025, la Determina AIFA n. 966/2025 ha previsto, per specifici antibiotici *Reserve*, l'accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi, introducendo l'impiego dei Registri di Monitoraggio AIFA ai fini della prescrizione e del monitoraggio. La fosfomicina per via endovenosa (EV), pur essendo classificata come antibiotico *Reserve*, è rimasta esclusa da tale percorso regolatorio. Il presente lavoro si propone di analizzare le variazioni nei *pattern* prescrittivi relativi agli antibiotici *Reserve* soggetti a Registro di Monitoraggio inseriti nel prontuario dell'Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio (OGSA), osservate nel periodo successivo all'introduzione della Determina.

Materiali e Metodi

È stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva relativa al periodo gennaio 2024-agosto 2026, considerando le richieste motivate nominali di antibiotici, i referti microbiologici e i dati della Farmacia Ospedaliera relativi a Infectofos® (fosfomicina EV) e agli altri antibiotici *Reserve* oggetto d'analisi. I *pattern* prescrittivi, nei periodi precedente e successivo alla Determina AIFA, sono stati confrontati mediante un'analisi descrittiva. Sono state inoltre analizzate le indicazioni terapeutiche, le terapie concomitanti, le terapie precedenti e i microrganismi isolati considerando complessivamente le richieste relative a 37 pazienti per Infectofos® e 39 pazienti per gli altri antibiotici *Reserve*.

Risultati

Nel periodo successivo alla Determina è stato osservato un marcato incremento delle dispensazioni di Infectofos®, con un aumento del tasso medio mensile dei consumi dell'876,5%, contestualmente alla riduzione del 68,0% degli altri antibiotici *Reserve* considerati. Nei 37 pazienti trattati con Infectofos® le

indicazioni terapeutiche maggiormente utilizzate sono infezioni ossee e articolari e infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Nei pazienti per i quali erano disponibili dati sufficienti per il calcolo delle *Defined Daily Dose* (DDD) è stata riscontrata un'ampia variabilità nell'esposizione alla fosfomicina EV, con valori compresi tra 0,5 e 3 DDD/die.

Discussione

Nel periodo successivo alla Determina AIFA è stata osservata una riduzione dell'utilizzo degli antibiotici *Reserve* sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA contestualmente ad un incremento dell'impiego della fosfomicina EV. Sebbene non sia possibile stabilire una relazione causale, i differenti percorsi regolatori e gestionali potrebbero aver contribuito alla variazione dei *pattern* prescrittivi osservati.

Conclusioni

Il crescente utilizzo della fosfomicina EV, associato all'incompletezza delle informazioni microbiologiche disponibili, evidenzia la necessità di un monitoraggio strutturato nell'ambito dell'*Antimicrobial Stewardship*, esteso anche agli antibiotici *Reserve* non soggetti al Registro di Monitoraggio AIFA.

Eventuali riferimenti a nomi commerciali di farmaci nel presente elaborato sono effettuati esclusivamente a scopo informativo e non implicano alcuna finalità promozionale.

1 INTRODUZIONE

1.1 Antibiotico resistenza

La scoperta e l'introduzione degli antibiotici nella pratica clinica hanno rappresentato una delle principali innovazioni della medicina del XX secolo, contribuendo in modo significativo alla riduzione della morbilità e della mortalità associate alle infezioni batteriche. Tuttavia, fin dalle prime fasi del loro impiego, è emersa la capacità dei batteri di adattarsi alla pressione selettiva esercitata dagli antimicrobici, sviluppando e acquisendo meccanismi di resistenza. Nel corso dei decenni successivi, l'impiego inappropriato degli antimicrobici, associato alla loro prescrizione eccessiva e al loro utilizzo in ambito agricolo e zootecnico, ha favorito la selezione e la diffusione di microrganismi resistenti, contribuendo alla progressiva crescita del fenomeno dell'antimicrobico-resistenza (AMR).[1]

Tra i principali patogeni di rilevanza clinica associati all'antimicrobico-resistenza rientrano quelli appartenenti al gruppo "ESKAPE", acronimo che comprende *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (SA), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacter spp*. L'acquisizione e la diffusione di meccanismi di resistenza da parte di questi microrganismi possono limitare significativamente le opzioni terapeutiche disponibili, soprattutto nel trattamento delle infezioni più gravi, rendendo necessario un impiego sempre più attento e appropriato degli antibiotici.[2]

Il numero di antibiotici attualmente in fase di sviluppo risulta insufficiente a fronteggiare il progressivo incremento delle infezioni sostenute da microrganismi resistenti agli antimicrobici. A tale criticità si aggiungono le rilevanti difficoltà economiche associate alla ricerca e allo sviluppo di nuove molecole antibiotiche, dovute alla limitata disponibilità di risorse e agli scarsi incentivi economici per gli investimenti in questo settore. Il periodo compreso tra gli anni '50 e gli anni '80 è comunemente definito come la "*golden era*" degli antibiotici, caratterizzata dall'introduzione di un gran numero di nuove classi. A questa fase di intensa innovazione è seguito un progressivo rallentamento nella

scoperta di nuove molecole, con un crescente orientamento verso lo sviluppo di agenti appartenenti a classi già esistenti, piuttosto che verso l'identificazione di nuove.[3]

Dal 2017 diversi antibiotici sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) e/o dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Tra questi ci sono: cefiderocol, ceftobiprolo e la combinazione imipenem + cilastatina + relebactam. I bersagli dei nuovi antibiotici sono i batteri patogeni che hanno sviluppato resistenze, tra cui *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (*Carbapenem Resistant Enterobacterales,* CRE) e le *Enterobacteriaceae* produttrici di β-lattamasi (Extended Spectrum β-Lattamasi ESBL)[1].

Parallelamente allo sviluppo di nuove molecole, risulta tuttavia fondamentale preservare l'efficacia degli antibiotici disponibili attraverso strategie volte a garantirne un utilizzo appropriato.

1.2 Caratteristiche dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi

In base alle caratteristiche strutturali dell'involucro cellulare, evidenziate mediante la colorazione di Gram, i batteri vengono generalmente distinti in Gram-positivi e Gram-negativi. Le differenze strutturali tra i due gruppi rivestono un ruolo importante nella sensibilità agli antimicrobici e nei meccanismi di resistenza.

I batteri Gram-negativi presentano un involucro cellulare costituito da una membrana citoplasmatica interna, un sottile strato di peptidoglicano e una membrana esterna. Quest'ultima contiene lipopolisaccaride (LPS) e costituisce un'importante barriera alla penetrazione di numerose molecole antimicrobiche. Sono inoltre presenti porine che regolano il passaggio di diverse sostanze e le cui alterazioni possono contribuire a ridurre la permeabilità agli antibiotici.

I batteri Gram-positivi, al contrario, sono privi di membrana esterna e presentano una membrana citoplasmatica circondata da uno spesso strato di peptidoglicano, associato ad altri componenti della parete, quali gli acidi teicoici. L'assenza della

membrana esterna determina caratteristiche di permeabilità differenti rispetto ai Gram-negativi e influenza la capacità degli antibiotici di raggiungere i rispettivi bersagli cellulari.[4]

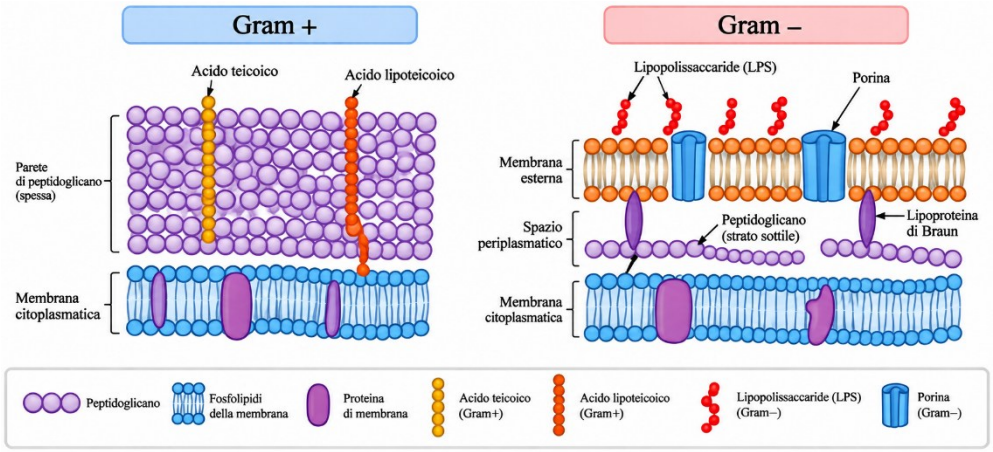


Figura 1: Confronto tra gli involucri cellulari dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi. Immagine realizzata dall'autore adattando fonti presenti in letteratura.[4]

1.3 Meccanismi d'azione degli antibiotici

Gli antibiotici comprendono sostanze di origine naturale, semisintetica o sintetica in grado di inibire la crescita dei microrganismi o determinarne la morte. In base al principale bersaglio cellulare, possono essere classificati in antibiotici che interferiscono con la sintesi della parete cellulare, antibiotici che alterano l'integrità della membrana e antibiotici che inibiscono la sintesi degli acidi nucleici o delle proteine oppure interferiscono con processi metabolici essenziali.[1]

1.3.1 Antibiotici che inibiscono la sintesi della parete cellulare

1.3.1.1 Antibiotici β-lattamici

I β-lattamici comprendono penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobattami. Questi antibiotici esercitano un'azione battericida attraverso il legame alle Penicillin Binding Proteins (PBP), con conseguente inibizione delle fasi terminali della sintesi del peptidoglicano. L'alterazione della struttura della parete cellulare ne compromette l'integrità, determinando la morte della cellula batterica.[5]

1.3.1.2 Antibiotici glicopeptidici

I glicopeptidi, tra cui vancomicina e teicoplanina e i lipoglicopeptidi di più recente introduzione, sono prevalentemente attivi nei confronti dei batteri Gram-positivi. Il loro meccanismo d'azione prevede l'inibizione della sintesi della parete batterica legandosi al terminale D-Ala-D-Ala dei precursori del peptidoglicano, ostacolandone la polimerizzazione e la reticolazione. Alcune molecole, come la dalbavancina e l'oritavancina, sono caratterizzate da una prolungata emivita, che consente intervalli di somministrazione più estesi.

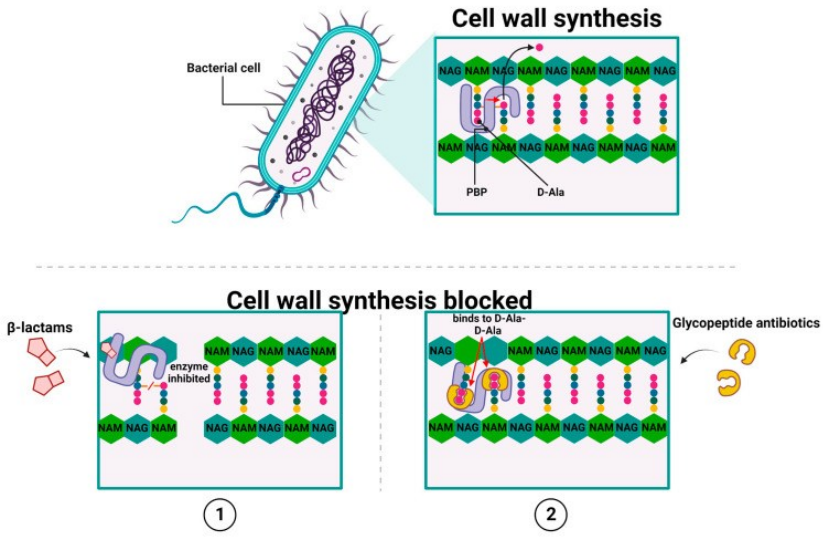


Figura 2: Meccanismo battericida di (1) antibiotici β-lattamici e (2) antibiotici glicopeptidici.[1]

1.3.2 Antibiotici che compromettono l'integrità della membrana cellulare

1.3.2.1 Lipopeptidi ciclici

La daptomicina è il principale antibiotico appartenente alla classe dei lipopeptidi ciclici; il suo meccanismo d'azione si esplica mediante un'attività battericida attraverso un meccanismo calcio-dipendente, esercitata nei confronti dei batteri Gram-positivi. La molecola interagisce con la membrana citoplasmatica batterica, inserendosi nella componente lipidica e determinandone la depolarizzazione. La conseguente alterazione di processi cellulari essenziali conduce infine alla morte della cellula batterica.[6]

1.3.2.2 Polimixine

Le polimixine sono antibiotici principalmente attivi nei confronti dei batteri Gram-negativi. Interagiscono con il lipopolisaccaride della membrana esterna, alterandone la permeabilità e compromettendo progressivamente l'integrità dell'involucro cellulare batterico.[1]

1.3.3 Antibiotici che inibiscono la sintesi di acidi nucleici

1.3.3.1 Chinoloni

Gli antibiotici appartenenti alla classe dei chinoloni inibiscono la DNA-girasi e la topoisomerasi IV, enzimi essenziali per la replicazione e la corretta organizzazione del DNA batterico. La loro inibizione determina l'accumulo di danni al DNA e conduce alla morte della cellula batterica.[7]

1.3.3.2 Rifamicine

Le rifamicine sono antibiotici che inibiscono la sintesi dell'RNA batterico; strutturalmente presentano un anello macrociclico che si lega alla subunità β della RNA polimerasi procariotica (RNAP), con il risultato di bloccare l'estensione dell'RNA nascente e portare a una riduzione della sintesi proteica; la conseguenza è la morte della cellula batterica.[1]

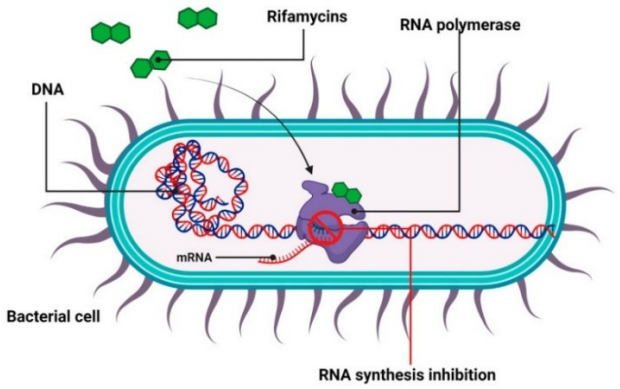


Figura 3: Meccanismo di inibizione della sintesi di RNA batterico delle rifamicine[1]

1.3.4 Antibiotici che inibiscono la sintesi proteica

Numerose classi di antibiotici agiscono a livello dei ribosomi batterici, interferendo con differenti fasi della sintesi proteica. Le tetracicline e gli aminoglicosidi agiscono prevalentemente sulla subunità ribosomiale 30S: le

prime impediscono il corretto legame dell'aminoacil-tRNA, mentre i secondi determinano errori nella lettura dell'mRNA e la produzione di proteine aberranti.

I macrolidi, le lincosamidi e le streptogramine B interferiscono invece con la subunità ribosomiale 50S, inibendo la sintesi proteica. Anche gli oxazolidinoni, tra cui linezolid e tedizolid, agiscono a livello della subunità 50S, interferendo con il processo di traduzione.[8]

1.3.5 Antibiotici che interferiscono con i processi metabolici

Una delle modalità attraverso cui gli antibiotici esercitano la propria azione antibatterica consiste nell'interferire con processi metabolici essenziali per la sopravvivenza e la proliferazione batterica. Le sulfonamidi, ad esempio, sono analoghi strutturali dell'acido para-aminobenzoico (PABA) e inibiscono competitivamente la diidropteroato sintasi, ostacolando la sintesi dei folati necessari alla produzione dei nucleotidi e alla replicazione del DNA.[1]

1.4 Meccanismi di resistenza agli antibiotici

I batteri possono contrastare l'azione degli antibiotici attraverso diversi meccanismi di resistenza, classificabili in intrinseci, acquisiti e adattativi. La resistenza intrinseca è determinata da caratteristiche proprie del microrganismo che ne determinano una naturale insensibilità a specifici antibiotici. La resistenza acquisita deriva da mutazioni o dall'acquisizione di materiale genetico attraverso meccanismi di trasferimento genico orizzontale, quali trasduzione, coniugazione e trasformazione. La resistenza adattativa è una risposta transitoria indotta da specifici stimoli ambientali, tra cui l'esposizione agli antibiotici, e tende a regredire una volta rimosso lo stimolo. La diffusione della resistenza può inoltre essere favorita dall'espansione di ceppi batterici che hanno acquisito specifici determinanti genetici, come nel caso di ceppi di *Escherichia coli* ESBL o di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi KPC.[9]

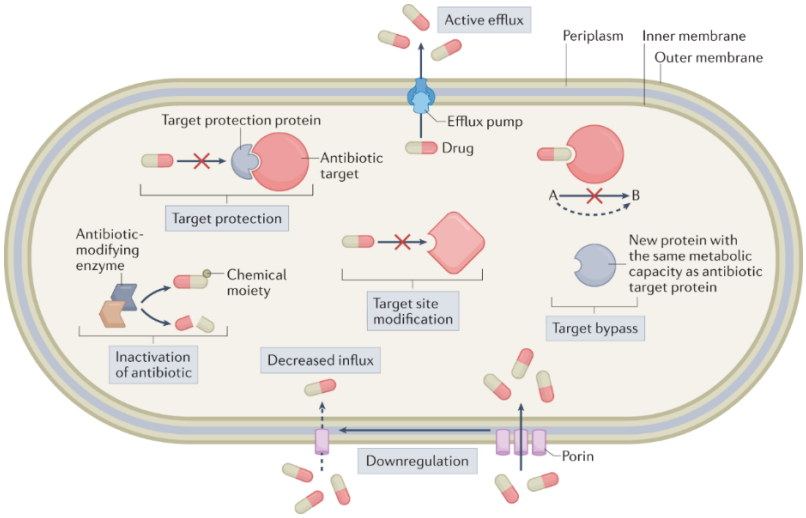


Figura 4: Panoramica dei meccanismi molecolari di resistenza agli antibiotici[9]

1.4.1 Permeabilità ridotta

Per esercitare la propria attività antibatterica, gli antibiotici devono attraversare l'involucro cellulare batterico e raggiungere il relativo bersaglio intracellulare. Tale processo risulta particolarmente complesso nei batteri Gram-negativi, nei quali la presenza della membrana esterna rappresenta un'ulteriore barriera.

Alterazioni della permeabilità della membrana possono contribuire allo sviluppo di resistenza, limitando l'ingresso dell'antibiotico nella cellula batterica. Nei Gram-negativi, un ruolo rilevante è svolto dalle porine, proteine della membrana esterna che consentono il passaggio di diverse molecole. La perdita, la ridotta espressione o le modificazioni strutturali delle porine possono diminuire la penetrazione degli antibiotici. In *Klebsiella pneumoniae*, ad esempio, alterazioni delle porine possono contribuire alla resistenza ai carbapenemi; analogamente, la perdita o la mutazione della porina CirA può ridurre l'ingresso del cefiderocol e favorire lo sviluppo di resistenza.[10]

L'espressione delle porine può inoltre essere modulata in risposta alle condizioni ambientali. Negli *Enterobacterales*, variazioni della tipologia o dei livelli di espressione di queste proteine possono modificare la permeabilità della membrana esterna e, di conseguenza, la sensibilità a diverse classi di antibiotici. In *Escherichia coli*, ad esempio, una ridotta espressione di porine a maggiore

permeabilità, come OmpF, può contribuire a limitare l'ingresso di alcuni antibiotici.[9]

1.4.2 Trasporto attivo di antibiotici

I batteri possono espellere i farmaci attraverso il processo di efflusso, sfruttando delle proteine transmembrana note con il nome di pompe di efflusso, le quali svolgono un ruolo importante nella resistenza agli antimicrobici, soprattutto nei batteri Gram-negativi. Le pompe sono codificate da geni che si trovano sui cromosomi o plasmidi e sono divise in famiglie in base a struttura, substrato ed energia necessaria per il trasporto. L'aumentata espressione delle pompe di efflusso conferisce resistenza a un'ampia gamma di classi antimicrobiche. Un esempio è la pompa MexAB-OprM in *Pseudomonas aeruginosa*, che espelle β-lattamici, chinoloni e amminoglicosidi.[10]

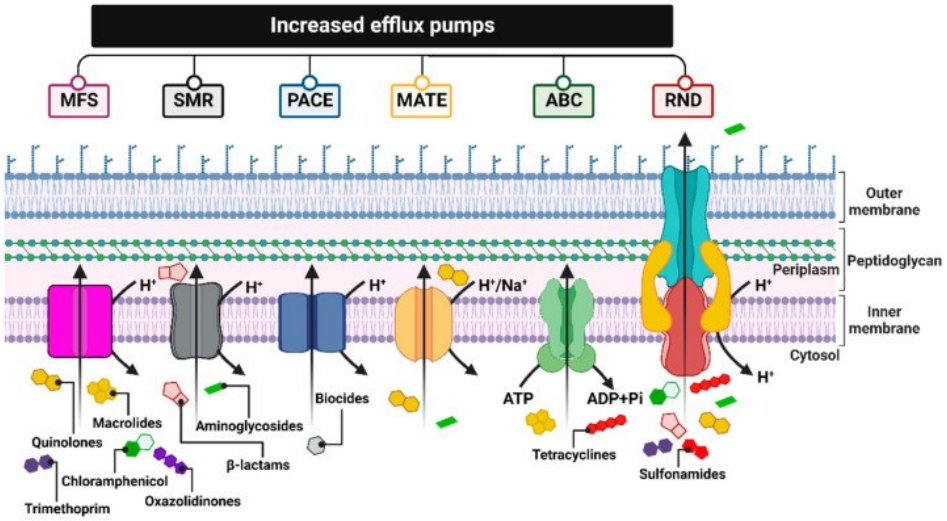


Figura 5:Meccanismo di trasporto attivo degli antibiotici attraverso le pompe di efflusso[10]

1.4.3 Alterazione, modifica e protezione del bersaglio

La tossicità degli antibiotici risiede nella loro elevata specificità per il bersaglio: se la struttura del bersaglio risulta modificata o protetta dall'aggiunta di gruppi funzionali, il legame dell'antibiotico al proprio bersaglio può risultare inefficiente. Ad esempio, una ridotta sensibilità agli antibiotici β-lattamici è data da mutazioni nei geni che codificano per le PBP. La protezione di un bersaglio può conferire all'antibiotico un lieve aumento della sua Minima Concentrazione

Inibente (MIC), tale aumento risulta essere maggiore nel caso in cui il bersaglio, oltre ad essere protetto, è stato anche modificato.[9]

1.4.4 Inattivazione e modificazione dell'antibiotico

Un ulteriore meccanismo di resistenza consiste nell'inattivazione enzimatica dell'antibiotico, che può avvenire mediante degradazione della molecola o modificazione della sua struttura chimica. Un esempio rilevante è rappresentato dalle β-lattamasi, enzimi in grado di idrolizzare l'anello β-lattamico e inattivare il farmaco; tra queste, le carbapenemasi sono caratterizzate dalla capacità di idrolizzare i carbapenemi. L'inattivazione può avvenire anche attraverso il trasferimento di gruppi chimici alla molecola dell'antibiotico, mediato da enzimi quali acetiltransferasi, fosfotransferasi e nucleotidiltransferasi, che possono modificare gli aminoglicosidi riducendone l'affinità per il bersaglio e, di conseguenza, l'attività antibatterica.[11]

1.4.5 Bypass o sostituzione del bersaglio

La resistenza può derivare anche dalla sostituzione del bersaglio dell'antibiotico o dall'impiego di vie alternative, che consentono al batterio di mantenere funzioni cellulari essenziali nonostante la presenza del farmaco. Questo meccanismo prevede la produzione di un percorso alternativo che, nel caso di *Streptococcus pneumoniae* si configura con la sostituzione delle PBP con le PBP mosaico, prodotte da geni modificati.[12]

La progressiva diffusione dei meccanismi di resistenza determina una crescente limitazione delle opzioni terapeutiche disponibili, rendendo necessario promuovere strategie volte a preservare l'efficacia degli antibiotici. In questo contesto si inserisce l'*Antimicrobial Stewardship* (AMS), finalizzata a favorire un impiego appropriato e responsabile degli antibiotici e a contrastare la diffusione dell'antimicrobico-resistenza.

1.5 *Antimicrobial Stewardship*: definizione e obiettivi

L'uso del termine *Antimicrobial Stewardship* è sempre più diffuso in ambito sanitario, anche nel contesto dell'approccio *One Health* e delle strategie promosse dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per contrastare l'antimicrobico-resistenza. L'AMS assume particolare rilevanza in considerazione delle implicazioni dell'impiego degli antibiotici, che possono estendersi oltre il singolo paziente, contribuendo alla pressione selettiva e alla diffusione delle resistenze antimicrobiche nella popolazione. Per AMS si intende l'insieme degli interventi finalizzati a ottimizzare la scelta dell'antimicrobico, il dosaggio, la via di somministrazione e la durata del trattamento, con l'obiettivo di massimizzarne l'efficacia clinica e, al contempo, limitarne la tossicità e l'impiego inappropriato.

Gli interventi di AMS mirano pertanto a promuovere un uso appropriato degli antimicrobici, preservandone l'efficacia nel tempo e contribuendo a contenere la diffusione delle resistenze esistenti e a limitare la selezione e l'emergere di nuove. Tali strategie favoriscono inoltre una maggiore aderenza alle raccomandazioni terapeutiche e possono contribuire a ridurre l'esposizione non necessaria agli antibiotici e la durata della degenza ospedaliera, senza compromettere gli esiti clinici.[13]

1.5.1 Il *team* di *Antimicrobial Stewardship*

La messa in pratica dell'*Antimicrobial Stewardship* richiede il coinvolgimento di un *team* multidisciplinare, generalmente composto da un medico specialista in malattie infettive, un microbiologo e un farmacista ospedaliero, in collaborazione con il clinico responsabile del paziente. All'interno del *team*, il farmacista ospedaliero riveste un ruolo centrale nella promozione dell'appropriatezza prescrittiva, con particolare attenzione agli antibiotici appartenenti alle categorie *Watch* e *Reserve*. Il suo contributo comprende la verifica dell'appropriatezza prescrittiva rispetto alle indicazioni, alle modalità di impiego e agli schemi posologici riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), la condivisione di informazioni sul corretto utilizzo degli antibiotici, nonché la raccolta e l'analisi dei dati di consumo. Il farmacista

ospedaliero partecipa inoltre ad audit periodici finalizzati alla valutazione dell'appropriatezza d'uso, della correttezza del dosaggio e delle modalità di preparazione e somministrazione dei farmaci, configurandosi come una figura di raccordo tra gli aspetti clinici, farmacologici e gestionali dei programmi di *Antimicrobial Stewardship*. La **Figura 6** sintetizza la composizione multidisciplinare del *team* e i principali ambiti di responsabilità delle diverse figure professionali coinvolte.

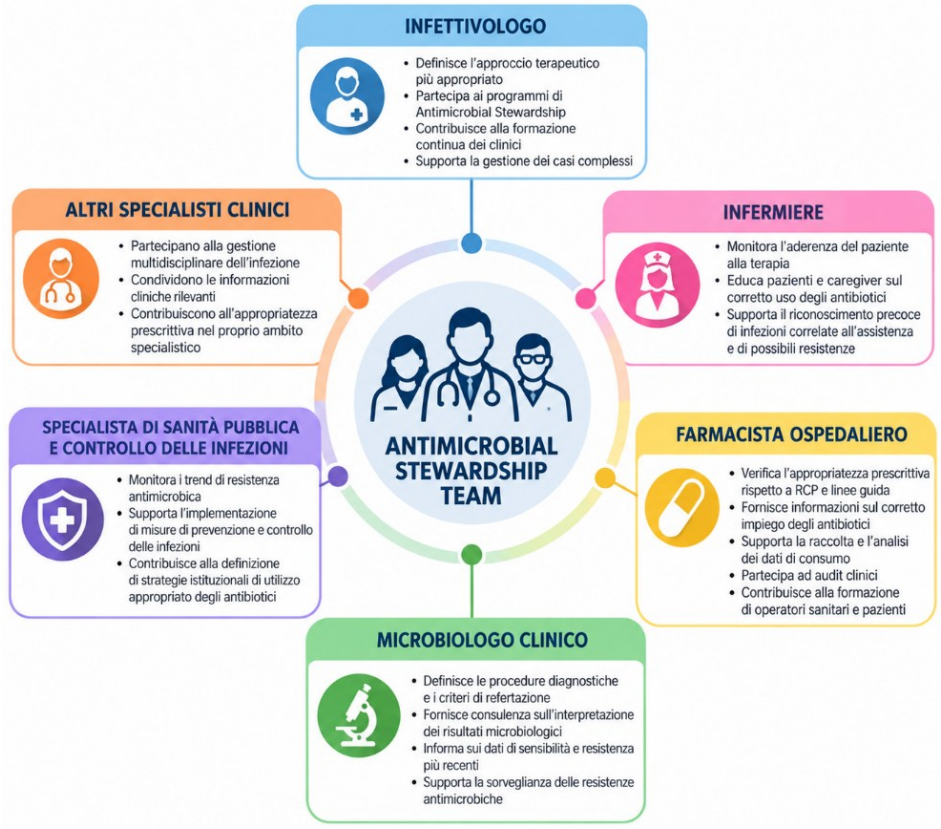


Figura 6: Team multidisciplinare di AMS: ruoli e responsabilità dei professionisti coinvolti. Immagine realizzata dall'autore adattando fonti presenti in letteratura.[14]

Come illustrato in **Figura 6**, oltre al farmacista ospedaliero, le diverse professionalità coinvolte contribuiscono al programma di AMS attraverso competenze specifiche e complementari. Il medico specialista in malattie infettive svolge un ruolo prevalentemente clinico, contribuendo alla definizione dell'approccio terapeutico più appropriato, partecipando alle attività del Comitato per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere (CIO) e alla formazione continua dei clinici sul corretto impiego degli antimicrobici. Il microbiologo

clinico contribuisce alla definizione delle procedure diagnostiche e mantiene il raccordo con le unità cliniche coinvolte, fornendo consulenza sulla tipologia e sulle modalità di raccolta dei campioni biologici e mettendo a disposizione dati aggiornati sui profili di sensibilità e resistenza agli antimicrobici degli isolati microbici. Il personale infermieristico contribuisce al monitoraggio dell'aderenza alla terapia e alla corretta somministrazione degli antimicrobici, nonché all'educazione del paziente e degli operatori sanitari e all'identificazione precoce di eventuali infezioni. Il *team* può inoltre avvalersi del contributo di professionisti impegnati nella prevenzione e nel controllo delle infezioni e di ulteriori specialisti clinici, in funzione del contesto assistenziale e delle specifiche necessità del paziente.

Le attività del *team* di *Antimicrobial Stewardship* sono finalizzate a promuovere comportamenti prescrittivi e assistenziali orientati a un uso responsabile degli antimicrobici, limitandone l'impiego inappropriato o non necessario. Una componente fondamentale dei programmi di AMS è rappresentata dalla raccolta, analisi e restituzione dei dati, necessaria sia per monitorare l'impiego degli antimicrobici sia per valutare l'efficacia degli interventi adottati. Tra gli indicatori utilizzabili rientrano i giorni di terapia (*Days of Therapy*, DOT) e le dosi giornaliere definite (*Defined Daily Dose*, DDD), rapportati a specifici denominatori, quali le giornate di degenza, il numero di ricoveri o la popolazione di riferimento.

In un'ottica di approccio *One Health,* le strategie di AMS si inseriscono in un approccio più ampio al contrasto dell'antimicrobico-resistenza, che considera in maniera integrata la salute umana, animale e ambientale. In tale contesto, gli interventi non riguardano esclusivamente l'impiego degli antimicrobici in ambito clinico, ma comprendono anche la promozione del loro uso responsabile in ambito veterinario, nonché attività di educazione e sensibilizzazione rivolte agli operatori sanitari e alla popolazione. A queste si affiancano le misure di prevenzione e controllo delle infezioni, comprese le corrette pratiche igieniche,

che contribuiscono a limitarne la diffusione e, conseguentemente, la necessità di ricorrere alla terapia antimicrobica.

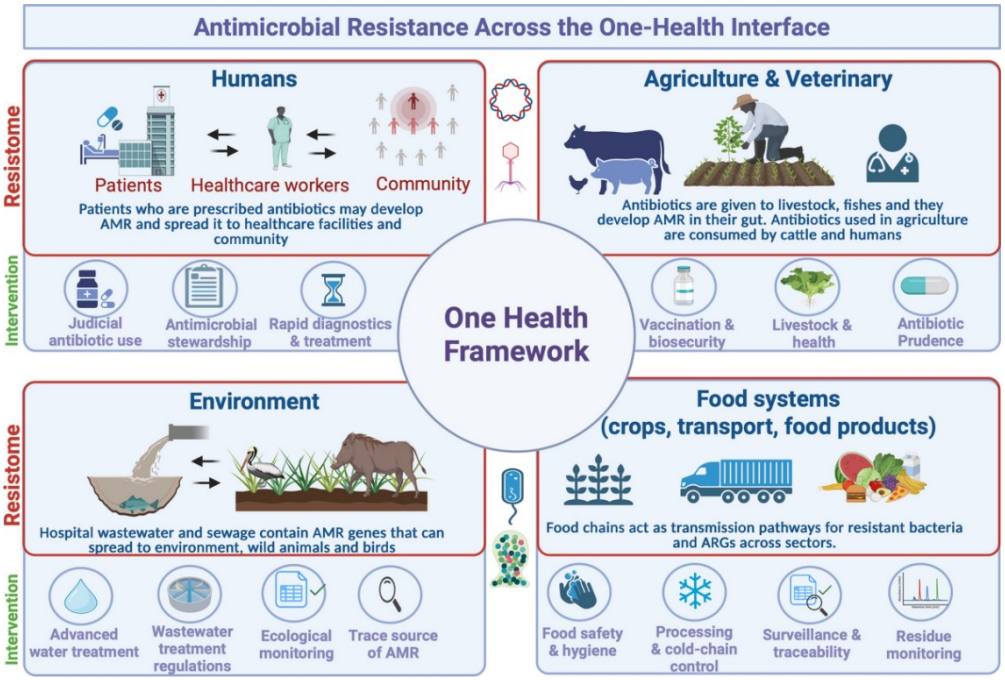


Figura 7: L'approccio One Health: interconnessione tra salute umana, salute animale e dell'ambiente.[15]

In ambito clinico, gli interventi di AMS possono essere ricondotti a due principali modelli di gestione della prescrizione antibiotica: l'approccio "front-end", che interviene prima o al momento della prescrizione, e l'approccio "back-end", applicato successivamente all'avvio della terapia. Il modello *front-end* prevede generalmente l'introduzione di restrizioni prescrittive o di sistemi di autorizzazione preventiva per specifici antimicrobici, con l'obiettivo di limitarne l'impiego ai casi in cui risultino effettivamente appropriati. Tale strategia richiede tuttavia il monitoraggio di possibili variazioni nell'utilizzo di altri antibiotici non sottoposti alle medesime restrizioni.

L'approccio *back-end* si basa invece sulla revisione prospettica delle terapie antimicrobiche già avviate, accompagnata dalla formulazione di raccomandazioni e dalla restituzione di un feedback al medico prescrittore. La rivalutazione della terapia sulla base dell'evoluzione clinica e delle informazioni microbiologiche disponibili può consentirne l'ottimizzazione, attraverso interventi quali la modifica o la sospensione del trattamento e, quando appropriato, la *de-escalation* terapeutica.[16]

1.6 Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR)

L'implementazione efficace dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* e l'attività dei *team* multidisciplinari si inseriscono in una più ampia strategia di contrasto all'antibiotico-resistenza, definita a livello nazionale dal Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR). Il PNCAR 2022-2025, sviluppato in continuità con il precedente Piano 2017-2020, rappresenta il documento strategico nazionale di riferimento per il contrasto all'antibiotico-resistenza secondo un approccio *One Health*, integrando gli ambiti della salute umana, animale e ambientale.

Il Piano individua tre principali ambiti di intervento: sorveglianza e monitoraggio integrato dell'antibiotico-resistenza, dell'utilizzo degli antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza e dell'ambiente; prevenzione e controllo delle infezioni; uso appropriato degli antibiotici, sia in ambito umano sia veterinario. A questi si affiancano attività trasversali relative a formazione, informazione e comunicazione, ricerca e innovazione e cooperazione nazionale e internazionale.

In ambito ospedaliero, tali obiettivi si traducono nella necessità di promuovere programmi strutturati di *Antimicrobial Stewardship*, sostenuti da competenze multidisciplinari e da strumenti in grado di orientare l'impiego degli antibiotici e monitorarne i consumi. In questa prospettiva si inserisce la classificazione *AWaRe* dell'OMS, che suddivide gli antibiotici nei gruppi *Access*, *Watch* e *Reserve* e costituisce uno strumento di supporto alle strategie di *stewardship* e alla valutazione dei *pattern* di utilizzo[17].

1.7 Classificazione *AWaRe*

Nel 2017, nell'ambito delle strategie volte a contrastare l'antimicrobico-resistenza, l'OMS ha introdotto per la prima volta la classificazione *AWaRe*, sviluppata nell'ambito della revisione degli antibiotici inclusi nella *WHO Model List of Essential Medicines* (EML). Quest'ultima identifica i medicinali considerati essenziali per rispondere ai principali bisogni sanitari della popolazione e rappresenta un riferimento per la definizione delle liste nazionali dei medicinali essenziali.
La classificazione *AWaRe* è stata successivamente aggiornata nel corso degli anni e suddivide gli antibiotici in tre gruppi: *Access, Watch* e *Reserve,* sulla base del loro ruolo nella pratica clinica e del potenziale impatto sulla selezione e diffusione delle resistenze antimicrobiche.

Il primo gruppo, *Access*, comprende antibiotici caratterizzati da una buona attività nei confronti dei batteri comunemente sensibili e da un potenziale di selezione delle resistenze generalmente inferiore rispetto agli antibiotici appartenenti agli altri gruppi. Sono raccomandati come opzioni di prima o seconda scelta per il trattamento empirico delle infezioni più comuni.

Il secondo gruppo, *Watch*, comprende antibiotici associati ad un rischio relativamente maggiore di selezione di batteri resistenti e, in generale, a maggiori problematiche in termini di eventi avversi e tossicità. Nonostante ciò, tali antibiotici possono rappresentare opzioni di prima o seconda scelta per specifiche indicazioni cliniche o determinati patogeni. Proprio per il loro maggiore potenziale di selezione delle resistenze, costituiscono un obiettivo prioritario dei programmi di AMS e delle attività di monitoraggio dell'utilizzo degli antibiotici.[18]
Il terzo gruppo, *Reserve*, comprende antibiotici da considerare come opzioni di ultima linea (*last resort*), il cui impiego dovrebbe essere riservato a popolazioni di pazienti e contesti clinici altamente selezionati, quando le alternative terapeutiche disponibili risultino inadeguate o abbiano già fallito, come nel caso di infezioni gravi o potenzialmente letali sostenute da batteri multiresistenti. Tali antibiotici mantengono attività nei confronti di microrganismi resistenti a molte

o a tutte le opzioni antibiotiche di prima o seconda scelta. Al fine di preservarne l'efficacia, il loro utilizzo rappresenta pertanto un obiettivo prioritario dei programmi nazionali e internazionali di AMS, che dovrebbero prevederne il monitoraggio dell'impiego e, ove possibile, delle relative resistenze.

La classificazione *AWaRe* costituisce quindi uno strumento di supporto alle politiche di AMS e al monitoraggio dell'impiego degli antibiotici.[18]
L'OMS la rappresenta anche attraverso un modello a "semaforo", nel quale *Access, Watch* e *Reserve* corrispondono rispettivamente ai livelli verde, arancione e rosso, con un livello crescente di attenzione rispetto all'impiego degli antibiotici e al rischio associato a un uso inappropriato.

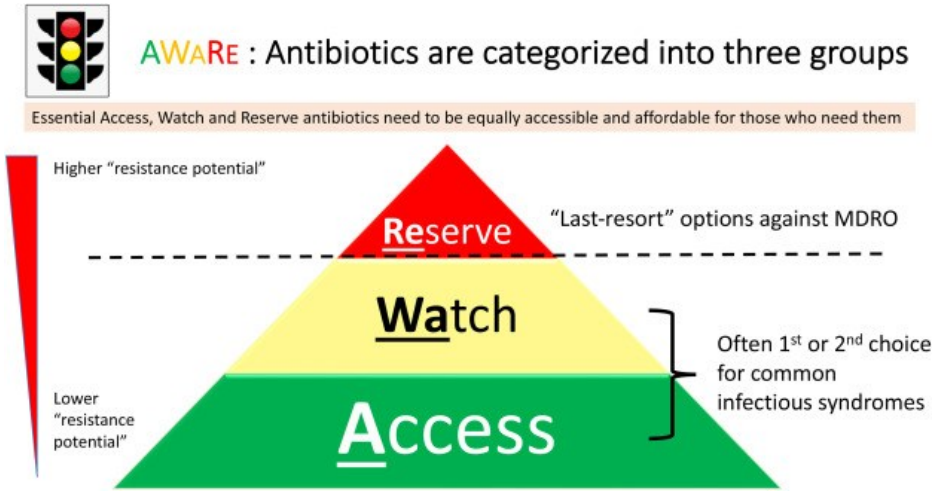


Figura 8: Classificazione AWaRe a semaforo secondo OMS[18]

All'interno della classificazione *AWaRe*, il gruppo *Reserve* assume particolare rilevanza ai fini del presente lavoro, sia per la necessità di preservare l'efficacia di queste molecole attraverso un impiego appropriato, sia per le specifiche misure di governance prescrittiva e monitoraggio che, come verrà approfondito nei paragrafi successivi, ne caratterizzano l'utilizzo nel contesto nazionale.

1.8 Antibiotici *Reserve*

Nel contesto nazionale, i principi della classificazione *AWaRe* sono stati recepiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che nel gennaio 2023 ha pubblicato un adattamento italiano dell'*AWaRe Antibiotic Book* dell'OMS, contenente indicazioni per la gestione delle principali infezioni nell'adulto e in età pediatrica. Tale strumento si inserisce nelle strategie di *Antimicrobial Stewardship* volte a supportare l'appropriatezza prescrittiva e a promuovere un impiego razionale degli antibiotici.
Il gruppo *Reserve* comprende sia antibiotici inclusi nella *WHO* EML, sia ulteriori molecole classificate come *Reserve* ai fini delle attività di sorveglianza di impiego degli antibiotici e di AMS.

La classificazione *AWaRe*, aggiornata con cadenza biennale dall'OMS, è stata da ultimo revisionata nel 2025.[19]

Tabella 1: Antibiotici appartenenti al gruppo Reserve secondo la classificazione AWaRe 2025 dell'OMS, distinti in base al principale spettro di attività antibatterica

ANTIBIOTICO	GRAM +	GRAM –	GRAM +/GRAM –	EML
AZTREONAM		●		No
AZTREONAM/AVIBACTAM		●		No
CARUMONAM		●		No
CEFIDEROCOL		●		Sì
CEFTAROLINA FOSAMIL			●	No
CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM		●		Sì
CEFTOBIPROLO MEDOCARIL			●	No
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM		●		Sì
COLISTINA EV		●		Sì
COLISTINA ORALE		●		No
DALBAVANCINA	●			No
DALFOPRISTINA/QUINUPRISTINA	●			No
DAPTOMICINA	●			No
ERAVACICLINA			●	No
FAROPENEM			●	No
FOSFOMICINA EV			●	Sì
ICLAPRIM	●			No
IMIPENEM/CILASTATINA/RELEBACTAM		●		No
LEFAMULINA			●	No
LINEZOLID	●			Sì
MEROPENEM/VABORBACTAM		●		Sì
MINOCICLINA EV			●	No
OMADACICLINA			●	No
ORITAVANCINA	●			No
PLAZOMICINA		●		Sì
POLIMIXINA B EV		●		Sì
POLIMIXINA B ORALE		●		No
TEDIZOLID	●			No*
TELAVANCINA	●			No
TIGECICLINA			●	No

***Nota alla tabella**: Antibiotici appartenenti al gruppo Reserve secondo la classificazione WHO AWaRe 2025 La classificazione Gram+/Gram- rappresenta una sintesi del principale spettro di attività antibatterica delle singole molecole e non ne descrive in maniera esaustiva lo spettro microbiologico, che può variare in relazione alla specie*

*batterica e ai relativi meccanismi di resistenza. EML: WHO Model List of Essential Medicines; EV: endovenosa. *Tedizolid non è riportato come voce autonoma nella EML, ma come alternativa terapeutica a linezolid.*[19]

1.9 Il quadro regolatorio italiano degli antibiotici *Reserve*

Nel contesto italiano, l'appartenenza di un antibiotico alla categoria *Reserve* secondo la classificazione *AWaRe* dell'OMS deve essere distinta dagli strumenti regolatori adottati a livello nazionale per disciplinarne la prescrizione, il monitoraggio e la rimborsabilità. In particolare, la classificazione *AWaRe*, il riconoscimento dell'innovatività terapeutica da parte di AIFA e l'accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi rappresentano concetti distinti, sebbene possano interessare le medesime molecole.

La classificazione *AWaRe* risponde principalmente a finalità di *Antimicrobial Stewardship* e di sorveglianza dell'impiego degli antibiotici, mentre il riconoscimento dell'innovatività terapeutica costituisce una valutazione regolatoria effettuata da AIFA sulla base di specifici criteri. In particolare, la valutazione dell'innovatività tiene conto del bisogno terapeutico, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle prove, ed è riferita alla specifica indicazione terapeutica oggetto di valutazione. A questo percorso si affianca, per gli agenti antinfettivi destinati al trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti, uno specifico meccanismo di accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi, che non comporta di per sé il riconoscimento del requisito dell'innovatività[20].

1.9.1 La Determina AIFA n.966/2025

Nel luglio 2025, con la Determina n. 966/2025, AIFA ha introdotto nuovi criteri per l'attribuzione dell'innovatività terapeutica e, parallelamente, ha disciplinato la gestione degli agenti antinfettivi destinati al trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti. Il provvedimento, adottato in attuazione della Legge 30 dicembre 2024, n. 207, ha sostituito la precedente Determina AIFA n. 1535/2017, ridefinendo il quadro regolatorio per l'accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi[21].

Con riferimento agli agenti antinfettivi destinati al trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti, la Determina individua uno specifico percorso di accesso alle risorse del Fondo. In particolare, sono inseriti nell'apposito elenco gli agenti antinfettivi classificati come *Reserve* secondo la classificazione *AWaRe* dell'OMS e attivi nei confronti di almeno un patogeno incluso nella *WHO Bacterial Priority Pathogens List* (BPPL). Tale elenco è distinto da quello dei medicinali ai quali viene riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica.

L'elenco degli agenti antinfettivi ammessi a tale finanziamento è suscettibile di aggiornamento in relazione ai successivi provvedimenti di rimborsabilità. Gli agenti antibatterici attualmente ricompresi in tale percorso sono riportati nella **Tabella 2**, unitamente ai principali patogeni e fenotipi di resistenza della BPPL 2024 pertinenti per ciascun medicinale.

Tabella 2: Agenti antibatterici con accesso al Fondo per i Farmaci Innovativi e relativi patogeni/fenotipi di resistenza inclusi nel WHO Bacterial Priority List (BPPL) 2024

Nome medicinale	Principio attivo	Patogeni/fenotipi di resistenza inclusi nella BPPL
FETCROJA®	cefiderocol	*Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (**CRE**); *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi (**CRPA**); *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (**CRAB**)[22]
RECARBRIO®	imipenem/cilastatina/relebactam	*Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (**CRE**); *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi (**CRPA**)[23]
SIVEXTRO®	tedizolid	*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (**MRSA**); *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (**VRE**); *Streptococcus pyogenes* resistente ai macrolidi; *Streptococcus agalactiae* resistente alla penicillina; *Streptococcus pneumoniae* resistente ai macrolidi[24]
VABOREM®	meropenem/vaborbactam	*Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (**CRE**)[25]
XERAVA®	eravaciclina	*Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (**CRAB**); *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (**CRE**); *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (**MRSA**); *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (**VRE**)[26]
ZAVICEFTA®	ceftazidima/avibactam	*Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (**CRE**); *Enterobacterales* resistenti alle cefalosporine di III generazione (**3GCRE**); *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi (**CRPA**)[27]
ZERBAXA®	ceftolozano/tazobactam	*Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi (**CRPA**); *Enterobacterales* resistenti alle cefalosporine di III generazione (**3GCRE**)[28]
EMBLAVEO®	aztreonam/avibactam	*Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (**CRE**), nell'ambito degli *Enterobacterales* produttori di metallo-β-lattamasi (**MBL**)[29]
EXBLIFEP®	cefepime/enmetazobactam	*Enterobacterales* resistenti alle cefalosporine di III generazione (**3GCRE**)[30]

***Nota alla tabella**: Sono riportati esclusivamente i patogeni e i relativi fenotipi di resistenza inclusi nella WHO Bacterial Priority Pathogens List (BPPL) 2024 identificati come pertinenti per ciascun agente antibatterico sulla base della documentazione AIFA considerata. La tabella non rappresenta pertanto lo spettro microbiologico complessivo dei medicinali. Le categorie sono riportate secondo la terminologia della BPPL 2024; eventuali ulteriori microrganismi presenti nelle indicazioni o nelle schede di monitoraggio AIFA, ma non corrispondenti a una categoria della BPPL 2024, non sono stati inclusi.*

1.9.2 I registri AIFA

Nell'ambito del percorso regolatorio previsto per gli agenti antinfettivi destinati al trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti, i Registri di Monitoraggio AIFA rappresentano lo strumento attraverso il quale vengono tracciate le prescrizioni e le dispensazioni dei medicinali interessati. L'accesso al trattamento in regime di rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è subordinato al rispetto dei criteri di eleggibilità definiti da AIFA per ciascun medicinale. La gestione dei Registri coinvolge le strutture sanitarie e le figure professionali abilitate, in particolare medici prescrittori e farmacisti. Il percorso è articolato attraverso specifiche schede informatizzate che documentano le diverse fasi del trattamento, comprendendo l'eleggibilità del paziente, la prescrizione e la dispensazione del medicinale e, ove previsto, il *follow-up* e la chiusura del trattamento. Il Registro consente pertanto di verificare il rispetto delle condizioni di rimborsabilità definite da AIFA e di garantire la tracciabilità dell'impiego dei medicinali sottoposti a monitoraggio[31].

L'appartenenza alla categoria *Reserve* della classificazione *AWaRe* non determina tuttavia, di per sé, l'assoggettamento di un antibiotico a un Registro di Monitoraggio AIFA. Ne consegue che, nell'ambito della medesima categoria *AWaRe*, possono coesistere medicinali sottoposti a Registro AIFA e molecole per le quali tale modalità di monitoraggio non è prevista. Questa distinzione assume particolare rilevanza nel presente lavoro, poiché caratterizza diversamente le modalità di prescrizione, dispensazione e tracciabilità degli antibiotici considerati nell'analisi.

1.9.3 File F e rendicontazione

Il File F costituisce uno strumento di rendicontazione delle prestazioni farmaceutiche erogate dalle strutture sanitarie per specifiche categorie di medicinali. Il flusso è alimentato a livello regionale, secondo modalità operative definite dalle singole Regioni, e concorre al monitoraggio della spesa farmaceutica nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale.

Ai fini del presente lavoro, particolare rilevanza assume la rendicontazione degli agenti antinfettivi destinati al trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti ammessi all'accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi. Per tali medicinali, l'ammissione al finanziamento attraverso il Fondo comporta la rendicontazione separata della relativa spesa mediante File F, secondo le modalità stabilite a livello regionale. In Regione Lombardia, tali medicinali vengono pertanto rendicontati secondo le specifiche tipologie e macrocategorie previste dalla disciplina regionale, consentendo di distinguerne la spesa da quella dei farmaci il cui costo, in regime di ricovero, è ricompreso nella remunerazione ordinaria della prestazione attraverso il *Diagnosis Related Group* (DRG).

L'appartenenza alla categoria *Reserve* della classificazione *AWaRe* non determina tuttavia, di per sé, l'accesso alle risorse del Fondo e, conseguentemente, la rendicontazione mediante File F.

All'interno della medesima categoria *AWaRe* possono pertanto coesistere antibiotici caratterizzati da differenti modalità di prescrizione, monitoraggio e rendicontazione della spesa. Tale distinzione assume particolare rilevanza nel contesto dell'Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio (OGSA), nel quale gli antibiotici *Reserve* presenti in Prontuario seguono percorsi gestionali differenti, descritti nel paragrafo successivo[32].

1.9.4 Antibiotici *Reserve* oggetto di analisi nel contesto OGSA

Il Prontuario Farmaceutico di OGSA comprende diversi antibiotici appartenenti alla categoria *Reserve* della classificazione *AWaRe*, tra cui molecole con differenti caratteristiche farmacologiche, indicazioni terapeutiche e modalità di gestione prescrittiva e amministrativa.

Ai fini della presente analisi non sono stati considerati indistintamente tutti gli antibiotici *Reserve* disponibili presso la struttura. L'analisi è stata focalizzata sugli agenti antibatterici interessati dal nuovo percorso regolatorio previsto per il trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti e ammessi all'accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi, presenti nel

Prontuario OGSA nel periodo considerato. A questi è stata affiancata la fosfomicina EV (Infectofos®), anch'essa classificata come *Reserve* secondo *AWaRe*, ma non ricompresa nel medesimo percorso di accesso al Fondo né soggetta a Registro di Monitoraggio AIFA.

La selezione così definita consente pertanto di descrivere l'andamento prescrittivo, nel periodo precedente e successivo alla Determina AIFA n. 966/2025, di antibiotici appartenenti alla medesima categoria *AWaRe* ma caratterizzati da differenti modalità di gestione regolatoria. La **Tabella 3** riporta le principali caratteristiche farmacologiche e cliniche degli antibiotici inclusi nell'analisi.

Gli antibiotici *Reserve* inclusi nell'analisi appartengono, ad eccezione della fosfomicina, alla classe dei β-lattamici, il cui meccanismo d'azione si basa sul legame alle PBP, con conseguente inibizione della sintesi del peptidoglicano della parete batterica. Alcuni di essi sono associati a inibitori delle β-lattamasi, che proteggono il componente β-lattamico dall'idrolisi enzimatica, ampliandone l'attività nei confronti di specifici ceppi produttori di tali enzimi.

La fosfomicina presenta invece un meccanismo distinto da quello dei β-lattamici, agendo in una fase più precoce della biosintesi del peptidoglicano attraverso l'inibizione dell'enzima MurA.

Tabella 3: principali caratteristiche degli antibiotici soggetti all'analisi

Principio attivo	Meccanismo d'azione e peculiarità
CEFIDEROCOL	Cefalosporina siderofora: sfrutta i sistemi di trasporto del ferro per l'ingresso nei batteri Gram-negativi; elevata stabilità nei confronti di diverse β-lattamasi, incluse carbapenemasi.
CEFTAZIDIMA + AVIBACTAM	Ceftazidima associata ad avibactam, inibitore non β-lattamico di β-lattamasi di classe A, C e alcune di classe D; non attivo sulle metallo-β-lattamasi.
FOSFOMICINA	Inibisce MurA, bloccando una fase precoce della biosintesi del peptidoglicano; meccanismo distinto da quello dei β-lattamici.
MEROPENEM + VABORBACTAM	Meropenem associato a vaborbactam, inibitore delle β-lattamasi di classe A, con particolare attività nei confronti delle carbapenemasi KPC
CEFTOLOZANO + TAZOBACTAM	Ceftolozano associato a tazobactam, inibitore di numerose β-lattamasi di classe A, incluse molte ESBL; non inibisce le carbapenemasi.
IMIPENEM + CILASTATINA + RELEBACTAM	Imipenem associato a cilastatina, che ne inibisce il metabolismo renale, e relebactam, inibitore delle β-lattamasi di classe A e C, incluse KPC.

Sotto il profilo regolatorio e gestionale, gli agenti antinfettivi inclusi nell'analisi e ammessi all'accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi sono sottoposti alle modalità di prescrizione e monitoraggio previste dai Registri AIFA e alla conseguente rendicontazione della spesa mediante File F. Infectofos®, pur appartenendo alla categoria *Reserve* della classificazione *AWaRe*, non rientra invece nel medesimo percorso di accesso al Fondo e non è soggetto a Registro di Monitoraggio AIFA né alla conseguente rendicontazione mediante File F.

Tale differenza determina quindi, nell'ambito della medesima categoria *AWaRe*, la coesistenza di differenti modalità di gestione prescrittiva e amministrativa e rappresenta un elemento di contesto rilevante per l'analisi dei *pattern* di utilizzo descritti nella presente analisi.

2 Scopo della tesi

Il presente lavoro descrive l'andamento delle dispensazioni degli antibiotici *Reserve* presso l'IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio tra gennaio 2024 e agosto 2026, confrontando due gruppi di molecole della medesima categoria *AWaRe* ma soggetti a percorsi regolatori differenti: gli antibiotici *Reserve* ammessi al Fondo per i Farmaci Innovativi, sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA, e la fosfomicina EV, non ricompresa in tale percorso. In particolare, l'analisi intende:

- verificare se, dopo il 14 luglio 2025, l'andamento delle dispensazioni dei due gruppi si sia modificato rispetto alla tendenza già in atto;
- confrontare le indicazioni d'uso della fosfomicina EV con quelle dei *Reserve* ammessi al Fondo Farmaci Innovativi inseriti in prontuario OGSA, per valutare se siano stati impiegati in contesti clinici sovrapponibili;
- discutere le implicazioni per l'*Antimicrobial Stewardship* della coesistenza, nella stessa categoria, di molecole con diverso livello di monitoraggio.

L'ipotesi alla base dell'analisi è che l'introduzione del Registro di Monitoraggio AIFA per gli antibiotici *Reserve* ammessi all'accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi possa aver contribuito a modificare i *pattern* prescrittivi, favorendo un maggiore ricorso a Infectofos®, appartenente alla categoria *Reserve* ma non soggetto al medesimo sistema di monitoraggio.

3 MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dell'analisi e *setting*

È stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva presso l'IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio di Milano, struttura ospedaliera caratterizzata da un'organizzazione multidisciplinare articolata in differenti dipartimenti e Unità Operative. Secondo l'organigramma aziendale vigente nel periodo di studio, l'assetto sanitario comprende il Dipartimento Chirurgico Polispecialistico, il Dipartimento Ortopedico-Riabilitativo e il Dipartimento Medico, ai quali si affiancano diverse Unità Operative e Servizi afferenti direttamente alla Direzione Sanitaria Aziendale.

Tale organizzazione comprende specialità mediche e chirurgiche eterogenee, con differenti profili di complessità assistenziale e di impiego della terapia antibiotica. Tra queste figurano, in particolare, aree ad elevata intensità assistenziale e specialistica, quali Cardiochirurgia, Chirurgia Vascolare, Neurochirurgia, Ortopedia e Traumatologia, Cardiologia e Terapia Intensiva, oltre ai servizi diagnostici e di supporto all'attività clinica.

3.2 Periodo di osservazione e punto temporale di riferimento

L'analisi si propone di valutare il *trend* prescrittivo, nel periodo compreso tra gennaio 2024 e agosto 2026, di alcuni antibiotici appartenenti alla categoria *Reserve* della classificazione *AWaRe* dell'OMS, selezionati tra gli agenti antibatterici ammessi all'accesso alle risorse del Fondo per i Farmaci Innovativi (Vaborem®, Fetcroja®, Zerbaxa®, Recarbrio®, Zavicefta®) e di Infectofos®. L'analisi è stata condotta sulla base dei dati e degli strumenti disponibili presso la Farmacia Ospedaliera, descritti nel dettaglio nei paragrafi successivi.
Nell'ambito dell'analisi temporale, il 14 luglio 2025, data del Comunicato AIFA n. 34 relativo al nuovo quadro regolatorio introdotto dalla Determina Pres. n. 966/2025 del 9 luglio 2025, è stato assunto come punto temporale di riferimento per il confronto dell'andamento delle dispensazioni nel periodo precedente e successivo alla comunicazione del provvedimento.

Al fine di caratterizzare gli antibiotici *Reserve* oggetto dell'analisi, è stata inoltre esaminata la relativa documentazione AIFA e i patogeni/fenotipi di resistenza di riferimento sono stati confrontati con quelli inclusi nella *WHO Bacterial Priority Pathogens List (BPPL) 2024*. Il confronto è stato effettuato considerando la specifica combinazione patogeno–fenotipo di resistenza prevista dalla classificazione OMS e non la sola specie batterica. Nella **Tabella 2** sono stati pertanto riportati esclusivamente i patogeni/fenotipi della BPPL 2024 pertinenti per ciascun agente antibatterico considerato, senza rappresentarne l'intero spettro di attività microbiologica.

3.3 Popolazione in osservazione e criteri di inclusione ed esclusione

Sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti ricoverati presso l'IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio nel periodo compreso tra gennaio 2024 e agosto 2026 che hanno ricevuto un trattamento con uno degli antibiotici *Reserve* oggetto dell'analisi e per i quali è stata trasmessa alla Farmacia Ospedaliera una richiesta motivata nominale in formato cartaceo, corredata da valutazione infettivologica.

Tabella 4: criteri di inclusione dell'analisi

CRITERI DI INCLUSIONE	Pazienti ospedalizzati nell'IRCCS negli anni 2024-2026 (da gennaio 2024 ad agosto 2026)
	Sono stati inclusi i pazienti ricoverati tra gennaio 2024 e agosto 2026 con indicazione infettivologica al trattamento con uno degli antibiotici *Reserve* oggetto dell'analisi, formalizzata mediante richiesta motivata nominale cartacea alla Farmacia Ospedaliera.
	Uomini e donne di età compresa tra 0 e100 anni

3.4 Fonti dei dati

3.4.1 Richieste motivate

La prescrizione degli antibiotici *Reserve* presenti nel Prontuario Terapeutico Aziendale è subordinata alla compilazione di una richiesta motivata nominale da parte del consulente infettivologo, a seguito della valutazione del paziente ricoverato presso le unità operative, critiche e non critiche, di OGSA.

Tale procedura si inserisce nell'ambito delle attività di AMS e di razionalizzazione della spesa farmaceutica messe in atto dalla Farmacia Ospedaliera.

All'interno della richiesta motivata sono riportate le generalità del paziente, comprendenti nome, cognome, data di nascita, codice fiscale e data di ricovero, oltre al reparto di degenza e all'équipe di riferimento. La richiesta comprende inoltre una tabella contenente gli antibiotici appartenenti al gruppo *Reserve* richiedibili, associati alle rispettive indicazioni terapeutiche rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale e riportate nelle schede prescrittive dei Registri di Monitoraggio AIFA.

Successivamente, la richiesta riporta le informazioni relative alla terapia prescritta, comprendenti la posologia giornaliera, la durata prevista del trattamento e la quantità di flaconi richiesta, nonché i principali dati clinici e microbiologici disponibili. In particolare, vengono documentate la localizzazione dell'infezione, la tipologia di trattamento (terapia empirica, terapia mirata o prosecuzione terapeutica), l'eventuale disponibilità dell'antibiogramma e i microrganismi isolati con i relativi profili di resistenza agli antibiotici. Nel caso di terapia empirica, la prescrizione può essere effettuata in attesa della disponibilità dei risultati dell'esame colturale e delle successive informazioni microbiologiche.

Un ulteriore campo è dedicato alla terapia antibiotica precedente, la cui registrazione consente di ricostruire il percorso terapeutico antecedente al ricorso a un antibiotico *Reserve*. Tale informazione assume particolare rilevanza nell'ambito delle attività di AMS, poiché permette di valutare l'eventuale

precedente impiego di antibiotici appartenenti ai gruppi *Access* e/o *Watch* della classificazione *AWaRe* e, più in generale, di contestualizzare la scelta di un antibiotico *Reserve* nell'ambito della storia terapeutica del paziente.

È necessario, affinché il farmaco venga dispensato, allegare a tali richieste la relazione dell'infettivologo e, se disponibile, l'antibiogramma.

RICHIESTA MOTIVATA DI ANTIBIOTICI E ANTIMICOTICI DA PARTE DEL CONSULENTE INFETTIVOLOGO

I.R.C.C.S. Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio

Da inviare alla U.O. Farmacia (farmacia.ogsa@grupposandonato.it)

Reparto di consegna _____

Equipe _____

Cognome_____

Nome_____

Nato il _____

(Apporre etichetta se disponibile)

FARMACO	INDICAZIONE
ANTIBIOTICI RESERVE	
☐ **VABOREM 1G+1G** ev meropenem/vaborbactam *Richiesta farmaco max per 14 gg*	☐ Infezioni gravi accertate o sospette sostenute da CRE: ○ Infezione del tratto urinario complicata (cUTI)/pielonefrite ○ Infezione intra-addominale complicata (cIAI) ○ Polmonite nosocomiale (HAP), inclusa VAP accertata o sospetta ○ Batteriemia in associazione con una qualsiasi delle infezioni sopra elencate ☐ Infezioni accertate da Gram- aerobi con opzioni terapeutiche limitate
☐ **FETCROJA 1G** ev cefiderocol *Richiesta farmaco max per 21 gg*	☐ Infezioni gravi, con opzioni terapeutiche limitate, sostenute da: ○ *Enterobacterales* CR che producono MBL ○ *Pseudomonas aeruginosa* che produce MBL ○ Gram- (GN) non fermentanti DTR: CRPA, CRAB e *Stenotrophomonas maltophilia* ☐ Empirica per infezioni gravi con evidenza clinica di sepsi
☐ **ZERBAXA 1G + 0,5G** ev ceftolozano/tazobactam *Richiesta farmaco max per 14 gg*	Infezioni sostenute Gram- resistenti ai trattamenti di prima linea: ☐ Pielonefrite acuta ☐ Infezioni complicate del tratto urinario Empirica per infezioni (sospette) da Gram – resistenti ai trattamenti di I linea: ☐ Infezioni addominali complicate ☐ Polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa VAP
☐ **RECARBRIO 500MG + 500MG + 250MG** ev imipenem/cilastatina/relebactam *Richiesta farmaco max per 14 gg*	☐ HAP/VAP e batteriemie associate da Gram – resistenti ai carbapenemi con opzioni terapeutiche limitate ☐ Infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta da batteri Gram – resistenti ai carbapenemi
☐ **ZAVICEFTA 2G + 500MG** ev ceftazidima/avibactam *Richiesta farmaco max per 14 gg*	Infezioni da Gram- resistenti ai trattamenti di prima linea: ☐ Pielonefrite acuta ☐ Infezioni complicate del tratto urinario Trattamento di infezioni in cui vi sia sospetta o certezza di infezioni da Gram – aerobi resistenti: ☐ Infezioni addominali complicate ☐ Polmoniti nosocomiali, inclusa VAP ☐ Batteriemia (solo adulti)
ANTIBIOTICI	
☐ **ZINFORO INFUS 10 FL 600MG** ev ceftarolina	☐ Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI) ☐ Polmonite acquisita in comunità (CAP) Esclusivamente nei casi in cui sia fallito un precedente trattamento antibiotico.
☐ **INFECTOFOS 4G 100ML ev** ☐ **INFECTOFOS 2G 50ML ev** fosfomicina	☐ Infezioni complicate del tratto urinario ☐ Endocardite infettiva ☐ Infezioni ossee e articolari ☐ Polmonite contratta in ospedale, compresa la polmonite associata a ventilazione ☐ Infezione complicata della cute e dei tessuti molli ☐ Meningite batterica ☐ Infezioni complicate intra-addominali ☐ Batteriemia associata
☐ **DIFICLIR 200MG** CPR fidaxomicina	☐ Infezioni da *Clostridioidesm difficile* (CDI) note anche come diarrea associata da C. difficile (CDAD)
☐ **XYDALBA 500MG** ev dalbavancina	☐ Infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI)
☐ **QUOFENIX 450MG** cpr ☐ **QUOFENIX 300MG** ev delafloxacina	☐ Infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) ☐ Polmonite acquisita in comunità (CAP)
ANTIMICOTICI	
☐ **CRESEMBA 100MG** cps ☐ **CRESEMBA 200MG 10ML** ev isavuconazolo	☐ Aspergillosi invasiva ☐ Mucormicosi nei pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato

M-FARM-025-rev04-marzo-2026 Pag. 1 a 2

Sistema Sanitario Regione Lombardia

Figura 9: Richiesta motivata di antibiotici e antimicotici da parte del consulente infettivologo resa disponibile dalla Farmacia Ospedaliera

RICHIESTA MOTIVATA DI ANTIBIOTICI E ANTIMICOTICI DA PARTE DEL CONSULENTE INFETTIVOLOGO

I.R.C.C.S. Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio

Da inviare alla U.O. Farmacia (farmacia.ogsa@grupposandonato.it)

☐ **AMBISOME LIPOSOMIALE 50MG** ev	☐ Severe micosi sistemiche e/o profonde ☐ Trattamento empirico di presunte infezioni fungine in pazienti con neutropenia febbrile
☐ **REZZAYO 200 MG** ev rezafungina	☐ Trattamento delle Candidiasi invasive in pazienti adulti
☐ **CASPOFUNGIN 50MG** ev ☐ **CASPOFUNGIN 70MG** ev	☐ Aspergillosi invasiva refrattaria ad amfotericina B, formulazioni lipidiche di amfotericina B e/o itraconazolo ☐ Candidiasi invasiva, in pazienti adulti o pediatrici ☐ Trattamento empirico di presunte infezioni fungine in pazienti con neutropenia febbrile
☐ **VORICONAZOLO 200MG** ev	☐ Aspergillosi invasiva ☐ Candidemia in pazienti non-neutropenici ☐ Infezioni gravi e invasive da *Candida* resistenti a fluconazolo (inclusa *C. krusei*) ☐ Infezioni micotiche gravi causate da *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp

POSOLOGIA	DURATA TERAPIA	N° FLC RICHIESTI

TERAPIA ANTIBIOTICA PRECEDENTE	TERAPIA ANTIBIOTICA CONCOMITANTE
☐ Nessuna ☐ Si: _____ ☐ Fallimento ☐ Intolleranza *(specificare principio attivo e dosaggio)*	☐ Nessuna ☐ Si: _____ *(specificare principio attivo e dosaggio)*

TIPO DI TERAPIA: ☐ Empirica ☐ Mirata ☐ Escalation ☐ De-escalation ☐ Prosecuzione

TERAPIA GUIDATA DA ANTIBIOGRAMMA: ☐ Si ☐ No ☐ Non ancora disponibile

ESITO: ☐ Non disponibile ☐ Negativo ☐ Positivo → Microrganismo: _____

RESISTENZE RILEVANTI: ☐ ESBL ☐ CRE ☐ MBL ☐ MRSA ☐ VRE ☐ Altro: _____

LOCALIZZAZIONE INFEZIONE:

☐ Polmonare ☐ Urinaria ☐ Intra-addominale ☐ Cute/tessuti molli ☐ Osteo-articolare ☐ Batteriemia/sepsi ☐ Altro: _____

RIVALUTAZIONE PREVISTA A 48–72h: ☐ Si ☐ No

SPAZIO DI COMPILAZIONE RISERVATO ALLA U.O. FARMACIA						
DATA DI CONSEGNA	FARMACO CONSEGNATO	QUANTITÀ CONSENGATA	LOTTO	COPERTURA GARANTITA DALLA FORNITURA	RICHIESTA TOTALMENTE EVASA (S/N)	FIRMA DI CHI RITIRA

Medico prescrittore:

Data richiesta: _____/_____/_____

(Timbro e firma)

ALLEGARE SEMPRE ALLA RICHIESTA LA RELAZIONE DELL'INFETTIVOLOGO E, SE DISPONIBILE, L'ANTIBIOGRAMMA

M-FARM-025-rev04-marzo-2026 Pag. 2 a 2

Sistema Sanitario Regione Lombardia

Figura 10: Richiesta motivata di antibiotici e antimicotici da parte del consulente infettivologo resa disponibile dalla Farmacia Ospedaliera

3.4.2 Referto microbiologico

A integrazione dei dati raccolti, sono stati consultati i referti microbiologici disponibili relativi ai pazienti inclusi nell'analisi, al fine di acquisire informazioni riguardanti i germi isolati con i relativi profili di sensibilità agli antibiotici ed eventuali resistenze, oltre ai siti di isolamento.

Il referto microbiologico riporta gli esiti delle analisi effettuate dal laboratorio di microbiologia sui campioni biologici prelevati dal paziente, quali campioni di sangue, urine, tessuti, in relazione al sospetto clinico di infezione. I campioni vengono sottoposti a procedure di semina su specifici terreni di coltura, al fine di favorire l'eventuale crescita dei microrganismi presenti e consentirne la successiva identificazione. In caso di positività della coltura microbiologica, sono necessarie circa 48 ore per ottenere i risultati definitivi.

A seguito dell'isolamento, il microrganismo viene identificato mediante le metodiche diagnostiche adottate dal laboratorio, successivamente viene valutata la sua sensibilità agli antimicrobici mediante antibiogramma. Quest'ultimo consente di determinare il profilo di sensibilità o di resistenza del microrganismo nei confronti dei diversi antibiotici testati, fornendo informazioni utili alla scelta della terapia antimicrobica.

Ai fini dell'analisi, dai referti microbiologici vengono estratte le informazioni relative al microrganismo isolato e al relativo profilo di sensibilità agli antibiotici, con particolare attenzione alla presenza di fenotipi di resistenza di rilevanza clinica. Tali dati sono successivamente confrontati con le informazioni riportate nelle richieste motivate, al fine di valutare la coerenza tra il profilo microbiologico e la terapia antibiotica prescritta.

Materiale: SANGUE INTERO

Esame/Ricerca: **Emocoltura 2 Set**

Risultato: **Positivo**

Microrganismo 1: ***Klebsiella pneumoniae***

Antibiotici	*MIC*	*S/I/R*	*Note*
Ampicillina	>16	R	
Amoxicillina/A. clav. (iv)	>32	R	
Amoxicillina/A. clav. (os) altre infez. in terapia di combinazione	>32	R	
Amoxicillina/A. clav. (os) IVU non complicate	>32	R	
Ampicillina/sulbactam	>16	R	
Amikacina	<=1	S	
Aztreonam	>32	R	
Ciprofloxacina	<=0,06	S	
Ceftolozane/Tazobactam	16	R	
Ceftarolina	32	R	
ceftazidime/avibactam	0,5	S	
Ertapenem	2	R	
Cefepime	>16	R	
Gentamicina	<=1	S	
Imipenem	4	I	
Imipenem/Relebactam	0,5	S	
Levofloxacina	<=0,12	S	
Meropenem	>8	R	
Meropenem/vaborbactam	<=0,5	S	
Moxifloxacina	<=0,25	S	
Cefuroxime - Sodio	>32	R	
Cefuroxime - Acetil	>32	R	
Trimetoprim/Sulfam.	<=20	S	
Cefotaxime	>32	R	
Ceftazidime	>32	R	
Tobramicina	<=1	S	
Piperacillina/tazobact	>64	R	

Figura 11: Esempio di antibiogramma relativo a un isolamento di Klebsiella Pneumoniae

***Nota alla figura**: L'antibiogramma riporta i valori di MIC e la relativa interpretazione di sensibilità agli antibiotici testati (S: sensibile; I: sensibile con aumentata esposizione; R: resistente). I dati identificativi del paziente sono stati omessi.*

3.4.3 Applicativo *WinlabWeb*

La Farmacia Ospedaliera possiede l'accesso all'applicativo *WinlabWeb*, su cui sono giornalmente caricati i risultati delle analisi di laboratorio svolte sui campioni biologici provenienti dai pazienti ospedalizzati. Tali analisi comprendono sia gli esami di routine sia gli accertamenti richiesti in relazione a specifiche problematiche cliniche, incluse quelle di natura infettiva.

L'applicativo è stato utilizzato per integrare le informazioni riportate nelle richieste motivate con i dati microbiologici disponibili, con particolare

riferimento ai microrganismi isolati, ai relativi profili di sensibilità e alla cronologia degli accertamenti microbiologici.

3.4.4 Dati di consumo e flussi di magazzino

Per integrare l'analisi condotta mediante le richieste motivate, sono stati estratti da SAP, gestionale di magazzino in uso presso la Farmacia Ospedaliera, i dati relativi alle dispensazioni di Infectofos® e degli antibiotici *Reserve* con accesso al Fondo per i Farmaci Innovativi inseriti nel Prontuario Terapeutico di OGSA. Il sistema registra su base giornaliera le movimentazioni dei farmaci dalla Farmacia Ospedaliera ai reparti di degenza. Ai fini dell'analisi sono state considerate esclusivamente le movimentazioni verso i reparti di degenza; le registrazioni contabili relative a differenze inventariali di magazzino sono state escluse dall'analisi. Per ciascun farmaco sono stati quindi analizzati i consumi nel periodo compreso tra gennaio 2024 e i primi otto mesi del 2026, valutandone l'andamento temporale.

3.5 Analisi ed elaborazione dei dati

I dati derivanti dalle richieste motivate nominali, dalla documentazione microbiologica e dal gestionale di magazzino SAP sono stati organizzati ed elaborati mediante fogli di calcolo Microsoft Excel. Le informazioni riferite allo stesso paziente e al medesimo episodio terapeutico sono state ricondotte, ove possibile, a un'unica unità di osservazione, distinguendo le prime prescrizioni dalle successive richieste di prosecuzione.

Le principali variabili cliniche e prescrittive, comprendenti indicazione terapeutica, posologia, durata del trattamento, terapie antibiotiche precedenti o concomitanti, reparto di degenza e informazioni microbiologiche disponibili, sono state classificate sulla base di quanto documentato nelle fonti analizzate. In assenza di informazioni sufficienti, il dato è stato considerato non disponibile e il caso è stato escluso esclusivamente dalla specifica analisi per la quale l'informazione risultava necessaria, mantenendolo nelle altre analisi per le quali erano disponibili dati adeguati.

3.5.1 Analisi delle indicazioni terapeutiche

Per l'analisi delle indicazioni terapeutiche, ciascun paziente è stato conteggiato una sola volta nell'ambito del medesimo episodio terapeutico, indipendentemente dal numero di richieste successive riconducibili alla prosecuzione del trattamento. Per gli antibiotici *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA, le indicazioni clinicamente affini sono state inoltre aggregate in macro-categorie al fine di rendere maggiormente confrontabili i dati.

3.5.2 Analisi delle terapie antibiotiche precedenti agli antibiotici *Reserve* con Registro AIFA

Per gli antibiotici *Reserve* inseriti nel Fondo Farmaci Innovativi sono state analizzate le terapie antibiotiche precedenti riportate nelle richieste motivate. Nei casi in cui un antibiotico *Reserve* risultava già riportato come terapia precedente, l'informazione è stata interpretata tenendo conto della classificazione della richiesta come prima prescrizione o prosecuzione, al fine di distinguere se si trattasse di una prosecuzione del medesimo trattamento o di un passaggio a un differente regime terapeutico. Nei casi in cui tale distinzione non risultava sufficientemente documentata, il dato è stato mantenuto in forma descrittiva.

3.5.3 Analisi microbiologica

Per Infectofos® sono stati analizzati i dati microbiologici disponibili, considerando gli isolamenti batterici documentati in relazione agli episodi terapeutici. Gli isolamenti ripetuti dello stesso microrganismo nell'ambito del medesimo episodio sono stati conteggiati una sola volta, mentre gli esiti microbiologici negativi non sono stati inclusi nella distribuzione dei patogeni.

È stata inoltre valutata la relazione temporale tra la data dell'isolamento batterico e la data della prima richiesta di Infectofos®, classificando i casi valutabili in tre categorie: isolamento precedente, coincidente o successivo alla prima prescrizione. Il confronto è stato effettuato esclusivamente nei pazienti per i

quali era disponibile un isolamento batterico positivo con data documentata. L'analisi aveva finalità descrittiva e non è stata utilizzata, isolatamente, per classificare la terapia come empirica o mirata.

3.5.4 Analisi dei consumi e confronto temporale

Al fine di confrontare l'andamento delle dispensazioni nel periodo precedente e successivo al 14 luglio 2025, è stata effettuata una normalizzazione dei consumi rispetto alla diversa durata dei due intervalli di osservazione. Il periodo precedente è stato definito dal 1° gennaio 2024 al 13 luglio 2025, mentre il periodo successivo dal 14 luglio 2025 al 31 agosto 2026.

La durata di ciascun intervallo è stata inizialmente espressa in giorni e successivamente convertita in mesi equivalenti, assumendo convenzionalmente una durata di 30 giorni per mese. Il periodo precedente, della durata di 560 giorni, corrisponde pertanto a 18,67 mesi equivalenti, mentre il periodo successivo, della durata di 414 giorni, corrisponde a 13,80 mesi equivalenti.

Per ciascun intervallo sono state considerate le quantità di farmaci movimentate dalla Farmacia Ospedaliera ai reparti di degenza. Tale quantità è stata successivamente rapportata alla durata del rispettivo periodo espressa in mesi equivalenti, ottenendo un tasso medio mensile di dispensazione, espresso come numero di fiale nette dispensate per mese:

$$Tasso\ medio\ mensile = \frac{quantità\ netta\ dispensata\ nel\ periodo}{durata\ del\ periodo\ in\ mesi\ equivalenti}$$

Tale normalizzazione ha consentito di confrontare l'intensità delle dispensazioni nei due intervalli indipendentemente dalla loro diversa estensione temporale. Per ciascun farmaco, o gruppo di farmaci considerato, la variazione tra il periodo precedente e quello successivo al 14 luglio 2025 è stata quindi espressa in termini percentuali, assumendo il periodo precedente come riferimento, secondo la seguente formula:

$$Variazione\ \% = \frac{tasso\ medio\ post - tasso\ medio\ pre}{tasso\ medio\ pre} \times 100$$

L'analisi è stata condotta separatamente per Infectofos® e, in forma aggregata, per gli antibiotici *Reserve* considerati.

3.5.5 Analisi dell'esposizione mediante DDD

L'esposizione a Infectofos® è stata inoltre valutata mediante la DDD, unità tecnica standardizzata utilizzata per la quantificazione del consumo di farmaci. Per la fosfomicina EV è stata considerata la DDD definita dal *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, pari a 8 grammi.

Per ciascun paziente sono state considerate la posologia giornaliera prescritta e la durata del relativo episodio terapeutico, ricostruita sulla base delle informazioni riportate nelle richieste motivate e delle eventuali prescrizioni di prosecuzione. Le DDD/die sono state calcolate rapportando la dose giornaliera prescritta alla DDD di riferimento di 8 g; l'esposizione complessiva è stata quindi espressa in DDD totali, considerando anche la durata del trattamento. Sono stati inclusi nell'analisi esclusivamente i pazienti per i quali erano disponibili informazioni sufficienti relative sia alla posologia sia alla durata della terapia.

3.5.6 Analisi della durata della terapia con Infectofos®

La durata complessiva del trattamento con Infectofos® è stata valutata considerando il paziente come unità di analisi. Sono stati inclusi nell'analisi i pazienti per i quali la durata del trattamento risulta documentata nella richiesta motivata o ricostruibile sulla base delle informazioni disponibili. Nei casi caratterizzati da più richieste riferibili al medesimo episodio terapeutico, le prescrizioni successive sono state valutate cronologicamente al fine di ricostruire la durata complessiva del trattamento, tenendo conto della data di inizio della terapia, della durata prevista, delle richieste di prosecuzione, della copertura terapeutica indicata e delle eventuali informazioni riportate nelle note.

Le erogazioni ripetute riconducibili a motivazioni di natura logistica, quali smarrimento della terapia o sostituzione di confezioni, non sono state considerate come prolungamenti del trattamento. Analogamente, in presenza di una sospensione anticipata esplicitamente documentata, la durata è stata ricostruita considerando la data effettiva di conclusione della terapia. I pazienti per i quali le informazioni disponibili non hanno consentito di determinare con sufficiente attendibilità la durata complessiva del trattamento sono stati esclusi da questa specifica analisi.

Per i pazienti valutabili, la durata del trattamento è stata espressa in giorni e descritta mediante media e deviazione standard, mediana e intervallo minimo-massimo.

3.6 Analisi *SWOT*

A completamento dell'analisi descrittiva, è stata elaborata una matrice *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) con l'obiettivo di valutare, in termini qualitativi, i principali punti di forza, le criticità, le opportunità di miglioramento e i potenziali rischi associati ai percorsi di gestione e monitoraggio degli antibiotici *Reserve* considerati.

La matrice è stata costruita sulla base dei risultati relativi all'andamento delle dispensazioni, alle indicazioni terapeutiche e alle informazioni cliniche e microbiologiche disponibili, tenendo conto delle differenze regolatorie tra gli antibiotici ammessi al Fondo per i Farmaci Innovativi e sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA e Infectofos®, non soggetto al medesimo percorso regolatorio.

Gli elementi individuati sono stati organizzati nelle quattro dimensioni della *SWOT*, distinguendo i fattori interni al sistema di gestione e monitoraggio (*Strengths* e *Weaknesses*) dai fattori esterni e dalle possibili prospettive evolutive (*Opportunities* e *Threats*). L'analisi è stata utilizzata come strumento di sintesi critica delle implicazioni per l'AMS, senza attribuire punteggi quantitativi o formulare valutazioni causali sulle variazioni osservate.

4 RISULTATI

4.1 *Trend* prescrittivo: *Reserve* con Registro AIFA vs Infectofos®

L'analisi retrospettiva ha incluso le richieste motivate effettuate nel periodo compreso tra gennaio 2024 e agosto 2026. Come punto temporale di riferimento è stato considerato il 14 luglio 2025, data del Comunicato AIFA con il quale l'Agenzia ha illustrato il nuovo quadro regolatorio introdotto dalla Determina AIFA n. 966/2025 del 9 luglio 2025.

4.1.1 *Trend* prescrittivo dei *Reserve* con Registro AIFA

Analizzando i dati del gestionale SAP relativi alle dispensazioni ai reparti degli antibiotici *Reserve* inseriti in prontuario OGSA e ammessi al Fondo per i Farmaci Innovativi, si osserva una marcata riduzione delle dispensazioni tra il 2024 e il 2025.

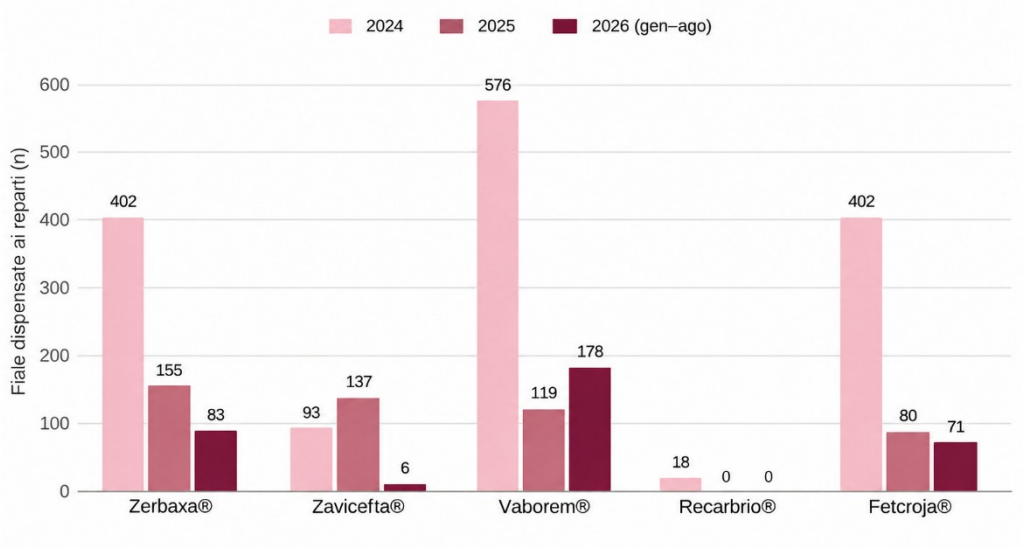


Figura 12: Consumi degli antibiotici Reserve con registro AIFA da gennaio 2024 ad agosto 2026

Al fine di rendere confrontabili i dati di consumo relativi ai diversi periodi di osservazione, l'analisi è stata condotta considerando il numero medio di fiale dispensate mensilmente, anziché i soli quantitativi complessivi annuali. Tale approccio consente di normalizzare i consumi rispetto alla diversa durata dei periodi analizzati, aspetto particolarmente rilevante poiché i dati relativi al 2026 risultano disponibili fino al mese di agosto. Il confronto basato sui valori assoluti

annuali avrebbe infatti determinato una sottostima dei consumi del 2026 rispetto agli anni precedenti, per i quali erano disponibili dodici mesi di osservazione. L'impiego della media mensile permette pertanto di ottenere una misura maggiormente comparabile dell'intensità di utilizzo dei singoli antibiotici nel tempo e di descriverne più correttamente le variazioni tra il 2024, il 2025 e il periodo gennaio-agosto 2026. Tale indicatore deve essere interpretato come misura descrittiva delle quantità dispensate e non necessariamente come espressione diretta dell'effettivo consumo clinico o del numero di pazienti trattati.

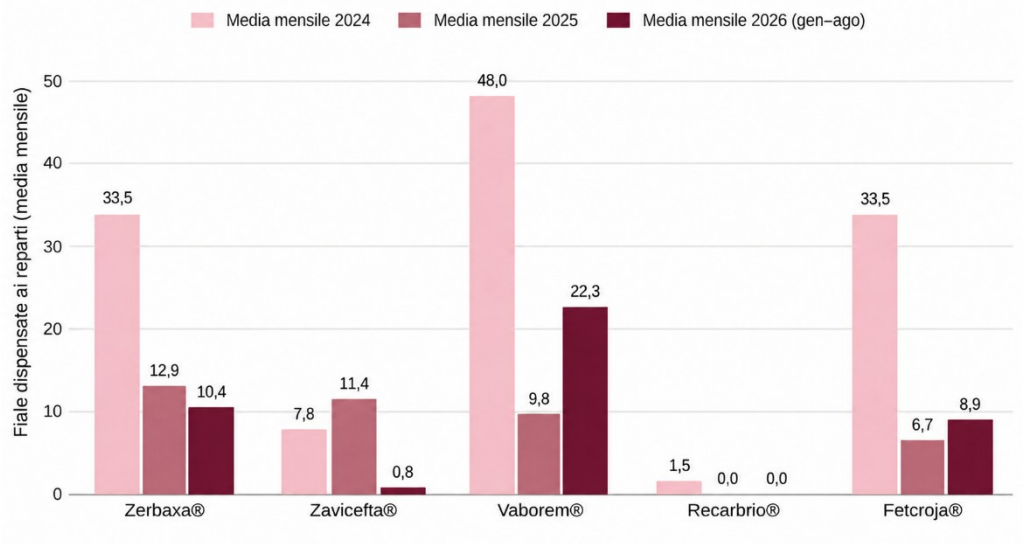


Figura 13: Media mensile delle fiale di antibiotici Reserve con Registro AIFA dispensate nel periodo gennaio 2024–agosto 2026

Complessivamente sono state dispensate 1.491 fiale nel 2024, 491 nel 2025 e 338 nei primi otto mesi del 2026, pari a una media mensile di 124,3, 40,9 e 42,3 fiale (**Figura 12, Figura 13**). La riduzione si concentra quindi tra il 2024 e il 2025 (−67%), mentre nel 2026 la media mensile complessiva resta sostanzialmente invariata. L'andamento non è omogeneo tra le molecole: Zerbaxa® e Fetcroja® si riducono nel 2025 e si mantengono su valori simili nel 2026 (rispettivamente 33,5, 12,9 e 10,4 fiale/mese; 33,5, 6,7 e 8,9 fiale/mese); Vaborem® si riduce nel 2025 e risale nel 2026 (48,0, 9,9 e 22,3 fiale/mese); Zavicefta® aumenta nel 2025 e si riduce nel 2026 (7,8, 11,4 e 0,8 fiale/mese); Recarbrio® non risulta dispensato dopo il 2024.

La serie mensile (**Figura 14**) mostra che la riduzione era già in atto prima del punto temporale di riferimento. Nei mesi di maggio e giugno 2025 non risultano dispensazioni ai reparti. Nel periodo successivo le dispensazioni sono discontinue, con un picco isolato nel giugno 2026 (239 fiale).

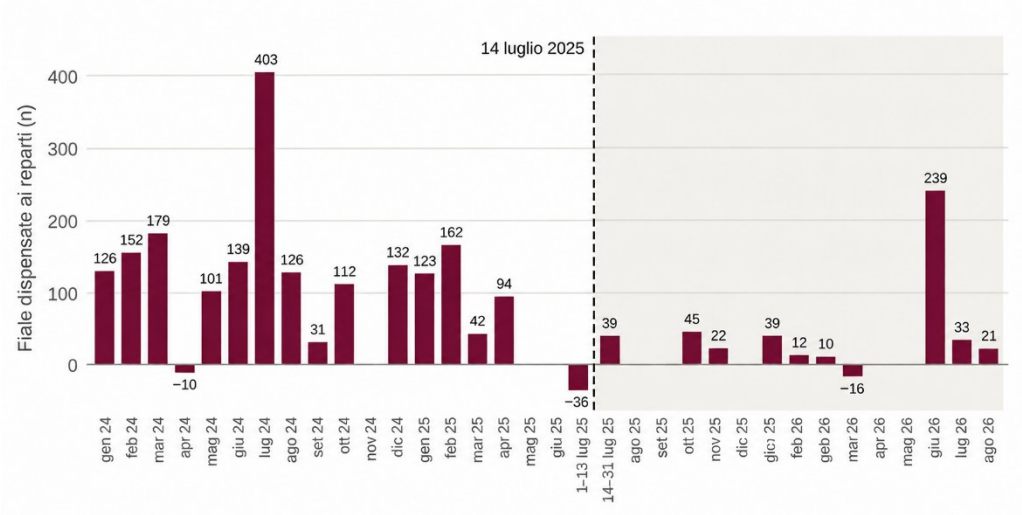


Figura 14: Consumi mensili complessivi degli antibiotici Reserve considerati da gennaio 2024 ad agosto 2026. La linea tratteggiata indica il punto temporale di riferimento dell'analisi.

***Nota alla figura**: I valori negativi indicano i mesi nei quali i resi dai reparti (riprese in carico a magazzino) hanno superato le erogazioni. Le differenze inventariali non sono incluse.*

4.1.2 *Trend* prescrittivo di Infectofos®

Un ulteriore approfondimento è stato dedicato a Infectofos®, antibiotico appartenente alla categoria *Reserve* ma non soggetto al requisito di Innovatività né, di conseguenza, al Registro di Monitoraggio AIFA. L'andamento dei consumi è stato valutato nell'intero periodo compreso tra gennaio 2024 e agosto 2026, con particolare attenzione alla variazione dei consumi osservata a partire dal 14 luglio 2025, assunto come punto temporale di riferimento dell'analisi. Il confronto tra il periodo antecedente e quello successivo a tale data è stato finalizzato a descrivere l'andamento quantitativo delle dispensazioni e a verificare la presenza di un incremento nell'utilizzo di Infectofos® nel periodo successivo.

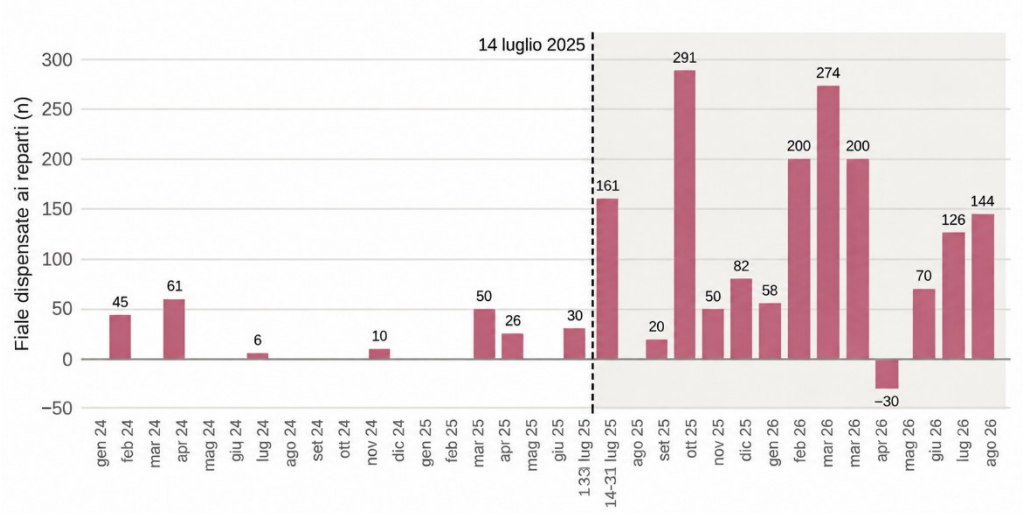


Figura 15: Consumi di Infectofos® da gennaio 2024 ad agosto 2026. La linea tratteggiata indica il punto di riferimento temporale dell'analisi.

***Nota alla figura**: i valori negativi indicano i mesi nei quali i resi dai reparti hanno superato le erogazioni. Le differenze inventariali non sono incluse.*

Come evidenziato in **Figura 15**, nel periodo precedente al 14 luglio 2025 le dispensazioni di Infectofos® sono sporadiche (228 fiale complessive, concentrate in 7 dei 19 mesi considerati), mentre nel periodo successivo diventano pressoché continue (1.646 fiale), con valori massimi in ottobre 2025 (291 fiale) e marzo 2026 (274 fiale).

Dalla seguente tabella risulta più facile notare la variazione dei consumi di Infectofos® e dei *Reserve* con Registro AIFA nel periodo considerato:

Tabella 5: Confronto dei dati relativi ai consumi medi mensili di Infectofos® e degli altri antibiotici Reserve considerati, nei periodi precedente e successivo al 14 luglio 2025.

FARMACO	PRE 14/07/2025 (media mensile normalizzata)	POST 14/07/2025 (media mensile normalizzata)	VARIAZIONE
Antibiotici *Reserve* con Registro AIFA	100,50 fiale/mese	32,17 fiale/mese	−68,0%
Infectofos®	12,21 fiale/mese	119,28 fiale/mese	+876,5%

Nel caso di Infectofos®, il tasso medio mensile di dispensazione passa da 12,21 a 119,28 fiale/mese (+876,5%). Per gli antibiotici *Reserve* con Registro AIFA, il tasso medio mensile passa complessivamente da 100,50 a 32,17 fiale/mese (−68,0%).

La sola associazione temporale tra l'aumento dell'utilizzo di Infectofos® e la riduzione delle dispensazioni delle altre molecole non consente, tuttavia, di definire le ragioni alla base di tale variazione né di stabilire un rapporto diretto tra i due fenomeni. Per approfondire l'interpretazione dei dati di consumo, nelle successive fasi dell'analisi sono state pertanto considerate le richieste motivate di Infectofos® riferite ai singoli pazienti, prendendo in considerazione le principali variabili cliniche e prescrittive disponibili, tra cui l'indicazione d'uso, la posologia, la durata della terapia e i dati microbiologici, con particolare riferimento all'antibiogramma. L'integrazione tra l'analisi quantitativa delle dispensazioni e quella delle richieste motivate consente quindi di approfondire le modalità di impiego di Infectofos® e di contestualizzare maggiormente le variazioni osservate nel periodo di studio.

4.2 Analisi dell'esposizione a Infectofos® mediante DDD

Complessivamente, nel periodo analizzato sono stati identificati 37 pazienti trattati con Infectofos®. Tra questi, 30 hanno presentato informazioni sufficienti relative alla posologia e alla durata del trattamento per consentire il calcolo delle DDD.

Nei pazienti valutabili è stata osservata una variabilità sia nella dose giornaliera prescritta sia nella durata della terapia. In relazione alla posologia, l'esposizione giornaliera risulta compresa tra 0,5 e 3 DDD/die. In particolare, dosi di 4, 8, 12, 16 e 24 g/die corrispondono rispettivamente a 0,5, 1, 1,5, 2 e 3 DDD/die. Tra i diversi schemi posologici sono presenti anche regimi a dosaggio più elevato, pari a 24 g/die, in alcuni casi somministrati mediante infusione continua.

Considerando congiuntamente la dose giornaliera prescritta e la durata ricostruita del trattamento, l'esposizione complessiva a Infectofos® mostra un'ampia variabilità tra i pazienti, con valori compresi tra 2 e 96 DDD per episodio terapeutico. Il valore massimo, pari a 96 DDD, è riscontrato in un trattamento caratterizzato da una posologia di 24 g/die, corrispondente a 3 DDD/die, associata a una durata prolungata della terapia. La variabilità delle DDD complessive osservata tra i pazienti riflette pertanto l'effetto combinato delle differenze nella posologia prescritta e nella durata del trattamento.

Nel complesso, l'analisi mediante DDD ha permesso di quantificare in maniera standardizzata l'esposizione a fosfomicina EV nei pazienti valutabili, consentendo di descrivere la variabilità dei livelli di esposizione nel campione analizzato.

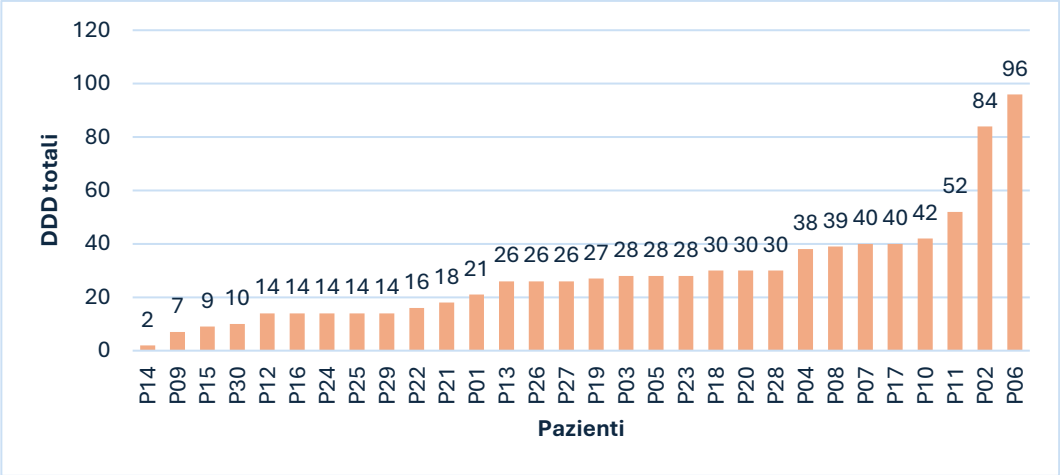


Figura 16: Esposizione a Infectofos® espressa in DDD totali per paziente

4.3 Durata media del trattamento con Infectofos®

Dei 37 pazienti complessivamente inclusi nell'analisi delle richieste motivate di Infectofos®, in 34 casi è stato possibile determinare la durata del trattamento sulla base delle informazioni disponibili. Nei restanti 3 pazienti la documentazione disponibile non ha consentito di ricostruire con sufficiente attendibilità la durata complessiva e tali casi sono stati pertanto esclusi dalla specifica analisi. Nei pazienti valutabili, la durata è stata direttamente documentata nella richiesta motivata oppure ricostruita sulla base della sequenza temporale delle prescrizioni e delle relative prosecuzioni.

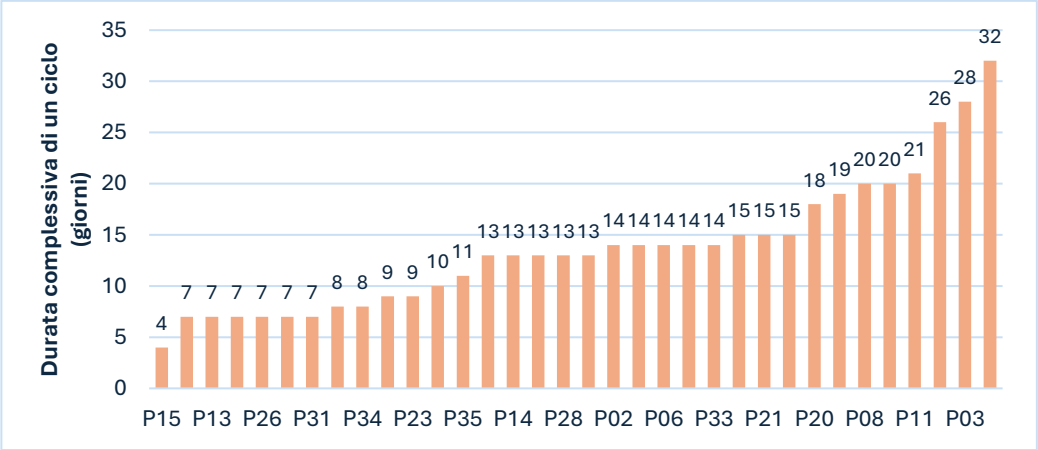


Figura 17: Distribuzione della durata del trattamento con Infectofos® nei pazienti valutabili

La durata media del trattamento è risultata pari a 13,68 ± 6,45 giorni, con una mediana di 13 giorni e un intervallo compreso tra 4 e 32 giorni. Nel complesso, è stata osservata una variabilità nella durata dei trattamenti, con la maggior parte dei pazienti caratterizzata da durate comprese nelle prime due settimane e alcuni trattamenti di durata più prolungata.

Tabella 6: Statistiche descrittive della durata del trattamento con Infectofos® nei pazienti valutabili

Parametro	Valore
Pazienti valutabili (n)	34
Durata media (giorni)	13,68
Deviazione standard (giorni)	6,45
Mediana (giorni)	13
Durata minima (giorni)	4
Durata massima (giorni)	32

4.4 Terapie antimicrobiche concomitanti con Infectofos®

L'analisi delle terapie concomitanti ha evidenziato un impiego eterogeneo di altri antimicrobici in associazione a Infectofos®.

Tabella 7: Terapie antimicrobiche concomitanti con Infectofos® per numero di farmaci e classe farmacologica.

Terapia concomitante con Infectofos®	classe farmacologica	numero casi
1 antibiotico	cefalosporine (ceftriaxone, cefazolina, cefepime, cefotaxime)	9
	lipopeptidi (daptomicina)	5
	carbapenemi (meropenem, imipenem/cilastatina)	5
	glicopeptidi (vancomicina)	3
	fluorochinoloni (levofloxacina)	1
2 antibiotici	lipopeptide + cefalosporina (daptomicina + cefepime)	3
	glicopeptide + penicillina/inibitore delle β-lattamasi (vancomicina + piperacillina/tazobactam)	2
	lipopeptide + penicillina (daptomicina + piperacillina)	1
	carbapeneme + glicopeptidi (meropenem + teicoplanina)	1
	Echinocandina (antifungino) + ossazolidinone (caspofungina + linezolid)	1

***Nota alla tabella**: La medesima terapia concomitante, quando riportata in più richieste relative allo stesso paziente, è stata conteggiata una sola volta. Terapie concomitanti differenti documentate nello stesso paziente sono state invece considerate separatamente.*

Infectofos® è stato frequentemente impiegato in associazione ad altri antimicrobici, evidenziando la presenza di differenti schemi di terapia concomitante nella popolazione analizzata. Dall'analisi delle richieste motivate è emerso che le cefalosporine sono le molecole più frequentemente associate alla terapia con Infectofos®, essendo riportate come unico antibiotico concomitante in 9 casi. Tra le associazioni, la più frequente è risultata daptomicina-cefepime, riscontrata in 3 casi. Quest'ultima combinazione determina una copertura antibatterica complementare, considerando l'attività della daptomicina nei confronti dei batteri Gram-positivi e l'ampio spettro antibatterico del cefepime, con particolare attività nei confronti di numerosi batteri Gram-negativi.

4.5 Patogeni isolati e profilo microbiologico di Infectofos®

L'analisi microbiologica è stata condotta sui 37 pazienti inclusi nell'analisi delle richieste motivate di Infectofos®, considerando esclusivamente gli isolamenti batterici documentati. Gli isolamenti ripetuti dello stesso microrganismo nell'ambito del medesimo episodio terapeutico sono stati conteggiati una sola volta; gli esiti microbiologici negativi non sono stati inclusi nella distribuzione dei patogeni. Almeno un isolamento batterico risultava documentato in 21 pazienti (56,8%); in 5 pazienti (13,5%) erano documentati esclusivamente esami colturali negativi e nei restanti 11 (29,7%) non era riportato alcun dato microbiologico.

Complessivamente sono stati documentati 27 isolati (**Figura 18**), di cui 16 Gram-positivi (59,3%) e 11 Gram-negativi (40,7%). I patogeni maggiormente rappresentati sono risultati *Staphylococcus epidermidis* (n=6; 22,2%), *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli* (n=5 ciascuno; 18,5%), seguiti da *Klebsiella pneumoniae* (n=2; 7,4%). Con un solo isolato ciascuno (3,7%) erano presenti *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* complex, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus caprae*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus* e *Cutibacterium acnes*. Nel complesso prevalgono gli stafilococchi (15 isolati su 27), senza una netta predominanza di una singola specie.

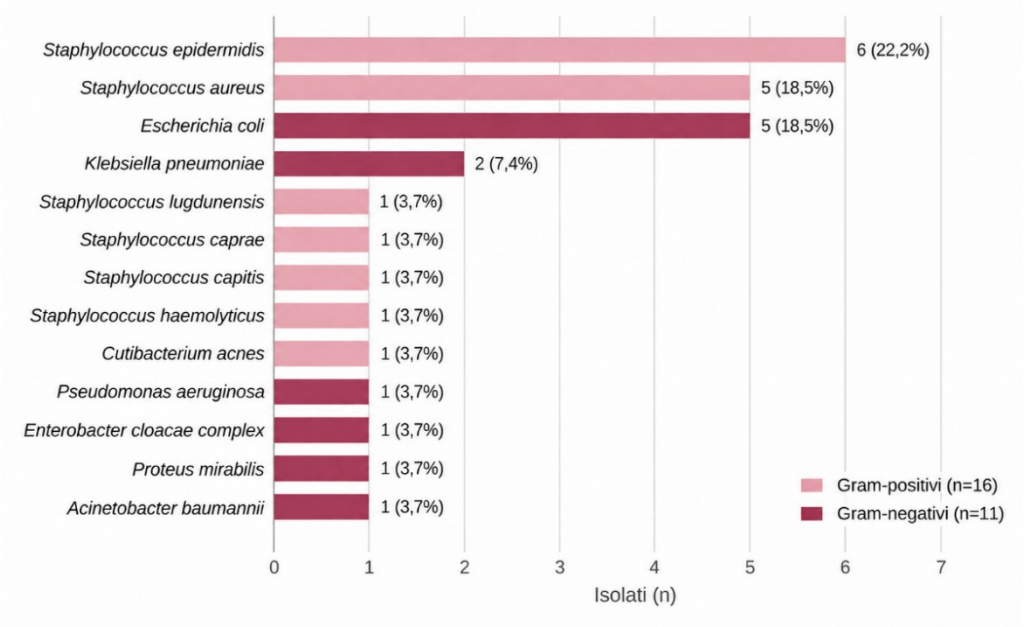


Figura 18: Distribuzione dei microrganismi patogeni isolati nei pazienti trattati con Infectofos® (n=27 isolati in 21 pazienti)

***Nota alla figura**: In presenza di più richieste o isolamenti riferiti al medesimo episodio terapeutico, il microrganismo è stato conteggiato una sola volta.*

4.6 Relazione temporale tra isolamento microbiologico e avvio del trattamento con Infectofos®

Al fine di approfondire le modalità di impiego di Infectofos®, è stata analizzata la relazione temporale tra isolamento microbiologico e avvio del trattamento. L'analisi è risultata valutabile in 17 dei 37 pazienti complessivamente analizzati (45,9%). In 15 dei 17 pazienti valutabili (88,2%) l'isolamento batterico precedeva la prima richiesta di Infectofos®, mentre in 2 pazienti (11,8%) isolamento e prima richiesta risultavano documentati nella stessa data. Non sono stati osservati pazienti nei quali un isolamento batterico positivo datato risultasse successivo alla prima prescrizione. Nei restanti 20 pazienti (54,1%) non erano disponibili informazioni microbiologiche sufficienti per effettuare tale confronto secondo i criteri adottati.

Tabella 8: Relazione temporale tra isolamento microbiologico e prima prescrizione di Infectofos®

Relazione temporale tra isolamento microbiologico e prima prescrizione di Infectofos®.	n. pazienti	% di pazienti con isolamento batterico datato (n=17)
Isolamento precedente alla prima richiesta	15	**88,20%**
Isolamento coincidente con la prima richiesta	2	**11,80%**
Isolamento successivo alla prima richiesta	0	**0,00%**

***Nota alla tabella**: Relazione temporale tra la data dell'isolamento batterico e la data della prima prescrizione di Infectofos® nei pazienti per i quali era disponibile un isolamento batterico positivo con data documentata (n=17). Dei 37 pazienti complessivamente analizzati, 20 non disponevano di informazioni microbiologiche sufficienti per tale confronto temporale.*

4.7 Indicazioni terapeutiche di Infectofos®

Dei 37 pazienti complessivamente inclusi nell'analisi delle richieste motivate di Infectofos®, considerando ciascun paziente una sola volta, indipendentemente dal numero di richieste formulate per la prosecuzione del medesimo trattamento, l'indicazione terapeutica più frequentemente riportata è rappresentata dalle infezioni ossee e articolari (n=14; 37,8%), seguita dalle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (n=10; 27,0%). Le restanti indicazioni comprendono batteriemia (n=3; 8,1%), meningite batterica (n=2; 5,4%), endocardite/endocardite infettiva (n=2; 5,4%) e polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa quella associata a ventilazione meccanica (VAP) (n=1; 2,7%). Per 5 pazienti (13,5%) l'indicazione non risulta riportata nella documentazione analizzata.

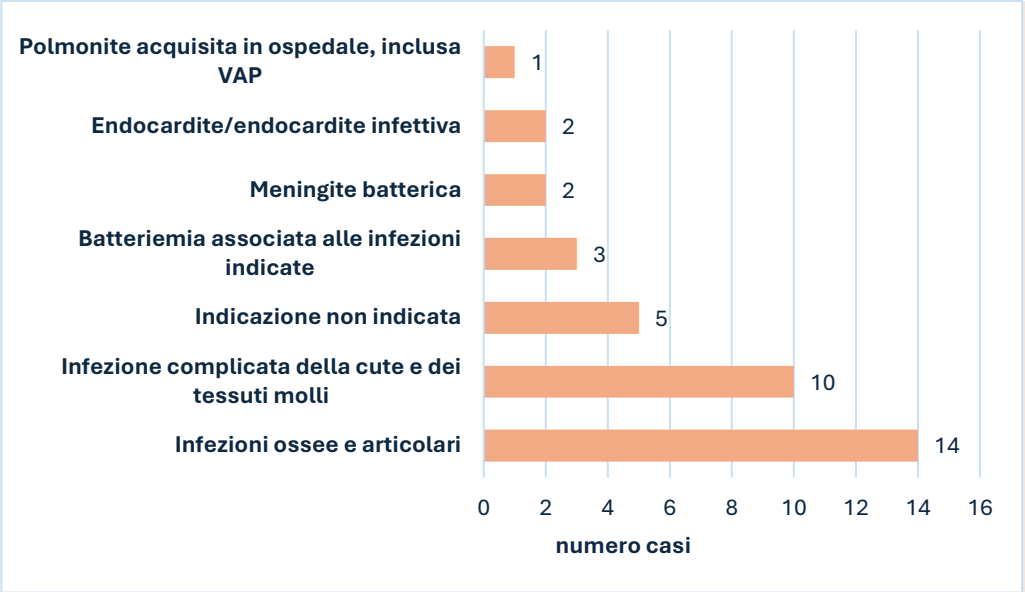


Figura 19: Distribuzione dei pazienti trattati con Infectofos® per indicazione di prescrizione

***Nota alla figura**: Ciascun paziente è stato conteggiato una sola volta, indipendentemente dal numero di richieste successive relative alla prosecuzione del medesimo trattamento. In caso di indicazione non riportata in una singola richiesta, è stata considerata quella documentata nelle altre richieste riferite allo stesso episodio terapeutico; in assenza dell'informazione nell'intero episodio, il caso è stato classificato come "Indicazione non indicata".*

4.8 Indicazioni terapeutiche dei *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA

L'analisi ha incluso le richieste motivate relative all'impiego degli antibiotici *Reserve* considerati, riferite a 39 pazienti. Poiché alcuni pazienti hanno ricevuto più di un antibiotico *Reserve*, l'unità di analisi è il trattamento, inteso come combinazione paziente-farmaco: complessivamente sono stati analizzati 48 trattamenti (Zerbaxa® 17, Vaborem® 16, Fetcroja® 7, Zavicefta® 6, Recarbrio® 2). Per rendere i dati maggiormente confrontabili, le indicazioni clinicamente affini sono state raggruppate in macro-categorie e, in presenza di più richieste riferite allo stesso paziente e al medesimo farmaco, il trattamento è stato conteggiato una sola volta. I dati sono espressi come numero di trattamenti per ciascuna categoria di indicazione.

Come mostrato in **Figura 20**, l'impiego degli antibiotici *Reserve* ha interessato differenti tipologie di infezione, con una particolare rappresentazione delle infezioni respiratorie e polmonari, comprese le HAP/VAP (17 trattamenti su 48; 35,4%). Sono stati inoltre osservati trattamenti per infezioni sistemiche o ematiche (5; 10,4%), infezioni osteoarticolari e protesiche (4; 8,3%) e infezioni della cute e dei tessuti molli (3; 6,3%), oltre a localizzazioni multiple o meno frequenti (7; 14,6%). In 12 trattamenti (25,0%) l'indicazione o la localizzazione non era specificata nella documentazione analizzata.

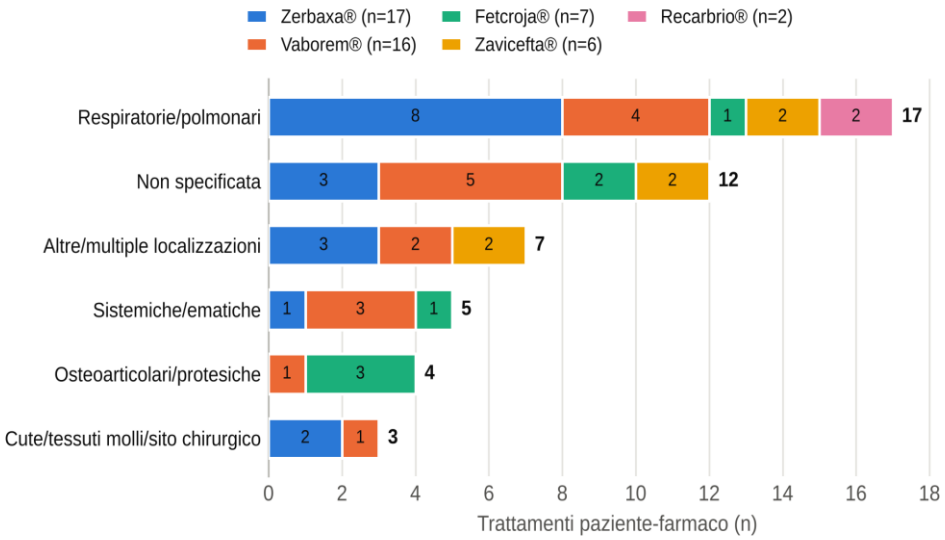


Figura 20: Distribuzione delle indicazioni d'uso degli antibiotici Reserve sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA (numero di trattamenti paziente-farmaco, n=48)

4.9 Terapia precedente ai *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA

L'analisi delle terapie antibiotiche precedenti all'impiego degli antibiotici *Reserve* sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA ha evidenziato una marcata eterogeneità dei trattamenti documentati. Tra le terapie precedenti disponibili, il meropenem rappresenta l'antibiotico più frequentemente riportato, comparendo come monoterapia in 6 casi e in associazione con vancomicina in ulteriori 4 casi. Sono inoltre documentate, con frequenza inferiore, precedenti terapie con doxiciclina e ceftriaxone, nonché associazioni comprendenti cefazolina, cotrimossazolo e piperacillina/tazobactam o daptomicina e meropenem.

In alcuni casi, tra le terapie precedenti risultano inoltre riportati antibiotici appartenenti alla categoria *Reserve*. In particolare, Zerbaxa®, compare da solo in 3 casi e, in ulteriori casi, in associazione con altri antibiotici, quali linezolid e Vaborem®. Tali osservazioni sono state mantenute nell'analisi, poiché la presenza di Zerbaxa® tra le terapie precedenti può assumere un significato differente a seconda che la richiesta successiva rappresenti la prosecuzione del medesimo trattamento oppure riguardi l'impiego di un diverso antibiotico *Reserve*. Nel database sono infatti presenti sia richieste esplicitamente indicate come

prosecuzione terapeutica sia casi in cui associazioni comprendenti Zerbaxa® sono riportate come terapia precedente rispetto a una prima prescrizione.

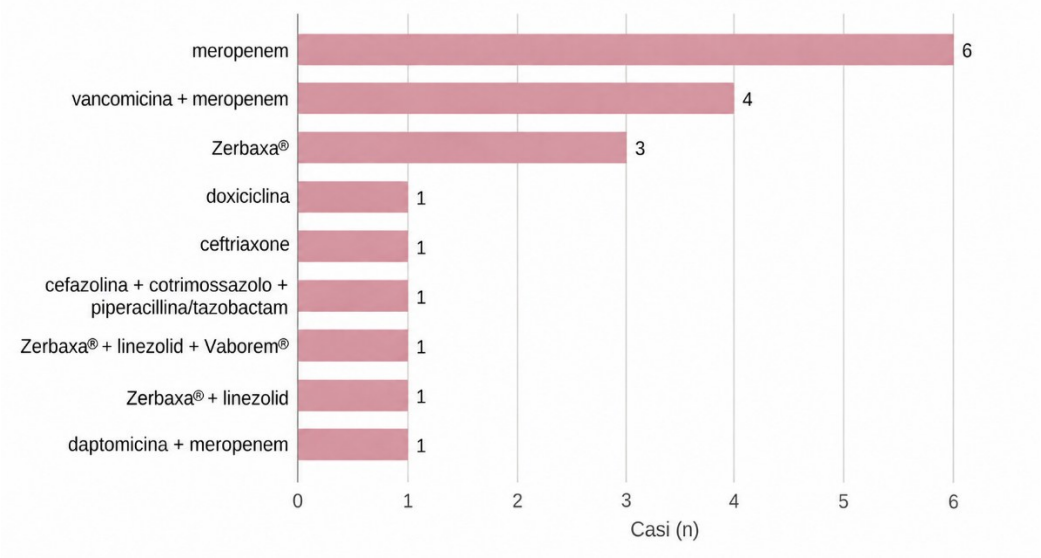


Figura 21: Terapie antibiotiche precedenti al trattamento con i Reserve sottoposti a Registro di Monitoraggio AIFA

4.10 Profilo demografico dei pazienti trattati con i *Reserve* analizzati

L'analisi del profilo demografico dei pazienti è stata condotta confrontando la distribuzione per fasce d'età dei soggetti trattati con Infectofos® e di quelli trattati con gli altri antibiotici *Reserve* considerati. Come mostrato nella **Figura 22**, nel gruppo Infectofos® la fascia d'età maggiormente rappresentata è risultata quella compresa tra 60 e 69 anni (35,1%), mentre nel gruppo dei *Reserve* sottoposti a Registro AIFA è risultata prevalente la fascia 70–79 anni (46,2%).

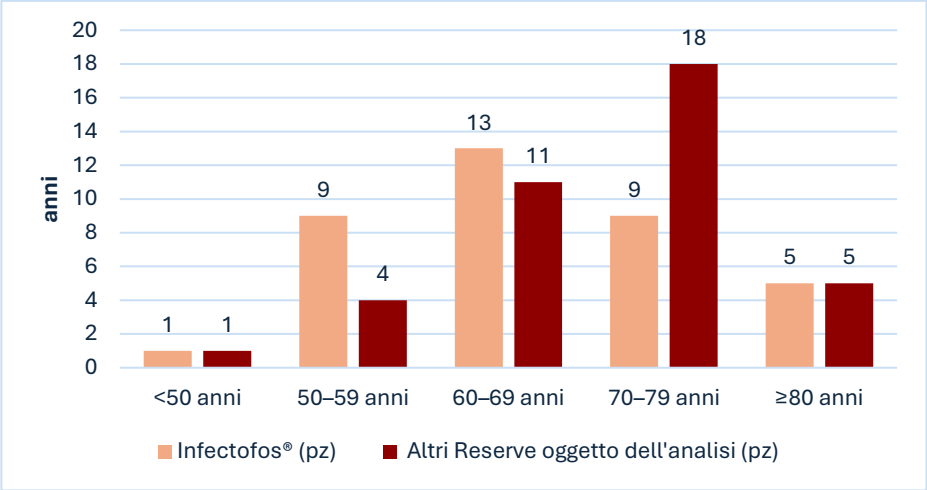


Figura 22: Distribuzione per fasce d'età dei pazienti trattati con Infectofos® e con gli altri antibiotici Reserve considerati.

***Nota alla figura**: Ciascun paziente è stato conteggiato una sola volta all'interno del rispettivo gruppo terapeutico, indipendentemente dal numero di richieste motivate. I pazienti che nel periodo analizzato hanno ricevuto sia Infectofos® sia uno degli altri antibiotici Reserve sono stati inclusi in entrambi i gruppi.*

5 DISCUSSIONE

5.1 Analisi del *trend* dei consumi degli antibiotici *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA e Infectofos®.

La presente analisi ha consentito di descrivere l'evoluzione dell'impiego degli antibiotici *Reserve* presso l'IRCCS Galeazzi–Sant'Ambrogio e, attraverso l'analisi delle richieste motivate, di approfondire il contesto clinico e microbiologico nel quale tali farmaci sono stati prescritti. Per gli antibiotici *Reserve* ammessi al Fondo per i Farmaci Innovativi inseriti nel Prontuario OGSA è stata osservata una riduzione delle dispensazioni già in atto prima del punto temporale individuato per l'analisi e proseguita nel periodo successivo; per la fosfomicina EV è stato invece osservato un marcato incremento delle dispensazioni nel periodo successivo al 14 luglio 2025.

L'osservazione di una variazione dei *pattern* di utilizzo dei farmaci in corrispondenza di un cambiamento del contesto regolatorio trova un interessante termine di confronto nel lavoro di *Crivelli et al.*, condotto presso due IRCCS ortopedici italiani, tra cui l'IRCCS Galeazzi Sant'Ambrogio. In tale studio, attraverso un'analisi *interrupted time-series*, gli autori hanno valutato l'impatto della riclassificazione regolatoria del tramadolo sui consumi degli analgesici per via endovenosa, osservando una marcata riduzione dell'impiego di tramadolo EV accompagnata da un incremento dell'utilizzo di FANS per via endovenosa. Pur riguardando una classe farmacologica e un intervento normativo differenti rispetto a quelli considerati nel presente lavoro, tale esperienza evidenzia come una modifica del contesto regolatorio e gestionale possa associarsi ad una riorganizzazione dei *pattern* prescrittivi e a variazioni nell'impiego delle alternative terapeutiche.[33]

Un'analoga cautela interpretativa deve tuttavia essere applicata ai risultati della presente analisi. Nel confronto tra i periodi precedente e successivo al 14 luglio 2025, il tasso medio mensile di dispensazione degli antibiotici *Reserve* considerati si è ridotto da 100,50 a 32,17 fiale/mese, corrispondente a una diminuzione del 68,0%. Tale andamento non può tuttavia essere ricondotto

esclusivamente al cambiamento regolatorio, poiché la riduzione delle dispensazioni risultava già in atto prima del punto temporale di riferimento. Il confronto pre/post, basato su un unico *breakpoint* temporale, non consente pertanto di distinguere l'eventuale contributo della Determina AIFA n. 966/2025 da una tendenza preesistente. Per Infectofos®, al contrario, si osserva un andamento differente: le dispensazioni, sporadiche nel periodo precedente, aumentano marcatamente dopo il 14 luglio 2025, con un incremento del tasso medio mensile da 12,21 a 119,28 fiale/mese (+876,5%). La diversa evoluzione temporale dei due gruppi evidenzia quindi una variazione dei *pattern* di dispensazione successiva al punto temporale di riferimento, senza tuttavia consentire di stabilire un rapporto causale diretto con l'introduzione del nuovo quadro regolatorio. Come sottolineato anche da *Crivelli et al*., in un contesto osservazionale non possono essere escluse modificazioni concomitanti di natura clinica, organizzativa, amministrativa o di prontuario.

Il marcato incremento delle dispensazioni di Infectofos® nel periodo successivo al 14 luglio 2025 ha comunque reso particolarmente rilevante approfondirne le modalità di impiego, integrando il dato relativo alle dispensazioni con le informazioni derivanti dalle richieste motivate. L'analisi delle indicazioni terapeutiche, dei regimi posologici, dell'esposizione espressa in DDD e dei dati microbiologici disponibili ha permesso di contestualizzare l'incremento delle dispensazioni di Infectofos® e di caratterizzarne le modalità di impiego nell'ambito dell'*Antimicrobial Stewardship*.

5.2 Analisi delle indicazioni terapeutiche di Infectofos® e confronto con la letteratura

L'analisi delle indicazioni terapeutiche ha evidenziato una prevalenza dell'impiego di Infectofos® nell'ambito delle infezioni ossee e articolari, che rappresentano il 37,8% dei pazienti analizzati, seguite dalle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (27%). Complessivamente, queste due categorie comprendono quasi due terzi dei pazienti trattati. Tale distribuzione appare coerente con le caratteristiche assistenziali del centro considerato, nel quale la rilevante attività ortopedica e chirurgica può determinare una maggiore

rappresentazione di infezioni osteoarticolari, protesiche e dei tessuti molli rispetto a contesti ospedalieri con una casistica maggiormente eterogenea.

Il confronto con i dati disponibili in letteratura conferma che tali condizioni rappresentano ambiti clinici nei quali la fosfomicina EV trova effettivamente impiego. Nel *FORTRESS Study*, studio prospettico multicentrico *real-world* sull'utilizzo, efficacia e sicurezza della fosfomicina EV condotto su 716 pazienti in cinque paesi europei, le infezioni ossee e articolari rappresentano il 17,4% delle indicazioni della fosfomicina EV e le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli il 9,1%; nello stesso studio risultano maggiormente rappresentate batteriemia/sepsi e infezioni complicate delle vie urinarie.[34] La maggiore proporzione di infezioni osteoarticolari e dei tessuti molli osservata nel presente studio potrebbe pertanto riflettere la specificità della popolazione assistita presso l'IRCCS Galeazzi Sant'Ambrogio, piuttosto che una differenza generalizzabile nei criteri di impiego della fosfomicina EV.

L'interesse per l'impiego della fosfomicina EV nelle infezioni osteoarticolari trova inoltre riscontro in una revisione della letteratura che ha raccolto 19 studi per un totale di 365 pazienti trattati per infezioni ossee e articolari, comprendenti osteomielite, artrite, discite e infezioni periprotesiche. Nella maggior parte dei casi la fosfomicina EV è stata utilizzata nell'ambito di una terapia antibiotica di associazione, evidenziandone il possibile ruolo come componente di strategie terapeutiche rivolte a infezioni profonde e di difficile trattamento.[35]

Nel complesso, la distribuzione delle indicazioni osservata nel presente studio appare compatibile con gli ambiti di utilizzo della fosfomicina EV descritti nella letteratura *real-world*, pur mostrando una maggiore concentrazione nell'area osteoarticolare e dei tessuti molli. Tale differenza sottolinea l'importanza di interpretare i *pattern* prescrittivi alla luce delle caratteristiche del centro e della popolazione assistita, evitando di generalizzare direttamente la distribuzione delle indicazioni osservata in un singolo contesto ospedaliero.

5.3 Analisi delle DDD

L'analisi dell'esposizione a Infectofos® mediante DDD ha evidenziato una marcata variabilità interindividuale, riconducibile sia alle differenti posologie giornaliere sia alla diversa durata dei trattamenti. Nei pazienti valutabili, l'esposizione giornaliera varia infatti da 0,5 a 3 DDD/die, mentre l'esposizione complessiva è compresa tra 2 e 96 DDD per episodio terapeutico. Tale eterogeneità assume particolare interesse nell'ambito dell'AMS, poiché l'ottimizzazione del regime posologico rappresenta un elemento rilevante nell'impiego degli antibiotici destinati al trattamento delle infezioni severe e sostenute da microrganismi resistenti.

I dati osservati trovano riscontro nella letteratura relativa all'impiego della fosfomicina EV, nella quale sono descritti, soprattutto nel trattamento delle infezioni severe e sostenute da microrganismi MDR, dosaggi giornalieri generalmente compresi tra 12 e 24 g/die.[36] La letteratura evidenzia tuttavia come non sia possibile individuare un unico schema posologico applicabile a tutti i pazienti, poiché l'esposizione al farmaco può essere influenzata dalle caratteristiche dell'infezione e del paziente, con particolare riferimento alla funzione renale. Studi di farmacocinetica di popolazione condotti in pazienti critici hanno infatti evidenziato una relazione tra clearance renale e clearance della fosfomicina EV, sottolineando la rilevanza dell'individualizzazione del regime terapeutico.[37]

Particolare interesse assume, nel presente campione, la presenza di regimi a elevata esposizione, fino a 24 g/die, in alcuni casi somministrati mediante infusione continua. Anche tale modalità di somministrazione trova riscontro nella letteratura: una revisione sistematica dedicata all'impiego della fosfomicina EV mediante infusione prolungata o continua ha analizzato regimi compresi tra 12 e 24 g/die e ha individuato nell'infusione continua di 16–24 g/die, preceduta da una dose di carico, una possibile strategia terapeutica nei pazienti con funzione renale conservata. Le evidenze disponibili non consentono tuttavia di stabilire definitivamente la superiorità clinica dell'infusione continua rispetto alla somministrazione intermittente.

Alla luce di tali considerazioni, l'ampia variabilità delle DDD osservata nel presente studio non può essere interpretata, sulla sola base del dosaggio, come indicatore diretto di appropriatezza o inappropriatezza prescrittiva. I regimi fino a 24 g/die osservati nel campione risultano compatibili con strategie posologiche descritte in letteratura per infezioni severe; allo stesso modo, l'impiego di dosaggi inferiori non può essere considerato a priori inadeguato, poiché deve essere interpretato alla luce delle caratteristiche cliniche del singolo paziente, della sede e gravità dell'infezione e di eventuali necessità di aggiustamento posologico, in particolare in relazione alla funzione renale.[38]

Nella presente analisi, l'assenza di informazioni complete e sistematiche relative alla funzione renale, alle concentrazioni plasmatiche e alla sensibilità specifica dei microrganismi alla fosfomicina non consente di formulare un giudizio definitivo sull'appropriatezza dei singoli regimi posologici. I risultati ottenuti sottolineano piuttosto il possibile valore di un monitoraggio strutturato della posologia, della durata e dell'esposizione alla fosfomicina EV nell'ambito dei programmi di AMS.

5.4 Analisi degli isolamenti microbiologici di Infectofos®

L'eterogeneità delle indicazioni cliniche osservata nella presente analisi trova riscontro anche nel profilo microbiologico dei pazienti trattati con Infectofos®. Tra i microrganismi documentati sono infatti presenti sia Gram-positivi sia Gram-negativi, con una prevalenza degli stafilococchi (*Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*) e una rappresentazione rilevante di *Escherichia coli*; sono inoltre presenti, tra gli altri, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ed *Enterobacter cloacae* complex. Alcuni dei microrganismi identificati, quali *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ed *Enterobacter cloacae* complex, appartengono al gruppo ESKAPE.

Il profilo microbiologico osservato trova riscontro nei dati *real-world* disponibili sull'impiego della fosfomicina EV. Nel *FORTRESS Study*, tra i patogeni più frequentemente identificati figurano *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *E. coli*,

stafilococchi coagulasi-negativi e *P. aeruginosa*; inoltre, nel 34,6% dei pazienti è coinvolto un microrganismo MDR. La fosfomicina EV è utilizzata prevalentemente nell'ambito di terapie di associazione, modalità riscontrata nel 90,2% dei pazienti. Tali dati confermano come l'impiego della fosfomicina EV nella pratica clinica riguardi un insieme eterogeneo di patogeni Gram-positivi e Gram-negativi e trovi particolare interesse nel trattamento di infezioni severe e sostenute da microrganismi resistenti.[34]

Ulteriori evidenze derivano da uno studio multicentrico italiano condotto su 393 pazienti trattati con fosfomicina endovenosa, nel quale i Gram-negativi, tra cui *E. coli* e *P. aeruginosa*, risultano ampiamente rappresentati e il farmaco viene somministrato in associazione con altri antibiotici nella quasi totalità dei casi.[39]

L'interpretazione dei dati microbiologici della presente analisi richiede particolare cautela. La presenza di un microrganismo appartenente al gruppo ESKAPE o caratterizzato da resistenze ad altri antibiotici non costituisce, isolatamente, dimostrazione dell'appropriatezza della prescrizione di Infectofos®. La valutazione microbiologica deve pertanto essere considerata come elemento utile alla contestualizzazione delle prescrizioni, ma non come criterio autonomo per formulare un giudizio definitivo sulla loro appropriatezza.

5.5 Relazione tra documentazione microbiologica e avvio della terapia con Infectofos®

Uno degli elementi di particolare interesse nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva è rappresentato dalla relazione temporale tra la documentazione microbiologica e l'avvio della terapia antibiotica. In linea generale, l'inizio del trattamento prima della disponibilità dei risultati microbiologici può essere compatibile con un approccio empirico, mentre la disponibilità dell'identificazione del microrganismo e del relativo profilo di sensibilità prima della scelta dell'antibiotico rappresenta un elemento a supporto di un approccio mirato. Nel presente studio, il confronto tra la data della prima richiesta motivata di Infectofos® e la data dell'isolamento microbiologico ha consentito di approfondire il contesto nel quale il farmaco è stato prescritto.

È stata inoltre considerata la relazione temporale tra l'isolamento batterico e l'avvio della terapia con Infectofos®(**Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.**). Nei pazienti per i quali tale confronto era possibile, nella maggior parte dei casi l'isolamento risultava antecedente alla prima richiesta di Infectofos®, mentre nei restanti casi valutabili le due date coincidevano. Questo risultato suggerisce che, in una quota rilevante dei casi valutabili, al momento della prescrizione fosse già stato avviato il percorso di identificazione microbiologica del patogeno.

Tale dato deve tuttavia essere interpretato con cautela e non consente di assimilare automaticamente una prescrizione successiva all'isolamento a una terapia microbiologicamente mirata. La data dell'isolamento non coincide necessariamente con il momento in cui l'identificazione definitiva del microrganismo e il relativo antibiogramma sono divenuti disponibili al prescrittore. Di conseguenza, la sola anteriorità dell'isolamento rispetto alla prescrizione non permette di stabilire con certezza quali informazioni microbiologiche fossero effettivamente disponibili al momento della scelta terapeutica. La sequenza temporale osservata rappresenta pertanto un elemento utile per ricostruire il processo prescrittivo e contestualizzare l'impiego di

Infectofos®, ma non può essere utilizzata, isolatamente, come criterio per definire l'appropriatezza della prescrizione.

5.5.1 Esami colturali negativi e interpretazione temporale

Un ulteriore elemento considerato è stata la presenza di esami colturali con esito negativo. L'analisi temporale di tali risultati rispetto all'avvio della terapia con Infectofos®. non ha evidenziato casi nei quali fosse chiaramente documentabile l'inizio *ex novo* del trattamento successivamente a un esame colturale già noto come negativo. In un episodio, la negatività microbiologica risulta documentata nella stessa data della prima richiesta, senza che fosse possibile ricostruire la sequenza temporale tra la disponibilità dell'esito e la prescrizione. Negli altri episodi caratterizzati da successiva negatività colturale, il trattamento con Infectofos® risulta invece già avviato. In alcuni casi la terapia è stata successivamente proseguita nonostante la negativizzazione dei controlli microbiologici; tale circostanza non può tuttavia essere considerata, isolatamente, indicativa di inappropriatezza, poiché la negativizzazione di una coltura in corso di trattamento può rappresentare una conseguenza della risposta alla terapia e la decisione di proseguire l'antibiotico dipende anche dalla sede e dalla gravità dell'infezione, dalla durata prevista del trattamento e dall'evoluzione clinica del paziente.

Nel complesso, l'integrazione tra data della richiesta motivata, data dell'isolamento microbiologico, natura della prescrizione (prima prescrizione o prosecuzione di terapia) ed eventuale negativizzazione delle colture consente di ottenere una valutazione più articolata delle modalità di impiego di Infectofos®. I dati disponibili non permettono tuttavia di formulare un giudizio definitivo sull'appropriatezza microbiologica delle singole prescrizioni. Pertanto, la sequenza temporale osservata può essere utilizzata come elemento descrittivo a supporto della valutazione dell'appropriatezza prescrittiva, ma non come criterio autonomo per classificare una prescrizione come appropriata o inappropriata.

5.6 Analisi della terapia precedente agli antibiotici *Reserve* con Registro di Monitoraggio AIFA

L'analisi delle terapie antibiotiche precedenti alla prescrizione degli antibiotici *Reserve* con Registro AIFA (**Figura 21**) ha fornito ulteriori elementi per contestualizzare il percorso terapeutico dei pazienti analizzati. Nei casi in cui tale informazione è documentata, meropenem, antibiotico appartenente al gruppo *Watch* dell'OMS, risulta tra gli antibiotici più frequentemente impiegati prima della richiesta del *Reserve*, sia in monoterapia sia nell'ambito di regimi di associazione. Tale dato suggerisce che, almeno in una parte dei pazienti, il ricorso agli antibiotici *Reserve* si inserisse in percorsi terapeutici già caratterizzati dall'impiego di antibiotici ad ampio spettro.[40]

Tra le terapie antibiotiche precedentemente documentate è stata riscontrata anche la presenza di antibiotici appartenenti alla categoria *Reserve*, in particolare Zerbaxa®. Tale dato deve essere interpretato considerando la natura della richiesta successiva. Nei casi in cui la prescrizione riguardi nuovamente Zerbaxa® e sia identificata come prosecuzione terapeutica, la presenza dello stesso farmaco tra le terapie precedenti appare compatibile con la continuazione di un trattamento già avviato e non necessariamente con il passaggio tra differenti linee terapeutiche. Diversamente, la presenza di Zerbaxa® tra le terapie precedenti a una prima prescrizione o all'impiego di un diverso antibiotico *Reserve* può essere indicativa di una sequenza terapeutica più complessa e merita pertanto un'analisi specifica del percorso antibiotico del paziente.

Nel complesso, la documentazione delle terapie precedenti rappresenta un elemento utile per ricostruire il percorso antibiotico antecedente alla prescrizione di un *Reserve*, ma non consente isolatamente di formulare un giudizio sull'appropriatezza della scelta terapeutica. Tale valutazione richiederebbe infatti l'integrazione con l'indicazione clinica, i risultati microbiologici, il profilo di sensibilità del microrganismo e le motivazioni che hanno determinato la modifica o la prosecuzione della terapia.

5.7 Limiti dell’analisi

La presente analisi ha riscontrato alcuni limiti che devono essere considerati ai fini dell’interpretazione dei risultati.

Un primo elemento di grande rilevanza riguarda la completezza delle richieste motivate, che in alcuni casi risultavano compilate in maniera parziale, con informazioni mancanti relative, ad esempio, alla durata prevista del trattamento o alle terapie antibiotiche precedenti. Tale incompletezza ha limitato la possibilità di ricostruire in modo uniforme il percorso terapeutico di tutti i pazienti e ha reso necessario, per alcune variabili, circoscrivere l’analisi ai soli casi per i quali erano disponibili informazioni sufficienti.

Un altro aspetto da considerare riguarda la disponibilità non sistematica di informazioni relative alla sensibilità dei microrganismi isolati alla fosfomicina. Tale aspetto non ha consentito di effettuare una valutazione microbiologica completa dell'appropriatezza delle singole prescrizioni di Infectofos®. Inoltre, la data dell'isolamento non coincide necessariamente con il momento di effettiva disponibilità dell'identificazione definitiva del microrganismo e del relativo antibiogramma al prescrittore.

Un ulteriore limite riguarda i dati relativi ai consumi, ricavati dalle movimentazioni registrate nel gestionale di magazzino e pertanto rappresentativi delle quantità nette dispensate, che non necessariamente corrispondono alle quantità effettivamente somministrate ai pazienti. Inoltre, il confronto tra il periodo precedente e quello successivo al 14 luglio 2025 è stato normalizzato esclusivamente in funzione della diversa durata dei due intervalli temporali, senza considerare eventuali variazioni dell’attività ospedaliera, quali il numero di ricoveri o le giornate di degenza. Le variazioni osservate devono pertanto essere interpretate in termini descrittivi e come associazioni temporali, senza poter stabilire un rapporto causale diretto tra il cambiamento del contesto regolatorio e l’andamento delle dispensazioni. Inoltre, il confronto basato su un unico punto temporale non tiene inoltre conto delle tendenze già in atto nel periodo precedente.

5.8 Analisi *SWOT*

Al fine di sintetizzare le implicazioni organizzative e gestionali emerse dalla presente analisi, è stata elaborata una matrice *SWOT* (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), riferita al sistema di monitoraggio e gestione degli antibiotici *Reserve* presso l'IRCCS Ospedale Galeazzi–Sant'Ambrogio.

Tra i principali punti di forza si evidenzia la disponibilità di dati relativi alle dispensazioni e alle richieste motivate, che consentono di descrivere l'andamento dei consumi e di ricostruire, almeno parzialmente, i contesti clinici di impiego. L'introduzione del Registro di Monitoraggio AIFA per le molecole ammesse al Fondo per i Farmaci Innovativi rappresenta inoltre un'opportunità di rafforzamento della tracciabilità prescrittiva.

Tra i punti di debolezza emergono la non uniforme completezza della documentazione clinica e microbiologica, la disponibilità non sistematica dei risultati di sensibilità alla fosfomicina e la presenza di percorsi di monitoraggio differenti per molecole appartenenti alla medesima categoria *AWaRe*. Tali elementi limitano la possibilità di valutare in modo omogeneo l'appropriatezza prescrittiva e di interpretare le variazioni osservate come espressione di una sostituzione terapeutica.

Le principali opportunità riguardano l'implementazione di strumenti locali di monitoraggio anche per Infectofos®, la standardizzazione della raccolta delle informazioni cliniche e microbiologiche e il rafforzamento della collaborazione multidisciplinare tra farmacia ospedaliera, microbiologia e medici prescrittori. Tra le possibili minacce rientrano invece l'evoluzione dell'antimicrobico-resistenza e il rischio che differenze nei percorsi regolatori contribuiscano a modificare le scelte prescrittive senza una corrispondente valutazione strutturata dell'appropriatezza.

Nel complesso, l'analisi *SWOT* evidenzia come l'appartenenza alla stessa categoria *AWaRe* non garantisca un livello uniforme di monitoraggio e sottolinea l'importanza di adottare strumenti di AMS applicabili all'insieme degli

antibiotici di ultima risorsa, indipendentemente dallo specifico percorso regolatorio.



Figura 23: Analisi SWOT dei percorsi di gestione e monitoraggio degli antibiotici Reserve e di Infectofos® nell'ambito dell'Antimicrobial Stewardship presso l'IRCCS Ospedale Galeazzi–Sant'Ambrogio. *Immagine realizzata dall'autore*

6 CONCLUSIONI

Il principale elemento emerso dall'analisi riguarda il marcato incremento delle dispensazioni di Infectofos® nel periodo successivo al 14 luglio 2025, a fronte di una riduzione delle dispensazioni degli altri antibiotici *Reserve* considerati che era già in atto nel periodo precedente. Tale andamento ha evidenziato una modifica nella distribuzione dei consumi all'interno della categoria *Reserve* e ha reso necessario approfondire i possibili elementi clinici, microbiologici e regolatori ad essa associati.

L'approfondimento delle richieste motivate di Infectofos® ha permesso di contestualizzare questo incremento rispetto alle caratteristiche cliniche e microbiologiche dei pazienti trattati. Le indicazioni d'impiego sono risultate eterogenee, con una prevalenza delle infezioni ossee e articolari e delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Analogamente, l'analisi microbiologica non ha evidenziato la predominanza di uno specifico microrganismo, mostrando una distribuzione comprendente differenti patogeni Gram-positivi e Gram-negativi.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che il diverso percorso prescrittivo e gestionale degli antibiotici *Reserve* considerati possa aver contribuito alla variazione dei *pattern* di utilizzo osservata, pur non consentendo di stabilire un rapporto causale diretto. Le analisi condotte non hanno infatti evidenziato uno specifico fattore clinico o microbiologico in grado di spiegare il maggiore ricorso a Infectofos®; inoltre l'incompletezza delle richieste motivate e della documentazione microbiologica sottolineano la necessità di un maggiore controllo degli antibiotici *Reserve* non soggetti a Registro di Monitoraggio.

Il concetto espresso nel titolo *When the Law Changes Therapy* trova riscontro nell'osservazione di come un cambiamento del contesto regolatorio possa associarsi a modificazioni delle modalità di utilizzo degli antibiotici nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Baran, A., Kwiatkowska, A. & Potocki, L. Antibiotics and Bacterial Resistance—A Short Story of an Endless Arms Race. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 5777 (2023).
2. De Oliveira, D. M. P. *et al.* Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* **33**, e00181-19 (2020).
3. Piddock, L. J. V. *et al.* Advancing global antibiotic research, development and access. *Nat. Med.* **30**, 2432–2443 (2024).
4. Ntallis, C., Martin, N. I., Edwards, A. M. & Weingarth, M. Bacterial cell envelope-targeting antibiotics. *Nat. Rev. Microbiol.* **24**, 183–196 (2026).
5. Mora-Ochomogo, M. & Lohans, C. T. β-Lactam antibiotic targets and resistance mechanisms: from covalent inhibitors to substrates. *RSC Med. Chem.* **12**, 1623–1639 (2021).
6. Taylor, S. D. & Palmer, M. The action mechanism of daptomycin. *Bioorg. Med. Chem.* **24**, 6253–6268 (2016).
7. Aldred, K. J., Kerns, R. J. & Osheroff, N. Mechanism of Quinolone Action and Resistance. *Biochemistry* **53**, 1565–1574 (2014).
8. Saderi, H., Emadi, B. & Owlia, P. Phenotypic and genotypic study of macrolide, lincosamide and streptogramin B (MLSB) resistance in clinical isolates of Staphylococcus aureus in Tehran, Iran. *Med. Sci. Monit.* **17**, BR48–BR53 (2011).
9. Darby, E. M. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nat. Rev. Microbiol.* **21**, 280–295 (2023).

10. Antonelli, A., Baccani, I. & Coppi, M. Meccanismi di resistenza agli antibiotici di rilevanza clinica.

11. Ramirez, M. S. & Tolmasky, M. E. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist. Updat.* **13**, 151–171 (2010).

12. Christaki, E., Marcou, M. & Tofarides, A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J. Mol. Evol.* **88**, 26–40 (2020).

13. Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J. & Pulcini, C. What is antimicrobial stewardship? *Clin. Microbiol. Infect.* **23**, 793–798 (2017).

14. Donà, D. *et al.* State of the Art of Antimicrobial and Diagnostic Stewardship in Pediatric Setting. *Antibiotics* **14**, 132 (2025).

15. Kanojiya, P., Bhagwat, A., Dixit, K., Saha, U. & Saroj, S. D. Mitigating Antimicrobial Resistance Through an Ecological One-Health Framework. *EcoHealth* **23**, 334–347 (2026).

16. Khadse, S. N., Ugemuge, S. & Singh, C. Impact of Antimicrobial Stewardship on Reducing Antimicrobial Resistance. *Cureus* https://doi.org/10.7759/cureus.49935 (2023) doi:10.7759/cureus.49935.

17. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico Resistenza (PNCAR). (2022).

18. Moja, L. *et al.* WHO's essential medicines and AWaRe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clin. Microbiol. Infect.* **30**, S1–S51 (2024).

19. World Health Organization. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use.
20. Farmaci innovativi e agenti antinfettivi per infezioni da germi multiresistenti. *https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi*.
21. AIFA. Determina_Pres-966-2025. (2025).
22. RCP fetcroja.
23. RCP recarbrio.
24. RCP sivextro.
25. RCP vaborem.
26. RCP xerava.
27. RCP zavicefta.
28. RCP zerbaxa.
29. RCP emblaveo.
30. RCP exblifep.
31. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale, anno 2025. (2026).
32. Ministero della Salute. Tracciabilità del farmaco e anagrafica tracciabilità. *https://www.salute.gov.it/new/it/sistema-informativo/tracciabilita-del-farmaco-e-anagrafica-tracciabilita*.
33. Crivelli, B. *et al.* When the Law Changes Therapy: Interrupted Time-Series Analysis of the Regulatory Impact on Intravenous Analgesic Consumption in 2 Italian Orthopaedic Hospitals (2021-2024).

34. Bodmann, K.-F. *et al.* Real-World Use, Effectiveness, and Safety of Intravenous Fosfomycin: The FORTRESS Study. *Infect. Dis. Ther.* **14**, 765–791 (2025).

35. Tsegka, K. G., Voulgaris, G. L., Kyriakidou, M., Kapaskelis, A. & Falagas, M. E. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **20**, 33–43 (2022).

36. Dimopoulos, G. *et al.* Intravenous fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant pathogens: what is the evidence on dosing regimens? *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **17**, 201–210 (2019).

37. Parker, S. L. *et al.* Population Pharmacokinetics of Fosfomycin in Critically Ill Patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 6471–6476 (2015).

38. Antonello, R. M., Di Bella, S., Maraolo, A. E. & Luzzati, R. Fosfomycin in continuous or prolonged infusion for systemic bacterial infections: a systematic review of its dosing regimen proposal from in vitro, in vivo and clinical studies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **40**, 1117–1126 (2021).

39. Zerbato, V. *et al.* Intravenous Fosfomycin for Difficult-to-Treat Infections: A Real-Life Multicentric Study in Italy. *Antibiotics* **14**, 401 (2025).

40. Zanichelli, V. *et al.* The *WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book* and prevention of antimicrobial resistance. *Bull. World Health Organ.* **101**, 290–296 (2023).