



Osservatorio
Nazionale
sull'Antimicrobico
Resistenza



LIBRO BIANCO

SULL'ANTIMICROBICO RESISTENZA
E LE INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA IN ITALIA

Una sfida improrogabile

Libro Bianco sull'antimicrobico resistenza in Italia

Una sfida improrogabile

Pubblicato da MediArt srl per
ONsAR – Osservatorio Nazionale sull'Antimicrobico Resistenza

Proprietà letteraria riservata

*Nessuna parte di questo libro può essere riprodotta
o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico
o altro senza l'autorizzazione scritta dei proprietari
dei diritti e dell'editore.*

© 2023 ONsAR - MediArt srl
Tutti i diritti riservati

ISBN 978-88-94933-00-0

Libro Bianco
sull'antimicrobico resistenza in Italia

Una sfida improrogabile

Sommario

<i>Prefazione</i>	5
<i>Organigramma dell'Osservatorio Nazionale sull'Antimicrobico Resistenza</i>	8
<i>Autori</i>	10
<i>Indice delle abbreviazioni</i>	12
<i>Indice di Box, Figure, Grafici e Tabelle</i>	15
<i>L'Antimicrobico resistenza in breve</i>	18
<i>CAP. 1 - Il fenomeno dell'antimicrobico resistenza nel contesto One Health</i>	20
<i>CAP. 2. - Il contesto epidemiologico dell'antimicrobico resistenza nel mondo, in Europa e in Italia</i>	35
<i>CAP. 3 - La stima dell'impatto economico dell'antimicrobico resistenza</i>	56
<i>CAP. 4 - Il contesto normativo e le raccomandazioni a livello europeo</i>	66
<i>CAP. 5 - Il contesto normativo e le raccomandazioni a livello italiano</i>	74
<i>CAP. 6 - La disponibilità dei dati e le attività di sorveglianza nell'Unione Europea e in Italia</i>	85
<i>CAP. 7 - Le attività di prevenzione e controllo delle infezioni</i>	96
<i>CAP. 8 - Il buon uso delle terapie antibiotiche: la stewardship antimicrobica</i>	107
<i>CAP. 9 - Il ruolo della diagnostica di laboratorio nel supporto dell'appropriatezza delle terapie mirate</i>	119
<i>CAP. 10 - Il ruolo delle vaccinazioni nel contrasto all'antimicrobico resistenza</i>	131
<i>CAP. 11 - L'antimicrobico resistenza nel settore zootecnico</i>	140
<i>CAP. 12 - Le strategie di incentivazione delle attività di ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici</i>	153
<i>CAP. 13 - L'importanza della formazione: professionisti e cittadini</i>	162
<i>CAP. 14 - Il ruolo della comunicazione scientifica</i>	169
<i>CAP. 15 - Il contenzioso medico legale e la sicurezza dei pazienti</i>	178

Prefazione

"E a lo spedale ce sete stato?"

"A mmè? Dimme cojone! Nun zai c'a lo spedale ce se more?"

G.G. Belli 13.01.1837

Come ai tempi del grande poeta romano Belli, gli ospedali italiani sono oggi, paradossalmente, uno dei luoghi più pericolosi, soprattutto per i pazienti. Lo cominciano ad avvertire gli operatori che ci lavorano, ma la quasi totalità della popolazione generale ne è ancora largamente inconsapevole.

Come è stato possibile arrivare a questo? Perché discutiamo da anni di un problema di cui sappiamo tutto senza risolverlo, anzi vedendolo aggravarsi?

A questo riguardo, nel gennaio del 2017, subii una delle più cocenti umiliazioni della mia carriera professionale, quando la Commissione Europea e l'Organizzazione Mondiale della Sanità, allarmate per i dati di mortalità per Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) e antimicrobico resistenza (AMR) del nostro Paese (da soli avevamo quasi la metà di tutti i morti del resto d'Europa), mandarono un gruppo di esperti di altissimo livello per fare una sorta di "ispezione" nei nostri ospedali.

Dopo un'accurata indagine, i colleghi sentenziarono che *"durante le conversazioni tenute in Italia, abbiamo spesso avuto l'impressione che questi alti livelli di resistenza antimicrobica sembrano essere accettati dalle parti interessate in tutto il sistema sanitario, come se si trattasse di uno stato di cose inevitabile"*.

Essi indicarono altresì i fattori che contribuivano negativamente a questa situazione:

- scarso senso di urgenza riguardo all'attuale situazione AMR da parte della maggior parte delle parti interessate e la tendenza di molte parti interessate ad evitare di farsi carico del problema;
- mancanza di supporto istituzionale a livello nazionale, regionale e locale;
- mancanza di *leadership* professionale ad ogni livello;
- mancanza di responsabilità ad ogni livello;
- mancanza di coordinamento delle attività tra e all'interno dei livelli.

La Commissione Europea ci diede anche un preciso elenco di Raccomandazioni che riporto di seguito:

- 1.** Considerare l'AMR come "rilevante minaccia per la salute pubblica del Paese.
- 2.** Approvare e implementare un Piano d'azione nazionale.
- 3.** Individuare indicatori per l'AMR da inserire nel monitoraggio annuale dei Livelli Essenziali di Assistenza, come per la recente iniziativa nazionale sulle vaccinazioni.
- 4.** Stimare i costi e rendere disponibili, sia a livello nazionale che regionale, *budget* appropriati.
- 5.** Creare un coordinamento intersettoriale.
- 6.** Istituire di un *Team* dedicato all'AMR all'interno del Ministero della Salute.
- 7.** Nominare specialisti AMR regionali.
- 8.** Garantire una supervisione centrale.
- 9.** Costruire un sistema di incentivi.
- 10.** Migliorare la raccolta centralizzata dei dati di sorveglianza.
- 11.** Prevedere un sistema di accreditamento dei laboratori di microbiologia con l'individuazione di criteri minimi.
- 12.** Definire indicatori strutturali minimi per la prevenzione e il controllo efficace delle infezioni e per la gestione antimicrobica a livello ospedaliero.
- 13.** Aumentare il numero di professionisti ospedalieri specializzati nella prevenzione e controllo delle infezioni e le risorse per la formazione.
- 14.** Pubblicare Linee Guida nazionali sull'uso degli antibiotici.
- 15.** Verificare l'adeguatezza degli antibiotici erogati dalle farmacie.
- 16.** Organizzare una campagna nazionale di sensibilizzazione sull'uso degli antibiotici.

Ricordo che con me, che ero allora Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, c'erano il dott. Giovanni Rezza, allora Direttore del Dipartimento di Malattie infettive dell'Istituto e il dott. Ranieri Guerra, Direttore Generale della Prevenzione del Ministero della Salute, due grandi professionisti con cui condividemmo immediatamente la necessità di agire, almeno a livello centrale.

Fu così che sensibilizzammo l'allora Ministro della Salute, Beatrice Lorenzin, che immediatamente diede il via alla produzione del primo Piano Nazionale per il contrasto all'Antimicrobico resistenza (PNCAR 2017-2020) pubblicato in pochi mesi, per i tempi e per la complessità dell'impresa un record assoluto.

Dopo aver lasciato la Presidenza dell'Istituto Superiore di Sanità, la pandemia di COVID-19 ha quasi monopolizzato la mia attività professionale, ma una volta cessata l'emergenza sono andato a verificare se e quanto erano state attuate le 16 Raccomandazioni della Commissione Europea ed ho scoperto, con sgomento, che gli unici punti completamente realizzati erano solo i primi due, ma soltanto a livello centrale.

Effettivamente tutti i Ministri della salute avevano considerato l'AMR come una "rilevante minaccia per la salute pubblica del Paese" e al primo Piano Nazionale per il contrasto all'Antimicrobico resistenza scaduto nel 2020, era seguito anche se in lieve ritardo, il secondo (2022-2025).

Per il resto niente o quasi, ed un continuo aggravamento della situazione, nell'indifferenza generale.

È per questo che è nato l'Osservatorio Nazionale sull'Antimicrobico Resistenza ed è per questo che il primo prodotto della sua attività è un Libro Bianco in cui il fenomeno AMR viene approfondito sotto tutti i punti di vista in 15 Capitoli che si concludono con messaggi chiave per un'azione che è ormai improrogabile.

I dati sono ancora una volta drammatici e, in alcuni casi, sconvolgenti, e questo fa ancora più impressione in una Unione Europea che è sede di alcune tra le migliori pratiche per il contrasto al fenomeno dell'AMR e delle ICA.

Il Libro Bianco vuole essere di supporto e di ispirazione a tutti coloro che non vogliono rassegnarsi a veder morire in ospedale migliaia di persone che vi si erano recate sperando di guarire e non di soccombere per un problema largamente prevenibile se solo si decidesse di farlo e se si attuasse con sistematicità una strategia di prevenzione e controllo strutturata, sistemica, multidisciplinare, multiprofessionale e condivisa.

Un aspetto straordinario che voglio sottolineare è che il Libro è stato prodotto da un'alleanza intergenerazionale di alcuni tra i più grandi esperti nazionali ed internazionali, presenti nel Comitato Tecnico-Scientifico dell'Osservatorio, e un gruppo di giovani medici in formazione specialistica che si sono dedicati con passione e competenza all'impresa, realizzata anch'essa in tempi record.

A loro va il mio ringraziamento.

Ai lettori va invece l'augurio di una lettura non solo utile scientificamente, ma che soprattutto stimoli all'azione, ognuno per quanto possibile, per un futuro, se non privo di ICA e AMR, in cui almeno questi problemi siano sotto controllo.

Walter Ricciardi

Organigramma dell'Osservatorio Nazionale sull'Antimicrobico Resistenza

PRESIDENTE: Walter Ricciardi

DIRETTORE CENTRO STUDI: Alessandro Solipaca

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO: Antonella Agodi, Giovanna Elisa Calabrò, Fidelia Cascini, Elisabetta Caselli, Marco Cossolo, Claudio Cricelli, Franco Di Mare, Gianfranco Finzi, Luisa Frova, Barbara Gallavotti, Enrico Grande, Aldo Grasselli, Francesco Grippo, Patrizia Laurenti, Antonio Magi, Anna Lisa Mandorino, Barbara Mangiacavalli, Romano Marabelli, Graziano Onder, Marcello Pani, Roberto Ricciardi, Maurizio Sanguinetti, Roberta Siliquini, Evelina Tacconelli, Rosanna Tarricone, Alberto Villani

SEGRETARIO GENERALE: Jean Pierre el Kozeh

DIRETTORE COMUNICAZIONE: Fabio Mazzeo

RESPONSABILE COORDINAMENTO: Leonardo Villani

Il presente volume è il risultato di un lavoro multidisciplinare che ha visto la partecipazione attiva del Presidente, del Direttore del Centro Studi, del Comitato Tecnico-Scientifico (CTS), del Segretario Generale, del Direttore della Comunicazione e di tutto il gruppo di lavoro dell'Osservatorio Nazionale sull'Antimicrobico Resistenza. Il Presidente Prof. Walter Ricciardi ha ideato il Progetto, che è stato discusso e approvato dal Direttore del Centro Studi Dott. Alessandro Solipaca, dai membri del CTS, dal Segretario Generale Dott. Jean Pierre el Kozeh e dal Direttore della Comunicazione Dott. Fabio Mazzeo. I membri del CTS hanno contribuito attivamente alla definizione dell'indice e degli argomenti da trattare, fornendo indicazioni bibliografiche e di letteratura. Il Dott. Leonardo Villani ha coordinato le attività di stesura e revisione. Il Dott. Andrea Adduci, la Dott.ssa Maria Gabriella Cacciuttolo, il Dott. Valerio Flavio Corona, la Dott.ssa Sara Farina, il Dott. Alberto Lontano, la Dott.ssa Alessandra Maio, il Dott. Luigi Russo e la Dott.ssa Angelica Valz Gris sono stati indicati come referenti dei Capitoli. La Dott.ssa Tiziana Sabetta ha curato, in qualità di responsabile, gli aspetti redazionali e di editing. Il Dott. Andrea Adduci ha supportato le attività di editing. Il gruppo di lavoro, costituito principalmente dai medici in formazione specialistica in Igiene e Medicina Preventiva del Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, ha contribuito alla stesura del volume sotto la supervisione del Responsabile del coordinamento. Il Presidente, il Direttore del Centro studi e i membri del CTS hanno revisionato e commentato il testo, fornendo la versione definitiva del Libro Bianco.

Autori

Andrea Adduci, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Luca Bartolucci, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Michele Bonacquisti, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Maria Gabriella Cacciuttolo, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Valerio Flavio Corona, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Gennaro Di Fraia, Istituto nazionale di statistica

Giovanna Faila, medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva, dottorando di ricerca, Alta Scuola di Economia e Management Sanitario, Università Cattolica del Sacro Cuore

Sara Farina, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Giuseppe Greco, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Alberto Lontano, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Alessandra Maio, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Stefano Marchetti, Istituto nazionale di statistica

Sara Messina, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Tommaso Osti, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Marilena Pappagallo, Istituto nazionale di statistica

Giulio Francesco Pasca, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Ciro Pappalardo, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Luigi Russo, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Tiziana Sabetta, Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Giuseppe Santoli, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Alessandro Solipaca, Direttore Scientifico, Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Angelica Valz Gris, medico in formazione specialistica, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Leonardo Villani, medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva, dottorando di ricerca, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore

Indice delle abbreviazioni

AIDS = Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco
AGP = Antimicrobial Growth Promoters
AMR = Antimicrobico Resistenza
AO = Azienda Ospedaliera
AR-ISS = Antibiotico Resistenza-Istituto Superiore di Sanità
ASL = Azienda Sanitaria Locale
AST = Antimicrobial Susceptibility Testing
ATC = Anatomical Therapeutic Chemical
AWaRE = Access, Watch e Reserve
CAESAR = Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance
CCM = Centro per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie
CDC = Centers for Disease Control and Prevention
CE = Commissione Europea
CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute
COVID-19 = Corona Virus Disease-19
CTU = Consulenza Tecnica d'Ufficio
DALYs = Disability-Adjusted Life Years
DDD = Defined Daily Dose
DNA = Deoxyribo Nucleic Acid
DOT = Days of Therapy
EARS-Net = European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
EARSS = European Antimicrobial Resistance Surveillance System
ECDC = European Centre for Disease Control and Prevention
EMA = European Medicines Agency
ESAC-Net = European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
ESCMID = European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FAO = Food and Agriculture Organization
FDA = Food and Drug Administration
FTE = Full-Time Equivalent
GAP-MRA = Global Action Plan on Antimicrobial Resistance
GBD = Global Burden of Disease

GIPC = Global Infection Prevention and Control
HAI-Net = Healthcare-Associated Infections Network
HIV = Human Immunodeficiency Virus
HHSAF = Hand Hygiene Self-Assessment Framework
HTA = Health Technology Assessment
ICA = Infezioni Correlate all'Assistenza
IPCAF = Infection Prevention and Control Assessment Framework
ISS = Istituto Superiore di Sanità
LG = Linee Guida
MDRO = Multi-Drug Resistant Organism
MIC = Minimum Inhibitory Concentration
MMG = Medico di Medicina Generale
MRSA = Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
MSSA = Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus
NAP-MRA = National Action Plan on Antimicrobial Resistance
OCSE = Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico
OIE = Organizzazione Mondiale della Sanità Animale
OMS/WHO = Organizzazione Mondiale della Sanità/World Health Organization
OsMed = Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali
PAHO = Pan American Health Organization
PCI = Prevenzione e Controllo delle Infezioni
PCR = Polymerase Chain Reaction
PCV = Pneumococcal Conjugate Vaccine
PIL = Prodotto Interno Lordo
PLS = Pediatra di Libera Scelta
PNCAR = Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza
POC = Point-Of-Care
PPP = Purchasing Power Parity
RCT = Randomized Controlled Trial
RNA = Ribo Nucleic Acid
RSV = Virus Respiratorio Sinciziale
SA = Stewardship Antimicrobica
SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2
SEE = Spazio Economico Europeo
SPHeP = Strategic Public Health Planning
SSN = Servizio Sanitario Nazionale

TBC = Tuberculosis

TDM = Therapeutic Drug Monitoring

UE = Unione Europea

UNEP = United Nations Environment Programme

USA = Stati Uniti d'America

USD = United States Dollar

WAAW = World AMR Awareness Week

WOAH = World Organisation for Animal Health

Indice di Box, Figure, Grafici e Tabelle

BOX

Box 1.1: Gli antibiotici e la loro storia

Box 1.2: Gli antifungini

Box 6.1: Gli studi di prevalenza puntuale

Box 7.1: L'igiene delle mani

Box 8.1: Ospedale Universitario di Modena

Box 8.2: Il programma "Stewardship Antibiotica Verona" dell'Ospedale Universitario di Verona

Box 8.3: Impatto della *stewardship* antibiotica sulla profilassi antimicrobica perioperatoria della Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS di Roma

Box 11.1: L'uso di antibiotici negli animali e nell'uomo: una questione di *One Health*

FIGURE

Figura 1.1: Meccanismi di resistenza antibiotica

Figura 1.2: La *One Health*

Figura 2.1: Distribuzione (valori DDD/1000 ab die) in quartili del consumo regionale (convenzionata) - Anno 2021

Figura 4.1: I cinque obiettivi strategici promossi dal Piano d'Azione Globale dell'OMS

Figura 6.1: Paesi aderenti alle reti EARS-Net e CAESAR

Figura 7.1: Gli otto componenti essenziali per il miglioramento delle attività di PCI

Figura 8.1: Elementi Fondamentali della *Stewardship* Antimicrobica per le organizzazioni sanitarie

Figura 10.1: Le modalità per ridurre l'impatto dell'AMR indotto dalla vaccinazione

Figura 11.1: Vie di trasferimento di batteri resistenti o geni di resistenza tra organismi animali ed esseri umani e viceversa

Figura 12.1: Fase di sviluppo di un antibiotico

Figura 14.1: Raccomandazioni per una comunicazione efficace

GRAFICI

Grafico 2.1: I sei patogeni responsabili del maggior numero di decessi attribuibili e associati all'AMR nel mondo (numero di decessi espresso per 1000)

Grafico 2.2: Riduzione dell'aspettativa di vita al 2050 a causa dell'AMR

Grafico 2.3: DALYs annui persi (valori per 100.000) a causa all'AMR fino al 2050

Grafico 2.4: Andamento temporale (valori in DDD/1000 ab die e variazioni annuali) su base annuale del consumo di antibiotici sistemici (J01) (convenzionata) - Anni 2013-2021

Grafico 2.5: Andamento temporale (Valori DDD/100 giornate di degenza e variazioni annuali) su base annuale del consumo di antibiotici sistemici (J01) (assistenza ospedaliera) - Anni 2016-2021

Grafico 2.6: Decessi (valori assoluti) per sepsi (causa iniziale) - Anni 2011-2020

Grafico 2.7: Decessi (tassi standardizzati per 10.000) per sepsi (causa iniziale) per ripartizione territoriale - Anni 2011-2020

Grafico 2.8: Decessi (valori assoluti) sepsi correlati - Anni 2011-2020

Grafico 2.9: Decessi (tassi standardizzati per 10.000) sepsi correlati per ripartizione territoriale - Anni 2011-2020

Grafico 2.10: Mortalità (tassi standardizzati per 10.000) per tutte le cause per ripartizione territoriale - Anni 2011-2020

Grafico 3.1: Spesa (valori in USD PPP) ospedaliera annua pro capite sostenuta a causa della resistenza antimicrobica - Proiezione al 2050

Grafico 4.1: Livelli di implementazione degli AMR-NAP dei Paesi membri dell'UE

Grafico 12.1: Paesi in cui vengono sviluppati i prodotti/programmi

Grafico 12.2: Fase di sviluppo dei farmaci tradizionali e non tradizionali

TABELLE

Tabella 1.1: Tipologie e definizioni di germi resistenti

Tabella 1.2: Meccanismi di azione degli antibiotici

Tabella 2.1: I sei patogeni responsabili di più decessi (valori per 100.000) attribuibili e associati all'AMR e relativi DALYs (valori per 100.000) nel mondo

Tabella 2.2: Percentuali medie pesate per la popolazione di patogeni fenotipi resistenti, stratificate per specie batterica e gruppo/agente antimicrobico in 29 Paesi UE/SEE e in Italia. Anni 2017, 2021

Tabella 2.3: Prevalenza (valori per 100) d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive - Anni 2020-2021

Tabella 2.4: Decessi (valori assoluti) per sepsi (causa iniziale) per classe di età - Anni 2011-2020

Tabella 2.5: Decessi (valori assoluti) sepsi-correlati per classe di età - Anni 2011-2020

Tabella 5.1: Obiettivi e indicatori del PNP 2014-2018

Tabella 5.2: Obiettivi e linee strategiche PNP 2020-2025

Tabella 6.1: Gli otto batteri sorvegliati dal sistema EARS-Net

Tabella 7.1: Raccomandazione e principali osservazioni relative agli otto componenti essenziali in ambito PCI

Tabella 8.1: Lista dei dieci interventi di *Stewardship* Antimicrobica, descritti nella Guida Pratica all'*antimicrobial stewardship* dell'OMS

Tabella 8.2: Classificazione degli antibiotici secondo il manuale AWaRe dell'OMS

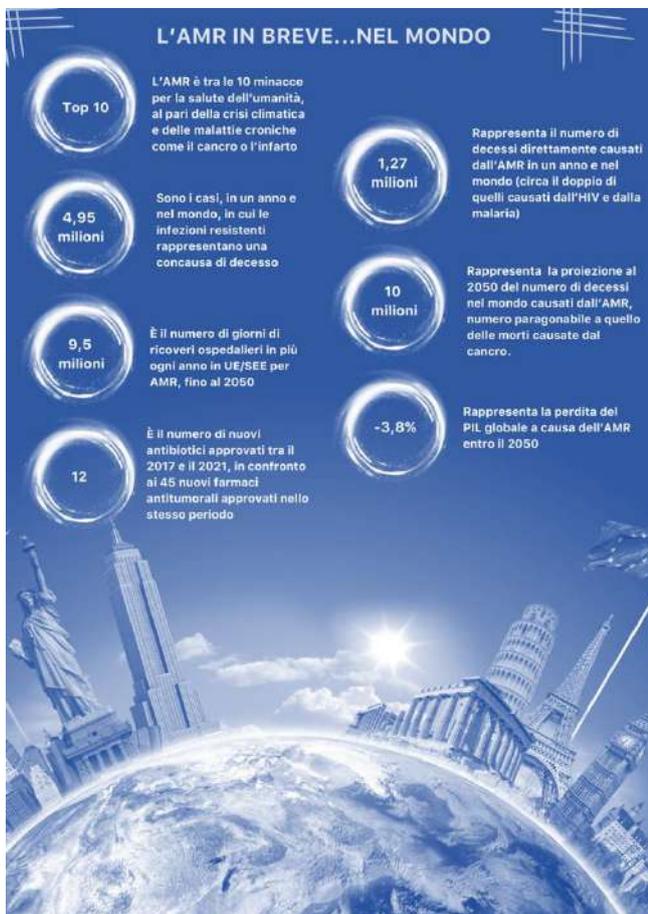
Tabella 9.1: Classificazione del grado di suscettibilità degli antibiotici secondo lo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

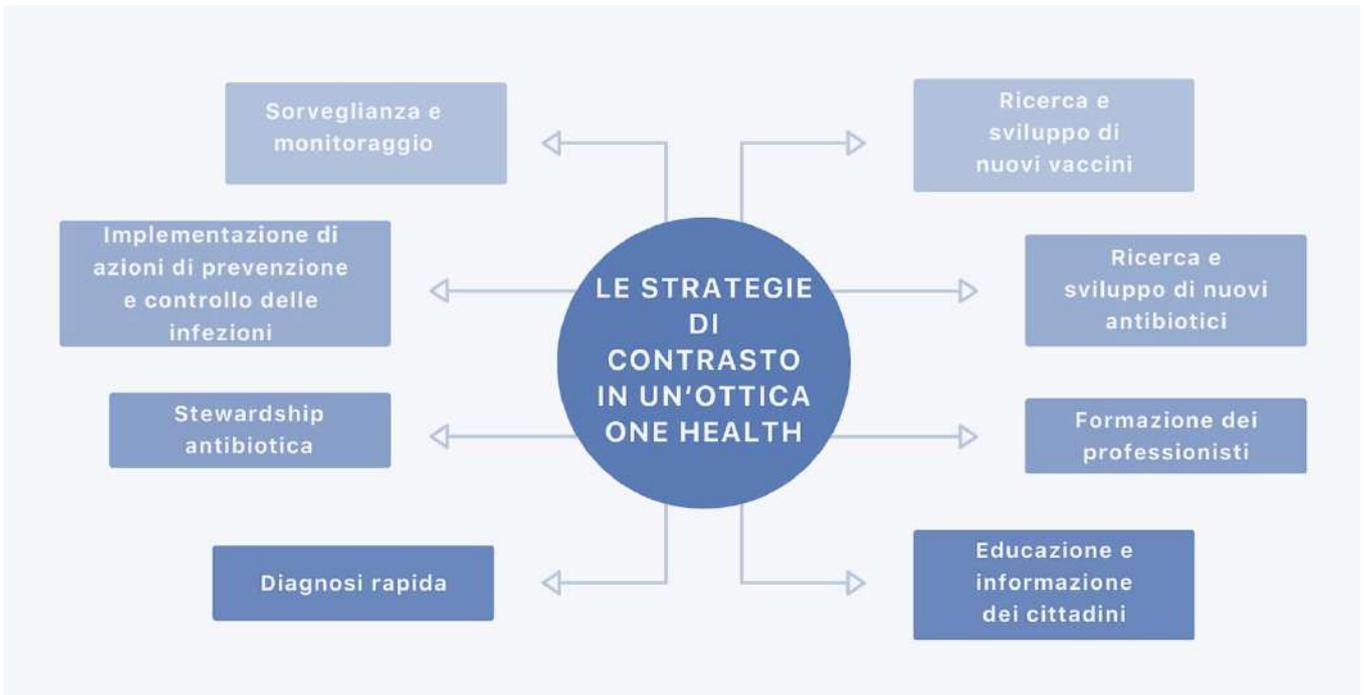
Tabella 12.1: Lista dei patogeni prioritari identificati dall'OMS

Tabella 14.1: Messaggi chiave sull'utilizzo corretto degli antimicrobici, rivolti a tre popolazioni *target*: popolazione generale, *caregiver* e genitori, professionisti sanitari

L'ANTIMICROBICO RESISTENZA

in breve





Il fenomeno dell'antimicrobico resistenza nel contesto *One Health*

L'antimicrobico resistenza (AMR) rappresenta uno dei maggiori pericoli per la salute umana a livello mondiale. Nel 2019, infatti, l'OMS ha inserito tale fenomeno tra le dieci principali minacce per l'uomo, al pari del cambiamento climatico, delle malattie non trasmissibili e di malattie infettive come l'ebola, la dengue e l'HIV. Risulta evidente, dunque, che le malattie infettive attualmente rappresentino una grave minaccia che deve essere fronteggiata adeguatamente dai sistemi sanitari, attraverso una visione olistica di *One Health*. La stessa pandemia COVID-19 ha mostrato come tali patologie non debbano essere sottovalutate, potendo stravolgere in modo repentino le abitudini e lo stile di vita quotidiano della popolazione, con un impatto sanitario, sociale ed economico enorme. Basti pensare che, secondo recenti stime, nel periodo pre pandemico (2019) nel mondo sono morte circa 14 milioni di persone a causa delle malattie infettive, con importanti differenze regionali condizionate da fattori quali l'età, le condizioni sociali, economiche e culturali (1). È noto, infatti, che tali malattie, come riportato anche dall'OMS, siano tra le principali cause di morte nei Paesi a medio e basso reddito; tuttavia, alcune patologie associate alle infezioni delle vie respiratorie e alla sepsi hanno un impatto significativo anche nei Paesi ad alto reddito (2). In Europa, ad esempio, tra il 2009 e il 2013 un individuo su quattordici è stato colpito da almeno una malattia infettiva, per un carico totale di 1,38 milioni di DALYs, il 76% dei quali era legato alla fase acuta dell'infezione e alle sue complicazioni a breve termine. Tra le diverse patologie, l'influenza ha l'impatto maggiore (30%) seguita da TBC, HIV e malattia pneumococcica invasiva (3). Risulta chiaro, dunque, che oltre a un impatto diretto sulla salute in termini di mortalità, le malattie infettive abbiano un peso significativo anche in termini di disabilità ed economici, tanto che un recente studio ha riportato che il costo di sole otto malattie di particolare rilevanza nel mondo (HIV/AIDS, malaria, morbillo, epatite, dengue, rabbia, TBC e febbre gialla) raggiunga gli 8 bilioni di USD, con oltre 156 milioni di anni di vita persi solo nel 2016 (4).

In questo contesto, l'AMR è un fenomeno strettamente correlato alla diffusione delle malattie infettive. Come riportato e approfondito nei capitoli successivi, l'AMR rappresenta una delle dieci principali minacce per la salute dell'umanità (5), con costi rilevanti in termini sanitari, sociali ed economici, richiedendo un'azione coordinata, multidisciplinare e proattiva, seguendo l'approccio *One Health*. Il presente Capitolo fornisce una visione d'insieme inerente alle malattie infettive, agli antimicrobici (con particolare dettaglio per gli antibiotici), ai meccanismi alla base della resistenza microbica e si conclude illustrando l'approccio *One Health*, ritenuto necessario per coordinare le azioni di contrasto all'AMR.

Le malattie infettive

Le malattie infettive sono patologie causate da microrganismi quali batteri, virus, funghi e parassiti (6-8). Tali germi, entrando in contatto con un ospite (ad esempio l'uomo o altri animali), possono causare delle alterazioni funzionali dell'organismo, esitando in uno stato di malattia che è il risultato di una complessa interazione tra il germe, l'individuo e l'ambiente circostante (8, 9). Infatti, molti dei principali determinanti della salute e delle cause delle malattie infettive esulano dal controllo diretto del settore sanitario e coinvolgono altri settori, quali l'ambiente e i cambiamenti climatici, le condizioni igieniche, sociali, economiche e culturali degli individui e della società, il livello di istruzione, gli ambiti dell'agricoltura e dell'allevamento, il commercio, il turismo, i trasporti e le attività industriali (8). Lo sviluppo della malattia dipende, oltre che da una serie di determinanti estrinseci, anche da caratteristiche intrinseche che descrivono le interazioni tra il microrganismo e l'ospite, quali l'infettività, la virulenza e la suscettibilità dell'ospite (8, 10). Per infettività si intende la capacità dei microrganismi patogeni e non-patogeni di penetrare all'interno dell'ospite, mentre la virulenza esprime la patogenicità. Il grado di virulenza, quindi, è direttamente correlato alla capacità del microrganismo di causare la malattia ed è influenzato da numerose variabili, quali il numero di germi infettanti, la via di ingresso nell'organismo e i meccanismi di difesa dell'ospite specifici e non specifici. Infine, la suscettibilità alle infezioni dipende anche dalle condizioni fisiologiche e immunologiche dell'ospite (8, 10).

Oltre alle caratteristiche estrinseche e intrinseche responsabili dello sviluppo della malattia, è importante citare le modalità di trasmissione dei microrganismi. Se da un lato la trasmissione può avvenire da uomo a uomo attraverso diverse modalità (per contatto diretto, per via respiratoria, per via orale o per via sessuale), tra un terzo e la metà di tutte le malattie infettive dell'uomo ha origine zoonotica, venendo quindi trasmesse da animali attraverso il contatto diretto oppure il consumo di alimenti. Per alcune malattie zoonotiche, come ad esempio antrace e rabbia, la trasmissione primaria avviene sempre dagli animali, con l'uomo che funge da ospite accidentale, mentre in altri casi si riscontrano vari gradi di trasmissione secondaria dall'uomo all'uomo in seguito alla trasmissione primaria dagli animali (*spillover*), come nel caso dell'ebola, dell'HIV e del COVID-19 (7, 8), alle quali si aggiungono le sempre più frequenti infezioni mediate da alimenti di origine animale contaminati da germi patogeni (*Food Borne Disease*). Le malattie infettive di origine alimentare rappresentano un crescente problema di salute pubblica in tutto il mondo, in particolare per neonati, bambini e anziani. La salmonellosi e la campilobatteriosi sono le malattie di origine alimentare più comunemente segnalate i cui agenti patogeni sono trasmessi dagli animali agli alimenti. Altre malattie di origine alimentare trasmesse dagli animali, come la brucellosi, rappresentano un problema significativo di Sanità Pubblica. In questo contesto, la resistenza agli antibiotici rappresenta un problema di sicurezza alimentare. Le infezioni di origine alimentare causate da batteri resistenti, come *Salmonella* e *Campylobacter spp*, rappresentano un rischio particolare per gli esseri umani a causa del possibile fallimento del trattamento. Anche i batteri commensali resistenti, come *Escherichia coli* ed *Enterococcus spp*, rappresentano un rischio, poiché possono trasportare geni di resistenza

che possono essere ulteriormente trasferiti agli agenti patogeni umani. Prevenire e controllare la resistenza agli antibiotici è una questione complessa che coinvolge molti settori diversi e richiede un approccio globale e una cooperazione internazionale. I produttori di animali, i veterinari e le Autorità veterinarie per la sicurezza alimentare, insieme ad altre parti interessate, hanno un ruolo chiave nel preservare il potere degli antibiotici all'origine della catena alimentare.

Da quanto brevemente esposto, risulta chiaro che l'interazione tra un germe e l'ospite non esiti necessariamente nello sviluppo di una patologia, essendo il risultato di un meccanismo complesso. Qualora si sviluppi uno stato di malattia, la sua progressione può seguire diverse evoluzioni, che vanno dal decesso al recupero, che può essere completo (eliminazione del microrganismo) o incompleto, nel caso in cui si sviluppino infezioni croniche (presenza continua e rilevabile di un agente infettivo) o infezioni latenti (il germe può rimanere quiescente nelle cellule dell'ospite e può successivamente subire una riattivazione).

Oltre alle caratteristiche di infettività, virulenza e suscettibilità dell'ospite, un ruolo chiave nel determinare l'evoluzione di una malattia infettiva è legato alle opportunità terapeutiche a disposizione, rappresentate da farmaci sviluppati nel corso degli anni che hanno contribuito a prevenire, controllare e guarire molte malattie infettive.

I microrganismi: batteri, virus e funghi

Per comprendere al meglio i meccanismi alla base dell'AMR si ritiene opportuno descrivere brevemente le principali caratteristiche dei microrganismi coinvolti. Tale descrizione, che non pretende di essere esaustiva, mette in evidenza i concetti principali utili a capire il fenomeno sia a livello biologico sia in un'ottica di Sanità Pubblica.

Batteri

I batteri sono microrganismi ubiquitari e dunque presenti pressoché in ogni ambiente terrestre, dall'acqua al suolo, all'aria e persino nel ghiaccio artico (9, 11). Si tratta di germi che svolgono funzioni fondamentali per il mantenimento dell'equilibrio degli ecosistemi, nonché del funzionamento di svariate attività necessarie e proprie dell'uomo, degli animali e delle piante (9, 12, 13). Il corpo umano, ad esempio, presenta un elevatissimo numero di batteri (circa $3,8 \times 10^{13}$), che supera leggermente il numero di cellule del corpo stesso (circa 3×10^{13}) (14). I batteri svolgono importanti funzioni nell'uomo, legate alla digestione e al metabolismo degli alimenti, alla produzione di macromolecole e di fattori di crescita, allo stimolo delle difese immunitarie e alla protezione diretta contro altri microrganismi patogeni. Il loro ruolo è tuttora ampiamente studiato, tanto che l'insieme dei germi (principalmente batteri) che convivono con l'organismo (il microbiota) svolge un ruolo importante nello sviluppo di patologie quali il diabete, l'asma, le malattie infiammatorie intestinali, la depressione e anche il cancro (15, 16).

Infatti, se da un lato i batteri svolgono un ruolo importante per il corretto funzionamento dell'organismo tanto dell'uomo quanto degli animali, in alcuni casi tali microrganismi possono essere responsabili dello sviluppo di malattie, determinando un'alterazione funzionale dell'organismo. In alcuni casi i batteri sono francamente patogeni (come nel caso del *Mycobacterium tuberculosis* o *Clostridium tetani*), mentre in altri casi sono opportunistici (spesso commensali) e, dunque, non patogeni, potendo causare lo sviluppo di malattie solo a seguito della presenza di fattori predisponenti dell'ospite, come nei casi di immunosoppressione (ad esempio, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*) (10, 17).

Virus

I virus sono particelle infettive costituite da molecole quali proteine, lipidi (solo in alcune tipologie di virus) e materiale genetico (DNA o RNA) (18). Dal primo virus capace di infettare l'uomo scoperto nel 1901 (virus della febbre gialla) sono stati individuati più di 200 altri virus patogeni, con un ritmo di 3-4 nuove specie identificate ogni anno (19, 20). Al contrario dei batteri che possono dividersi per scissione (un batterio si divide in due cellule identiche), i virus hanno bisogno di infettare un altro organismo per riprodursi, sfruttando l'apparato replicatore dell'ospite. Pertanto, si tratta di parassiti intracellulari obbligati, che dipendono completamente dall'ambiente interno della cellula che infettano per creare nuove particelle virali infettive, i cosiddetti virioni (18). I virioni possono sopravvivere per un tempo variabile nell'ambiente esterno, anche se la capacità di infezione diminuisce all'aumentare del tempo. Una volta replicati i virus possono lisare e quindi uccidere la cellula ospite, liberando i virioni che a loro volta infetteranno altre cellule, oppure integrare il proprio materiale genetico all'interno di quello della cellula ospite. Alcuni virus, integrati o meno, possono entrare in una fase di latenza, che può andare incontro a riattivazione nel corso della vita dell'individuo (ad esempio gli *herpesvirus*). Alcuni possono, infine, causare un'infezione cronica, persistendo nelle cellule infettate in una forma a bassa replicazione come, ad esempio, i virus responsabili dell'epatite B e i papilloma virus, particolarmente pericolosi in quanto, data la cronicizzazione dell'infezione, possono essere responsabili dell'insorgenza di cancro (rispettivamente, al fegato e alla cervice uterina) (21).

I virus possono essere trasmessi per inalazione, ingestione, punture di insetti (come zanzare o zecche),-scambio di fluidi corporei e per via verticale (dalla madre al feto). In alcuni casi, come osservato recentemente con il SARS-CoV-2 o con l'HIV, i virus sono in grado di passare da una specie a un'altra, compiendo il cosiddetto "salto di specie" o *spillover*. Infine, si sottolinea come i virus siano particolarmente pericolosi per l'insorgenza di epidemie e pandemie, con un impatto significativo in termini sanitari, sociali ed economici (come nel caso dell'influenza, del COVID-19, dell'HIV e dell'ebola).

Funghi

I funghi sono microrganismi unicellulari o pluricellulari diffusi in modo ubiquitario (22, 23). Come i batteri, infatti, sono presenti nel suolo, nell'aria, sulle superfici e nell'uomo. Al mondo esistono milioni di specie fungine, ma solo poche centinaia di esse possono causare infezioni, definite micosi, responsabili dell'insorgenza di malattie nell'uomo (24). La maggior parte dei funghi è trasmessa all'uomo dall'ambiente esterno, per contatto diretto tra persone oppure per contatto indiretto con materiali infetti. Tuttavia, anche animali come cani, gatti e bovini possono essere fonte di trasmissione (23). Come per i batteri, è importante sottolineare che molti funghi sono presenti nell'organismo (commensali) e svolgono funzioni utili al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo a livello cutaneo, delle alte vie digestive e della flora intestinale. Tuttavia, in alcuni casi legati principalmente a stati di immunosoppressione, come nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e in individui sottoposti a trattamenti chemioterapici o affetti da malattie croniche, i funghi possono essere responsabili dello sviluppo di patologie anche potenzialmente fatali (22, 25). Esempi di micosi sono rappresentati dalle infezioni superficiali delle unghie (onicomicosi), della cute e dei capelli (tigne) e delle mucose (candidosi) e dalle ben più gravi infezioni profonde, che coinvolgono polmoni, cuore, sistema circolatorio e sistema nervoso centrale (22). Anche se molto meno comuni si tratta di infezioni gravi e potenzialmente fatali, tipiche dei pazienti immunodepressi oppure ospedalizzati. In base al microrganismo coinvolto si distinguono, tra le altre, forme di aspergillosi (*Aspergillus spp*), candidosi (*Candida spp*), criptococcosi (*Cryptococcus spp*), pneumocistosi (*Pneumocystis jirovecii*) e istoplasmosi (*Histoplasma capsulatum*) (23).

Gli antimicrobici

Gli antimicrobici sono sostanze naturali, semi-sintetiche o sintetiche utilizzate per prevenire e trattare le infezioni nell'uomo, negli animali e nelle piante (26). Si tratta, dunque, di medicinali che possono impedire la crescita (batteriostatici) o uccidere (battericidi) i microrganismi agendo a diversi livelli del metabolismo cellulare, come la sintesi del materiale genetico (DNA oppure RNA) e di macromolecole biologiche (come, ad esempio, proteine), oppure interferendo con l'attività di enzimi cellulari o strutture cellulari, come la parete e le membrane cellulari. A seconda del microrganismo bersaglio della sostanza si distinguono gli antibiotici (**Box 1.1**), gli antivirali, gli antimicotici (**Box 1.2**) e gli antiparassitari, le cui azioni sono dirette, rispettivamente, contro batteri, virus, funghi e parassiti (26).

Se da un lato all'interno della definizione di antimicrobico rientrano numerose sostanze ad azione disinfettante, quali l'alcool etilico, l'ipoclorito di sodio (la comune candeggina) e il perossido di idrogeno (l'acqua ossigenata) (27), nel presente volume ci si concentrerà sugli antimicrobici più comunemente somministrati nell'uomo e negli animali e che hanno un impatto diretto sullo sviluppo dell'AMR. In particolare, poiché i batteri contribuiscono in modo sostanziale al fenomeno dell'AMR, si tratterà maggiormente la resistenza batterica indotta dall'uso di antibiotici, mentre la resistenza agli antifungini sarà solo brevemente accennata.

Gli antibiotici e la loro storia

Gli antibiotici sono farmaci utilizzati per trattare le malattie infettive causate dai batteri. Si tratta di sostanze ottenute da organismi viventi o di molecole sintetizzate in laboratorio, che sono in grado di impedire la crescita dei microrganismi o di provocarne la morte (28, 29). Dalla scoperta del primo antibiotico nel tardo 1800 sono stati sviluppati più di cento antibiotici, che agiscono in modo differente e su batteri differenti. L'importanza della scoperta di questi farmaci ha segnato in modo indelebile la storia della medicina, tanto da identificare un periodo pre-antibiotici e un periodo in cui l'umanità ha potuto fare affidamento su questi medicinali (30).

Nell'era pre-antibiotica, infatti, malattie come la polmonite, la TBC, l'antrace e la peste erano incurabili, diventando dei veri flagelli responsabili di milioni di decessi (si stima, ad esempio, che la peste nera del 1300 abbia ucciso tra un terzo e la metà della popolazione europea).

L'era antibiotica si apre nel 1893, quando il microbiologo italiano Bartolomeo Gosio intuì che l'acido micofenolico ottenuto dalla muffa *Penicillium glaucum* inibiva la crescita del *Bacillus anthracis*. Dopo più di 30 anni (nel 1928) il batteriologo scozzese Alexander Fleming scoprì casualmente che un fungo, il *Penicillium notatum*, aveva la capacità di inibire la crescita delle colonie di *Staphylococcus aureus*. Un anno dopo, Fleming riuscì a estrarre il principio attivo, che chiamò penicillina.

Successivamente, si apre l'era d'oro degli antibiotici, che corrisponde al periodo compreso tra la scoperta della penicillina e la fine degli anni Ottanta, che vide una crescita dirompente della scoperta e della sintesi di centinaia di nuovi antibiotici, con una grande partecipazione di scienziati, aziende, Istituzioni nazionali e internazionali e Governi in tutto il mondo.

Il grande *boom* di antibiotici si arresta negli anni Novanta e la riduzione di interesse e di investimenti in questo campo prosegue fino ai giorni nostri, tanto che meno della metà delle grandi aziende farmaceutiche che hanno partecipato alla ricerca sugli antibiotici negli anni Ottanta sono ancora attive oggi, con la maggior parte ha ormai abbandonato tale area di ricerca e sviluppo (30).

Gli antifungini

Gli antifungini (o antimicotici) sono farmaci usati per combattere le infezioni causate dai funghi (31). Come per gli antibiotici, tali farmaci agiscono in modi diversi, alterando la sintesi o le funzionalità della membrana della cellula fungina, oppure inibendo la sintesi proteica o con il metabolismo energetico (32). In base alle modalità di somministrazione, si distinguono antifungini ad uso topico, somministrati per via orale o per via endovenosa. Attualmente, i quattro principali gruppi di agenti antimicotici di uso clinico sono gli azoli, i polieni, le allilammine e le echinocandine (31, 32).

L'antimicrobico resistenza e i meccanismi di resistenza

L'AMR è un fenomeno che si manifesta quando i microrganismi non sono più suscettibili all'azione dei farmaci antimicrobici verso i quali erano precedentemente sensibili (30, 33-35). In tal modo i germi possono proliferare e diffondersi, causando patologie potenzialmente fatali contro le quali non sono disponibili terapie efficaci. Come anticipato, si tratta di una delle più gravi minacce per la salute umana (5), in quanto ci lascia indifesi di fronte a numerose malattie infettive che, fino ad oggi, eravamo in grado di trattare facilmente attraverso l'uso di farmaci efficaci e sicuri. Nel corso del tempo, tuttavia, l'uso inappropriato di tali medicinali ha contribuito all'aumento delle resistenze dei microrganismi, fermo restando che si tratta di un meccanismo selettivo di sopravvivenza intrinseco a tali germi.

Da un punto di vista tassonomico si è reso necessario standardizzare le definizioni di germi resistenti, in modo tale da garantire l'adozione di una terminologia comune per classificare i vari profili di resistenza antimicrobica, rendere i dati comparabili, ottimizzare i sistemi di sorveglianza epidemiologica e facilitare lo scambio di informazioni tra la comunità scientifica, le autorità sanitarie pubbliche e i decisori politici (36). Pertanto, si distinguono, in base al grado di resistenza, tre condizioni: *multidrug-resistance* (MDR), *extensively drug-resistance* (XDR) e *pandrug-resistance* (PDR) (**Tabella 1.1**).

La gran parte dell'onere dell'AMR è attribuibile all'uso inappropriato degli antibiotici, che hanno contribuito allo sviluppo di resistenze in numerosi ceppi batterici. Tuttavia, nel corso degli anni si è assistito ad un aumento delle resistenze anche dei funghi, tanto da rappresentare un problema clinico e di Sanità Pubblica di rilievo. Di seguito, sono riportati brevemente i principali meccanismi di resistenza batterici e fungini.

Tabella 1.1 -Tipologie e definizioni di germi resistenti

Tipologia di resistenza	Definizione
<i>Multidrug-resistance</i>	Non suscettibilità ad almeno un agente in tre o più categorie antimicrobiche
<i>Extensively drug-resistance</i>	Non suscettibilità ad almeno un agente in tutte le categorie antimicrobiche tranne due o meno (gli isolati batterici rimangono sensibili solo a una o due categorie)
<i>Pandrug-resistance</i>	Non suscettibilità a tutti gli agenti in tutte le categorie antimicrobiche

Fonte dei dati: Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18 (3): 268-81. Anno 2023.

La resistenza antibiotica

I diversi tipi di antibiotici esercitano la loro azione antibatterica mediante cinque meccanismi: inibizione della sintesi della parete cellulare, interferenza con la funzione della membrana cellulare, inibizione della biosintesi proteica, inibizione della sintesi dell'acido nucleico e inibizione delle vie metaboliche (30, 34, 35). La **Tabella 1.2** riporta tali meccanismi e alcuni esempi di antibiotici. Conosciuti i meccanismi di azione degli antibiotici è facilmente intuibile che i meccanismi di resistenza si sviluppino proprio per limitare o annullare tali attività.

Tabella 1.2 - Meccanismi di azione degli antibiotici

Modalità di azione	Bersaglio	Classe di farmaco	Esempio
Inibizione della sintesi della parete cellulare	Proteine leganti la penicillina	Beta-lattamici	Penicilline, cefalosporine
	(transpeptidasi, carbossipeptidasi)		
	Peptidoglicani	Glicopeptidi	Vancomicina
Interferenza con la funzione della membrana cellulare	Lipopolisaccaridi	Polimixine	Colistina e Polimixina B
Inibizione della sintesi proteica	Subunità 30s ribosomiale	Aminoglicosidi e tetracicline	Streptomicina, doxiciclina, gentamicina, tetraciclina
	Subunità 50s ribosomiale	Macrolidi, oxazolidinoni, cloramfenicolo	Eritromicina, azitromicina, linezolid, cloramfenicolo
Inibizione della sintesi di acidi nucleici	DNA	Fluorochinoloni	Ciprofloxacina
	RNA	Rifamicine	Rifampicina
Inibizione delle vie metaboliche	Enzimi coinvolti nella sintesi di acido folico	Sulfamidici e trimetoprim	Sulfametoxazolo e trimetoprim

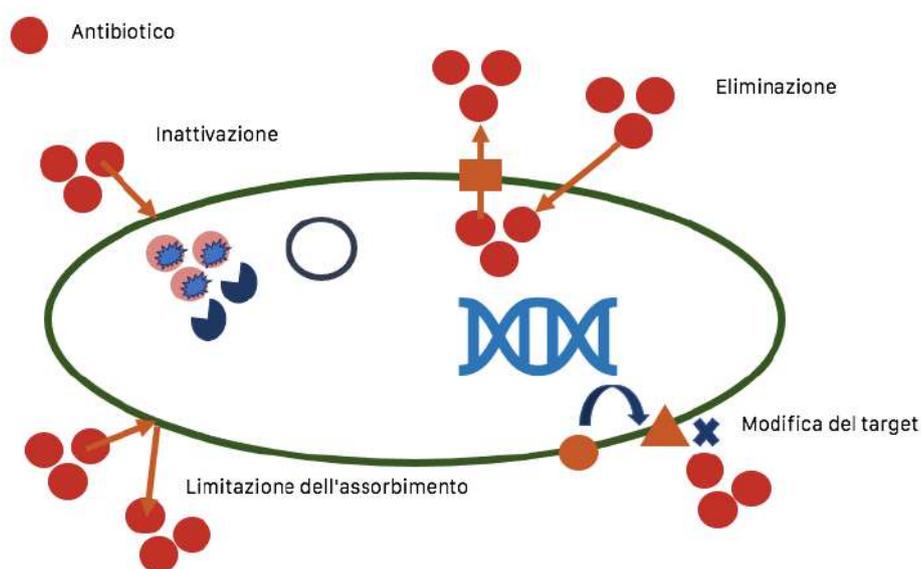
Fonte dei dati: Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran T Bin, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. Vol. 14, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2021. p. 1.750-66. Anno 2023.

Innanzitutto, è possibile distinguere due tipologie di resistenza: una forma naturale (innata) e una acquisita. La resistenza naturale può essere intrinseca e, dunque, già espressa e presente nei microrganismi oppure indotta, in cui i geni sono normalmente presenti nei batteri ma vengono attivati solo in seguito al trattamento antibiotico (34). Un enorme problema legato all'AMR, tuttavia, è dovuto alla capacità dei batteri di trasferire e dunque acquisire la capacità di resistere agli antibiotici, come risultato dell'acquisizione di materiale genetico da parte di altri batteri mediante processi di traduzione, coniugazione, trasposizione e mutazione nel DNA cromosomico (30, 34). Tra questi, la trasmissione mediata da plasmidi è la via più comune per l'acquisizione di materiale genetico esterno, mentre la trasmissione attraverso batteriofagi è piuttosto rara (34).

Abitualmente vengono distinti quattro meccanismi di resistenza che prevedono la limitazione dell'assorbimento, la modifica del *target*, l'inattivazione e l'eliminazione tramite pompe di efflusso (30, 34). I meccanismi di resistenza intrinseca possono avvalersi della limitazione dell'assorbimento, dell'inattivazione e dell'efflusso, mentre i meccanismi di resistenza acquisita prevedono principalmente la modifica del bersaglio, l'inattivazione e l'efflusso (**Figura 1.1**). Un'altra differenza tra resistenza intrinseca e acquisita è che le prime sono di norma codificate sul cromosoma batterico, mentre le seconde sono localizzate su elementi genetici mobili (plasmidi, trasposoni) facilmente trasferibili ad altri batteri tramite scambio genico. Ciò è alla base della rapidità con cui le resistenze acquisite si diffondono. Come anticipato, alcuni batteri presentano intrinsecamente meccanismi di resistenza. Ad esempio, i batteri Gram-negativi sono intrinsecamente meno permeabili a determinati antibiotici rispetto ai batteri Gram-positivi. La riduzione dell'espressione delle porine, invece, determina la resistenza in batteri come *Acinetobacter spp* e *Pseudomonas spp* ad antibiotici come i

carbapenemi. Farmaci altamente sensibili alle pompe di efflusso sono le tetracicline, specialmente per i batteri Gram-negativi che tendono a esprimerle intrinsecamente. L'acetilazione, invece, è un meccanismo spesso acquisito che tende a inattivare antibiotici come gli aminoglicosidi, il cloramfenicolo, le streptogramine e i fluorochinoloni. Un altro esempio è dato dall'attività delle β -lattamasi, che idrolizzano e quindi distruggono la formazione dell'anello β -lattamico, inibendo così il suo legame con le proteine leganti la penicillina. Infine, esempi di modifica del *target* sono rappresentati dall'espressione del gene *mecA* in *Staphylococcus aureus*, che riduce o impedisce completamente il legame del farmaco. Altre mutazioni geniche, invece, determinano modifiche del sito di legame di antibiotici come macrolidi, streptogramine e lincosamidi (30, 34, 35).

Figura 1.1 - Meccanismi di resistenza antibiotica



Nota: L'inattivazione dell'antibiotico prevede la presenza di enzimi batterici che possono modificare la composizione chimica dell'antibiotico, rendendolo inefficace oppure distruggerlo. L'eliminazione consiste nella sovraespressione di pompe di efflusso che favoriscono l'eliminazione del farmaco. La modifica del *target*, invece, prevede il cambiamento strutturale di alcune componenti del batterio (specialmente proteine) che sono normalmente bersaglio dell'antibiotico. Infine, la limitazione dell'assorbimento è legata al grado di permeabilità della membrana cellulare, che in alcuni casi può essere estremamente basso per meccanismi innati o acquisiti.

Fonte dei dati: Immagine elaborata dagli Autori. Anno 2023.

La resistenza antimicotica

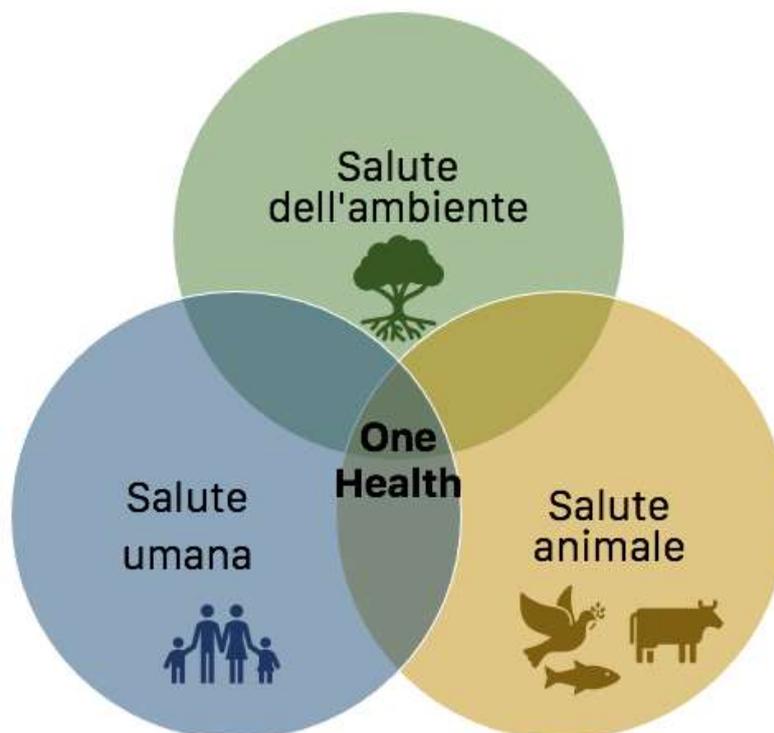
La crescente attenzione relativa alle infezioni fungine è testimoniata dal recente report *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action* pubblicato dall'OMS nel 2022 (25) che evidenzia criticità e sfide correlate alla crescente diffusione delle micosi. Tale report, infatti, divide i patogeni secondo tre livelli di priorità (critica, alta e media) in base alle capacità di sviluppare resistenza che richiedono azioni immediate e particolare sorveglianza. Circa i meccanismi di resistenza, questi sono simili a quelli batterici e includono l'alterazione del bersaglio del farmaco, la sovraespressione delle pompe di efflusso e cambiamenti cellulari che riducono la tossicità o consentono la tolleranza allo stress indotto dal farmaco (37, 38). Ad esempio,

i farmaci azolici hanno come bersaglio la via biosintetica dell'ergosterolo, componente principale della membrana cellulare dei miceti. In alcune specie di *Candida* sono state osservate delle mutazioni che modificano la composizione dell'ergosterolo, rendendo quindi inefficaci i farmaci. Allo stesso modo, in molte specie di *Candida* e di *Aspergillus* è stata osservata l'attivazione di pompe di efflusso che riconoscono diverse sostanze chimiche antimicotiche determinando una resistenza multifarmaco.

Il contesto One Health e l'antimicrobico resistenza

La *One Health* è un approccio olistico basato sull'integrazione di discipline diverse che riconosce come la salute umana, la salute animale e la salute dell'ecosistema siano interdipendenti e legate indissolubilmente (39, 40) (**Figura 1.2**). Se da un lato la salute umana, il benessere animale, l'alimentazione, l'acqua, l'energia e l'ambiente siano temi estremamente ampi e con problematiche specifiche, la collaborazione tra gli stessi settori e le diverse discipline contribuisce a proteggere la salute e ad affrontare le sfide sanitarie come l'emergere di malattie infettive, l'AMR e la sicurezza alimentare, oltre a promuovere la salute e l'integrità di tutti gli ecosistemi (41, 42).

Figura 1.2 - La *One Health*



Fonte dei dati: Immagine elaborata degli Autori. Anno 2023.

Infatti, i fenomeni sociali, culturali ed economici degli ultimi decenni hanno evidenziato la stretta connessione tra salute umana, salute animale e salute dell'ecosistema, richiedendo un approccio condiviso per fronteggiare

le sfide che ne derivano; ad esempio, si è assistito a una crescita ed espansione delle popolazioni umane senza precedenti; di conseguenza, un numero sempre maggiore di persone vive a stretto contatto con animali selvatici e domestici, sia di allevamento che da compagnia. Tali animali svolgono un ruolo importante nella nostra vita, legato all'alimentazione, al sostentamento, ai viaggi, allo sport, all'educazione o alla compagnia. Dall'altro lato, lo stretto contatto con gli animali e il loro ambiente offre maggiori rischi di trasmissione di malattie tra animali e persone, che a seguito di fenomeni di *spillover* possono avere impatti devastanti sulla salute planetaria. Allo stesso modo, il Pianeta ha subito negli ultimi anni cambiamenti nel clima (come l'aumento delle temperature) e nell'uso del suolo (come la deforestazione e le pratiche agricole intensive) che hanno alterato le condizioni ambientali e gli *habitat* e che si ripercuotono sulla salute umana (basti pensare agli effetti dell'inquinamento e alle ondate di calore).

Concentrandosi sull'AMR, l'ambiente gioca un ruolo chiave nello sviluppo, nella trasmissione e nella diffusione di germi resistenti attraverso quattro fasi principali: la comparsa di nuovi fattori di resistenza nell'ambiente, la mobilitazione su elementi genetici mobili, il trasferimento di geni di resistenza ad agenti patogeni umani e la diffusione di tali geni nel microbioma umano (43).

Le acque reflue e gli impianti di trattamento delle acque reflue sono stati proposti come punti critici per la selezione e la diffusione di agenti patogeni e geni di resistenza (44). Inoltre, i geni di resistenza di origine ospedaliera, da allevamenti di bestiame e da impianti di trattamento delle acque reflue potrebbero essere emessi dal suolo e dagli ecosistemi acquatici nell'atmosfera attraverso l'azione del vento, l'evaporazione dell'acqua e il trasporto di polveri, e ritornare di nuovo sulla superficie terrestre attraverso precipitazioni umide o secche. Ad esempio, recenti evidenze suggeriscono che l'aumento delle particelle in sospensione (*Particulate Matter*) nell'aria può favorire l'instaurarsi di *habitat* affini alla diffusione e trasmissione di tali geni di resistenza (45).

I due principali fattori che determinano l'AMR sono i volumi di antibiotici utilizzati in tutti i settori e la diffusione di elementi genetici di resistenza; entrambi possono essere controllati mediante strategie appropriate, rivolte a tutti i settori. Sebbene l'uso di antibiotici e i tassi di resistenza siano chiaramente correlati, esistono prove per cui anche altri determinanti possono entrare in gioco, sostenendo la diffusione di microrganismi resistenti (46, 47). Infatti, altri fattori di natura sociale, come il controllo dei livelli di corruzione di un Paese, possono contribuire alla diffusione di germi AMR (48). Una recente analisi condotta per valutare i principali fattori demografici, economici, di governance, di salute, e di "libertà e diritti" associati all'AMR in 30 Paesi europei (49), ha dimostrato il duplice effetto della *governance* sul consumo di antibiotici e sull'AMR. All'aumentare della *governance* di un paese, infatti, diminuisce sia l'uso di antibiotici che le proporzioni di AMR. In particolare, l'analisi ha dimostrato che l'utilizzo di antibiotici spiega solo circa un terzo dell'effetto totale della *governance* sulla AMR. In linea con la teoria del contagio definita da Collignon (46), questi risultati indicano che altri fattori possono contribuire ad alti livelli di AMR, soprattutto nei Paesi con una *governance* debole. Ridurre il consumo di antibiotici, da solo, non può quindi risolvere il problema dell'AMR e ulteriori interventi sono necessari per migliorare l'efficienza della *governance* a livello globale oltre che europeo.

La pandemia di COVID-19 ha messo in evidenza l'importanza cruciale delle Istituzioni e della *governance* nella risposta globale a questa crisi sanitaria. La *governance* è stata fondamentale per la definizione di politiche e strategie per far fronte alla pandemia e per la loro attuazione a livello nazionale e internazionale e ha svolto un ruolo importante nella tutela dei diritti umani e della democrazia durante la pandemia. Le Istituzioni hanno dovuto equilibrare la necessità di proteggere la salute pubblica con il bisogno di garantire la libertà di movimento, la libertà di riunione pacifica e altri diritti fondamentali. Questo ha richiesto una forte *leadership* e una solida attuazione delle politiche per garantire che i diritti umani vengano protetti durante questa crisi globale (50). Pertanto, la "buona governance" è sia eticamente richiesta che strumentale per la salute. A livello UE, si cerca di raggiungere la buona *governance* attraverso il coinvolgimento di tutti i soggetti interessati, la cosiddetta "Salute in tutte le politiche" per migliorare la salute della popolazione (51).

La *One Health*, dunque, è proposta dalle principali Istituzioni internazionali e nazionali come approccio necessario per cercare di contrastare il fenomeno, proporre buone pratiche e creare collaborazioni multidisciplinari che possano abbracciare il problema secondo una logica quanto più completa e integrata. (41). In questo contesto, l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (FAO), l'Organizzazione mondiale per la salute animale (WOAH), l'OMS e il Programma delle Nazioni Unite per l'Ambiente (UNEP) hanno unito le forze per garantire un accesso sostenibile ed equo agli antimicrobici, promuovendone un uso responsabile e prudente nel settore umano, animale e vegetale, contribuendo al raggiungimento degli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (52). Anche in ambito nazionale è stata recepita la necessità di adottare tale approccio, tanto che il Ministero della Salute ha riunito tutti i possibili attori, istituzionali e non istituzionali, per la redazione del PNCAR 2022-2025 (53, 54).

Conclusioni

Le malattie infettive rappresentano un problema di Sanità Pubblica enorme, con un impatto significativo in termini sanitari, sociali ed economici. In questo contesto, l'AMR è inquadrata come una delle dieci minacce per la salute umana dall'OMS, a sottolineare la necessità di promuovere attività e azioni coordinate e multidisciplinari volte a promuovere il buon uso degli antibiotici. La *One Health* è, quindi, proposta come approccio necessario per cercare di contrastare l'AMR, inquadrando il fenomeno come un problema che può essere affrontato solo attraverso una visione olistica che coinvolga la salute umana, animale e dell'ambiente. La *governance* di sistema, guidata da una forte *leadership*, è fondamentale per la definizione di politiche e strategie volte a contrastare l'AMR.

Messaggi chiave

- 1.** Le malattie infettive sono responsabili di circa 14 milioni di decessi ogni anno.
- 2.** L'AMR è un inclusa tra le dieci minacce per la salute umana dall'OMS.
- 3.** I meccanismi sviluppati dai microrganismi hanno determinato un aumento della resistenza, che rende meno efficace (o completamente inefficace) l'uso dei farmaci antimicrobici.
- 4.** Gli antibiotici devono essere usati per trattare esclusivamente le infezioni batteriche.

Riferimenti bibliografici

1. Gray A, Sharara F. Global and regional sepsis and infectious syndrome mortality in 2019: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2022; 10 (S2).
2. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). The top 10 causes of death. 2020 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#:~:text=The%20top%20global%20causes%20of,birth%20asphyxia%20and%20birth%20trauma%2C.
3. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen MJJ, Plass D, McDonald SA, et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): Results from the burden of communicable diseases in Europe study, European Union and European economic countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance*. 2018 Apr 19; 23 (16).
4. Catherine Armitage. Infectious disease. *Nature*. 2021; 598.
5. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Ten threats to global health in 2019. 2019 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019.
6. Organizzazione Mondiale della Sanità. Infectious diseases. [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.emro.who.int/health-topics/infectious-diseases/index.html.
7. Istituto Superiore di Sanità. Le Malattie Infettive. [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.epicentro.iss.it/infettive/#:~:text=Informazioni%20generali&text=Una%20malattia%20infettiva%20C3%A8%20una,immunitario%20e%20l'organismo%20estraneo.
8. van Seventer JM, Hochberg NS. Principles of Infectious Diseases: Transmission, Diagnosis, Prevention, and Control. In: *International Encyclopedia of Public Health*. Elsevier Inc.; 2016. p. 22-39.
9. Gupta A, Gupta R, Singh RL. Microbes and Environment. In: *Principles and Applications of Environmental Biotechnology for a Sustainable Future*. Springer Singapore; 2017. p. 43-84.
10. Brown SP, Cornforth DM, Mideo N. Evolution of virulence in opportunistic pathogens: Generalism, plasticity, and control. Vol. 20, *Trends in Microbiology*. 2012. p. 336-42.
11. Skidmore ML, Foght JM, Sharp MJ. Microbial Life beneath a High Arctic Glacier. *Appl Environ Microbiol*. 2000; 66 (8): 3.214-20.
12. Keegstra JM, Carrara F, Stocker R. The ecological roles of bacterial chemotaxis. Vol. 20, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2022. p. 491-504.
13. Meng S, Peng T, Liu X, Wang H, Huang T, Gu JD, et al. Ecological Role of Bacteria Involved in the Biogeochemical Cycles of Mangroves Based on Functional Genes Detected through GeoChip 5.0. *mSphere*. 2022; 7 (1).
14. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016 Aug 19; 14 (8).
15. Flandroy L, Pouthahidis T, Berg G, Clarke G, Dao MC, Decaestecker E, et al. The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. Vol. 627, *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V.; 2018. p. 1.018-38.
16. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Vol. 8, *Microbiome*. BioMed Central Ltd; 2020.
17. Riccardi N, Rotulo GA, Castagnola E. Definition of Opportunistic Infections in Immunocompromised Children on the Basis of Etiologies and Clinical Features: A Summary for Practical Purposes. *Curr Pediatr Rev*. 2019 Jun 27; 15 (4): 197-206.
18. Louten J. Virus Structure and Classification. In: *Essential Human Virology*. Elsevier; 2016. p. 19-29.
19. Mirza AZ, Shamshad H, Osra FA, Habeebullah TM, Morad M. An overview of viruses discovered over the last decades and drug development for the current pandemic. Vol. 890, *European Journal of Pharmacology*. Elsevier B.V.; 2021.
20. Woolhouse M, Scott F, Hudson Z, Howey R, Chase-Topping M. Human viruses: discovery and emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2012; 367 (1604): 2.864-71.
21. AIRC - Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. I virus oncogeni. [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/ricerca-di-base/i-virus-oncogeni-oncovirus.
22. Garber G. An Overview of Fungal Infections. Vol. 61, *Drugs*. 2001.
23. Istituto Superiore di Sanità. Micosi. 2021 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/m/micosi#prevenzione.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About Fungal Diseases. 2019 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/fungal/about-fungal-diseases.html.
25. World Health Organization (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva; 2022.
26. Di Martino P. Antimicrobial agents and microbial ecology. Vol. 8, *AIMS Microbiology*. AIMS Press; 2022. p. 1-4.
27. Istituto Superiore di Sanità. Sostanze chimiche e tutela della salute - I principali tipi di disinfettanti. 2021 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.iss.it/sostanze-chimiche-tutela-salute/-/asset_publisher/LDhvJczHbcsw/content/i-principali-tipi-di-disinfettanti.
28. Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Antibiotici. [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.aifa.gov.it/en/farmaci-antibiotici.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Prescribing and Use. [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/antibiotic-use/index.html.
30. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran T Bin, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. Vol. 14, *Journal of Infection and Public Health*. Elsevier Ltd; 2021. p. 1.750-66.
31. Istituto Superiore di Sanità. Farmaci antifungini. 2023 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/f/farmaci-antifungini.
32. Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. Vol. 12, *Clinical Microbiology Reviews*. 1999.
33. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. Vol. 109, *Pathogens and Global Health*. Maney Publishing; 2015. p. 309-18.
34. C Reygaert W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018; 4 (3): 482-501.
35. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. Vol. 33, *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. Medknow Publications; 2017. p. 300-5.
36. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18 (3): 268-81.
37. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of antifungal drug resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jul 1; 5 (7).
38. Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J, Bicanic T, Bignell EM, Bowyer P, et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. Vol. 20, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2022. p. 557-71.
39. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). One health. [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1.
40. Istituto Superiore di Sanità. One Health. 2022 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.iss.it/one-health.

41. Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F, Martínez JL. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. Vol. 4, *Nature Microbiology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 1.432-42.
42. Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J, Fèvre EM, Gilbert M, Grace D, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. Vol. 110, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Oxford University Press; 2016. p. 377-80.
43. Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. Vol. 42, *FEMS Microbiology Reviews*. Oxford University Press; 2018. p. 68-80.
44. Buelow E, Ploy MC, Dagot C. Role of pollution on the selection of antibiotic resistance and bacterial pathogens in the environment. Vol. 64, *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2021. p. 117-24.
45. Zhou Z, Shuai X, Lin Z, Yu X, Ba X, Holmes MA, et al. Association between particulate matter (PM)_{2.5} air pollution and clinical antibiotic resistance: a global analysis. *Lancet Planet Health*. 2023 Aug 1; 7 (8): e649-59.
46. Collignon P, Beggs JJ. Socioeconomic enablers for contagion: Factors impelling the antimicrobial resistance epidemic. Vol. 8, *Antibiotics*. MDPI AG; 2019.
47. Maugeri A, Barchitta M, Magnano San Lio R, Agodi A. Socioeconomic and Governance Factors Disentangle the Relationship between Temperature and Antimicrobial Resistance: A 10-Year Ecological Analysis of European Countries. *Antibiotics*. 2023 Apr 1; 12 (4).
48. Collignon P, Athukorala PC, Senanayake S, Khan F. Antimicrobial resistance: The major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *PLoS One*. 2015 Mar 18; 10 (3).
49. Maugeri A, Barchitta M, Puglisi F, Agodi A. Socio-economic, governance and health indicators shaping antimicrobial resistance: an ecological analysis of 30 european countries. *Global Health*. 2023 Dec 1; 19 (1).
50. Berman P, Cameron MA, Gaurav S, Gotsadze G, Hasan MZ, Jenei K, et al. Improving the response to future pandemics requires an improved understanding of the role played by institutions, politics, organization, and governance. *PLOS Global Public Health*. 2023 Jan 20; 3 (1): e0001501.
51. Brand H. Good governance for the public's health. *Eur J Public Health*. 2007; 17 (6): 541.
52. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Antimicrobial Resistance. [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.fao.org/antimicrobial-resistance/quadrupartite/who-we-are/en.
53. Ministero della Salute. Antibiotico-resistenza, strategia One health. 2022 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5279&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto.
54. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. 2022.

Il contesto epidemiologico dell'antimicrobico resistenza nel mondo, in Europa e in Italia

L'AMR è responsabile di milioni di decessi ogni anno nel mondo, con sei patogeni (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) responsabili da soli di più del 75% del totale (1). Come per tutte le patologie, è possibile osservare delle variazioni significative, con Paesi particolarmente colpiti (come quelli dell'Africa Sub-Sahariana occidentale) e altri (come Svizzera e Finlandia) dove tale fenomeno è estremamente contenuto (1,2). In questo contesto, l'Italia è da anni tra i Paesi in Europa con le più alte percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici utilizzate in ambito ospedaliero, tanto che più di un'infezione su tre contratta in ospedale risulta resistente all'azione degli antibiotici. Tali dati sono particolarmente allarmanti, in quanto si traducono in un aumento del numero di decessi, della morbilità e dei costi legati all'assistenza. Inoltre, nonostante il consumo di antibiotici sia negli ultimi anni in costante diminuzione nel nostro Paese (seppur ancora superiore alla media UE), le proiezioni vedono l'Italia rimanere tra i Paesi con i tassi di resistenza più elevati, con una situazione che, in assenza di azioni correttive tempestive, porterà a un incremento notevole della mortalità, con una riduzione dell'aspettativa di vita, un aumento della disabilità e con costi sempre crescenti per il SSN. Il fenomeno dell'AMR, inoltre, è strettamente correlato alla sepsi, condizione patologica grave e spesso fatale. In Italia, il numero di decessi per sepsi (come causa primaria o come causa intermedia) è superiore a 70.000 nel solo 2020, con un *trend* che è pericolosamente e costantemente in aumento negli ultimi 10 anni. Il presente Capitolo descrive la situazione epidemiologica nel mondo, in Europa e in Italia, riportando le proiezioni recentemente pubblicate dall'OCSE. Inoltre, vengono discussi i *trend* relativi al consumo di antibiotici nonché dei decessi per sepsi nel nostro Paese.

L'epidemiologia dell'antimicrobico resistenza

La stima globale o nazionale dell'impatto sanitario dell'AMR presenta alcune difficoltà, legate principalmente alla disponibilità di dati, che rendono tale processo complesso. Diversi studi, infatti, hanno prodotto delle analisi perlopiù a carattere di singola struttura o regionale, oppure si sono concentrati solamente su un numero ridotto di patogeni senza, quindi, fornire dati completi dell'impatto sanitario a livello nazionale. In questo contesto, risulta di particolare aiuto l'attività svolta dal *Global Burden of Disease (GBD) study*, che ha pubblicato, nel 2022, per la prima volta in assoluto un lavoro scientifico sulla stima dell'impatto sanitario dell'AMR a livello

globale e regionale (con dati riferiti al 2019) (1, 2). Tale studio, infatti, ha raccolto i dati dalle revisioni sistematiche della letteratura, dai sistemi ospedalieri, dai sistemi di sorveglianza e da altre fonti ufficiali, collezionando informazioni per 471 milioni di record individuali o di isolati biologici e fornendo stime attendibili dell'impatto dell'AMR nel mondo. Un altro importante documento è stato pubblicato nel settembre 2023 dall'OCSE, fornendo stime attuali e proiezioni dell'impatto dell'AMR sui Paesi dell'OCSE con un focus sull'UE/SEE (3). Un'altra analisi rilevante, seppur pubblicata nel 2016, è la *Review on Antimicrobial Resistance* guidata da Jim O'Neill (4), che ha prodotto dei modelli previsionali stimando che nel mondo il numero di decessi per AMR, in assenza di azioni volte a contrastare tale fenomeno, arriveranno a essere fino a 10 milioni nel 2050, eguagliando o addirittura superando quelli per il cancro. Sebbene tali dati siano stati messi in discussione da alcuni autori (5, 6), le stime riportate dal GBD nonché il documento OCSE sembrano confermare tali previsioni.

Il presente paragrafo, dunque, riporta e discute i dati presentati da questi lavori scientifici, che anche se portano a stime sensibilmente diverse e sono ottenute con metodologie diverse anche analizzando le stesse entità territoriali (come ad esempio l'UE), rappresentano attualmente le migliori evidenze scientifiche disponibili (1-4, 7).

Il GBD stima che l'AMR sia direttamente responsabile, nel 2019, di 1,27 milioni di decessi, mentre i decessi nei quali un'infezione resistente ai farmaci ha contribuito alla morte sono 4,95 milioni (1). Dal punto di vista regionale, sono osservate delle importanti variazioni, con un tasso di mortalità attribuibile all'AMR per tutte le età più alto nell'Africa Sub-Sahariana occidentale (27,3/100.000) e più basso in Australasia, (6,5/100.000). Nella Regione Europea dell'OMS, invece, si sono stimati 541 mila decessi associati all'AMR batterica, mentre 133 mila morti sono direttamente attribuibili a questo fenomeno (2). Il tasso di mortalità attribuibile all'AMR per tutte le età varia molto, con i Paesi dell'Est-Europa come Tajikistan, Uzbekistan, Azerbaijan, Turkmenistan e Kyrgyzstan che presentano valori superiori a 15/100.000. I tre Paesi con i tassi di mortalità più bassi sono la Svizzera (2,9/100.000), la Finlandia (2,8/100.000) e la Svezia (2,5/100.000). I tassi di mortalità per decessi associati all'AMR sono ovviamente più elevati, ma ricalcano, con poche differenze, i tassi per decessi attribuibili, sia a livello mondiale che a livello regionale.

Un dato di rilievo è legato al numero di decessi attribuibili all'AMR nel nostro Paese, che corrisponde a circa un terzo di tutti i decessi nell'UE (8.000-11.000 su un totale europeo di 33.000-35.000) (8). Considerando le patologie, tanto a livello globale che europeo, tre sindromi infettive sono responsabili del 78,8% (80% della Regione Europea dell'OMS) dei decessi attribuibili all'AMR: infezioni delle vie respiratorie inferiori e del torace, infezioni del circolo ematico e infezioni intra-addominali (1, 2).

Analizzando i microrganismi più pericolosi, invece, si riscontra che sei agenti patogeni (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) sono quelli maggiormente riscontrati nei decessi dovuti all'AMR. Insieme, questi sei patogeni sono stati riscontrati in circa 929 mila dei 1,27 milioni di decessi attribuibili all'AMR e 3,57 milioni dei 4,95 milioni di decessi associati all'AMR a livello globale (**Tabella 2.1** e **Grafico 2.1**). Allo stesso modo, tali

batteri sono responsabili del numero maggiore di DALYs, con un impatto notevole in termini di morbilità (1, 2). È importante sottolineare che anche altri patogeni hanno un impatto significativo. Infatti, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter spp*, *Streptococcus agalactiae*, *Salmonella typhi* ed *Enterococcus faecalis* sono riscontrati ciascuno in un numero di decessi compreso tra 100 e 250 mila.

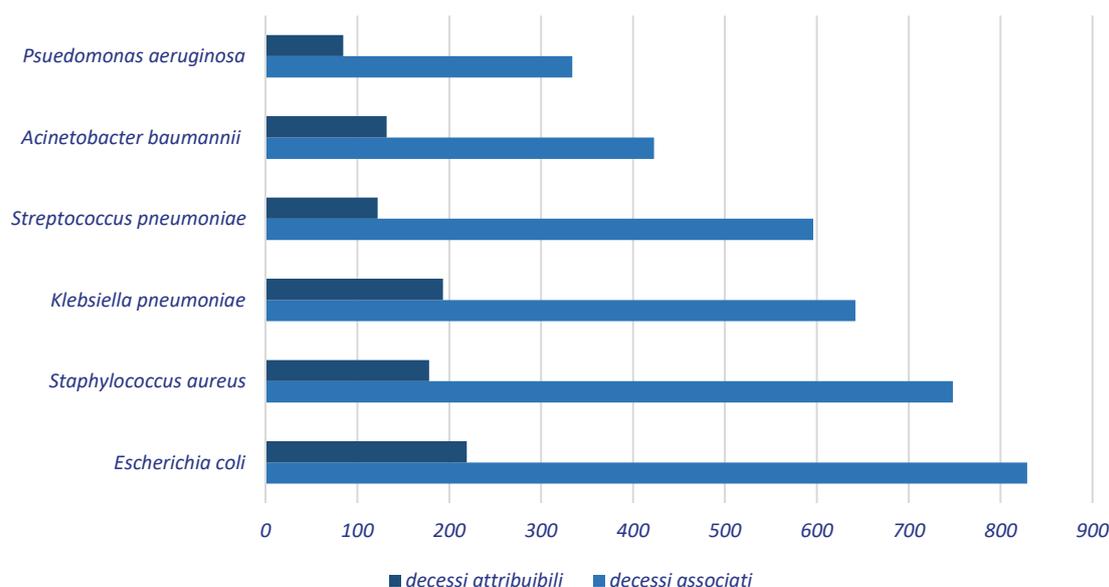
Complessivamente, per i decessi attribuibili alla resistenza antimicrobica, *Escherichia coli* è il più frequente nel 2019, seguito da *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus pneumoniae* e *Mycobacterium tuberculosis* (1).

Tabella 2.1 - I sei patogeni responsabili di più decessi (valori per 1000) attribuibili e associati all'AMR e relativi DALYs (valori per 1000) nel mondo.

Microrganismo	Decessi associati	Decessi attribuibili	DALYs associati	DALYs attribuibili
<i>Escherichia coli</i>	829	219	28.000	7.520
<i>Staphylococcus aureus</i>	748	178	24.900	5.870
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	642	193	27.400	8.200
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	596	122	29.800	6.110
<i>Acinetobacter baumannii</i>	423	132	11.800	3.670
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	334	84,6	12.000	3.050
Totale	3.572	929	133.900	34.420

Fonte dei dati: Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. 2022 Feb 12; 399 (10325): 629-55. Anno 2023.

Grafico 2.1 - I sei patogeni responsabili del maggior numero di decessi attribuibili e associati all'AMR nel mondo (valori per 1000)



Fonte dei dati: Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. 2022 Feb 12; 399 (10325): 629-55. Anno 2023.

Le stime fornite dal GBD sono molto simili a quelle riportate nel recente report *Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance*, che si focalizza su 34 Paesi OCSE con un'analisi approfondita della situazione in UE/SEE (3). Anche in questo caso è evidenziato l'impatto enorme dell'AMR, con 79.000 decessi nei Paesi OCSE nel 2020 (22.000 nell'UE/SEE), corrispondenti a 2,4 volte il numero di morti dovuti a TBC, influenza e HIV/AIDS. Anche in questo caso, i ceppi resistenti di *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* sono responsabile del maggior numero di decessi (circa il 75%).

Spunti interessanti dell'analisi sono relativi alle proiezioni dell'impatto dell'AMR sull'aspettativa di vita, sulla morbilità (espressa in DALYs) e sull'impatto economico (analizzato nel dettaglio nel Capitolo sulla stima dell'impatto economico dell'AMR).

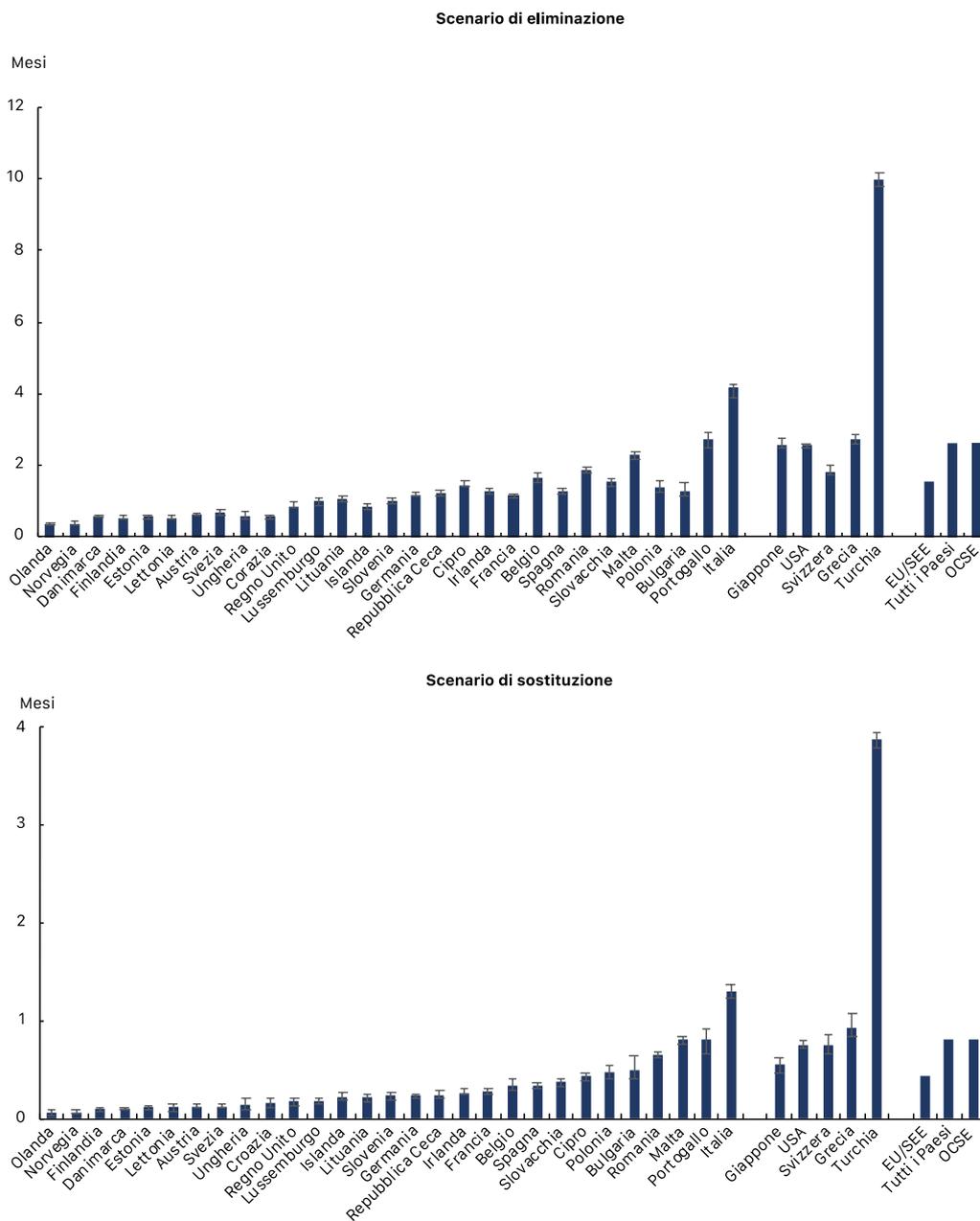
Tale modello utilizza, per ogni Paese, due scenari alternativi (3). Nel primo, denominato "scenario di sostituzione", l'incidenza totale delle infezioni rimane costante, ma le infezioni da patogeni resistenti vengono completamente sostituite da quelle dei batteri sensibili agli antibiotici. Si assume che i microrganismi non possano più sviluppare resistenza e che gli individui precedentemente infettati da patogeni resistenti continuino a essere infettati da batteri sensibili agli antibiotici. Questo scenario risulta essere quello più conservativo poiché, sebbene le infezioni da batteri suscettibili aumentino il rischio di complicazioni e decessi, tale aumento avviene in misura certamente minore rispetto ai batteri resistenti. Nello "scenario di eliminazione", invece, l'incidenza delle infezioni da microrganismi suscettibili rimane costante, mentre le infezioni da patogeni resistenti vengono completamente eliminate. L'impatto netto dell'AMR viene, quindi, misurato confrontando la situazione attuale, caratterizzata da infezioni resistenti ai farmaci, con uno scenario ipotetico in cui tali infezioni sono state eliminate o sostituite.

Nello scenario di eliminazione si stima che ogni anno si perderanno 1,5 milioni anni di vita a causa dell'AMR fino al 2050, pari a circa 133 anni di vita/100.000 persone. Utilizzando lo scenario di sostituzione, invece, si stima la perdita di 454 mila anni di vita, corrispondenti a circa 40 anni di vita/100.000 persone. Tale dato si traduce in una riduzione dell'aspettativa di vita, nonché dell'aumento dei DALYs associati all'AMR.

Infatti, utilizzando lo scenario di eliminazione, si stima che l'aspettativa di vita nei 34 Paesi OCSE e UE/SEE si ridurrà di 2,6 mesi. Nei Paesi UE/SEE, la perdita è stimata in media a circa 1,6 mesi nel corso del periodo di proiezione. Utilizzando lo scenario di sostituzione, invece, l'aspettativa di vita si riduce di 0,8 mesi nei 34 Paesi inclusi nell'analisi e di 0,4 mesi nei Paesi UE/SEE nei prossimi 3 decenni. In entrambi gli scenari, si stima che l'Italia e il Portogallo subiranno le maggiori riduzioni tra i Paesi dell'UE/SEE (**Grafico 2.2**).

Allo stesso modo, utilizzando lo scenario di eliminazione, si stima una perdita di 1,8 milioni di DALYs ogni anno fino al 2050, mentre secondo lo scenario di sostituzione, tali valori saranno pari a 455 mila DALYs all'anno. Anche in questo caso l'Italia sarà il Paese UE/SEE che subirà l'impatto maggiore (**Grafico 2.3**).

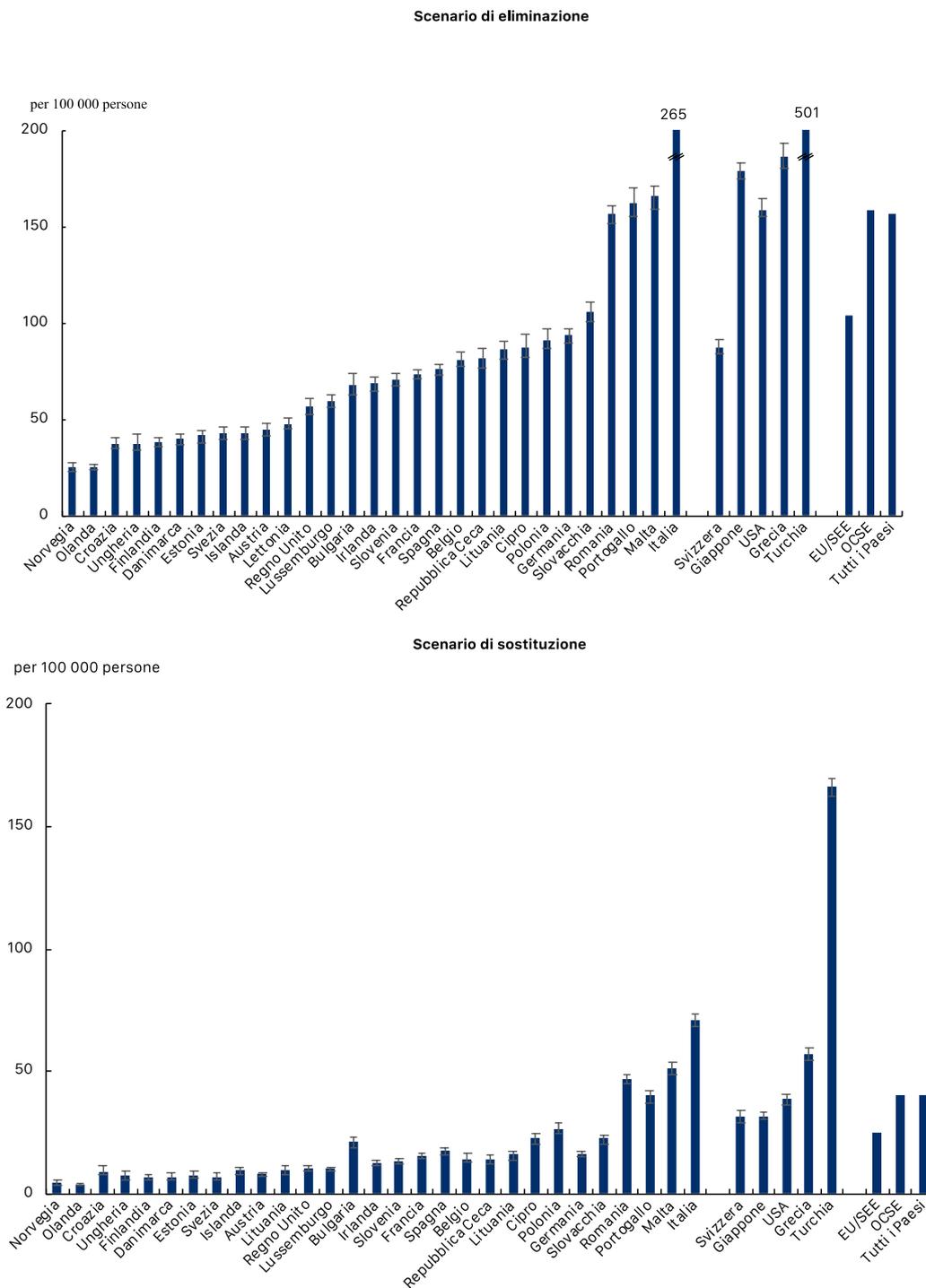
Grafico 2.2 - Riduzione dell'aspettativa di vita al 2050 a causa dell'AMR



Nota: i risultati per la Grecia sono presentati nella parte destra del grafico in quanto i dati per lo *Streptococcus pneumoniae* non sono disponibili. I risultati sono presentati in base alle fonti dei dati di *input*, con dati per i Paesi del gruppo di sinistra che provengono tutti dalla stessa fonte e sono calcolati con una metodologia comparabile. I risultati non sono direttamente comparabili per i Paesi del lato sinistro e destro del grafico a causa delle differenze metodologiche nelle pratiche di raccolta ed estrazione dei dati.

Fonte dei dati: Immagine tratta e riadatta da: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD; 2023. (OECD Health Policy Studies). Anno 2023.

Grafico 2.3 - DALYs annui persi (valori per 100.000) a causa all'AMR fino al 2050



Nota: i risultati per la Grecia sono presentati nella parte destra del grafico in quanto i dati per lo *Streptococcus pneumoniae* non sono disponibili. I risultati sono presentati in base alle fonti dei dati di *input*, con dati per i Paesi del gruppo di sinistra che provengono tutti dalla stessa fonte e sono calcolati con una metodologia comparabile. I risultati non sono direttamente comparabili per i Paesi del lato sinistro e destro del grafico a causa delle differenze metodologiche nelle pratiche di raccolta ed estrazione dei dati.

Fonte dei dati: Immagine tratta e riadatta da: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD; 2023. (OECD Health Policy Studies). Anno 2023.

La prevalenza dell'antimicrobico resistenza in Europa e in Italia

Considerando la prevalenza di batteri resistenti, quando la resistenza antimicrobica è osservata attraverso le reti di sorveglianza europea (7, 8), essa manifesta una notevole variabilità in base alle specie batteriche, al gruppo di antimicrobico e alla regione geografica, con un chiaro gradiente di prevalenza del fenomeno che si estende da Nord a Sud e da Ovest a Est all'interno della Regione Europea. In particolare, sono stati riscontrati tassi di resistenza significativamente più elevati nelle regioni meridionali e orientali rispetto alle regioni settentrionali e occidentali. Questa distribuzione geografica della resistenza antimicrobica rappresenta una sfida significativa per la gestione delle infezioni e sottolinea la necessità di strategie mirate per affrontare questo problema in tutta l'UE.

L'ECDC ha recentemente pubblicato un report con l'obiettivo di fornire stime aggiornate sul *burden* delle infezioni da specifiche combinazioni specie batteriche e resistenze agli antibiotici nell'UE/SEE nel periodo 2016-2020, utilizzando la metodologia del *Burden of Communicable Diseases in Europe* (BCoDE), e i dati sulle infezioni del torrente ematico causate da selezionate specie batteriche resistenti agli antibiotici, così come riportati dall'EARS-Net (11). L'analisi ha stimato che il numero annuo di casi di infezioni varia da 685.433 nel 2016 a 865.767 nel 2019, con un numero annuo di morti attribuibili che passa da 30.730 nel 2016, a 38.710 nel 2019, sebbene i numeri siano risultati in leggero decremento dal 2019 al 2020. Il report evidenzia tuttavia che i cambiamenti nelle stime del *burden* annuale possono essere influenzati da cambiamenti nella sorveglianza o da cambiamenti nelle pratiche sanitarie, come nel 2020, quando la pandemia COVID-19 ha aumentato la pressione su tutti i servizi sanitari dei Paesi europei. Infatti, la diminuzione registrata nel 2020 può essere in parte spiegata anche dalle misure adottate per controllare la diffusione di COVID-19, compresi i cambiamenti nelle pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni e i cambiamenti nel *case-mix* di pazienti ricoverati negli ospedali durante la pandemia. Aggiustando le stime per numerosità della popolazione, il *burden* complessivo delle infezioni con batteri resistenti agli antibiotici è il più elevato in Grecia, Italia e Romania. Un ulteriore importante risultato dell'analisi è la stima che il 70,9% dei casi di infezioni associate a batteri resistenti agli antibiotici erano ICA, che rappresentano il 71,4% dei morti attribuibili e il 73,0% dei DALYs associati all'AMR (11).

In Italia, il sistema di sorveglianza AR-ISS dell'ISS si basa su una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia clinica che inviano annualmente i dati di sensibilità agli antibiotici, ottenuti nella routine di laboratorio, per otto specie batteriche. La sorveglianza AR-ISS ha come obiettivo la descrizione dell'antibiotico-resistenza in un selezionato gruppo di patogeni isolati da infezioni invasive (batteriemie e meningiti) che rappresentano sia infezioni acquisite in ambito comunitario che associate all'assistenza sanitaria (12). Tale sistema, inoltre, alimenta direttamente il sistema di sorveglianza EARS-Net, un *network* europeo che include 29 Paesi dell'UE/SEE. Come descritto nel Capitolo relativo alle attività di sorveglianza nell'UE e in Italia, il sistema AR-ISS raccoglie dati da laboratori che volontariamente partecipano al *network* (13). In tal modo, tuttavia, la rappresentatività fornita da AR-ISS risulta piuttosto limitata, con alcune Regioni scarsamente rappresentate o

addirittura non rappresentate. D'altro canto, tale sistema è l'unica fonte di dati di laboratorio per monitorare il fenomeno dell'AMR in Italia. Pertanto, sarà brevemente discussa la situazione relativa alle resistenze di questi otto patogeni, al fine di illustrare la situazione nell'UE e nel nostro Paese relativamente al 2021 sulla base dei dati riportati dall'ECDC e da AR-ISS (**Tabella 2.2**) (13, 14).

Escherichia coli

A livello dell'UE/SEE, oltre la metà (52,3%) degli isolati di *Escherichia coli* risulta resistente ad almeno uno dei gruppi di antimicrobici sotto sorveglianza. La resistenza media è stata più elevata per le aminopenicilline (53,1%), seguita da fluorochinoloni (21,9%), cefalosporine di terza generazione (13,8%) e aminoglicosidi (9,6%), mentre la resistenza ai carbapenemi si attesta a valori bassi (0,2%). In Italia si osserva un *trend* in diminuzione, con una riduzione della percentuale di resistenza agli aminoglicosidi (dal 18,4% nel 2015 al 13,9% nel 2021), ai fluorochinoloni (dal 44,4% nel 2015 al 32,5% nel 2021) e alle cefalosporine di terza generazione (dal 30,8% nel 2019 al 23,8% nel 2021). Infine, la resistenza ai carbapenemi è molto bassa, pari allo 0,4%.

Klebsiella pneumoniae

A livello dell'UE/SEE, più di un terzo (38,4%) degli isolati di *Klebsiella pneumoniae* sono resistenti ad almeno uno dei gruppi di antimicrobici sotto sorveglianza. Nel 2021, la resistenza media è stata più elevata per le cefalosporine di terza generazione (34,3%), seguite dai fluorochinoloni (33,6%), dagli aminoglicosidi (23,7%) e dai carbapenemi (11,7%). In Italia si è registrata una lieve diminuzione per la resistenza ai carbapenemi (dal 29,5% nel 2020 al 26,7% nel 2021). Per quanto riguarda le cefalosporine di terza generazione, dopo un leggero aumento nel 2019 si è osservato un lieve calo negli ultimi 2 anni, con un valore del 53,3% nel 2021. Per gli aminoglicosidi la resistenza nel 2021 è rimasta sostanzialmente invariata rispetto all'anno precedente, e nel complesso si è osservato un *trend* in diminuzione, passando dal 42,4% nel 2015 al 36,0% nel 2021. Infine, considerando le multiresistenze, sono risultati multi-resistenti il 33,1% degli isolati.

Pseudomonas aeruginosa

Nel periodo 2015-2021, si è registrato un *trend* complessivo di diminuzione nella percentuale di isolati di *Pseudomonas aeruginosa* resistenti alle principali classi di antibiotici impiegati. Nel 2021, nell'area UE/SEE è stato rilevato che il 31% è resistente ad almeno uno dei gruppi di antimicrobici presi in considerazione e in particolare a fluorochinoloni (18,7%), piperacillina-tazobactam (18,7%), carbapenemi (18,1%), ceftazidima (15,8%) e aminoglicosidi (8,9%). Tra il 2017 e il 2021 si è verificata una significativa diminuzione delle resistenze per tutti i gruppi antimicrobici sotto sorveglianza, tranne che per la piperacillina-tazobactam e la ceftazidima. Anche in Italia, nel periodo 2015-2021, si è registrato un *trend* di diminuzione nella percentuale di isolati resistenti. Nel 2021, infatti, la percentuale di resistenza più alta è stata riscontrata per la piperacillina-tazobactam (23,4%), seguita da ceftazidima (19,1%), fluorochinoloni, carbapenemi e aminoglicosidi. Infine, la

percentuale di resistenza a tre o più antibiotici, tra cui piperacillina-tazobactam, ceftazidime, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni, è risultata pari a 11,4%.

Acinetobacter baumannii

Quasi tre quarti (74,5%) degli isolati di *Acinetobacter spp* riportati dai Paesi dell'UE/SEE nel 2021 sono resistenti ad almeno uno dei gruppi antimicrobici sotto sorveglianza. La resistenza più elevata è stata registrata per fluorochinoloni (43,0%), carbapenemi (39,9%) e aminoglicosidi (39,6%). Tra il 2017 e il 2021 è stato rilevato a livello UE un significativo aumento del *trend* di resistenza sia per carbapenemi che aminoglicosidi. In Italia, sono stati riscontrati valori di resistenza e multi-resistenza particolarmente elevati. Nel 2021, infatti, le percentuali più elevate, che sfiorano il 90%, sono state osservate per fluorochinoloni (88,1%), aminoglicosidi (87,3%) e carbapenemi (86,9%). Anche la multiresistenza (fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi) risulta particolarmente preoccupante e pari all'85,4%.

Staphylococcus aureus

Anche se nel corso degli anni il trattamento degli MRSA è passato dal basarsi su glicopeptidi come la vancomicina all'uso di nuovi antibiotici come linezolid e daptomicina, l'emergenza di ceppi resistenti continua a essere un problema rilevante. Nel 2021, circa il 17,2% degli isolati in UE/SEE sono resistenti ad almeno uno dei gruppi di antimicrobici monitorati. Si osserva, inoltre, un *trend* significativamente decrescente di MRSA nel periodo 2017-2021, che nei Paesi UE/SEE passa da una media del 18,4% al 15,8%. In Italia, nel 2021, dopo 6 anni di valori sostanzialmente stabili intorno al 34%, si è osservata una diminuzione al 29,9%.

Streptococcus pneumoniae

Nel 2021, il 24,2% degli isolati di *Streptococcus pneumoniae* segnalati dai Paesi dell'UE/SEE alle reti di sorveglianza è resistente ad almeno uno dei gruppi antimicrobici sotto osservazione, e in particolare del 16,3% per la resistenza alla penicillina e del 18,3% per la resistenza ai macrolidi. Nel periodo 2017-2021 si è verificato un significativo aumento della resistenza alla penicillina, con una crescita dal 14,0% al 16,3%.

Nel nostro Paese, dal 2015 al 2021 si è osservato un andamento sostanzialmente stabile per la percentuale di isolati resistenti, che risultano essere il 9,7% per la penicillina e il 24,1% per l'eritromicina.

Enterococcus faecalis ed Enterococcus faecium

Gli enterococchi sono componenti normali del microbiota intestinale umano e, generalmente, considerati innocui in individui sani. Tuttavia, nei pazienti immunocompromessi possono causare varie patologie, tra cui endocarditi, sepsi, infezioni del tratto urinario, nonché essere associati a peritoniti e ascessi intra-addominali. In Italia, la resistenza agli aminoglicosidi ad alto dosaggio in *Enterococcus faecium* è diminuita negli ultimi anni, seppur rimanendo a valori pericolosamente elevati (dal 77,8% nel 2017 al 68,4% nel 2021). La resistenza

all'ampicillina, invece, è rimasta elevata, arrivando all'89,7% nel 2021, mentre si continua a osservare un progressivo aumento della resistenza alla vancomicina, che ha raggiunto il 28,2%.

Tabella 2.2 - Percentuali medie pesate per la popolazione di patogeni fenotipi resistenti, stratificate per specie batterica e gruppo/agente antimicrobico in 29 Paesi UE/SEE e in Italia. Anni 2017, 2021

Specie batterica	Gruppo/agente antimicrobico	2017 UE/SEE (%)	2017 Italia (%)	2021 UE/SEE (%)	2021 Italia (%)	Trend 2017-2021 UE/SEE	Trend 2017-2021 Italia
<i>Escherichia coli</i>	Aminopenicilline	58,1	67,1	53,1	58,9	↓	↓
	Cefalosporine di terza generazione	15,6	29,5	13,8	23,8	↓	↓
	Carbapenemi	0,1	0,3	0,2	0,4	↑	–
	Fluorochinoloni	26,9	44,9	21,9	32,5	↓	↓
	Aminoglicosidi	11,6	18,4	9,6	13,2	↓	↓
	Resistenza combinata cefalosporine, fluorochinoloni e aminoglicosidi	6,6	13,7	5,1	8,3	↓	↓
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporine di terza generazione	34,1	54,6	34,3	53,3	–	–
	Carbapenemi	8,1	29,5	11,7	26,7	↑	–
	Fluorochinoloni	34,7	55,7	33,6	50,0	↓	↓
	Aminoglicosidi	26,4	34,5	23,7	30,1	↓	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Resistenza combinata cefalosporine, fluorochinoloni e aminoglicosidi	22,9	31,6	21,2	27,5	↓	–
	Piperacillina-tazobactam	18,3	23,2	18,7	23,4	–	–
	Ceftazidime	16,0	20,0	15,8	19,1	–	–
	Carbapenemi	18,9	19,6	18,1	16,4	↓	–
	Fluorochinoloni	21,8	25,1	18,7	18,6	↓	↓
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Aminoglicosidi	14,4	18,0	8,9	ND	↓	NA
	Resistenza combinata ≥3 gruppi antimicrobici	14,1	15,9	12,6	ND	↓	NA
	Carbapenemi	37,6	78,7	39,9	86,9	↑	↑
<i>Staphylococcus aureus</i>	Fluorochinoloni	42,0	79,2	43,0	88,1	–	↑
	Aminoglicosidi	36,3	76,1	39,6	85,1	↑	↑
	Resistenza combinata cefalosporine, fluorochinoloni e aminoglicosidi	32,1	72,6	36,8	84,7	↑	↑
	<i>Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus</i>	18,4	33,9	15,8	30,0	↓	↓
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillina non- <i>wilde type</i>	14,0	10,5	16,3	10,0	↑	–
	Macrolidi	17,2	22,7	18,3	24,0	–	–
	Resistenza combinate penicillin non <i>wild tupe</i> e macrolidi	9,1	5,3	9,9	6,5	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	Gentamicina	29,7	45,9	29,0	36,3	–	↓
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina	13,4	14,6	17,2	28,2	↑	↑

ND = Non Disponibile.

NA = Non Applicabile.

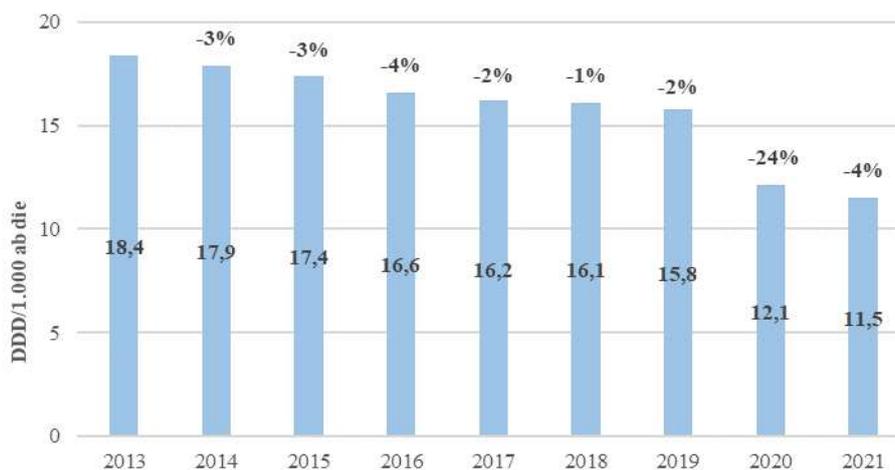
Fonte dei dati: ECDC, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data. Anno 2023.

Il consumo di antibiotici in Italia

In Italia il consumo di antibiotici mostra un costante *trend* in diminuzione nel periodo 2013-2021, pari a -37,4% (15). In particolare, si assiste a un calo complessivo del 14,4% tra il 2013 al 2019, mentre si osserva una forte riduzione del 23,6% tra il 2019 e il 2020 e del 4% nel 2020-2021 (**Grafico 2.4**). La riduzione del consumo

osservata negli ultimi 10 anni è superiore al valore identificato dal PNCAR 2017-2020, che la fissava al 10%. Tuttavia, va sottolineato che tale calo è in gran parte attribuibile all’impatto della pandemia COVID-19. In termini di spesa, nel 2021, il valore pro capite si è attestato a 7,67€ (454,4 milioni di euro in termini assoluti) che rappresenta una riduzione del 4% rispetto all’anno precedente. Confrontando i dati con i Paesi UE, l’Italia presenta un dato di consumo territoriale, e quindi comprendente sia l’erogazione a carico del SSN che gli acquisti a carico del cittadino lievemente superiore rispetto alla media (15,99 DDD/1000 abitanti vs 15,01 DDD/1000 abitanti), con l’Austria ha registrato il valore più basso (7,21 DDD/1.000 abitanti), mentre la Romania quello più elevato (24,28 DDD/1.000 abitanti). Anche analizzando la tipologia di farmaco, il nostro Paese, rispetto al resto d’Europa, ha evidenziato un maggior ricorso ad antibiotici ad ampio spettro rispetto a quello di molecole spettro ridotto, con un rapporto che in Italia si attesta al 13,2, rispetto al 3,7 della media UE.

Grafico 2.4 - Andamento temporale (valori in DDD/1000 ab die e variazioni annuali) su base annuale del consumo di antibiotici sistemici (J01) (convenzionata) - Anni 2013-2021



Fonte dei dati: AIFA - L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto nazionale 2021. Anno 2023.

Inoltre, analizzando il contesto regionale, il consumo di antibiotici mostra una elevata variabilità territoriale: infatti, al Sud e nelle Isole il consumo è superiore del 75% rispetto al Nord e del 28% rispetto al Centro. La dinamica degli ultimi 10 anni evidenzia come al Centro-Nord la riduzione sia compresa tra il 5-6%, mentre nel Mezzogiorno si fermi a circa il 2%. Di conseguenza, in termini di spesa pro capite, il Meridione spende più del doppio rispetto al Nord (11,02€ vs 5,15€). Anche il rapporto tra il consumo di molecole ad ampio spettro e quello a spettro ristretto, nel 2021, palesa evidenti differenze territoriali. Infatti, nelle regioni del Nord il rapporto si attesta a 2,7 (inferiore alla media UE), in quelle del Centro a 6,3, mentre nel Mezzogiorno a 10,4 (Figura 2.1).

Figura 2.1 - Distribuzione (valori DDD/1000 ab die) in quartili del consumo regionale (convenzionata) - Anno 2021



Fonte dei dati: AIFA - L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto nazionale 2021. Anno 2023.

I consumi di antibiotici in ospedale, tra il 2016 e il 2018, fanno registrare un andamento crescente, nel 2019 c'è un lieve rallentamento, mentre tornano a crescere in maniera sensibile nel 2020, per effetto della crisi pandemica. Nel 2021 si registra di nuovo una significativa diminuzione che riporta i consumi ai livelli del 2016 (**Grafico 2.5**). La dinamica territoriale dei consumi di antibiotici negli ospedali evidenzia andamenti contrastanti, come testimonia il fatto che al Nord si riscontra una riduzione del 5,2%, al contrario, mentre nelle Regioni del Meridione e del Centro si registrano incrementi del 9,2% e 3,4%, rispettivamente. Tale andamento ha comportato il mancato raggiungimento dell'obiettivo stabilito dal PNCAR2017-2020 in ambito ospedaliero, che prevedeva una riduzione maggiore del 5% nel 2021 rispetto al 2016.

Un ulteriore elemento di interesse è relativo al tipo di farmaco consumato. Al fine ridurre il rischio di reazioni avverse e sviluppo di resistenze batteriche, infatti, l'OMS raggruppa gli antibiotici in tre categorie: *Access*, *Watch* e *Reserve*. Gli antibiotici del gruppo *Access* dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni, con un *target* fissato ad almeno il 60% del consumo del totale di antibiotici. Il gruppo *Watch* comprende, invece, antibiotici con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici. Il gruppo *Reserve*, infine, comprende antibiotici utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo. I consumi di antibiotici secondo la classificazione OMS mettono in evidenza come sia ancora contenuta, rispetto alle raccomandazioni, la somministrazione di tipo *Access* che, ad eccezione del Friuli Venezia Giulia, sono ben al di sotto del 60%.

Grafico 2.5 - Andamento temporale (Valori DDD/100 giornate di degenza e variazioni annuali) su base annuale del consumo di antibiotici sistemici (J01) (assistenza ospedaliera) - Anni 2016-2021



Fonte dei dati: AIFA - L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto nazionale 2021. Anno 2023.

Nelle Regioni del Centro e del Mezzogiorno il consumo di questi antibiotici scende al di sotto del 50%. Al contrario, molto elevato è il consumo di antibiotici di tipo *Watch* che palesa lo stesso gradiente Nord-Sud e Isole. Analizzando le classi d'età, si nota che i consumi prescritti alla popolazione pediatrica palesino ancora una sovra prescrizione degli antibiotici di tipo *Watch* nelle Regioni del Centro-Sud e Isole, per le quali la dinamica temporale, dal 2019 al 2021, non palesa alcuna convergenza verso i valori *target*. Allo stesso modo, le prescrizioni di antibiotici tra gli anziani confermano l'elevato utilizzo del tipo *Watch* e il conseguente basso consumo di quelli *Access*, i quali si mantengono significativamente al di sotto dello *standard* OMS. In questo contesto è da notare che la recente Raccomandazione del Consiglio UE sul potenziamento delle azioni per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio *One Health*, adottata il 1° giugno 2023, ha invitato gli Stati Membri a adottare misure nazionali adeguate volte a garantire che, entro il 2030, almeno il 65% del consumo totale di antibiotici negli esseri umani corrisponda ad antibiotici del gruppo *Access* (16).

Un'analisi di interesse riguarda, inoltre, l'uso degli antibiotici per il trattamento di condizioni cliniche che non dovrebbero necessitare di alcuna terapia antibiotica, come l'influenza, il raffreddore comune o la laringotracheite acuta, così come l'impiego specifico di fluorochinoloni e cefalosporine in presenza di una diagnosi di faringite e tonsillite acuta. Infatti, i dati riferiti alle prescrizioni per queste patologie mettono in luce un uso molto elevato di antibiotici, che supera il 30% nei casi di faringiti e tonsilliti acute, il 25% per la cura di influenza, raffreddore, laringotracheiti acute e delle cistiti non complicate, e oltre il 20% per le bronchiti acute (**Tabella 2.3**).

Tabella 2.3 - Prevalenza (valori per 100) d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive - Anni 2020-2021

	Prevalenza d'uso inappropriato															
	Antibiotici <i>Influenza, Raffreddore, Laringotracheite acuta</i>				FLU, CEF e MAC <i>Faringite e Tonsillite acuta</i>				CEF-I e FLU <i>Bronchite acuta*</i>				FLU <i>Cistite non complicata*</i>			
	Prevalenza d'uso (%)		Δ	PP	Prevalenza d'uso (%)		Δ	PP	Prevalenza d'uso (%)		Δ	PP	Prevalenza d'uso (%)		Δ	PP
	2020	2021	2021- 2020	2021- 2020	2020	2021	2021- 2020	2021- 2020	2020	2021	2021- 2020	2021- 2020	2020	2021	2021- 2020	2021- 2020
<i>Analisi geografica</i>																
Nord	21,0	21,0	0,0	0,0	26,4	27,5	4,2	1,1	14,1	13,5	-4,3	-0,6	20,3	19,5	-3,9	-0,8
Centro	24,3	21,9	-9,9	-2,4	27,9	27,7	-0,7	-0,2	18,6	24,1	29,6	22,7	26,9	29,1	8,2	2,2
Sud e Isole	36,4	43,0	18,1	6,6	37,0	41,5	12,2	4,5	33,1	33,1	0,0	0,0	32,0	31,9	-0,3	-0,1
<i>Analisi per genere</i>																
Maschi	24,7	26,6	7,7	1,9	30,3	31,7	4,6	1,4	22,8	24,0	5,3	1,2	27,4	27,4	0,0	0,0
Femmine	27,0	29,4	8,9	2,4	31,5	34,5	9,5	3,0	23,1	24,1	4,3	1,0	27,4	27,4	0,0	0,0
<i>Analisi per età</i>																
≤24	24,3	22,4	-7,8	-1,9	29,2	30,6	4,8	1,4	8,2	10,9	32,9	2,7	18,6	19,5	4,8	0,9
25-34	20,3	21,6	6,4	1,3	28,8	31,5	9,4	2,7	15,3	15,5	1,3	0,2	23,9	21,3	-10,9	-2,6
35-44	22,0	23,1	5,0	1,1	28,0	30,0	7,1	2,0	17,0	20,6	21,2	3,6	26,5	26,0	-1,9	-0,5
45-54	23,4	24,2	3,4	0,8	30,2	33,3	10,3	3,1	19,4	17,7	-8,8	-1,7	28,0	29,4	5,0	1,4
55-64	26,1	30,4	16,5	4,3	31,4	34,4	9,6	3,0	21,4	22,5	5,1	1,1	32,4	31,9	-1,5	-0,5
65-74	38,0	40,8	7,4	2,8	38,4	40,1	4,4	1,7	26,0	24,6	-5,4	-1,4				0,0
≥75	39,6	40,9	3,3	1,3	37,2	38,5	3,5	1,3	30,8	33,4	8,4	2,6				0,0
Totale	26,0	28,2	8,5	2,2	31,0	33,3	7,4	2,3	23,0	24,0	4,4	1,0	27,4	27,4	0,0	0,0

CEF = Cefalosporine. CEF-I = Cefalosporine iniettive. MAC = Macrolidi. FLU = Fluorochinoloni. PP = Punti Percentuali.

*Senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta.

*Solo donne con età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2.

La prevalenza di uso inappropriato di fluorochinoloni per Cistite non complicata per donne con età <50 anni e senza diabete mellito tipo 2 è 23,5% (Nord: 16,6%, Centro: 24,99%, Sud e Isole: 27,4%).

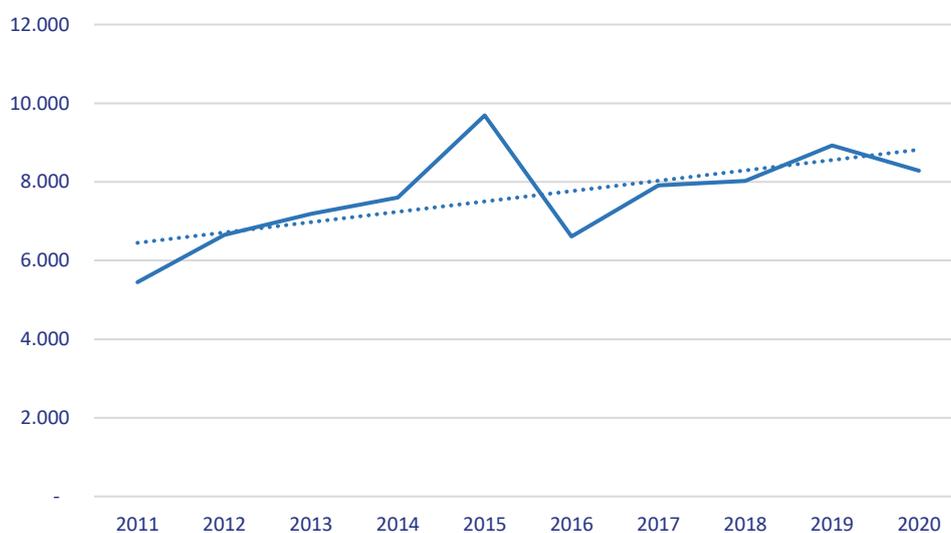
Fonte dei dati: AIFA - L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto nazionale 2021. Anno 2023.

La sepsi in Italia

La sepsi è una condizione clinica particolarmente pericolosa, con una quota elevata di mortalità causata da infezioni causate da germi resistenti. Nel 2017 nel mondo circa 11 milioni di decessi sono dovuti alla sepsi quali causa primaria o intermedia (la condizione patologica si trova nella catena di eventi che hanno portato alla morte), a fronte di circa 50 milioni di casi (17).

Anche in Italia tale malattia è responsabile di un elevato numero di decessi, tanto che nel 2020 i morti per sepsi come causa iniziale sono stati 8.281, con un incremento medio annuo del 4,8% tra il 2011 e il 2020 (**Grafico 2.6**). L'analisi territoriale dei tassi standardizzati di mortalità come causa iniziale del decesso mette in luce che i livelli più elevati si riscontrano nelle Regioni del Nord-Est, seguite da quelle del Nord-Ovest; i livelli di mortalità più bassi si rilevano invece nelle Isole (**Grafico 2.7**). I dati relativi ai decessi sepsi-correlati (quelli per i quali il medico ha indicato nella scheda di morte la presenza di sepsi nel quadro morboso) sono 61.613, con un *trend* temporale che palesa un incremento medio annuo del 6,7% (**Grafico 2.8**). Anche in questo caso l'analisi territoriale della mortalità mostra, con una variabilità inferiore, valori più elevati nelle Regioni del Nord-Est, seguite da quelle del Nord-Ovest, mentre i livelli di mortalità più bassi si rilevano nelle Isole (**Grafico 2.9**).

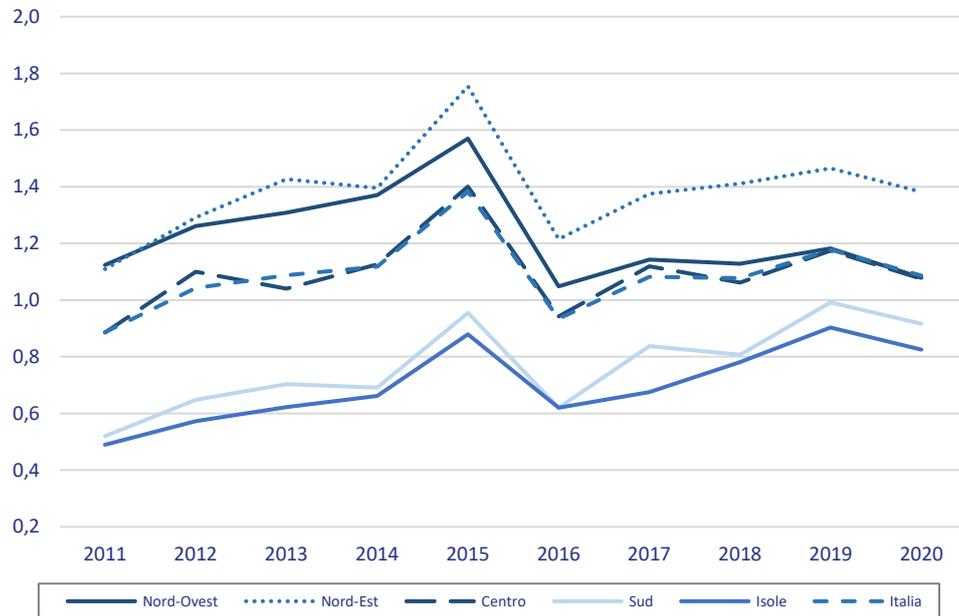
Grafico 2.6 - Decessi (valori assoluti) per sepsi (causa iniziale) - Anni 2011-2020



Nota: La linea continua indica il numero assoluto di decessi, mentre quella tratteggiata è la linea di tendenza per il periodo considerato.

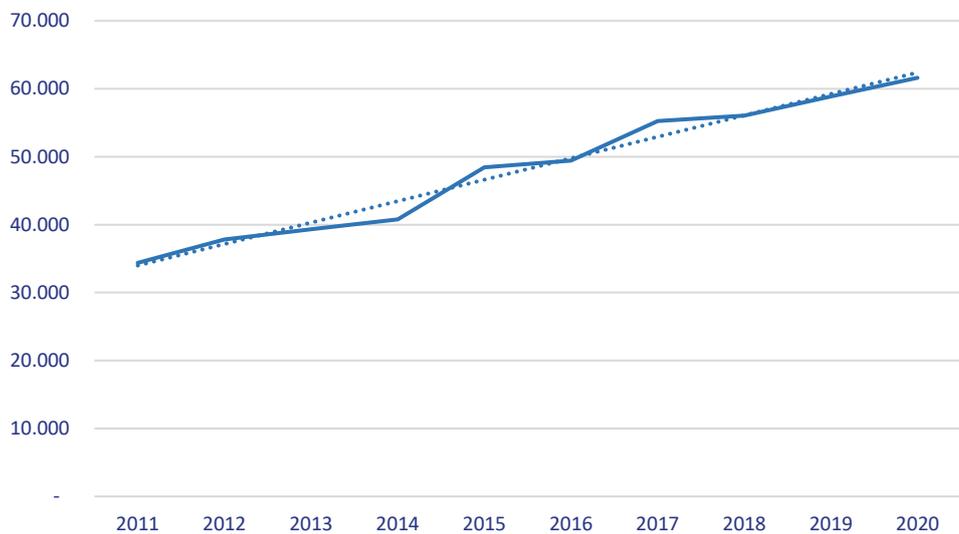
Fonte dei dati: Istat - Indagine sui decessi e cause di morte. Anno 2023.

Grafico 2.7 - Decessi (tassi standardizzati per 10.000) per sepsi (causa iniziale) per ripartizione territoriale - Anni 2011-2020



Fonte dei dati: Istat - Indagine sui decessi e cause di morte. Anno 2023.

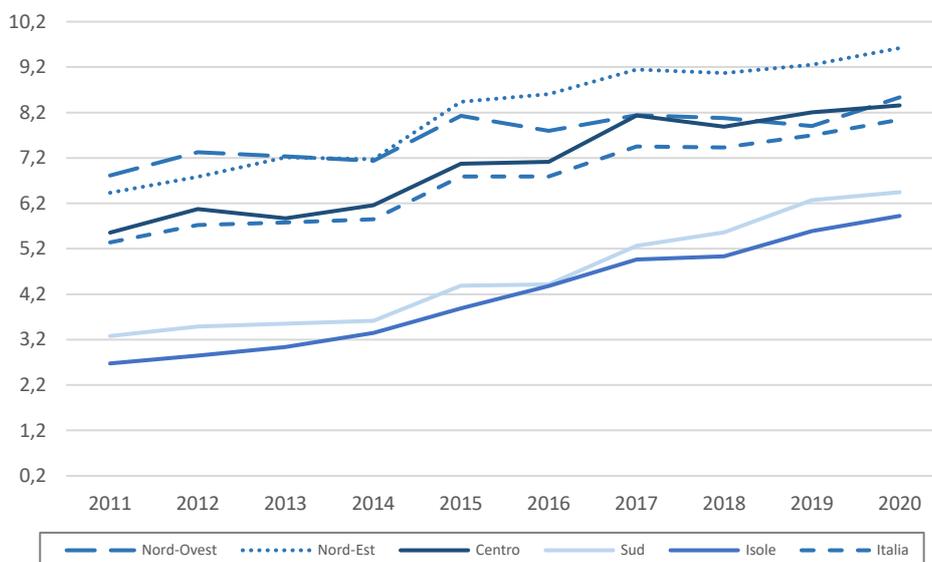
Grafico 2.8 - Decessi (valori assoluti) sepsi correlati - Anni 2011-2020



Nota: La linea continua indica il numero assoluto di decessi, mentre quella tratteggiata è la linea di tendenza per il periodo considerato.

Fonte dei dati: Istat - Indagine sui decessi e cause di morte. Anno 2023.

Grafico 2.9 - Decessi (tassi standardizzati per 10.000) sepsi correlati per ripartizione territoriale - Anni 2011-2020



Fonte dei dati: Istat - Indagine sui decessi e cause di morte. Anno 2023.

Analizzando le classi d'età, il *trend* temporale mette in luce che l'incremento dei decessi per sepsi come causa iniziale è più sostenuto negli anziani, come testimonia il fatto che tra il 2011 e il 2020 l'aumento percentuale medio annuo per le persone di età ≥ 75 anni è stato del 5,5%, mentre per la popolazione della classe di età 20-74 anni scende all'1,9% (Tabella 2.4).

Tabella 2.4 - Decessi (valori assoluti) per sepsi (causa iniziale) per classe di età - Anni 2011-2020

Anno	Classe di età			Totale
	1-19	20-74	≥ 75	
2011	17	1.182	4.233	5.449
2012	12	1.488	5.133	6.655
2013	16	1.463	5.694	7.188
2014	12	1.531	6.043	7.603
2015	23	1.821	7.826	9.690
2016	7	1.056	5.539	6.611
2017	10	1.204	6.689	7.912
2018	11	1.198	6.804	8.025
2019	13	1.341	7.564	8.928
2020	4	1.398	6.876	8.281

Fonte dei dati: Istat - Indagine sui decessi e cause di morte. Anno 2023.

L'analisi dei decessi sepsi-correlati evidenzia che i differenziali osservati in precedenza si riducono; infatti, l'incremento medio annuo tra le persone di età ≥ 75 anni si attesta al 7,3% medio annuo, mentre nella

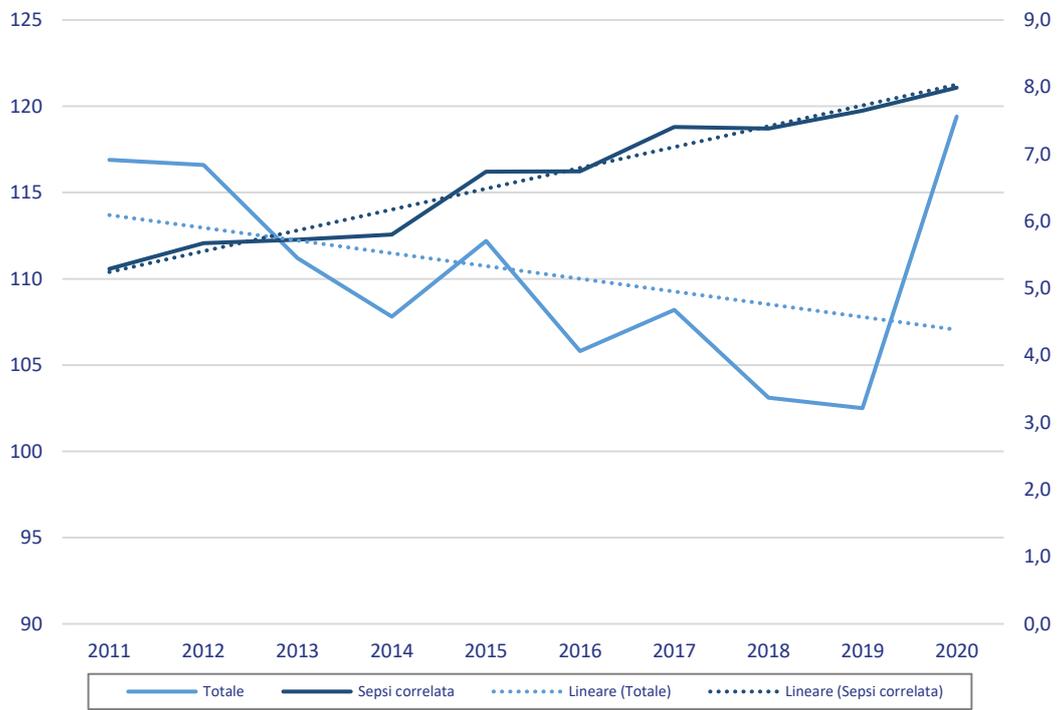
popolazione della fascia di età 20-74 anni al 5,3% (**Tabella 2.5**). La dinamica della mortalità generale confrontata con quella legata alla sepsi conferma le preoccupazioni più volte richiamate. Infatti, il tasso standardizzato di mortalità per tutte le cause, dal 2011 al 2020, è diminuito dell'1,6% medio annuo, mentre quello della mortalità sepsi-correlata è aumentato del 6,7% medio annuo (**Grafico 2.10**). Infine, si segnala che l'88% dei decessi sepsi-correlati avviene in ospedale, con poche variazioni territoriali, percentuale quasi doppia rispetto a quanto si riscontra per la totalità dei decessi (nel 2020 il 41% dei decessi è avvenuto in ospedale).

Tabella 2.5 - Decessi (valori assoluti) sepsi-correlati per classe di età - Anni 2011-2020

Anno	Classe di età			Totale
	20-74	≥75		
2011	97	10.253	23.938	34.288
2012	85	10.860	26.773	37.718
2013	106	10.778	28.345	39.229
2014	93	11.070	29.556	40.719
2015	112	12.202	36.033	48.347
2016	82	12.320	36.908	49.310
2017	94	13.489	41.581	55.164
2018	93	13.608	42.210	55.911
2019	93	14.234	44.475	58.802
2020	58	16.293	45.178	61.529

Fonte dei dati: Istat - Indagine sui decessi e cause di morte. Anno 2023.

Grafico 2.10 - Mortalità (tassi standardizzati per 10.000) per tutte le cause e sepsi-correlata - Anni 2011-2020



Fonte dei dati: Istat - Indagine sui decessi e cause di morte. Anno 2023.

Conclusioni

L'AMR ha un impatto sanitario devastante, causando, solo nel 2019, direttamente 1,27 milioni di decessi nel mondo. L'Italia è tra i Paesi dell'UE che presentano tassi di mortalità più elevati, tanto che fino a un terzo di tutti i decessi avviene nel nostro Paese. Al contrario, esistono esempi virtuosi di Paesi in cui l'AMR ha un impatto estremamente contenuto, come Svizzera e Finlandia. Anche in prospettiva futura, l'Italia sarà tra i Paesi che soffriranno maggiormente per l'aumento dei tassi di resistenza, con proiezioni che indicano un aumento dei DALYs, una riduzione dell'aspettativa di vita e costi sanitari associati enormi.

L'aumento delle resistenze, alla base di questi decessi, è strettamente connesso all'uso inappropriato degli antibiotici. Seppur in Italia si osservi una diminuzione del consumo di questi farmaci, i valori rimangono superiori alla media UE, e molto distanti dai Paesi più virtuosi. L'analisi regionale, infine, mostra una variabilità significativa tra Nord, Centro e Sud e Isole, a testimonianza della necessità di azioni mirate volte a favorire l'implementazione di buone pratiche nei contesti meno virtuosi.

Messaggi chiave

- 1.** I decessi nei quali un'infezione resistente ai farmaci ha contribuito alla morte sono 4,95 milioni, mentre l'AMR è direttamente responsabile del decesso in 1,27 milioni di casi.
- 2.** Nel mondo sono sei i patogeni (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) responsabili di oltre il 75% dei decessi associati all'AMR.
- 3.** In Italia, più di un terzo delle infezioni correlate all'assistenza è resistente agli antibiotici. Le resistenze sviluppate da tutti i patogeni monitorati sono pericolosamente elevate.
- 4.** Il consumo di antibiotici nel nostro Paese è in diminuzione, anche se i valori sono ancora superiori alla media UE.
- 5.** I decessi per sepsi e sepsi-correlati sono in costante aumento negli ultimi 10 anni e sono oltre 70.000 nel 2020.

Riferimenti bibliografici

1. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 Feb 12; 399 (10325): 629-55.
2. Mestrovic T, Robles Aguilar G, Swetschinski LR, Ikuta KS, Gray AP, Davis Weaver N, et al. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health*. 2022 Nov 1; 7 (11): e897-913.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD; 2023. (OECD Health Policy Studies). Disponibile sul sito: www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/embracing-a-one-health-framework-to-fight-antimicrobial-resistance_ce44c755-en.
4. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *The Review on Antimicrobial Resistance*. 2016 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile al sito: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
5. National Office for Animal Health NOAH response to final O'Neill AMR review report. NOAH response to final O'Neill AMR review report July 2016. 2016. Disponibile al sito: www.noah.co.uk/wp-content/uploads/2016/07/FINAL-NOAH-response-to-final-O-Neill-review-25-07-16-cle.pdf.
6. de Kraker MEA, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med*. 2016 Nov 1; 13 (11).
7. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. Italy: Country Health Profile 2021, State of Health in the EU. Brussels; 2021.
8. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial Resistance - Tackling the Burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries Contents. 2019.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [cited 2023 Oct 22]. Disponibile al sito: www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data.
10. Organizzazione Mondiale della Sanità. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR). [cited 2023 Oct 22]. Disponibile al sito: [www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-\(caesar\)#:~:text=The%20Central%20Asian%20and%20European,EARS%2DNet\)%2C%20which%20is](http://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-(caesar)#:~:text=The%20Central%20Asian%20and%20European,EARS%2DNet)%2C%20which%20is).
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. 2022.
12. Istituto Superiore di Sanità. Il sistema di sorveglianza AR-ISS. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile al sito: www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss.
13. Istituto Superiore di Sanità. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2021. 2022.
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023: 2021 data. 2023.
15. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2021. Roma; 2023. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it.
16. Il Consiglio dell'Unione Europea. Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio "One Health". 2023 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile al sito: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622(01)).
17. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan 18; 395 (10219): 200-11.

La stima dell'impatto economico dell'antimicrobico resistenza

Il panorama della sanità globale è attualmente dominato dalla minaccia rappresentata dall'AMR. Al di là delle gravi implicazioni cliniche, l'AMR ha un impatto economico sostanziale che incide non solo sul funzionamento dei sistemi sanitari (1), ma si estende all'intera struttura socio-economica globale. Nell'ambito della teoria economica, infatti, l'AMR è qualificabile come un'esternalità negativa e dunque un effetto indesiderato e non adeguatamente compensato, che grava su soggetti terzi e che deriva dall'impiego di antimicrobici a scopo terapeutico (2). Ciò postula che l'utilizzo di antibiotici da parte di un singolo paziente possa influenzare il benessere di individui terzi, in termini di pressione selettiva sui microrganismi e successiva resistenza al farmaco. La dottrina economica presuppone che un bene produttore esternalità avverse tende ad essere prodotto e/o consumato in quantità superiori rispetto a quelle ottimali. Questo fenomeno è evidentemente riscontrabile nel contesto dell'AMR, dove il consumo degli antibiotici risulta sovrabbondante e talvolta imprudente, non tenendo conto degli effetti che riverberano sulla collettività. Appare evidente, quindi, che il tentativo di determinare l'onere economico relativo all'AMR sia caratterizzato inevitabilmente da tre elementi di complessità (3).

Il primo concerne la difficoltà nel quantificare in maniera puntuale i costi associati: dal momento che né il consumatore diretto né il fornitore si fanno carico integralmente del costo relativo a un utilizzo inappropriato di un antibiotico, una significativa quota dell'onere economico rimane difficilmente rintracciabile. Tale valutazione, già complessa di per sé, si intensifica qualora si intenda circoscrivere l'impatto economico, presupponendo un esame puntuale delle caratteristiche di ogni microorganismo in relazione alla sua resistenza, sia essa singola o congiunta, e alle relative strategie terapeutiche e costi associati (4).

Un secondo elemento di complessità è rappresentato dal fatto che l'AMR ostacola l'effettiva riuscita di molte procedure mediche e assistenziali, intrinsecamente legate al trattamento e alla profilassi delle infezioni, come nel caso delle terapie immunosoppressive, della chemioterapia e degli interventi chirurgici (5). Questo potrebbe inficiare la sicurezza dei pazienti, incrementando i costi sanitari. Risulta importante, ancorché particolarmente complesso, identificare e quantificare i costi dell'AMR a livello di ogni singola procedura medica e assistenziale.

Un terzo nodo concerne la portata del fenomeno dell'AMR, che non si limita alla sfera della Sanità Pubblica, ma influisce su diversi settori socioeconomici, inclusi il mercato del lavoro, l'industria zootecnica e il turismo e

dunque più in generale la società stessa nelle sue diverse articolazioni. In tale scenario, delineare l'impatto economico dell'AMR implica la necessità di una chiara individuazione e quantificazione dei costi associati. Il presente Capitolo intende rappresentare i costi sanitari dell'AMR evidenziando quelli direttamente correlati nonché gli impatti economici in termini sociali e in termini macroeconomici, presentando dati riferiti a un contesto globale, europeo e italiano.

I costi sanitari dell'antimicrobico resistenza

L'incidenza dell'AMR sulle risorse finanziarie dei sistemi sanitari si manifesta in modo significativo, soprattutto in un quadro fiscale stringente e in un contesto caratterizzato da oneri crescenti associati al settore sanitario. In particolare, una recente revisione sistematica della letteratura ha stimato che la differenza di costi associati ad infezioni causati dall'AMR rispetto ad infezioni da germi suscettibili sia compresa tra -2.371,4 e 29.289,1 USD per episodio (6). Risultati simili sono riportati da altri studi, che stimano i costi causati dall'AMR essere superiori da 10.000 a 40.000 USD rispetto a quelli dovuti alla gestione di infezioni causate da germi suscettibili (3, 7-9). Dettagliando i patogeni resistenti, è stato stimato che il costo associato alle infezioni da *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* assorbita, solo negli USA, 2,9 milioni di USD ogni anno (10). Considerando altre stime realizzate in Australia nel 2020, si evidenzia come i costi relativi alle infezioni causate dagli stessi cinque germi nel Paese siano decisamente più elevati e pari a circa 72 milioni di USD (11).

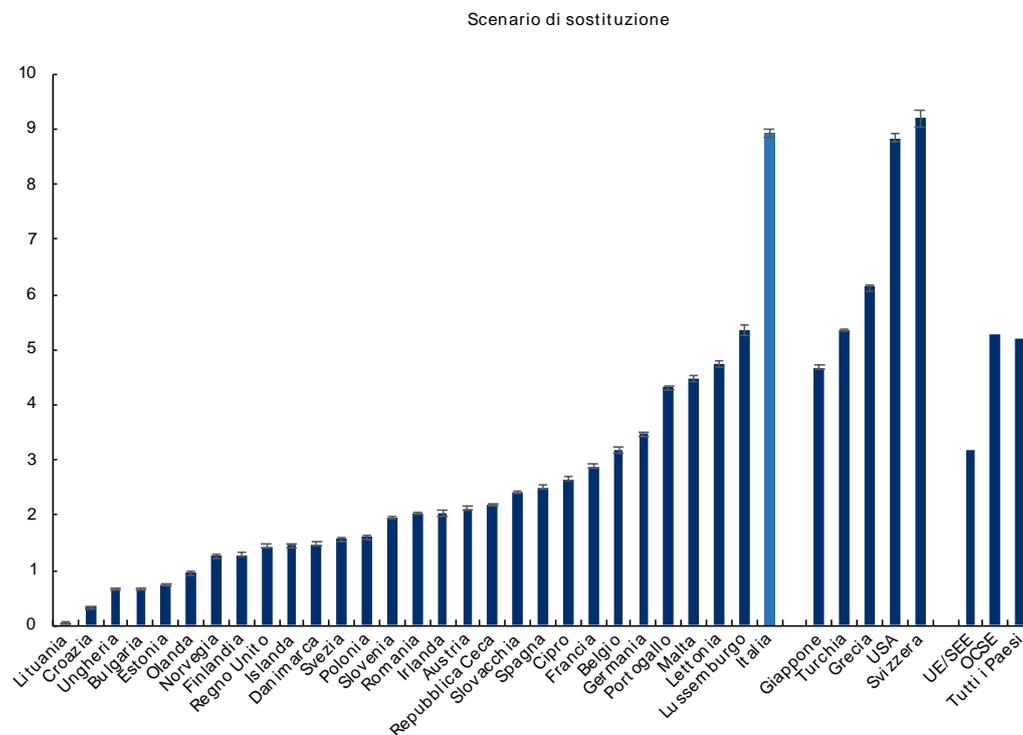
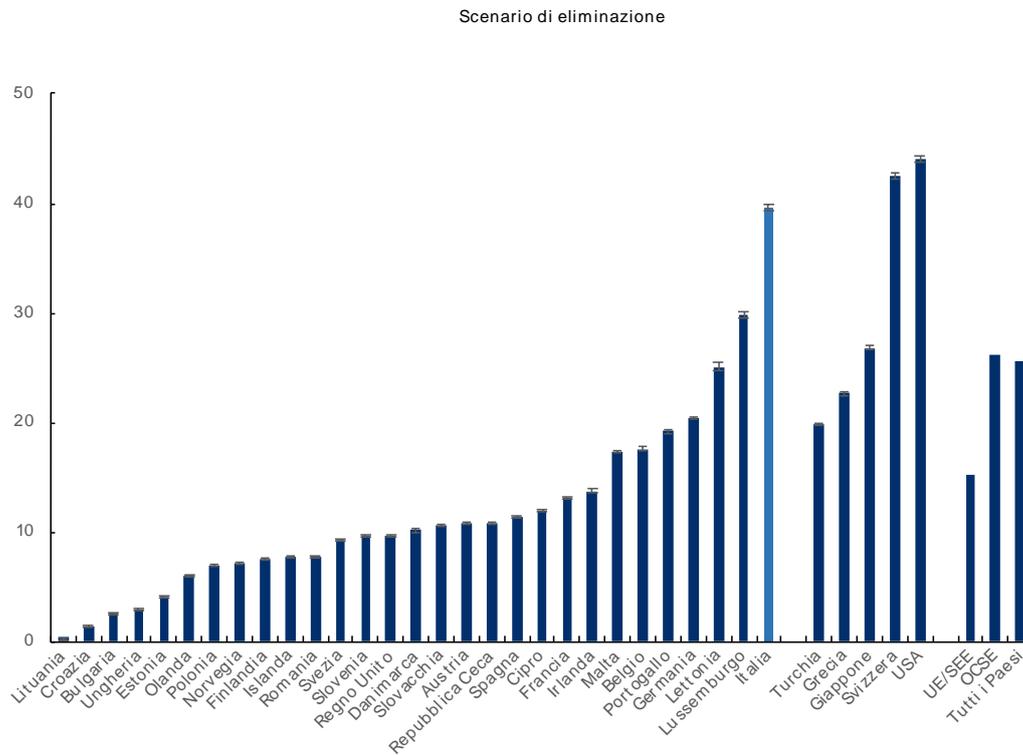
Inoltre, l'impatto dell'AMR in termini di esiti clinici ed economici è particolarmente evidente nell'ambito ospedaliero. Una revisione sistematica e metanalisi della letteratura ha dimostrato che le ICA da microrganismi multiresistenti agli antibiotici, rispetto alle ICA da microrganismi sensibili, sono associate ad un significativo aumento della durata della degenza e ad un eccesso di mortalità intra-ospedaliera nonché dei costi dell'assistenza (12). Una recente analisi condotta utilizzando i dati della sorveglianza delle ICA nelle unità di terapia intensiva inclusi nel database TESSy dell'ECDC e riferiti a tre Paesi del Sud d'Europa, Italia, Portogallo e Spagna, ha confermato che le infezioni acquisite in terapia intensiva sono associate a sostanziali costi economici oltre che in termini di salute, stimando che i costi diretti per singola ICA acquisita in terapia intensiva sono pari a €5.224 per la Spagna, a €4.461 per il Portogallo e a €4.320 per l'Italia (13).

Nel recente Modello SPHeP-AMR sviluppato dall'OCSE (14) atto a produrre stime e proiezioni comparabili tra Paesi relativamente all'impatto sanitario ed economico dell'AMR al 2050, sono state effettuate analisi individuali per 34 Paesi membri dell'OCSE e UE/SEE. Tale Modello utilizza, per ogni Paese, due scenari alternativi per valutare l'impatto sanitario ed economico dell'AMR. Nel primo, denominato "scenario di sostituzione", l'incidenza totale delle infezioni rimane costante, ma le infezioni da patogeni resistenti vengono completamente sostituite da quelle dei batteri sensibili agli antibiotici. In pratica, si assume che i microrganismi non possano più sviluppare resistenza e che gli individui precedentemente infettati da patogeni resistenti continuino ad essere infettati da batteri sensibili agli antibiotici. Questo scenario risulta essere quello più

conservativo poiché, sebbene le infezioni da batteri suscettibili aumentino il rischio di complicazioni e decessi, tale aumento avviene in misura certamente minore rispetto ai batteri resistenti. Nello “scenario di eliminazione”, l’incidenza delle infezioni da microrganismi suscettibili rimane costante, mentre le infezioni da patogeni resistenti vengono completamente eliminate. L’impatto netto dell’AMR viene, quindi, misurato confrontando la situazione attuale, caratterizzata da infezioni resistenti ai farmaci con uno scenario ipotetico in cui tali infezioni sono state eliminate o sostituite. Lo scenario di eliminazione, descritto come “ottimistico”, cerca di quantificare gli esiti di salute e i costi che sono direttamente attribuibili all’AMR e che in via teorica potrebbero essere risparmiati. D’altro canto, nello scenario di sostituzione le infezioni resistenti ai farmaci vengono sostituite con infezioni sensibili, che idealmente sarebbero più facilmente trattabili con gli antibiotici disponibili. Quindi, questo scenario potrebbe mostrare outcome clinici e costi associati all’AMR più contenuti rispetto allo scenario di eliminazione, poiché si basa su un controfattuale di infezioni trattabili, riducendo così l’impatto netto dell’AMR (14). Come evidenziato dal report, entrambi gli scenari sono considerati plausibili data la mancanza di evidenze conclusive nella letteratura scientifica.

I pazienti che sviluppano infezioni resistenti necessitano, generalmente, di cure sanitarie più intensive, presentano una maggiore probabilità di sviluppare complicazioni e, qualora necessitino di ricovero ospedaliero, tendono a trascorrere un periodo di degenza più lungo. L’analisi condotta dall’OCSE evidenzia che, nello scenario di eliminazione, le infezioni da patogeni resistenti potrebbero comportare quasi 32,5 milioni di giorni aggiuntivi di degenza ospedaliera ogni anno, fino al 2050, nei 34 Paesi presi in esame. Questo dato si riduce a 6,9 milioni di giorni nel contesto dello scenario di sostituzione. Considerando esclusivamente i Paesi UE/SEE, si stima un incremento di oltre 9,5 milioni di giorni di ricovero ospedaliero all’anno secondo lo scenario di eliminazione e di circa 2 milioni di giorni secondo quello di sostituzione. Queste stime indicano che l’incremento annuale dei giorni di degenza ospedaliera dovuti alle complicazioni legate all’AMR, nei 34 Paesi analizzati, avrebbe un impatto enorme, tanto da essere paragonato all’utilizzo dell’intera capacità di posti letto ospedalieri della Spagna per quasi 1 anno nello scenario di eliminazione e per circa 2 mesi in quello di sostituzione. Tale scenario avrebbe degli impatti significativi anche dal punto di vista economico, tanto che se le attuali tendenze di resistenza dovessero persistere, i Paesi dell’OCSE e dell’UE/SEE potrebbero affrontare un onere finanziario annuo di circa 28,9 miliardi di USD (valore corretto per la PPP), per il trattamento delle infezioni da patogeni resistenti, secondo lo scenario di eliminazione. Questo si traduce in una spesa di 25,6 USD PPP per ogni individuo. Nello scenario di sostituzione, la spesa annuale prevista ammonta, invece, a 5,9 miliardi di USD PPP, corrispondente a 5,2 USD PPP pro capite (**Grafico 3.1**).

Grafico 3.1 - Spesa (valori in USD PPP) ospedaliera annua pro capite sostenuta a causa della resistenza antimicrobica - Proiezione al 2050



Nota: i risultati per la Grecia sono presentati nella parte destra del grafico in quanto i dati per lo *Streptococcus Pneumoniae* non sono disponibili. I risultati sono presentati in base alle fonti dei dati di *input*, con dati per i Paesi del gruppo di sinistra che provengono tutti dalla stessa fonte e sono calcolati con una metodologia comparabile. I risultati non sono direttamente comparabili per i Paesi del lato sinistro e destro del grafico a causa delle differenze metodologiche nelle pratiche di raccolta ed estrazione dei dati.

Fonte dei dati: Immagine tratta e riadatta da: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD; 2023. (OECD Health Policy Studies). Anno 2023.

È fondamentale evidenziare che l'impatto economico potrebbe variare considerevolmente tra i diversi Paesi. Ad esempio, le proiezioni dell'OCSE individuano i Paesi caratterizzati dalla spesa pro capite più alta: Italia e Lussemburgo (tra i Paesi UE/SEE) e Svizzera e USA (tra i Paesi non UE/SEE). Un ulteriore dato di rilievo emerge dal confronto tra l'AMR e la pandemia di COVID-19: il costo dell'inazione nei confronti dell'AMR nei prossimi trent'anni potrebbe superare le spese sostenute per la gestione della pandemia di COVID-19 nel 2020. Nei 17 Paesi per i quali i dati sono disponibili, la spesa sanitaria annuale attribuibile all'AMR rappresenterebbe circa il 19% della spesa totale per il trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 nel 2020 (stimata complessivamente in 64 USD PPP pro capite), secondo lo scenario di eliminazione, e il 4% secondo quello di sostituzione. Ciò implica che, ogni 6 anni, il costo associato al trattamento delle infezioni resistenti potrebbe eguagliare quello sostenuto per il COVID-19 nel 2020, nel contesto dello scenario di eliminazione.

Inoltre, si osservano significative differenze tra i Paesi riguardo alle stime sull'utilizzo delle risorse ospedaliere per il trattamento delle infezioni da microrganismi resistenti. Considerando i Paesi UE/SEE, l'Italia risulta essere il Paese che, in entrambi gli scenari, subirà la maggiore pressione sulle sue risorse ospedaliere, come indicato dal tasso annuale di giorni di degenza ogni 100.000 abitanti, fino al 2050. In Italia, infatti, si stima che verranno trascorsi in media circa 4.608 giorni aggiuntivi di degenza ospedaliera ogni 100.000 abitanti all'anno per il trattamento delle complicazioni legate all'AMR fino al 2050, secondo lo scenario di eliminazione. Questo numero scende a quasi 1.040 giorni aggiuntivi per 100.000 abitanti nello scenario di sostituzione, con costi sanitari associati enormi.

I costi sociali e gli effetti macroeconomici dell'antimicrobico resistenza

Oltre ai costi diretti, l'onere economico complessivo dell'AMR comprende anche quelli indiretti. Questi rappresentano le spese correnti e prospettive sostenute dalla società a causa di morbidità, disabilità e decessi prematuri. Tali costi riflettono, principalmente, la perdita di *output* economico dovuta a una contrazione dell'offerta lavorativa effettiva, imputabile sia a una ridotta produttività che alla mortalità dei lavoratori (16). La diminuzione, sia in termini quantitativi che qualitativi della forza lavoro, può determinare una riduzione dei margini di profitto. In risposta a ciò, le imprese potrebbero optare o per una riduzione dell'output produttivo o per strategie di contenimento dei costi salariali, con conseguente potenziale incremento del tasso di disoccupazione (17). Anche nel settore zootecnico, le ripercussioni economiche si manifestano attraverso un incremento della morbidità e della mortalità del bestiame. Queste dinamiche conducono a una diminuzione dell'efficienza produttiva, a una contrazione dell'offerta di prodotti di origine animale sul mercato interno e internazionale e a una conseguente pressione inflazionistica sui prezzi delle principali fonti proteiche, quali carne, pesce, uova e latte (18). Anche sul versante della domanda si potrebbe assistere ad una contrazione di entità variabile, eventualmente causata dalle restrizioni imposte dalle Autorità Locali o dal timore del consumatore che porta alla rinuncia all'acquisto di determinati prodotti (3). Ad esempio, la pubblicità negativa

dei media sulle infezioni negli allevamenti di pollame e sulle pratiche di allevamento in Norvegia ha provocato un calo del 15-20% nelle vendite di carne di pollo nel Paese che si è protratta per una durata di oltre 6 mesi (3). La complessità della sfida posta dall'AMR è accentuata anche dall'attuale contesto di globalizzazione, che accelera la diffusione della resistenza antimicrobica attraverso le dinamiche commerciali e l'intensa mobilità di individui e animali. Un altro esempio da citare riguarda, negli USA, nel 2016, l'identificazione di un ceppo di *Escherichia coli* resistente alla colistina, un antibiotico frequentemente impiegato negli allevamenti suini in Cina, dove si presume sia avvenuta la selezione del batterio resistente (19).

Secondo il report della Banca Mondiale *Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future* (18), i costi annuali potrebbero equipararsi a quelli della crisi finanziaria globale iniziata nel 2008. Nelle proiezioni al 2050, infatti, l'AMR potrebbe avere ripercussioni economiche significative sul PIL globale, accentuando le disuguaglianze tra paesi, con quelli a basso reddito che risentirebbero maggiormente delle contrazioni economiche rispetto ai Paesi a reddito medio ed elevato. Questa tendenza, influenzata da una maggiore prevalenza di malattie infettive e dipendenza dai redditi da lavoro nei Paesi meno abbienti, potrebbe peraltro inficiare il raggiungimento degli obiettivi previsti dall'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile sulla riduzione delle disuguaglianze. La Banca Mondiale ha elaborato simulazioni per due scenari distinti, uno "a basso impatto" dell'AMR e l'altro "a impatto elevato". In uno scenario maggiormente pessimista, il PIL globale potrebbe ridursi del 3,8% entro il 2050, con perdite economiche che raggiungerebbero i 3,4 bilioni di USD annualmente entro il 2030. Queste proiezioni suggeriscono che l'obiettivo di eradicare la povertà entro il 2030 potrebbe diventare sempre più sfidante, con un incremento significativo della povertà, in particolare nei Paesi a basso reddito.

In aggiunta a quanto riportato, uno studio pubblicato dall'Istituto di ricerca *no-profit Research And Development Europe* ha calcolato che in media, su un orizzonte temporale di 40 anni, la perdita del PIL mondiale oscillerebbe tra 53 miliardi di USD e 3 bilioni di USD all'anno. Le principali Regioni colpite dagli effetti dell'AMR sarebbero l'Eurasia, la Regione che comprende i Paesi UE/SEE/OCSE e, in misura minore a causa del suo reddito complessivo relativamente più basso, l'Africa Sub-Sahariana (19).

Infine, il settore zootecnico globale potrebbe subire contrazioni produttive significative, aggravate da potenziali interruzioni del commercio internazionale dovute a focolai di malattie, con i Paesi a basso reddito che risentirebbero maggiormente di tali impatti. Le simulazioni indicano che entro il 2050 il calo della produzione globale di bestiame potrebbe variare tra il 2,6-7,5% con i Paesi a basso reddito che subirebbero la maggiore contrazione, con perdite fino all'11% nello scenario ad alto impatto AMR. Un report pubblicato nel 2013 dal CDC ha quantificato il costo annuale della resistenza antimicrobica negli USA in 55 miliardi di USD, suddivisi tra 20 miliardi di USD per le spese sanitarie e 35 miliardi di USD attribuibili alla perdita di produttività (20, 21).

Il Modello SPHeP-AMR dell'OCSE precedentemente citato per illustrare il burden economico diretto dell'AMR è stato impiegato anche per quantificare l'impatto dell'AMR sulla produttività della forza lavoro (14) in un gruppo di 34 Paesi e con proiezioni fino al 2050, valutato come combinazione di partecipazione (valutata

attraverso il tasso di occupazione) e produttività (misurata attraverso l'assenteismo e il presenteismo). Le variazioni nell'offerta di lavoro e nella produttività della forza lavoro sono tradotte in perdite monetarie, fornendo così un'indicazione dell'impatto dell'AMR sull'economia in senso lato. Nello scenario di eliminazione, si prevede che l'AMR possa provocare una riduzione dell'*output* del mercato del lavoro di circa 734 mila unità *Full-Time Equivalent* (FTE) nella popolazione attiva ogni anno, corrispondente ad una riduzione dello 0,12%. Per *Full-Time Equivalent* si intende l'equivalente a tempo pieno, ossia un'unità di misura che indica la quantità di lavoro svolto (o pianificato) da un lavoratore (o studente) in un modo comparabile tra diversi contesti. L'unità è ottenuta dividendo le ore lavorate medie di un lavoratore (o studente) rispetto al numero di ore lavorate medie di un lavoratore (o studente) a tempo pieno.

Nell'UE/SEE, la perdita media annua dell'*output* del mercato del lavoro si attesta intorno alle 161.000 unità FTE, equivalente a una diminuzione della produttività dello 0,06%. L'entità di questa diminuzione potrebbe apparire contenuta rispetto ad altre minacce per la Salute Pubblica. Tuttavia, le infezioni da patogeni resistenti si sviluppano principalmente negli anziani e nei bambini, che spesso hanno già lasciato oppure non sono ancora entrati nel mercato del lavoro. Circa l'84% della riduzione dell'*output* del mercato del lavoro è dovuto a una diminuzione della partecipazione della forza lavoro (soprattutto causata dal decesso di persone ancora attive nel mondo del lavoro) con la maggior parte della quota residua attribuibile a un aumento dell'assenteismo. La riduzione della produttività della forza lavoro si traduce in perdite finanziarie considerevoli. Il modello dell'OCSE, infatti, stima una perdita economica totale di 36,9 miliardi di USD PPP ogni anno nei 34 Paesi inclusi nell'analisi, corrispondenti a circa 32,7 USD PPP pro capite. Nell'UE/SEE, si stima che l'AMR possa ridurre la produttività della forza lavoro di circa 5,8 miliardi di USD PPP all'anno entro il 2050, corrispondenti a circa 11,8 USD PPP pro capite ogni anno. Italia, Irlanda e Malta rappresentano i Paesi gravati dalle maggiori perdite di produttività pro capite tra i Paesi dell'UE/SEE (si passa da circa 16,5 USD PPP a Malta a 23,8 USD PPP in Italia). Tra i Paesi membri dell'OCSE non appartenenti all'UE/SEE, le perdite più significative si registrano negli USA (61,8 USD PPP pro capite all'anno) e in Turchia (56,9 USD PPP pro capite all'anno) (14).

Conclusioni

La resistenza antimicrobica si manifesta come una sfida economica di portata globale, con effetti che permeano profondamente l'architettura socioeconomica. Oltre ai costi diretti sostenuti dai sistemi sanitari, l'AMR genera oneri economici indiretti significativi, principalmente legati alla perdita di produttività lavorativa. Le proiezioni attuali suggeriscono che, se non affrontata, l'AMR potrebbe determinare una contrazione del PIL globale paragonabile a crisi finanziarie storiche. Tale impatto, che varia tra i diversi Paesi, sottolinea l'urgente necessità di interventi mirati e strategie di mitigazione. Occorre sottolineare che l'AMR potrebbe rappresentare anche una minaccia diretta alla sostenibilità dei sistemi sanitari, non solo in termini economici ma anche di fiducia dei pazienti. L'aumento dei costi associati, mettendo a rischio la stabilità finanziaria di tali sistemi, potrebbe influenzare negativamente la qualità e l'accessibilità delle cure, erodendo la fiducia dei pazienti nei confronti del sistema sanitario e compromettendone la credibilità. In considerazione della gravità e della portata di questa sfida epocale, è imperativo che la comunità scientifica, i decisori politici e gli *stakeholder* rilevanti collaborino sinergicamente, a livello nazionale e internazionale. L'adeguata gestione dell'AMR, infatti, trascende la mera necessità operativa, rappresentando un imperativo etico e una prerogativa fondamentale per assicurare un futuro resiliente e sostenibile dal punto di vista sanitario, sociale ed economico alle generazioni presenti e future.

Messaggi chiave

- 1.** I costi relativi alle infezioni causate da batteri resistenti possono essere fino a 40.000 USD più elevati rispetto ai costi associati alla gestione di infezioni causate da batteri suscettibili.
- 2.** Le proiezioni al 2050 indicano che l'AMR potrebbe causare una riduzione del 3,8% del PIL globale, con perdite economiche che sfiorano i 3,4 bilioni di USD all'anno entro il 2030, accentuando le disuguaglianze tra Paesi a diversi livelli di reddito e ostacolando il raggiungimento degli obiettivi dell'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile.
- 3.** Ulteriori analisi stimano una perdita del PIL mondiale fino a 3 bilioni di USD all'anno su un orizzonte di 40 anni, evidenziando l'impatto maggiore in Eurasia, nei Paesi dell'UE/SEE/OCSE e, in misura minore, in Africa Sub-Sahariana. Secondo le proiezioni dell'OCSE, a causa dell'AMR l'Italia sarà uno dei Paesi dell'UE/SEE caratterizzati dalla spesa sanitaria pro capite più alta, pari fino a 40 USD PPP.
- 4.** Considerando i Paesi UE/SEE, l'Italia risulta essere quello che, in entrambi gli scenari modellistici adottati dall'OCSE, subirà la maggiore pressione sulle sue risorse ospedaliere, con in media circa 4.608 giorni aggiuntivi di degenza ospedaliera ogni 100.000 abitanti all'anno per il trattamento delle complicazioni legate all'AMR fino al 2050, secondo lo scenario di eliminazione. Questo numero scende a quasi 1.040 giorni aggiuntivi per 100.000

abitanti nello scenario di sostituzione. A causa dell'AMR, l'Italia sarà anche il Paese caratterizzato dalle maggiori perdite di produttività pro capite tra i Paesi dell'UE/SEE (-23,8 USD PPP).

1. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Jan 15;42 Suppl 2: S82-89.
2. Kaier K, Frank U. Measuring the externality of antibacterial use from promoting antimicrobial resistance. *Pharmaco Economics*. 2010; 28 (12): 1.123-8.
3. European Observatory on Health Systems and Policies. Challenges to tackling antimicrobial resistance: economic and policy responses. 2019 Sep. Disponibile sul sito: <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/m/challenges-to-tackling-antimicrobial-resistance-economic-and-policy-responses>.
4. Coast J, Smith RD, Millar MR. Superbugs: should antimicrobial resistance be included as a cost in economic evaluation? *Health Econ*. 1996; 5 (3): 217-26.
5. Teillant A, Gandra S, Barter D, Morgan DJ, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Dec; 15 (12): 1.429-37.
6. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, Little P, Tarrant C, Hickman M, et al. The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2023 May 8; 18 (5): e0285170.
7. Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Aug; 6 (4): 523-39.
8. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ*. 2013 Mar 11; 346: f1493.
9. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013 Mar;11 (3): 321-31.
10. Shrestha P, Cooper BS, Coast J, Oppong R, Do Thi Thuy N, Phodha T, et al. Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7: 98.
11. Wozniak TM, Dyda A, Merlo G, Hall L. Disease burden, associated mortality and economic impact of antimicrobial resistant infections in Australia. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022 Oct; 27: 100521.
12. Serra-Burriel M, Keys M, Campillo-Artero C, Agodi A, Barchitta M, Gikas A, Palos C, López-Casasnovas G. Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jan 10; 15 (1): e0227139.
13. Serra-Burriel, M., Campillo-Artero, C., Agodi, A., Barchitta, M., & López-Casasnovas, G. (2022). Association between antibiotic resistance in intensive care unit (ICU)-acquired infections and excess resource utilization: Evidence from Spain, Italy, and Portugal. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 43 (10), 1.360-1.367.
14. OECD. Health and economic burden of antimicrobial resistance. 2023. Disponibile sul sito: www.oecd-ilibrary.org/content/component/f7c3c566-en.
15. European Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health*. 2022 Nov; 7 (11): e897-913.
16. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7: 58.
17. Smith RD, Yago M, Millar M, Coast J. Assessing the macroeconomic impact of a healthcare problem: the application of computable general equilibrium analysis to antimicrobial resistance. *J Health Econ*. 2005 Nov; 24 (6): 1.055-75.
18. Jonas, Olga B., Irwin, Alec, Berthe, Franck Cesar Jean, Le Gall, Francois G., Marquez, Patricio V. Drug-resistant infections: a threat to our economic future (Vol. 2): final report. Washington (DC): World Bank Group; 2017 Mar [cited 2023 Oct 13]. (HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative). Disponibile sul sito: <https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail/323311493396993758/final-report>.
19. Taylor J, Hafner M, Yerushalmi E, Smith R, Bellasio J, Vardavas R, et al. Estimating the economic costs of antimicrobial resistance: Model and Results. RAND Corporation; 2014 Dec [cited 2023 Oct 17]. Disponibile al sito: https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR911.html.
20. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 3.903-10.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013 [cited 2023 Oct 17]. (Stephen B. Thacker CDC Library collection). Disponibile sul sito: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/20705>.

Il contesto normativo e le raccomandazioni a livello europeo

La lotta all'AMR è una sfida complessa e globale che, pertanto, richiede un impegno coordinato e orientato da parte di tutti i Paesi del mondo. Fattori sanitari, economici, sociali e culturali sono al tempo stesso causa e risultato delle azioni implementate volte a contrastare l'AMR. È necessario, dunque, inquadrare tale fenomeno e le relative azioni programmatiche e organizzative in un contesto normativo definito nonché attraverso l'attuazione di Piani Nazionali specifici. In questo contesto, l'UE ha assunto la *leadership* mondiale nella lotta all'AMR, divenendo un esempio virtuoso di produzione di raccomandazioni, documenti tecnici e piani operativi che possano guidare i Paesi membri. Nonostante la strada sia lunga e attualmente solo pochi Paesi hanno attuato a pieno le indicazioni, l'attenzione e l'impegno profuso finora sono significativi.

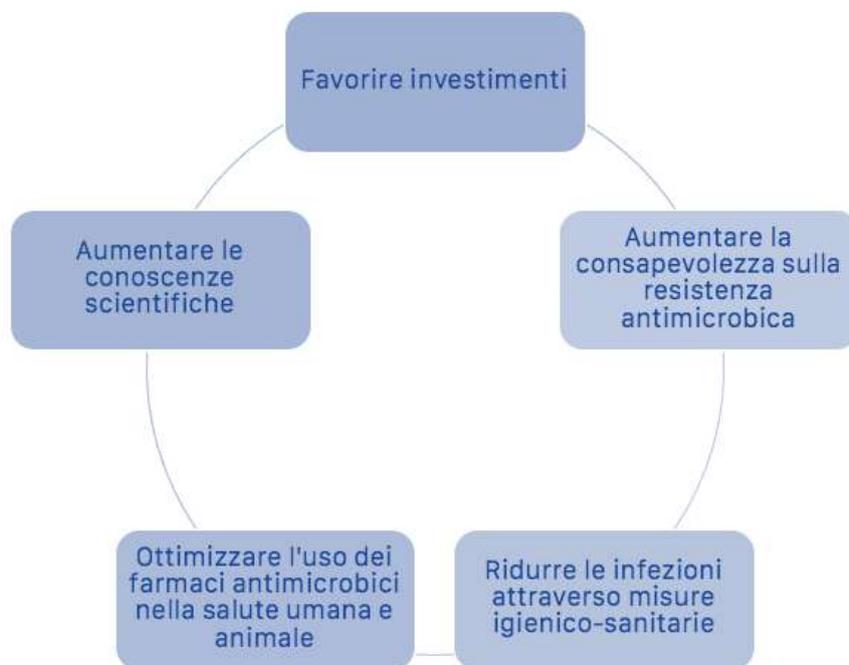
Il presente Capitolo offre una panoramica delle raccomandazioni e del Piano d'Azione promosso dall'UE. Si analizza, inoltre, lo stato di implementazione dei diversi Piani Nazionali di contrasto all'AMR, oltre a fornire alcuni spunti relativi alla normativa sulla gestione degli antimicrobici nel contesto animale nell'UE.

L'impegno dell'Unione Europea nella lotta all'antimicrobico resistenza e la cooperazione nel contesto One Health

Nel 2015, l'OMS ha introdotto il *Global Action Plan on antimicrobial resistance* (GAP-AMR) (1) con l'obiettivo di affrontare la crescente minaccia dell'AMR incentivando i Paesi a sviluppare i Piani Nazionali (*National Action Plan on Antimicrobial Resistance-NAP-AMR*) che devono aderire a cinque obiettivi principali: 1. aumentare la consapevolezza sulla resistenza antimicrobica; 2. ridurre le infezioni attraverso misure igienico-sanitarie; 3. ottimizzare l'uso dei farmaci antimicrobici nella salute umana e animale; 4. aumentare le conoscenze scientifiche seguendo un approccio *evidence-based*; 5. sviluppare modelli economici che favoriscano un aumento degli investimenti in nuovi medicinali, strumenti diagnostici, vaccini e altri interventi (**Figura 4.1**). In seguito al lancio del GAP-AMR, gli Stati membri dell'UE hanno adottato, nel 2017, il Piano d'azione Europeo *One Health (A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance)* (2) per contrastare l'AMR e collocare l'UE in una posizione di *leadership* nella lotta contro tale fenomeno. Successivamente, sono stati proposti diversi documenti e raccomandazioni, tra cui il Regolamento (UE) 2022/2370 del Parlamento Europeo e del Consiglio (3) che stabilisce che entro il 27 dicembre 2023, e successivamente ogni 3 anni, gli Stati membri devono presentare alla Commissione europea una relazione aggiornata riguardante la pianificazione e

l'attuazione delle misure di prevenzione, preparazione e risposta, sia a livello nazionale che a livello interregionale e transfrontaliero, in risposta a sfide come l'AMR. L'impegno dell'UE è ribadito dalla recente proposta di raccomandazione adottata dalla Commissione (aprile 2023) volta a massimizzare le sinergie e conseguire una risposta forte ed efficace nella lotta all'AMR (4). Tale raccomandazione, infatti, ribadisce la necessità di rafforzare i piani d'azione nazionali, la sorveglianza, il monitoraggio e il consumo di antimicrobici. Inoltre, si ribadisce l'importanza di potenziare la prevenzione e il controllo delle infezioni, così come la *stewardship* antimicrobica. Un ulteriore richiamo è relativo alle campagne informative, l'educazione e la formazione, sia dei professionisti che dei cittadini. Infine, la raccomandazione rimarca il bisogno di promuovere la ricerca e lo sviluppo attraverso incentivi per l'innovazione.

Figura 4.1 - I cinque obiettivi strategici promossi dal Piano d'Azione Globale dell'OMS



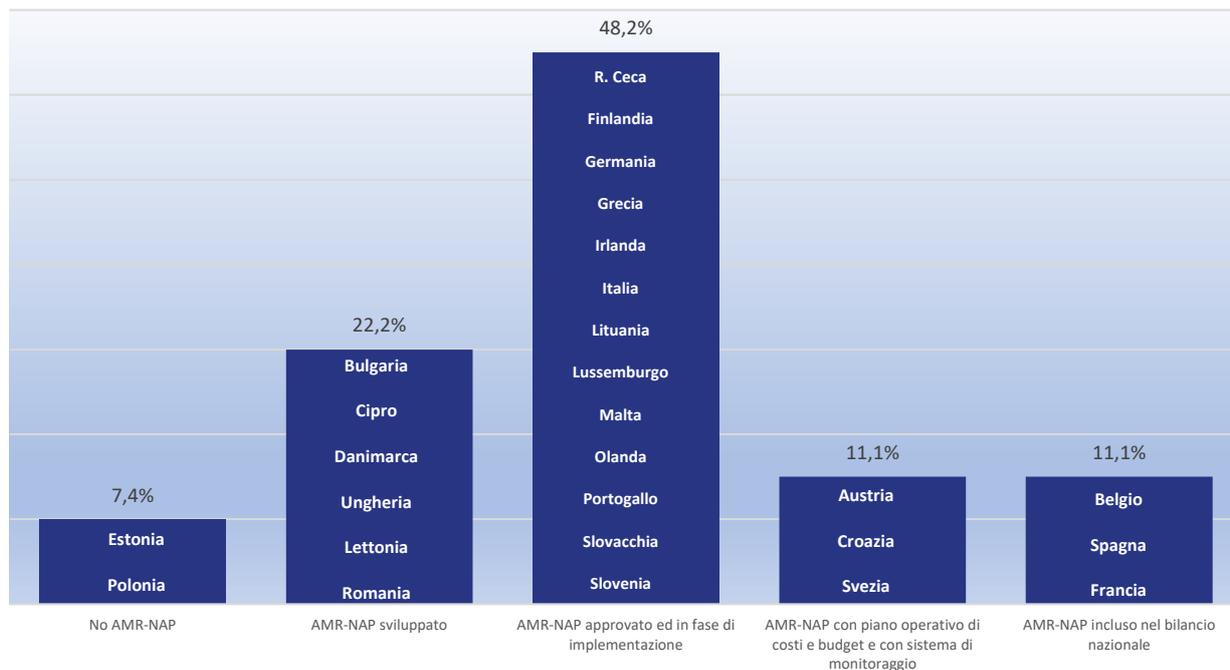
Fonte dei dati: Immagine elaborata degli Autori. Anno 2023.

Piani d'azione nazionali dei Paesi membri dell'Unione Europea

Nonostante il mandato UE, emergono differenze significative tra i Paesi membri nel processo di sviluppo e attuazione degli NAP-AMR (**Grafico 4.1**), che prevalentemente si trovano in una fase di implementazione (5). Infatti, è possibile osservare che solo Estonia e Polonia non hanno ancora sviluppato un NAP-AMR, evidenza probabilmente legata a sfide specifiche o priorità diverse in ambito sanitario degli ultimi anni (come, ad esempio, la pandemia COVID-19), nonché la possibile scarsità di risorse economiche necessarie per l'attuazione. Alcuni Paesi, invece, hanno sviluppato un NAP-AMR, che tuttavia è in fase di elaborazione oppure

non è ancora stato approvato, indicando che ci sono ulteriori passi da compiere prima dell'attuazione completa. La maggioranza dei Paesi, pari al 48,1%, tra cui è compresa anche l'Italia, ha completato lo sviluppo del piano, ma non ha ancora raggiunto la fase più avanzata di attuazione, come avviene soltanto in Belgio, Francia e Spagna, che hanno raggiunto la fase più avanzata, integrando le disposizioni finanziarie nei bilanci nazionali (6).

Grafico 4.1 - Livelli di implementazione degli AMR-NAP dei Paesi membri dell'UE



Fonte dei dati: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD; 2023. (OECD Health Policy Studies). Anno 2023.

Come anticipato, è cruciale sottolineare che molti Paesi hanno subito interruzioni nelle iniziative contro l'AMR a causa della pandemia COVID-19, a partire dalla necessità di ritardare l'approvazione, revisione o aggiornamento dei propri NAP-AMR (5, 7, 8). Le prove che emergono suggeriscono che la ridefinizione delle priorità delle risorse per affrontare la pandemia ha avuto un impatto negativo sull'attuazione dell'Agenda riguardante l'AMR. Secondo le analisi, infatti, numerosi Paesi, tra cui anche l'Italia, hanno segnalato interruzioni delle attività e dei programmi inerenti all'AMR. Le attività volte a migliorare la consapevolezza e la comprensione dei cittadini attraverso programmi formativi sono state ridotte o interrotte durante la pandemia in quasi tutti i Paesi. Allo stesso modo, alcuni Paesi come Italia, Francia e Spagna, hanno segnalato riduzioni delle attività di *stewardship* antimicrobica. Altre riduzioni o interruzioni si sono verificate in merito alle attività di sorveglianza, nelle campagne di vaccinazione, nel monitoraggio e promozione delle LG sull'igiene delle mani da parte degli operatori sanitari e sull'igiene ambientale nelle strutture sanitarie. Tuttavia, alcuni Paesi hanno adottato strategie per limitare l'impatto della pandemia COVID-19 sull'attuazione dei loro NAP-AMR. In Belgio, ad esempio, agli ospedali sono state fornite risorse finanziarie aggiuntive per sostenere i programmi di

gestione antimicrobica in corso e gli interventi di prevenzione e controllo delle infezioni (8). Inoltre, in Portogallo, i *team* regionali contro l'AMR sono stati in grado di mantenere stretti contatti con gli ospedali locali per evitare le interruzioni delle misure già esistenti (5, 8). Un monitoraggio e una valutazione rigorosa dell'attuazione dei NAP-AMR sono fondamentali in quanto assicurano che tali piani siano adattati in base alle lezioni apprese sul campo (9, 10). Tale processo aiuta a identificare e colmare le lacune presenti nelle LG esistenti, nonché a integrare nuove direttive che tengano conto delle continue evoluzioni delle esigenze di finanziamento e delle modalità di erogazione dell'assistenza sanitaria. In seguito alla formulazione dei NAP-AMR, i Paesi possono adottare diverse strategie per monitorarne l'attuazione e l'efficacia. Ad esempio, la Germania ha pubblicato regolarmente rapporti provvisori che descrivono i progressi nazionali e subnazionali verso gli obiettivi indicati nel proprio NAP-AMR. Allo stesso modo, la Francia fornisce aggiornamenti annuali sui progressi riguardanti le priorità strategiche. Anche l'Italia ha previsto, nel PNCAR 2022-2025 attività di monitoraggio specifiche con cadenze definite (11). Tuttavia, la mancanza di standardizzazione tra i Paesi rende complesso il confronto delle prestazioni tra le nazioni a livello internazionale.

Differenze e similitudini tra i National Action Plan on Antimicrobial Resistance nell'Unione Europea

Ciascun NAP-AMR sottolinea l'importanza dell'ottimizzazione dell'uso degli antibiotici, ma la priorità attribuita a vari interventi contro l'AMR varia significativamente tra i piani nazionali. Paesi come Danimarca e Francia sono più inclini a sottolineare l'importanza di aumentare la consapevolezza pubblica sull'AMR. Germania e Slovacchia, invece, spesso integrano la resistenza antimicrobica nell'istruzione e nella formazione professionale. Il monitoraggio del consumo di antimicrobici è un tema più rilevante nei piani di Danimarca, Francia e Norvegia rispetto ad altri Paesi. Inoltre, la promozione dell'uso dei vaccini è maggiormente evidenziata nella pianificazione norvegese. Allo stesso modo, il rafforzamento della biosicurezza e della sicurezza alimentare è più frequentemente discusso in Finlandia e Francia. Infine, alcune politiche sono focalizzate su bersagli microbici specifici, riconosciuti per la loro tendenza alla resistenza e la gravità delle infezioni associate. Un esempio è la MRSA che, data la sua elevata incidenza sia in ambito ospedaliero che comunitario, ha generato l'elaborazione di LG mirate in Francia, Germania, Belgio e Italia.

I Paesi dell'UE pongono spesso l'accento sugli sforzi per migliorare i programmi di *stewardship* antimicrobica al fine di promuovere un uso prudente degli antibiotici. Tuttavia, i Paesi possono adottare approcci diversi in base alle specifiche esigenze e priorità nazionali. Ad esempio, la Danimarca si concentra su misure nazionali e locali mirate a ridurre il consumo totale di antibiotici, con particolare attenzione a infezioni specifiche, come quelle respiratorie nei bambini. Inoltre, incoraggia pratiche di prescrizione ritardate e utilizza strumenti elettronici per il monitoraggio e il confronto delle prescrizioni. Al contrario, la Svezia promuove un uso responsabile degli antibiotici senza necessariamente diminuire il consumo totale, rafforzando il monitoraggio delle prescrizioni, l'accesso agli antibiotici, la qualità delle diagnosi e la gestione delle infezioni. Inoltre, sostiene

la produzione responsabile e il corretto smaltimento degli antibiotici, affrontando in modo sostanziale anche la questione dell'uso veterinario degli antibiotici.

Queste differenze rivelano l'approccio variegato dei Paesi membri dell'UE nella gestione dell'AMR attraverso i loro Piani. Tuttavia, una maggiore enfasi su un intervento non implica una trascuratezza di altre misure, ma può riflettere le sfide e le priorità specifiche di ciascun Paese al momento dell'elaborazione delle politiche specifiche. Inoltre, le differenze possono essere influenzate da considerazioni sulle future implementazioni e dagli accordi di *governance* del sistema sanitario. Ad esempio, alcune nazioni potrebbero scegliere di enfatizzare le strategie future, mentre altre potrebbero basarsi su una lunga storia di cooperazione tra diversi attori nel campo della salute umana e animale. In definitiva, pur esistendo variazioni significative nelle strategie adottate nei NAP-AMR all'interno dell'UE, è evidente un impegno comune nella gestione dell'AMR. Tali disparità costituiscono un'occasione per gli Stati membri dell'UE di condividere le migliori pratiche e trarre insegnamenti dagli approcci di successo di altre nazioni, allo scopo di affrontare questa sfida globale in modo efficace.

Gestione degli antimicrobici nel contesto animale

Nel contesto normativo relativo all'accesso e all'uso di antimicrobici veterinari il panorama è in continua evoluzione. All'inizio del 2022, è diventato operativo il regolamento UE 2019/6 (12), il quale ha introdotto misure restrittive per limitare l'uso di medicinali antimicrobici a scopi profilattici, con alcune eccezioni, e ha imposto restrizioni più rigorose sull'uso metafilattico (per approfondire si rimanda al Capitolo relativo all'AMR nel settore zootecnico) (13). In particolare, il nuovo quadro normativo mira a ridurre l'uso non necessario di antimicrobici, contribuendo così a limitare lo sviluppo dell'AMR. Un aspetto rilevante di questa normativa è l'impatto sul commercio internazionale; infatti, gli operatori di Paesi terzi che esportano animali e relativi prodotti nell'UE sono tenuti a rispettare le restrizioni sull'uso di antimicrobici ai fini del miglioramento della crescita e per il trattamento di alcune infezioni che possono influire sulla salute umana. Tale normativa è in controtendenza rispetto a molte aree a basso e medio reddito, dove l'accesso agli antimicrobici veterinari rimane in gran parte incontrollato a causa di lacune normative e difficoltà nell'applicazione delle regolamentazioni esistenti, nonostante si intravedano segnali di azione volti ad indirizzare tali problemi anche in questi Paesi (14).

Dunque, l'UE sta assumendo un ruolo di *leadership* anche nella promozione della gestione responsabile degli antimicrobici nell'ambito veterinario, con un'enfasi particolare sulla riduzione dell'uso inappropriato e sulla creazione di *standard* comuni per garantire la sicurezza dei mangimi medicati destinati agli animali domestici. Mentre in alcuni Paesi sono stati compiuti progressi significativi nella creazione di sistemi di sorveglianza dedicati al monitoraggio della resistenza antimicrobica negli animali, tra cui spiccano Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Norvegia e Svezia (15), è fondamentale sottolineare che le reti di

sorveglianza attualmente in uso mantengono un elevato grado di frammentazione. Infatti, i diversi Paesi adottano un approccio variegato, monitorando specie animali differenti, utilizzando antimicrobici di varia natura e rivolgendo l'attenzione a specifiche specie batteriche. Di conseguenza, la possibilità di comparare dati tra nazioni risulta spesso vincolata dalla presenza di differenze metodologiche sostanziali presenti nei rispettivi processi di raccolta dati. Questo panorama sottolinea la necessità di un maggiore coordinamento internazionale e di standardizzazione per migliorare l'efficacia della sorveglianza e affrontare in modo più incisivo il problema della resistenza antimicrobica negli animali. In questo contesto, l'UE è al lavoro per la creazione di una rete europea (sull'esempio di EARS-Net per la sorveglianza nell'uomo) al fine di monitorare il fenomeno dell'AMR in ambito veterinario, supportare le decisioni politiche, monitorare gli interventi e valutare le autorizzazioni all'immissione in commercio di antimicrobici (15).

Conclusioni

Il contrasto all'AMR richiede raccomandazioni e linee di indirizzo che possano guidare le azioni coordinate dei Paesi, seguendo un approccio *One Health* che includa tutti gli attori coinvolti. L'UE, basandosi sulle indicazioni dell'OMS e sulla consultazione degli Enti tecnici europei, ha assunto un ruolo di *leadership* nell'organizzazione e programmazione delle attività di contrasto all'AMR, producendo regolamenti, raccomandazioni e piani operativi. Il Regolamento (UE) 2022/2370 del Parlamento Europeo e del Consiglio, così come la recente Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio *One Health* sono esempi concreti che riflettono la volontà dell'UE di impegnarsi attivamente e guidare le azioni dei Paesi membri. Lo sforzo di definire obiettivi concreti e misurabili rappresenta il caposaldo per conseguire, entro un determinato periodo di tempo, gli obiettivi relativi alla prevenzione e alla riduzione dell'AMR e per monitorare i progressi compiuti. In questo contesto, i Piani Nazionali, nati sulla base delle indicazioni dell'*European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance* sono strumenti fondamentali, la cui attuazione concreta richiede però un grande sforzo organizzativo ed economico. È auspicabile che tutti i Paesi recuperino il tempo perduto a causa della pandemia e si impegnino attivamente all'implementazione di tali Piani, che rappresentano il primo passo verso un'organizzazione coordinata ed efficace per il contrasto all'AMR. Infine, un ulteriore segnale relativo all'impegno profuso in Europa è testimoniato dal recente incontro (26 ottobre 2023) che ha coinvolto, durante la 73^a sessione del Comitato Regionale per l'Europa dell'OMS, i ministri della salute e i delegati dei 53 Stati membri dell'OMS Europa in cui è stata approvata la nuova *roadmap* che aiuta a identificare, dare priorità e implementare interventi ad alto impatto per contrastare l'AMR.

Messaggi chiave

- 1.** L'UE ha assunto un ruolo di *leadership* nel contrasto all'AMR, rappresentando un esempio virtuoso a livello globale sia in campo umano che veterinario.
- 2.** I Piani Nazionali di contrasto all'AMR sono strumenti fondamentali, la cui piena attuazione, tuttavia, rimane limitata in molti Paesi dell'UE.
- 3.** La gestione degli antimicrobici nel contesto animale richiede una forte azione a livello globale, sfruttando gli esempi virtuosi di Paesi che hanno adottato politiche di contrasto rispetto all'uso inappropriato di questi farmaci nel settore zootecnico.

Riferimenti bibliografici

1. Organizzazione Mondiale della Sanità. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: <https://iris.who.int/handle/10665/193736>.
2. Commissione Europea. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 2017 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf.
3. Il Parlamento Europeo il Consiglio dell'Unione Europea. Regolamento (UE) 2022/2370 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'Unione Europea del 23 novembre 2022. 2022 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32022R2370>.
4. Il Consiglio dell'Unione Europea. Raccomandazione del Consiglio sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio "One Health". 2023 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622(01)).
5. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD; 2023. (OECD Health Policy Studies). Disponibile sul sito: www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/embracing-a-one-health-framework-to-fight-antimicrobial-resistance_ce44c755-en.
6. Organizzazione Mondiale della Sanità, Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura, World Organisation for Animal Health. Global Database for Tracking Antimicrobial Resistance (AMR) Country Self- Assessment Survey (TrACSS). 2023 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: <https://amrcountryprogress.org/#/map-view>.
7. Lampi E, Carelli D, Pierre J, Rönnerstrand B. Two pandemics: the COVID-19 pandemic's impact on future AMR collaboration in Europe. *Humanit Soc Sci Commun*. 2023 Dec 1; 10 (1).
8. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Ready for the Next Crisis? Investing in Health System Resilience. 2023.
9. Willemsen A, Reid S, Assefa Y. A review of national action plans on antimicrobial resistance: strengths and weaknesses. Vol. 11, *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. BioMed Central Ltd; 2022.
10. Commissione Europea. Overview report Member States' One Health National Action Plans against Antimicrobial Resistance. 2022 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-11/amr_onehealth_naps_rep_en.pdf.
11. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. 2022.
12. European Medicine Agency (EMA). Veterinary regulatory. [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/veterinary-medicinal-products-regulation.
13. Il Parlamento Europeo e il Consiglio Europeo. Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. 2018.
14. European Observatory on Health Systems and Policies. Challenges to tackling antimicrobial resistance: economic and policy responses. 2019 Sep. Disponibile sul sito: <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/m/challenges-to-tackling-antimicrobial-resistance-economic-and-policy-responses>.
15. Mader R, Damborg P, Amat JP, Bengtsson B, Bourély C, Broens EM, et al. Building the European Antimicrobial Resistance Surveillance network in veterinary medicine (EARS-Vet). Vol. 26, *Eurosurveillance*. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2021.

Il contesto normativo e le raccomandazioni a livello italiano

Le strategie necessarie ad affrontare l'AMR coinvolgono in modo trasversale numerosi attori quali Enti pubblici e Istituzioni, accademia, aziende e cittadini, appartenenti a settori diversi e il cui impatto sanitario, economico e sociale si ripercuote sulla società in generale. In questo contesto, un inquadramento normativo chiaro, aggiornato ed esaustivo risulta fondamentale al fine di istituire e garantire la *governance* del sistema, oltre che definire in modo capillare ruoli e responsabilità, nonché attività e strumenti che devono essere introdotti. In Italia, a seguito della riforma del Titolo V della Costituzione del 2001 il Livello Centrale (lo Stato) svolge un ruolo di programmazione, definizione dei LEA e allocazione delle risorse, mentre le Regioni hanno la responsabilità diretta nonché la competenza esclusiva nella regolamentazione e organizzazione di servizi, al fine di raggiungere gli obiettivi di salute del Paese. Ne consegue che lo Stato definisce le "linee di indirizzo" e le Regioni determinano le modalità di attuazione. In questo contesto, ogni Regione può decidere la strategia ritenuta migliore, a patto di rispettare il mandato governativo.

Il Capitolo, dunque, presenta le norme e i principali documenti programmatori a livello statale inerenti al controllo delle infezioni e al contrasto all'AMR in ambito umano e animale, con alcuni esempi attuativi, ma non esaustivi, a livello regionale.

Evoluzione della normativa per il contrasto all'antimicrobico resistenza

In Italia le prime circolari volte a definire i requisiti di base dei programmi di controllo delle infezioni risalgono agli anni Ottanta. In particolare, la Circolare ministeriale n. 52/1985 "*Lotta alle infezioni ospedaliere*" (1) raccomanda l'avvio di un programma di controllo delle infezioni in ciascun presidio ospedaliero attraverso la costituzione di un Comitato multidisciplinare dedicato composto da medici, infermieri e altri professionisti sanitari ma anche, ad esempio, rappresentanti dell'ufficio tecnico, dei servizi di ristorazione, di pulizia e di sterilizzazione. Tale organismo ha il compito di sviluppare una strategia che miri a individuare misure di carattere generale (interventi volti a prevenire e controllare la trasmissione di microorganismi da un paziente all'altro, quali, ad esempio, pulizia/disinfezione, igiene delle mani e precauzioni *standard*) e misure specifiche per i pazienti esposti alle principali procedure invasive (prevenzione infezioni correlate a cateterismo urinario, cateterismo intravascolare, prevenzione delle infezioni del sito chirurgico e prevenzione delle polmoniti correlate alla ventilazione meccanica). La Circolare ministeriale n. 8/1988 "*Lotta alle infezioni ospedaliere: la*

sorveglianza' (2) fornisce, invece, le LG e le disposizioni per promuovere l'igiene e la sicurezza nei pazienti all'interno delle strutture sanitarie. La circolare stabilisce le norme per la sorveglianza delle ICA, identifica i criteri standardizzati per la definizione e la diagnosi dei diversi siti di infezione e definisce le procedure per la gestione delle emergenze in ambito sanitario. L'obiettivo principale della circolare è migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria, riducendo al minimo il rischio di infezioni contratte all'interno degli ospedali e delle strutture sanitarie.

Il tema specifico dell'antibiotico resistenza ha iniziato a essere affrontato in maniera operativa a livello centrale nel 2013 (nonostante il sistema di sorveglianza AR-ISS fosse attivo dal 2001), quando venne attivata la sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CRE) (3), aggiornata successivamente nel 2019 (4). La circolare del 2019 fornisce la definizione di caso, le indicazioni sul controllo della trasmissione in ambiente ospedaliero e definisce il nuovo sistema di sorveglianza per CRE. Il sistema aggiornato consiste nella segnalazione, da parte dei laboratori sul territorio o dalle Regioni in maniera centralizzata, di eventuali batteriemie da CRE, che avviene sulla piattaforma dedicata dell'ISS. Il nuovo sistema digitalizzato favorisce, chiaramente, il flusso di dati e informazioni, al fine di rendere più tempestiva l'analisi dei dati.

Contestualmente al lancio del sistema di sorveglianza del 2013, è stata invece posta attenzione sull'AMR nei Piani Nazionali della Prevenzione (PNP) - 2014-2018 e 2020-2025 - (5). I PNP sono strumenti strategici e programmatici per promuovere e gestire le attività di prevenzione delle malattie e la promozione della salute a livello nazionale. Nel PNP 2014-2018, tra le problematiche di salute pubblica considerate, come prevenzione di malattie croniche, promozione di comportamenti salutari e gestione delle risorse sanitarie, figura anche l'antimicrobico resistenza nel contesto del macro-obiettivo "Ridurre la frequenza di infezioni/malattie infettive prioritarie". Le attività proposte nel PNP 2014-2018 in ambito di AMR sono piuttosto esigue, tanto che il Piano pone solamente 4 obiettivi principali (molto generici) e definisce 4 indicatori collegati (**Tabella 5.1**).

Ulteriore evoluzione si ha con il Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 (6) che si pone a cavallo dei due Piani Nazionali di Contrasto all'Antibiotico Resistenza (PNCAR) 2017-2020 e 2022-2025 e rappresenta un'evoluzione del precedente PNP. Il PNP 2020-2025 colloca il problema dell'AMR tra gli obiettivi fondamentali del prossimo quinquennio, e riprende i quattro obiettivi strategici del precedente PNP (**Tabella 5.2**), aggiungendo l'approccio *One Health*, che combina sia la salute umana che animale, l'introduzione del concetto di *Antimicrobial Stewardship* e il miglioramento dei protocolli di sorveglianza degli enterobatteri.

È interessante notare che dopo 6 anni quattro dei sei obiettivi sono identici al 2014 a testimonianza di una scarsa attività e attenzione posta nei confronti dell'AMR. Inoltre, anche in questo caso tanto gli obiettivi quanto le linee strategiche risultano poco specifiche e alquanto generiche.

Tabella 5.1 - Obiettivi e indicatori del PNP 2014-2018

Obiettivo	Indicatore
Migliorare la qualità della sorveglianza delle infezioni invasive da Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE)	Proporzione di Aziende Sanitarie in cui è stata attivata la sorveglianza delle CPE
Monitorare il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero e territoriale	Restituzione annuale delle informazioni relative al consumo di antibiotici alle Aziende Sanitarie
Promuovere la consapevolezza da parte della comunità nell'uso degli antibiotici	Esistenza di un programma regionale di comunicazione basato sull'evidenza per aumentare la consapevolezza nell'uso di antibiotici
Definire un programma di sorveglianza e controllo delle infezioni correlate all'assistenza	Disponibilità di informazioni sull'andamento delle infezioni correlate all'assistenza in tutte le Aziende Sanitarie

Fonte dei dati: Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018. Anno 2023.

Tabella 5.2 - Obiettivi e linee strategiche PNP 2020-2025

Obiettivo	Linee strategiche
Migliorare la qualità della sorveglianza delle infezioni invasive da Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) e resistenti ai carbapenemi (CRE)	x. Attivazione in tutte le Regioni di un sistema regionale di sorveglianza dell'antibiotico resistenza in ambito umano, basato sui dati di laboratorio, che coinvolga tutti i laboratori degli ospedali pubblici e privati secondo le indicazioni nazionali y. Monitoraggio del consumo di antibiotici in ambito umano e veterinario z. Assicurare che la sorveglianza nazionale delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi abbia una copertura elevata
Monitorare il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero e territoriale e in campo umano e veterinario (approccio One Health)	aa. Interventi per promuovere l'uso appropriato di antibiotici in ambito veterinario bb. Interventi per promuovere l'uso appropriato di antibiotici in ambito umano
Promuovere la consapevolezza da parte della comunità nell'uso degli antibiotici	cc. Esistenza di un sistema regionale di monitoraggio dell'uso dei prodotti idroalcolici dd. Interventi per ridurre la trasmissione in ambito assistenziale
Definire un programma di sorveglianza e controllo delle infezioni correlate all'assistenza	ee. Promuovere la consapevolezza da parte della comunità nell'uso degli antibiotici ff. Formazione sull'uso appropriato di antibiotici e la prevenzione delle ICA
Sviluppare programmi di <i>Antimicrobial Stewardship</i>	

Nota: in neretto sono riportate le modifiche e le aggiunte relative agli obiettivi rispetto al PNP 2014-2018.

Fonte dei dati: Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. 2020.

Il PNP 2020-2025, inoltre, tra gli obiettivi fondamentali pone l'accento sulla intersettorialità. In particolare, sottolinea la necessità di creare tavoli tecnici tra Governo centrale, Ministeri, e Regioni, come ripreso anche dal PNCAR 2022-2025 (7), il quale svilupperà ulteriormente questo concetto, sottolineando la centralità delle regioni e ponendoli come attori fondamentali per il contrasto dell'AMR. Infine, gli indicatori individuati dal PNP, sono relativi alla proporzione delle Regioni che hanno raggiunto gli obiettivi di riduzione del consumo di antibiotici previsti dal PNCAR entro il 2025 e la proporzione delle Regioni che hanno raggiunto gli obiettivi di riduzione delle ICA previsti dal PNCAR entro il 2025.

Piano Nazionale Contrasto Antibiotico Resistenza 2017-2020 e 2022-2025

Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico Resistenza 2017-2020

Il primo Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) è stato pubblicato nel 2017 (8), con un iniziale durata di tre anni e poi prolungato fino a dicembre 2021. Lo scopo principale del Piano era affrontare in modo strutturato il problema della resistenza agli antibiotici attraverso un coordinamento sia a livello nazionale che regionale. Per la stesura e l'ideazione dei PNCAR, la Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute, tramite Decreto Direttoriale del 28 novembre 2018, aveva formalmente istituito il Gruppo di Lavoro per il Coordinamento della Strategia Nazionale di Contrasto all'Antibiotico Resistenza. Tale Gruppo coinvolgeva diverse entità, tra cui le direzioni generali responsabili della salute umana, animale e ambientale, i Ministeri dell'Ambiente, delle Politiche Agricole e Forestali, e dell'Economia e delle Finanze, oltre a società scientifiche di interesse, AIFA e l'ISS. All'interno del Piano, vengono delineate sia le norme che gli obiettivi generali volti a combattere la resistenza agli antibiotici, oltre che un'ampia gamma di strategie e misure altrettanto cruciali.

Il Piano indicava le azioni principali da realizzare a livello nazionale e regionale/locale per promuovere un efficace contrasto del fenomeno dell'AMR nei seguenti ambiti: 1. sorveglianza, prevenzione e controllo delle infezioni da microrganismi resistenti e dell'AMR; 2. uso appropriato e sorveglianza del consumo degli antimicrobici; 3. potenziamento dei servizi diagnostici di microbiologia; 4. formazione degli operatori sanitari; 5. informazione/educazione della popolazione; 6. ricerca e sviluppo.

Una delle componenti essenziali individuata era rappresentata dal ruolo del sistema AR-ISS (9), coordinato dall'ISS, che si occupa del monitoraggio e della raccolta continua di dati relativi alla resistenza agli antibiotici. Questa sorveglianza continua dovrebbe fornire un quadro chiaro e aggiornato della situazione in termini di resistenza agli antibiotici attraverso il monitoraggio dei *trend* epidemiologici, consentendo alle autorità sanitarie di adottare misure immediate quando necessario. Tuttavia, come riportato nei report stessi del sistema, attualmente la sorveglianza, che si basa sulla partecipazione volontaria dei laboratori regionali, è scarsamente rappresentativa della situazione in Italia, evidenza confermata dal fatto che nel 2021 una Regione (la Campania) addirittura non ha partecipato alle attività di sorveglianza (10). Infine, il Piano dedicava

un'apposita sezione all'uso responsabile degli antibiotici, attraverso la definizione di indicatori specifici che misurano il consumo di questi farmaci.

Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico Resistenza 2022-2025

Il PNCAR 2022-2025 riprende alcuni dei concetti espressi nel precedente PNCAR, analizzando la problematica dell'AMR in un'ottica *One Health* (7). Il Piano identifica quattro azioni chiave trasversali, rappresentate da: 1. formazione, 2. informazione, comunicazione e trasparenza, 3. ricerca, innovazione e bioetica, 4. cooperazione nazionale ed internazionale. Tali azioni rappresentano la base dei 3 pilastri del Piano: sorveglianza e monitoraggio integrato (AMR, consumo di antibiotici, prevalenza delle ICA, monitoraggio ambientale), prevenzione delle infezioni (in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi), buon uso degli antibiotici (sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati).

I pilastri e le azioni rappresentano le basi e i mezzi per raggiungere i sei obiettivi del PNCAR, che riguardano, seguendo l'approccio *One Health*, diversi aspetti legati alla sorveglianza, al monitoraggio, alla promozione di buoni comportamenti e alla formazione dei professionisti, all'aumento della consapevolezza nella popolazione e alla creazione di *partnership* di collaborazione in ambito internazionale (7). Il PNCAR prevede infatti l'obiettivo generale di implementare un sistema di sorveglianza nazionale delle ICA, l'obiettivo a breve termine di predisporre un piano per un sistema nazionale dedicato alla sorveglianza delle ICA, che tenga conto delle indicazioni dell'ECDC e a medio/lungo termine l'attivazione di tutte le componenti del sistema nazionale di sorveglianza delle ICA - sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico, delle ICA nelle Unità di Terapia Intensiva, studi di prevalenza delle ICA negli ospedali per acuti e nelle strutture residenziali per anziani - anche rendendo le sorveglianze esistenti stabili e in grado di fornire dati omogenei, rappresentativi, tempestivi e adeguati.

Infine, per facilitare il raggiungimento degli obiettivi del PNCAR, è stato condotto il progetto Supporto al Piano Nazionale per il Contrasto all'Antimicrobico Resistenza (SPiNCAR-1), inserito tra le azioni centrali del Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) 2018 del Ministero della Salute, con l'intento di facilitare il monitoraggio delle azioni per il contrasto all'AMR e alle ICA, in linea con il PNCAR 2017-2020. Il progetto ha realizzato un questionario fruibile tramite una piattaforma *web* dell'ISS (disponibile sul sito: <https://spincar.iss.it>) che raccoglie gli indicatori delle aree di salute umana e animale relativamente all'implementazione delle azioni di contrasto alle ICA e all'AMR previste dal PNCAR 2017-2020. Il questionario, differenziato per livello istituzionale (regionale o aziendale) e tipologia di Ente, è concepito come uno strumento di autovalutazione delle attività implementate in una certa area e consente a ciascuna struttura di monitorare le proprie *performance* e di confrontarsi con realtà analoghe, a livello regionale e nazionale. Con la Circolare n. 14260 del 4 maggio 2023 del Ministero della Salute è stata attivato il monitoraggio, su base volontaria, dello stato di implementazione del PNCAR 2017-2020 per l'anno 2022 mediante la piattaforma SPiNCAR-1. Per la definizione degli indicatori si è fatto ricorso, ove possibile, agli indicatori sviluppati all'interno

del Progetto SPiNCAR, con l'obiettivo di monitorare e valutare in modo uniforme l'implementazione del PNCAR sul territorio.

L'approccio strategico del PNCAR consente di coordinare gli sforzi di tutte le parti interessate, promuovendo una risposta integrata e multidisciplinare che mira a preservare l'efficacia degli antibiotici e a contrastare il fenomeno dell'AMR.

Tuttavia, al fine di tradurre in azioni concrete le azioni presenti nel Piano è necessario un grande sforzo e impegno a tutti i livelli, guidato da una *leadership* forte che possa assicurare il raggiungimento degli obiettivi e monitorarne la corretta implementazione.

Livelli Essenziali di Assistenza

Il DPCM 12 Gennaio 2017, pubblicato il 18 marzo in Gazzetta Ufficiale (11), definisce i nuovi LEA. In particolare, nella sezione A. "Sorveglianza, prevenzione e controllo delle malattie infettive e parassitarie, inclusi i programmi vaccinali", vengono stabilite le attività per la sorveglianza epidemiologica delle malattie infettive e diffuse (A1) e gli interventi per il controllo della diffusione di malattie infettive e diffuse (A2); all'interno di queste sezioni rientrano i piani di contrasto all'antimicrobico resistenza, ripresi dai PNP e dal PNCAR. Inoltre, all'interno dei nuovi LEA, nella Sezione D, è inserita anche la sorveglianza sull'impiego del farmaco per uso veterinario e prevenzione della farmacoresistenza (D8), con le relative attività di contrasto all'AMR in campo veterinario, come il controllo del corretto utilizzo dei farmaci, le autorizzazioni necessarie e la gestione della prescrizione dei farmaci.

Ambito terapeutico veterinario sugli animali allevati e da compagnia

In ambito veterinario sono varie le iniziative introdotte per il contrasto dell'AMR e verso un uso responsabile degli antibiotici, oltre che per garantire la sicurezza alimentare. Già il PNCAR 2017-2020 aveva individuato, tra gli indicatori da raggiungere entro il 2020, la riduzione del consumo degli antibiotici in ambito veterinario, obiettivo che è stato raggiunto, con una riduzione ben maggiore del 30% auspicato, come evidenziato dai risultati del Progetto *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption* (ESVAC) (12). È interessante osservare come oltre ai dati sui consumi, si sono notevolmente abbassate anche le vendite degli antibiotici in ambito veterinario, a testimonianza che le azioni compiute dal Ministero e dal precedente PNCAR abbiano avuto un impatto considerevole sul fenomeno.

Il sistema di sorveglianza e monitoraggio dell'antibiotico resistenza in ambito veterinario è ad oggi guidato dal Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (CRAB) (13), che si avvale della collaborazione di una rete nazionale, costituita dalla rete degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IIZZSS), dei Centri di Referenza Nazionali per gli agenti batterici zoonosici, e dall'ISS. In particolare, il CRAB, con sede presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Lazio e Toscana, si occupa delle determinazioni di test di sensibilità su isolati

batterici zoonosici, patogeni animali e indicatori inviati dalla rete degli IZZSS, della produzione di LG e raccomandazioni aggiornate, e partecipa alle attività di monitoraggio dei consumi di antibiotici e dell'AMR.

Il nuovo sistema per la prescrizione dei farmaci a uso veterinario, sostituendo la forma cartacea della ricetta veterinaria con la Ricetta Veterinaria Elettronica (14), nell'ambito del nuovo Sistema Informativo Nazionale della Farmacosorveglianza viene invece istituito con il Regolamento europeo 2019/6 e attuato dal Ministero della Salute con l'obiettivo di centralizzare la prescrizione dei farmaci veterinari e di monitorarne costantemente l'andamento e il consumo, rappresentando un sistema di tracciamento estremamente efficace. Di concerto alla digitalizzazione del servizio di prescrizione, la Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari del Ministero della Salute, in collaborazione con l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, ha sviluppato il sistema integrato *Classyfarm* (15), con l'obiettivo di procedere alla categorizzazione del rischio degli allevamenti in ambito di Sanità Pubblica veterinaria. In particolare, *Classyfarm* è un sistema innovativo che consente ai medici veterinari d'azienda, ai medici veterinari liberi professionisti e agli allevatori di registrare le condizioni del proprio allevamento, interagire con i Servizi Veterinari dell'Autorità competente e migliorare la sicurezza e la qualità della filiera agroalimentare.

Il sistema *Classyfarm* si inserisce e si integra con il Portale dei Sistemi Informativi Veterinari (16), che occupa di raccogliere e presentare i dati sanitari per identificare i rischi sanitari lungo l'intera catena produttiva, dalla produzione degli alimenti per gli animali sino alla messa in commercio degli alimenti per il consumo umano.

Il contrasto all'antimicrobico resistenza nel contesto regionale: Piani Regionali della Prevenzione

Secondo i tempi previsti dall'intesa Stato Regioni del 5 Maggio 2021, tutte le Regioni dovevano approvare, con apposita delibera, i Piani Regionali della Prevenzione (17), documenti programmatici di pertinenza regionale che, a partire dal Piano Nazionale della Prevenzione, si strutturano in 10 Programmi Predefiniti (PP1-10), e in alcuni programmi liberi, di pertinenza e indirizzo regionale. Tra i programmi predefiniti, quindi obbligatori, è presente al numero 10 (PP10), il contrasto all'AMR. Di fatto ciascuna Regione, recependo il Piano Nazionale di Prevenzione, ha dovuto includere un piano per il contrasto all'AMR, che si articola similmente al PNP e che prevede il raggiungimento di diversi obiettivi attraverso la definizione di strategie e di azioni trasversali e intersettoriali, nonché la definizione di indicatori di *performance* volti a monitorare l'implementazione e l'attuazione di quanto prefissato.

Le regioni sono variamente impegnate nel contrasto all'antibiotico resistenza in maniera pratica, attraverso la formazione di osservatori, *task force* e di LG distribuite a livello locale.

Si riportano, dunque, alcuni esempi non esaustivi di programmi e attività svolti in contesti regionali.

Per quanto riguarda l'ambito veterinario, l'ASP di Cosenza ha attivato un'unità operativa complessa a valenza provinciale al fine di definire in maniera precisa le attività di sorveglianza, monitoraggio e controllo in ambito di igiene degli alimenti e veterinario, identificando ruoli, responsabilità e figure professionali coinvolte (18).

Allo stesso modo, la ASP Potenza e la ASL 1 Imperiese hanno implementato sistemi regionali di farmacovigilanza e farmacovigilanza, al fine di garantire il mantenimento dello stato di salute degli animali e la salubrità degli alimenti (19, 20). La Sicilia, invece, per l'anno 2022, ha attivato un piano di monitoraggio armonizzato sulla resistenza agli antimicrobici in ambito veterinario (21). Allo stesso modo, la Lombardia ha elaborato un dettagliato piano di Sanità Pubblica in ambito veterinario in cui si fa riferimento alla necessità di intraprendere azioni volte al controllo dell'AMR in ambito veterinario (22).

Considerando l'ambito umano, alcune regioni hanno costituito formalmente osservatori regionali per il monitoraggio e la sorveglianza dell'AMR, come la Campania con l'osservatorio regionale ICAARO (23), la Lombardia con l'osservatorio regionale della Sanità Pubblica Veterinaria, la Toscana con la Rete di sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza (Rete SMART) che comprende tutti i laboratori di microbiologia pubblici presenti a livello regionale, e similmente quelli del Friuli Venezia Giulia e della Sicilia (24, 25).

La produzione e distribuzione di LG regionali è uno dei cardini per assumere comportamenti corretti e prevenire lo sviluppo dell'AMR. Varie Regioni hanno dunque prodotto e deliberato documenti ufficiali, come la Puglia, che ha sviluppato un algoritmo diagnostico e terapeutico per il corretto uso degli antibiotici (26, 27). Allo stesso modo, Lazio, Emilia-Romagna, Sardegna e Campania hanno elaborato linee di indirizzo e buone pratiche per l'uso appropriato degli antibiotici in ambito ospedaliero (28-31).

Infine, varie regioni hanno istituito, come previsto dal PNCAR, tavoli interdisciplinari per assicurare il coordinamento di tutte le figure professionali e delle attività, tra cui Umbria, Liguria, Emilia-Romagna e Sicilia (30, 32-34), oppure centri specializzati come il Lazio (35). La Toscana, invece, ha creato una *task force* responsabile del coordinamento regionale (36), mentre il Piemonte ha istituito il gruppo di Servizio di riferimento regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (SEREMI) (37). Infine, il Friuli Venezia Giulia, così come il Lazio, ha istituito un gruppo per la gestione del rischio clinico, con uno specifico focus sulla gestione delle ICA e l'*antimicrobial stewardship* (31, 38).

Conclusioni

L'Italia ha redatto il primo Piano Nazionale di Contrasto all'AMR nel 2017, poi aggiornato nel 2022. Da allora le Regioni hanno prodotto numerose direttive, delibere e documenti, quali protocolli, linee di indirizzo, linee guida e Piani Regionali, cercando di includere tanto l'ambito umano quanto quello veterinario. Nonostante gli sforzi, tuttavia, la reale implementazione rimane frammentaria e spesso è priva di un reale monitoraggio, tanto che il PNCAR 2022-2025 ha posto svariati obiettivi legati proprio alla sorveglianza dell'attuazione delle direttive. In questo contesto, dunque, risulta difficile analizzare e individuare le buone pratiche di gestione dell'AMR ed esempi virtuosi che potrebbero essere esportati in altri contesti. La mancanza di LG di attuazione, associata a una sorveglianza del fenomeno poco rappresentativa, esita in una situazione perlopiù disomogenea. Trasparenza, assunzione di responsabilità, *accountability* e *leadership* dovrebbero guidare le azioni volte al contrasto dell'AMR, cercando di identificare le situazioni negative al fine di indirizzare interventi correttivi e migliorativi. È necessaria, dunque, una forte volontà politica che possa fornire un inquadramento normativo chiaro ma soprattutto che garantisca il rispetto delle leggi e che promuova la cultura dell'appropriatezza e della qualità dell'assistenza a tutti i livelli.

Messaggi chiave

- 1.** È necessario garantire l'attuazione del Piano Nazionale e dei Piani Regionali, monitorando e guidando le azioni delle ASL, delle AO che hanno il compito di coordinare tutte le strutture sanitarie (territoriali, ospedaliere e dei Dipartimenti di prevenzione) coinvolte.
- 2.** Trasparenza, assunzione di responsabilità, *accountability* e *leadership* sono necessarie se si intende davvero invertire il *trend* che vede l'Italia come il Paese in cui si verificano un terzo di tutti i decessi europei.

1. Ministero della Salute. Circolare Ministero della Sanità n. 52/1985 - Lotta contro le Infezioni Ospedaliere. 1985.
2. Ministero della Salute. Circolare Ministero della Sanità n. 8/1988 - Lotta contro le Infezioni Ospedaliere: la sorveglianza. 1988.
3. Ministero della Salute. Circolare "Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)" 2013.
4. Ministero della Salute. 2019 - Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE). Vol. 24, Eurosurveillance. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2019.
5. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018. 2014.
6. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. 2020.
7. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. 2022.
8. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020. 2017.
9. Istituto Superiore di Sanità. Il sistema di sorveglianza AR-ISS. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss.
10. Istituto Superiore di Sanità. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2021. 2022.
11. Ministero della Salute. Servizio sanitario nazionale: i LEA - Prevenzione collettiva e sanità pubblica. 2019 [cited 2023 Oct 26]. Disponibile sul sito: www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?area=Lea&id=4695&lingua=italiano&menu=prevLea.
12. Ministero della Salute. Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche Risultati del progetto ESVAC. 2021.
13. Centro di Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza. il monitoraggio sui consumi degli antibiotici nel settore veterinario.
14. Ministero della Salute. Sistema Informativo Nazionale della Farmacosorveglianza Ricetta Veterinaria Elettronica.
15. Ministero della Salute. Classyfarm. [cited 2023 Oct 26]. Disponibile sul sito: <https://www.classyfarm.it>.
16. Ministero della Salute. Sistema Informativo Veterinario - Portale dei Sistemi Informativi Veterinari. [cited 2023 Oct 26]. Disponibile sul sito: <https://www.vetinfo.it>.
17. Ministero della Salute. Piani regionali della prevenzione. 2022 [cited 2023 Oct 26]. Disponibile sul sito: www.salute.gov.it/portale/prevenzione/dettaglioContenutiPrevenzione.jsp?lingua=italiano&id=5771&area=prevenzione&menu=vuoto.
18. Azienda Sanitaria Provinciale Cosenza. Igiene degli Alimenti di Origine Animale e Derivati competenza. [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.asp.cosenza.it/trasparente/?p=igiene-alimenti-origine-animale-derivati-competenza.
19. Azienda Sanitaria Locale di Potenza - ASP Basilicata. Farmacosorveglianza e farmacovigilanza [Veterinaria Area C]. 2018 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.aspbasilicata.it/come-fare-per/farmacosorveglianza-e-farmacovigilanza-veterinaria-area-c.
20. Azienda Sanitaria Locale 1 - Sistema Sanitario Regionale Liguria. Il piano degli interventi del Dipartimento di Prevenzione anno 2022. 2022 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.asl1.liguria.it/components/com_publiccompetitions/includes/download.php?id=7772:il-piano-degli-interventi-del-dipartimento-di-prevenzione-anno-2022.pdf.
21. Assessorato della salute dipartimento per le attività sanitarie e osservatorio epidemiologico. Piano Regionale Anti-Microbico-Resistenza di batteri zoonotici e commensali - Anno 2022. 2022 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2022-01/D.D.G._N.18-21.pdf.
22. Regione Lombardia. Piano Regionale Integrato della Sanità Pubblica Veterinaria 2019-2023. 2019 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/f95ce10f-3c78-42f5-9898-9f1c8cb4600a/PDA20_Allegati.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-f95ce10f-3c78-42f5-9898-9f1c8cb4600a-m-0tdSb.
23. Regione Campania. ICAARO Web Infezioni Correlate all'Assistenza e Antibiotico Resistenza - Osservatorio Web. [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: <https://icaaroweb.regione.campania.it>.
24. Regione Sicilia. Istituzione rete di laboratori di microbiologia per la sorveglianza delle resistenze batteriche. 2019 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.qualitasiciliassr.it/sites/doc/antibioticoresistenza/DA_356_19.pdf.
25. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Registro Regionale delle Resistenze Batteriche agli Antibiotici della Regione Friuli Venezia Giulia. 2018 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: <https://arcs.sanita.fvg.it/media/uploads/2018/12/12/registro%20resistenze%20batteriche.pdf>.
26. Regione Puglia. GimpIOS - Antibiotico resistenza ed appropriato uso dell'antibiototerapia in Regione Puglia: dall'alleanza terapeutica ai bisogni non soddisfatti - 2021. 2021 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.gimpios.it/archivio/3782/articoli/37673.
27. Regione Puglia. Misure urgenti per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci di cui alla categoria ATC J01 - Antimicrobici per uso sistemico - "Linee guida per la profilassi antibiotica in chirurgia. 2017 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/sezioni-regionali/puglia/Normativa/Puglia_dgr_869.17_-_LG_Antibiotici.pdf.
28. Regione Campania. Linee d'indirizzo e coordinamento per le aziende sanitarie ed ospedaliere della Campania sull'uso appropriato degli antibiotici e sul controllo delle infezioni da organismi multiresistenti per l'attuazione delle Azioni specifiche previste dal Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018". 2016 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.regione.campania.it/assets/documents/linee-di-indirizzo-regionali-sul-contrasto-all-antimicrobico-resistenza-dgrc-n-767-2016.pdf.
29. Regione Autonoma della Sardegna. Linee di indirizzo alle Aziende sanitarie per la prevenzione, la sorveglianza e il controllo del rischio di infezioni correlate all'assistenza (ICA) e lotta all'antimicrobico resistenza (AMR). 2018 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.regione.sardegna.it/documents/1_385_20180718094051.pdf.
30. Regione Emilia-Romagna. Linee di indirizzo regionali per l'implementazione dei programmi di uso razionale degli antibiotici. 2021 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.farindustria.it/app/uploads/2021/07/DGR-1079-uso-razionale-antibiotici.pdf.
31. Regione Lazio. Documento di indirizzo sulle buone pratiche per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA). 2022 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.regione.lazio.it/sites/default/files/2022-11/Documento-indirizzo-buone-pratiche-prevenzione-controllo-infezioni-correlate-assistenza-ICA.pdf.
32. Regione Umbria. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza: nomina dei Referenti regionali, del Gruppo tecnico regionale di coordinamento e monitoraggio e del Tavolo tecnico operativo regionale - Revisione DD n. 1239/2019. 2022 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.regione.umbria.it/documents/18/25419542/DD_7874_2022_PNCAR.pdf/0cf0f7a-bcce-4512-b07f-82a01becc7cc.
33. Regione Liguria. Identificazione referente regionale per il contrasto dell'antimicrobico resistenza e istituzione gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio del Piano e della Strategia di contrasto all'antimicrobico resistenza a livello regionale. 2018 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.alisa.liguria.it/components/com_publiccompetitions/includes/download.php?id=1927:deliberazione-del-commissario-straordinario-n-145-del-08062018-1927.pdf.

34. Regione Sicilia. Recepimento del "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico - Resistenza (PNCAR) 2017-2020" e istituzione del Gruppo Tecnico di Coordinamento e Monitoraggio del Piano e della Strategia di contrasto dell'Antibiotico - Resistenza a livello regionale. 2018.
35. ASL di Viterbo. Centro per l'antimicrobico resistenza. [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.asl.vt.it/centro-per-l-antimicrobico-resistenza.
36. Regione Toscana. Piano regionale di attività AID 2020 per l'approccio integrato alla prevenzione e al contrasto alle infezioni correlate all'assistenza e all'antimicrobico resistenza. [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www301.regione.toscana.it/bancadati/atti/Contenuto.xml?id=5241959&nomeFile=Delibera_n.72_del_27-01-2020-Allegato-A.
37. Regione Piemonte. SEREMI - Antibioticoresistenze. [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.seremi.it/viz-condizioni/Antibioticoresistenze.
38. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Rischio clinico e Rete Cure Sicure FVG. 2016 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: <https://arcs.sanita.fvg.it/it/cittadini/rete-cure-sicure-fvg>.

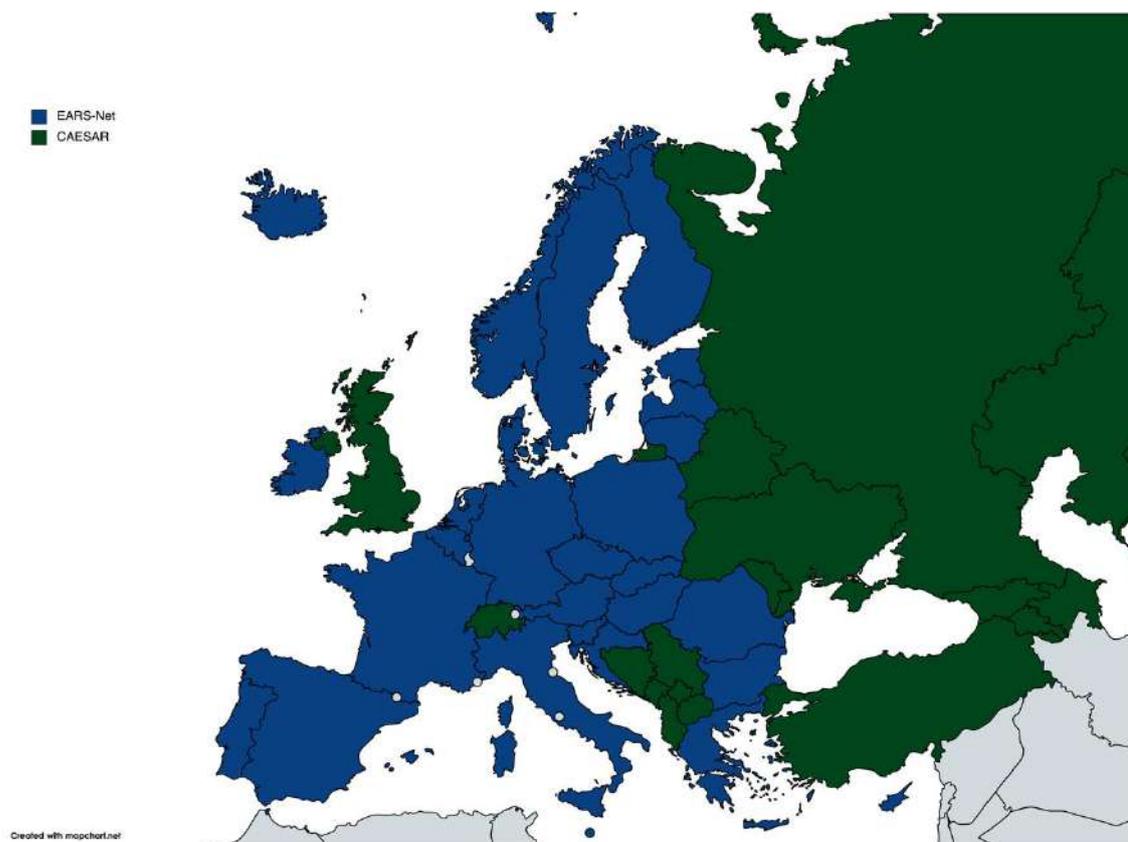
La disponibilità dei dati e le attività di sorveglianza nell'Unione Europea e in Italia

In Sanità Pubblica la sorveglianza è definita "la raccolta continua e sistematica, il consolidamento ordinato e la valutazione dei dati pertinenti con una tempestiva diffusione dei risultati a coloro che hanno bisogno di sapere, in particolare a coloro che sono in grado di agire" (1). La sorveglianza epidemiologica è, dunque, un insieme coordinato di attività caratterizzato dalla raccolta sistematica, l'analisi, l'interpretazione e la disseminazione di dati relativi alla salute di specifiche popolazioni (2). Tale processo è essenziale per monitorare la distribuzione e l'andamento delle malattie infettive e non infettive, identificare focolai ed epidemie, comprendere i determinanti e i fattori di rischio associati alle malattie e fornire dati essenziali per l'implementazione e la valutazione di politiche, programmi e interventi di Sanità Pubblica. Gli attori della sorveglianza epidemiologica sono molteplici, partendo dai singoli medici che operano nel contesto ospedaliero o territoriale, fino ad arrivare alle Autorità regionali, nazionali e sovranazionali. L'AMR e le ICA rappresentano due importanti problemi di Sanità Pubblica che hanno portato alla creazione di reti di sorveglianza che, se da un lato valicano i confini nazionali, dall'altro si pongono l'ambizioso obiettivo di raggiungere una diffusione capillare, generando flussi di dati granulari che possano essere analizzati e utilizzati per informare le scelte dei decisori politici ai diversi livelli istituzionali. Il presente Capitolo riporta i principali sistemi di sorveglianza attivi in Europa e in Italia per l'AMR, le ICA e il consumo di antibiotici.

Sorveglianza europea della resistenza agli antimicrobici

In Europa, attualmente, sono attive due reti di sorveglianza della resistenza agli antimicrobici: l'EARS-Net (3), coordinata dall'ECDC, e la CAESAR (4), gestita dall'Ufficio Regionale per l'Europa dell'OMS. Complessivamente, 50 Paesi hanno aderito alle reti di sorveglianza EARS-Net e CAESAR (**Figura 6.1**). Il 14 aprile 2023 è stato rilasciato un report congiunto dall'ECDC e dall'OMS Europa riguardo i dati relativi all'AMR in 35 Paesi (29 della rete EARS-Net e 16 della rete CAESAR) del triennio 2021-2023 (5).

Figura 6.1 - Paesi aderenti alle reti EARS-Net e CAESAR



Fonte dei dati: European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) e Organizzazione Mondiale della Sanità. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR). Anno 2023.

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EARS-Net è il principale sistema di sorveglianza dell'AMR a livello europeo, nato nel 2010 in continuità con il precedente sistema EARSS, attivo dal 1998. Al 2021, tutti gli Stati membri dell'UE e due Paesi SEE (Islanda e Norvegia) hanno aderito a EARS-Net.

EARS-Net si propone di raccogliere, analizzare e riportare dati sulla resistenza agli antimicrobici attraverso una rete di sistemi di sorveglianza nazionali nei Paesi UE/SEE, incoraggiare la creazione e il mantenimento di sistemi di sorveglianza nazionali dell'AMR e supportarli per migliorare l'accuratezza metodologica, offrendo valutazioni esterne della qualità. La finalità di EARS-Net, dunque, è quella di raccogliere dati sulla resistenza antimicrobica che siano comparabili, rappresentativi e accurati, al fine di guidare le decisioni politiche per il contrasto all'AMR. Tale sistema si basa su una rete di Istituzioni dei Paesi dell'UE/SEE che raccolgono dati di *routine* sui test di suscettibilità antimicrobica. In particolare, si distinguono i punti focali nazionali ECDC per l'AMR e i punti di contatto operativi per l'epidemiologia, la microbiologia e l'interazione con il gestore dei dati del Sistema Europeo di Sorveglianza per le malattie causate da microrganismi antimicrobico-resistenti. EARS-Net effettua la sorveglianza della suscettibilità agli antimicrobici di otto patogeni batterici comunemente responsabili di

infezioni nell'uomo (**Tabella 6.1**). Tali dati provengono esclusivamente da isolati invasivi da sangue e liquido cerebrospinale.

Tabella 6.1 - Gli otto batteri sorvegliati dal sistema EARS-Net

Batterio
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Acinetobacter species</i>

Fonte dei dati: European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Anno 2023.

Il sistema si basa sulla definizione di protocolli di segnalazione e LG che definiscono i pannelli di combinazioni di agenti antimicrobici sotto sorveglianza per ciascuna specie nonché i metodi di rilevazione raccomandati. In questo contesto, la guida scientifica e il supporto metodologico sono forniti dal Comitato di Coordinamento della Rete di Malattie EARS-Net, composto da esperti eletti dai riferimenti nazionali ECDC e dai contatti operativi, coadiuvati da osservatori di organizzazioni coinvolte nella sorveglianza dell'AMR. Per l'Italia, ad esempio, tali referenti sono ricercatori dell'ISS. Le attività di EARS-Net sono strettamente coordinate con altre due reti di sorveglianza dell'ECDC: l'ESAC-Net e la HAI-Net. L'EARS-Net collabora anche con la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) e con l'EUCAST (un comitato scientifico per la definizione di LG in ambito microbiologico per la resistenza antimicrobica).

Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance

La rete CAESAR è una rete di sistemi nazionali di sorveglianza della resistenza antimicrobica e comprende tutti i Paesi della Regione europea dell'OMS che non fanno parte della rete EARS-Net e, dunque esterni, all'UE/SEE. Tale sistema nasce nel 2012 dalla collaborazione tra l'Ufficio Regionale dell'OMS per l'Europa, ESCMID e l'Istituto Nazionale Olandese per la salute pubblica e l'ambiente. CAESAR fa parte dell'iniziativa del Sistema globale di sorveglianza della resistenza antimicrobica e, dal 2022, vede impegnati 21 Paesi (Albania, Armenia, Azerbaijan, Bielorussia, Bosnia ed Erzegovina, Georgia, Kazakistan, Kosovo, Kirghizistan, Moldavia, Montenegro, Macedonia del Nord, Russia, Serbia, Svizzera, Tagikistan, Turchia, Turkmenistan, Regno Unito, Ucraina e Uzbekistan), anche se, attualmente, non tutti contribuiscono alla trasmissione delle informazioni. Tuttavia, il numero di Paesi che trasmettono i dati è aumentato notevolmente nel corso del tempo, passando da 5 nel 2013 a 16 nel 2021 (5). Tra le sue azioni principali e i suoi obiettivi CAESAR cerca di sostenere la creazione di reti di sorveglianza dell'AMR e di aumentare la qualità dei campioni di laboratorio, in modo da produrre dati

standardizzati, comparabili e affidabili. In tal senso, l'OMS fornisce ai Ministeri della Salute dei vari Paesi coinvolti un rapporto di valutazione contenente osservazioni, raccomandazioni e azioni specifiche. L'obiettivo è quello di uniformare i metodi di laboratorio e semplificare la gestione dei dati, standardizzare la raccolta dei dati e armonizzare i metodi di laboratorio, nonché sviluppare le capacità di diagnostica di laboratorio.

Al fine di garantire la standardizzazione dei risultati, i laboratori partecipanti alla sorveglianza sono, quindi, tenuti all'utilizzo delle LG EUCAST o del *Clinical and Laboratory Standards Institute*.

La sorveglianza si concentra sugli isolati invasivi delle otto specie batteriche studiate anche da EARS-Net, con l'aggiunta degli isolati invasivi di specie di *Salmonella*.

Sorveglianza europea delle infezioni correlate all'assistenza

La sorveglianza epidemiologica delle ICA in Europa è in capo all'ECDC, che coordina una serie di attività volte al consolidamento di sistemi di sorveglianza a livello nazionale all'interno del *network* HAI-Net (6). Tale *network*, nato nel 2008, prevede la realizzazione di uno studio nazionale di prevalenza ripetuto ogni 5 anni negli ospedali per acuti, uno studio nazionale di prevalenza ripetuto ogni 5 anni nelle strutture residenziali per anziani (**Box 6.1**), la sorveglianza annuale delle infezioni del sito chirurgico, la sorveglianza annuale delle infezioni in terapia intensiva e la sorveglianza annuale delle infezioni da *Clostridium difficile*.

Il primo studio di prevalenza puntuale negli ospedali per acuti è stato condotto nel biennio 2011-2012, seguito da un secondo studio nel 2016-2017 (7). Infine, il terzo studio di prevalenza puntuale è in corso di svolgimento (2022-2023).

Allo stesso modo, nell'ambito del Progetto *Healthcare-associated infections in long-term care facilities* (8) sono stati condotti studi di prevalenza puntuale nelle strutture residenziali per anziani (nel 2010, 2013 e 2016-2017) ed è in corso una nuova indagine partita nell'estate 2023.

Circa la sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico, delle infezioni in terapia intensiva e delle infezioni da *Clostridium difficile*, invece, ogni anno, l'ECDC pubblica un *Annual Epidemiological Report*, che presenta una panoramica della situazione epidemiologica per ciascuna delle malattie trasmissibili sotto sorveglianza dell'UE/SEE. Gli *Annual Epidemiological Report* più recenti sono stati pubblicati nel 2023 e sono quelli relativi alla sorveglianza del 2021, con l'eccezione dei report sull'influenza e sul morbillo relativi alla sorveglianza del 2022, già disponibili (9).

Dal punto di vista metodologico, i protocolli di tali attività sono periodicamente aggiornati dall'ECDC, definendo le modalità di raccolta, campionamento, analisi e trasmissione dei dati (10-14). La maggior parte di questi viene trasmessa come dati individuali di casi anonimizzati, ma alcuni Stati membri segnalano dati aggregati per alcune malattie. Inoltre, all'interno di questo sistema è possibile distinguere due diverse modalità di sorveglianza: la sorveglianza basata sugli indicatori, che monitora continuamente varie fonti di informazione al fine di rilevare e valutare rapidamente le minacce per la salute pubblica della popolazione dell'UE/SEE; la sorveglianza basata sugli eventi, alimentata dalla segnalazione diretta di eventi rilevanti da parte dei

rappresentanti nominati degli Stati membri attraverso il Sistema di Allarme e Risposta Anticipata e da una comunità più ampia di esperti nazionali di malattie attraverso il Sistema di Intelligence Epidemica. I due modelli non sono esclusivi, ma, anzi, si integrano e sono strettamente connessi tra loro: ad esempio, la sorveglianza basata sugli indicatori fornisce informazioni per la valutazione delle minacce rilevate dalla sorveglianza basata sugli eventi, mentre la sorveglianza basata sugli eventi rileva minacce che non sono rilevate dalla sorveglianza basata sugli indicatori a causa di ritardi nella segnalazione o perché la minaccia è rappresentata da una malattia non notificabile, emergente o precedentemente sconosciuta.

Gli studi di prevalenza puntuale

Un'indagine di prevalenza puntuale è un conteggio del numero di pazienti che presentano una determinata condizione/trattamento nella giornata dell'indagine, come proporzione del numero totale di pazienti ospedalizzati in quella particolare giornata (15). Nell'ambito della sorveglianza europea, sono svolte tre indagini di prevalenza (ciascuna con cadenza quinquennale) realizzate negli ospedali per acuti e altrettante indagini di prevalenza nelle strutture residenziali per anziani che interessano tutti i Paesi UE/SEE. Gli obiettivi di tali indagini includono:

- la stima delle dimensioni del fenomeno;
- la descrizione dei pazienti e le relative procedure invasive, la tipologia di infezione e antibiotici prescritti;
- la descrizione delle procedure di prevenzione delle ICA e delle resistenze antibiotiche a livello ospedaliero, di reparto e di struttura residenziale;
- la diffusione dei risultati a livello locale, regionale, nazionale;
- fornire alle strutture uno strumento standardizzato per individuare obiettivi di miglioramento della qualità.

Per ciascun Paese sono individuati alcuni referenti nazionali, e poi, nello specifico, referenti regionali e locali, a livello della singola struttura ospedaliera. I dati sono raccolti in un singolo giorno per ciascun reparto/unità, mentre il periodo temporale totale per la raccolta dati di tutti i reparti di un singolo ospedale non dovrebbe superare le 3 settimane. La raccolta dei dati, così come la definizione di caso, è definita da protocolli dell'ECDC, mentre il campionamento avviene in modo casuale assicurando la rappresentatività ottimale per tipo e dimensione della struttura. A titolo di esempio, nell'indagine condotta nel 2016-2017 sono stati inclusi 1.209 ospedali UE/SEE per un totale di 310.755 pazienti. Per le strutture residenziali, invece, ne sono state incluse 1.788, per un totale di 102.301 persone (16). Da questo studio si evince che la prevalenza dei pazienti ospedalizzati con almeno una infezione correlata all'assistenza nel campione valutato era del 5,9% (intervallo tra Paesi: 2,9-10,0%) simile al dato del 6% ottenuto dal precedente studio di prevalenza condotto dall'ECDC fra il 2011 e il 2012. In Italia la prevalenza è decisamente superiore alla media UE, attestandosi all'8,03%. Le indagini di prevalenza puntuale forniscono un enorme quantità di dati che si traducono in evidenze per i decisori politici a livello europeo e nazionale, al fine di supportare politiche di riduzione delle ICA negli ospedali e nelle strutture residenziali. Inoltre, con queste informazioni, è possibile indirizzare in modo più efficace le priorità di prevenzione e controllo delle infezioni e di gestione degli antimicrobici a livello nazionale e ospedaliero.

Sorveglianza europea del consumo di antibiotici

L'ESAC-Net (17), facente capo all'ECDC e attivo dal 2011, monitora il consumo di antibiotici nei Paesi aderenti, tanto a livello ospedaliero quanto comunitario. Tale sistema raccoglie e analizza dati sul consumo di antimicrobici a livello comunitario e ospedaliero nei Paesi dell'UE/SEE e fornisce informazioni e *feedback* tempestivi attraverso la creazione di indicatori per il monitoraggio dei *trend*. Le fonti di dati sono rappresentate dai dati nazionali di vendita e rimborso, inclusi i dati provenienti dai registri nazionali dei farmaci. Il *network* viene alimentato da Istituzioni e organizzazioni nazionali che, nel caso dell'Italia, sono il Ministero della Salute e l'AIFA. L'ECDC utilizza il sistema di nomenclatura anatomico, terapeutico e chimico (ATC) sviluppato dall'OMS al fine di raggruppare gli antibiotici e standardizzare i dati provenienti dai diversi Paesi (18). I dati sul consumo di antimicrobici, espressi come dose definita die (DDD) per 1.000 abitanti al giorno sono, quindi, raccolti a livello di tipologia di prodotto e sono:

- Antibatterici a uso sistemico (gruppo ATCJ01);
- Antimicotici a uso sistemico (gruppo ATCJ02);
- Farmaci anti-micobatteri (gruppo ATCJ04);
- Antivirali a uso sistemico (gruppo ATCJ05).

Sorveglianza italiana dell'antimicrobico resistenza

A livello nazionale esistono due sistemi di sorveglianza dell'AMR: l'AR-ISS e la Sorveglianza nazionale delle batteriemie causate da enterobatteri resistenti ai carbapenemi.

Antibiotico Resistenza-Istituto Superiore di Sanità

Il sistema di sorveglianza AR-ISS, attivo dal 2001 e divenuto sistema di rilevanza nazionale nel 2017, è coordinato dall'ISS (19). È costituito da una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia clinica che condividono annualmente i dati di sensibilità agli antibiotici per patogeni isolati da infezioni invasive (sangue e liquido cerebrospinale) per gli stessi otto microrganismi monitorati dal sistema europeo EARS-Net: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter spp*. Il sistema è stato aggiornato nel 2019 e successivamente nel 2022 allo scopo di aumentare la rappresentatività regionale e nazionale e di migliorare l'efficienza. Infatti, nonostante la necessità ribadita da tutte le Istituzioni internazionali, l'adesione (che rimane volontaria) a tale sistema di sorveglianza è tuttora estremamente bassa. Basti pensare che, nel 2021, hanno aderito 138 laboratori (rispetto ai 153 del 2020) con una rappresentatività regionale molto limitata (la Campania, ad esempio, non ha partecipato alla sorveglianza, mentre in Sardegna hanno aderito meno del 20% dei laboratori) (20), che rende difficile disporre dei numeri e delle stime del fenomeno affidabili.

Enterobatteri resistenti ai carbapenemi

L'ISS, a seguito della circolare del Ministero della Salute del 6 dicembre 2019 *Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi*, è stato individuato come responsabile della sorveglianza degli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Anche in questo caso la raccolta dei dati avviene su segnalazioni spontanea (e anonima) da parte di ospedali e Aziende Sanitarie (21). Date segnalazioni vengono poi elaborate dall'ISS e pubblicate nel report annuale. Anche in questo caso, dunque, la rappresentatività regionale è molto limitata, tanto che non risultano segnalati casi né in Campania né in Basilicata, con un evidente problema di sottonotifica.

Sorveglianza italiana delle infezioni correlate all'assistenza

Il programma di sorveglianza italiano delle ICA ha iniziato a prendere forma durante il primo decennio degli anni 2000, con una serie di sistemi di sorveglianza specifici per tipologia di infezione a partecipazione piuttosto disomogenea tra le varie realtà ospedaliere italiane. In particolare, esso prevedeva:

- Sistema di sorveglianza nazionale delle infezioni del sito chirurgico (SNICH), attivo dal 2007 e coordinato dall'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale dell'Emilia-Romagna, che produce report annuali ed è alimentato da dati provenienti dalle Aziende Sanitarie di alcune Regioni italiane;
- Sistema di sorveglianza nazionale delle infezioni in terapia intensiva, attivo dal 2009, che produce report biennali ed è frutto dell'aggregazione a livello nazionale di dati provenienti da diverse reti collaborative (Sistema di sorveglianza regionale delle infezioni in Terapia Intensiva Emilia-Romagna-SITIER; Gruppo italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia intensiva-GiViTi; Sorveglianza attiva Prospettica delle Infezioni Nosocomiali nelle Unità di Terapia Intensiva-SPIN-UTI del Gruppo Italiano Studio Igiene Ospedaliera della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, GISIO-SItI);
- Studi di prevalenza delle infezioni correlate all'assistenza negli ospedali per acuti e nelle strutture residenziali per anziani coordinati dall'ECDC e svolti con cadenza quinquennale. Data la disomogeneità e scarsa rappresentatività nella raccolta dei dati, il Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie ha avviato nel 2019 il Progetto *Sostegno alla Sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza anche a supporto del PNCAR* (22), che vede l'ISS come Ente attuatore, al fine di estendere progressivamente le attività di sorveglianza già esistenti a livello nazionale, implementarne nuove, e creare un sistema integrato nazionale per la sorveglianza delle ICA. L'obiettivo finale è la messa a punto di un sistema integrato nazionale stabile per la sorveglianza delle ICA che si avvalga delle esperienze delle sorveglianze regionali già avviate negli anni passati e integrato con tre nuove sorveglianze. Le componenti del sistema di sorveglianza sono le seguenti: 1. sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico; 2. sorveglianza delle infezioni in terapia intensiva; 3. studio nazionale di prevalenza ripetuto negli ospedali per acuti; 4. studio nazionale di prevalenza ripetuto nelle strutture residenziali per anziani; 5. sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*; 6. sorveglianza delle infezioni da MRSA; 7. sorveglianza del consumo di soluzione idroalcolica in ambito ospedaliero; 8. report sulla

fattibilità di una sorveglianza dei batteri *pan drug resistant*. In particolare, di seguito si riporta brevemente lo stato dell'arte delle componenti della sorveglianza sopra elencate:

- Sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico: dal 1° gennaio 2023, con Circolare del Ministero della Salute n. 50406 del 15.12.2022, l'ISS ha avviato la sorveglianza SNICH2 che utilizza un protocollo basato sull'ultimo protocollo dell'ECDC, versione 2.2.
- Sorveglianza delle infezioni in terapia intensiva: la sorveglianza è condotta dalla rete SPIN-UTI, "Sorveglianza Prospettica delle Infezioni Nosocomiali nelle Unità di Terapia Intensiva" del GISIO-SITi e dal GiViTi. Con la Circolare n. 8618 del 14.03.2023, il Ministero della Salute, trasmettendo ai referenti regionali il protocollo del Progetto SPIN-UTI ha promosso la partecipazione delle strutture presenti sul proprio territorio alla sorveglianza delle ICA nelle UTI, mediante l'adesione a una delle reti sopra descritte.
- Studio nazionale di prevalenza ripetuto negli ospedali per acuti: l'ultima indagine sulla prevalenza puntuale delle infezioni associate all'assistenza sanitaria e dell'uso di antimicrobici negli ospedali per acuti è stato condotto nel novembre 2022.
- Studio nazionale di prevalenza ripetuto nelle strutture residenziali per anziani: a maggio-giugno del 2022 è stato condotto uno studio pilota con l'obiettivo di valutare la fattibilità e appropriatezza degli strumenti predisposti per un sistema di sorveglianza nazionale (23);
- Sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*: in fase pilota nel periodo 2022-2023, sulla base del protocollo operativo dell'ECDC;
- Sorveglianza delle infezioni da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina: fase pilota nel 2022, con sequenziamento genomico dei ceppi;
- Sorveglianza del consumo di soluzione idroalcolica in ambito ospedaliero: sono stati raccolti i dati relativi agli anni 2020 e 2021 da, rispettivamente, 13 e 11 Regioni/PA, ed è stata implementata la raccolta per il 2022;
- report sulla fattibilità di una sorveglianza dei batteri resistenti a tutti gli antibiotici.

Sorveglianza italiana del consumo di antibiotici

In Italia il monitoraggio dei consumi e della spesa dei medicinali erogati a carico del SSN è eseguito dall'OsMed dell'AIFA (24). In particolare, la pubblicazione di un report annuale (dal 2001) consente di avere a disposizione dati aggiornati sul consumo dei farmaci, evidenziando, attraverso l'analisi dei *trend*, la situazione nazionale e regionale. Relativamente al consumo di antibiotici, dal 2017 l'OsMed dedica un rapporto specifico dedicato agli antibiotici a uso umano, fornendo un utile strumento di monitoraggio dei consumi e della spesa, che permettono di identificare le aree di potenziale inappropriatezza d'uso. Il rapporto fornisce, inoltre, approfondimenti specifici per classi di farmaci e per età (consumi negli anziani e nella popolazione pediatrica). Infine, l'ultimo report del 2021 (pubblicato nell'aprile 2023) include anche un'analisi del consumo di antibiotici in ambito veterinario (25).

Conclusioni

Le attività di sorveglianza epidemiologica sono fondamentali per monitorare l'andamento dei *trend* relativi all'AMR. In Europa sono stati compiuti grandi sforzi per favorire la creazione di un sistema integrato, che renda i dati facilmente disponibili, comparabili e dunque analizzabili al fine di produrre evidenze utili per i decisori politici. Allo stesso modo, gli studi di prevalenza relativi alle ICA forniscono un'indicazione puntuale della situazione nei Paesi Europei, seppur tale fotografia non risulti perfettamente indicativa dell'andamento del fenomeno. In Italia, i sistemi di sorveglianza prevedono un'adesione volontaria o addirittura anonima da parte dei laboratori di microbiologia, rendendo tali attività poco rappresentative della situazione. L'assenza di una sorveglianza partecipata e geograficamente rappresentativa rende difficile l'analisi della situazione e, conseguentemente, la possibilità di attuare azioni migliorative.

Messaggi chiave

- 1.** La sorveglianza epidemiologica delle ICA e dell'AMR è un prerequisito fondamentale per analizzare tali fenomeni e attuare interventi mirati di Sanità Pubblica.
- 2.** In ambito europeo esistono delle reti che consentono la raccolta standardizzata e dunque il confronto dei dati.
- 3.** In Italia la sorveglianza di ICA e AMR è scarsamente rappresentativa e poco partecipata, traducendosi in una grave carenza nel sistema di monitoraggio.

Riferimenti bibliografici

1. Organizzazione Mondiale della Sanità. Public health surveillance. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.emro.who.int/health-topics/public-health-surveillance/index.html.
2. Thacker S, Parrish R, Trowbridge F. A method for evaluating systems of epidemiological surveillance. *World Health Stat Q.* 1989; 42(2).
3. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data.
4. Organizzazione Mondiale della Sanità. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR). [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: [www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-\(caesar\)#:~:text=The%20Central%20Asian%20and%20European,EARS%2DNet\)%2C%20which%20is](http://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-(caesar)#:~:text=The%20Central%20Asian%20and%20European,EARS%2DNet)%2C%20which%20is).
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), World Health Organization - European Region. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023: 2021 data. 2023.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated Infections Surveillance Network (HAI-Net). 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/hai-net.
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2016–2017. Stockholm; 2023.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections and antimicrobial use in long-term care facilities: HAI-Net HALT database. 2020 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/related-public-health-topics/healthcare-associated-infections/healthcare.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Reports (AERs). 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monitoring/all-annual-epidemiological-reports.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units: HAI-Net ICU protocol, version 2.2. 2017.
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals: HAI-Net SSI protocol, version 2.2. 2017.
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Protocol for point prevalence surveys of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities: version 4.0. 2023.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals - protocol version 5.3. 2016.
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Surveillance of Clostridioides (Clostridium) difficile infections - Surveillance protocol version 2.4. 2019.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HAI and Antibiotic Use Prevalence Survey. [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/hai/eip/antibiotic-use.html#:~:text=What's%20a%20Point%20Prevalence%20Survey,a%20specific%20point%20in%20time.
16. Suetens C, Kärki T, Diamantis P. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance.* 2018; 23 (46).
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net.
18. Organizzazione Mondiale della Sanità. ATC Structure and principles. 2022 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.whocc.no/atc/structure_and_principles.
19. Istituto Superiore di Sanità. Il sistema di sorveglianza AR-ISS. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss.
20. Istituto Superiore di Sanità. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2021. 2022.
21. Istituto Superiore di Sanità. CRE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2021. 2022.
22. Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie. Progetto esecutivo - programma CCM 2019 azioni centrali - Sostegno alla Sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza anche a supporto del PNCAR. 2019 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ccm-network.it/imgs/C_27_MAIN_progetto_621_0_file.pdf.
23. Vicentini C, Russotto A, Bazzolo S et al (2023). Implementation of a centralized, web-based surveillance for healthcare associated infections among residents of long-term care facilities in Italy. *Public Health in Practice*, 6, 100421.
24. Istituto Superiore di Sanità. Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.epicentro.iss.it/farmaci/osmed.
25. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso degli antibiotici in Italia. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.aifa.gov.it/web/guest/l-uso-degli-antibiotici-in-italia%C2%A0.

Le attività di prevenzione e controllo delle infezioni

La sicurezza del paziente è un obiettivo primario dei sistemi sanitari e rappresenta l'impegno a fornire il massimo *standard* di cura riducendo al minimo il potenziale rischio per i pazienti. Le attività volte a garantire la sicurezza sono svariate e comprendono una vasta gamma di pratiche, protocolli e misure sistematiche progettate per prevenire errori medici, ridurre gli eventi avversi e migliorare complessivamente la qualità delle prestazioni sanitarie. In questo contesto, le ICA costituiscono uno degli eventi avversi più frequenti e gravi, richiedendo un approccio volto alla prevenzione e al controllo delle infezioni che deve essere adottato in tutte le realtà assistenziali. Tali azioni, che includono una vasta gamma di buone pratiche, hanno un importante effetto sulla salute dei pazienti in termini di prevalenza di infezioni causate da patogeni resistenti agli antimicrobici, nonché nell'aumentare il coinvolgimento e la partecipazione degli operatori sanitari.

Il presente Capitolo illustra le pratiche più comunemente adottate in tema di prevenzione e controllo delle infezioni e le raccomandazioni delle Istituzioni internazionali e nazionali. Infine, si accenna brevemente all'efficacia di tali interventi in termini sanitari ed economici.

Il rischio clinico

L'OMS stima che il rischio che un paziente muoia a causa di un evento avverso mentre riceve assistenza sanitaria è pari a 1 su 300 (1-3). Tali eventi, che sono inattesi e comportano un danno al paziente non intenzionale e indesiderabile, possono essere prevenibili o non prevenibili e includono diversi errori che si verificano durante il percorso assistenziale come ritardi diagnostici, procedure chirurgiche, tromboembolismo venoso, cadute, infezioni e scorretta prescrizione, somministrazione, conservazione e preparazione dei farmaci (4, 5). Tali eventi hanno un impatto enorme, sia in termini sanitari che economici, tanto che si stima siano responsabili di 3 milioni di decessi all'anno nel mondo e assorbano il 12% della spesa sanitaria nazionale dei Paesi OCSE (circa 878 miliardi di USD all'anno) (5). Le ICA costituiscono uno degli eventi avversi più frequenti e gravi dell'assistenza sanitaria e possono verificarsi in ogni ambito assistenziale, rappresentando una minaccia per la sicurezza del paziente (3-6). Esse vengono definite come infezioni insorte durante un ricovero in una struttura sanitaria, o anche dopo la dimissione del paziente (nel caso, per esempio, di infezioni del sito chirurgico o da *Clostridium difficile*), che al momento dell'ingresso non erano manifeste clinicamente né erano in incubazione (7, 8). Varie sono le cause delle ICA, tra cui il crescente inserimento di nuove tecnologie sanitarie,

l'uso protratto di dispositivi medici invasivi e interventi chirurgici complessi, l'immunosoppressione e/o altre comorbidità gravi presenti nel paziente, l'insufficiente applicazione di misure di igiene ambientale e l'emergenza di microrganismi resistenti agli antibiotici, causata spesso dall'uso errato di questi farmaci (9). Le ICA presentano un importante *burden* economico e sociale, dal momento che da un lato determinano un significativo aumento della durata e, quindi, dei costi della degenza, dall'altro esitano spesso in disabilità a lungo termine e comportano un eccesso di mortalità. Diverse sono le vie di trasmissione delle ICA, a seconda del microrganismo: possono trasmettersi per contatto diretto, da persona a persona (soprattutto tramite le mani), per via aerea o tramite *droplet*, o per via indiretta, mediante oggetti contaminati (come strumenti diagnostici o assistenziali e oggetti comuni) (7-9).

In questo contesto, la Prevenzione e il Controllo delle Infezioni (PCI), elemento fondante della sicurezza del paziente, è un approccio basato sull'evidenza volto a prevenire le infezioni evitabili sia tra i pazienti sia tra gli operatori sanitari (6, 10-12). I programmi efficaci di PCI richiedono interventi mirati e costanti a tutti i livelli del sistema sanitario, compresi i decisori politici, i direttori delle strutture, gli operatori sanitari e i pazienti.

Tra le misure descritte per la PCI figurano il controllo del rischio infettivo, tramite precauzioni *standard* e basate sulla trasmissione, il soddisfacimento di requisiti organizzativi minimi, che dovrebbero essere in vigore a livello nazionale e delle singole strutture per fornire protezione e sicurezza minime a pazienti, operatori sanitari e visitatori, l'istituzione di gruppi per il controllo delle infezioni, la vaccinazione degli operatori sanitari, la formazione e, non da ultima, la creazione di una rete globale di prevenzione e controllo delle infezioni (13).

Le raccomandazioni internazionali di prevenzione e controllo delle infezioni

Le Istituzioni internazionali come l'OMS, l'ECDC, CDC e la *Joint Commission International* si impegnano da molti anni a fornire raccomandazioni e linee di indirizzo per sostenere i Paesi e le strutture sanitarie nella promozione di comportamenti che limitino le infezioni evitabili e nell'identificazione precoce degli individui a rischio di infezione (6, 11, 12, 14).

Le azioni chiave volte a prevenire e controllare le ICA sono molteplici e, come anticipato, interessano tutti gli attori coinvolti nel processo assistenziale, dai decisori politici agli operatori e ai pazienti. In questo contesto, nel 2019, sulla base delle migliori evidenze scientifiche e sulle opinioni di esperti di rilevanza internazionale, l'OMS ha identificato gli otto *Core components* - componenti essenziali (o requisiti organizzativi minimi) - per il miglioramento delle attività di PCI (11, 12): adottare e implementare programmi specifici; redigere LG; favorire educazione e formazione; svolgere attività di sorveglianza; promuovere strategie multimodali; attuare monitoraggio, *audit* e *feedback*, gestire carico di lavoro, personale e occupazione dei posti letto; assicurare un ambiente sicuro e garantire materiali e attrezzature (**Figura 7.1**).

Risulta evidente che alcuni di questi componenti si attuino specificatamente in un contesto nazionale e dunque politico-governativo, mentre altre sono promosse a livello di struttura sanitaria. A tal proposito, l'OMS nel

gennaio 2022 ha condotto un'indagine per valutare lo stato di attuazione dei programmi di PCI rispetto ai requisiti minimi stabiliti, evidenziando che tra le 4.440 strutture intervistate in 81 Paesi soltanto il 16% rispettava tutti gli *standard*. In questo contesto, è risultato che 1,8 miliardi di persone hanno accesso a strutture sanitarie prive di servizi idrici di base e che 800 milioni di persone utilizzano strutture senza servizi igienici. Tuttavia, nonostante la presenza di grandi *gap*, alcuni indicatori chiave hanno evidenziato nel tempo un miglioramento in termini di aumento dei PCI *focal point*, della quota di budget dedicata a tali attività, nonché della promozione di strategie multimodali per la PCI (11).

Figura 7.1 - Gli otto componenti essenziali per il miglioramento delle attività di PCI



Fonte dei dati: Organizzazione Mondiale della Sanità. Core competencies for infection prevention and control professionals. Ginevra; 2020. Disponibile sul sito: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/335821/9789240011656-eng.pdf?sequence=1>. Anno 2023.

Nella **Tabella 7.1** si riportano le osservazioni e i commenti relativi agli otto componenti essenziali identificati dall'OMS e analizzati dalla letteratura scientifica, al fine di fornire un quadro esaustivo delle azioni e delle attività necessarie a contrastare le ICA (11, 12, 15-19). Il **Box 7.1**, invece, riporta alcune informazioni relative all'importanza dell'igiene delle mani, procedura fondante per la prevenzione e il controllo delle infezioni, estremamente semplice ma spesso sottovalutata e, dunque, ignorata, tanto dagli operatori sanitari quanto dai pazienti (20).

Oltre a fornire le raccomandazioni per implementare programmi di PCI efficaci, l'OMS ha anche proposto uno strumento per supportare l'implementazione degli otto componenti essenziali dei programmi di prevenzione

e controllo, al fine di incoraggiare e supportare le auto-valutazioni locali delle attività dei programmi PCI e di igiene delle mani (21, 22). In particolare, l'*Infection Prevention and Control Assessment Framework* (IPCAF) è un questionario autosomministrato che consente di valutare lo stato di attuazione delle attività in tema di PCI di una struttura sanitaria. L'obiettivo di tale strumento è fornire una auto valutazione di base del programma e delle attività di PCI nella struttura, monitorare nel tempo le variazioni e individuare gli aspetti che possono essere migliorati con interventi specifici. Tale auto valutazione rappresenta un'analisi dei punti di forza e di debolezza, al fine di avviare programmi di miglioramento volti a raggiungere gli *standard* richiesti. In linea teorica, dunque, il riconoscimento obiettivo delle lacune consente di creare un senso di urgenza verso i cambiamenti necessari per migliorare le attività di PCI. In tal senso, le risposte al questionario esitano in una valutazione basata su una scala costituita da quattro punteggi che inquadrano il livello di promozione e pratica delle attività di PCI: inadeguato, basico, intermedio, avanzato (23).

Allo stesso modo, l'OMS ha proposto una scheda di autovalutazione delle attività relative all'igiene delle mani (*Hand Hygiene Self-Assessment Framework-HHSAF*) (24), volto a ottenere un'analisi completa sulla situazione all'interno delle singole strutture. Anche in questo caso, dunque, tale strumento offre l'opportunità di identificare punti di forza e criticità che richiedono azioni di attenzione e miglioramento attraverso lo sviluppo di un piano di azione. La scheda si compone di ventisette indicatori divisi in sei sezioni e anche in questo caso, in base al risultato, la valutazione inquadra il livello di promozione e pratica delle attività di igiene delle mani come inadeguato, basico, intermedio o avanzato.

In Italia, l'ultima indagine effettuata nel 2019 è resa disponibile dal Ministero della Salute e dall'ISS (23). Dall'analisi dei risultati emerge che un numero limitato di strutture adotta questi strumenti di autovalutazione (poco più di 200 in tutta Italia, pari a meno del 30% del totale), con delle differenze sostanziali tra Regioni (in alcune Regioni non è presente neppure una struttura). Inoltre, solo il 4,4% delle schede è compilato da una persona di riferimento per le attività di PCI. Considerando il livello dei punteggi, si osserva come le strutture si posizionino mediamente in un livello intermedio-avanzato per il IPCAF, mentre il punteggio mediano è definito intermedio nella scheda HHSAF, con strutture che tuttavia presentano valori inadeguati o bassi (23).

Due aspetti di rilievo che emergono dall'analisi dell'ISS sono la scarsa attuazione di attività di formazione relativa all'educazione in materia di PCI e l'assenza di *leadership*. Se il primo punto sottolinea la necessità di promuovere attività formative a tutti i livelli e che includano il personale sanitario, il *management* della struttura e il personale non sanitario ma presente nella struttura, l'assenza di una *leadership* istituzionale forte impedisce la promozione della cultura dell'appropriatezza e della qualità dell'assistenza, rappresentando un vulnus che si ripercuote su tutte le attività di PCI della struttura sanitaria. In questo contesto, la presenza di *leader* è fondamentale per facilitare la collaborazione all'interno dell'organizzazione, nonché sviluppare politiche e procedure di routine e di risposta alle emergenze, assumere la responsabilità dando conto delle attività svolte (*accountability*), impegnarsi in attività di miglioramento continuo della qualità per migliorare la salute e la sicurezza sul lavoro e promuovere la collaborazione con altre strutture e programmi che si occupano di PCI (25-27).

Tabella 7.1 - Raccomandazione e principali osservazioni relative agli otto componenti essenziali in ambito PCI

Componente chiave	Livello	Raccomandazioni e principali osservazioni
Adottare e implementare programmi specifici	Nazionale	Istituire un programma nazionale con obiettivi, funzioni e attività chiaramente definiti per prevenire le ICA e combattere l'AMR. Tali programmi dovrebbero essere sviluppati da team multidisciplinari e basati sulle migliori evidenze scientifiche. Dovrebbe essere previsto un aggiornamento periodico del programma.
	Struttura sanitaria	Tutte le strutture sanitarie dovrebbero essere dotate di un programma specifico di PCI, identificando obiettivi, funzioni e attività. Deve essere presente un responsabile formato e competente.
Linee Guida	Nazionale	Sviluppo di LG basate sull'evidenza scientifica. Assicurare la formazione degli operatori sanitari interessati sulle raccomandazioni delle LG e monitorarne l'aderenza.
	Struttura sanitaria	Adozione e adattamento delle LG alle condizioni locali. Assicurare la formazione degli operatori sanitari interessati sulle raccomandazioni delle LG e monitorarne l'aderenza.
Educazione e formazione	Nazionale	Prevedere l'istituzione di corsi certificati e riconosciuti che rappresentino un modello, basato sulle evidenze, per le strutture e i provider. Promuovere la formazione di tutti gli operatori sanitari sin dal percorso universitario. Promuovere la creazione di curricula professionali in collaborazione con il mondo accademico. Assicurare corsi di aggiornamento periodico. Assicurare informazione e educazione anche dei cittadini e dei pazienti.
	Struttura sanitaria	Assicurare la formazione di tutti gli operatori della struttura, utilizzando strategie di apprendimento basate su creazione di team e divisione di compiti. Tali attività devono essere partecipative e includere la simulazione di casi di studio. Implementare corsi specifici (per complessità, durata e periodicità) rivolti a specialisti e personale coinvolto in prima linea, altri professionisti sanitari e personale non sanitario ma presente nella struttura.
Attività di sorveglianza	Nazionale	Definizione di <i>standard</i> nazionali (definizioni dei casi, dei metodi per rilevare le infezioni e della popolazione esposta). Identificazione di un processo per l'analisi dei dati e un metodo per valutare la qualità dei dati. Creazione di sistemi di sorveglianza integrata, alimentati dalle strutture sanitarie. Identificazione dei principali microrganismi AMR (incidenza e prevalenza). Identificazione di laboratori di riferimento nazionale.
	Struttura sanitaria	Identificazione dei principali microrganismi AMR (incidenza e prevalenza). Identificazione precoce di possibili <i>cluster</i> infettivi. Valutazione dell'impatto degli interventi. Redazione di report periodici. I metodi per rilevare le infezioni devono essere attivi. Le diverse strategie di sorveglianza possono includere l'uso di studi di prevalenza o di incidenza.
Strategie multimodali	Nazionale	Tali strategie devono essere parte del mandato del programma nazionale PCI e considerate nel contesto di altri programmi di miglioramento della

		<p>qualità dell'assistenza e di organismi di accreditamento delle strutture sanitarie.</p> <p>Promozione di cinque elementi chiave: cambiamento del sistema (ad esempio, promozione dell'igiene delle mani), formazione (attività specifiche di formazione per situazioni potenzialmente rischiose per lo sviluppo di ICA), valutazione e <i>feedback</i> (applicazione delle LG e dei protocolli, utilizzo di <i>checklist</i>), promemoria sul posto di lavoro (poster, email, campagne periodiche) e <i>leadership</i> istituzionale (promuovere la cultura dell'appropriatezza e della qualità dell'assistenza).</p>
Monitoraggio, audit e feedback	Nazionale	<p>Istituzione di un programma di monitoraggio periodico per la valutazione del rispetto degli <i>standard</i>. Definizione di indicatori di performance. Il monitoraggio dell'igiene delle mani dovrebbe essere considerato un indicatore estremamente rilevante a livello nazionale. Produzione di report periodici.</p>
	Struttura sanitaria	<p>Monitoraggio e audit con frequenza regolare e un <i>feedback</i> tempestivo delle pratiche sanitarie secondo gli <i>standard</i> PCI. Condividere i risultati dell'<i>audit</i> e fornire un <i>feedback</i> non solo alle persone sottoposte all'<i>audit</i> (cambiamento individuale), ma anche alla direzione dell'ospedale e all'amministrazione <i>senior</i> (cambiamento organizzativo) sono passi fondamentali.</p>
Carico di lavoro, personale e occupazione dei letti	Nazionale	<p>In senso ampio e non specifico del contesto ICA-AMR, definizione del numero di medici, infermieri e operatori sanitari basato sulle necessità della popolazione e dunque su dati demografici ed epidemiologici. Garantire gli <i>standard</i> assistenziali per assicurare un'assistenza di qualità.</p>
	Struttura sanitaria	<p>L'occupazione dei posti letto non deve superare la capacità <i>standard</i> della struttura. Il personale sanitario deve essere adeguatamente assegnato in base al carico di lavoro dei pazienti.</p>
Ambiente sicuro, disponibilità di materiali e attrezzature	Nazionale	<p>In senso ampio e non specifico del contesto ICA-AMR, assicurare la ristrutturazione e l'ammmodernamento delle strutture assistenziali. Garantire gli <i>standard</i> strutturali e tecnologici.</p>
	Struttura sanitaria	<p>Le attività di assistenza devono essere svolte in un ambiente pulito e igienico. In tutte le strutture sanitarie devono essere installate attrezzature per l'igiene delle mani in numero adeguato e in posizione appropriata.</p>

Fonte dei dati: Storr, J., Twyman, A., Zingg, W. et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control* 6, 6 (2017). Disponibile sul sito: <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0149-9>. Anno 2023.

L'igiene delle mani

L'igiene delle mani rappresenta la misura più importante per prevenire la diffusione di infezioni. Le mani, infatti, sono un mezzo di diffusione privilegiato per tutti i tipi di microrganismi quali batteri, virus, funghi e protozoi. Si tratta di una pratica basata su prove di efficacia, che seppur sia molto semplice e relativamente breve, ha dimostrato un forte impatto sulla prevenzione e il controllo delle infezioni, comprese quelle causate da microrganismi resistenti agli antimicrobici. L'importanza di tale pratica è evidenziata dai numerosi documenti e raccomandazioni forniti dalle Istituzioni internazionali e nazionali, come l'OMS, l'ECDC, il CDC e il Ministero della Salute (28-31). Basti pensare che il 5 maggio di ogni anno (dal 2009) si tiene la campagna *Save lives: Clean Your Hands*, parte dello sforzo dell'OMS per mobilitare le persone in tutto il mondo a migliorare l'adesione all'igiene delle mani in tutti gli ambienti sanitari (32). Durante tutto l'anno, inoltre, l'OMS è impegnata a produrre opuscoli, poster e infografiche a sostegno del miglioramento dell'igiene delle mani a livello globale, identificando una procedura in cinque momenti semplice e rapida, nonché specificando le caratteristiche dei detergenti da utilizzare. Anche in Italia è possibile trovare materiale informativo facilmente consultabile e intuitivo, grazie all'attività del Ministero della Salute e dell'ISS che sono impegnati attivamente per promuovere conoscenza, educazione e buone pratiche relative all'igiene delle mani (31, 33).

La rete Globale di Prevenzione e Controllo delle Infezioni

L'OMS ha sviluppato la rete GIPC (34), che ha come obiettivo migliorare la coordinazione e la collaborazione a livello locale, nazionale e internazionale nel campo della prevenzione e del controllo delle infezioni. I suoi ambiti di azione vanno dalla preparazione al potenziamento dei sistemi e dei programmi IPC, alla prevenzione e al controllo delle epidemie, nonché alla formazione per le attività di sorveglianza. L'obiettivo ultimo del GIPC è la riduzione delle ICA e la risoluzione del problema globale della resistenza agli antimicrobici. Nel farlo, la rete si concentra sulle esigenze delle strutture e dei servizi sanitari contribuendo alla formulazione e alla diffusione di raccomandazioni basate su evidenze, adattandosi a contesti diversi e considerando il miglior utilizzo delle risorse spesso scarse. Tale *network* rappresenta un importante sforzo di condivisione e collaborazione tra Enti istituzionali, di ricerca, accademici e organizzazioni sociosanitarie, volto ad allineare le competenze e garantire la diffusione e l'attuazione delle raccomandazioni, dei documenti tecnici, dei messaggi promozionali delle campagne e delle risorse di supporto, nonché dei materiali e degli strumenti di formazione.

L'efficacia delle attività di prevenzione e controllo delle infezioni

Le attività di PCI si sono dimostrate efficaci nel ridurre le ICA e la resistenza agli antimicrobici, con un risparmio significativo anche in termini economici. Oltre a salvare vite, dunque, tali programmi comportano anche un risparmio notevole per i sistemi sanitari (20). L'OMS, ad esempio, ha evidenziato una riduzione delle ICA del 35-70% in seguito all'adozione di programmi PCI e del 50% con l'adozione delle buone pratiche dell'igiene delle mani, indipendentemente dal livello di reddito del Paese considerato (11). In particolare, il miglioramento della pulizia, dell'igiene e della salubrità delle strutture sanitarie (ad esempio, la disinfezione delle superfici e delle attrezzature negli ospedali e la promozione di comportamenti virtuosi tanto nei professionisti sanitari quanto nei pazienti, come l'igiene delle mani) ha un ruolo chiave nella prevenzione della trasmissione dei germi AMR (35).

Inoltre, favorire l'attuazione di programmi di *stewardship*, che promuovano quindi un uso più prudente di antibiotici per porre fine a decenni di prescrizioni eccessive e uso inappropriato di questi farmaci può abbattere di quasi un quarto l'impatto sanitario dell'AMR.

Infine, implementare l'utilizzo di test diagnostici rapidi per rilevare un'infezione batterica o virale specialmente in ambito comunitario rappresenterebbe uno strumento estremamente valido per ridurre il *burden* dell'AMR. Come già anticipato, altri interventi fondamentali sono legati alla formazione ed educazione dei professionisti sanitari, nonché l'informazione e l'educazione della popolazione.

L'OCSE ha a sua volta stimato che favorire e potenziare le azioni volte a incrementare l'adesione alla corretta igiene delle mani permetterà di evitare, tra il 2015 e il 2050, più di 30.000 decessi all'anno in tutti i Paesi del G7 e circa 19.000 in quelli dell'UE/SEE, mentre 28.000 decessi all'anno potrebbero essere evitati attraverso il miglioramento delle pratiche di igiene ambientale (circa 18.000 nei Paesi dell'UE/SEE) (36, 37). Complessivamente, dunque, in UE/SEE questi interventi consentirebbero di salvare circa 27.000 vite all'anno, e circa 8.000 solo in Italia (38). Praticamente tutte le morti attribuibili all'AMR sarebbero prevenibili attraverso l'adozione di azioni ben note e scientificamente provate.

Inoltre, facendo un bilancio tra il costo di attuazione di questi interventi e il costo legato alla gestione dell'AMR (ricoveri ospedalieri, test diagnostici, terapie, ma anche assenteismo dal lavoro, perdita di produttività), tali attività si tradurrebbero addirittura in un guadagno per la società in termini economici. Dal punto di vista economico, infatti, in 33 Paesi OCSE analizzati, per 1 USD investito si avrebbe un risparmio compreso tra 1,1 e 11,3 USD sulla spesa sanitaria, a seconda del tipo di intervento (37). Tali interventi, infatti, sono particolarmente costo-efficaci, con un risparmio medio annuo netto che varia da 252.847 a 1.691.823 USD (39).

Conclusioni

Le attività di prevenzione e controllo delle infezioni hanno importanti ricadute sulla salute pubblica, sia in termini di riduzione delle infezioni e della resistenza antimicrobica, sia di miglioramento dell'assistenza sanitaria, sia per quanto riguarda la sicurezza del paziente e la protezione degli operatori sanitari. Le Istituzioni internazionali hanno prodotto numerosi documenti e fornito raccomandazioni forti sulle attività da implementare tanto a livello nazionale (governativo-politico) quanto a livello delle strutture sanitarie. È necessario aumentare gli sforzi al fine di garantire l'adozione e l'implementazione delle raccomandazioni essenziali dell'OMS in tutte le strutture sanitarie, promosse da una *leadership* forte a livello centrale.

Messaggi chiave

- 1.** Le attività di prevenzione e controllo delle infezioni sono efficaci nel ridurre le ICA e la resistenza agli antimicrobici, con un risparmio significativo in termini economici.
- 2.** Si stima che l'attuazione di tali azioni potrebbe evitare, complessivamente, circa 50.000 decessi nei Paesi dell'UE/SEE all'anno fino al 2050.
- 3.** L'igiene delle mani rappresenta una pratica semplice, ma estremamente efficace per ridurre la trasmissione di infezioni.
- 4.** Educazione e formazione di tutti gli *stakeholder* sono pilastri delle attività di PCI. È necessario implementare corsi, attività di training e di formazione tra i professionisti e i cittadini.
- 5.** Includere e implementare l'uso di test diagnostici rapidi per rilevare un'infezione batterica o virale specialmente in ambito comunitario rappresenterebbe uno strumento estremamente valido per ridurre il *burden* dell'AMR.
- 6.** È necessaria una *leadership* forte per promuovere la cultura dell'appropriatezza e della qualità dell'assistenza, necessaria ad assicurare l'adesione del personale e dei pazienti ai programmi di PCI.

1. Organizzazione Mondiale della Sanità. Patient Safety. [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety.
2. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System. 2000.
3. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). 10 facts on patient safety. [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.who.int/news-room/photo-story/photo-story-detail/10-facts-on-patient-safety.
4. Flott K, Fontana G, Darzi A. The Global State of Patient Safety. 2019.
5. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). The economics of patient safety - From analysis to action. 2020 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.oecd.org/health/health-systems/Economics-of-Patient-Safety-October-2020.pdf.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Organisation of infection prevention and control in healthcare settings. 2019 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/measures-in-hospitals.
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections. [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections#:~:text=Healthcare%2Dassociated%20infections%20are%20infections,hospital%20or%20another%20healthcare%20setting.
8. Istituto Superiore di Sanità. Infezioni Correlate all'Assistenza. 2021 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.epicentro.iss.it/infezioni-correlate.
9. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Bakar MA. Health care-associated infections - An overview. Vol. 11, Infection and Drug Resistance. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 2.321-33.
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Prevention and control of infections by microorganism. 2018 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/prevention-and-control-infections.
11. Organizzazione Mondiale della Sanità. Global report on infection prevention and control. Geneva; 2022. Disponibile sul sito: <http://apps.who.int/bookorders>.
12. Organizzazione Mondiale della Sanità. Core competencies for infection prevention and control professionals. Geneva; 2020 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/335821/9789240011656-eng.pdf?sequence=1>.
13. Istituto Superiore di Sanità. Prevenzione e controllo delle infezioni. 2021 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.epicentro.iss.it/prevenzione-controllo-infezioni/informazioni-general.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare-Associated Infections (HAIs). 2021 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/hai/index.html.
15. Lee MH, Lee GA, Lee SH, Park YH. Effectiveness and core components of infection prevention and control programmes in long-term care facilities: a systematic review. Vol. 102, Journal of Hospital Infection. W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 377-93.
16. Noh EY, Lee MH, Yi YM, Park YH. Implementation of a multimodal infection control strategy in the nursing home. Geriatr Nurs (Minneapolis). 2021 May 1; 42 (3): 767-71.
17. Hughes C, Tunney M, Bradley MC. Infection control strategies for preventing the transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in nursing homes for older people. Vol. 2013, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
18. Organizzazione Mondiale della Sanità. Minimum requirements for infection prevention and control programmes for infection prevention and control programmes. 2019 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330080/9789241516945-eng.pdf?sequence=1>.
19. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J, et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: New WHO evidence-based recommendations. Antimicrob Resist Infect Control. 2017 Jan 10; 6 (1).
20. Allegranzi B, Pittet D. Role of hand hygiene in healthcare-associated infection prevention. Vol. 73, Journal of Hospital Infection. 2009. p. 305-15.
21. Organizzazione Mondiale della Sanità. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. Geneva; 2016 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/251730/9789241549929-eng.pdf?sequence=1>.
22. Tomczyk S, Twyman A, de Kraker MEA, Coutinho Rehse AP, Tartari E, Toledo JP, et al. The first WHO global survey on infection prevention and control in health-care facilities. Lancet Infect Dis. 2022 Jun 1; 22 (6): 845-56.
23. Sabatucci M, Moro M, Iazzano S, Parodi P, Maraglino F, Rezza G. Rapporto ISTISAN 20/26 - Indagine sullo stato di attuazione dei programmi di igiene delle mani e di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza svolta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2019: risultati per l'Italia. Roma; 2019 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.iss.it/documents/20126/0/20-26+web.pdf/4ebe8a28-f78d-06d2-74f9-42e60d7b30d7?t=1609253714796.
24. Stewardson AJ, Allegranzi B, Perneger T V., Attar H, Pittet D. Testing the WHO Hand Hygiene Self-Assessment Framework for usability and reliability. Journal of Hospital Infection. 2013 Jan; 83 (1): 30-5.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infection Control - Leadership and Management. 2019 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/healthcare-personnel/leadership.html.
26. Hegarty J, Murphy S, Creedon S, Wills T, Savage E, Barry F, et al. Leadership perspective on the implementation of guidelines on healthcare-associated infections. BMJ Leader. 2019 Jun 1; 3 (2): 43-51.
27. Gould DJ, Gallagher R, Allen D. Leadership and management for infection prevention and control: what do we have and what do we need? Vol. 94, Journal of Hospital Infection. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 165-8.
28. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). How to Handwash and Handrub. 2006 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.who.int/multi-media/details/how-to-handwash-and-handrub.
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Hand hygiene. 2015 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/core-requirements-healthcare-settings-0.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Keeping Hands Clean. 2022 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/hygiene/personal-hygiene/hands.html.
31. Ministero della Salute. Igiene delle mani. 2023 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.salute.gov.it/portale/malattieinfettive/dettaglioContenutiMalattieinfettive.jsp?lingua=italiano&id=5570&area=Malattie%20infettive&menu=vuoto&tab=1.
32. Organizzazione Mondiale della Sanità. World Hand Hygiene Day - Save lives: Clean Your Hands. 2023 [cited 2023 Oct 22]; Disponibile sul sito: www.who.int/campaigns/world-hand-hygiene-day.
33. Istituto Superiore di Sanità. Igiene delle mani. 2021 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.epicentro.iss.it/igiene-mani/informazioni-general.
34. Organizzazione Mondiale della Sanità. Global Infection Prevention and Control Network (GIPC). [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: www.who.int/groups/global-infection-prevention-and-control-network/about-us.

35. Caselli E, Arnoldo L, Rognoni C, D'Accolti M, Soffritti I, Lanzoni L, et al. Impact of a probiotic-based hospital sanitation on antimicrobial resistance and HAI-associated antimicrobial consumption and costs: A multicenter study. *Infect Drug Resist.* 2019; 12: 501-10.
36. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. OECD; 2023. (OECD Health Policy Studies). Disponibile sul sito: www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/embracing-a-one-health-framework-to-fight-antimicrobial-resistance_ce44c755-en.
37. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Briefing Paper on Infection Prevention and Control - Addressing the burden of infections and antimicrobial resistance associated with health care - Focus on G7 countries. 2022.
38. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Antimicrobial Resistance in the EU/EEA - A One Health Response. 2022 [cited 2023 Oct 28]. Disponibile sul sito: www.oecd.org/health/Antimicrobial-Resistance-in-the-EU-EEA-A-One-Health-Response-March-2022.pdf.
39. Tchouaket Nguemeleu E, Beogo I, Sia D, Kilpatrick K, Séguin C, Baillot A, et al. Economic analysis of healthcare-associated infection prevention and control interventions in medical and surgical units: systematic review using a discounting approach. Vol. 106, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. 134-54.

Il buon uso delle terapie antibiotiche: la *stewardship* antimicrobica

Per *Stewardship* Antimicrobica (SA) si intende una serie di interventi coordinati messi in atto per garantire un uso appropriato dei farmaci antimicrobici, guidando il clinico nella scelta del principio attivo, del dosaggio, della durata e della via di somministrazione della terapia. L'obiettivo è quello di garantire l'ottimizzazione degli *outcome* clinici e di limitare, al contempo, le conseguenze avverse dell'uso di antimicrobici, come la tossicità e la selezione di microrganismi resistenti, garantendo un accesso sostenibile a una terapia efficace a coloro che ne hanno bisogno (1, 2).

Il concetto di SA ha visto la luce negli anni Novanta del secolo scorso, quando per la prima volta, John McGowan e Dale Gerding applicarono tale terminologia, suggerendo un'associazione causale tra l'uso di agenti antimicrobici e la resistenza dei microrganismi (3). La definizione e l'attuazione di programmi di SA hanno guadagnato slancio nel corso del tempo, con una crescente presenza nella letteratura scientifica a partire dal 1996, e una marcata accelerazione nel primo decennio degli anni Duemila, evidenziando l'importanza sempre maggiore attribuita a tale concetto nella comunità medica e non solo (1). Infatti, nonostante tale approccio sia nato nell'ambito dell'assistenza sanitaria, è sempre più applicato in contesti più ampi, tra cui la salute animale e in generale in un'ottica *One Health*.

Gli obiettivi della SA sono molteplici e di fondamentale importanza nel contesto della Sanità Pubblica e comprendono la prevenzione della resistenza antimicrobica, l'ottimizzazione della terapia antibiotica per i pazienti, il controllo dei costi sanitari e la preservazione dell'efficacia degli antibiotici attualmente disponibili. L'attenzione focalizzata sull'uso responsabile degli antibiotici è un passo cruciale verso la mitigazione delle sfide poste dalla resistenza antimicrobica, un problema che continua a crescere e a minacciare la salute globale.

Principi chiave della stewardship antimicrobica

L'efficacia di una terapia antimicrobica dipende da diversi fattori, spesso legati al contesto locale, ed è dunque necessario che le organizzazioni sanitarie, da una parte, si dotino di professionisti formati in accordo con i principi clinici alla base dell'appropriatezza della terapia antibiotica, e dall'altra contemplino gli strumenti organizzativi necessari per strutturare i programmi di SA (4). A questo scopo, l'OMS ha assunto un ruolo cardine nel coordinare gli Stati membri nell'attuazione dei programmi di SA, pubblicando nel 2021 l'*Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide*, una guida pratica che ha l'obiettivo di coadiuvare

l'implementazione di programmi di SA nelle strutture sanitarie e di fornire uno strumento educativo ai professionisti coinvolti nel trattamento delle malattie infettive nell'uomo (5). Tale documento si pone in continuità con il *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*, pubblicato nel maggio 2015 dall'OMS stessa, il quale si articola in cinque obiettivi strategici, che includono l'ottimizzazione della terapia antibiotica nell'uomo e negli animali e che, insieme alle LG pubblicate da altre organizzazioni sovranazionali come la FAO e la WOA, costituisce il *framework* concettuale a cui le nazioni possono attingere per lo sviluppo di politiche mirate a contrastare l' AMR (6, 7).

Secondo la Guida dell'OMS, gli interventi di SA nelle strutture sanitarie possono essere classificati in interventi attuati prima o dopo la prescrizione del farmaco (**Tabella 8.1**).

Tabella 8.1 - Lista dei dieci interventi di *Stewardship* Antimicrobica, descritti nella Guida Pratica all'*antimicrobial stewardship* dell'OMS

Interventi messi in atto prima e al momento della prescrizione	Interventi messi in atto dopo la prescrizione
Educazione dei Professionisti	Prospective <i>audit</i> e <i>feedback</i>
Educazione del Paziente e del Cittadino	Antibiotic timeouts
LG Istituzione-specifiche, per le infezioni più comuni	Ottimizzazione del dosaggio
Antibiogrammi cumulativi	Ottimizzazione della durata della terapia
Restrizione della possibilità di prescrizione	
<i>De-labeling</i> delle diagnosi spurie di allergie	

Fonte dei dati: World Health Organization. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. 2021. Disponibile sul sito: www.who.int/europe/publications/i/item/9789289056267. Anno 2023.

L'importanza della scelta del giusto antibiotico, alla giusta dose, per la giusta durata

La decisione di avviare una terapia antimicrobica dovrebbe essere guidata dalla conferma di un'infezione batterica (4). Pertanto, il trattamento empirico delle malattie infettive dovrebbe essere riservato ai casi in cui il quadro clinico lo giustifichi. È importante considerare che molte infezioni acquisite in comunità (ad esempio, bronchite e gastroenterite acuta) presentano spesso un decorso clinico lieve e autolimitante, generalmente privo di complicanze. Di conseguenza, possono essere trattate efficacemente senza ricorrere agli antibiotici che, peraltro, ridurrebbero la durata della malattia sintomatica di solo 1-2 giorni (8). In ogni caso, prima di iniziare una terapia antibiotica empirica, tutti i pazienti con infezione grave dovrebbero essere sottoposti al prelievo di almeno un campione biologico per gli accertamenti microbiologici necessari. Quando il medico curante considera la possibilità di iniziare una terapia antibiotica, deve porre attenzione alla scelta del principio attivo e del dosaggio, preferendo quelli che hanno maggior probabilità di essere efficaci sui microrganismi

responsabili del processo infettivo in atto. Questo processo sintetizza i dati epidemiologici sulla prevalenza locale di organismi MDR con i dati clinico-anamnestici raccolti durante la visita, valutando accuratamente il rischio individuale del paziente di essere affetto da una malattia resistente agli antibiotici e le eventuali controindicazioni al trattamento di prima scelta (ad esempio, gravidanza, allergie, insufficienza renale etc.). La durata della terapia antibiotica non dovrebbe prolungarsi oltre il tempo necessario a garantire la guarigione: per molte patologie comuni, di fatto, la durata della terapia si basa su solide evidenze scientifiche e le indicazioni relative devono essere rispettate.

A tal proposito, il manuale *The WHO AWaRe Antibiotic Book* (8) sviluppato dall'OMS e reso disponibile in italiano dall'AIFA (9) assiste il clinico nella prescrizione di antibiotici e, al contempo, facilita la formulazione di LG e raccomandazioni, classificando più di 200 antibiotici (oltre a quelli presenti nell'elenco dei medicinali essenziali dell'OMS) in tre classi specifiche e una di antibiotici non raccomandati (**Tabella 8.2**). Il manuale, inoltre, fornisce dettagliate indicazioni circa l'epidemiologia, la presentazione clinica, la sintomatologia, la diagnosi e la terapia di numerose condizioni patologiche, guidando il medico nella scelta del trattamento più appropriato, indicandone l'eventuale necessità, dosaggio e durata.

Tabella 8.2 - Classificazione degli antibiotici secondo il manuale AWaRe dell'OMS

Gruppo di antibiotico	Tipologia di antibiotico
<i>Access</i>	Antibiotici a spettro di attività ristretto, con un buon profilo di sicurezza, da usare come prima linea terapeutica nella maggior parte delle infezioni più frequenti
<i>Watch</i>	Antibiotici a spettro d'azione più ampio, raccomandati solo in casi selezionati
<i>Reserve</i>	Antibiotici riservati al trattamento delle infezioni da MDRO
<i>Antibiotici non raccomandati</i>	Antibiotici il cui uso risulta francamente inappropriato

Fonte dei dati: World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. 2022. Disponibile sul sito: www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062382. Anno 2023.

In questo contesto, gli interventi di SA atti a garantire l'appropriatezza prescrittiva possono essere distinti in:

- "interventi restrittivi", che limitano la possibilità del clinico di prescrivere, imponendo restrizioni su farmaci (ad esempio, antibiotici *Watch* e *Reserve*) la cui distribuzione necessita di un'autorizzazione, oppure ricorrendo alla refertazione selettiva degli antibiogrammi (ad esempio, mostrando nel referto solo le opzioni terapeutiche raccomandate dalle LG della struttura);
- "interventi persuasivi", mirati a supportare il clinico nei processi decisionali, tramite la redazione di LG/raccomandazioni istituzione-specifiche per la terapia delle infezioni più comuni, basate su dati epidemiologici locali e sulle risorse disponibili (4, 10).

Tutti i professionisti sanitari che partecipano alla presa in carico assistenziale di un paziente, nonché il paziente stesso e i suoi *caregiver*, devono essere informati sul problema delle resistenze antimicrobiche e sui metodi non farmacologici necessari a contrastarle, nonché sul corretto utilizzo, conservazione e smaltimento dei

farmaci antimicrobici. È essenziale, inoltre, come sottolineato anche dall'OMS (5), che i decisori politici e le Istituzioni sanitarie si adoperino per garantire ai professionisti che prescrivono antibiotici, formazione e aggiornamenti continui e l'opportunità di colmare eventuali lacune educative preesistenti. Tutto ciò al fine di ottimizzare il processo decisionale che precede la prescrizione della terapia antibiotica più appropriata.

Dopo aver impostato la terapia antibiotica, il clinico deve rivalutare il paziente, alla luce dell'evoluzione clinica della malattia nel tempo e dei risultati degli esami microbiologici disponibili. La rivalutazione auto-diretta della terapia antibiotica, anche detta *antibiotic timeout*, è una tecnica di *nudging* che, a 48-72 ore dall'inizio della terapia, sollecita il clinico a decidere se proseguire il trattamento, interromperlo o modificarlo. Tale schema di terapia, definito anche *de-escalation therapy*, prevede il passaggio da una terapia antibiotica empirica a largo spettro ad una a spettro più ristretto, o la riduzione del numero degli antibiotici, sulla base dei risultati degli esami microbiologici. Infine, è altresì essenziale il monitoraggio farmacocinetico della terapia, che consente l'ottimizzazione del dosaggio e della durata del trattamento, per massimizzarne l'efficacia del trattamento riducendo il rischio di eventi avversi (4).

Stewardship basata sui dati

La prescrizione appropriata della terapia antibiotica deve essere guidata da indicazioni specifiche per il contesto locale, formulate sulla base dei dati derivanti dai microrganismi isolati (antibiogrammi cumulativi), che permettono di individuare dei *pattern* di resistenza. Tali dati sono anche utili per identificare l'emergenza di nuovi MDRO o per misurare l'impatto degli interventi messi in atto per contrastare le AMR. Essi costituiscono, dunque, un utile indicatore di *outcome*, assieme ai dati provenienti dal monitoraggio delle infezioni da *Clostridium difficile* e dell'impatto economico (11). È, inoltre, essenziale che le strutture si dotino di indicatori di processo atti a monitorare che tutti i requisiti dei programmi di SA siano rispettati.

I programmi di *audit e feedback* sono un metodo di monitoraggio della qualità del processo assistenziale di comprovata efficacia nel ridurre il numero di prescrizioni inappropriate, senza modificare la prognosi dei pazienti (12). Essi consistono nella valutazione periodica, da parte di personale esperto, dei dati sulle prescrizioni di antibiotici, seguita da restituzione ai clinici dei dati commentati e di suggerimenti finalizzati al miglioramento continuo del processo (11).

Infine, i dati sul consumo di farmaci provenienti dai database delle farmacie che afferiscono a una data struttura ospedaliera o ASL, rappresentando un valido indicatore di *outcome*, permettono di identificare aree critiche che necessitano di interventi mirati, nonché di attuare un processo di *benchmarking* tra strutture diverse (13). Le farmacie, oltre che nel fondamentale ambito della fornitura di dati sui consumi, possono intervenire efficacemente, da una parte, sul fronte dell'informazione e formazione del cittadino, con il quale il farmacista instaura un rapporto di fiducia e di prossimità, e, dall'altra, sul fronte dell'utilizzo mirato e appropriato degli antibiotici. In quest'ambito la farmacia può somministrare questionari volti a verificare la consapevolezza del cittadino riguardo al corretto utilizzo degli antibiotici e dei test specifici (come ad esempio la PCR). L'utilizzo e

l'esecuzione di tali test dovrebbero in ogni caso essere valutati da un team multidisciplinare che preveda la presenza di un microbiologo in grado di fornire supporto tecnico e scientifico, oltre a necessitare di un inquadramento e una regolazione normativa specifica, ad oggi assente.

Collaborazione interdisciplinare

I programmi di SA si basano sulla collaborazione interdisciplinare e devono delineare chiaramente i ruoli e le responsabilità di ciascuna figura professionale all'interno della struttura in cui sono implementati. Il CDC, nel 2019, ha identificato i ruoli e le responsabilità nell'ambito dei programmi di SA all'interno delle strutture sanitarie (11), fornendo le seguenti indicazioni per ciascuna figura professionale (**Figura 8.1**). Dunque, il medico prescrittore ha il compito di prescrivere gli antibiotici in maniera appropriata, facendo diagnosi accurate e seguendo le LG locali, e di rivalutare l'opportunità della terapia antibiotica alla luce delle evidenze cliniche e microbiologiche a disposizione; l'infermiere è al centro delle comunicazioni tra i componenti dell'*équipe* multiprofessionale, raccoglie la storia di allergia del paziente e garantisce la somministrazione sicura e tempestiva del trattamento antibiotico monitorando e segnalando eventuali sensibilità all'antibiotico e/o eventi avversi offrendo interventi specifici di educazione terapeutica al paziente sull'uso responsabile dei farmaci prescritti e si assicura che i campioni biologici siano prelevati correttamente; il farmacista ospedaliero collabora con il clinico nell'ottimizzazione della posologia e ha il compito di monitorare i volumi di antibiotici prescritti. Il microbiologo ha, invece, il compito di guidare gli operatori nella scelta di test diagnostici appropriati ed elabora pareri sulla base degli antibiogrammi, talvolta, oscurando il risultato dei test di suscettibilità per antimicrobici ad ampio spettro. Inoltre, integra le procedure della struttura, interpretando i dati derivati dagli antibiogrammi cumulativi e fornendo indicazioni sul trattamento empirico delle malattie infettive.

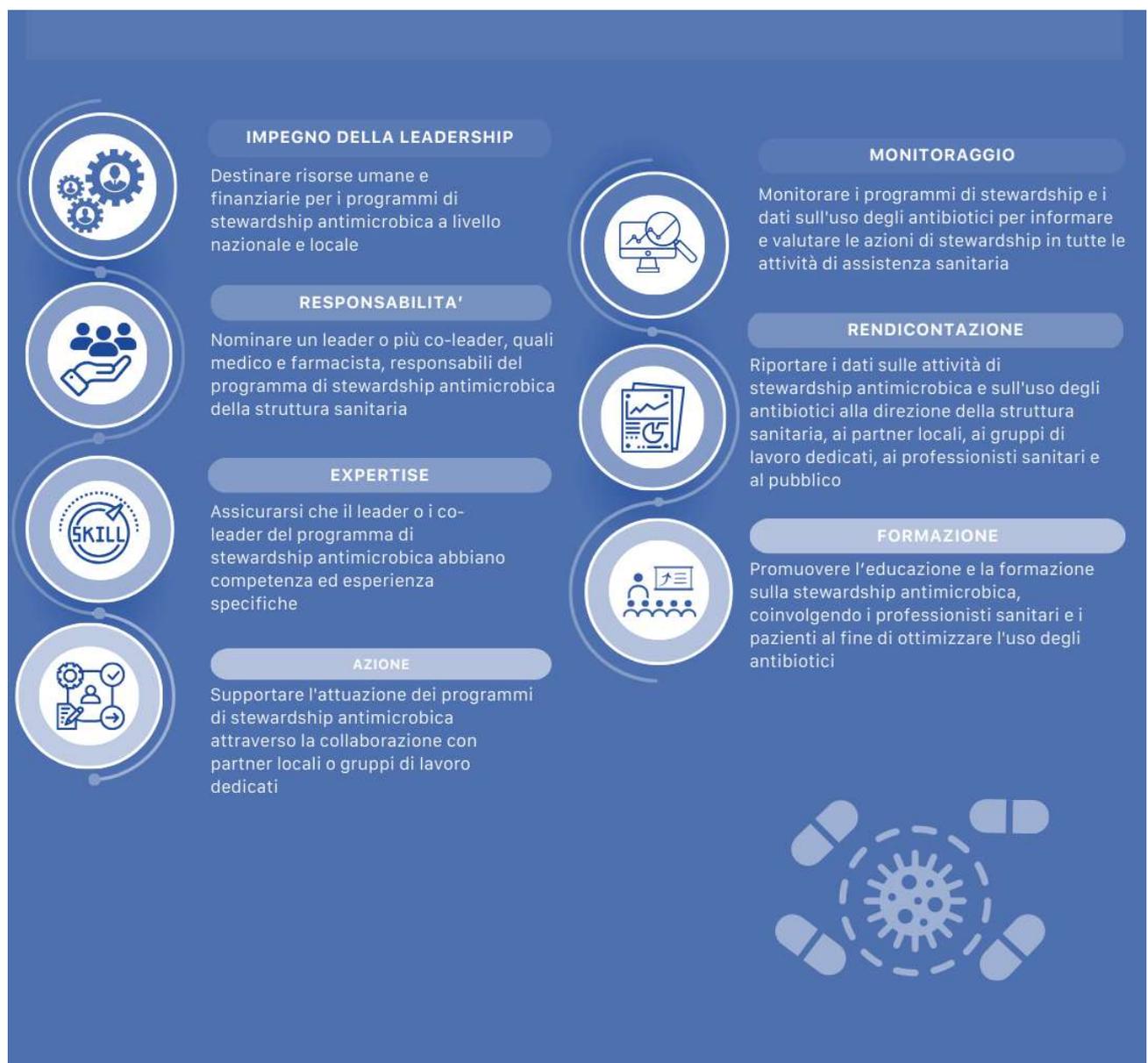
Infine, come indicato anche dal CDC, in ogni programma di SA deve essere designata una *leadership* adeguatamente formata sul trattamento farmacologico delle malattie infettive, responsabile del *management* e degli *outcome* del programma stesso. Negli USA, ad esempio, nel 2019, la maggior parte dei programmi di SA era co-diretta da un medico e da un farmacista.

L'efficacia delle attività di stewardship antimicrobica

Numerosi studi hanno investigato l'efficacia delle attività di SA valutando il loro funzionamento secondo diversi *outcome*, come *outcome* clinici, durata dei ricoveri ospedalieri, mortalità, insorgenza di eventi avversi e variazione dei tassi di resistenza. Tali studi sono stati recentemente sistematizzati in una revisione della letteratura (14) che ha evidenziato come interventi volti ad aumentare la prescrizione appropriata nel trattamento della polmonite sono associati a una riduzione significativa della mortalità, così come interventi volti a diminuire la prescrizione eccessiva non sono stati associati a un aumento significativo della mortalità.

Inoltre, i risultati dello studio mostrano che gli interventi per ridurre l'eccessiva prescrizione di antibiotici ai pazienti ricoverati possono ridurre anche i tassi di resistenza antimicrobica e le infezioni nosocomiali. Tali dati sono confermati da un'altra revisione (15), che ha evidenziato come la terapia empirica aderente alle LG e il passaggio da una terapia antibiotica empirica a largo spettro a una a spettro più ristretto fossero associate a una riduzione del rischio relativo di mortalità del 35% e del 56%, rispettivamente.

Figura 8.1 - Elementi Fondamentali della *Stewardship* Antimicrobica per le organizzazioni sanitarie



Fonte dei dati: elaborazione degli autori basata su: Centers for Disease Control and Prevention. The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta; 2019. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf. Anno 2023.

Esempi di best practices di stewardship antimicrobica

I dati raccolti dalla Rete EARS-Net evidenziano come ogni anno, nei Paesi dell'UE/SEE, si verificano più di 670 mila infezioni dovute a batteri resistenti agli antibiotici, causando circa 33.000 decessi come conseguenza diretta (16). Nel 2017, come evidenziato dal rapporto dell'ECDC, l'Italia si è posizionata tra i Paesi europei con la situazione più critica in questo ambito, essendo caratterizzata da livelli preoccupanti di AMR riscontrati negli ospedali e nelle altre strutture sanitarie (17). Tuttavia, alcuni ospedali italiani hanno avviato programmi di SA mirati che hanno avuto riscontri positivi in termini di *outcome* clinici. Si riportano, dunque, a titolo di esempio, due esperienze di *best practices* nazionali, implementate nell'Ospedale Universitario di Modena (**Box 8.1**), nell'Ospedale Universitario di Verona (**Box 8.2**), e nella Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS di Roma (**Box 8.3**).

Box 8.1

Ospedale Universitario di Modena

Tra ottobre 2014 e settembre 2015 un programma di SA è stato implementato presso il Dipartimento di Gastroenterologia dell'Ospedale Universitario di Modena e ne è stato valutato l'impatto sul consumo di antimicrobici e sugli esiti clinici (18). Tale programma prevedeva la consulenza di un medico specialista in malattie infettive relativamente a una popolazione di pazienti con cirrosi epatica, con un tasso di infezione ospedaliera superiore al 30%, principalmente causato da microrganismi Gram-negativi. Due volte a settimana, lo specialista in malattie infettive eseguiva un audit caso per caso con *feedback* immediato insieme al gastroenterologo, utilizzando le LG (locali), le diagnostiche disponibili e l'esperienza di entrambi i medici. Il consumo di antibiotici e l'esito clinico durante il primo anno del programma sono stati confrontati con l'anno precedente, rilevando una riduzione del consumo di antibiotici da 110 a 78 DDD/100 giorni paziente. Il maggiore impatto è stato osservato sui carbapenemi e sui chinoloni, il cui consumo è diminuito di oltre il 50% senza influenzare la durata della degenza o la mortalità ospedaliera.

Il programma “Stewardship Antibiotica Verona” dell’Ospedale Universitario di Verona

Il programma SAVE (19) è stato avviato presso l’Ospedale Universitario di Verona nel maggio 2018 e ha visto il coinvolgimento di un team multidisciplinare di SA (esperti afferenti a diverse aree specialistiche, quali malattie infettive, microbiologia, farmacia, prevenzione e controllo delle infezioni, epidemiologia ospedaliera e psicologia) con l’obiettivo principale di ridurre il consumo complessivo di antimicrobici e le infezioni da microrganismi resistenti nell’area della medicina interna. L’intervento di *stewardship* si basava sulla presenza continuativa di un membro del *team SA* per un periodo di tempo relativamente breve nel reparto di intervento e includeva diversi elementi: educazione, fornitura di LG, *audit* e *feedback* e incentivi. Ogni reparto ha attraversato due fasi di intervento: una fase iniziale “intensiva” di 3 mesi seguita da una fase di “mantenimento” di 9 mesi. Durante la prima fase, uno specialista in malattie infettive partecipava alle attività quotidiane del reparto per osservare le pratiche comuni, discutere le prescrizioni antibiotiche e aumentare la consapevolezza e la conoscenza riguardo l’AMR e le infezioni acquisite in ospedale. Al termine della fase iniziale, le LG certificate per il miglioramento della qualità per la terapia antibiotica empirica sono state redatte congiuntamente dal team SA e dai medici del reparto. Le LG miravano alle sindromi infettive più comuni trattate nei reparti partecipanti, con indicazioni sulla durata potenziale del trattamento e sulle strategie di somministrazione. Inoltre, è stato offerto a tutto il personale medico un evento formativo accreditato di 2 giorni sui temi della SA. Durante la fase di mantenimento successiva, di 9 mesi, sono state condotte attività di *audit* prospettico e *feedback*.

L’intervento è stato caratterizzato da una significativa riduzione del consumo complessivo di antibiotici sia in termini di DDD che di DOT, con una notevole diminuzione del livello di consumo e una tendenza al ribasso significativa anche nella fase post-intervento. Il *follow-up* a medio termine (1 anno dopo la cessazione dell’intervento) ha dimostrato una correlazione significativa e sostenuta anche con la riduzione della mortalità e della durata della degenza ospedaliera.

Impatto della stewardship antibiotica sulla profilassi antimicrobica perioperatoria della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS di Roma

La Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS di Roma ha implementato un intervento di miglioramento della qualità sull'Antibiotico Profilassi (AP) per la chirurgia elettiva, poiché tramite interviste informali si era evidenziata una conformità inferiore al previsto rispetto alle raccomandazioni interne. Pertanto, sono stati analizzati tutti i casi di chirurgia elettiva in 14 reparti chirurgici principali al fine di valutare l'effetto dell'intervento in termini di consumo di farmaci principali. L'intervento è stato implementato 2 anni dopo l'adozione di raccomandazioni e LG interne basate sull'evidenza per l'AP perioperatoria (nella progettazione e nel reporting dell'intervento sono state utilizzate le LG SQUIRE 2.0.). Sono stati coinvolti i chirurghi impegnati principalmente nella chirurgia elettiva, con un intervento strutturato in due fasi: inizialmente è stata condotta un'indagine durante un periodo di 2 settimane non consecutive per valutare l'aderenza alle LG internazionali in AP. La seconda fase ha quindi previsto la presentazione e discussione dei risultati, attraverso audit di almeno 1 ora, con tutte le *équipe* chirurgiche. Le Principali misure di esito misurate riguardavano l'impatto sul consumo di cefazolina (in DDD per 100 procedure). Dai risultati si evince che su 653 procedure chirurgiche in cui sono stati analizzati la tipologia, tempistica, durata, eccesso e difetto e dell'antibiotico profilassi, il tasso di AP ottimale è risultato nel 48,1% dei casi. È stata registrata, inoltre, una riduzione dell'uso della cefazolina (-21,5%) e dei costi (-22,9%), rispetto al periodo pre-intervento.

Conclusioni

Le sfide e le opportunità future nel campo della SA delineano un panorama complesso, richiamando l'attenzione sulla necessità di un approccio multidisciplinare e globale. Tra le sfide emergenti, i cambiamenti nei profili di resistenza dei batteri, la scarsità di nuovi antibiotici e le risorse limitate delineano una traiettoria non lineare per la gestione efficace del problema della resistenza antimicrobica. Inoltre, la creazione di una cultura di SA tra i professionisti sanitari, insieme all'uso responsabile degli antibiotici nei settori agricolo e zootecnico, sottolinea la necessità di una visione olistica e quanto più integrata. A tal proposito, l'approccio *One Health*, che enfatizza una collaborazione globale e intersettoriale basata su sforzi interdisciplinari per ottimizzare le misure di controllo delle infezioni e l'uso degli antibiotici negli esseri umani e negli animali, emerge come una prospettiva promettente. Questa collaborazione mira a realizzare esiti sanitari migliori per la sfera umana, animale e ambientale, riconoscendone la naturale simbiosi.

Occorre sottolineare, inoltre, come l'avvento di tecnologie avanzate, quali l'intelligenza artificiale e i *Big Data*, offre opportunità senza precedenti per migliorare la SA. La rapida identificazione dei modelli di resistenza, i modelli di previsione delle infezioni e la guida alla prescrizione di antibiotici, facilitati da queste tecnologie, potrebbero rivoluzionare la pratica clinica. L'utilizzo guidato di algoritmi di *machine learning* potranno verosimilmente facilitare lo sviluppo di nuove molecole antibiotiche per contrastare ceppi batterici resistenti, come testimoniato anche dalla recente scoperta, AI-guidata, di un nuovo antibiotico indirizzato contro *Acinetobacter baumannii* (20). Parallelamente, anche lo sviluppo di terapie alternative, come i batteriofagi, rappresenta una frontiera di ricerca essenziale nell'ambito dell'AMR (21). I batteriofagi, o fagi, sono virus che infettano e causano la lisi selettiva dei batteri, offrendo una potenziale alternativa agli antibiotici tradizionali nel contrasto alle infezioni causate da batteri resistenti. Questi sforzi, uniti all'educazione e alla formazione continua del personale sanitario, potrebbero contribuire a colmare le lacune esistenti nella conoscenza e nella pratica clinica.

Infine, il coinvolgimento dei pazienti, attraverso l'educazione sul corretto uso degli antibiotici e la partecipazione nelle decisioni terapeutiche, rappresenta un elemento chiave per promuovere un uso più responsabile degli antibiotici. Questo approccio, *patient-centered*, può contribuire a modellare una cultura di SA sostenibile e informata.

In conclusione, la complessità delle sfide future nell'ambito dell'AMR richiede un impegno collettivo e multidisciplinare, con l'obiettivo ultimo di preservare l'efficacia degli antibiotici e garantire la Salute Pubblica a lungo termine.

Messaggi chiave

- 1.** La SA promuove l'uso appropriato degli antibiotici attraverso interventi coordinati e mirati che guidano il clinico nella selezione della molecola, del dosaggio, della durata e della via di somministrazione, con l'obiettivo di ottimizzare gli outcome clinici e limitare le conseguenze avverse come la resistenza antimicrobica.
- 2.** La formazione continua e l'educazione del personale sanitario e dei pazienti costituiscono elementi cruciali per promuovere l'uso responsabile degli antibiotici, così come l'implementazione di LG chiare e la rivalutazione regolare delle prescrizioni antibiotiche.
- 3.** L'approccio multidisciplinare e intersettoriale, che coinvolge vari professionisti sanitari e si estende alla salute animale e ambientale (*One Health*), è fondamentale per affrontare le sfide dell'AMR in maniera efficace.
- 4.** Programmi di SA basati sui dati promuovono una gestione più consapevole ed efficace, avvalendosi dell'analisi di antibiogrammi cumulativi e di altri indicatori di processo e di esito rilevanti. Tale metodologia agevola l'identificazione di pattern di resistenza e di eventuali nuovi MDRO, offrendo un *feedback* fondamentale per valutare l'efficacia degli interventi diretti contro le AMR. Inoltre, tale approccio contribuisce al miglioramento continuo della qualità del processo assistenziale mediante programmi di *audit e feedback*.
- 5.** Gli interventi di SA, mirati a una prescrizione appropriata degli antibiotici, hanno dimostrato di ridurre significativamente la mortalità, in particolare nel trattamento della polmonite. Inoltre, contribuiscono a diminuire i tassi di resistenza antimicrobica e le infezioni nosocomiali, con un impatto positivo sulla durata dei ricoveri ospedalieri e sulla mortalità.

Riferimenti bibliografici

1. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017 Nov 1; 23 (11): 793-8.
2. Antimicrobial Resistance: New Incentives to Improve the Accessibility and Availability of Antimicrobial Medicinal Products. European Parliament; 2023. 36 p.
3. Shrestha J, Zahra F, Cannady J. Antimicrobial Stewardship. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 15]. Disponibile sul sito: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572068.
4. Santini C, Giusti M. Antimicrobial stewardship: un imperativo per il futuro. *Ital J Med.* 2023 Jun 13.
5. World Health Organization. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. 2021 Apr [cited 2023 Oct 15]. Disponibile sul sito: www.who.int/europe/publications/i/item/9789289056267.
6. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2016 Jan [cited 2023 Oct 15]. Disponibile sul sito: www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763.
7. World Health Organization. Monitoring and evaluation of the global action plan on antimicrobial resistance - Framework and recommended indicators. 2019 May [cited 2023 Oct 18]. Disponibile sul sito: www.who.int/publications-detail-redirect/monitoring-and-evaluation-of-the-global-action-plan-on-antimicrobial-resistance.
8. World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. 2022 Dec [cited 2023 Oct 15]. Disponibile sul sito: www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062382.
9. AIFA. Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve) - Edizione italiana del "The WHO AWaRe Antibiotic Book". 2022. Disponibile sul sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf.
10. OECD. Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. 2023. Disponibile sul sito: www.oecd-ilibrary.org/content/publication/ce44c755-en.
11. Centers Disease Control and Prevention. The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta; 2019. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf.
12. Chen JZ, Hoang HL, Yaskina M, Kabbani D, Doucette KE, Smith SW, et al. Efficacy and safety of antimicrobial stewardship prospective audit and feedback in patients hospitalised with COVID-19 (COVASP): a pragmatic, cluster-randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun; 23 (6): 673-82.
13. Allerberger F, Lechner A, Wechsler-Fördös A, Gareis R. Optimization of Antibiotic Use in Hospitals - Antimicrobial Stewardship and the EU Project ABS International. *Chemotherapy.* 2008 Aug; 54 (4): 260-7.
14. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 9; 2 (2): CD003543.
15. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul; 16 (7): 847-56.
16. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jan; 19 (1): 56-66.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC country visit to Italy to discuss antimicrobial resistance issues. 2017 Dec [cited 2023 Oct 15]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-country-visit-italy-discuss-antimicrobial-resistance-issues.
18. Bedini A, De Maria N, Del Buono M, Bianchini M, Mancini M, Binda C, et al. Antimicrobial stewardship in a Gastroenterology Department: Impact on antimicrobial consumption, antimicrobial resistance and clinical outcome. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2016 Oct; 48 (10): 1.142-7.
19. Carrara E, Sibani M, Barbato L, Mazzaferri F, Salerno ND, Conti M, et al. How to 'SAVE' antibiotics: effectiveness and sustainability of a new model of antibiotic stewardship intervention in the internal medicine area. *Int J Antimicrob Agents.* 2022 Nov 1; 60 (5): 106672.
20. Liu G, Catacutan DB, Rathod K, Swanson K, Jin W, Mohammed JC, et al. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. *Nat Chem Biol.* 2023 May 25; 1-9.
21. Nick JA, Dedrick RM, Gray AL, Vladar EK, Smith BE, Freeman KG, et al. Host and pathogen response to bacteriophage engineered against *Mycobacterium abscessus* lung infection. *Cell.* 2022 May 26; 185 (11): 1860-1874.e12.

Il ruolo della diagnostica di laboratorio nel supporto dell'appropriatezza delle terapie mirate

Una delle più urgenti e complesse sfide che la Sanità Pubblica si trova oggi ad affrontare è rappresentata dall'AMR. La diffusione incontrollata di questo fenomeno rappresenta una minaccia a livello mondiale, aumentando notevolmente il rischio di morbilità e mortalità in seguito a infezioni batteriche. L'identificazione e la valutazione della sensibilità ai farmaci antimicrobici dell'agente patogeno responsabile dell'infezione rappresentano un passaggio chiave che permette di definire se e quali antibiotici siano necessari, riducendo così la prescrizione inappropriata di tali farmaci, che rappresenta uno dei principali fattori che contribuiscono all'AMR (1). Una parte di fondamentale interesse nella lotta all'AMR è rappresentata dal ruolo della diagnostica. Avere a disposizione test capaci di individuare rapidamente la tipologia di infezione e, dunque, il microrganismo rappresenta un'urgenza per la Sanità Pubblica. Spesso gli antibiotici sono prescritti in presenza di manifestazioni cliniche aspecifiche (come tosse, febbre e mialgie) tipiche di sindromi similinfluenzali che, nella maggior parte dei casi, non richiedono una terapia antibiotica (2). Tali farmaci, inoltre, sono prescritti perlopiù in ambito comunitario (MMG e PLS) senza un'attenta analisi delle caratteristiche eziologiche dell'infezione. Avere a disposizione test diagnostici facilmente utilizzabili, rapidi, accurati e specifici che offrano risultati in tempi rapidi rappresenta un enorme vantaggio per guidare le scelte prescrittive dei medici. Allo stesso modo, un'innovazione ancor più dirompente risulta essere lo sviluppo di un test che, in tempi rapidi, valuti il grado di resistenza dei patogeni, favorendo il corretto uso di antibiotici quando richiesto (ad esempio, farmaci di prima linea) (3).

Il presente Capitolo illustra brevemente il test di suscettibilità antibiotica (antibiogramma) e successivamente discute alcune delle innovazioni in ambito diagnostico per il contrasto all'AMR, come i test molecolari e i test effettuati direttamente nel punto di cura.

L'antibiogramma

I campioni inviati per la coltura ai laboratori di microbiologia sono rappresentati da diversi materiali clinicamente rilevanti, quali sangue, urina, liquido cerebrospinale, espettorato, lavaggi bronco-alveolari, ferite, feci e altri fluidi corporei o secrezioni (4). Attraverso l'analisi di questi campioni, la Microbiologia fornisce informazioni cruciali sull'eziologia e sulla sensibilità antibiotica dei patogeni, consentendo una terapia antimicrobica mirata, così da ottimizzare l'efficacia del trattamento e minimizzare l'eccessivo utilizzo di

antibiotici. In tal senso, e vista la sua importanza, è di fondamentale importanza il saggio di sensibilità in vitro ai farmaci, noto anche come antibiogramma (*Antibiotic Sensitivity Testing-AST*), che fornisce informazioni fondamentali per identificare l'antimicrobico più efficace per ogni singola infezione (5). L'AST è un test fenotipico in cui viene saggiata, in vitro, la suscettibilità di un microrganismo a diversi antibiotici, testati in diverse concentrazioni e successivamente interpretata secondo i *breakpoint* clinici stabiliti dal Comitato Europeo per i test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) (6), che sono utilizzati dai laboratori italiani a partire dal 2011 e che sono gli unici ufficialmente riconosciuti dall'*European Medicines Agency*. I *breakpoint* clinici, attraverso la valutazione di parametri microbiologici, farmacologici e clinici, vengono utilizzati per definire la categoria clinica di sensibilità/resistenza (7). La procedura di esecuzione di un antibiogramma inizia con l'isolamento del microrganismo patogeno da un campione clinico, come sangue, urina o tessuti. Questo microrganismo viene coltivato su piastre di agar nutritivo in laboratorio per ottenere una coltura pura, essenziale per l'accuratezza dei risultati. Successivamente, vengono preparate soluzioni di antibiotici a diverse concentrazioni conosciute. Questi antibiotici verranno testati per determinare la loro efficacia contro il microrganismo in questione. La metodica di riferimento per l'esecuzione di questo test è la microdiluizione in brodo, che permette di identificare la MIC, ossia la concentrazione minima di un antibiotico che inibisce la crescita del microrganismo, il parametro utilizzato per la definizione della categoria di sensibilità/resistenza. Per eseguire in modo semplice tale test sono a disposizione sistemi miniaturizzati ed automatizzati, validati secondo le metodiche raccomandate da EUCAST. Inoltre, esistono altri test di sensibilità che vengono effettuati posizionando piccoli dischetti di carta o strisce contenenti gli antibiotici sulla piastra con la coltura del microrganismo. La piastra viene quindi incubata a una temperatura specifica, generalmente a 37°C, per un periodo di tempo definito. Dopo l'incubazione, i risultati vengono valutati. Se il microrganismo non è cresciuto intorno a un certo antibiotico, questo antibiotico è considerato efficace e il microrganismo è sensibile a esso. È da ricordare che tali test, per quanto economici e semplici da eseguire, non devono sostituire il test di riferimento che è quello della microdiluizione.

Nell'antibiogramma sono riportate, per ciascuna associazione microrganismo/antibiotico, le categorie di test di suscettibilità, che possono guidare la scelta e il dosaggio degli antibiotici (**Tabella 9.1**) (8).

L'interpretazione dell'antibiogramma, sebbene apparentemente semplice, richiede conoscenze approfondite da parte dei microbiologi. Questo diventa ancora più critico nell'ambito della diffusione di microrganismi MDR. Per questo motivo, la capacità di interpretare in modo accurato un antibiogramma rappresenta un aspetto essenziale della pratica clinica. È importante notare che la scelta del trattamento antibiotico deve partire dal dato di sensibilità ma non si può limitare ad esso ma deve incorporare fattori relativi all'ospite, al microrganismo e al tipo di infezione. I risultati dell'antibiogramma devono essere considerati insieme a informazioni sulla farmacocinetica e farmacodinamica, tenendo conto della sede e del tipo di infezione e delle caratteristiche del paziente. Ad esempio, alcuni farmaci liposolubili raggiungono concentrazioni più elevate nei tessuti rispetto al siero, e l'escrezione renale di un antibiotico può influenzare l'efficacia del trattamento nelle infezioni delle vie urinarie.

Tabella 9.1 - Classificazione del grado di suscettibilità degli antibiotici secondo lo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

Categoria di suscettibilità	Regime di dosaggio	Note
Sensibile	<i>Standard</i>	Elevata probabilità di successo terapeutico utilizzando un regime di dosaggio <i>standard</i> dell'antibiotico
Intermedio	Sensibile per aumento del dosaggio	Probabilità di successo terapeutico quando l'esposizione all'antibiotico viene aumentata modificando il regime posologico o la sua concentrazione nel sito di infezione
Resistente	Nessun dosaggio efficace	Elevata probabilità di fallimento terapeutico anche quando vi è una maggiore esposizione all'antibiotico

Fonte dei dati: World Health Organization. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. 2022. Disponibile sul sito: www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062382. Anno 2023.

La corretta interpretazione di un antibiogramma deve tener conto di variabili intrinseche legate al microrganismo isolato, alle sue resistenze innate e acquisite, che consentono di limitare la scelta dei farmaci in base alla categoria interpretativa e alla MIC (9, 10). Oltre ai fattori intrinseci, devono essere considerati fattori esterni legati al sito dell'infezione, alla sua gravità, allo stato di immunosoppressione del paziente, alle condizioni che possono influenzare l'esposizione al farmaco, come la funzionalità renale ed epatica, e alle possibili interazioni farmacologiche. Nel caso di microrganismi AMR e nuove molecole, è importante non solo considerare la disponibilità dei farmaci stessi, ma anche la capacità del laboratorio di condurre test di sensibilità a tali farmaci secondo le LG CLSI/EUCAST (7, 11). L'ottimizzazione della terapia antibiotica è, quindi, un processo complesso che richiede una comprensione dettagliata e la collaborazione tra il medico, l'infettivologo e il microbiologo clinico per sfruttare al meglio una risorsa sempre più preziosa.

Nell'ambito dell'AMR, oltre alle funzioni diagnostico-terapeutiche sopra descritte, il laboratorio è inoltre utile nel monitoraggio terapeutico dei farmaci antibiotici dove, nello specifico, attraverso metodiche immunochimiche e cromatografiche su campioni di sangue periferico, vengono dosate le concentrazioni di farmaco e di *biomarker* endogeni al fine di monitorare l'efficacia e la tossicità del trattamento (12).

La nuova diagnostica per un uso mirato degli antibiotici

Nella pratica clinica corrente, la maggior parte delle prescrizioni antibiotiche sono effettuate in contesti extraospedalieri (13), di frequente senza strumenti diagnostici adeguati. Le diagnosi spesso si basano su metodi empirici, essendo affidate all'esperienza, alla conoscenza e al giudizio clinico del medico. Questo fenomeno porta spesso a una terapia antibiotica non necessaria o scorretta. L'adozione di una terapia empirica è un processo tutt'ora ampiamente diffuso e che si è consolidato nella clinica medica, in parte perché i tradizionali test di identificazione dell'agente microbico richiedono test di laboratorio fino a 72 ore per identificare la suscettibilità farmacologica dello stesso (14), tempo che risulta spesso eccessivo rispetto alle esigenze cliniche

del paziente (15). È da sottolineare però che, oramai, sono a disposizione metodologie ed approcci diagnostico/terapeutici basati sia sull'ottimizzazione delle metodiche più facilmente disponibili che su metodiche innovative, che permettono di ridurre drasticamente i tempi di risposta, portandoli spesso a tempi inferiori alle 24 ore (16, 17). Tali approcci innovativi permettono di incidere significativamente sulla gestione clinica dei pazienti con patologie sostenute da MDRO, anche con impatto sulla mortalità dei pazienti stessi (18-20). Tali approcci dovrebbero diventare comuni, sia in ambito ospedaliero che comunitario, per permettere una migliore gestione dei pazienti con patologie infettive acute che richiedano una terapia antibiotica. Inoltre, accanto a questo approccio basato sull'attività del Laboratorio di Microbiologia, è importante sviluppare test rapidi, da poter effettuare direttamente nel punto di cura (POC) e che consentano di distinguere infezioni virali o batteriche e ridurre l'utilizzo empirico e prolungato degli antibiotici a largo spettro. La diffusione di strumenti e tecnologie diagnostiche POC è stata riconosciuta negli anni come un importante intervento di SA per affrontare l'incertezza diagnostica e ottimizzare l'uso degli antimicrobici (21, 22). Secondo un *Expert Consensus* del 2016, in particolare, sono richiesti test adatti specialmente all'uso da parte di medici operanti nell'assistenza primaria, utilizzabili per tutti i pazienti che riportano sindromi comuni come, infezioni respiratorie, sindromi simil influenzali e infezioni del tratto urinario. Per essere realmente utilizzabili, questi test dovrebbero avere un'accuratezza diagnostica del 90-95% di sensibilità e dell'80-90% di specificità, ad un costo inferiore ai 5 USD (23). A oggi, diverse tecnologie sanitarie sono in fase di studio o sono state prodotte per risolvere questo problema, basandosi sull'utilizzo di *biomarker* che permettano di distinguere diversi tipi di agenti batterici e non (24). Tra questi, svariati lavori sono stati pubblicati sull'utilizzo di *marker* come proteina C reattiva e la procalcitonina, i quali applicati in *setting* clinici sembrano portare a una riduzione nel consumo di antibiotici mostrando al contempo una sufficiente accuratezza diagnostica (25-29). Alcuni studi hanno anche esplorato l'implementazione di tali test nelle farmacie di comunità, dimostrando che questa offerta può migliorare l'accesso alle cure al di fuori degli ambulatori medici (30).

Un problema sostanziale legato allo sviluppo e all'adozione dei test rapidi per la diagnosi microbiologica, siano essi eseguiti in Laboratorio o perifericamente, è rappresentato dai costi e dai tempi di sviluppo. Se, infatti, tali test portano benefici a lungo termine per la società, i costi di ricerca e sviluppo sono elevati (si stima sia necessario un periodo di 5-10 anni, con costi compresi tra 10-200 milioni di USD) (31). Queste evidenze spesso ostacolano la loro adozione, nonostante i potenziali risparmi sul lungo periodo relativamente ai costi e alla preservazione degli antibiotici. Risulta evidente, quindi, che sia necessaria una stretta collaborazione tra accademia, industrie e decisori politici al fine di favorire le migliori condizioni per sviluppare tali test. In questo contesto, i Paesi OCSE hanno compiuto importanti passi avanti per migliorare la disponibilità di test diagnostici rapidi. Ad esempio, nel 2014 il Regno Unito ha istituito il *Longitude Prize*, un fondo per l'innovazione che mira a incentivare lo sviluppo di nuovi test rapidi per contribuire a ridurre l'uso eccessivo e improprio degli antibiotici nella salute umana (32). Negli Stati Uniti, invece, l'*Antimicrobial Resistance Diagnostic Challenge* cerca di incentivare lo sviluppo di nuovi test diagnostici rapidi POC e di laboratorio che possano aiutare a identificare e classificare i batteri resistenti e/o a discriminare tra infezioni virali e batteriche (33).

La durata della terapia antibiotica

Non esiste una durata standardizzata e fissa per la terapia antibiotica. Per stabilirla, è necessario tenere in considerazione diversi fattori, tra cui la gravità dell'infezione, lo stato di immunocompetenza del paziente e la sede dell'infezione, seppur esistono talvolta specifiche LG per patologia (34-36). Con il tempo si è diffusa la percezione della necessità di continuare la terapia anche dopo la risoluzione dei sintomi, spinta dalla volontà di prevenire ricadute (37). Questo ha portato negli anni alla diffusione dell'irrazionale dogma secondo il quale la resistenza agli antibiotici potrebbe essere addirittura prevenuta continuando la terapia anche oltre la scomparsa dei sintomi. Non vi sono, però, prove che l'assunzione di antibiotici oltre il punto in cui i sintomi del paziente sono risolti possa ridurre la resistenza agli antibiotici. Al contrario, soprattutto nel caso della polmonite, le ricerche hanno evidenziato che terapie prolungate, oltre ad avere effetti deleteri sul microbiota umano, che svolge un ruolo molto importante di difesa nei confronti delle infezioni, comportano un incremento della resistenza agli antibiotici, il che è coerente con quanto sappiamo sulla selezione naturale, che è il principale meccanismo alla base della resistenza agli antibiotici. Inoltre, la maggior durata si associa a un aumento del rischio di effetti collaterali (38-42). Negli anni, svariati studi RCT hanno confrontato l'efficacia di terapie antibiotiche a breve termine rispetto a terapie tradizionali più lunghe per il trattamento di patologie come la polmonite acquisita in comunità e nosocomiale, l'esacerbazione acuta della bronchite cronica e sinusite, infezioni urinarie e intra-addominali complesse, batteriemia da Gram-negativi, infezioni acute della pelle da batteri, osteomielite e artrite settica (43). Tutti gli studi RCT per queste patologie e due metanalisi hanno riscontrato che non vi sono differenze in termini di efficacia tra terapie antibiotiche più brevi e tradizionali più lunghe (44, 45). Di conseguenza, le informazioni cliniche di solito sono sufficienti per avviare una terapia empirica, ma mancano di precisione per personalizzare i passaggi successivi e decidere la sua durata. In questo contesto, il *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) rappresenta la strategia più consolidata per personalizzare il trattamento antibiotico al fine di raggiungere i *target* farmacocinetici predefiniti (46). Il TDM prevede la misurazione del farmaco da valutare (in questo caso un antimicrobico) nel sangue o nel plasma e di adattare il regime posologico in base ai risultati ottenuti, in accordo con i dati di sensibilità in vitro ottenuti per il microrganismo causa della patologia in oggetto. Questo approccio, spesso impiegato per monitorare farmaci con una finestra terapeutica stretta, si è dimostrato utile nell'ottimizzare il trattamento per evitare specifiche tossicità antibiotiche (ad esempio, con glicopeptidi o aminoglicosidi, ma anche con carbapenemi). Allo stesso tempo, la sua adozione nell'ambito dell'*antimicrobial stewardship* permette di migliorare l'efficacia del trattamento e ridurre l'insorgenza della resistenza agli antibiotici, specialmente nei pazienti critici (47-50). Quando i pazienti sono trattati con dosi ottimali di antibiotici, si riduce difatti significativamente la probabilità di instaurare un ambiente favorevole allo sviluppo della resistenza batterica. Il sottodosaggio rappresenta un rischio, in quanto i patogeni possono persistere e, spesso, evolvere verso una resistenza antibiotica (51, 52). Allo stesso modo, il sovradosaggio, ovvero l'uso eccessivo di antibiotici, può creare una pressione selettiva che incoraggia i patogeni a sviluppare meccanismi di resistenza. Questa pratica può avere conseguenze

significative, poiché alcuni batteri resistenti possono sopravvivere all'abbondanza di farmaco, diventando le entità dominanti nel contesto dell'infezione (53). L'implementazione del TDM non solo permette di regolare la dose antibiotica in modo ottimale, ma offre anche la possibilità di adeguare la durata del trattamento. Una volta raggiunto il livello terapeutico desiderato nel sangue del paziente, il trattamento può essere continuato solo per il periodo necessario a debellare l'infezione, evitando così la somministrazione prolungata di antibiotici.

La diagnostica molecolare

La diagnostica di laboratorio risulta avere un ruolo cruciale per ciò che concerne le prospettive future nella lotta all'AMR. L'identificazione dei meccanismi di resistenza, resa possibile grazie alle moderne tecniche di diagnostica molecolare (come la PCR), è un processo determinante, costituendo anche il fondamento per lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative (54-56). Infatti, la diagnostica molecolare fornisce informazioni dettagliate sui geni e sulle mutazioni responsabili della resistenza e apre la strada per una comprensione più profonda dei meccanismi che sono alla base della resistenza agli antibiotici, fornendo caratteristiche di origine ed evoluzione di tali processi (57-59). Oltre a ciò, le indagini molecolari condotte mediante tecniche quali la PCR quantitativa *real-time*, *microarray* (in grado di analizzare più geni contemporaneamente) o il *Next Generation Sequencing* (in grado di evidenziare tutti i geni codificanti resistenza) permettono di effettuare *screening* e di tracciare l'origine dei batteri resistenti e la loro trasmissione, identificando i *reservoir*.

Questo approccio dettagliato alla comprensione dei meccanismi di resistenza consente agli scienziati e ai clinici di sviluppare strategie terapeutiche altamente mirate (60). La diagnostica molecolare consente di identificare in modo tempestivo il profilo di resistenza di un patogeno, adattando il trattamento in conformità con tali informazioni. Questi test, infatti, forniscono in genere risultati entro poche ore (a volte pochi minuti) e, oltre a essere eseguiti su batteri isolati, possono essere eseguiti direttamente su alcuni campioni di pazienti senza richiedere una coltura preliminare. Ciò significa che i medici possono selezionare gli antibiotici che con più probabilità risultano efficaci contro il patogeno specifico, minimizzando l'uso inappropriato di antibiotici (terapia empirica) e contribuendo a rallentare la diffusione dell'AMR (61). Attualmente, sono stati approvati numerosi test (60), molti dei quali hanno dimostrato di essere costo-efficaci, portando alla riduzione dei costi e all'aumento delle prestazioni, ottimizzando l'uso delle risorse finanziarie del sistema sanitario (57). I test molecolari per identificare specifici geni di resistenza sono utilizzati sia in ambito clinico che nella sorveglianza. Per esempio, nei casi sospetti di MRSA, è possibile confermare la presenza dei geni *mecA* e *mecC*, responsabili della resistenza alle penicilline β -lattamasi stabili (61, 62). Analogamente, per isolati di *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di terza generazione, esistono test per caratterizzare i geni responsabili della resistenza, tra cui le β -lattamasi a spettro esteso. Ad esempio, uno studio ha osservato che, quando si confronta specificamente il rilevamento di *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina (MSSA) e il rilevamento di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) utilizzando tecniche di coltura

rispetto a un test PCR, il rilevamento è costantemente sottostimato. Per i metodi di coltura, infatti, la semina diretta ha rilevato il 22,4% di MSSA e l'1,2% di MRSA nei campioni, rispetto al 35,6% di MSSA e al 2,3% di MRSA utilizzando un test PCR (63). È inoltre da sottolineare che i risultati ottenuti con tali metodi rapidi dovrebbero essere tempestivamente comunicati al clinico per implementare e/o ottimizzare la terapia antimicrobica, tramite l'apertura continuativa dei laboratori di Microbiologia. Tale approccio è molto importante perché è stato recentemente dimostrato (64) che la tempestiva comunicazione dei risultati microbiologici (inclusi quelli molecolari) impatta significativamente sulla mortalità di pazienti con infezioni sistemiche sostenute da batteri Gram negativi (*Enterobacterales*).

Infine, esistono test validati e in uso in grado di indentificare il *Mycobacterium tuberculosis* e la resistenza alla rifampicina direttamente da campioni clinici in poco più di 1 ora, con una maggiore accuratezza e sensibilità rispetto alle colture (65).

Conclusioni

Nonostante i metodi fenotipici di diagnostica tradizionale siano strumenti basilari e di riferimento per la diagnostica microbiologica, il tempo per ottenere i risultati e definire il patogeno responsabile e l'antibiotico al quale è sensibile rappresentano un limite di cui tenere conto. In questo contesto, lo sviluppo e la ricerca di nuovi test diagnostici (come quelli molecolari o i POC) rappresentano un elemento importante per risolvere il problema della domanda, in quanto permettono innanzitutto una rapida distinzione tra un'infezione virale o batterica (appropriatezza), oltre che consentire ai medici un rapido inizio della terapia nei pazienti che realmente la necessitano.

Anche nell'ambito della diagnostica di laboratorio sono stati effettuati progressi negli ultimi 30 anni; infatti, lo sviluppo della rilevazione con metodi molecolari di specifici patogeni o dei geni di resistenza antimicrobica sono sempre più parte integrante dell'armamentario diagnostico delle Microbiologie. La diagnostica molecolare rappresenta sempre più una fondamentale metodica implicata nel ridurre l'utilizzo inappropriato di antibiotici e, di conseguenza, nel controllo delle infezioni resistenti. Come specificato nel report del *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (66), i metodi per la rilevazione di resistenza fenotipica, in cui i batteri vengono testati per la crescita in presenza di agenti antimicrobici, devono essere integrati con la diagnostica molecolare così da poter acquisire informazioni dirette sul meccanismo (o sui meccanismi) di resistenza all'agente (67). La diagnostica molecolare rileva specifici geni di resistenza antimicrobica o mutazioni legate alla resistenza nei microrganismi patogeni in tempi molto più brevi rispetto ai metodi fenotipici tradizionali (68, 69). Il test rapido diretto su campioni di pazienti può essere particolarmente vantaggioso in ambito clinico, quando i risultati diagnostici della resistenza antimicrobica sono necessari per la prescrizione di antimicrobici basata sull'evidenza (70). Tuttavia, se un test molecolare richiede l'allestimento di una nuova coltura batterica, i tempi sono simili a quelli dei test fenotipici. I costi dei test diagnostici molecolari dipendono da diversi fattori e, generalmente, sono variabili e dipendenti dal fornitore. Questo implica che Paesi a basso reddito si ritrovano a spendere cifre maggiori, inficiando sulla sorveglianza molecolare diffusa e internazionale della resistenza antimicrobica. In tal senso, la continua ricerca e l'identificazione di nuovi agenti antimicrobici risulta rilevante per poter contrastare efficacemente la morbilità e la mortalità causate dalla resistenza antimicrobica.

In questo contesto, la conduzione di analisi di HTA dei nuovi test risulta fondamentale per valutare i potenziali benefici clinici, la costo-efficacia e il valore sociale di tali strumenti. Queste analisi rappresentano, infatti, un'importante guida per i decisori politici al momento della scelta sull'eventuale adozione di una nuova tecnologia.

Messaggi chiave

- 1.** La diagnostica di laboratorio svolge un ruolo diretto e fondamentale nel contrasto all'AMR.
- 2.** Le nuove tecnologie consentono di identificare i microrganismi in modo più rapido, attraverso diagnosi molecolare o fenotipica rapida.
- 3.** Numerosi marcatori sono in fase di studio oppure sono già stati approvati per la realizzazione di test rapidi e accurati, effettuati sia in Laboratorio che direttamente nel POC.
- 4.** È necessario implementare in modo sistematico e razionale tali metodi nei Laboratori di Microbiologia, permettendo la loro fruizione continuativa da parte dei clinici (apertura h 24).
- 5.** È necessario valutare i nuovi test diagnostici tramite studi randomizzati controllati (RCT) e analisi di HTA, volte a valutarne i benefici clinici, la costo-efficacia e il valore sociale.

1. Antimicrobial resistance. [citato 23 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance.
2. Hildreth CJ, Burke AE, Glass RM. JAMA patient page. Inappropriate use of antibiotics. JAMA. 2009; 302 (7): 816.
3. Turner KM, Christensen H, Adams EJ, McAdams D, Fifer H, McDonnell A, et al. Analysis of the potential for point-of-care test to enable individualised treatment of infections caused by antimicrobial-resistant and susceptible strains of *Neisseria gonorrhoeae*: a modelling study. BMJ Open. 2017; 7 (6): e015447.
4. Coorevits L, Boelens J, Claeys G. Direct susceptibility testing by disk diffusion on clinical samples: a rapid and accurate tool for antibiotic stewardship. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2015; 34 (6): 1.207-12.
5. Bayot ML, Bragg BN. Antimicrobial Susceptibility Testing. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 23 ottobre 2023].
6. EUCAST Breakpoint Tables. 12. Disponibile sul sito: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.1_Breakpoint_Tables.pdf.
7. EUCAST: About «Clinical breakpoints». [citato 23 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: www.eucast.org/clinical_breakpoints_and_dosing/about_clinical_breakpoints.
8. EUCAST _-Intermediate_category_-_information_for_all.pdf. [citato 23 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_Presentations/2018/EUCAST_-_Intermediate_category_-_information_for_all.pdf.
9. Gaur P, Hada V, Rath RS, Mohanty A, Singh P, Rukadikar A. Interpretation of Antimicrobial Susceptibility Testing Using European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Breakpoints: Analysis of Agreement. Cureus. 15 (3): e36977.
10. Amcli ETS | Linee di indirizzo. [citato 11 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: www.amcli.it/documenti/linee-di-indirizzo.
11. CLSI Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2020. [citato 23 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: www.nih.org.pk/wp-content/uploads/2021/02/CLSI-2020.pdf.
12. Shipkova M, Jamoussi H. Therapeutic Drug Monitoring of Antibiotic Drugs: The Role of the Clinical Laboratory. Ther Drug Monit. 1 febbraio 2022; 44 (1): 32-49.
13. Wang J, Wang P, Wang X, Zheng Y, Xiao Y. Use and prescription of antibiotics in primary health care settings in China. JAMA Intern Med. dicembre 2014; 174 (12): 1.914-20.
14. Scerbo MH, Kaplan HB, Dua A, Litwin DB, Ambrose CG, Moore LJ, et al. Beyond Blood Culture and Gram Stain Analysis: A Review of Molecular Techniques for the Early Detection of Bacteremia in Surgical Patients. Surg Infect. giugno 2016; 17 (3): 294-302.
15. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. 2016 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
16. Riccobono E, Bussini L, Giannella M, Viale P, Rossolini GM. Rapid diagnostic tests in the management of pneumonia. Expert Rev Mol Diagn. 2022 Jan;22(1):49-6060. doi: 10.1080/14737159.2022.2018302. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34894965.
17. Zakhour J, Haddad SF, Kerbage A, Wertheim H, Tattevin P, Voss A, Ünal S, Ouedraogo AS, Kanj SS; International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC) and the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). Diagnostic stewardship in infectious diseases: a continuum of antimicrobial stewardship in the fight against antimicrobial resistance. Int J Antimicrob Agents. 2023 Jul; 62 (1): 106816.
18. Satlin MJ, Chen L, Gomez-Simmonds A, Marino J, Weston G, Bhowmick T, Seo SK, Sperber SJ, Kim AC, Eilertson B, Derti S, Jenkins SG, Levi MH, Weinstein MP, Tang YW, Hong T, Juretschko S, Hoffman KL, Walsh TJ, Westblade LF, Uhlemann AC, Kreiswirth BN. Impact of a Rapid Molecular Test for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase and Ceftazidime-Avibactam Use on Outcomes After Bacteremia Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales. Clin Infect Dis. 2022 Dec 19; 75 (12): 2066-2075.
19. Murri R, Tacca F, Spanu T, D'Inzeo T, Mastrosoro I, Giovannone F, Scoppettuolo G, Ventura G, Palazzolo C, Camici M, Lardo S, Fiori B, Sanguinetti M, Cauda R, Fantoni M. A 72-h intervention for improvement of the rate of optimal antibiotic therapy in patients with bloodstream infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Jan; 37 (1): 167-173.
20. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The Effect of Molecular Rapid Diagnostic Testing on Clinical Outcomes in Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017 Jan 1; 64 (1): 15-23. doi: 10.1093/cid/ciw649. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27678085.
21. Organizzazione Mondiale della Sanità. Diagnostic stewardship: a guide to implementation in antimicrobial resistance surveillance sites. [citato 11 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: <https://fctc.who.int/publications/i/item/WHO-DGO-AMR-2016.3>.
22. OECD. Embracing a One Health Framework to Fight Antimicrobial Resistance. [citato 11 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: www.oecd.org/els/embracing-a-one-health-framework-to-fight-antimicrobial-resistance-ce44c755-en.htm.
23. Dittich S, Tadesse BT, Moussy F, Chua A, Zorzet A, Tängdén T, et al. Target Product Profile for a Diagnostic Assay to Differentiate between Bacterial and Non-Bacterial Infections and Reduce Antimicrobial Overuse in Resource-Limited Settings: An Expert Consensus. PLOS ONE. 2016; 11 (8): e0161721.
24. Trevas D, Caliendo AM, Hanson K, Levy J, Ginocchio CC, for the Infectious Diseases Society of America. Diagnostic Tests Can Stem the Threat of Antimicrobial Resistance: Infectious Disease Professionals Can Help. Clin Infect Dis. 2021; 72 (11): e893-900.
25. Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, Fournaise A, Olsen O, Jørgensen KJ. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. Cochrane Database Syst Rev. 2022; 10 (10): CD010130.
26. Ebell MH, Bentivegna M, Cai X, Hulme C, Kearney M. Accuracy of Biomarkers for the Diagnosis of Adult Community-acquired Pneumonia: A Meta-analysis. Acad Emerg Med. 2020; 27 (3): 195-206.
27. Aabenhus R, Jensen JUS, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. Cochrane Database Syst Rev. 2014.
28. van der Velden AW, van de Pol AC, Bongard E, Cianci D, Aabenhus R, Balan A, et al. Point-of-care testing, antibiotic prescribing, and prescribing confidence for respiratory tract infections in primary care: a prospective audit in 18 European countries. BJGP Open. 2022; 6 (2): BJGPO.2021.0212.
29. Martínez-González NA, Keizer E, Plate A, et al (2020). Point-of-care c-reactive protein testing to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract infections in primary care: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Antibiotics, 9 (9), 610.
30. Klepser DG, Klepser ME, Smith JK, Dering-Anderson AM, Nelson M, Pohren LE. Utilization of influenza and streptococcal pharyngitis point-of-care testing in the community pharmacy practice setting. Res Social Adm Pharm. 2018 Apr;14 (4): 356-359.
31. European Observatory on Health Systems and Policies. Challenges to tackling antimicrobial resistance: economic and policy responses. 2019 Sep [cited 2023 Oct 13]. Disponibile sul sito: <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/m/challenges-to-tackling-antimicrobial-resistance-economic-and-policy-responses>.
32. Longitude Prize - Longitude Prize. [citato 11 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: <https://longitudeprize.org>.
33. Antimicrobial Resistance Diagnostic Challenge DPCPSI. [citato 11 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: <https://dpcpsi.nih.gov/AMRChallenge#overview>.

34. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book - Infographics. [citato 11 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02.
35. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68 (10): 2.183-91.
36. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, Ellis MW, Starnes WF, Hasewinkle WC. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (15): 1.669-74.
37. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: For the Duration - Rational Antibiotic Administration in an Era of Antimicrobial Resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis.* 15 febbraio 2008; 46 (4): 491-6.
38. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162 (2 Pt 1): 505-11.
39. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial. *JAMA.* 2003; 290 (19): 2.588-98.
40. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The Future of Antibiotics and Resistance. *N Engl J Med.* 2013; 368 (4): 299-302.
41. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN, et al. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019; 171 (3): 153-63.
42. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course Antibiotic Therapy-Replacing Constantine Units With "Shorter Is Better". *Clin Infect Dis.* 15 ottobre 2019; 69 (9): 1.476-9.
43. Gjika E, Beaulieu JY, Vakalopoulos K, Gauthier M, Bouvet C, Gonzalez A, Morello V, Steiger C, Hirsiger S, Lipsky BA, Uçkay I. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78 (8): 1.114-1.121.
44. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med.* 2018; 13 (5): 336-42.
45. Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy.* 2018; 38 (6): 674-87.
46. Kang JS, Lee MH. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009; 24 (1): 1-10.
47. Al-Shaer MH, Rubido E, Cherabuddi K, Venugopalan V, Klinker K, Peloquin C. Early therapeutic monitoring of β -lactams and associated therapy outcomes in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75 (12): 3.644-51.
48. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019; 58 (11): 1.407-43.
49. Luxton T, King N, Wälti C, Jeuken L, Sandoe J. A systematic review of the effect of therapeutic drug monitoring on patient health outcomes during treatment with penicillins. *J Antimicrob Chemother.* 1 giugno 2022; 77 (6): 1.532-41.
50. Richter DC, Heining A, Chiriac U, Frey OR, Rau H, Fuchs T, et al. Antibiotic Stewardship and Therapeutic Drug Monitoring of β -Lactam Antibiotics: Is There a Link? An Opinion Paper. *Ther Drug Monit.* febbraio 2022; 44 (1): 103.
51. Stamey TA, Bragonje J. Resistance to nalidixic acid. A misconception due to underdosage. *JAMA.* 1976; 236 (16): 1.857-60.
52. Gullberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, Hughes D, et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (7): e1002158.
53. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health.* 2014; 2: 145.
54. Arthur M, Molinas C, Mabilat C, Courvalin P. Detection of erythromycin resistance by the polymerase chain reaction using primers in conserved regions of *erm* rRNA methylase genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34 (10): 2.024-6.
55. Orzetti S, Tommasi F, Bertola A, Bortolin G, Caccin E, Cecco S, et al. Genetic Therapy and Molecular Targeted Therapy in Oncology: Safety, Pharmacovigilance, and Perspectives for Research and Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (6): 3012.
56. Schnappinger D. Genetic Approaches to Facilitate Antibacterial Drug Development. *Cold Spring Harb Perspect Med.* luglio 2015; 5 (7): a021139.
57. Salvador BC, Lucchetta RC, Sarti FM, Ferreira FF, Tuesta EF, Riveros BS, et al. Cost-Effectiveness of Molecular Method Diagnostic for Rapid Detection of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Value Health Reg Issues.* 2022; 27: 12-20.
58. Said KB, Alsolami A, Khalifa AM, Khalil NA, Moursi S, Rakha E, et al. Molecular Diagnosis, Antimicrobial Resistance Profiles and Disease Patterns of Gram-Positive Pathogens Recovered from Clinical Infections in Major Ha'il Hospitals. *Microbiol Res.* 2022; 13 (1): 49-63.
59. Banerjee R, Patel R. Molecular diagnostics for genotypic detection of antibiotic resistance: current landscape and future directions. *JAC-Antimicrob Resist.* 2023; 5 (1): dlad018.
60. Yang B, Fang D, Lv Q, Wang Z, Liu Y. Targeted Therapeutic Strategies in the Battle Against Pathogenic Bacteria. *Front Pharmacol.* 2021 [citato 23 ottobre 2023];12. Disponibile sul sito: www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.673239.
61. Ubukata K, Nonoguchi R, Matsuhashi M, Konno M. Expression and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. *J Bacteriol.* 1989; 171 (5): 2.882-5.
62. Laurent F, Chardon H, Haenni M, Bes M, Reverdy ME, Madec JY, et al. MRSA Harboring *mecA* Variant Gene *mecC*, France. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18 (9): 1.465-7.
63. Tsang STJ, McHugh MP, Guerendiain D, Gwynne PJ, Boyd J, Simpson AHRW, et al. Underestimation of *Staphylococcus aureus* (MRSA and MSSA) carriage associated with standard culturing techniques: One third of carriers missed. *Bone Jt Res.* 2018; 7 (1): 79-84.
64. Fidalgo B, Morata L, Cardozo C, Del Río A, Morales J, Fernández-Pittot M, Martínez JA, Mensa J, Vila J, Soriano A, Casals-Pascual C. Information Delay of Significant Bloodstream Isolates and Patient Mortality: A Retrospective Analysis of 6225 Adult Patients With Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis.* 2023 Sep 11; 77 (5): 680-686. Lawn S., Mark P.
65. "Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance." *Future microbiology* 6.9 (2011): 1067-1082.
66. Organizzazione Mondiale della Sanità. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) [citato 23 ottobre 2023]. Disponibile sul sito: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/310993/WHO-WSI-AMR-2019.1-eng.pdf?sequence=1>.
67. Whitley DM, Trembizki E, Buckley C, Freeman K, Baird RW, Beaman M, et al. Molecular Antimicrobial Resistance Surveillance for *Neisseria gonorrhoeae*, Northern Territory, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23 (9): 1.478-85.
68. Burnham CAD, Leeds J, Nordmann P, O'Grady J, Patel J. Diagnosing antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15 (11): 697-703.

69. Bissonnette L, Bergeron MG. Portable devices and mobile instruments for infectious diseases point-of-care testing. *Expert Rev Mol Diagn.* maggio 2017; 17 (5): 471-94.
70. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013; 57 Suppl 3 (Suppl 3): S139-170.

Il ruolo delle vaccinazioni nel contrasto all'antimicrobico resistenza

La vaccinazione rappresenta uno degli interventi di Sanità Pubblica più efficaci, capace di prevenire ogni anno tra i 3,5 e i 5 milioni di decessi nel mondo (1). Attualmente, sono a disposizione più di 20 vaccini a uso umano per la prevenzione di malattie infettive di origine batterica e virale (2). Nonostante l'efficacia, la costo-efficacia e la sicurezza di tali tecnologie sanitarie, nel corso del tempo l'esitazione vaccinale ha determinato un calo delle coperture, favorendo la ricomparsa di epidemie da malattie infettive prevenibili con il vaccino (3). Coperture vaccinali sub-ottimali, dovute in parte all'esitazione vaccinale e in parte all'assenza di vaccini o strutture sanitarie in alcuni contesti, hanno un impatto anche sull'AMR, in quanto consentono la diffusione di microrganismi e, dunque, di patologie infettive, con conseguente aumento del consumo di farmaci (come gli antibiotici) in modo spesso inappropriato.

Le ragioni per cui i vaccini possono essere considerati uno strumento valido contro l'AMR sono diverse. Una di queste è da ricondurre al fatto che l'AMR è un fenomeno inevitabile quando si usano esclusivamente gli antibiotici e ogni antibiotico che viene introdotto diventa rapidamente obsoleto. Pertanto, è necessaria una continua *pipeline* di nuovi antibiotici che possano essere efficaci contro i microrganismi resistenti. Al contrario, la vaccinazione rappresenta un approccio più sostenibile che può essere utilizzato per decenni senza generare una resistenza significativa (4). Inoltre, nell'ultimo secolo la *pipeline* di sviluppo e autorizzazione di nuovi antibiotici è stata piuttosto limitata, mentre i vaccini, grazie a molte tecnologie innovative, sono in notevole sviluppo, e molti di questi sono stati autorizzati negli ultimi 40 anni (5). In particolare, l'OMS ha prodotto una analisi sui vaccini candidati in fase preclinica e clinica nel contesto dell'AMR, evidenziando che allo stato attuale vi sono 61 vaccini candidati in fase di sviluppo clinico e 94 candidati in sviluppo preclinico (6).

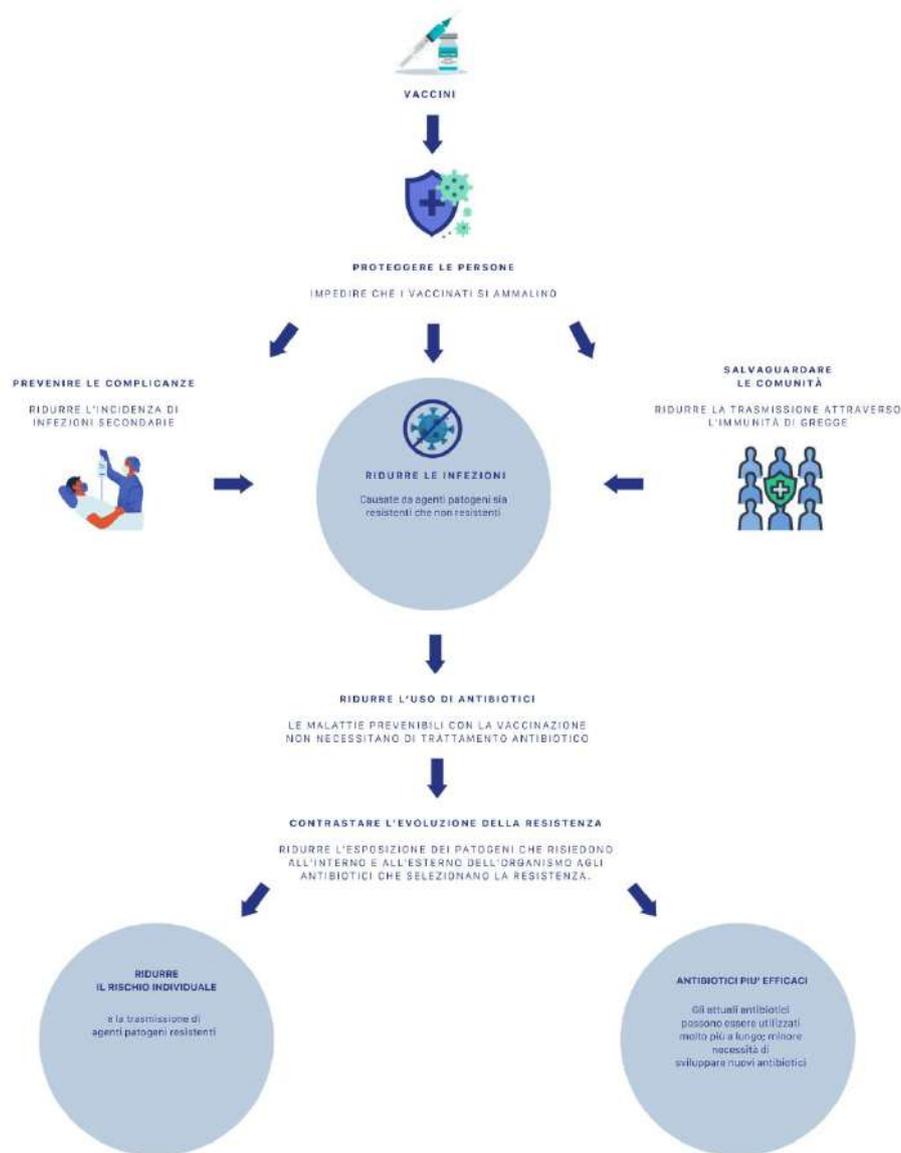
Il presente Capitolo illustra i benefici diretti e indiretti offerti dalla vaccinazione sulla riduzione dell'AMR, con esempi concreti di efficacia sia in ambito umano che veterinario.

Le modalità attraverso cui le vaccinazioni riducono l'antimicrobico resistenza

La vaccinazione, se utilizzata insieme ad altre misure preventive, ha il potenziale di ridurre significativamente l'impatto della resistenza antimicrobica attraverso diversi meccanismi (7-10). Se da un lato, infatti, i vaccini hanno un ruolo diretto nel prevenire le malattie infettive, dall'altro possono ridurre lo sviluppo di resistenze

anche in modo indiretto, ad esempio attraverso una riduzione del consumo di antibiotici (7, 11). In particolare, i vaccini possono contribuire alla prevenzione e al controllo della resistenza antimicrobica riducendo, nella popolazione vaccinata, l'incidenza delle malattie infettive, causate da agenti patogeni sia suscettibili che resistenti agli antibiotici. In modo indiretto traggono beneficio dalla vaccinazione della popolazione anche le persone che, per motivi clinici, per ragioni anagrafiche (ad esempio i neonati) oppure per esitazione, non sono vaccinate, in quanto l'immunità di gregge riduce l'incidenza complessiva delle infezioni. Le vaccinazioni contro le malattie virali, inoltre, riducendo l'incidenza o comunque alleviando la sintomatologia, contribuiscono a ridurre la prescrizione di antibiotici in modo inappropriato. Sempre in questo contesto, i vaccini possono ridurre l'uso di antimicrobici per trattare le infezioni batteriche secondarie (che, quindi, sarebbero prevenute dal vaccino) causate da malattie virali. La **Figura 10.1** riassume le modalità attraverso le quali la vaccinazione riduce l'impatto dell'AMR.

Figura 10.1 - Le modalità per ridurre l’impatto dell’AMR indotto dalla vaccinazione



Fonte dei dati: Immagine tratta e riadattata da: Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: An Action Framework. Organizzazione Mondiale della Sanità, 2020. Anno 2023.

L’impatto delle vaccinazioni sull’antimicrobico resistenza nell’uomo

Numerosi studi, sintetizzati in revisioni sistematiche della letteratura, hanno valutato l’impatto delle vaccinazioni sull’AMR, evidenziandone il ruolo soprattutto per i vaccini volti a prevenire le infezioni da *Haemophilus influenzae di tipo b*, *Streptococcus pneumoniae* e virus dell’influenza. Si riportano, di seguito, alcune evidenze emerse da studi che sottolineano l’importanza della vaccinazione nella riduzione dell’AMR.

Streptococcus pneumoniae

Due recenti revisioni sistematiche della letteratura con metanalisi hanno sintetizzato i risultati di *trial* clinici randomizzati e studi di coorte relativi all'impatto del vaccino coniugato contro *Streptococcus pneumoniae* (PCV), in termini di prescrizioni, consumo e giornate di utilizzo di antibiotici in tutta la popolazione e con *focus* specifici nella popolazione pediatrica e anziana (12, 13). In particolare, numerosi studi hanno evidenziato, in contesti specifici come gli ospedali o le strutture residenziali per anziani, una riduzione nella prescrizione di antibiotici per trattare patologie quali otite media, infezioni delle alte vie respiratorie e infezioni delle basse vie respiratorie. Ad esempio, è stata osservata una significativa riduzione della prescrizione di antimicrobici compresa tra il 5-17% nelle coorti di bambini vaccinati. Allo stesso modo, è stata riportata una riduzione della probabilità (seppur non significativa probabilmente in quanto il gruppo oggetto di studio era costituito da soggetti ad alto rischio) di manifestare sintomi respiratori e della durata della terapia nei bambini vaccinati rispetto al gruppo di controllo di bambini non vaccinati. Infine, studi di popolazione hanno riportato una riduzione significativa della percentuale di bambini a cui sono stati prescritti antimicrobici dopo l'introduzione della vaccinazione universale con PCV negli Stati Uniti (14, 15). Dopo l'introduzione della vaccinazione PCV7 nel 2000, infatti, in 10 anni i tassi di infezione resistente da *Streptococcus pneumoniae* sono diminuiti del 64% per i bambini di età <5 anni e del 45% negli anziani, mentre a seguito dell'introduzione della vaccinazione PCV13 i tassi di infezione resistente si sono ridotti da 6,5/100.000 a 0,5/100.000 nei bambini di età <5 anni e da 4,4/100.000 a 1,4/100.000 negli anziani.

Influenza

La vaccinazione antinfluenzale ha un impatto indiretto significativo sull'AMR, riducendo il consumo inappropriato di antibiotici prescritti nelle sindromi influenzali e riducendo il rischio di complicazioni quali la sovrainfezione batterica nei pazienti malati. Numerosi studi hanno evidenziato una riduzione della prescrizione di antibiotici nei bambini vaccinati rispetto ai non vaccinati compresa tra il 12,6-18,6%, fino a picchi del 44% (12, 13). Anche la vaccinazione negli anziani offre benefici sulla riduzione del consumo e delle giornate di utilizzo degli antibiotici, che scende del 66% per gli antimicrobici parenterali e del 44% per quelli orali (12). Uno studio italiano, inoltre, ha mostrato che la vaccinazione antinfluenzale dei bambini è stata associata a una riduzione del 27% e del 33% delle prescrizioni antimicrobiche, rispettivamente, per i genitori e i fratelli (16). Un ulteriore studio, un'analisi ecologica condotta utilizzando i dati italiani delle coperture vaccinali contro l'influenza nella popolazione generale e nella popolazione con età pari o superiore a 65 anni, e le percentuali di resistenza di specifiche combinazioni microrganismi-antibiotici della rete AR-ISS nel periodo 1999-2021, ha dimostrato significative correlazioni negative tra le coperture vaccinali contro l'influenza e le percentuali di resistenza a diverse classi di antibiotici di isolati di *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, anche controllando per il numero di isolati e per l'utilizzo di antibiotici (17).

Haemophilus influenzae di tipo b

La vaccinazione anti *Haemophilus influenzae di tipo b* ha ridotto drasticamente il numero di infezioni, di complicazioni e di decessi causati da questo batterio. Oltre agli effetti diretti sulla salute della popolazione, diversi studi condotti nel primo decennio degli anni 2000 hanno mostrato come l'introduzione di questo vaccino abbia determinato un calo significativo della resistenza antibiotica di questo microrganismo, che si è ridotta fino a essere pressoché scomparsa, grazie all'eliminazione diretta dell'infezione (14, 15). Infatti, la prevalenza dei ceppi beta-lattamasi positivi (enzimi prodotti dai batteri che inattivano l'antibiotico beta-lattamico, come, ad esempio la penicillina, le cefalosporine e i carbapenemi) è diminuita, fino quasi a scomparire, già dopo 2-3 anni in tutti i Paesi dove era stata avviata una campagna di vaccinazione di massa della popolazione pediatrica.

Altri batteri

Recentemente, è stato pubblicato un lavoro (20) che ha calcolato l'impatto diretto e indiretto della vaccinazione sull'AMR in termini di mortalità e di disabilità (stimati attraverso i DALYs) di quindici patogeni nel mondo (*Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Streptococco β-emolitico di gruppo A*, *Haemophilus influenzae di tipo b*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella non tifoidea*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella typhi*, *Shigella spp*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*), fornendo una visione molto ampia relativa agli effetti della vaccinazione sulle resistenze batteriche e il carico di malattia associato.

In particolare, i ricercatori hanno creato un modello in cui si assume, nell'ambito di questi quindici batteri, l'utilizzo dei vaccini esistenti e di vaccini attualmente non disponibili. Dai risultati di questo studio si evince che la vaccinazione potrebbe evitare fino a 500 mila decessi e 28 milioni di DALY associati all'AMR e più di 150 mila decessi e 7,6 milioni di DALY direttamente attribuibili all'AMR. Considerando poi uno scenario ad alto impatto, ogni anno la vaccinazione contro *Escherichia coli* da sola potrebbe evitare circa 400 mila decessi, mentre quella contro *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* potrebbe evitarne circa 300 mila ciascuna (20).

Inoltre, uno studio recentemente pubblicato ha analizzato l'efficacia del vaccino coniugato contro *Salmonella typhi* in Pakistan nel ridurre le infezioni *Extensively Drug-Resistant*, riportando un'efficacia del 97% contro i ceppi resistenti (21). Un recente studio ha inoltre valutato, mediante un'analisi ecologica dei dati italiani delle ultime due decadi, la relazione tra le coperture vaccinali in età pediatrica con le percentuali di resistenza di specifiche combinazioni microrganismi-antibiotici della rete AR-ISS. Lo studio ha dimostrato che le percentuali di resistenza diminuivano all'aumentare delle coperture vaccinali, in particolare per alcune combinazioni di vaccini, agenti patogeni e antimicrobici, supportando l'ipotesi che l'AMR potrebbe essere ridotta efficacemente aumentando le coperture vaccinali in età pediatrica (22).

L'impatto delle vaccinazioni sull'antimicrobico resistenza negli animali

I meccanismi attraverso i quali la vaccinazione riduce l'impatto dell'AMR nell'uomo sono assumibili anche nel mondo animale, riducendo l'incidenza delle infezioni e conseguentemente il consumo di antibiotici (18, 19). Seguendo l'approccio *One Health* è necessario considerare l'AMR nel suo insieme, in quanto la presenza di fattori predisponenti allo sviluppo di resistenze negli animali hanno una ripercussione anche sull'essere umano, attraverso il contatto diretto o indirettamente il consumo di acqua o alimenti contaminati. La tutela della salute degli animali, dunque, offre benefici anche alla salute umana. In questo contesto, è fondamentale l'identificazione delle priorità relative all'utilizzo o allo sviluppo di vaccini da usare in ambito animale come strumento per ridurre l'AMR (7, 18, 19). A tal proposito, la WOAHA ha attivato dei gruppi di lavoro con l'intento di valutare il potenziale impatto positivo della vaccinazione di animali quali pesci, suini e pollame (25).

Diversi studi hanno dimostrato che l'uso di vaccini negli animali può portare a un significativo calo del consumo di antibiotici (19, 21). Ad esempio, l'introduzione del vaccino contro il batterio *Aeromonas salmonicida* ha portato a una diminuzione dell'uso di antibiotici nell'industria del salmone d'allevamento (27), così come quella contro il batterio *Lawsonia intracellularis* ha ridotto il consumo di tetracicline negli allevamenti di suini dell'80% (28). La riduzione del consumo di antibiotici a fronte della vaccinazione si traduce anche in un risparmio economico, tanto che uno studio condotto su 64 allevamenti in 9 Paesi europei ha visto una riduzione dei costi in quasi tutte le aziende per i trattamenti antibiotici dopo la vaccinazione contro la *Lawsonia intracellularis* (29). Infine, si sottolinea come l'uso di vaccini approvati esclusivamente per l'uso negli animali (come, ad esempio, il vaccino contro *Escherichia coli*) possa ridurre la diffusione di ceppi resistenti anche nella popolazione umana, fornendo un esempio di stretta connessione tra questi due settori (30).

Conclusioni

La vaccinazione rappresenta uno strumento fondamentale per ridurre l'impatto dell'AMR. Numerosi studi hanno evidenziato i benefici associati alla vaccinazione sia in ambito umano che animale. L'elevata precisione dei *target* dei vaccini li rende farmaci estremamente utili nel prevenire le malattie infettive senza aumentare il rischio di sviluppare resistenze come, invece, avviene per gli antibiotici, specialmente ad ampio spettro. La possibilità di utilizzo attraverso campagne di prevenzione di popolazione e la crescente disponibilità di vaccini anche nei Paesi a basso e medio reddito sono fattori di estremo rilievo. Nonostante tali evidenze, lo sviluppo di nuovi vaccini ha subito una brusca frenata negli ultimi anni a causa dei lunghi tempi di sviluppo e i costi di produzione non adeguatamente compensati dai ritorni relativi all'immissione nel mercato del farmaco. Da non sottovalutare e rilanciare il ruolo degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali nella produzione di vaccini stabulogeni. Ai vaccini stabulogeni (*Autogenous vaccines*) sono stati dati vari nomi (vaccino autogeno o autologo, vaccino di mandria o di emergenza, *custom-made vaccine* etc.) e definizioni. Tuttavia, poiché il loro uso e la loro produzione in medicina veterinaria sono regolamentati, dobbiamo considerare la definizione legale: "Medicinali veterinari immunologici inattivati fabbricati a partire da agenti patogeni e antigeni ottenuti da uno o più animali di un'unità epidemiologica e utilizzati per il trattamento di detto animale o animali della stessa unità epidemiologica o per il trattamento di uno o più animali in un'unità epidemiologica rispetto ai quali è stata confermata l'esistenza di una relazione epidemiologica. (Regolamento EU 2019/6 dell'11 dicembre del 2018 sui Medicinali Veterinari entrato in vigore nel gennaio 2022). L'incorporazione dei ceppi di agenti patogeni, batteri o virus propri dell'allevamento li rende molto specifici e versatili. È possibile includere diversi agenti o varianti antigeniche dello stesso agente nello stesso vaccino stabulogeno, cosa che di solito viene eseguita nei processi multifattoriali. Non sono prodotti industriali. Sono vaccini fatti su misura che vengono prodotti su richiesta e previa Prescrizione Veterinaria per un'ampia varietà di specie animali e patogeni e in quantità variabili. Ciò consente di aggiornare la loro composizione includendo i nuovi ceppi che compaiono nell'allevamento. Il fatto che siano "inattivati" significa che sono generalmente formulati con adiuvanti, necessari per potenziare la risposta immunitaria, e che nei mammiferi e negli avicoli sono quasi sempre applicati per via parenterale. Allo stesso modo, l'inattivazione li rende molto sicuri poiché non possono mai riprodurre la malattia che dovrebbero controllare. Risulta fondamentale, in ogni caso, favorire dei meccanismi, così come per gli antibiotici, che diano nuovamente spinta alle attività di ricerca e sviluppo di questi farmaci, il cui potenziale nel ridurre l'AMR è troppo spesso sottovalutato.

Messaggi chiave

- 1.** L'introduzione delle vaccinazioni e le campagne vaccinali della popolazione hanno determinato un drastico calo dell'incidenza, della mortalità e dell'AMR associata a svariati microrganismi.
- 2.** Seguendo l'approccio *One Health*, è necessario puntare su una stretta collaborazione, anche in ambito vaccinale, tra il settore umano e quello animale.
- 3.** I vaccini attualmente disponibili, associati ad altri potenzialmente sviluppabili, consentirebbero di salvare fino a 500 mila vite ogni anno nel mondo.
- 4.** È necessario promuovere la prevenzione vaccinale, implementando azioni per il raggiungimento dei target previsti dai Piani Nazionali di Immunizzazione per le coperture vaccinali delle vaccinazioni dell'età pediatrica, delle popolazioni a rischio e degli anziani (pneumococco, herpes zoster, influenza e in un prossimo futuro anche RSV), nonché divulgare il valore delle vaccinazioni come uno degli strumenti fondamentali per la lotta all'AMR.
- 5.** Ricerca e sviluppo in ambito vaccinale sono pilastri della lotta all'AMR.

1. Organizzazione Mondiale della Sanità. Vaccines and immunization. [cited 2023 Oct 25]. Disponibile sul sito: www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1.
2. Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Immunization, Vaccines and Biologicals. 2022. Disponibile sul sito: www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases.
3. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: An overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8):1763–73.
4. Kennedy DA, Read AF. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. Vol. 115, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences; 2018. p. 12.878–86.
5. Baker SJ, Payne DJ, Rappuoli R, De Gregorio E. Technologies to address antimicrobial resistance. Vol. 115, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences; 2018. p. 12.887–95.
6. Organizzazione Mondiale della Sanità. Bacterial vaccines in clinical and preclinical development 2021 - An overview and analysis. 2022.
7. Organizzazione Mondiale della Sanità. Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: An Action Framework. 2020 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/product-and-delivery-research/action-framework-final.pdf?sfvrsn=13c119f3_5&download=true.
8. Heymann D, Kieny M, Laxminarayan R. Adding to the mantra: vaccines prevent illness and death, and preserve existing antibiotics. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22 (8): 1.108–9.
9. Bloom DE, Black S, Salisbury D, Rappuoli R. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. Vol. 115, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences; 2018. p. 12.868–71.
10. Micoli F, Bagnoli F, Rappuoli R, Serruto D. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. Vol. 19, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2021. p. 287–302.
11. Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. Vol. 24, *Nature Medicine*. Nature Publishing Group; 2018. p. 10–20.
12. Doherty TM, Hausdorff WP, Kristinsson KG. Effect of vaccination on the use of antimicrobial agents: a systematic literature review. *Ann Med*. 2020 Aug 17; 52 (6): 283–99.
13. Buckley BS, Henschke N, Bergman H, Skidmore B, Klemm EJ, Villanueva G, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. Vol. 25, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2019. p. 1.213–25.
14. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 May 1; 62 (9): 1.119–25.
15. Hampton LM, Farley MM, Schaffner W, Thomas A, Reingold A, Harrison LH, et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible streptococcus pneumoniae with conjugate vaccines. *Journal of Infectious Diseases*. 2012 Feb 1; 205 (3): 401–11.
16. Esposito S, Marchisio P, Cavagna R, Gironi S, Bosis S, Lambertini L, et al. Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households. *Vaccine*. 2003 Jul 4;21 (23): 3.162–8.
17. Barchitta M, Maugeri A, Vinci R, Agodi A. The Inverse Relationship between Influenza Vaccination and Antimicrobial Resistance: An Ecological Analysis of Italian Data. *Vaccines (Basel)*. 2022 Apr 1; 10 (4).
18. Heilmann KP, Rice CL, Miller AL, Miller NJ, Beekmann SE, Pfaller MA, et al. Decreasing prevalence of β -lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jun; 49 (6): 2.561–4.
19. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Apr; 20 (2): 368–89.
20. Kim C, Holm M, Frost I, Hasso-Agopsowicz M, Abbas K. Global and regional burden of attributable and associated bacterial antimicrobial resistance avertable by vaccination: Modelling study. *BMJ Glob Health*. 2023 Jul 6; 8 (7).
21. Tahir Yousafzai M, Karim S, Qureshi S, Kazi M, Memon H, Junejo A, et al. Effectiveness of typhoid conjugate vaccine against culture-confirmed *Salmonella enterica* serotype Typhi in an extensively drug-resistant outbreak setting of Hyderabad, Pakistan: a cohort study. *Lancet Global Health*. 2021; 9 (8): E1154–E116.
22. Maugeri A, Barchitta M, Agodi A. Vaccination coverage in Italian children and antimicrobial resistance: an ecological analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Dec 1; 11 (1).
23. Costanzo V, Roviello GN. The Potential Role of Vaccines in Preventing Antimicrobial Resistance (AMR): An Update and Future Perspectives. Vol. 11, *Vaccines*. MDPI; 2023.
24. Hoelzer K, Bielke L, Blake DP, Cox E, Cutting SM, Devriendt B, et al. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: Challenges and needs. Vol. 49, *Veterinary Research*. BioMed Central Ltd.; 2018.
25. World Organization for Animal Health. Report of the meeting of the OIE Ad Hoc Group on prioritization of diseases for which vaccines could reduce antimicrobial use in animals. 2015. Disponibile sul sito: www.oie.int/en/international-standard-setting/specialists-commissions-groups/scientific-commission.
26. Murphy D, Ricci A, Auce Z, Beechiner JG, Bergendahl H, Breathnach R, et al. EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA Journal*. 2017 Jan; 15 (1).
27. Morrison DB, Saksida S. Trends in antimicrobial use in Marine Harvest Canada farmed salmon production in British Columbia (2003–2011). *Can Vet J*. 2013; 54 (12): 1.160–3.
28. Bak H, Rathkjen PH. Reduced use of antimicrobials after vaccination of pigs against porcine proliferative enteropathy in a Danish SPF herd. *Acta Vet Scand*. 2009; 51 (1).
29. Adam M. A meta-analysis on field experiences with vaccination against Ileitis showing a reduction on antibiotics use. *Safe Pork conference proceedings*. 2009.
30. Bagcchi S. AMR in bacteria from humans, animals, and food in Europe. *Lancet Microbe*. 2023;4 (5): E299.
31. Frost I, Balachandran A, Paulin-Deschenaux S, Sati H, Hasso-Agopsowicz M. The approach of World Health Organization to articulate the role and assure impact of vaccines against antimicrobial resistance. Vol. 18, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd.; 2022.

CAPITOLO 11

L'antimicrobico resistenza nel settore zootecnico

Il fenomeno dell'AMR risulta amplificato e accelerato da un uso eccessivo e/o improprio di agenti antimicrobici, sia in medicina umana che veterinaria. Tali sostanze, impiegate globalmente nel settore zootecnico per vari scopi, quali trattamento terapeutico, metafilattico, profilattico e di promozione della crescita ponderale - vale a dire l'aggiunta regolare di dosi subterapeutiche di antibiotici al mangime degli animali con lo scopo di migliorare la loro crescita e l'efficienza della conversione alimentare, pratica vietata nei Paesi dell'UE dal 2006 (1) - hanno un impatto significativo non solo sulla salute e il benessere animale, ma anche sulla sicurezza e la produzione alimentare a livello globale (2). Infatti, l'impiego improprio di agenti antimicrobici in ambito veterinario, oltre a incrementare il potenziale rischio sanitario per gli allevatori, può contribuire alla diminuzione dell'efficienza degli allevamenti e della qualità delle rispettive produzioni. In aggiunta al rischio di contaminazione ambientale derivante dalla presenza di microrganismi resistenti nelle deiezioni degli animali trattati, vi è un rischio diretto per veterinari, allevatori e personale impiegato a causa di esposizioni prolungate e/o ripetute a tali agenti (ad esempio, durante la preparazione di mangimi medicati) (3). Tuttavia, l'impatto dell'uso di antimicrobici nel settore zootecnico sulla trasmissione di patogeni resistenti agli esseri umani, in particolar modo attraverso il consumo di prodotti alimentari di origine animale, necessita di ulteriori indagini. Al momento, infatti, il meccanismo è scarsamente documentato e, in particolare, la misura del rischio per la salute umana non è stata ancora definita in termini quantitativi (4).

Con l'aumento della popolazione mondiale, la domanda di prodotti derivati dall'allevamento è cresciuta esponenzialmente, spingendo verso un'intensificazione della produzione zootecnica. Questa tendenza ha visto un parallelo incremento dell'utilizzo di antibiotici nei sistemi produttivi, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo con una forte inclinazione verso la produzione animale. Tuttavia, in molti Paesi avanzati si assiste a una riduzione dell'uso di antimicrobici determinata essenzialmente dall'evoluzione tecnica dei metodi tradizionali di produzione e dall'adozione di strategie alternative per il controllo delle malattie in ambito veterinario. A testimonianza di ciò, le vendite di antibiotici destinati agli animali da allevamento hanno registrato una riduzione del 43% tra il 2011-2020 in 25 Paesi dell'UE/SEE (5).

L'emergente fenomeno dell'AMR rappresenta una crescente fonte di preoccupazione, data la potenziale minaccia che essa rappresenta per la produzione alimentare, la salute animale e quella umana. Un'eccessiva dipendenza dagli antibiotici accelera l'evoluzione dell'AMR, complicando il trattamento delle patologie

zootecniche e la conseguente riduzione della performance animale ha ripercussioni sull'economia agraria e sul sistema alimentare, con potenziali incrementi dei prezzi al consumo.

Il presente Capitolo mira a fornire una panoramica sul fenomeno dell'AMR in relazione alla produzione zootecnica moderna e al settore alimentare, esplorando i problemi chiave legati all'utilizzo improprio degli antimicrobici negli allevamenti.

L'utilizzo degli antimicrobici nella produzione zootecnica

Il dibattito sull'impiego di antimicrobici nel settore zootecnico si presenta come una questione intrinsecamente complessa. Questi agenti, infatti, sono impiegati con finalità duplice: se da un lato garantiscono il benessere sanitario degli animali, dall'altro, sono utilizzati per incrementare la produttività degli allevamenti di bestiame. L'impiego di antimicrobici in ambito agroalimentare si manifesta in diverse modalità: uso terapeutico, metafilattico, profilattico e come AGP. Tra questi, è essenziale sottolineare che se per gli AGP non sussiste una finalità terapeutica, il confine tra l'uso profilattico, metafilattico e terapeutico risulta spesso sfumato, evidenziando le difficoltà intrinseche nella formulazione di LG e politiche chiare.

Nelle realtà produttive ad alta intensità, alcune categorie di animali mostrano una predisposizione alle infezioni. La classificazione del trattamento antibiotico, spesso impartito come misura precauzionale a questi gruppi, oscilla tra l'uso profilattico e quello terapeutico, testimoniando le complessità associate alle definizioni operative. Benché la finalità preponderante dell'uso degli antimicrobici negli animali da produzione dovrebbe essere terapeutica, la prassi corrente è fortemente influenzata dalla necessità di massimizzare la produttività e, di conseguenza, la redditività. Di seguito sono brevemente descritte le diverse finalità di utilizzo delle sostanze antimicrobiche nel settore zootecnico (6):

- Promotori della crescita ponderale. Nel contesto degli allevamenti intensivi, l'introduzione degli AGP come integratori alimentari sembra avere ripercussioni notevoli per la salute animale e la sicurezza alimentare. Alcuni Autori suggeriscono che gli AGP possano indurre modificazioni significative nel microbiota intestinale degli animali, agevolando così la genesi e la propagazione dell'AMR (7). Benché l'impiego degli AGP miri primariamente all'ottimizzazione del tasso di crescita ponderale, mediante somministrazioni sub-terapeutiche prolungate attraverso l'acqua o i mangimi (8, 9), è emersa una preoccupante liberalizzazione del loro utilizzo in diversi Paesi, spesso eludendo l'indispensabile supervisione veterinaria (10). La complessità del dibattito si intensifica considerando l'eterogeneità delle evidenze scientifiche: numerosi studi, infatti, avanzano perplessità sull'effettiva efficacia degli AGP. In particolare, si ipotizza che i vantaggi produttivi possano risultare marginali, attestandosi su un incremento dell'1% o anche inferiore, soprattutto se affiancati da approcci avanzati in termini di nutrizione, protocolli igienici e gestione sanitaria del bestiame (11).

Nonostante l'evidente legame tra dosi sub-terapeutiche e la comparsa di resistenze, l'uso degli AGP è ancora comune in Paesi al di fuori dell'UE. Nel contesto globale, tuttavia, si osserva un *trend* di crescente vigilanza:

nazioni come gli Stati Uniti stanno gradualmente virando verso una limitazione nell'impiego di questi agenti (12).

- Profilassi. Viene definita come la somministrazione di un antimicrobico ad animali sani, benché suscettibili, al fine di prevenire l'insorgenza di malattie infettive. Un esempio riguarda l'infiltrazione delle ghiandole mammarie del bestiame da latte con antimicrobici come penicilline, cefalosporine o altri lattami al termine della lattazione (9, 13). Si ritiene che tale utilizzo di antimicrobici possa avere un effetto simile a quello degli AGP; tuttavia, se si rispettano i livelli terapeutici di dosaggio, l'induzione di resistenza nelle popolazioni batteriche esposti è meno probabile. Più complicato il caso in cui la somministrazione avviene in gruppi di animali, tramite acqua e mangimi (ad esempio, suini e pollame), a causa delle variazioni nel consumo individuale e del numero di animali esposti. È, inoltre, essenziale sottolineare che, in particolare nei Paesi in cui la produzione e la catena di stoccaggio degli antimicrobici risultano inadeguate (a causa di problemi ambientali o infrastrutturali), questi potrebbero subire degradazione attraverso reazioni di ossidoriduzione, idrolisi, biodegradazione o fotodegradazione (14). Tali preparazioni antimicrobiche potrebbero, quindi, presentare una concentrazione e un'attività battericida ridotte, permettendo la sopravvivenza dei batteri esposti e la generazione di resistenza (14).

- Metafilassi. Tale pratica si riferisce alla somministrazione di un antimicrobico a dosi terapeutiche a tutti gli animali di uno stesso gruppo, quando alcuni di questi hanno già manifestato segni di infezione. La metafilassi svolge una doppia funzione: funge da trattamento per gli animali infetti e da misura preventiva per coloro i quali, pur essendo sani, rischiano di contrarre l'infezione. Un esempio emblematico è la somministrazione di ossitetraciclina nell'acqua destinata agli allevamenti, utilizzata sia come trattamento che come pratica preventiva contro le infezioni da micoplasma nel pollame. È importante sottolineare che il numero di animali esposti alla metafilassi può essere considerevole: ad esempio, nell'industria avicola, l'acqua o il cibo medicato possono trattare oltre 30.000 uccelli dello stesso gruppo. Anche quando viene adottato un dosaggio predefinito, come nel caso della somministrazione di antimicrobici in forma iniettabile a tutto un gregge, un uso così esteso di antimicrobici amplifica inevitabilmente il rischio di sviluppo di resistenze.

- Uso Terapeutico. Questa pratica si riferisce al trattamento di un'infezione batterica attiva in un singolo animale o in un gruppo, attraverso la somministrazione di antimicrobici. Sebbene anche una sola dose di antimicrobico somministrato a un singolo animale possa avere la capacità di indurre l'AMR, l'uso ripetuto e prolungato, ad esempio per trattare infezioni ricorrenti, amplifica tale rischio (15, 16). Frequentemente, gli antimicrobici ad ampio spettro sono utilizzati negli allevamenti prima di, o in alternativa a, una diagnosi confermata (ad esempio, prima di effettuare qualsiasi test di sensibilità antimicrobica) per ragioni economiche. È dimostrato che la somministrazione di macrolidi come l'eritromicina ai maiali, indipendentemente dalla via di somministrazione, induce resistenza nei ceppi di *Campylobacter spp* (15). La durata del trattamento sistemico, che dovrebbe limitarsi al tempo strettamente necessario a garantire l'eliminazione dell'infezione, e il corretto dosaggio della molecola sono di fondamentale importanza (17). Inoltre, per le sostanze antimicrobiche autorizzate all'uso veterinario da molti anni, i dosaggi raccomandati nelle sintesi delle caratteristiche dei

prodotti fornite dai produttori potrebbero non riflettere le attuali conoscenze. Questo perché tali dosaggi potrebbero non essere stati aggiornati in base ai più recenti principi farmacocinetici e farmacodinamici o potrebbero non aver considerato le recenti variazioni nella suscettibilità antimicrobica dei batteri (17). È importante evidenziare che la somministrazione di antimicrobici attraverso metodi poco regolamentati, come l'acqua o il cibo - per fini terapeutici, metafilattici o profilattici - rende complesso assicurare un dosaggio preciso per ciascun animale. Tale difficoltà, soprattutto in presenza di animali malati in un contesto di gruppo o con un sistema di alimentazione e acqua libero (*ad libitum*), potrebbe portare a dosaggi non ottimali, accrescendo così il rischio di sviluppo dell'AMR.

Nel 1986, la Svezia si distinse quale primo Paese dell'OCSE a adottare un provvedimento legislativo che proibisse l'impiego di AGP nell'alimentazione animale. Questa visionaria decisione venne, in seguito, emulata da numerosi altri Paesi. In particolare, l'UE, nel 2006, sancì un analogo divieto per tutti gli Stati membri, enunciato nel Regolamento 1831/2003/CE. Contrariamente alle previsioni più pessimistiche, tale provvedimento non causò una contrazione tangibile nella produzione zootecnica europea. È indubbio che, inizialmente, la Svezia dovette affrontare alcune problematiche sanitarie riguardanti gli animali, ma esse furono prontamente risolte grazie all'adozione di strategie gestionali e preventive più raffinate, come documentato dal Ministero dell'Agricoltura svedese dell'epoca (18). L'esperienza svedese divenne un esempio per gli altri Paesi, consentendo loro di adattarsi meglio al divieto imposto dall'UE. Va segnalato che, successivamente all'adozione della normativa europea, sia la Danimarca che i Paesi Bassi manifestarono un incremento nell'uso terapeutico degli antibiotici. Tuttavia, tale tendenza si rivelò di breve durata e in Paesi come la Norvegia non si registrò alcun cambiamento significativo (19-21). Oltreoceano, gli Stati Uniti optarono per un divieto sull'uso di AGP solamente nel 2017. Altri Paesi, quali Messico, Nuova Zelanda e Corea del Sud, hanno emanato divieti analoghi nell'ultimo decennio, mentre nazioni come Indonesia, Vietnam e Cina hanno iniziato a percorrere una via di graduale abbandono dell'utilizzo di AGP nel settore zootecnico (2).

Monitoraggio dell'utilizzo degli antimicrobici e dell'antimicrobico resistenza nel settore zootecnico

Monitorare l'utilizzo degli antimicrobici nel settore zootecnico è un'impresa ardua a livello internazionale, data la mancanza di risorse, la scarsità di competenze specifiche e una limitata percezione dei rischi connessi all'incremento dell'AMR. Queste lacune hanno ostacolato la raccolta di dati coerenti e affidabili tra diverse specie animali e tra i vari Paesi. A fronte di ciò, Organismi internazionali hanno esortato a intensificare e a perfezionare la raccolta di tali informazioni, mirando a contenere la proliferazione dell'AMR (22). Anche l'UE sta avanzando proposte normative per garantire una raccolta sistematica e comparabile di dati sull'utilizzo degli antimicrobici, enfatizzando la necessità di una diffusione annuale di tali informazioni. Nella medesima direzione, il WOAHA, con il supporto della FAO e dell'OMS, ha intrapreso la realizzazione di un database globale riguardante gli agenti antimicrobici destinati all'uso veterinario (23).

Nonostante i recenti progressi, l'insufficienza di dati approfonditi ha limitato lo sviluppo di alternative all'impiego di antibiotici nella zootecnia. In aree quali l'Asia sud-orientale, l'Africa e il Sud-America, le informazioni dettagliate sull'utilizzo di antimicrobici sono carenti; tuttavia, si ipotizza un loro diffuso utilizzo in sistemi di produzione intensiva (24).

La questione dell'AMR presenta sfide distinte. Molti Paesi con programmi di monitoraggio dell'utilizzo di antimicrobici già operativi o, comunque, in fase di progettazione hanno implementato sistemi di controllo dell'AMR. Tuttavia, la ridotta capacità di analisi dei laboratori rappresenta un problema diffuso e in territori con risorse limitate le informazioni disponibili sull'AMR sono spesso frammentarie e non validate.

L'implementazione di un monitoraggio rigoroso dell'AMR è fondamentale per tracciare comparazioni tra diversi settori produttivi, specie animali e territori. In Europa, organismi come l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare e l'ECDC svolgono questo tipo di monitoraggio, producendo un report a cadenza annuale relativamente all'AMR nel settore zootecnico (25).

Trasmissione dell'antimicrobico resistenza tra animali, ambiente ed esseri umani

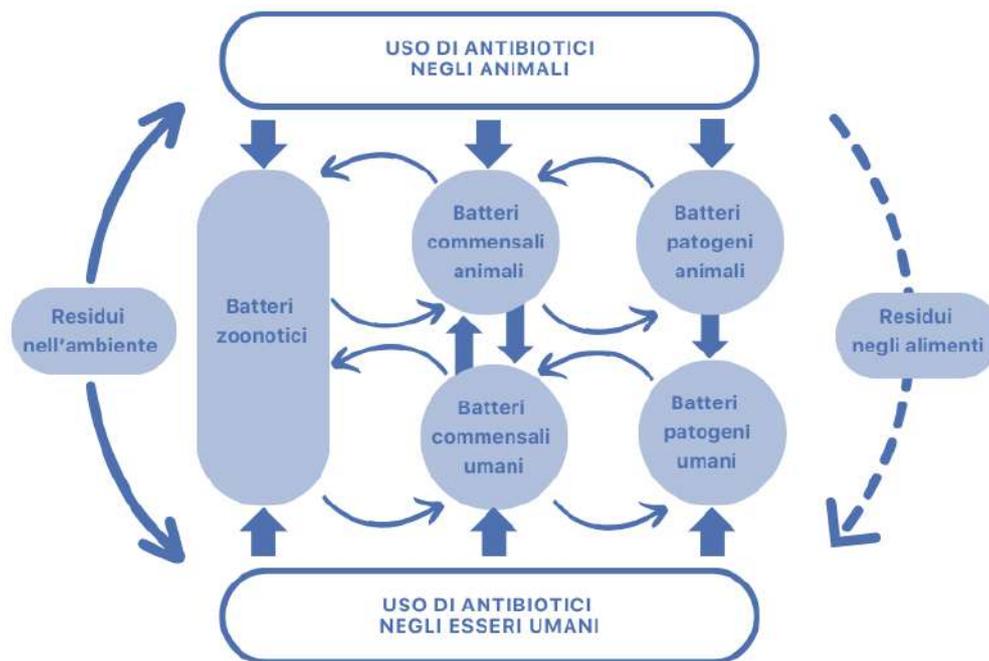
Nell'era della globalizzazione, l'interconnessione tra le popolazioni si estende a tutte le Regioni del globo. Esseri umani e varie specie animali, sia domestiche che selvatiche, stabiliscono incessanti interazioni, sia reciproche che con l'ambiente o l'ecosistema in cui vivono. Inoltre, in diverse aree geografiche, l'impiego di antimicrobici, sia nell'ambito umano che animale, ha potenzialmente favorito la selezione di fenomeni di resistenza antimicrobica (**Box 11.1**). Di conseguenza, è evidente che l'espansione del fenomeno dell'AMR non può essere affrontata agendo a compartimenti stagni. Le pratiche nella medicina umana influenzano l'ambiente e la flora batterica negli animali e viceversa. Questo è particolarmente evidente negli ecosistemi dove l'allevamento intensivo si combina con elevate densità di popolazione, creando le condizioni ideali per uno scambio dinamico di microrganismi patogeni e geni di resistenza.

La **Figura 11.1** illustra le possibili vie di scambio di patogeni resistenti tra animali ed esseri umani. È fondamentale sottolineare che tale scambio può avvenire in entrambe le direzioni, sia dagli animali agli esseri umani che viceversa. Nella trasmissione tra animali ed esseri umani, si possono distinguere tre tipi di meccanismi di trasferimento. In primo luogo, i tratti resistenti (batteri o geni) possono essere trasmessi attraverso un contatto diretto. È ampiamente riconosciuto che allevatori e lavoratori del settore zootecnico presentano livelli superiori di microrganismi resistenti rispetto a chi non vive in prossimità di allevamenti di bestiame. Allo stesso modo, gli ospedali possono rappresentare epicentri di diffusione di AMR, esponendo sia esseri umani che animali nelle vicinanze.

Non si può trascurare il ruolo degli animali domestici nel dibattito sulla trasmissione della resistenza, data la loro stretta vicinanza agli esseri umani e la letteratura scientifica porta sempre più evidenze relative alla trasmissione di resistenza tra animali domestici ed esseri umani (26). I caratteri di resistenza possono pervenire

all'uomo mediante l'assunzione di alimenti contaminati da batteri o geni resistenti, ad esempio attraverso il consumo di carne, latte o uova. Tuttavia, quando i prodotti di origine animale subiscono processi termici come la cottura o la pastorizzazione, e se in cucina si adottano adeguate pratiche igieniche, la probabilità di trasferimento di batteri, resistenti o meno, dovrebbe essere estremamente ridotta. La trasmissione alimentare può anche avvenire consumando vegetali coltivati in suoli fertilizzati con letame di origine animale o irrigati con acqua contaminata. Infine, i tratti resistenti possono diffondersi attraverso materiali di scarto che contaminano l'ambiente.

Figura 11.1 - Vie di trasferimento di batteri resistenti o geni di resistenza tra organismi animali ed esseri umani e viceversa



Fonte dei dati: Immagine riadattata da: Anderson, M., M. Cecchini and E. Mossialos (eds.) (2020), Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance: Economic and Policy Responses, Cambridge University Press, Cambridge. Disponibile sul sito: <https://doi.org/10.1017/9781108864121>. Anno 2023.

L'uso di antibiotici negli animali e nell'uomo: una questione di "One Health"

Studi scientifici hanno evidenziato un fenomeno preoccupante: delle 27 classi di antibiotici identificate, almeno 20 sono utilizzate sia per il trattamento degli animali che dell'uomo. Questa sovrapposizione d'utilizzo solleva particolari preoccupazioni, specialmente quando gli antibiotici impiegati nella produzione animale sono considerati di "ultima risorsa" in medicina umana. Un esempio è la colistina che, a causa della sua crescente necessità nell'ambito clinico umano per fronteggiare l'AMR, sta diventando sempre più preziosa. Un elemento significativo concerne i medicinali in precedenza esclusi dall'uso terapeutico umano per la loro tossicità. Questi composti, nonostante le loro controindicazioni per gli esseri umani, sono stati utilizzati in zootecnia come AGP o per trattare infezioni. Tuttavia, la crescente resistenza agli antibiotici sta costringendo la medicina umana a riconsiderare questi farmaci come potenziali trattamenti di ultima istanza. Un caso emblematico è rappresentato dall'avoparcina, proibita come AGP a seguito della sua correlazione con l'insorgenza di resistenze ad altri antibiotici essenziali, come la vancomicina (18).

La resistenza alla colistina, in particolare, rappresenta un campanello d'allarme. Tradizionalmente, si riteneva che la resistenza a questo antibiotico derivasse da specifiche mutazioni genetiche. Tuttavia, studi recenti hanno rivelato l'esistenza di un gene di resistenza trasferibile tra diversi organismi (27), amplificando così i rischi associati. Di fronte a tali scoperte, l'EMA ha imposto rigorose restrizioni sull'uso della colistina nel settore zootecnico, riconoscendone l'importanza cruciale nella medicina umana. Paesi come la Cina e il Brasile stanno seguendo una traiettoria simile. Appare, quindi, non più sostenibile considerare l'impiego degli antimicrobici nell'uomo e negli animali come due realtà distinte e separate. La necessità di una visione integrata, che tenga conto della salute dell'uomo, degli animali e dell'ambiente, è imprescindibile. Questo approccio, noto come "One Health", sottolinea l'interdipendenza tra le diverse componenti del nostro ecosistema.

Interventi per ridurre l'uso di antimicrobici nella produzione di alimenti di origine animale

Esistono molteplici modalità per ridurre l'uso di antimicrobici. Alcune sono genericamente orientate verso la prevenzione delle malattie, come il miglioramento della qualità dell'acqua e della biosicurezza. Altre sono rivolte a patogeni specifici, come i programmi *Specific-Pathogen-Free*. Altre ancora sono focalizzate sulla gestione complessiva e sull'approccio culturale, come l'analisi comparativa dei comportamenti dei veterinari per evidenziare e sensibilizzare sulle diversità culturali e tradizionali nell'ambito della prescrizione di agenti antimicrobici. Inoltre, vi sono soluzioni biologiche, come l'adozione di probiotici o prebiotici, o l'utilizzo di razze geneticamente modificate per essere meno suscettibili a determinate patologie.

In uno studio del 2015, veterinari europei impegnati nel settore suinicolo hanno indicato quali ritenevano essere le alternative più valide all'uso degli antimicrobici nella produzione suina, considerando efficacia, fattibilità e ritorno sull'investimento degli interventi. Dall'analisi è emerso che le soluzioni più promettenti comprendono l'ottimizzazione della biosicurezza, l'intensificazione dei protocolli vaccinali, l'impiego dello zinco, l'innalzamento della qualità del mangime e l'adozione di tecniche diagnostiche avanzate (28). Diverse ricerche hanno sottolineato come l'adozione di efficaci misure di biosicurezza possa concretamente tradursi in una minor necessità di antimicrobici, senza pregiudicare l'efficienza produttiva. Specificamente, analisi svolte in Belgio (29), Francia (30) e in altre 4 nazioni europee (31) hanno consolidato la correlazione tra *standard* elevati di biosicurezza e una diminuita dipendenza dagli antimicrobici.

In Danimarca, l'introduzione del *Yellow Card System*, un sistema di monitoraggio e controllo, ha portato a una decrescita del consumo di antimicrobici di oltre il 10% su base annua, incentivando l'adozione di varie strategie di prevenzione. Tra queste, si evidenziano l'implementazione di protocolli di pulizia più scrupolosi, interventi rapidi in presenza di animali malati e l'adozione della metodologia *all in/all out*, che implica l'introduzione e la rimozione simultanea di gruppi di animali, limitando la contaminazione tra gruppi successivi (32). Oltre a ciò, ricerche collaterali hanno sottolineato l'efficacia di misure aggiuntive come l'istituzione di zone di igiene controllata e l'intervento di esperti nella gestione delle parassitosi, al fine di minimizzare ulteriormente il rischio di infezioni nei contesti zootecnici (33). Un elemento cruciale che ha determinato il successo delle strategie implementate è stata la sequenza di interventi denominata "Verifica, Migliora e Riduci" (31). Questo approccio propone che, prima di qualsiasi azione, vi sia una fase di "Verifica", ossia una valutazione dettagliata delle pratiche correnti, delle misure di biosicurezza adottate e dello stato di salute del bestiame. Solo dopo questa fase preliminare, si passa alla fase "Migliora", nella quale vengono proposti e attuati consigli e interventi specifici, mirati a ottimizzare le condizioni dell'allevamento. Infine, con la fase "Riduci", si mettono in atto azioni mirate a minimizzare ulteriormente l'uso di risorse, come gli antimicrobici. Questa metodologia, applicata con attenzione e sistematicità, ha portato a risultati tangibili, evidenziati dal fatto che i partecipanti all'iniziativa hanno registrato un incremento economico medio di 2,67€ per ogni maiale allevato nell'arco di un anno (34). Oltre alle strategie basate sulla biosicurezza, esistono diverse altre soluzioni volte a ridurre l'uso di antibiotici

negli allevamenti. Queste includono l'implementazione di programmi di vaccinazione più efficaci, l'introduzione di additivi specifici negli alimenti e nell'acqua, e l'ottimizzazione delle diete. Un esempio concreto di tali interventi riguarda l'uso di oli essenziali, prebiotici e probiotici per trattare la diarrea post-svezzamento nei maialini (35). Questi approcci sono volti a sfruttare le proprietà benefiche di determinate sostanze o microorganismi per promuovere la salute degli animali, riducendo così la necessità di antibiotici. Tuttavia, è essenziale riconoscere che la resistenza agli antibiotici in taluni microrganismi rappresenta un fenomeno naturale legato alla loro evoluzione. Pertanto, nonostante le numerose alternative emergenti, nel futuro prossimo l'approccio più efficace per contrastare l'AMR risiederà in un uso prudente degli antimicrobici (36, 37).

Conclusioni

Nell'ambito della produzione animale, l'utilizzo massiccio di antibiotici a livello globale ha accentuato il problema dell'AMR, fenomeno che compromette notevolmente la salute sia dell'uomo che degli animali. Si è compreso che l'impiego, anche in piccole quantità, di antimicrobici - spesso usati per stimolare la crescita degli animali e che si possono ritrovare come residui nei rifiuti agricoli - determina una selezione di batteri sempre più resistenti, presenti non solo negli animali stessi ma anche nell'ambiente e nell'essere umano. Questa consapevolezza ha stimolato l'avvio di diverse strategie e interventi a scala globale, con l'obiettivo di mitigare e controllare questo preoccupante fenomeno. Nell'arco degli ultimi anni, il settore della gestione degli animali da allevamento ha visto progressi notevoli e significativi. Contestualmente, sono state introdotte soluzioni all'avanguardia per prevenire e contenere le malattie. Per assicurare che tali avanzamenti vengano adottati su scala mondiale, mirando a una gestione zootecnica più efficiente e a un uso ponderato degli antibiotici, è cruciale attuare strategie su più livelli. Si rende, quindi, necessario: aumentare la consapevolezza riguardo ai rischi dell'AMR, potenziare i programmi formativi sull'uso consapevole degli antibiotici, rafforzare le misure di biosicurezza, sia a livello interno che esterno, e perfezionare le prassi di gestione e allevamento nelle realtà agricole. Recentemente stanno emergendo casi di antibiotico resistenza in batteri che albergano in forme croniche a bassa patogenicità (otiti croniche, piodermiti etc.) su animali (ormai non solo più cani e gatti) conviventi in famiglia ove costituiscono un serbatoio pericoloso per i conviventi che per loro comportamento sono più esposti al contagio (bambini), per gli anziani o per le persone immunodepresse. Infine, per contrastare efficacemente l'AMR nei settori zootecnico, domestico e ambientale, risulta prioritario adottare un approccio *One Health*. L'interconnessione tra salute umana, animale e ambientale esige una responsabilità condivisa e un'azione adeguatamente coordinata.

Messaggi chiave

- 1.** L'uso di antimicrobici nel settore zootecnico ha finalità multiple, tra cui il benessere sanitario degli animali e l'incremento della produttività. Le modalità di utilizzo comprendono l'uso terapeutico, profilattico, metafilattico e come AGP. L'impiego non terapeutico, rappresentato principalmente dagli AGP, solleva preoccupazioni riguardo al possibile sviluppo di AMR. Mentre alcuni Paesi hanno adottato politiche restrittive sull'uso degli AGP, l'esigenza di LG chiare e un'attenta regolamentazione risulta cruciale per garantire la sicurezza alimentare e il benessere animale, limitando al contempo il rischio di AMR.
- 2.** In un contesto globalizzato, l'uso estensivo degli antimicrobici ha accentuato il problema dell'AMR. La continua interazione tra uomini, animali e ambiente facilita una rapida diffusione dei microrganismi resistenti, soprattutto in aree ad alta densità abitativa con allevamenti intensivi. Questa diffusione può avvenire attraverso

contatti diretti, trasmissione alimentare e contaminazione ambientale, sottolineando l'importanza di buone prassi igieniche e la consapevolezza delle vie di trasmissione.

3. Nell'ambito dell'approccio "One Health", la riduzione dell'uso di antimicrobici negli allevamenti si avvale di strategie avanzate, come la biosicurezza rafforzata, le vaccinazioni mirate e l'uso di additivi alimentari specifici. Queste tattiche, mirate a promuovere la salute animale e a minimizzare la dipendenza dagli antimicrobici, rappresentano un passo fondamentale per contrastare la crescente sfida della resistenza antimicrobica a livello globale.

Riferimenti bibliografici

1. Regolamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2003, sugli additivi destinati all'alimentazione animale (Testo rilevante ai fini del SEE). OJ L Sep 22, 2003. Disponibile sul sito: <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1831/oj/ita>.
2. European Observatory on Health Systems and Policies. Challenges to tackling antimicrobial resistance: economic and policy responses. 2019 Sep [cited 2023 Oct 13]. Disponibile sul sito: <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/m/challenges-to-tackling-antimicrobial-resistance-economic-and-policy-responses>.
3. Ministero della Salute. Linee Guida per la promozione dell'uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell'antimicrobico resistenza. 2018 [cited 2023 Oct 20]. Disponibile sul sito: www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?id=3486&lingua=italiano&menu=notizie&p=null.
4. TATFAR. Report on Recommendation 18. 2016 Jun. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-report---recommendation-18.pdf.
5. WHO Regional Office for Europe/ECDC. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 - 2020 data. Copenhagen; 2022 Jan [cited 2023 Oct 20]. (Antimicrobial resistance surveillance in Europe). Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data.
6. B. Wall LM. Drivers, Dynamics and Epidemiology of Antimicrobial Resistance In animal production. Rome, Italy: FAO; 2016 [cited 2023 Oct 24]. 68 p. Disponibile sul sito: www.fao.org/documents/card/en?details=d5f6d40d-ef08-4fcc-866b-5e5a92a12dbf.
7. Andersson DI, Hughes D. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Jul; 12 (7): 465-78.
8. Wielinga PR, Jensen VF, Aarestrup FM, Schlundt J. Evidence-based policy for controlling antimicrobial resistance in the food chain in Denmark. *Food Control*. 2014 Jun 1; 40: 185-92.
9. Capita R, Alonso-Calleja C. Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013; 53 (1): 11-48.
10. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013 Dec; 13 (12): 1.057-98.
11. Teillant A, Laxminarayan R, Boeckel T. The Economic Costs of Withdrawing Antimicrobial Growth Promoters from the Livestock Sector. 2015.
12. Salim HM, Huque KS, Kamaruddin KM, Beg MDAH. Global restriction of using antibiotic growth promoters and alternative strategies in poultry production. *Sci Prog*. 2018 Mar 1; 101 (1): 52-75.
13. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. *Public Health Rep*. 2012; 127 (1): 4-22.
14. Osei Sekyere J. Antibiotic Types and Handling Practices in Disease Management among Pig Farms in Ashanti Region, Ghana. *J Vet Med*. 2014; 2014: 531952.
15. Harada K, Asai T. Role of antimicrobial selective pressure and secondary factors on antimicrobial resistance prevalence in *Escherichia coli* from food-producing animals in Japan. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010: 180682.
16. Usui M, Uchida I, Tamura Y. Selection of macrolide-resistant *Campylobacter* in pigs treated with macrolides. *Vet Rec*. 2014 Nov 1; 175 (17): 430.
17. EMA. CVMP strategy on antimicrobials 2016-2020. 2015. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/cvmp-strategy-antimicrobials-2016-2020_en.pdf.
18. Swedish Ministry of Agriculture. Report from the Commission on antimicrobial feed additives. Regeringen och Regeringskansliet; 1997 Jan [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: www.regeringen.se/rattsliga-dokument/statens-offentliga-utredningar/1997/01/sou-1997132.
19. Bos MEH, Taverne FJ, Geijlswijk IM van, Mouton JW, Mevius DJ, Heederik DJJ, et al. Consumption of Antimicrobials in Pigs, Veal Calves, and Broilers in The Netherlands: Quantitative Results of Nationwide Collection of Data in 2011. *PLOS ONE*. 2013 Oct 21; 8 (10): e77525.
20. Grave K, Jensen VF, Odensvik K, Wierup M, Bangen M. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Prev Vet Med*. 2006 Jul 17; 75 (1-2): 123-32.
21. Grave K, Kaldhusdal MC, Kruse H, Harr LMF, Flatlandsmo K. What has happened in Norway after the ban of avoparcin? Consumption of antimicrobials by poultry. *Prev Vet Med*. 2004 Jan 30; 62 (1): 59-72.
22. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2016 Jan [cited 2023 Oct 15]. Disponibile sul sito: www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763.
23. Góchez D, Raicek M, Pinto Ferreira J, Jeannin M, Moulin G, Erlacher-Vindel E. OIE Annual Report on Antimicrobial Agents Intended for Use in Animals: Methods Used. *Front Vet Sci*. 2019 [cited 2023 Oct 24]; 6: 6.
24. Krishnasamy V, Otte J, Silbergeld E. Antimicrobial use in Chinese swine and broiler poultry production. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4: 17.
25. Authority (EFSA) EFS, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021. *EFSA J*. 2023; 21 (3): e07867.
26. Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Apr 1; 72 (4): 957-68.
27. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb; 16 (2): 161-8.
28. Postma M, Stärk KDC, Sjölund M, Backhans A, Beilage EG, Lösken S, et al. Alternatives to the use of antimicrobial agents in pig production: A multi-country expert-ranking of perceived effectiveness, feasibility and return on investment. *Prev Vet Med*. 2015 Mar 1; 118 (4): 457-66.
29. Laanen M, Persoons D, Ribbens S, de Jong E, Callens B, Strubbe M, et al. Relationship between biosecurity and production/antimicrobial treatment characteristics in pig herds. *Vet J Lond Engl* 1997. 2013 Nov; 198 (2): 508-12.
30. Lannou J, Hémonic A, Delahaye A, Guinaudeau J, Corrége I, Morvan R, et al. Antibiotiques en élevage porcin: modalités d'usage et relation avec les pratiques d'élevage. *IFIP*. 2012 [cited 2023 Oct 24]; Disponibile sul sito: <https://ifip.asso.fr/actualites>.
31. Postma M, Backhans A, Collineau L, Loesken S, Sjölund M, Belloc C, et al. The biosecurity status and its associations with production and management characteristics in farrow-to-finish pig herds. *Anim Int J Anim Biosci*. 2016 Mar; 10 (3): 478-89.
32. Dupont N, Diness LH, Fertner M, Kristensen CS, Stege H. Antimicrobial reduction measures applied in Danish pig herds following the introduction of the "Yellow Card" antimicrobial scheme. *Prev Vet Med*. 2017 Mar 1; 138: 9-16.
33. Dohmen W, Dorado-García A, Bonten MJM, Wagenaar JA, Mevius D, Heederik DJJ. Risk factors for ESBL-producing *Escherichia coli* on pig farms: A longitudinal study in the context of reduced use of antimicrobials. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0174094.
34. Rojo-Gimeno C, Postma M, Dewulf J, Hogeveen H, Lauwers L, Wauters E. Farm-economic analysis of reducing antimicrobial use whilst adopting improved management strategies on farrow-to-finish pig farms. *Prev Vet Med*. 2016 Jul 1; 129: 74-87.

35. Gresse R, Chaucheyras-Durand F, Fleury MA, Van de Wiele T, Forano E, Blanquet-Diot S. Gut Microbiota Dysbiosis in Postweaning Piglets: Understanding the Keys to Health. *Trends Microbiol.* 2017 Oct; 25 (10): 851-73.
36. Cheng G, Hao H, Xie S, Wang X, Dai M, Huang L, et al. Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? *Front Microbiol.* 2014; 5: 217.
37. Sang Y, Blecha F. Alternatives to antibiotics in animal agriculture: an ecoimmunological view. *Pathog Basel Switz.* 2014 Dec 29; 4 (1): 1-19.

Le strategie di incentivazione delle attività di ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici

La produzione di nuovi antibiotici ha subito un drastico calo negli ultimi 30 anni, riducendo le armi a disposizione per far fronte al crescente fenomeno dell'AMR. Numerosi elementi che interessano l'ambito sanitario, il mondo accademico e della ricerca, il settore economico e la regolamentazione giuridica sono alla base di questo calo, che vede ormai un forte disinteresse delle aziende nell'investire nella produzione di antibiotici. Nonostante ciò, l'identificazione di meccanismi di incentivazione associata alla volontà politica e alla creazione di *partnership* trasnsettoriali e internazionali rappresenta un importante passo verso la ripresa di attività di ricerca e sviluppo relativo agli antibiotici.

Il presente Capitolo, dunque, illustra le diverse fasi di sviluppo degli antibiotici, le relative barriere e i possibili meccanismi di incentivazione economica, oltre ad accennare alle principali *partnership* internazionali che si sono formate negli ultimi anni a livello globale ed europeo.

Ricerca e sviluppo degli antibiotici

Un elemento centrale nello studio dell'AMR e nella definizione dell'importanza del fenomeno a livello globale è quello relativo alle strategie atte a incentivare la ricerca relativa a nuovi farmaci antimicrobici. Nonostante la crescente minaccia dell'AMR, infatti, le attività di ricerca e sviluppo relative alla produzione di nuovi antibiotici (specialmente quelli volti a curare infezioni da patogeni resistenti) è calata drasticamente nel corso degli ultimi 20 anni, anche nei Paesi ad alto reddito come UE e Stati Uniti (1, 2). Il tutto in un contesto in cui gli antimicrobici sono la categoria di farmaci che più frequentemente riporta carenze di approvvigionamento (3).

Per far fronte a tale situazione l'OMS ha stilato una lista di patogeni prioritari, in modo da guidare le azioni di ricerca e sviluppo dei Paesi, degli Enti di ricerca e delle aziende (**Tabella 12.1**).

Un ulteriore elemento da considerare nella valutazione di questi farmaci è il loro carattere di innovatività, definito dall'OMS come la presenza di almeno uno dei seguenti criteri: assenza di resistenza incrociata rispetto agli antibiotici esistenti, nuova classe farmacologica, nuovo bersaglio e nuovo meccanismo d'azione (4).

Tabella 12.1 - Lista dei patogeni prioritari identificati dall'OMS

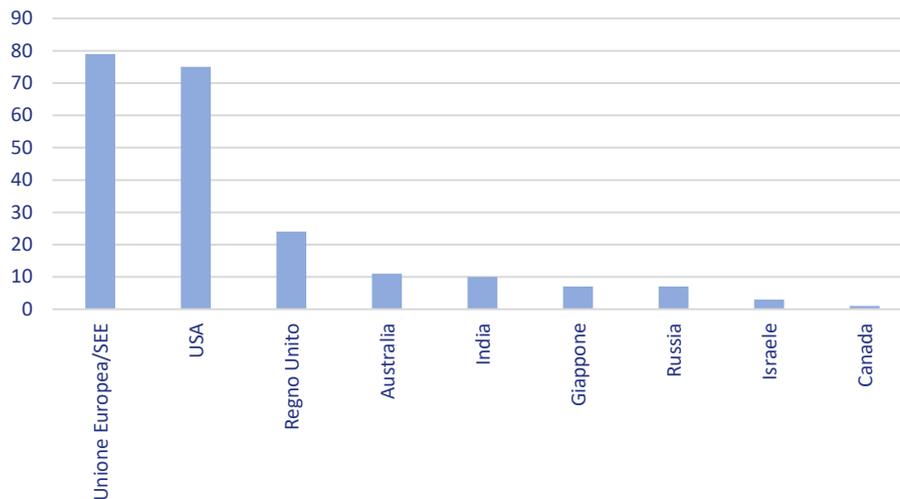
Priorità	Batterio e tipologia e di resistenza
Critica	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente ai carbapenemi
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente ai carbapenemi
	<i>Enterobacteriaceae</i> resistente ai carbapenemi e alle cefalosporine di terza generazione
Alta	<i>Enterococcus faecium</i> resistente alla vancomicina
	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente alla meticillina e alla vancomicina (intermedia e resistente)
	<i>Campylobacter spp</i> resistente ai fluorochinoloni
	Salmonella, resistente ai fluorochinoloni
Media	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> resistente ai fluorochinoloni e alle cefalosporine
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> non suscettibile alla penicillina
	<i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b resistente all'ampicillina
	<i>Shigella spp</i> resistente ai fluorochinoloni

Fonte dei dati: WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. Disponibile sul sito: www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed. Anno 2023.

Analizzando la produzione storica di antibiotici nelle ultime decadi si nota come negli ultimi 30 anni il numero di grandi aziende farmaceutiche attive nel settore si sia più che dimezzato (5), tanto che ad oggi la gran parte di aziende attive in questa area di ricerca sono le piccole e medie imprese private (oltre il 90%), tanto per gli studi in fase preclinica quanto per quelli in fase clinica(6). Inoltre, diversi studi hanno monitorato le attività di ricerca e sviluppo relativo agli antibiotici (7-10), così come i report annuali pubblicati dall'OMS *Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis*, evidenziando una riduzione del numero degli antibiotici nelle fasi di sviluppo preclinico e clinico (6).

Nel dettaglio, gli antibiotici in fase preclinica (a novembre 2021, ultimo dato disponibile) sono 217, di cui la gran parte ha come *target* i batteri inseriti nella lista dei patogeni prioritari: più dell'80% delle molecole, infatti, hanno attività contro *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e contro la famiglia delle *Enterobacteriaceae*. Tuttavia, del totale il 44% è patogeno-specifico e solo il 59% è attivo contro i ceppi attualmente resistenti. Inoltre, poco più del 40% è sviluppato con tecnologie non-tradizionali come batteriofagi (12,9%), anticorpi monoclonali (3,7%) e immunomodulatori (3,2%). Infine, un dato rilevante è relativo alla sede di produzione di tali antibiotici: il 36,4% delle sperimentazioni, infatti, sono attuate in Paesi UE/SEE (**Grafico 12.1**), a testimonianza del grande impegno assunto dall'UE nel contrasto all'AMR (il 34% riguarda, invece, gli Stati Uniti). In Italia sono in corso due sperimentazioni in fase preclinica.

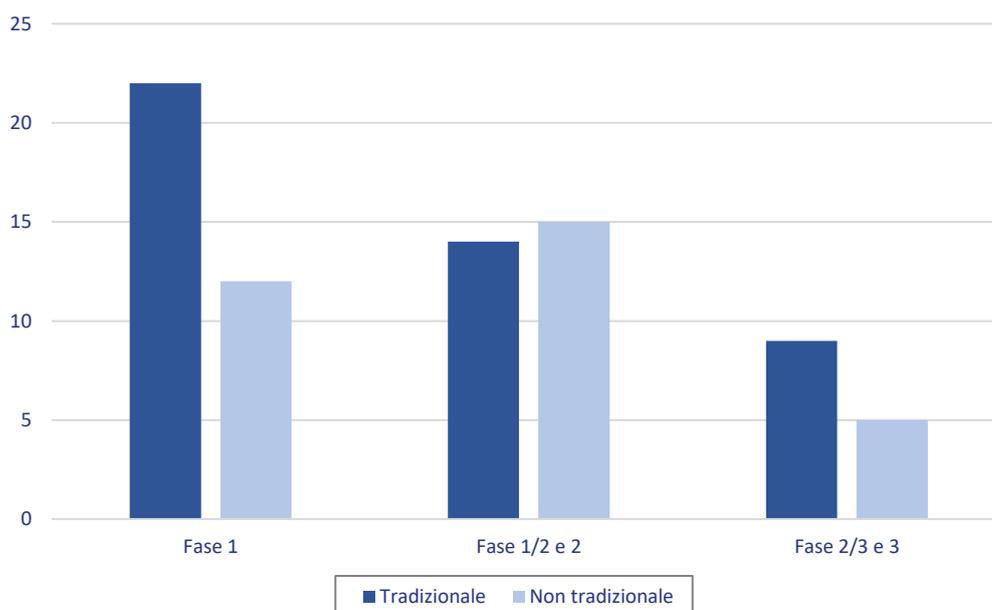
Grafico 12.1 - Numero di programmi di ricerca e sviluppo in nuovi antibiotici per area geografica



Fonte dei dati: immagine riadattata da: 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis, Organizzazione Mondiale della Sanità, 2022. Anno 2023.

Considerando, invece, gli studi in fase clinica, risultano registrati 77 studi, di cui 45 si basano su molecole tradizionali e 32 su molecole non tradizionali (**Grafico 12.2**). Di questi 45, solo 27 (60%) risultano attivi contro i patogeni batterici prioritari dell'OMS. Solo 6 molecole rientrano nella classificazione di innovatività, mentre solo 2 di queste sono attive contro ceppi MDR. Tra le 32 molecole non-tradizionali, invece, 21 (66%) hanno come *target* i patogeni prioritari. Per fare un confronto con altre classi di farmaci, nel 2020 sono registrati in fase clinica 1.784 composti relativi alle terapie oncologiche, con un incremento del 95% rispetto al 2017 (11).

Grafico 12.2 - Numero di farmaci tradizionali e non tradizionali per fase di sviluppo clinico



Fonte dei dati: immagine riadattata da: 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis, Organizzazione Mondiale della Sanità, 2022. Anno 2023.

Infine, 12 sono i farmaci recentemente approvati (tra luglio 2017 e novembre 2021), di cui tuttavia oltre l'80% (10/12) appartengono a classi di antibiotici già esistenti e in cui sono stabiliti meccanismi di resistenza. Tra questi, solo il cefiderocol è efficace contro tutti e tre i batteri Gram-negativi critici. Come per i farmaci in fase clinica, anche in questo caso il confronto con altre classi di farmaci è esemplificativo delle differenze, con un aumento dell'approvazione di molecole antitumorali del 94% dal 2017 al 2020 (da 48 a 93) (11).

Le barriere economiche, regolatorie e legali allo sviluppo di nuovi farmaci

Alla base della riduzione nella ricerca e nello studio di nuovi antibiotici vi sono numerosi elementi che interessano l'ambito sanitario, il mondo accademico e della ricerca, il settore economico e la regolamentazione giuridica, e che riguardano l'intero percorso "di vita" del farmaco (2, 12-16).

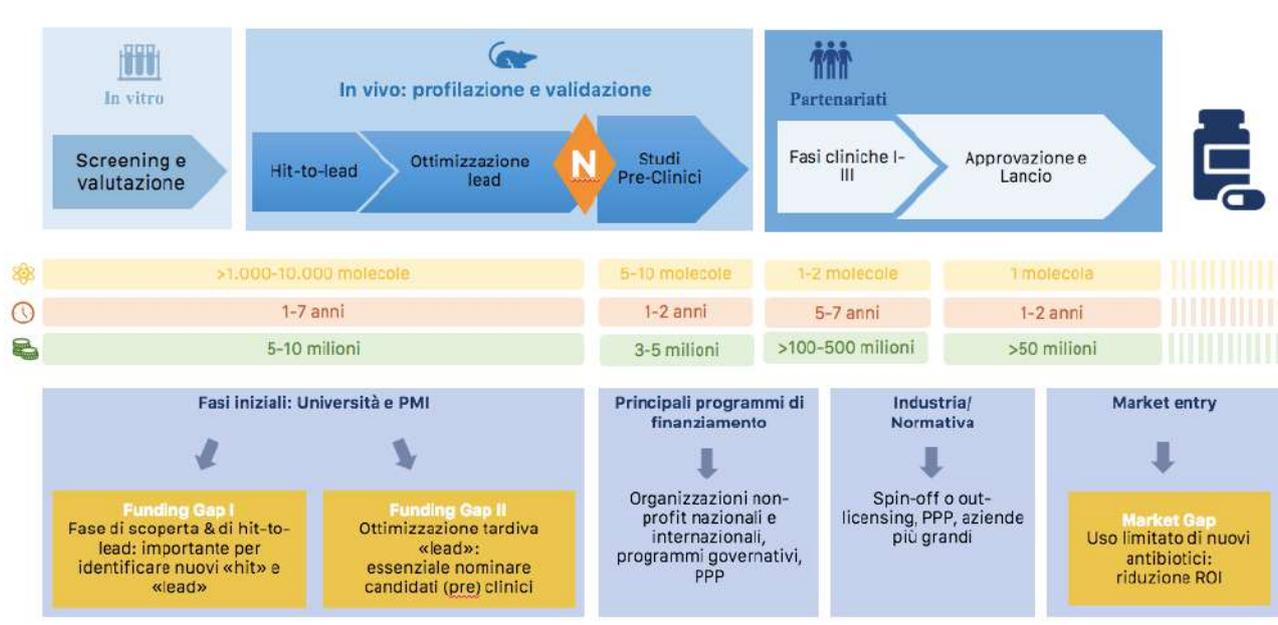
Il processo di sviluppo di un antibiotico (**Figura 12.1**) richiede in media circa 13-14 anni (con un *range* 8-18 anni), con un tasso di successo estremamente basso (1, 13). Solo la fase di *hit-to-lead* e, dunque, di valutazione delle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche dei composti più promettenti (*hit*) per selezionare le molecole più efficaci (*lead*) ha una durata di 1-7 anni (13). In questa fase il finanziamento è associato principalmente alla ricerca accademica e alle piccole e medie imprese, con fondi spesso insufficienti rispetto alle necessità. La fase clinica richiede una mobilitazione maggiore di risorse economiche, con un costo che può variare dai 100 ai 500 milioni di USD (13). In questo contesto, l'investimento è tutt'altro che sicuro, viste le intrinseche difficoltà nella realizzazione di trial clinici volti a testare l'efficacia di farmaci antimicrobici. Tra queste spiccano i problemi nel reclutare pazienti con infezioni (e specialmente da patogeni MDR) in specifiche fasce della popolazione, la breve finestra terapeutica per la quale il paziente risulta candidabile al trattamento e l'assenza di strumenti diagnostici rapidi. Infine, testata l'efficacia e la sicurezza dell'antibiotico, le aziende devono confrontarsi per l'approvazione con degli organi regolatori di numerose giurisdizioni differenti.

Una volta approvato, il farmaco immesso nel mercato incontra diverse problematiche, quali ritorni finanziari bassi o addirittura negativi per via della competizione con antibiotici generici (di uso consolidato e più economici) e per via degli interventi di *stewardship* antimicrobica che limitano l'uso dei nuovi farmaci, al fine di preservarne l'efficacia (1). Basti pensare che nel 2021 il consumo globale di antimicrobici generici era sette volte maggiore di quello dei composti sottoposti a brevetto (63 miliardi di dosi *vs* 9 miliardi di dosi) e gli introiti derivanti dal loro commercio erano, rispettivamente, di 26 e 8 miliardi di USD (17).

Da quanto brevemente descritto risulta evidente che investire in ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici attualmente non è conveniente, anzi può portare a perdite economiche sostanziali per le aziende. In questo contesto, quindi, le grandi aziende non investono, mentre le medie e piccole imprese possono affrontare le spese relative alla fase di *hit-to-lead*, ma successivamente spesso non sono in grado di sostenere i costi della sperimentazione clinica (1, 13, 16). Allo stesso tempo, difficoltà logistiche, limiti diagnostici e problematiche legate all'arruolamento dei pazienti rendono ancor più complesso lo sviluppo di nuovi antibiotici. In questo

contesto, sono state avanzate delle proposte che incentivino le attività di ricerca e sviluppo, che devono essere implementate in modo coordinato e integrato tra tutti gli attori coinvolti.

Figura 12.1 - Fase di sviluppo di un antibiotico



Note: La figura riflette le tipiche fasi di sviluppo degli antibiotici ad ampio spettro, che partono dalla scoperta di diverse migliaia di «hit» iniziali fino ad arrivare all'approvazione di almeno un candidato commercializzabile. I tempi di sviluppo variano notevolmente in base a diversi fattori, con un intervallo minimo-massimo per il completamento del ciclo che va da 8 a 18 anni ed una media di 13-14 anni. Si evidenziano significative carenze di finanziamento nelle prime fasi della scoperta degli «hit» e durante l'ottimizzazione degli «hit» e dei «lead», che sono principalmente associati alla ricerca delle Università e delle PMI. Il costo per molecola non include i costi estesi legati ai programmi falliti ed alle opportunità perse. Pertanto, tali estensioni possono aumentare il budget richiesto per le prime fasi di sviluppo fino a 50-100 milioni.

N (diamante arancione) = *nomination* e dunque identificazione di candidati (pre)clinici.

PMI = Piccole e Medie Imprese.

PPP = Partenariati Pubblici-Privati.

ROI = Ritorno sull'Investimento.

Fonte dei dati: immagine riadattata da: Miethke, M., Pieroni, M., Weber, T. et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. Nat Rev Chem 5, 726-749 (2021).

Infine, si sottolinea che la popolazione pediatrica non viene quasi mai considerata nei processi di ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici, tanto che la quasi totalità di questi farmaci somministrati nell'età evolutiva sono *off-label*, e dunque usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto. Infatti, la mancanza di studi clinici pediatrici rende la somministrazione degli antibiotici in questa popolazione priva di indicazioni autorizzate, con dosaggi, formulazioni e vie di somministrazioni non conformi a quanto indicato in scheda tecnica.

Meccanismi mirati a incentivare la ricerca e lo sviluppo di nuove terapie antimicrobiche (push incentives)

Secondo l'economista Jim O' Neill, un finanziamento di circa 40 miliardi di USD per la ricerca contro le AMR, sarebbe sufficiente per ridurre drasticamente l'impatto globale di tale fenomeno in 10 anni (1). Sebbene questi

investimenti possano apparire sostanziosi, essi rappresentano solo una minima frazione (0,05%) della spesa sanitaria dei Paesi del G20, senza contare che i benefici derivati dal contrasto all'AMR supererebbero ampiamente la spesa iniziale che i Governi dovrebbero sostenere. In questo contesto si inseriscono i meccanismi di incentivazione *push*, volti a finanziare le attività iniziali di ricerca e sviluppo. Tali incentivi sono rappresentati da interventi governativi o normativi (ad esempio, sovvenzioni e *grant* per le fasi di ricerca) che riducono direttamente i costi di sviluppo dei farmaci e mirano a generare e a immettere un prodotto sul mercato. Tuttavia, tali meccanismi sono focalizzati principalmente sulle piccole e medie imprese, mentre sarebbe necessaria una strategia che aiuti anche i ricercatori accademici a far avanzare il loro portfolio di progetti in modo da instaurare un'interazione e una collaborazione precoce con le aziende farmaceutiche (12-14, 16, 18). La creazione di *partnership*, infatti, consente di mettere in comune le competenze per sviluppare profili di prodotti che rispondano alle priorità (15). Inoltre, nonostante questi incentivi rappresentano un buon meccanismo per aumentare le attività di ricerca e sviluppo, tali finanziamenti sono concentrati quasi esclusivamente nella fase iniziale della ricerca e nella fase preclinica, mentre risultano particolarmente limitati nella fase avanzata dello sviluppo clinico. Incentivi *push*, infatti, sarebbero particolarmente utili per facilitare la transizione dei prodotti antibiotici dalle prime fasi cliniche alla commercializzazione finale.

Meccanismi mirati a premiare le aziende farmaceutiche che sviluppano nuovi farmaci antimicrobici (pull incentives)

Gli incentivi *pull* garantiscono che un farmaco, una volta approvato, si affermi sul mercato. Tali meccanismi mirano a fornire garanzie economiche alle aziende, assicurando un ritorno economico indipendentemente dai volumi di antibiotico venduti. Si tratta, dunque, di incentivi legati alla garanzia dei ricavi, premi per l'ingresso nel mercato, premi basati su obiettivi e traguardi raggiunti e combinazioni di premi per l'ingresso nel mercato con garanzie dei ricavi (13, 15). Un tipo particolare di incentivo *pull* è rappresentato dai *Lego-regulatory pull incentives*, adottati dall'EMA e dalla FDA al fine di accelerare l'approvazione del mercato di nuovi antibiotici, ad esempio concedendo un'autorizzazione condizionata al mercato per i farmaci che rispondono a esigenze mediche ancora insoddisfatte (13-15, 18, 19). In questo contesto, un ingresso anticipato sul mercato potrebbe aumentare il potenziale di guadagno di un nuovo antibiotico in quanto il produttore può trarre vantaggio da un periodo di esclusività di mercato più lungo. Tuttavia, sebbene periodi di approvazione più rapidi possano aumentare l'accesso agli antibiotici necessari, ciò potrebbe comportare un ulteriore costo per garantire un elevato *standard* di sicurezza ed efficacia (19).

Il finanziamento sostenibile della ricerca clinica per gli antimicrobici nel contesto internazionale

Nel 2021, il G7 ha pubblicato gli *Shared Principles for the Valuation of Antimicrobial Therapeutics*, rimarcando la volontà di incentivare l'innovazione e l'accesso di terapie antimicrobiche, valutandole da una prospettiva di valore per i sistemi sanitari e per la società (20). In accordo con tali principi, sono stati eseguiti numerosi interventi finanziari per il contrasto all'AMR da parte dell'UE e dei Paesi del G7, oltre ad avviare numerose *partnership* tra Enti di ricerca, Enti Governativi, aziende e organizzazioni *no-profit*, volte a promuovere la collaborazione in un'ottica multidisciplinare e tra settoriale, come la *Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance*, la *Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Bilateral Pharmaceutical Accelerator* e il *Global Antibiotic Research and Development Partnership*.

L'UE gioca un ruolo chiave nell'impulso alla ricerca e allo sviluppo degli antibiotici. Infatti, conscia dell'urgenza di coordinare risorse e sforzi, ha fortemente contribuito a istituire la *Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance*, piattaforma collaborativa internazionale che coinvolge 29 nazioni (tra cui l'Italia) e la Commissione europea. Questa *partnership* ha stanziato finanziamenti considerevoli, pari a 143 milioni di euro provenienti dal programma *Horizon 2020*, per sostenere 159 Progetti e *network* dedicati alla lotta contro la resistenza antimicrobica. Infine, altre iniziative rilevanti da citare sono l'*European Commission's Directorate-General for Research and Innovation*, l'*Innovative Medicine's Initiative* e l'*InnovFin Infectious Diseases Facility*. Parallelamente, il Ministero della Salute italiano, attraverso il CCM, ha finanziato diversi Progetti di collaborazione volti a condurre indagini conoscitive sui sistemi di sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza e a standardizzare le metodiche per garantire dati di alta qualità e comparabili su scala nazionale ed europea. L'Italia, inoltre, partecipa al *Global AMR Research and Development Hub*, un *hub* globale che raccoglie informazioni sugli investimenti mondiali nella ricerca e nello sviluppo di antibiotici. Questa piattaforma fornisce una vasta quantità di dati su progetti e risorse, aiutando a identificare le aree prioritarie per la ricerca sull'AMR e a massimizzare l'efficacia delle risorse a disposizione a livello globale. In aggiunta, l'Italia è attivamente coinvolta nell'*Action Package AMR* della *Global Health Security Agenda*, collaborando con altri Paesi nella condivisione di orientamenti, LG e migliori pratiche.

Conclusioni

L'aggiunta di antibiotici innovativi all'arsenale terapeutico è un aspetto fondamentale per affrontare la crisi dell'AMR. Sono necessari diversi meccanismi di incentivazione per superare la moltitudine di barriere scientifiche, normative ed economiche che impediscono il progresso lungo l'intera catena del valore degli antibiotici. Tra questi, i meccanismi *push and pull* per la ricerca e lo sviluppo degli antibiotici sono un buon inizio, ma presentano alcune lacune che devono essere colmate attraverso la creazione di un continuum di incentivi che copra l'intera catena di produzione degli antibiotici, considerando tutte le diverse fasi. Infatti, attualmente, la maggior parte dei finanziamenti è concentrata sulla ricerca di base, mentre risulta necessario aumentare il finanziamento nelle fasi avanzate, come lo sviluppo preclinico e clinico, fino alla commercializzazione. Infine, seppur il confronto tra ambito oncologico e antimicrobico possa sembrare una forzatura, è necessario ricordare che, entro 25 anni, il numero di decessi causati dall'AMR eguaglierà o addirittura supererà quello relativo alle malattie oncologiche, sottolineando ancora di più la necessità di agire rapidamente per favorire azioni di ricerca e sviluppo volte a immettere nel mercato nuovi farmaci innovativi.

Messaggi chiave

- 1.** Lo sviluppo di un antibiotico è un processo lungo (in media 13-14 anni) e molto costoso (100-500 milioni di euro).
- 2.** Attualmente le aziende sono fortemente disinteressate a investire nella ricerca e sviluppo di antibiotici innovativi.
- 3.** La popolazione pediatrica non viene quasi mai considerata nei processi di ricerca e sviluppo di nuovi antibiotici, con la conseguenza che la quasi totalità di questi farmaci sono somministrati *off-label*, e dunque usati in maniera non conforme a quanto previsto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- 4.** L'identificazione di meccanismi di incentivazione, come i *push and pull* può rappresentare un buon punto di partenza per coinvolgere tutti gli attori nello sviluppo di antibiotici innovativi.
- 5.** La creazione di *partnership* internazionali formate da Enti di ricerca, Enti governativi, aziende e società del terzo settore è fondamentale per orientare gli sforzi e mettere a disposizione tutte le conoscenze seguendo l'approccio *One Health*.

Riferimenti bibliografici

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance. 2016 [cited 2023 Oct 24]. Disponibile sul sito: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
2. Bérty J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. Vol. 65, *Journal of Antibiotics*. Nature Publishing Group; 2012. p. 385-95.
3. Miljković N, Batista A, Polidori P, Kohl S, Horák P. Results of EAHP's 2019 Medicines Shortages Survey. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2020 Jul; 27 (4): 202-8.
4. Beyer P, Paulin S. Priority pathogens and the antibiotic pipeline: An update. Vol. 98, *Bulletin of the World Health Organization*. World Health Organization; 2020. p. 151.
5. European Observatory on Health Systems and Policies. Challenges to tackling antimicrobial resistance: economic and policy responses. 2019 Sep. Disponibile sul sito: <https://eurohealthobservatory.who.int/publications/m/challenges-to-tackling-antimicrobial-resistance-economic-and-policy-responses>.
6. Organizzazione Mondiale della Sanità. 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. 2021 [cited 2023 Oct 25]. Disponibile sul sito: www.who.int/publications/i/item/9789240047655.
7. Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. Vol. 66, *Journal of Antibiotics*. 2013. p. 571-91.
8. Butler MS, Paterson DL. Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019. Vol. 73, *Journal of Antibiotics*. Springer Nature; 2020. p. 329-64.
9. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Al-Ali AY, Eljaaly K, Tirupathi R, Haradwala MB, et al. Antibiotics in the pipeline: a literature review (2017-2020). Vol. 50, *Infection*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 553-64.
10. Butler MS, Henderson IR, Capon RJ, Blaskovich MAT. Antibiotics in the clinical pipeline as of December 2022. Vol. 76, *Journal of Antibiotics*. Springer Nature; 2023. p. 431-73.
11. Cancer Research Institute. Immuno-Oncology Landscape. [cited 2023 Oct 25]. Disponibile sul sito: www.cancerresearch.org/immuno-oncology-landscape.
12. Theuretzbacher U, Outterson K, Engel A, Karlén A. The global preclinical antibacterial pipeline. Vol. 18, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2020. p. 275-85.
13. Miethke M, Pieroni M, Weber T, Brönstrup M, Hammann P, Halby L, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. Vol. 5, *Nature Reviews Chemistry*. Nature Research; 2021. p. 726-49.
14. Dutescu IA, Hillie SA. Encouraging the development of new antibiotics: Are financial incentives the right way forward? A systematic review and case study. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 415-34.
15. Simpkin VL, Renwick MJ, Kelly R, Mossialos E. Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: Progress, challenges and next steps. Vol. 70, *Journal of Antibiotics*. Nature Publishing Group; 2017. p. 1.087-96.
16. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: Confronting the challenges of antibacterial discovery. Vol. 6, *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007. p. 29-40.
17. Madden J, Outterson K. Trends in the global antibiotics market. Vol. 22, *Nature Reviews Drug Discovery*. Nature Research; 2023. p. 174.
18. Zuegg J, Hansford KA, Elliott AG, Cooper MA, Blaskovich MAT. How to Stimulate and Facilitate Early-Stage Antibiotic Discovery. Vol. 6, *ACS Infectious Diseases*. American Chemical Society; 2020. p. 1.302-4.
19. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. Vol. 69, *Journal of Antibiotics*. Nature Publishing Group; 2016. p. 73-88.
20. G7 Health Ministers' Meeting Communique. G7 Shared Principles for the Valuation of Antimicrobial Therapeutics. Oxford; 2021. Disponibile sul sito: www.carb-x.org/about/stewardship-and-access.

L'importanza della formazione: professionisti e cittadini

La crescente consapevolezza della gravità dell'AMR ha portato al riconoscimento dell'importanza cruciale della formazione dei professionisti sanitari, dei cittadini e in generale di tutte le parti interessate. In linea con questa crescente preoccupazione, l'UE ha chiaramente identificato l'AMR come una priorità nella sua strategia per la salute, mettendo in luce la necessità di rafforzare la formazione in questo settore (1). Anche l'OMS, nella definizione delle componenti essenziali per la corretta implementazione di programmi di prevenzione e controllo delle infezioni, insiste sul bisogno di una formazione continua e qualitativamente elevata dei professionisti. Allo stesso modo, l'OMS riconosce anche la necessità di educare e informare i cittadini, rendendoli partecipi del problema e parte attiva delle attività di contrasto all'AMR. In questo contesto, si dovrebbe spostare la concezione della resistenza antimicrobica da un fenomeno esclusivamente biologico a una concezione incentrata sull'individuo, secondo un approccio *people-centred* (2). Questo approccio, infatti, presta attenzione ai bisogni delle persone, rendendole al tempo stesso partecipi e informate sui processi di prevenzione, di diagnosi e di trattamento delle infezioni dell'AMR.

In questo Capitolo si discuterà brevemente del ruolo della formazione, tanto nei professionisti quanto nei cittadini, portando alcuni esempi di attività svolte sia in campo europeo che nazionale.

La formazione dei professionisti

Un'indagine condotta in 24 Paesi dell'UE/SEE e rivolta ai professionisti sanitari (3) ha evidenziato che, nonostante una buona consapevolezza e conoscenza dell'inefficacia degli antibiotici nel trattamento di condizioni autolimitanti quali raffreddori e influenza (97% ha risposto correttamente), vi sono notevoli lacune nella comprensione del legame tra l'uso di antibiotici e l'aumento del rischio di infezioni da batteri resistenti agli antibiotici (il 75% dei rispondenti aveva questa conoscenza). Inoltre, i risultati riportano una diffusa incertezza riguardo alla possibilità che le persone in buona salute potessero essere portatrici di batteri resistenti agli antibiotici, con l'88% degli intervistati che non aveva una chiara consapevolezza di questa problematica. La mancanza di conoscenze sufficienti sull'AMR può essere attribuita in gran parte alla scarsità di adeguati corsi di formazione dedicati a questo argomento, soprattutto nelle prime fasi della formazione dei professionisti sanitari, come nelle scuole di medicina, infermieristica e farmacia. Ad esempio, i risultati di una *survey* distribuita in 29 Paesi europei nel 2018 mostrano come, in media, il 66% degli studenti iscritti all'ultimo

anno delle Facoltà di Medicina e Chirurgia ritengano di avere bisogno di maggiore formazione in tema di prescrizione di antibiotici e AMR, a causa della carenza di preparazione ricevuta durante gli studi universitari (4). In questo contesto, l'OMS ha più volte sottolineato la necessità di inserire in modo strutturato la tematica dell'uso degli antibiotici, delle ICA e dell'AMR all'interno del *curriculum* didattico degli studenti di tutte le professioni sanitarie, a testimonianza dell'importanza di investire in questo campo. Affinché queste attività di formazione ed educazione su larga scala abbiano effetto, è necessario il coinvolgimento di tutti gli attori coinvolti, con una forte *leadership* centrale che ponga al centro dell'Agenda politica il contrasto all'AMR, che richiede necessariamente un investimento economico e di risorse umane sul tema della formazione. A livello nazionale, infatti, è prioritario istituire corsi certificati e riconosciuti che rappresentino un modello, basato sulle evidenze, per le strutture e i *provider*. Allo stesso tempo, si deve promuovere la formazione di tutti gli operatori sanitari sin dal percorso universitario attraverso la creazione di curriculum professionali, come prodotto di collaborazione tra mondo accademico, ordini professionali e decisori politici. A livello centrale, è anche necessario monitorare il fenomeno, assicurare corsi di aggiornamento periodico e valutarne l'adesione degli operatori. Se da un lato, infatti, sono presenti corsi in ambito internazionale e nazionale (promossi, ad esempio, dall'OMS e dal CDC) (5, 6), è necessario integrare nel piano di studi universitari questi argomenti. I corsi promossi sulla tematica, seppur completi e approfonditi, si basano esclusivamente sulla volontà del professionista di approfondire l'argomento, riducendo notevolmente l'adesione. È importante sottolineare che la formazione dei professionisti passa anche dalle attività specifiche delle strutture in cui lavorano. Assicurare la formazione di tutti operatori della struttura, utilizzando strategie di apprendimento basate su creazione di *team* e divisione di compiti (attività partecipative che includano, ad esempio, la simulazione di casi di studio) è prioritario per promuovere la cultura del cambiamento e aumentare le conoscenze degli operatori (7).

Alcuni esempi di corsi di formazione per i professionisti della salute

A livello europeo l'ECDC svolge un ruolo chiave nel coordinamento e nella promozione della formazione sull'AMR, collaborando con i Ministeri della Salute e le Istituzioni sanitarie dei Paesi membri e offrendo sostegno tecnico e consulenza per migliorare la formazione in questo settore. In particolare, l'ECDC ha sviluppato una serie di programmi di formazione online, tra cui il *Course on Antimicrobial Stewardship in Healthcare Settings* (8). Questo corso offre una panoramica dettagliata della gestione responsabile degli antimicrobici, con un focus specifico sull'AMR, ed è stato adottato da professionisti sanitari in Europa e riconosciuto per la sua efficacia nella promozione delle migliori pratiche nella gestione degli antimicrobici. Un altro esempio è il Progetto *Antibiotic Guardian* (9), sviluppato nel Regno Unito, che ha avuto un impatto significativo nella promozione della formazione sull'AMR tra i professionisti sanitari e il pubblico in generale, grazie al coinvolgimento diretto del *National Health Service*, di organizzazioni professionali e di associazioni di pazienti per sensibilizzare sul problema dell'AMR e promuovere azioni responsabili in ambito antibiotico.

Anche in Italia, il Ministero della Salute, così come l'ISS, ha assunto un ruolo attivo nella promozione della formazione sull'AMR, collaborando con le Regioni per sviluppare eventi e programmi formativi specifici e allocando risorse finanziarie per migliorare l'accesso a corsi di formazione avanzata (10, 11). Un esempio è rappresentato dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, nel quale sono stati stanziati fondi significativi, dell'ammontare di 80 milioni di euro, destinati a supportare programmi formativi avanzati e il potenziamento delle competenze dei professionisti sanitari per gestire efficacemente le infezioni e prevenire la resistenza antimicrobica (12). Il PNCAR 2022-2025, inoltre, pone tra gli obiettivi della formazione, la necessità di "attivare la diffusione di conoscenze, competenze e consapevolezza che favoriscano l'adozione delle misure di contrasto dell'ABR nelle scuole di ogni ordine e grado, nei percorsi universitari e dell'aggiornamento continuo dei professionisti". Le azioni da compiere per il raggiungimento dell'obiettivo entro il 2025 sono rivolte soprattutto agli studenti dei corsi di laurea dell'area medica e odontoiatrica, infermieristica e delle professioni sanitarie, delle scienze biologiche, veterinaria e scientifico-tecnologica e comprendono l'organizzazione di corsi di Attività Didattica Elettiva in almeno il 25% delle Università e l'inserimento, nei curriculum formativi, dei principi di AMR e di corretto uso degli antibiotici.

Il ruolo dei cittadini - La formazione della popolazione generale

L'OMS ha più volte sottolineato l'importanza di formare adeguatamente la popolazione, evidenziando come l'educazione sia fortemente necessaria al fine di cambiare i comportamenti degli individui (2). In questo contesto, si dovrebbe spostare la concezione della resistenza antimicrobica da un fenomeno esclusivamente biologico a una concezione incentrata sull'individuo, che presta attenzione ai bisogni e alle sfide delle persone, rendendole partecipi e informate sui processi di prevenzione, di diagnosi e di trattamento delle infezioni AMR. In Italia, il problema sta iniziando ad assumere un ruolo centrale nella programmazione sanitaria, attraverso le azioni proposte nel Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 (13) e nel PNCAR 2022-2025 (14). All'interno di questi due documenti programmatici, un certo spazio è dedicato alla progettazione di interventi di formazione e di educazione sia per i professionisti sanitari che per la popolazione generale. Tra gli obiettivi della Informazione, Comunicazione e Trasparenza del PNCAR si propone l'organizzazione di campagne informative, di diffusione e di sensibilizzazione rivolte a vari livelli della popolazione. In particolare, il piano prevede documenti tecnici sul tema, campagne per la popolazione generale, sviluppo di *workshop* rivolti ai cittadini organizzati a livello centrale ma anche a livello regionale e di ASL. La formazione e l'educazione della popolazione sono, dunque, punti nevralgici del piano di contrasto all'AMR, dato il ruolo fondamentale svolto proprio dalla popolazione generale nell'assunzione degli antibiotici in modo non corretto e nel loro spreco. Un ruolo importante è svolto anche da associazioni di cittadini e professionisti (come, ad esempio, Cittadinanzattiva e l'Associazione Medici per l'Ambiente), impegnate in prima linea per diffondere le conoscenze e promuovere campagne di sensibilizzazione attraverso l'organizzazione di eventi, la produzione

di materiali educativi (come opuscoli informativi sugli antibiotici), la diffusione di notizie tramite la propria *newsletter* e la stesura di documenti specifici come la "Carta della qualità e della sicurezza delle cure" (15, 16).

Uso corretto e conoscenza degli antibiotici

L'uso corretto degli antibiotici dipende da un lavoro congiunto svolto dai professionisti sanitari e dai cittadini, i quali hanno la responsabilità personale di utilizzare gli antibiotici con discernimento e seguendo le indicazioni appropriate del medico. Inoltre, è fondamentale che la popolazione generale sia consapevole e informata circa l'appropriatezza dell'utilizzo. Da diversi anni la Direzione Generale per la salute e la sicurezza degli alimenti della Commissione Europea commissiona una *survey* sullo stato dell'arte dell'AMR all'interno dei Paesi membri. Il documento più recente, di marzo 2022, è il report *Special Eurobarometer 522 - Antimicrobial Resistance* (17). I risultati, che comparano i 28 stati membri, vedono l'Italia all'11° posto per assunzione di antibiotici negli ultimi 12 mesi (27%), in netta diminuzione rispetto alle precedenti *survey* del 2018 (1° posto con il 47%) (18), del 2016 (43%) (19), e del 2013 (36%) (20). Interessante anche notare, dal dato presente nella precedente indagine del 2018, che, indagando le patologie che portano all'assunzione di antibiotici, tra le prime cinque più frequenti siano presenti bronchiti, influenza e mal di gola, che molto raramente richiedono una terapia antibiotica. Rispetto al 2016 è, comunque, importante notare una diminuzione dell'assunzione in caso di influenza e di raffreddore comune. Altro dato importante è quello relativo alla conoscenza dei meccanismi di azione degli antibiotici, in particolare, nel 2022 si attesta al 46% la percentuale di persone che ritengono che questi uccidano i virus, in netto calo rispetto al 2018 (circa 65%). È, invece, in aumento il dato relativo alle persone che ritengono di dover trattare il raffreddore con gli antibiotici (74% nel 2022 rispetto al 70% del 2018). Comparando i risultati del 2022 con quelli del 2018, si evidenzia un miglioramento generale della conoscenza rispetto all'uso degli antibiotici; la strada da percorrere, tuttavia, è ancora lunga, soprattutto se confrontiamo l'Italia con Paesi come la Finlandia o la Svezia.

Conoscenza del fenomeno dell'antimicrobico resistenza

Promuovere la consapevolezza sull'AMR costituisce il primo passo per coinvolgere la popolazione generale ad assumere comportamenti orientati alla risoluzione e al contrasto del problema. Spetta al Governo, alle Regioni e ai professionisti sanitari, avere un ruolo centrale nell'organizzazione di campagne informative, nel promuovere la sensibilizzazione e la divulgazione, oltre che nello sviluppo di programmi educativi. Allo stesso tempo, bisogna rendere i cittadini in grado di comprendere in autonomia cos'è l'AMR, in modo che questi possano diffondere a loro volta l'informazione e adottare comportamenti corretti. Tra questi c'è l'importanza di completare i corsi di antibiotici come prescritto dai medici, evitare di condividere antibiotici ed essere consapevoli delle conseguenze negative dell'abuso di questi farmaci. In Italia, purtroppo, è ancora presente una scarsa comprensione del fenomeno e, ancor peggio, una sottostima della sua gravità. Infatti, secondo una

survey condotta sugli studenti universitari (non solo di professioni sanitarie) del 2016 (21) circa il 40% degli intervistati riteneva di poter fare poco individualmente nella lotta all'AMR.

Iniziative di formazione: esempi regionali e nazionali

Le Regioni, nel corso degli anni, hanno sviluppato un ampio numero di iniziative per sensibilizzare la popolazione generale. Si riportano di seguito esempi, a titolo puramente informativo e senza la pretesa di essere esaustivi, di campagne svolte a livello regionale per promuovere la diffusione di conoscenze e l'educazione in tema di AMR.

La Campania nel 2020 (22), in collaborazione con i MMG e con i PLS, ha lanciato una *survey* pre-post (l'intervento ha previsto attività di educazione mirate rivolte a più di 3.000 persone) per analizzare la consapevolezza dell'uso degli antibiotici dimostrando che, in assenza di efficaci interventi di formazione, la popolazione generale ha una scarsa conoscenza del fenomeno e che, in seguito ad una corretta campagna di informazione, la conoscenza cresce e i cittadini diventano attori informati del fenomeno. Inoltre, sottolinea ancora una volta l'importanza del coinvolgere i MMG e i PLS che rappresentano un ponte con i cittadini nel veicolare i corretti messaggi.

Molte Regioni, come Veneto (23), Emilia-Romagna (24) e Puglia (25), si sono dotate di portali, consultabili direttamente dai cittadini, con informazioni fruibili sul tema e hanno organizzato campagne di sensibilizzazione con video, infografiche e momenti di incontro con la popolazione generale. Per esempio, la Toscana ha organizzato, già dal 2018 (26), nel contesto della settimana dell'AMR, momenti di incontro con i cittadini per spiegare il fenomeno e sensibilizzare la popolazione al corretto uso degli antibiotici. Ancora, la Puglia ha lanciato una campagna di sensibilizzazione attraverso diversi video consultabili online (27).

Conclusioni

La formazione dei professionisti sanitari e dei cittadini ricopre un ruolo cruciale nell'affrontare l'AMR. È ormai ampiamente riconosciuto che un approccio multidisciplinare, coinvolgendo medici, infermieri, farmacisti e altri professionisti sanitari e non sanitari, sia fondamentale per affrontare questa sfida complessa. Tuttavia, è importante sottolineare il ruolo cruciale dei decisori politici e delle Istituzioni sanitarie, delle società scientifiche e degli ordini professionali nel processo di formazione, al fine di adottare politiche e strategie efficaci per affrontare il problema dell'AMR. Trattandosi di un fenomeno in continua evoluzione, è essenziale che la formazione non solo sia più diffusa, ma che sia anche in costante aggiornamento per riflettere le ultime scoperte scientifiche e le nuove sfide che sorgono. Questo approccio dinamico garantirebbe che i professionisti sanitari siano sempre preparati a gestire l'AMR in modo efficace. Investire in formazione è, dunque, un pilastro fondamentale per garantire una Sanità Pubblica più sicura e resiliente di fronte alle sfide dell'AMR. Si tratta di uno sforzo collettivo, in cui ogni cittadino ha un ruolo da svolgere; è di fondamentale importanza che ognuno abbia la consapevolezza di avere un ruolo chiave e che venga sviluppata una conoscenza comunitaria all'uso consapevole degli antibiotici. I cittadini e le loro comunità, infatti, non sono osservatori passivi, ma attori coinvolti attivamente nella battaglia contro l'AMR.

Messaggi chiave

- 1.** La formazione dei professionisti e dei cittadini è un pilastro essenziale per contrastare l'AMR.
- 2.** Esistono a livello internazionale e nazionale diversi corsi, che però si basano su un'adesione volontaria dei professionisti.
- 3.** È necessario inserire il tema delle ICA e dell'AMR all'interno dei curriculum formativi degli studenti delle professioni sanitarie all'Università.
- 4.** Le attività di sensibilizzazione rivolte ai cittadini richiedono uno sforzo condiviso che vede la partecipazione di Istituzioni, associazioni di cittadini e professionisti. I cittadini, infatti, sono parte attiva nella lotta contro l'AMR e il loro coinvolgimento è fondamentale.

Riferimenti bibliografici

1. European Commission. EU Action on Antimicrobial Resistance. [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en.
2. Organizzazione Mondiale della Sanità. People-centred approach to addressing antimicrobial resistance in human health. Geneva; 2023.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance in the EU/EEA. 2019.
4. Dyar OJ, Nathwani D, Monnet DL, Gyssens IC, Lundborg CS, Pulcini C. Do medical students feel prepared to prescribe antibiotics responsibly? Results from a cross-sectional survey in 29 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Aug 1; 73 (8): 2.236-42.
5. Organizzazione Mondiale della Sanità. About the Antimicrobial Resistance Course Series. [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: <https://openwho.org/channels/amr>.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Continuing Education and Informational Resources. [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.cdc.gov/antibiotic-use/training/continuing-education.html.
7. Organizzazione Mondiale della Sanità. Minimum requirements for infection prevention and control programmes for infection prevention and control programmes. 2019 [cited 2023 Oct 22]. Disponibile sul sito: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/330080/9789241516945-eng.pdf?sequence=1>.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). E-learning on Antimicrobial Stewardship. [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.ecdc.europa.eu/en/news-events/e-learning-antimicrobial-stewardship.
9. National Health Service. Public Health England's national campaign: Keep Antibiotics Working. [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: <https://antibioticguardian.com/keep-antibiotics-working>.
10. Istituto Superiore di Sanità. 2020. [cited 2023 Oct 23]. Formazione a distanza sull'antibiotico-resistenza: disponibile un nuovo corso ISS. Disponibile sul sito: www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/fad-amr.
11. Ministero della Salute. Corso di formazione "AMR One Health". 2019 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_2_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=eventi&p=daeventi&id=563.
12. Ministero della Salute. PNRR - Salute Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza - Sviluppo delle competenze tecniche, professionali, digitali e manageriali. [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.pnrr.salute.gov.it/portale/pnrrsalute/dettaglioContenutiPNRRSalute.jsp?lingua=italiano&id=5813&area=PNRR-Salute&menu=investimenti.
13. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. 2020.
14. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025. 2022.
15. Cittadinanzattiva. Carta della qualità e della sicurezza delle cure: Focus: lotta alle infezioni correlate all'assistenza e contrasto all'antibiotico-resistenza. 2023 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.cittadinanzattiva.it/progetti/15679-carta-della-qualita-e-della-sicurezza-delle-cure-focus-lotta-alle-infezioni-correlate-allassistenza-e-contrasto-allantibiotico-resistenza.html.
16. Associazione Medici per l'Ambiente – ISDE Italia. Presentazione Campagna di sensibilizzazione per il contrasto all'antibiotico - resistenza. 2022 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.isde.it/presentazione-campagna-di-sensibilizzazione-per-il-contrasto-all-antibiotico-resistenza.
17. European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety. Antimicrobial resistance - Report. Special Eurobarometer 522. 2022 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/16102>.
18. European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety. Antimicrobial resistance - Report. Special Eurobarometer 478. 2018 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/92205>.
19. European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety. Antimicrobial resistance report. Special Eurobarometer 445. [European Commission]; 2016 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/bc67d746-3772-11e6-a825-01aa75ed71a1/language-en>.
20. European Commission - Directorate-General for Health and Food Safety. Antimicrobial resistance - Report. Special Eurobarometer 407. 2013 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ebs_407_sum_en_0.pdf.
21. Prigitano A, Romanò L, Auxilia F, Castaldi S, Tortorano AM. Antibiotic resistance: Italian awareness survey 2016. *J Infect Public Health*. 2018 Jan 1; 11 (1): 30-4.
22. Regione Campania. Valutazione dell'efficacia di un Programma Regionale di sensibilizzazione sull'uso appropriato degli antibiotici. 2020. Disponibile sul sito: www.regione.campania.it/regione/it/tematiche/antibiotico-resistenza-ed-infezioni.
23. Progetto SAVE - Stewardship Antibiotica Verona. Pazienti e cittadini. [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.save.veneto.it/pubblico.
24. Regione Emilia-Romagna. Antibiotici, è un peccato usarli male: efficaci se necessari, dannosi se ne abusi. 2023 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/campagne/antibiotici>.
25. Puglia Salute. Corretto uso degli antibiotici. [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.sanita.puglia.it/web/asl-brindisi/corretto-uso-degli-antibiotici.
26. Regione Toscana. Antibiotico-resistenza, problema globale: le azioni del Piano nazionale e le iniziative in Toscana. 2018 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.ars.toscana.it/2-articoli/3904-antibiotico-resistenza-problema-globale-le-azioni-del-piano-nazionale-e-le-iniziative-in-toscana.html.
27. Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Foggia. Campagna Sensibilizzazione Contro Antibiotico-Resistenza. 2023 [cited 2023 Oct 23]. Disponibile sul sito: www.omceofg.it/home-page/campagna-sensibilizzazione-contro-antibiotico-resistenza.

Il ruolo della comunicazione scientifica

Nel XXI secolo la comunicazione scientifica ha subito una significativa trasformazione grazie all'evoluzione dei media e delle modalità di diffusione delle informazioni. Questa rivoluzione ne ha amplificato notevolmente l'importanza, soprattutto quando si tratta di temi complessi come l'AMR, che rappresenta una minaccia globale di portata significativa (1). Tradizionalmente, la divulgazione scientifica era associata a libri e conferenze scientifiche, rivolte prevalentemente a un pubblico di esperti, richiedendo una comprensione e una conoscenza approfondita dei temi scientifici (2). Oggi, grazie alla tecnologia e ai moderni mezzi di comunicazione, si aprono le porte a una serie di nuove "strade per la divulgazione scientifica" (3), e la scienza diventa oggetto di condivisione con un pubblico più ampio e diversificato, contribuendo così a una maggiore consapevolezza e comprensione delle problematiche scientifiche cruciali, soprattutto riguardanti la Sanità Pubblica (2). In questo contesto, fornire informazioni ed evidenze su una questione di salute è solo il primo passo. La comunicazione scientifica svolge, infatti, un ruolo essenziale perché non solo informa ed educa, ma persuade e motiva le persone a cambiare il loro comportamento verso stili di vita corretti e salutari (4). È necessario sottolineare che la rivoluzione della comunicazione, particolarmente in ambito scientifico, ha anche introdotto nuove sfide, come la diffusione di informazioni non verificate, inclusi dettagli falsi o fuorvianti. Tale fenomeno, noto come infodemia, sta assumendo dimensioni sempre più preoccupanti, con gravi implicazioni sulla salute dei cittadini (5, 6). Le nuove forme di comunicazione si rivelano, quindi, una lama a doppio taglio. Da un lato, i nuovi mezzi di comunicazione risultano un'opportunità preziosa per informare e educare i cittadini su importanti temi che riguardano la salute. Tuttavia, allo stesso tempo, questi stessi canali hanno contribuito negli ultimi anni a divulgare notizie sbagliate e non fondate su evidenze scientifiche, causando la diffusione di fenomeni come quello dell'esitazione vaccinale e una generale mancanza di fiducia nella figura del medico e nella scienza in senso più ampio (6).

Le strategie di comunicazione

Le strategie di comunicazione, per essere realmente efficaci, dovrebbero incidere su quattro livelli (7): 1. il livello individuale, che comprende gli atteggiamenti, le conoscenze e le convinzioni di una persona (direttamente influenzate dall'ambiente e dalle esperienze dell'individuo); 2. il livello interpersonale, che include la famiglia, gli amici e la rete sociale di una persona (tali relazioni contribuiscono a plasmare il comportamento e le azioni dell'individuo); 3. il livello comunitario, che comprende il luogo di lavoro, la scuola, il quartiere in cui si vive; 4.

il livello sociale, che comprende l'influenza dell'ambiente, delle leggi e in generale della cultura del Paese in cui si vive (7). In questo contesto, infatti, un intervento a uno di questi livelli ha, a cascata, un impatto sugli altri (ad esempio, comunicare dei concetti che possano modificare il comportamento di un individuo avrà un effetto sulle relazioni, sulla comunità e sulla società) (8, 9).

La mancanza di conoscenze e di consapevolezza da parte dei cittadini sulla resistenza agli antimicrobici può rappresentare una problematica significativa, in quanto sono ormai parte attiva dei processi di prevenzione, assistenziali e di cura. Inoltre, ci sono prove sempre crescenti che collegano il successo delle campagne di sensibilizzazione sull'uso responsabile di questi farmaci a una riduzione complessiva del loro utilizzo (8). Al fine di affrontare l'abuso di antimicrobici e promuovere comportamenti responsabili, è fondamentale comprendere i molteplici fattori che influenzano la prescrizione, la dispensazione, l'uso o l'acquisto di questi farmaci (10). Questi fattori possono essere suddivisi in due categorie principali: quelli che riguardano l'individuo, come la conoscenza, gli atteggiamenti, le credenze e i valori, e quelli di natura esterna, che includono l'accesso ai servizi sanitari, la qualità dell'assistenza e le politiche di settore (11). Inoltre, è fondamentale anche l'identificazione dei destinatari di iniziative divulgative e informative di comunicazione per il pubblico. Ad esempio, secondo il manuale della PAHO COVID-19 *Risk Communication and Community Engagement*, è importante tenere presente che, ai fini della comunicazione, il pubblico generale non esiste come unica entità, ma piuttosto come una combinazione di sottogruppi (12). In un piano di comunicazione, un primo gruppo può essere composto dalle persone più colpite dal problema di salute in questione e di cui si desidera modificare i comportamenti; nel caso dell'AMR è la popolazione generale. Un altro gruppo è, invece, costituito da individui anch'essi colpiti dal problema, forse in misura minore, ma che influiscono sul comportamento del pubblico, rinforzando o agevolandone i cambiamenti: esempi di tale popolazione sono i professionisti quali medici, infermieri, medici veterinari e farmacisti. Infine, esiste un ultimo sottogruppo costituito da tutti coloro i quali sono coinvolti attivamente nella gestione del problema ed è rappresentato da diversi *stakeholder*, tra cui funzionari pubblici, decisori politici, organizzazioni e associazioni mediche, nonché Enti appartenenti al settore privato (12, 13). Inoltre, il contesto locale e socioeconomico, insieme a variabili culturali ed educative, nonché conoscenze ed esperienze pregresse del pubblico, sono fattori che devono essere necessariamente considerati nella progettazione di una strategia di comunicazione, affinché questa risulti mirata ed efficace (13). Pertanto, è fondamentale identificare dei messaggi chiave che siano non solo efficacemente volti a educare il pubblico nell'assunzione di comportamenti corretti, ma che siano anche adattati e personalizzati ai diversi destinatari dell'iniziativa di comunicazione (13). Nel caso dell'AMR, l'*Handbook for communication on the rational use of antimicrobials for the containment of resistance*, pubblicato nel 2021 dalla PAHO, ha identificato alcuni messaggi chiave sintetici ma impattanti per una comunicazione efficace e mirata sulla corretta assunzione di farmaci antimicrobici, rivolgendosi a tre principali gruppi: popolazione generale, *caregiver* e genitori, professionisti sanitari (**Tabella 14.1**) (13).

Come precedentemente descritto, tali messaggi risultano efficaci se inseriti all'interno di strategie comunicative per il pubblico soprattutto se quest'ultime vengono implementate a diversi livelli, quali quello individuale,

interpersonale, comunitario e sociale. L'*Handbook* della PAHO identifica per la comunicazione in ambito di AMR specifici livelli, quali educazione sanitaria, diffusione attraverso i *mass media*, sviluppo di attività ed eventi comunitari e iniziative di *advocacy* (13). Tali attività possono essere implementate nel contesto scolastico, attraverso libri animati, video interattivi o giochi per bambini volti a diffondere il corretto utilizzo dei farmaci antimicrobici e i rischi connessi a comportamenti sbagliati (14, 15). Allo stesso tempo anche i mass media giocano un ruolo fondamentale nella divulgazione scientifica e nel cambiamento comportamentale. Tra questi l'utilizzo dei *social network*, della radio o della televisione, nonché la diffusione di pubblicità sui mezzi pubblici o attraverso SMS rivolti alla popolazione, possono risultare efficaci, soprattutto se inseriti in campagne pubblicitarie che utilizzano trasversalmente questi strumenti, raggiungendo una popolazione ampia e diversificata (16, 17). Infatti, i nuovi mezzi di comunicazione digitali offrono nuove opportunità per raggiungere rapidamente ed efficacemente il pubblico, come dimostrato dalle iniziative informative implementate per importanti problematiche di Sanità Pubblica. Nel corso degli ultimi anni, numerose campagne di divulgazione rivolte ai cittadini si sono rivelate innovative e utili per diffondere LG e consigli di buona condotta per la prevenzione di patologie infettive, come la TBC, il papilloma virus e altre malattie sessualmente trasmissibili (18-20). Anche la pandemia da COVID-19 ha messo a dura prova la comunicazione rivolta ai cittadini, con l'utilizzo di campagne pubblicitarie e di sensibilizzazione sull'importanza della prevenzione e della vaccinazione con risultati contrastanti (21-23).

Tabella 14.1 - Messaggi chiave sull'utilizzo corretto degli antimicrobici, rivolti a tre popolazioni *target*: popolazione generale, caregiver e genitori, professionisti sanitari

Target	Messaggio personalizzato
Popolazione generale	<p>Non acquistare antibiotici senza prescrizione medica.</p> <ul style="list-style-type: none">- Gli antimicrobici devono essere utilizzati solo se prescritti da un professionista sanitario qualificato.- Non auto-medicarsi mai. Consulta sempre un medico che possa riconoscere i tuoi sintomi, fare una diagnosi e dirti se hai bisogno di un antibiotico.- Puoi riconoscere i tuoi sintomi, ma questo non significa che tu sappia come trattarli. Consulta sempre il medico prima di usare gli antimicrobici. <p>Gli antimicrobici possono essere dannosi per la tua salute, se vengono acquistati e utilizzati senza prescrizione medica.</p> <ul style="list-style-type: none">- Non acquistare mai antimicrobici da fonti sconosciute, soprattutto su Internet. Possono danneggiare la salute.- Gli antimicrobici non sono usati per trattare le infezioni virali, come il raffreddore e l'influenza.- I farmaci di qualità inferiore, falsificati e non autorizzati possono contenere ingredienti dannosi o letali, che possono essere pericolosi e talvolta mortali.- Segui sempre i consigli del tuo medico curante quando usi gli antimicrobici. Assumili esattamente come prescritto.- Non condividere mai gli antimicrobici e non utilizzare gli antimicrobici avanzati da confezioni vecchie. <p>Non acquistare mai antimicrobici se il tuo operatore sanitario ti dice che non ne hai bisogno e che non ti apporteranno benefici.</p> <ul style="list-style-type: none">- Non insistere mai affinché il vostro medico vi prescriva gli antimicrobici.- Non insistere mai affinché il farmacista dispensi gli antimicrobici quando non sei in possesso di una prescrizione.- Non accettare mai raccomandazioni sull'uso degli antimicrobici che non provengano da un professionista qualificato.
Caregiver e genitori	<p>Potresti nuocere ai membri della tua famiglia se acquisti o somministri loro antimicrobici senza prescrizione medica.</p> <ul style="list-style-type: none">- Gli antibiotici dovrebbero essere usati solo quando il pediatra ne indica la necessità.- Il consumo di qualsiasi farmaco comporta potenziali rischi. L'uso di antimicrobici può causare complicazioni nel bambino.- Segui sempre le raccomandazioni del pediatra quando acquisti e somministri antimicrobici al bambino.

Professionisti sanitari	<p>Prescrivere antimicrobici solo quando sono veramente necessari, in conformità con le attuali LG basate sulle evidenze scientifiche.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quando prescrivere un farmaco a un paziente, spiegarci come migliorerà la sua salute e quali benefici o effetti collaterali potrebbe sperimentare. - Dirlo ai tuoi pazienti che dovrebbero procurarsi i farmaci solo da fonti conosciute e affidabili. - Spiega ai pazienti come prevenire le infezioni, come assumere correttamente gli antimicrobici, cosa sia la resistenza agli antimicrobici e i pericoli dell'abuso e dell'uso inappropriato di antimicrobici. - Segui sempre i protocolli di prevenzione e controllo delle infezioni. - Gli antimicrobici devono essere dispensati solo su prescrizione di un professionista qualificato ed autorizzato a prescrivere secondo le normative nazionali.
-------------------------	---

Fonte dei dati: Tabella riadattata sulla base delle evidenze presentate nell'Handbook for communication on the rational use of antimicrobials for the containment of resistance della Pan American Health Organization (PAHO). Anno 2023.

Le iniziative vincenti

Nel contesto della comunicazione in ambito di AMR, è fondamentale sottolineare che esistono importanti iniziative implementate a livello internazionale, volte a educare il pubblico e promuovere comportamenti responsabili. Una di queste è la *World AMR Awareness Week* (WAAW), istituita nel 2015 dall'OMS per affrontare il problema dell'AMR (24). Tali iniziative giocano un ruolo fondamentale, ma spesso risulta complesso valutarne l'impatto in modo tangibile. Una delle tecniche utilizzate per misurare questo impatto è l'analisi dei *Google Trends*, che permettono di studiare l'andamento delle ricerche di particolari temi sul *web* (25). In particolare, *Google Search*, ampiamente utilizzato per il 75% delle ricerche su Internet a livello globale, offre un indicatore noto come "volume di ricerca relativo", che misura l'interesse o la popolarità di una *query* di ricerca all'interno di un determinato periodo e in una determinata Regione (25). Uno studio condotto da Keitoku et al. ha analizzato l'andamento delle ricerche relative all'AMR durante il periodo compreso tra il 2015-2020 e in relazione alla WAAW, concentrandosi su parole chiave come "antibiotic resistance", "antibacterial" e "antibiotics" in Giappone, Stati Uniti e Regno Unito. Durante questo periodo, in questi Paesi, non sono stati osservati cambiamenti significativi nel volume di ricerca analizzato; tuttavia, è emerso un aumento del valore del volume di ricerca relativo nel resto del mondo (26). La ricerca sul *web* da parte dei cittadini non corrisponde, però, necessariamente alla raccolta di informazioni scientifiche affidabili e all'adozione di comportamenti corretti ed appropriati. Infatti, per comprendere appieno l'impatto di un'iniziativa di comunicazione, è necessaria l'implementazione di piani di monitoraggio e valutazione, che accertino l'adeguatezza della campagna in relazione al pubblico di riferimento e che permettano di ricalibrare la strategia, tenendo conto di fattori imprevisti (27). Questo sottolinea l'importanza di promuovere la consapevolezza globale sull'AMR e di diffondere informazioni accurate e basate sulle evidenze, oltre che di approfondire la ricerca in ambito di comunicazione scientifica e strategie di divulgazione efficaci ed impattanti sul pubblico (28).

Inoltre, nel contesto della comunicazione scientifica, è essenziale riconoscere che la lotta contro l'AMR deve essere il risultato di sforzi multidisciplinari, così come per tutte le sfide che riguardano la salute della popolazione (29). Il ruolo del medico di Sanità Pubblica diventa, dunque, cruciale in questo contesto, dovendo comunicare in maniera efficace le informazioni scientifiche al pubblico, riducendo la diffusione di informazioni errate e promuovendo comportamenti responsabili. La collaborazione di questi professionisti con diverse discipline, comprese la comunicazione, la sociologia, la psicologia e l'economia, può contribuire in modo significativo ad influenzare efficacemente il comportamento umano e mitigare il problema (28).

Per garantire una comunicazione efficace e positiva su tali temi, sfruttando i più moderni e diffusi mezzi di divulgazione, è necessario adottare strategie mirate. Nella **Figura 14.1** sono riportate alcune raccomandazioni utili per attuare strategie di comunicazione efficaci su argomenti di Sanità Pubblica e salute dei cittadini.

Figura 14.1 - Raccomandazioni per una comunicazione efficace



Fonte dei dati: Immagine elaborata degli Autori. Anno 2023.

Conclusioni

La comunicazione scientifica sulle tematiche relative all'AMR svolge un ruolo fondamentale nell'educare il pubblico e promuovere comportamenti responsabili. Una migliore comprensione della comunicazione mediatica sugli antibiotici e la resistenza antimicrobica, investendo nella ricerca e nelle Istituzioni sia pubbliche che private, così come una continua ed efficace cooperazione tra esperti scientifici, giornalisti, responsabili politici e medici, possono rappresentare strategie cruciali per affrontare questa sfida globale in modo efficace e sostenibile. Seppur sia particolarmente complesso, il cambiamento dei comportamenti, attraverso un aumento delle conoscenze e una corretta comunicazione e informazione, rappresenta l'obiettivo prioritario per contribuire a ridurre il *burden* sanitario, sociale ed economico dell'AMR.

Messaggi chiave

- 1.** Il coinvolgimento della popolazione è una priorità per cercare di ridurre l'impatto sanitario ed economico dell'AMR.
- 2.** La comunicazione corretta e coinvolgente è fondamentale e rappresenta una sfida complessa, che richiede una stretta collaborazione tra tutti gli attori coinvolti.
- 3.** Il ruolo e il coinvolgimento dei professionisti è necessario per fronteggiare la crescente disseminazione di notizie false, che minano la fiducia e impattano negativamente sulle conoscenze della popolazione.

Riferimenti bibliografici

1. Mathew P, Sivaraman S, Chandy S. Communication strategies for improving public awareness on appropriate antibiotic use: Bridging a vital gap for action on antibiotic resistance. *J Family Med Prim Care*. 2019 [cited 2023 Oct 18]; 8 (6): 1867.
2. Brumfiel G. Science journalism: Supplanting the old media? *Nature*. 2009 Mar 19 [cited 2023 Oct 23]; 458 (7236): 274-7. Disponibile sul sito: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19295582>.
3. Enciclopedia Treccani - Piero Angela. Le vie della divulgazione scientifica nel "XXI Secolo". 2009 [cited 2023 Oct 18]. Disponibile sul sito: [www.treccani.it/enciclopedia/le-vie-della-divulgazione-scientifica_\(XXI-Secolo\)](http://www.treccani.it/enciclopedia/le-vie-della-divulgazione-scientifica_(XXI-Secolo)).
4. Glanz K, Rimer BK, Viswanath K. Health behavior and health education: Theory, research, and practice. Ed. 4. 2008.
5. Rothkopf DJ. When the Buzz Bites Back. *Washington Post*. 2003.
6. Rubinelli S, Purnat TD, Wihelm E, Traicoff D, Namageyo-Funa A, Thomson A, et al. WHO competency framework for health authorities and institutions to manage infodemics: its development and features. *Hum Resour Health*. 2022 Dec 1; 20 (1).
7. Bronfenbrenner U. Toward an experimental ecology of human development. *American Psychologist*. 1997; 32 (7): 513-31.
8. Stålsby Lundborg C, Tamhankar AJ. Understanding and changing human behaviour-antibiotic mainstreaming as an approach to facilitate modification of provider and consumer behaviour. *Ups J Med Sci*. 2014.
9. Parvanta C, Nelson D, Harner R. *Public Health Communication*. Burlington: Jones & Bartlett Learning. 2017.
10. Pan American Health Organization (PAHO). Antimicrobial resistance. 2020.
11. Making Health Communication Programs Work. 2004.
12. Pan American Health Organization (PAHO). COVID-19 Risk communication and Community Engagement (RCCE). 2020. Disponibile sul sito: www.paho.org/en/documents/covid-19-risk-communication-and-community-engagement-rcce.
13. Pan American Health Organization (PAHO). Handbook for communication on the rational use of antimicrobials for the containment of resistance. 2021. Disponibile sul sito: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54995/9789275123683_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
14. Niederdeppe J, Shapiro MA, Porticella N. Attributions of responsibility for obesity: Narrative communication reduces reactive counterarguing among liberals. *Hum Commun Res*. 2011 Jul; 37 (3): 295-323.
15. Dunlop S, Wakefield M, Kashima Y. Can You Feel It? Negative Emotion, Risk, and Narrative in Health Communication. *Media Psychol*. 2008 11 (1): 52-75.
16. Gurman TA, Rubin SE, Roess AA. Effectiveness of mHealth Behavior Change Communication Interventions in Developing Countries: A Systematic Review of the Literature. *J Health Commun*. 2012 17 (SUPPL. 1): 82-104.
17. Catalán-Matamoros D, Pariente A, Elias-Pérez C. What we know about media communication on antibiotics and antimicrobial resistance: A systematic review of the scientific literature. *Patient Educ Couns*. 2019 Aug 1; 102 (8): 1.427-38.
18. Walker S. Effective antimicrobial resistance communication: the role of information design. *Palgrave Communications* 2019 5:01. 2019; 5 (1): 1-16.
19. Pedersen EA, Loft LH, Jacobsen SU, Søborg B, Bigaard J. Strategic health communication on social media: Insights from a Danish social media campaign to address HPV vaccination hesitancy. *Vaccine*. 2020; 38 (31): 4.909-15.
20. Prati G, Mazzoni D, Cicognani E, Albanesi C, Zani B. Evaluating the Persuasiveness of an HIV Mass Communication Campaign Using Gain-Framed Messages and Aimed at Creating a Superordinate Identity. *Health Commun*. 2016; 31 (9): 1.097-104.
21. Hou Z, Tong Y, Du F, Lu L, Zhao S, Yu K, et al. Assessing COVID-19 Vaccine Hesitancy, Confidence, and Public Engagement: A Global Social Listening Study. *J Med Internet Res*. 2021; 23 (6).
22. Hong Y, Xie F, An X, Lan X, Liu C, Yan L, et al. Evolution of Public Attitudes and Opinions Regarding COVID-19 Vaccination During the Vaccine Campaign in China: Year-Long Infodemiology Study of Weibo Posts. *J Med Internet Res*. 2023; 25.
23. Zhang Z, Feng G, Xu J, Zhang Y, Li J, Huang J, et al. The impact of public health events on covid-19 vaccine hesitancy on chinese social media: national infoveillance study. *JMIR Public Health Surveill*. 2021 Nov 1; 7 (11).
24. World Health Organization (WHO). World AMR Awareness Week 2023. 2023.
25. Levinthal DJ. Now Trending: Using Google Trends to Complement Traditional Epidemiological Methods Used for IBS Research. 2021; 66: 662-4.
26. Keitoku K, Nishimura Y, Hagiya H, Koyama T, Otsuka F. Impact of the World Antimicrobial Awareness Week on public interest between 2015 and 2020: A Google Trends analysis. *Int J Infect Dis*. 2021; 111: 12-20.
27. Godinho N, Bezbaruah S, Nayyar S, Gautam J, Sachdeva S, Behara I. Antimicrobial resistance communication activities in Southeast Asia. *BMJ*. 2017.
28. Thornber K, Pitchforth E. Communicating antimicrobial resistance: the need to go beyond human health. *JAC Antimicrob Resist*. 2021; 3 (3).
29. Huttner B, Saam M, Moja L, Mah K, Sprenger M, Harbarth S, et al. How to improve antibiotic awareness campaigns: findings of a WHO global survey. *BMJ Glob Health*. 2019; 4 (3): 1.239.

Il contenzioso medico legale e la sicurezza dei pazienti

Le ICA e l'AMR sono tra gli avversi che si verificano più comunemente in Italia durante il percorso assistenziale, rappresentando un importante problema di Sanità Pubblica. In questo contesto, risulta necessario un inquadramento giuridico preciso del fenomeno e delle responsabilità delle strutture e dei professionisti sanitari (1). Nel corso del tempo, infatti, sono aumentate le richieste di risarcimento per danni derivanti da ICA, con un conseguente impatto economico significativo.

Il presente Capitolo, dunque, illustra brevemente l'impatto economico delle richieste di risarcimento, pone il tema della garanzia di interventi a tutela della sicurezza del malato e riporta le principali sentenze sull'argomento, cercando di riassumere tutti i capisaldi della giurisprudenza in materia.

L'impatto economico delle richieste di risarcimento danni delle Infezioni Correlate all'Assistenza

La stima dei costi relativi alle richieste di risarcimento danni causati dalle ICA è un'attività complessa, tanto che gli ultimi dati raccolti e resi disponibili in uno studio risalgono al 2011 (2) e analizzavano l'andamento delle richieste di risarcimento danni nel periodo 2004-2011 in 84 strutture sanitarie italiane. Tale studio evidenzia come tali richieste siano in aumento (ogni 100 ICA, 1 esita in una richiesta di risarcimento danni) e il costo del contenzioso è pari a circa il 4% del costo totale dei sinistri, comportando in media una spesa annua che raggiunge gli 8 milioni di euro (in media circa 50.000€ per sinistro). Inoltre, circa il 56% delle richieste si riferisce a prestazioni erogate nell'area chirurgica, specialmente nei reparti di ortopedia e traumatologia.

Definizione delle caratteristiche delle Infezioni Correlate all'Assistenza ai fini delle richieste risarcitorie

Caratteristica prioritaria risulta che l'infezione debba essere cronologicamente riconducibile ad un ricovero anche se, da un punto di vista causale, assume maggiore rilevanza la tipologia del patogeno interessato, comprendendo con il termine "infezione ospedaliera" varie entità nosologiche. Il fatto che l'infezione si sia manifestata dopo la dimissione non esclude la sua origine ospedaliera come risulta dalla definizione di infezione riportata dallo stesso Istituto Superiore di Sanità:

- "si definiscono così infatti le infezioni sorte durante il ricovero in ospedale, o dopo le dimissioni del paziente, che al momento dell'ingresso non erano manifeste clinicamente né erano in incubazione..." (Tribunale di Siena, n. 1199/2017);

- "infezioni insorte nel corso di un ricovero ospedaliero, non manifeste clinicamente né in incubazione al momento dell'ingresso e che si rendono evidenti 48 ore o più dal ricovero e le infezioni successive alla dimissione, ma casualmente riferibili, per tempo di incubazione, agente eziologico e modalità di trasmissione, al ricovero medesimo" (Corte d'Appello di Catanzaro, n. 1446/2018);

"tutte le infezioni riconducibili a tutti i momenti assistenziali della pratica clinica, anche non strettamente ospedalieri, infezioni che per essere definite tali, devono essere insorte in un paziente ricoverato nell'ambito della rete di sorveglianza che al momento dell'ammissione al ricovero non presentava segni di una infezione o di una sua incubazione o l'agente eziologico e le modalità di trasmissione, nonché il periodo di incubazione, devono essere compatibili con l'intervallo di tempo intercorso tra l'esposizione all'agente responsabile e la comparsa della malattia" (Tribunale di Palermo, n. 5124/2017).

Responsabilità medica e prova liberatoria. Nesso di causalità e onere della prova: orientamento giurisprudenziale della Corte di Cassazione-Sezione Civile

Giurisprudenza consolidata della Corte di Cassazione è orientata nel senso di richiedere al paziente la sola dimostrazione di avere avuto un contatto con una determinata struttura sanitaria per un trattamento astrattamente idoneo a determinare un'infezione nosocomiale, o più in generale un'infezione correlata all'assistenza, ed i suoi postumi e la prova del danno in seguito alla permanenza in quella determinata struttura. Alla struttura sanitaria spetta, invece, dimostrare la diligenza del suo operato e dei propri operatori, la speciale difficoltà dell'intervento, l'imprevedibilità di un determinato evento e che questo si sia verificato per cause di forza maggiore, indipendenti dal suo comportamento ovvero la mancanza di nesso di causa tra evento ed operato dell'ospedale/struttura sanitaria. Si riportano, quindi, gli orientamenti espressi dalle sentenze in materia relativamente al nesso di causalità e all'onere della prova.

Nesso di causalità

- Cassazione civile, sez. VI, 2 settembre 2019, n. 21939: in tema di responsabilità contrattuale della struttura sanitaria, incombe sul paziente che agisce per il risarcimento del danno l'onere di provare - secondo il criterio del "più probabile che non" - l'esistenza del nesso causale tra l'azione o l'omissione dei sanitari e l'evento di danno (aggravamento della patologia esistente o insorgenza di una nuova malattia).

- Cassazione civile, sez. III, 8 aprile 2020, n. 7760: nel processo civile vige il principio del "più probabile che non": "In tema di responsabilità civile la verifica del nesso causale tra la condotta omissiva ed il fatto dannoso

consiste nell'accertamento della probabilità, positiva o negativa, che la condotta omessa, se si fosse tenuta, avrebbe evitato il rischio specifico di danno; accertamento da compiersi secondo un giudizio controfattuale. Il giudizio, che opera sostituendo l'omissione con il comportamento dovuto, deve compiersi secondo il criterio del "più probabile che non", conformandosi ad un standard di certezza probabilistica che, in materia civile, non può essere ancorato esclusivamente alla determinazione quantitativa-statistica delle frequenze di classi di eventi (c.d. probabilità quantitativa o pascaliana), che potrebbe anche mancare o essere inconferente, ma va verificato riconducendone il grado di fondatezza all'ambito degli elementi di conferma (e nel contempo di esclusione di altri possibili alternativi) disponibili in relazione al caso concreto (c.d. probabilità logica o baconiana)".

- Cassazione civile, sez. III, 3 marzo 2023 n. 6386: il criterio da adottare nelle valutazioni del nesso di causalità non è quello della "certezza del rapporto causa-effetto" ma il modello di ricostruzione del nesso causale fondato sul giudizio di probabilità logica, o del più probabile che non, da utilizzare al fine di verificare la sussistenza del nesso causale tra condotta ed evento danno. Alla stregua di tale criterio, occorre verificare, sulla base di un ragionamento ipotetico di natura controfattuale, la rilevanza eziologica dell'omissione, per cui occorre stabilire se il comportamento doveroso che la struttura avrebbe dovuto tenere sarebbe stato in grado di impedire o meno l'evento lesivo, secondo un criterio appunto probabilistico e tenuto conto di tutte le risultanze del caso concreto nella loro irripetibile singolarità - giudizio da ancorarsi non esclusivamente alla determinazione quantitativo-statistica delle frequenze di classe di eventi (cd. probabilità quantitativa), ma soprattutto all'ambito degli elementi di conferma disponibili nel caso concreto (cd. probabilità logica) (vedere Cassazione civile, sez. III, 27 luglio 2021, n. 21530).

Onere della prova

- Cassazione civile, sez. III, 10 dicembre 2012, n. 22379: "*allorché venga accertata la natura nosocomiale di una infezione per la presenza di un batterio nell'ambiente ospedaliero, la responsabilità è da imputarsi alla struttura ospedaliera*".

- Cassazione civile, sez. III, 24 settembre 2015, n. 18895.

- Cassazione civile, sez. III, 26 luglio 2017, n. 18392: in tema di responsabilità contrattuale della struttura sanitaria, incombe sul paziente che agisce per il risarcimento del danno l'onere di provare il nesso di causalità tra l'aggravamento della patologia (o l'insorgenza di una nuova malattia) e l'azione o l'omissione dei sanitari, mentre, ove il danneggiato abbia assolto a tale onere, spetta alla struttura dimostrare l'impossibilità della prestazione derivante da causa non imputabile, provando che l'inesatto adempimento è stato determinato da un impedimento imprevedibile ed inevitabile con l'ordinaria diligenza. In applicazione di tale principio, la Suprema Corte ha confermato la sentenza di merito, che aveva rigettato la domanda di risarcimento del danno proposta dalla vedova di un paziente deceduto, per arresto cardiaco, in seguito ad un intervento chirurgico di asportazione della prostata cui era seguita un'emorragia, sul rilievo che la mancata dimostrazione, da parte

dell'attrice, della riconducibilità eziologica dell'arresto cardiaco all'intervento chirurgico e all'emorragia insorta, escludeva in radice la configurabilità di un onere probatorio in capo alla struttura (conf. Cassazione civile, n. 29853/2018; Id., n. 9853/2018; Id., n. 27455/2018; Id., n. 27449/2018; Id. n. 27447/2018; Id., n. 27446/2018; Id., n. 26700/2018; Id., n. 20812/2018; Id., n. 22278/2018; Id., n. 20905/2018; Id., n. 19204/2018; Id., n. 19199/2018; Id., n. 18549/2018; Id., n. 18540/2018; Id., n. 5641/2018; Id., n. 3704/2018; Id., n. 3698/2018; Id., n. 29315/2017; Id., n. 26824/2017).

- Cassazione civile, sez. III, 11 novembre 2019, n. 28991: sentenza del cosiddetto "decalogo di San Martino 2019", sulla base della quale: *"in tema di inadempimento di obbligazioni di diligenza professionale sanitaria, il danno-evento consta della lesione non dell'interesse Strumentale alla cui soddisfazione è preposta l'obbligazione (perseguimento delle "leges artis" nella cura dell'interesse del creditore) ma del diritto alla salute (interesse primario presupposto a quello contrattualmente regolato); sicché, ove sia dedotta la responsabilità contrattuale del sanitario per l'inadempimento della prestazione di diligenza professionale e la lesione del diritto alla salute, è onere del danneggiato provare, anche a mezzo di presunzioni, il nesso di causalità fra l'aggravamento della situazione patologica (o l'insorgenza di nuove patologie) e la condotta del sanitario, mentre è onere della parte debitrice provare, ove il creditore abbia assolto il proprio onere probatorio, la causa imprevedibile ed inevitabile dell'impossibilità dell'esatta esecuzione della prestazione"* (conf., Cassazione civile, sez. III, 23 ottobre 2018, n. 26700; Cassazione civile, sez. III, 15 febbraio 2018, n. 3704; Cassazione civile, sez. III, 7 dicembre 2017, n. 29315; Cassazione civile, sez. III, 26 luglio 2017, n. 18392).

- Cassazione civile, sez. III, 11 novembre 2019, n. 28992: ove sia dedotta la responsabilità contrattuale del sanitario per l'inadempimento della prestazione di diligenza professionale e la lesione del diritto alla salute, è onere del danneggiato provare, anche a mezzo di presunzioni, il nesso di causalità fra l'aggravamento della situazione patologica, o l'insorgenza di nuove patologie, e la condotta del sanitario, mentre è onere della parte debitrice provare, ove il creditore abbia assolto il proprio onere probatorio, che una causa imprevedibile ed inevitabile ha reso impossibile l'esatta esecuzione della prestazione.

- Cassazione civile, sez. III, 15 giugno 2020, n. 11599: sul nesso di causalità materiale in materia di infezioni, decisione conforme al principio di diritto della sentenza della Corte di Cassazione n. 28991/2019: a fronte della prova del nesso di causalità fornita correttamente dalla paziente, la semplice produzione, da parte della struttura sanitaria, dei protocolli ospedalieri per le medicazioni in fase post-operatoria è ritenuta, quindi, insufficiente.

- Cassazione civile, sez. III, ordinanza 25 agosto 2020, n. 17696: in tema di responsabilità della struttura ospedaliera, in relazione al decesso di una paziente avente come causa finale uno shock settico, tuttavia, l'evento non avrebbe avuto inizio se non ci fosse stata un'infezione da stafilococco aureo inclusa espressamente dalla stessa CTU "tra le concause della morte" della paziente: in mancanza dell'infezione originaria, la sopravvivenza della paziente agli esiti della caduta accidentale sarebbe stata "più probabile che non" (*"l'insorgenza di un'infezione del genere non può considerarsi un fatto né eccezionale né difficilmente prevedibile. E l'onere della prova di avere approntato in concreto tutto quanto necessario per la perfetta igiene*

della sala operatoria è, ovviamente, a carico della struttura"). Pertanto, la Cassazione rileva che, a seguito del ricovero della paziente, gravavano sulla struttura sanitaria una serie di obbligazioni di natura contrattuale e tra queste, anche l'obbligazione di garantire l'assoluta sterilità non soltanto dell'attrezzatura chirurgica ma anche dell'intero ambiente operatorio nel quale l'intervento ha luogo. La responsabilità della struttura sanitaria per il fatto degli ausiliari di cui si avvale si estende dunque alla condotta di tutti gli operatori chiamati a dare il proprio contributo all'operatività della struttura stessa. Se non risulta prospettata la possibilità che l'infezione possa avere un'origine diversa da quella nosocomiale, secondo la Cassazione, infatti, deve darsi per accertata, anche se in via presuntiva, la dimostrazione da parte dei danneggiati che il contagio sia avvenuto in ospedale. Ciò che rileva, a tal proposito, è che l'AO dimostri la regolarità dell'operato dei suoi ausiliari, anche in relazione alle operazioni di sterilizzazione dell'ambiente operatorio. Alla luce della giurisprudenza suindicata, infatti, una volta dimostrata, da parte del danneggiato, la sussistenza del nesso di causalità tra l'insorgere (in questo caso) della malattia ed il ricovero, era onere della struttura sanitaria provare l'inesistenza di quel nesso (ad esempio, dimostrando l'assoluta correttezza dell'attività di sterilizzazione) ovvero l'esistenza di un fattore esterno che rendeva impossibile quell'adempimento ai sensi dell'art. 1218 del Codice civile.

- Cassazione civile, sez. III, 23 febbraio 2021, n. 4864: in applicazione dei principi sul riparto dell'onere probatorio in materia di responsabilità sanitaria elaborati dalla Suprema Corte, secondo cui spetta al paziente provare il nesso di causalità fra l'aggravamento della situazione patologica (o l'insorgenza di nuove patologie) e la condotta del sanitario, mentre alla struttura sanitaria compete la prova di aver adempiuto esattamente la prestazione o la prova della causa imprevedibile ed inevitabile dell'impossibilità dell'esatta esecuzione, con riferimento specifico alle infezioni nosocomiali, spetterà alla struttura provare di: 1. aver adottato tutte le cautele prescritte dalle vigenti normative e dalla *leges artis*, al fine di prevenire l'insorgenza di patologie infettive; 2. dimostrare di aver applicato i protocolli di prevenzione delle infezioni nel caso specifico.

- Cassazione civile, sez. III, 22 febbraio 2023, n. 5490: ordinanza che riguarda un caso di responsabilità - esplicitamente riconosciuta come contrattuale - per il decesso di una paziente diabetica verificatosi a causa di una infezione da *Staphylococcus aureus* (verosimilmente MRSA), contratta in occasione di un non meglio precisato intervento chirurgico. La Cassazione analizza la natura della responsabilità della casa di cura e afferma testualmente che "*ha natura contrattuale e può derivare [...] tanto dall'inadempimento della prestazione medico-professionale svolta direttamente dal sanitario (quale suo ausiliario necessario, pur in assenza di un rapporto di lavoro subordinato), quanto dall'inadempimento delle specifiche prestazioni proprie della casa di cura*", tra le quali riveste particolare importanza il tema della "sicurezza delle cure", che postula il "*riconoscimento del valore fondamentale e indefettibile della rigorosa adozione, da parte dei responsabili della struttura sanitaria, di ogni possibile iniziativa volta a salvaguardare l'incolumità dei pazienti ospitati presso i locali della struttura [...]*". Ne segue che è onere del danneggiato provare, anche a mezzo di presunzioni, il nesso causale fra la condotta sanitaria e il danno evento (aggravamento della situazione patologica o insorgenza di nuove patologie). Quando il danneggiato ha provato il nesso di causa, diventa onere del

danneggiante provare che l'inesatto adempimento della prestazione fosse dovuto ad una causa imprevedibile e inevitabile.

- Cassazione civile, sez. III, 27 febbraio 2023, n. 5808: ordinanza che concerne un caso di responsabilità - pacificamente contrattuale - per una infezione conseguita ad intervento chirurgico in zona coxo-femorale. Il paziente deve provare il nesso causale tra la degenza ospedaliera e il contagio infettivo, cioè deve dimostrare che trattasi effettivamente di infezione contratta in ambito nosocomiale (*id est*. ICA); la struttura sanitaria deve provare di aver fatto tutto il possibile per prevenire il contagio, quindi deve fornire la prova liberatoria che l'evenienza infettiva fosse imprevedibile o inevitabile, e come tale non imputabile.

- Cassazione civile, sez. III, 3 marzo 2023, n. 6386: in caso di infezioni nosocomiali "*ai fini dell'affermazione della responsabilità della struttura sanitaria, rilevano, tra l'altro, il criterio temporale - e cioè il numero di giorni trascorsi dopo le dimissioni dall'ospedale - il criterio topografico - i.e. l'insorgenza dell'infezione nel sito chirurgico interessato dall'intervento in assenza di patologie preesistenti e di cause sopravvenute eziologicamente rilevanti, da valutarsi secondo il criterio del cd. "probabilità prevalente" - e il criterio clinico - volta che, in ragione della specificità dell'infezione, sarà possibile verificare quali, tra le necessarie misure di prevenzione era necessario adottare*". La sentenza specifica gli oneri probatori gravanti sulla struttura e sui soggetti apicali, e fornisce indicazioni al medico legale per la sua indagine. In particolare, la sentenza che attiene a un'ipotesi di responsabilità - stavolta dichiaratamente qualificata come extracontrattuale - per la morte di una anziana paziente determinata da infezione da *Staphylococcus aureus* MRSA, sopravvenuta all'esito di una caduta in ospedale. La Cassazione muove dal presupposto - invero contrario a quello della pressoché coeva, sopra citata, Cass. n. 5490/2023 - della natura extracontrattuale dell'azione di responsabilità proposta iure proprio dai parenti del paziente deceduto, perché il contratto (di ospedalità), a mente dell'art. 1372 c.c., non esplicherebbe efficacia se non tra le sue parti, e non potrebbe avere, fuori dalle prestazioni sanitarie afferenti alla procreazione, effetti protettivi in favore di terzi. Sennonché, pur mutando il titolo di responsabilità, i principi applicabili non cambiano. Se è vero, infatti, che in ambito extracontrattuale il danneggiato deve provare tutti gli elementi costitutivi della responsabilità professionale medica (fatto colposo, danno e nesso causale tra loro), in concreto la Cassazione perviene alla conferma dell'orientamento avallato in materia di responsabilità contrattuale: il nesso causale deve provarlo il paziente e l'impossibilità incolpevole di adempiere deve provarla la struttura sanitaria.

- Cassazione civile, sez. III, 13 giugno 2023, n.16900: con tale ordinanza la Cassazione ha delineato gli oneri probatori gravanti sulla struttura sanitaria, al fine di vincere la presunzione di contrazione d'infezioni nosocomiali in ambito ospedaliero. La struttura sanitaria non può però limitarsi a provare di aver predisposto protocolli per la prevenzione delle ICA ma deve dimostrare di averli "*specificatamente applicati nel caso concreto*".

***Responsabilità medica e prova liberatoria.
Nesso di causalità: orientamento giurisprudenziale della Corte di
Cassazione-Sezione Penale***

- Cassazione penale, sez. IV, 17 luglio 2017, n. 33770: le infezioni nosocomiali non sono sempre idonee ad interrompere il nesso con la prima causa, in quanto considerate eventi prevedibili ed evitabili, perché tipiche conseguenze della permanenza all'interno della struttura. Valutazione dei casi specifici.
- Cassazione penale, sez. IV, 3 maggio 2016, n. 25689: è configurabile l'interruzione del nesso causale tra condotta ed evento quando la causa sopravvenuta innesca un rischio nuovo e incommensurabile, del tutto incongruo rispetto al rischio originario attivato dalla prima condotta. Nella fattispecie la Suprema Corte ha ritenuto immune da censure la decisione che aveva affermato la sussistenza del nesso causale tra l'errore chirurgico originario, che aveva ridotto la paziente in coma profondo, ed il decesso della medesima per setticemia contratta durante il lungo ricovero presso l'unità di terapia intensiva, rilevando come l'"infezione nosocomiale" sia uno dei rischi tipici e prevedibili da tener in conto nei casi di non breve permanenza nei reparti di terapia intensiva, ove lo sviluppo dei processi infettivi è tutt'altro che infrequente in ragione delle condizioni di grave defedazione fisica dei pazienti.
- Precedenti giurisprudenziali conformi: Cassazione penale, n. 43168/2013; Cassazione penale, n. 17804/2015; Cassazione penale, n. 33329/2015; Cassazione penale, n. 15493/2016.

Esempi di sentenze di merito

Di seguito si riportano alcune sentenze di merito commentate.

- Tribunale di Agrigento, 2 marzo 2016, n. 370: in un caso di infezione nosocomiale contratta in occasione di interventi chirurgici per il trattamento di una frattura al piede. In particolare, il Giudice ha rilevato la corretta somministrazione della terapia antibiotica e della profilassi pre e post operatoria, ma ha ritenuto che mancasse la prova sia della preesistenza dell'infezione sia dell'efficace asepsi della strumentazione chirurgica e degli ambienti ospedalieri; e ciò nonostante nella struttura ospedaliera fosse presente uno specifico organismo di gestione e controllo delle infezioni ospedaliere ed una convenzione con l'Istituto di Igiene della facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Palermo, per la consulenza ed il controllo delle infezioni ospedaliere ed il monitoraggio ambientale delle aree a rischio infettivo.
- Tribunale di Milano, sez. I, 5 febbraio 2020, n. 1007: in mancanza di prova in ordine alla effettiva sterilità dei locali in cui fu eseguito l'intervento e della strumentazione utilizzata, così come in ordine ai protocolli adottati per la prevenzione di infezioni ospedaliere ed alle verifiche e precauzioni adottate a tal fine, sia la struttura sia i medici vanno considerati responsabili per l'infezione nosocomiale contratta dal paziente. Le indagini tecniche svolte nel procedimento hanno confermato che la presenza di *Escherichia coli* fosse "assai probabilmente" riconducibile ad inquinamento perioperatorio, in quanto "Nessuna prova è stata offerta in ordine alla effettiva sterilità dei locali in cui fu eseguito l'intervento e della strumentazione utilizzata... i convenuti non hanno fornito

indicazione alcuna in ordine ai protocolli adottati per la prevenzione di infezioni ospedaliere, né i medici convenuti - entrambi operatori nell'intervento de quo e dunque tenuti ad operare con la dovuta prudenza e diligenza - hanno dato atto delle verifiche e precauzioni adottate a tal fine".

- Tribunale di Milano, sez. XI, 9 aprile 2019, n. 2728, in relazione ad un'infezione occorsa all'esito di un intervento chirurgico agli arti inferiori per un problema settico che ha comportato la necessità di ulteriori interventi. Il Tribunale - a fronte di una CTU che ha affermato la sicura natura nosocomiale dell'infezione, pur nell'incertezza in ordine alla sua specifica causa - ha ritenuto che le prove fornite dalla struttura sanitaria non fossero idonee ad escludere la colpa della stessa nella determinazione dei danni. Invero, nonostante la convenuta abbia genericamente dimostrato di aver adottato LG e protocolli diretti ad evitare le infezioni nosocomiali, è mancata la prova che, nel caso specifico, tali protocolli siano stati scrupolosamente osservati, in quanto dalla cartella clinica e dalla *checklist* preoperatoria non è emerso il rispetto di tutte le attività di prevenzione.

- Tribunale di Roma, sez. XIII, 27 settembre 2018, R.G. n. 34214-2012: le infezioni ospedaliere non sono colpa di chi ha curato il paziente ma della struttura dove è stato curato: il tribunale ha condannato una AO a risarcire un paziente per aver contratto durante un ricovero e come conseguenza di questo un'infezione che lo aveva costretto a sottoporsi a ulteriori interventi chirurgici. Il nosocomio è quindi responsabile se non può dimostrare di aver fatto tutto il necessario per evitarle e l'azienda va condannata a risarcire il paziente, LG e protocolli sono inutili se non si vigila "quotidianamente, nei modi possibili e fattibili, sull'applicazione di esse sul campo, cosa che avviene di rado". Nel caso in esame il paziente non si lamentava dell'intervento, ma dell'infezione ospedaliera per la quale chiedeva un risarcimento e l'ospedale si costituiva contestando la domanda ed evidenziano che al paziente erano state somministrate le migliori terapie per debellare l'infezione insorta, mentre non c'era nessuna correlazione con l'infezione insorta e diagnosticata dell'operazione. Una prima perizia rilevava il nesso causale tra l'intervento e l'infezione della ferita da considerarsi a tutti gli effetti ospedaliera, tuttavia, reputava che l'infezione non fosse attribuibile a *malpractice* medica quanto a carenze strutturali e organizzative dell'ospedale. Il giudice disponeva una nuova consulenza secondo la quale: - non c'erano dubbi che il batterio fosse di origine ospedaliera; - il contagio presupponeva una qualche carenza, una deficienza di attenzione e di messa in opera in ordine alle procedure di sanificazione e di asetticità che devono costantemente garantire la sicurezza del paziente contro i contagi da infezioni nella struttura ospedaliera. Una volta accertato quindi che il paziente abbia contratto l'infezione, si legge nella sentenza, "*in virtù dei principi che regolano l'onere della prova, in materia contrattuale non vi può essere alcun dubbio che incombe alla struttura ospedaliera provare di avere adottato tutte le misure utili e necessarie per una corretta sanificazione ambientale, al fine di evitare la contaminazione. In altre parole, l'AO doveva fornire la prova che l'evento dannoso (contagio) non rientra tra le complicanze prevedibili ed evitabili. Qual è il modo di adempiere a tale prova negativa? Quello di fornire la prova positiva di aver fatto tutto quanto la scienza del settore ha finora escogitato per evitare o quanto meno ridurre al massimo il rischio di contaminazione e di diffusione del contagio*". (Conf. ad es., Tribunale di Roma, sez. XIII, n. 22130/2017; Tribunale di Roma, sez. XIII, n. 14729/2017).

- Tribunale di Roma, sez. XIII, n. n. 37466/2012: in cui la struttura sanitaria non ha fornito prove dell'adozione nel caso specifico degli strumenti di prevenzione atti a prevenire potenziali infezioni in tutta la fase di permanenza presso la struttura ospedaliera, fornendo peraltro solo indicazioni e schede del tutto generiche, non in grado di dimostrare una specifica e puntuale opera di sanificazione volta alla riduzione del rischio ed in linea con lo stato di conoscenze nel settore
- Corte Appello di Venezia, sez. IV, 12 giugno 2017, n. 1233: *"In linea di fatto, non è contestato che l'appellante si sia sottoposto ad operazione di artroprotesi al ginocchio sinistro in conseguenza delle lesioni all'articolazione subite in occasione dell'incidente stradale. Sussiste nesso causale tra il fatto illecito e l'ulteriore evento lesivo, rappresentato dalla sepsi, sviluppatasi a causa dell'impianto protesico e perciò di origine nosocomiale, che non può considerarsi evenienza eccezionale ed atipica, tale da integrare causa sopravvenuta autonoma ed imprevedibile, atta ad escludere il nesso causale, ai sensi e per gli effetti dell'art. 41, comma 2, c.p. Non rilevarebbe in senso opposto, ove anche dimostrata, l'eventuale imperizia o negligenza da parte dei sanitari, che abbia causato o favorito l'insorgenza della sepsi poiché la colpa del sanitario, ancorché grave, non può ritenersi causa autonoma ed indipendente rispetto al comportamento dell'autore dell'illecito"*.
- Tribunale di Taranto, n. 2241/2019: nel caso di specie, il Tribunale ha evidenziato come il Giudicante ha evidenziato che nella fattispecie l'ASL non avesse dimostrato l'"osservanza dei protocolli universalmente riconosciuti come efficaci per la prevenzione delle infezioni in ambiente ospedaliero, dalla quale soltanto può discendere la non riconducibilità della complicanza infettiva a condotte positivamente riferibili alla struttura sanitaria".
- Tribunale di Bologna, 13 ottobre 2017, n. 2231: concernente un caso di artroprotesi del ginocchio con conseguente infezione, che ha comportato la rimozione della protesi ed il reimpianto della stessa in due differenti interventi chirurgici. Il Tribunale, facendo proprie le considerazioni dei consulenti tecnici, ha rilevato la difficoltà dell'accertamento del nesso causale in relazione ai fenomeni infettivi (che possono essere determinati da innumerevoli momenti produttivi), ma contemporaneamente ha individuato una serie di indici tali da far ritenere, nel caso di specie, altamente probabile la relazione causale e l'effettiva contaminazione del sito chirurgico. È emersa, nella fattispecie, una condotta negligente della struttura che ha permesso di affermare che le pratiche di medicazione della ferita chirurgica non siano avvenute in condizioni di totale asetticità e, dunque, pur essendo astrattamente vero che non è possibile elidere completamente il rischio di infezioni anche nel più rigoroso rispetto delle regole di asepsi, le condizioni in cui è avvenuto l'intervento hanno reso altamente probabile l'imputabilità del contagio alla condotta dei sanitari.
- Tribunale di Bari, 10 marzo 2009, n. 827: ha ritenuto responsabile la struttura ospedaliera per il danno biologico riportato da una paziente che, sottoposta ad un intervento di cataratta all'occhio destro, ha contratto un'endoftealmite da *Pseudomonas aeruginosa* con conseguente enucleazione bulbare e sostituzione protesica. Il riconoscimento della responsabilità della struttura si è fondato sulla mancata dimostrazione della preesistenza dell'infezione nella paziente, sull'accertata natura nosocomiale dell'infezione nonché sulla *"mancata dimostrazione della, non già effettiva, bensì efficace sterilizzazione delle attrezzature"*.

- [Tribunale di Genova, 29 maggio 2017, n. 1456](#): in cui si afferma che il rischio di contrarre infezioni ospedaliere non possa essere posto a carico del paziente, configurando così una sorta di roulette rossa a danno di chi si reca presso tali strutture proprio per farsi curare.
- [Tribunale di Genova, n. 9924/2014](#): in cui la struttura sanitaria è stata condannata anche in virtù di deficit e carenze sugli specifici documenti in tema di sterilizzazione e disinfezione degli ambienti, mancando inoltre le LG della Direzione Sanitaria e del Comitato infezioni ospedaliere circa l'infezione *de qua*.
- [Tribunale di Latina, sez. II, 28 settembre 2020, n. 1757](#): in forza del contratto atipico di ospedalità e di assistenza sanitaria la struttura sia tenuta a tenere i corretti comportamenti di prevenzione del rischio infettivo, adatti a ciascun caso concreto.
- [Corte appello, Genova, sez. II, 24 novembre 2021, n. 1194](#): l'ente ospedaliero è tenuto, una volta che il paziente è stato ricoverato, ad adottare un modello organizzativo e di prevenzione finalizzato ad evitare, o perlomeno ridurre, il rischio di insorgenza di infezioni di tipo nosocomiale, per tutta la durata del ricovero e ad apprestare cure e trattamenti terapeutici adeguati al contagio; all'ente, quindi, spetta dimostrare di aver adottato e rispettato tutte le procedure per una adeguata asepsi (misure di prevenzione e di profilassi), così da far escludere la sussistenza di alcun profilo di colpa e ricondurre l'infezione all'interno di quella percentuale di casi non evitabili e rientranti nel cosiddetto rischio consentito.
- [Corte appello, Napoli, sez. VII, 28 gennaio 2020, n. 350](#): incombe sul paziente che agisce per il risarcimento del danno l'onere di provare il nesso di causalità tra l'insorgenza di una nuova malattia e l'azione o l'omissione dei sanitari, mentre, ove il danneggiato abbia assolto a tale onere, spetta alla struttura dimostrare l'impossibilità della prestazione derivante da causa non imputabile, provando che l'inesatto adempimento è stato determinato da un impedimento imprevedibile ed inevitabile con l'ordinaria diligenza (fattispecie in tema di responsabilità della struttura sanitaria per infezione nosocomiale contratta durante intervento chirurgico).

La sicurezza del malato

Il ruolo e la responsabilità dell'infermiere quale componente dell'*équipe* multiprofessionale nella somministrazione e gestione della terapia antibiotica ha importanti risvolti sul tema della sicurezza dei malati con riferimento specifico alla posizione di garanzia e al principio di affidamento. Funzione, quest'ultima, che consiste nel "*rendere responsabile il singolo professionista del corretto adempimento dei compiti che gli sono affidati e di fatto sgravarlo dall'obbligo di sorvegliare il comportamento altrui al superiore fine dell'interesse della vita e della salute del paziente*" (3) allo scopo di rendere sempre più salda la stretta intimità di rapporti tra professione medica e professione infermieristica nell'agire quotidiano a tutela della sicurezza e salute della persona affidata alle nostre cure. Con specifico riferimento alla somministrazione di terapia antibiotica e correlato rischio di reazione allergica da parte del malato è responsabilità dell'infermiere rilevare e segnalare possibili situazioni di evidenti prescrizioni inappropriate per macroscopici errori relativi al dosaggio o alla prescrizione di molecole cui il paziente è allergico così da adempiere alla responsabilità professionale e

deontologica di controllo e verifica nel governo collaborativo e non meccanicistico con le prescrizioni operate dal medico. Si riporta, di seguito, un'importante sentenza relativa alla responsabilità infermieristica e la relativa posizione di garanzia.

- Cassazione penale, sez. IV, 16 gennaio 2015, n. 2192: il principio di affidamento e la posizione di garanzia sono responsabilità di ogni esercente la professione sanitaria e l'*équipe* infermieristica dal coordinatore agli infermieri coinvolti nell'assistenza, devono adoperarsi affinché siano impediti eventi offensivi al malato. Con la posizione di garanzia si crea uno speciale vincolo tra il soggetto debole e il "garante", tra chi, in questo caso l'infermiere, deve preservare da danni il paziente indicato come soggetto debole. Il processo di somministrazione dei farmaci deve essere portato avanti dall'infermiere in modo "non meccanicistico (ossia misurato sul piano di un elementare adempimento di compiti meramente esecutivi).

Quindi collaborazione nei confronti del medico in modo critico laddove si possano supporre errori a danno di pazienti. Questo, precisa la Suprema Corte, non viene attuato "al fine di sindacare l'operato del medico (segnatamente sotto il profilo dell'efficacia terapeutica dei farmaci prescritti), bensì allo scopo di richiamarne l'attenzione sugli errori percepiti (o comunque percepibili), ovvero al fine di dividerne gli eventuali dubbi circa la congruità o la pertinenza della terapia stabilita rispetto all'ipotesi soggetta a esame". In caso di dubbi compete all'infermiere la segnalazione al medico.

Conclusioni

Le richieste di risarcimento per danni derivanti da ICA e AMR in Italia sono in aumento, con costi economici rilevanti. L'attenzione degli Organi di giustizia in materia di infezioni correlate all'assistenza è infatti cresciuta notevolmente negli ultimi anni, come testimoniano le numerose sentenze analizzate. In questo contesto, l'implementazione di tutte le misure di prevenzione e controllo delle infezioni risulterebbe prioritario in ogni struttura sanitaria, al fine di evitare decessi prevenibili e ridurre i costi legati al contenzioso medico-legale. Di particolare rilievo risultano essere due sentenze della Suprema Corte nell'anno 2023 (la n. 5808 e la n. 6386) che precisano in maniera dettagliata gli obblighi a carico delle strutture sanitarie in materia di prevenzione delle infezioni e individuano le figure professionali apicali sui quali gravano. Se infatti spetta al paziente provare il nesso di causalità fra l'aggravamento della situazione patologica e la condotta del sanitario, struttura sanitaria deve dimostrare di aver adottato tutte le cautele prescritte dalle vigenti normative e dalle *leges artis*, al fine di prevenire l'insorgenza di patologie infettive e di aver applicato i protocolli di prevenzione delle infezioni nel caso specifico. In questo contesto, risulta particolarmente rilevante il dettagliato elenco degli oneri probatori da assolvere per attestare che le misure di prevenzione siano state rispettate: 1. Indicazione dei protocolli relativi alla disinfezione, disinfestazione e sterilizzazione di ambienti e materiali; 2. Indicazione delle modalità di raccolta, lavaggio e disinfezione della biancheria; 3. Indicazione delle forme di smaltimento dei rifiuti solidi e dei liquami; 4. Caratteristiche della mensa e degli strumenti di distribuzione di cibi e bevande; 5. Modalità di preparazione, conservazione e uso dei disinfettanti; 6. Qualità dell'aria e degli impianti di condizionamento. 7. Attivazione di un sistema di sorveglianza e di notifica; 8. Indicazione dei criteri di controllo e di limitazione dell'accesso ai visitatori; 9. Procedure di controllo degli infortuni e delle malattie del personale e le profilassi vaccinali; 10. Indicazione del rapporto numerico tra personale e degenti; 11. Sorveglianza basata sui dati microbiologici di laboratorio; 12. Redazione di un report da parte delle direzioni dei reparti a comunicare alle direzioni sanitarie al fine di monitorare i germi patogeni sentinella; 13. Indicazione dell'orario della effettiva esecuzione delle attività di prevenzione del rischio.

Inoltre, la sentenza definisce e specifica ruoli e responsabilità del dirigente apicale, del dirigente sanitario e del dirigente di struttura, rappresentando un'importante svolta normativa.

Messaggi chiave

1. La Giurisprudenza consolidata della Corte di Cassazione è orientata nel senso di richiedere al paziente la sola dimostrazione di avere avuto un contatto con una determinata struttura sanitaria per un trattamento astrattamente idoneo a determinare un'infezione nosocomiale e la prova del danno in seguito alla permanenza in quella determinata struttura.

2. Alla struttura sanitaria spetta dimostrare la diligenza del suo operato e dei propri operatori, la speciale difficoltà dell'intervento, l'imprevedibilità di un determinato evento e che questo si sia verificato per cause di

forza maggiore, indipendenti dal suo comportamento ovvero la mancanza di nesso di causa tra evento ed operato dell'ospedale/struttura sanitaria.

Riferimenti bibliografici

1. Siracusa M, Scuri S, Grappasonni I, Petrelli F. Healthcare acquired infections: Malpractice and litigation issues. *Ann Ig.* 2019; 31 (5): 496-506.
2. Patrini E. *Le infezioni ospedaliere analisi dei sinistri nella Sanità Pubblica.* 2011.
3. Fiandaca G, Musco E, *Diritto penale, parte generale, III edizione,* 1995, Zanichelli.

Finito di stampare nel mese di novembre 2023

