Igiene e Sanità Pubblica 2019; 75: 429-450

Antimicrobico resistenza: è crisi globale, "un lento tsunami"

Claudio Capozzi[1], Massimo Maurici[2], Augusto Panà[3]

[1]*Ricercatore Confermato di Igiene, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*, [2]*Ricercatore Confermato di Igiene, Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*, [3]*Istituto Superiore di Studi Sanitari Giuseppe Cannarella, Roma*

Parole chiave: Antimicrobico resistenza, Antibiotico resistenza, Infezioni correlate all'assistenza, Review.

Riassunto: La resistenza agli antimicrobici[1] (*antimicrobial resistance*, AMR) è il fenomeno per cui un microrganismo (batteri, funghi, virus, e parassiti) risulta resistente ad un antimicrobico, precedentemente efficace per il trattamento delle infezioni da esso generate. Anche se l'emergere dell'AMR è un fenomeno naturale, la carente implementazione di misure igieniche di prevenzione e controllo delle infezioni e l'uso eccessivo e non appropriato di antimicrobici sono tra le cause collegate ad una accelerata comparsa e diffusione di microrganismi resistenti alla loro azione, con una conseguente perdita di efficacia dei trattamenti e rischi gravi per la salute pubblica.

Organismi resistenti agli antimicrobici si trovano in persone, cibo, animali, piante e ambiente e possono diffondersi tra diversi ecosistemi in modo globale non rispettando i confini geografici. La resistenza agli antimicrobici è quindi un problema di salute pubblica globale che richiede una soluzione globale. Senza controllo ed azioni adeguate, l'AMR comporterà costi umani ed economici enormi. Attualmente, secondo i più recenti dati disponibili, si stima che l'AMR sia responsabile di circa 700 mila decessi in tutto il mondo all'anno (inclusi 230 mila decessi per tubercolosi multiresistente) e dei 33 mila decessi che si registrano in Europa circa 11 mila riguardano il nostro Paese, soprattutto per infezioni contratte in ospedale. Nei prossimi 35 anni, in assenza di provvedimenti, si ipotizza che a livello mondiale le persone morte prematuramente saranno circa 300 milioni (10 milioni di decessi l'anno fino al 2050) con una perdita di 100 mila miliardi di dollari di produzione economica; nei Paesi ad alto reddito si stima che tra il 2015 e il 2050 circa 2,4 milioni di persone potrebbero morire in assenza di misure di contrasto sostenute nel tempo.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato che l'AMR rappresenta una delle prime dieci minacce alla salute pubblica a livello mondiale, in quanto compromette la nostra capacità di curare anche infezioni minori, mette a serio rischio le procedure chirurgiche e altri interventi medici avanzati come chemioterapie e trapianti e più in generale pone a repentaglio gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (*Sustainable Development Goals*, SDGs) correlati alla salute umana ed indirettamente anche i progressi degli SDGs volti a ridurre la povertà e la disuguaglianza.

Abbiamo tutti un ruolo da svolgere nella lotta all'AMR, è fondamentale uno sforzo coordinato nell'af-

[1] *Per coerenza con l'espressione adoperata a livello internazionale, e in Italia nel Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020, in questo articolo si userà prevalentemente il termine generico antimicrobico resistenza per riferirsi al fenomeno della resistenza agli antibiotici. Il termine antimicrobico-resistenza (AMR) riguarda in generale la resistenza ai farmaci utilizzati per la terapia di diversi tipi di microrganismi. Col termine antibiotico-resistenza (ABR) si intende la capacità di un batterio di non risentire dell'azione di un farmaco antibiotico. Glossario "Per un uso consapevole degli antibiotici", novembre 2019 www.salute.gov.it*

frontare questa minaccia alla nostra salute, alle nostre economie: le vite in tutto il mondo dipendono da tale impegno.

Antimicrobial resistance: it is a global crisis, "a slow tsunami"

Key words: Antimicrobial resistance, Antibiotic resistance, Healthcare-associated infections, Review.
Summary: Antimicrobial resistance (AMR) is the phenomenon whereby a microorganism (bacteria, fungi, viruses, and parasites) is resistant to an antimicrobial, previously effective for the treatment of infections generated by it. Although the emergence of AMR is a natural phenomenon, the lack of implementation of infection prevention and control hygiene measures and the excessive and inappropriate use of antimicrobials are among the causes linked to an accelerated appearance and spread of microorganisms resistant to their action, with a consequent loss of efficacy of the treatments and serious risks for public health. Antimicrobial resistant organisms are found in people, food, animals, plants and the environment and can spread among different ecosystems in a global way without respecting geographical borders. Antimicrobial resistance is therefore a global public health problem that requires a global solution. Without proper control and action, AMR will result in enormous human and economic costs. Currently, according to the most recent data available, it is estimated that the AMR is responsible for around 700 thousand deaths worldwide per year (including 230 thousand deaths from multidrug-resistant tuberculosis) and of the 33 thousand deaths that occur in Europe about 11 thousand concern our country, especially for infections contracted in hospital. In the next 35 years, in the absence of measures, it is assumed that worldwide there will be about 300 million people who died prematurely (10 million deaths per year until 2050) with a loss of 100 thousand billion dollars of economic production; in high-income countries it is estimated that between 2015 and 2050 about 2.4 million people could die in the absence of sustained contrast measures over time. The World Health Organization has stated that AMR represents one of the top ten threats to public health worldwide, as it compromises our ability to treat even minor infections, seriously jeopardizes surgical procedures and other advanced medical interventions such as chemotherapy and transplants and more generally endangers the Sustainable Development Goals (SDGs) related to human health and indirectly also the progress of the SDGs aimed at reducing poverty and inequality. We all have a role to play in the fight against AMR, a coordinated effort to address this threat to our health, to our economies is essential: lives around the world depend on this commitment.

Premessa

A sei anni di distanza dalla *review* pubblicata su questa stessa rivista scientifica sulle Infezioni correlate all'assistenza (ICA) e l'antibiotico-resistenza, tema visto come una sfida globale del XXI secolo [2], si fa il punto sulla situazione attuale e sulle politiche sanitarie internazionali e nazionali per fronteggiare *l'antimicrobial resistance* (AMR)[3] che viene ormai riconosciuta come un'emergenza planetaria che necessita di un cambiamento culturale al quale tutti sono chiamati, medici e pazienti per primi.

[2] *Capozzi C et al. Le infezioni correlate all'assistenza e l'antibioticoresistenza: una sfida globale del XXI secolo. Ig. Sanità Pubbl. 2013; 69: 657-691.*

[3] *WHO. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/*

Quanto a tempestività, forse non siamo più in linea con la sentenza di antica saggezza "Principiis obsta; sero medicina paratur, cum mala per longas convaluere moras"[4], che afferma l'opportunità di rimedi tempestivi per stroncare sul nascere i mali, ma sicuramente, dopo aver accumulato una così cospicua messe di evidenze scientifiche, abbiamo l'obbligo di affrontare con risolutezza la minaccia dell'AMR, reale e in costante aumento, che mette a repentaglio non solo decenni di scoperte scientifiche e di battaglie vinte ma anche e soprattutto la salute di noi tutti.[5]

Iniziative internazionali

In molti Paesi, indipendentemente dal livello di reddito, sono stati segnalati quote allarmanti di resistenza antimicrobica; in alcuni Paesi circa il 35% delle comuni infezioni umane sono già resistenti ai farmaci attualmente disponibili e tra il 2005 e il 2030 la resistenza agli antibiotici di seconda e terza linea, ultimi baluardi di difesa contro alcune malattie comuni, dovrebbe raddoppiare[6].
L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato che l'AMR rappresenta una delle prime dieci minacce alla salute pubblica a livello mondiale[7] in quanto compromette la nostra capacità di curare anche infezioni minori, mette a serio rischio le procedure chirurgiche e altri interventi medici avanzati come chemioterapie e trapianti e più in generale pone a repentaglio gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (*Sustainable Development Goals*, SDGs) correlati alla salute umana e, indirettamente, anche i progressi degli SDGs volti a ridurre la povertà e la disuguaglianza[8].
Già nel 2015 l'OMS ha riconosciuto il fenomeno della resistenza agli antimicrobici come grave minaccia per la salute pubblica "in grado di colpire chiunque, a qualsiasi età e in qualsiasi Paese"[9], e come problema complesso da affrontare con interventi globali, pubblicando il documento strategico "Piano d'Azione Globale sull'Antimicrobico-Resistenza", articolato in cinque Obiettivi strategici[10]

[4] *Opponiti agli inizi; tardi viene procurata la medicina quando i mali, per i troppi indugi, hanno acquistato vigore" (Ovidio, Remedia amoris, V, 91).*

[5] *WHO. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/*

[6] *OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). Stemming the Superbug Tide: Just A few Dollars More, 2018. http://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.htm*

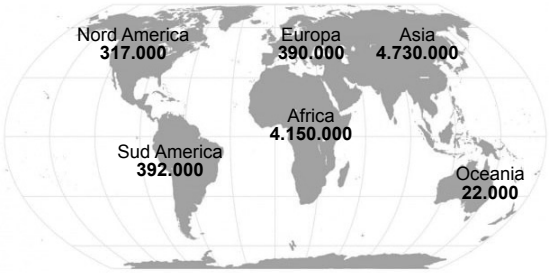
[7] *WHO. Ten threats to global health in 2019 https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019*

[8] *GAVI, Global Financing Facility, The Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria, UNAIDS, UNDP, UNFPA, UNICEF, Unitaid, UN Women, World Bank Group and World Health Organization. Towards a global action plan for healthy lives and well-being for all. Uniting to accelerate progress towards the health-related SDGs. 2018.*

[9] *WHO. Antibiotic resistance. https://www.who.int/news-room/fact-heets/detail/antibiotic-resistance*

[10] *WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2015 https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/. I 5 Obiettivi strategici del Global Action Plan sono: 1) migliorare i livelli di consapevolezza e di informazione/educazione; 2) rafforzare le attività di sorveglianza; 3) migliorare la prevenzione e il controllo delle infezioni, in tutti gli ambiti; 4) ottimizzare l'uso di antimicrobici nel campo della salute umana e animale; 5) aumentare/sostenere ricerca e innovazione. http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/*

Figura 1. *Morti annue attribuibili all'AMR entro il 2050*



Fonte: elaborazione The European House-Ambrosetti su dati di O'Neill, 2014.

e costruito secondo l'approccio "*One Health*"[11]. Nell'adozione di tale documento hanno sicuramente giocato un ruolo i documenti dell'Agenzia statunitense CDC[12] ed europea ECDC[13] ma soprattutto il cosiddetto "Rapporto *O'Neill*". Secondo la versione finale di questo allarmante Rapporto, elaborato su commissione del governo britannico, la resistenza antimicrobica, se non affrontata, ucciderà entro il 2050 circa 10 milioni di persone all'anno (circa 300 milioni nei prossimi 35 anni), lasciando il prodotto lordo mondiale al di sotto di 2-3,5 punti percentuali rispetto a ciò che sarebbe potuto essere (Figura 1).[14]

[11] *"One Health" è un approccio integrato alla salute che si concentra sulle interazioni tra esseri umani, animali e loro ambienti. Incoraggia collaborazioni, sinergie e interazioni di tutti i settori professionali le cui attività possono avere un impatto sulla salute. Nel moderno approccio della cosiddetta "One Health", il mondo veterinario e il comparto clinico sono i principali attori nella lotta all'antibiotico-resistenza e quindi una risposta "One Health" è essenziale per coinvolgere tutte le parti interessate attorno a una visione e obiettivi condivisi. http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/dyna/consumervoice/create_cv.cfm?cv_id=490*

[12] *U.S. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta: CDC; 2013. Secondo il documento ogni anno negli USA muoiono 23 mila persone a causa diretta di agenti infettivi, mentre 2 milioni sono colpite, per un costo sanitario di 55 miliardi di dollari (costo diretto di 20 miliardi e indiretto di altri 35). Inoltre in esso, per la prima volta, è introdotta una classificazione del livello di rischio collegato ai batteri antibiotico-resistenti: urgente, grave, preoccupante. Al gruppo delle minacce urgenti appartengono il Clostridium difficile, le Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi e la Neisseria gonorrhoeae. Il rapporto, infine, descrive le quattro azioni fondamentali per combattere la resistenza agli antibiotici, da perseguire con approccio multi-direzionale in grado di colpire fronti diversi: 1) prevenzione delle infezioni, 2) monitoraggio delle infezioni resistenti agli antibiotici per capire le cause della resistenza e sviluppare strategie di prevenzione, 3) cambiamento delle modalità d'uso degli antibiotici sia nell'uomo che negli animali, 4) sviluppo di nuovi antibiotici e di nuovi test diagnostici. http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf*

[13] *ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014. "The ECDC have estimated that infections caused by a subset of drug-resistant bacteria are responsible for about 25000 deaths in Europe annually". https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf*

[14] *O'Neill, J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. O'Neill, J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: the Review on Antimicrobial Resistance. 2016. https://amr-review.org*

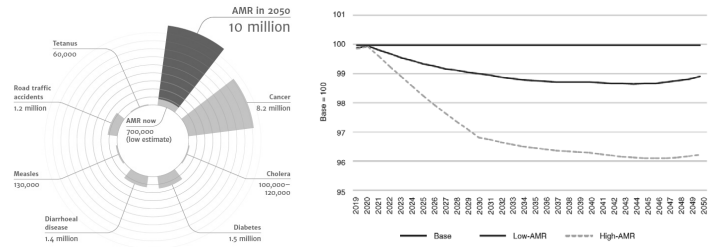
Questo significa da 60 mila a 100 mila miliardi di dollari di perdita di produzione economica nell'arco di 35 anni, ordine di grandezza ribadito anche nel rapporto *"Drug-resistant infections: A threat to Our Economic Future"* della Banca Mondiale[15]. Il costo globale per contrastare l'antibiotico-resistenza, già nel "Rapporto *O'Neill*" è stimato essere di circa 40 miliardi di dollari nell'arco di dieci anni, in un più recente documento dell' *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) viene qualificato come "investimento", peraltro di grandezza decisamente limitata, in grado di ripagarsi da solo nel breve periodo di dodici mesi e di ottenere nel lungo periodo un impatto significativo in termini di morti evitate e di costi sanitari ridotti[16].

Nel giugno 2017 la Commissione europea ha adottato un nuovo piano d'azione per combattere la resistenza microbica, "*A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance*"[17]. Tale nuovo Piano, sulla base del precedente primo Piano d'azione del periodo 2011-2016, mira a ridurre il divario tra gli Stati Membri dell'UE per quanto riguarda l'uso degli antibiotici e a incoraggiare la preparazione di Piani Nazionali di contrasto. Il documento si basa su tre pilastri: a) fare dell'UE una regione in cui si applicano le migliori pratiche; b) stimolare la ricerca, lo sviluppo e l'innovazione; c) disegnare l'agenda su AMR con obiettivi "*One Health*" in medicina umana e veterinaria, zootecnia e ambiente. Dal 2017 è anche attivo un progetto finanziato dalla Commissione Europea (EU-JAMRAI)[18] con l'obiettivo di armonizzare le azioni dei Paesi europei per il controllo dell'AMR e delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA).

Nel 2019, a completamento temporaneo delle iniziative internazionali (Figura 2), l'Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance (ICGAR) ha pubblicato il rapporto "*No Time to Wait. Securing the future from drug-resistant infections*", in cui si richiede un'azione coordinata per scongiurare una potenziale crisi globale in grado di minacciare un secolo di progressi nella salute e un'azione con caratteristiche

[15] *World Bank. Drug-resistant infections: A threat to Our Economic Future. March 2017 https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future*

Rapporto O'Neill *Rapporto World Bank*

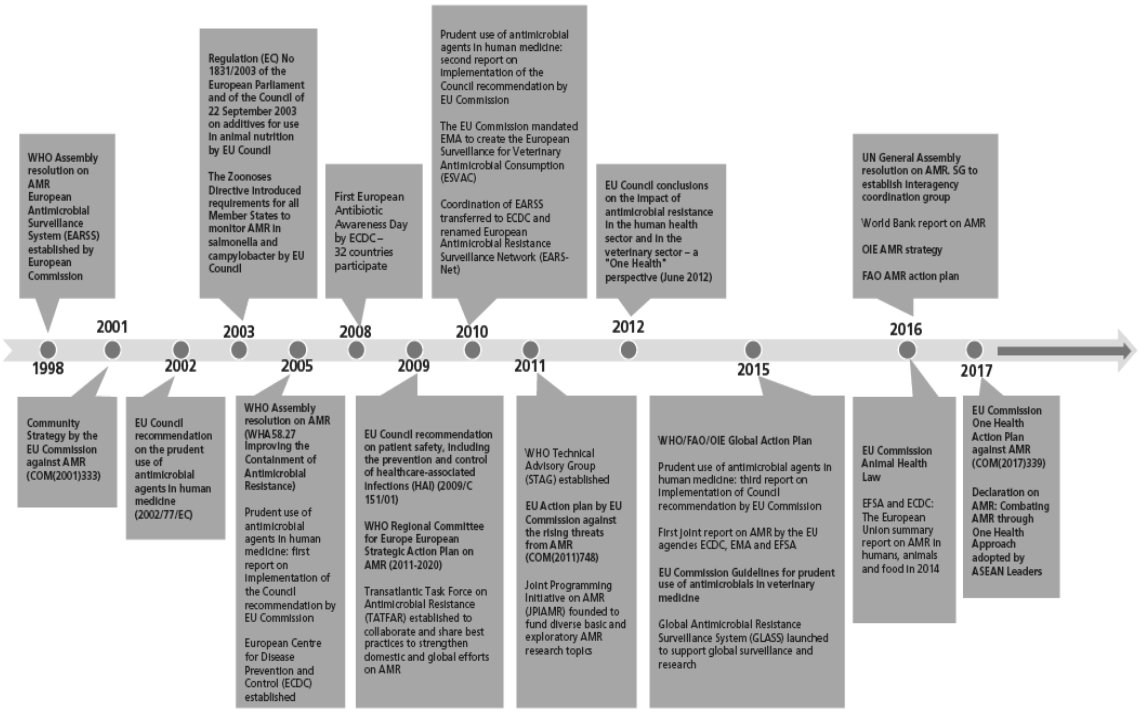


[16] *OECD. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More. 2018. https://www.oecd.org/health/antimicrobial-resistance.htm*

[17] *Commissione Europea. Comunicazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento europeo. Piano d'azione europeo "One Health" contro la resistenza antimicrobica. 29.6.2017 COM(2017) 339 final https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=COM:2017:339:FIN*

[18] *EU-JAMRAI (European Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections). La Joint Action, coordinata dal French National Institute of Health and Medical Research Inserm, vede la partecipazione di oltre 44 partner da tutta Europa. https://eu-jamrai.eu/vision-mision*

Figura 2. *AMR: linea temporale dei "key events" e delle iniziative internazionali*



Fonte: European Observatory on Health Systems and Policies. WHO, 2019.

di urgenza, pena un impatto disastroso nel lasso di tempo di una generazione[19].
Il tema dell'AMR come minaccia globale è entrato anche nell'agenda dei Ministri della Salute del G20[20], tenutasi a Okayama lo scorso mese di ottobre 2019, dove è stato riaffermato l'impegno a intraprendere i necessari investimenti economici ed interventi urgenti peraltro già individuati nella precedente Dichiarazione di Berlino del 2017. La situazione italiana è critica, sia per quanto riguarda la diffusione dell'AMR che per l'uso di antibiotici. Nel 2017 è stato approvato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza (PNCAR) 2017-2020,

[19] *Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance-ICGAR. No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-generale of The United Nations. April 2019.*

[20] *G20. Okayama Declaration of the G20 Health Ministers, Okayama, Japan, Oct2019 http://www.g20.utoronto.ca/2019/2019-g20-health.html*

Tabella 1. *Sviluppo della resistenza nel tempo*

Antibiotic	Year	Resistant Germ Identified	Year
Penicillin	1943	Penicillin-resistant S. pneumoniae Penicillinase-producing N. gonorrhoeae	1967 1976
Vancomycin	1958	Vancomycin-resistant E. faecium Vancomycin-resistant S. aureus	1988 2002
Amphotericin B	1959	Amphotericin B-resistant Candida auris	2016
Methicillin	1960	Methicillin-resistant S. aureus	1960
Extended-spectrum cephalosporins	1980 (Cefotaxime)	Extended-spectrum beta-lactamase- producing E. coli	1983
Azithromycin	1980	Azithromycin-resistant N. gonorrhoeae	2011
Imipenem	1985	KPC-producing K. pneumoniae	1996
Ciprofloxacin	1987	Ciprofloxacin-resistant N. gonorrhoeae	2007
Fluconazole	1990 (FDA approved)	Fluconazole-resistant Candida	1988
Caspofungin	2001	Caspofungin-resistant Candida	2004
Daptomycin	2003	Daptomycin-resistant MRSA	2004
Ceftazidime-avibactam	2015	Ceftazidime-avibactam-resistant KPC-producing K. pneumoniae	2015

Fonte: CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. CDC; 2019.

il quale, in linea con i piani delle Agenzie internazionali, identifica specifici obiettivi da raggiungere (riduzione dell'uso di antibiotici sia in campo umano che veterinario e diminuzione di alcune resistenze "critiche") con precisi indicatori, evidenzia sei aree di intervento con numerose azioni e individua compiti e responsabilità sia a livello nazionale che regionale e locale. A tutt'oggi, però, risulta ancora critica la mancanza di un coordinamento efficace tra i vari livelli e tra i vari settori ed il fenomeno dell'AMR nel nostro Paese non accenna a diminuire.

Gli antibiotici

Gli antibiotici sono una delle più importanti scoperte per l'umanità, in quanto hanno permesso di curare malattie gravi e spesso letali, segnando una pietra miliare nella lotta alle malattie infettive e contribuendo a migliorare in modo significativo la salute della popolazione.[21,22,23,24] Da subito è comparso, però, il feno-

[21] *Cosmacini G. L'arte lunga. Storia della medicina dall'antichità a oggi. Bari: Editori Laterza; 2005.*

[22] *BMJ. Medical Milestones. Celebrating key advances since 1840. BMJ 2007;334:111.*

[23] *Jones DS et al. "The burden of disease and the changing task of medicine." NEJM. 2012. Questo studio ha dimostrato come le cause di mortalità tra il 1900 e il 2010 si siano spostate dalle malattie infettive, quali polmonite e influenza, a quelle non trasmissibili, quali malattie cardiovascolari e tumori, grazie alla disponibilità di antibiotici e vaccini.*

[24] *Ramanan Laxminarayan et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. The Lancet. 2016*

meno dell'AMR[25]. I microbi hanno, infatti, la capacità di modificare il proprio corredo genetico per poter sopravvivere. Ciò significa che un determinato antibiotico, precedentemente efficace nei confronti di un batterio, può perdere nel tempo la capacità di uccidere quel microrganismo (Tabella 1).

Meccanismi dell'AntiMicrobial Resistance - AMR

La resistenza agli antimicrobici[26] è una delle maggiori limitazioni al successo della terapia antibiotica. I meccanismi di resistenza possono essere vari, come la modificazione del sito d'azione[27], la diminuita permeabilità della membrana batterica[28], l'espulsione attraverso pompe di efflusso[29] del farmaco verso l'esterno della cellula batterica e l'inattivazione della molecola antibiotica[30]. È possibile che un microrganismo possa avere più di un meccanismo di resistenza contemporaneamente[31]. La resistenza agli antibiotici viene per lo più acquisita da un microrganismo a

[25] *La scoperta della penicillina è del 1928 ad opera di Alexander Fleming anche se appare certo che sia stata intuita circa 35 anni prima da Vincenzo Tiberio: v. Tiberio V. Sugli estratti di alcune muffe. Annali di Igiene sperimentale, vol. V:91-103, 1895. Già nel 1945 Fleming fu il primo a mettere in guardia contro l'abuso di antibiotici e lo sviluppo di possibili resistenze. Sir Alexander Fleming – Nobel Lecture: Penicillin. "There may be a danger, though, in underdosage. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body. The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant." http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.html*

[26] *Si parla di resistenza intrinseca quando è dovuta alla natura del microrganismo stesso, che non è mai stato sensibile a un particolare antimicrobico. Si parla invece di resistenza acquisita quando il microrganismo, in precedenza sensibile a un particolare antimicrobico, sviluppa in un secondo tempo resistenza nei suoi confronti.*

[27] *Tra le modificazioni del sito d'azione si può annoverare la meticillino-resistenza in Staphylococcus aureus che è codificata dal gene mecA, il quale produce una Penicillin Binding Protein (PBP) 2a che ha una bassissima affinità per le penicilline; oppure la modificazione del sito d'azione può ridurre l'affinità di una molecola per il suo substrato: la metilazione del ribosoma 50S porta alla resistenza a macrolidi, lincosamidi e streptogramine B.*

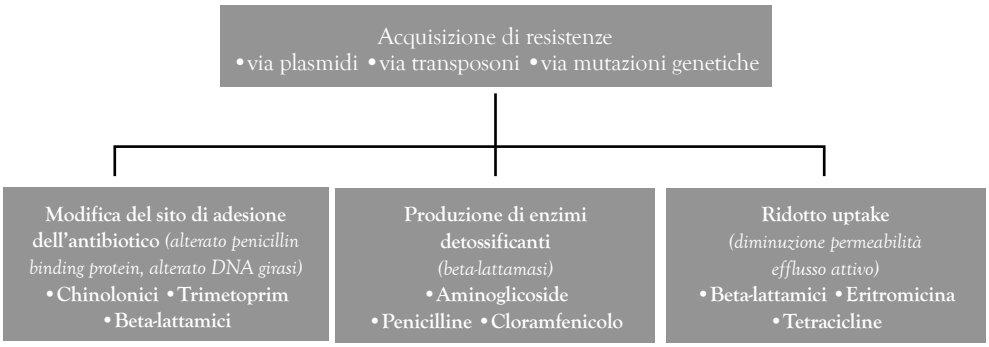
[28] *Nei batteri Gram-negativi è un meccanismo comune di resistenza; normalmente gli antibiotici passano la membrana attraverso dei canali proteici detti porine, la mutazione di queste proteine ha portato alla resistenza ai carbapenemici in Pseudomonas aeruginosa.*

[29] *Meccanismo alla base della resistenza ai macrolidi nei pneumococchi.*

[30] *L'inattivazione della molecola antibiotica da parte di enzimi è alla base della resistenza ai b-lattamici causata da enzimi b-lattamasi che tagliano l'anello b-lattamico. Nei Gram-negativi gli enzimi più caratteristici sono TEM-1, TEM-2 e SHV-1 che inattivano le penicilline, alcune cefalosporine ma non le cefamicine (cefoxitin, cefotetan) e le cefalosporine di III generazione (le sigle sopra riportate ricordano il nome del paziente dal quale è stato isolato il ceppo produttore, la prima b-lattamasi descritta risale al 1965 veicolata da un plasmide ritrovato in un ceppo di una giovane paziente di nome Temoniera da cui TEM-1)In seguito in Klebsiella spp ed Escherichia coli sono comparsi enzimi capaci di distruggere anche le cefalosporine di III generazione ed aztreonam: tali enzimi sono detti b-lattamasi a spettro esteso (extended-spectrum b-lactamase, EBSL). Altre b-lattamasi sono espresse a bassi livelli in Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp e Serratia spp e possono essere indotte, o specialmente derepresse, in presenza dei b-lattamici. Tali enzimi sono classificati come "AmpC", b-lattamasi del gruppo C secondo la classificazione di Ambler (originariamente il termine "amp" indicava la resistenza all'ampicillina) e i germi produttori sono resistenti alle molecole inibite dalle EBSL più le cefamicine. Questi enzimi si ritrovano più recentemente anche in Escherichia coli e Klebsiella spp. I carbapenemici non sono inattivati né dalle EBSL né dall'AmpC inducibile; col tempo, però, si sono evoluti degli enzimi (metallo-b-lactamase, MBL) che hanno la capacità di idrolizzare tutti b-lattamici inclusi i carbapenemici (unica eccezione l'aztreonam).*

[31] *Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. Drug Discov Today Technol. 2014;11:33-39; Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016;4(2).*

Figura 3. *Alcuni dei meccanismi di resistenza agli antibiotici*



Fonte: International Federation of Infection Control, 2016.

seguito di un precedente contatto dello stesso con dosi sub-letali della molecola antibiotica. Esiste inoltre la possibilità che un batterio resistente trasferisca a un altro batterio la porzione di DNA che codifica per questa caratteristica tramite plasmidi o transposoni[32] (Figura 3). Un meccanismo di resistenza può essere funzionale e sempre espresso oppure inducibile dalla presenza di un antibiotico: quest'ultimo meccanismo è più temibile perché non sempre rilevabile dai test di sensibilità in vitro.

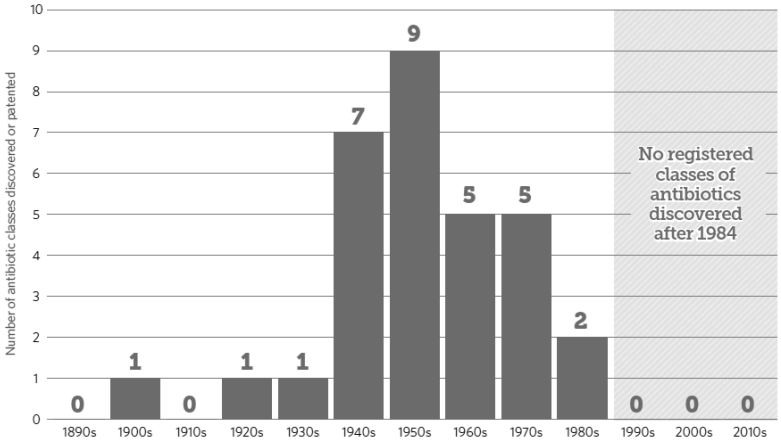
L'AMR è un problema di rilevanza globale[33]

L'AMR oggi è uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale con importanti implicazioni sia dal punto di vista clinico (aumento della morbosità, letalità, durata della malattia, possibilità di sviluppo di complicanze, possibilità di epidemie poiché i pazienti possono rimanere contagiosi per un tempo più lungo) sia in termini di ricaduta economica per il costo aggiuntivo richiesto per l'impiego di farmaci e di procedure più onerose, per l'allungamento delle degenze in ospedale e per eventuali successive invalidità permanenti; situazione aggravata anche dalla carenza di nuovi antibiotici in commercio o in fase di sperimentazione. Se infatti nella "età dell'oro" degli antibiotici, dagli anni Cinquanta agli anni Settanta dello scorso secolo, si nutriva la speranza di poter avere sempre nuove armi a disposizione per combattere i batteri resistenti, negli ultimi vent'anni la situazione è cambiata, il flusso della ricerca in tale campo si è purtroppo inaridito (Figura 4).
Il problema dell'AMR è multisettoriale e multifattoriale riconoscendo tra le molte cause sia l'uso eccessivo e talora non appropriato degli antibiotici in medicina umana e veterinaria sia l'uso di questi farmaci in zootecnia e in

[32] *I transposoni sono piccoli segmenti di DNA capaci di traslocare da un DNA ad un altro (dal plasmide al cromosoma o viceversa) e sono quindi in grado di catturare virtualmente qualsiasi sequenza di geni, anche geni per la resistenza agli antibiotici, che, se inseriti su plasmidi, possono poi essere veicolati a microorganismi di specie uguale o diversa.*

[33] *WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2015 https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/*

Figura 4. *Numero di nuove classi di antibiotici scoperte suddivise per decadi*



Fonte: The Pew Charitable Trusts, 2016. https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/reports/2016/05/a-scientific-road-map-for-antibiotic-discovery

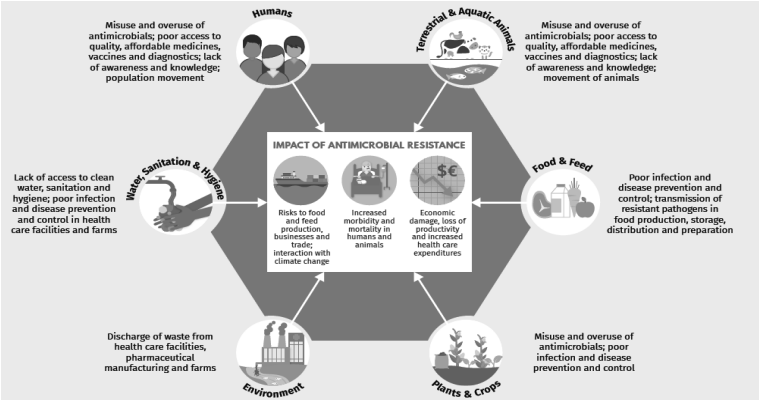
agricoltura fino ad arrivare al problema del limitato controllo delle ICA contratte all'interno di ospedali e di altre strutture sanitarie. Tali infezioni, infatti, sono spesso causate da ceppi batterici resistenti a uno o più antibiotici contemporaneamente a causa dell'uso continuo di questi farmaci nei suesposti setting assistenziali, uso che aumenta la pressione selettivaf sui batteri favorendo l'emersione, la moltiplicazione e la diffusione di ceppi resistenti. Negli ultimi anni, in particolare, il fenomeno dell'AMR è aumentato notevolmente e ha reso necessaria una valutazione dell'impatto in sanità pubblica, arrivando ad analisi specifiche per patogeno, per antibiotico e per area geografica. Il controllo dell'AMR si basa infatti su quattro pilastri principali: la sorveglianza (delle infezioni, delle resistenze e del consumo di antimicrobici); le strategie di prevenzione e controllo dell'infezione e della trasmissione dell'AMR (*Infection, Prevention and Control*, IPC); la *stewardship* antimicrobica; la ricerca e sviluppo. I quattro pilastri sono necessari per definire il problema (ricerca e sorveglianza) e per risolverlo (IPC e *stewardship* antimicrobica).

AMR e "One Health"[34]

Il fenomeno dell'AMR deve essere considerato dal punto di vista sia della salute umana sia della salute e del benessere degli animali nonché della sicurezza degli alimenti e della salubrità dell'ambiente (Figura 5). Nell'uomo, infatti, l'AMR rende più difficile riuscire a curare le malattie infettive e aumenta il rischio di complicanze, fino ad arrivare ad esiti invalidanti o addirittura alla morte; la stessa difficoltà di cura si verifica anche negli animali domestici e negli animali produttori di alimenti. Riguardo alla salubrità dell'ambiente è necessario ricordare

[34] *WHO. https://www.who.int/en/news-room/detail/07-11-2017-stop-using-antibiotics-in-healthy-animals-to-prevent-the-spread-of-antibiotic-resistance*

Figura 5. *Drivers e impatto della resistenza antimicrobica*



che in esso i residui di antibiotici possono contaminare acqua, suolo e vegetazione e possono svolgere la loro azione nei confronti dei batteri che comunemente lo popolano, contribuendo così a renderli resistenti. L'OMS raccomanda vivamente una riduzione complessiva dell'uso di tutte le classi di antibiotici importanti dal punto di vista medico negli animali da produzione alimentare, compresa la limitazione completa di questi antibiotici per la promozione della crescita[35] e la prevenzione delle malattie senza diagnosi[36]. È necessario, pertanto, un approccio "*One Health*", ovvero uno sforzo congiunto di più discipline professionali (medicina umana e veterinaria, settore agroalimentare, ambiente, ricerca e comunicazione, economia e altre) che operano, a livello locale, nazionale e globale, con uno scopo comune che si può riassumere in tre obiettivi prioritari:

1. promuovere e garantire un uso prudente degli antimicrobici
2. ridurre al minimo l'incidenza e la diffusione dell'antibiotico-resistenza e i rischi per la salute sia umana sia animale
3. prevenire le infezioni, soprattutto quelle correlate all'assistenza sanitaria (ICA)

[35] *Molti Paesi hanno già preso provvedimenti per ridurre l'uso di antibiotici negli animali da produzione alimentare. Ad esempio, dal 2006, l'Unione Europea ha vietato l'uso di antibiotici per la promozione della crescita. Le opzioni alternative all'utilizzo di antibiotici per la prevenzione delle malattie negli animali comprendono cambiamenti nelle pratiche di stabulazione e allevamento degli animali e un maggiore uso della pratica vaccinale.*

[36] *WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Geneva: WHO; 2017. Ove possibile, gli animali malati devono essere testati per determinare l'antibiotico più efficace e nello stesso tempo di uso più prudente per trattare la loro specifica infezione. Gli antibiotici usati negli animali dovrebbero essere scelti tra quelli elencati come "meno importanti" per la salute umana e non tra quelli classificati "di importanza fondamentale": questi ultimi, infatti, rappresentano spesso trattamenti di ultima istanza per le infezioni multiresistenti nell'uomo. (Dal 2005, l'OMS ha pubblicato l'elenco che raggruppa tutti gli antibiotici utilizzati nell'uomo e negli animali in tre categorie - "importante", "molto importante", "di fondamentale importanza" - in base alla loro importanza per la medicina umana: attualmente si è giunti alla 6° revisione dell'elenco: WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th rev. Geneva: WHO; 2019).*

Infezioni Correlate all'Assistenza - ICA...

Una ICA è definita come una infezione associata alla erogazione di assistenza in ogni ambito di cura (ospedali per acuti, strutture di lungodegenza, ambulatori, assistenza domiciliare, strutture residenziali territoriali), di tipo localizzato o sistemico, conseguente ad una reazione avversa dovuta alla presenza di un agente infettivo o alla sua tossina e per la quale non vi siano evidenze al momento dell'accesso al setting assistenziale specifico. Operativamente, si definisce ICA una infezione che si manifesta dopo 48 ore dal primo contatto con la struttura sanitaria.[37,38] In tale definizione sono incluse le infezioni esogene (trasmesse dall'esterno, da persona a persona o tramite gli operatori e l'ambiente) e le infezioni endogene (flora endogena del paziente) nonché le infezioni che insorgono dopo la dimissione dall'ospedale; in tale definizione non sono incluse, invece, le semplici colonizzazioni (presenza di microrganismi sulle superfici cutanee o mucose in assenza di segni clinici di malattia o di risposta immunologica).[39]
Le ICA sono considerate le complicanze più frequenti dell'assistenza ospedaliera[40] (non appare qui superfluo accennare che, in tema di responsabilità medica, il concetto di complicanza, molto utilizzato in medicina clinica e legale, sia un concetto estraneo al mondo del diritto con "spiacevoli" conseguenze in ordine ad una reciproca, proficua comprensione[41]). Le ICA riconoscono cause molteplici[42] e hanno, come già accennato, un impatto clinico ed economico rilevante. Secondo il primo rapporto globale pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, le ICA provocano un prolungamento della durata di degenza, disabilità a lungo termine, aumento della resistenza dei batteri agli antibiotici, un carico economico aggiuntivo

[37] *International Federation of Infection Control (IFIC). Concetti base nel controllo delle infezioni, 3° ed., 2016.*

[38] *Ministero della Sanità. Circolare 30 gennaio 1988, n.8. "Lotta contro le infezioni ospedaliere: la sorveglianza". "Vengono definite ospedaliere le infezioni insorte nel corso del ricovero ospedaliero che non erano manifeste clinicamente o in incubazione all'ammissione. (omissis)... Anche le infezioni insorte dopo la dimissione sono considerate ospedaliere, se i microrganismi si ritengono acquisiti nel corso del ricovero."*

[39] *Centro per il Controllo e la prevenzione delle Malattie (CCM). http://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/401*

[40] *Leape LL et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med, 1991;324:377-384.*

[41] *Come chiarito dalla giurisprudenza di legittimità "al medico convenuto in un giudizio di responsabilità non basta dimostrare che l'evento dannoso per il paziente rientri astrattamente nel novero di quelle che nel lessico clinico vengono chiamate "complicanze", rilevate dalla statistica sanitaria. Col lemma "complicanza", la medicina clinica e la medicina legale designano solitamente un evento dannoso, insorto nel corso dell'iter terapeutico, che pur essendo astrattamente prevedibile non sarebbe evitabile. Tale concetto è inutile nel campo giuridico. Quando, infatti, nel corso dell'esecuzione di un intervento o dopo la conclusione di esso si verifichi un peggioramento delle condizioni del paziente, delle due l'una: o tale peggioramento era prevedibile ed evitabile, ed in caso esso va ascritto a colpa del medico, a nulla rilevando che la statistica clinica lo annoveri in linea teorica tra le "complicanze", ovvero tale peggioramento non era prevedibile oppure non era evitabile ed in tale caso esso integra gli estremi della "causa non imputabile" di cui all'art. 1218 c.c., a nulla rilevando che la statistica clinica non lo annoveri in linea teorica tra le "complicanze" (Trib. Trieste sentenza del 18/3/2017). Cfr Corte di Cassazione. Quaderno del Massimario n. 2, 14/11/ 2011.*

[42] *Tra le cause possiamo menzionare la scarsa applicazione di misure di igiene ambientale e di prevenzione e controllo delle infezioni in ambito assistenziale; la introduzione di nuove tecnologie sanitarie, con l'uso prolungato di dispositivi medici invasivi, che possono favorire l'ingresso di microrganismi in sedi corporee normalmente sterili; l'indebolimento del sistema di difesa dell'organismo o gravi patologie concomitanti; l'emergenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici, dovuta soprattutto all'uso scorretto o eccessivo di questi farmaci, che complica ulteriormente il decorso di molte ICA.*

per i sistemi sanitari e per i pazienti e soprattutto una significativa mortalità in eccesso[43]; nel mondo, si stima che ogni anno centinaia di milioni di pazienti contraggano almeno una ICA con una prevalenza stimata tra il 3,5% e il 12% nei Paesi ad alto reddito[44]. In Europa, le ICA colpiscono ogni anno circa quattro milioni di persone con 37 mila decessi direttamente attribuibili ed ulteriori 110 mila decessi nei quali l'ICA riveste un ruolo di concausa; si stima, inoltre, un carico annuo di sedici milioni di giornate aggiuntive di degenza ed una spesa annuale di circa sette miliardi di euro solo per i costi diretti mentre è riportato che circa 30% di tutte le ICA possa essere prevenuto mediante migliori procedure di igiene e di controllo delle infezioni[45]. Nel 2013, uno studio multicentrico europeo di prevalenza puntuale ha evidenziato in Italia una prevalenza del 6,3% dal momento che 938 pazienti sui circa 15 mila totali presentavano una ICA nel giorno dello studio (variabile dall'1% nei reparti di pediatria al 15% in terapia intensiva). Tale prevalenza pone il nostro Paese in linea con la media europea (6,3% in Italia vs 6,0% in Europa) anche se la frequenza di alcune infezioni (ad es. le batteriemie correlate a catetere intravascolare) è più elevata rispetto alla media europea[46].

...e AMR

A livello europeo, uno studio pubblicato nel 2019 ha quantificato il "peso sanitario" ("*health burden*") delle infezioni causate dalle 8 specie di batteri sotto sorveglianza con sedici *pattern* di antibiotico-resistenza[47]. Le stime, riferite al 2015, riportano infezioni antibiotico-resistenti in continuo aumento nell'ultimo decennio; attestano che i decessi causati dalle circa 700 mila infezioni sostenute dalle 8 specie di batteri antibiotico-resistenti sotto

---

43 *WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide Clean Care is Safer Care. 2011*

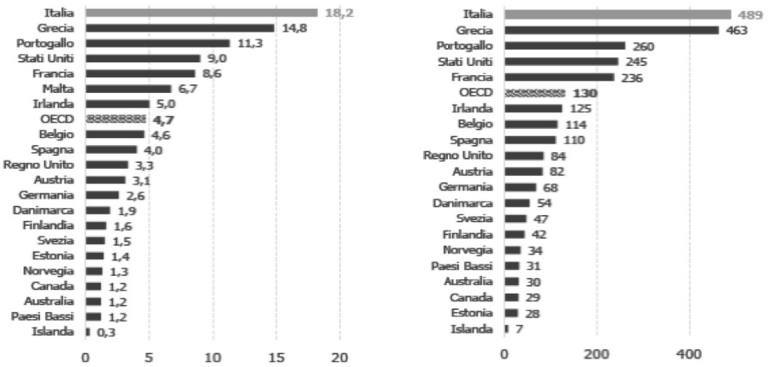
44 *WHO. Health-care associated infection. Fact Sheet, Geneva, WHO Press; 2014*

45 *ECDC. Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008. Stockholm, 2008.*

46 *Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ASSR) Emilia-Romagna. Studio di prevalenza europeo su infezioni correlate all'assistenza e uso di antibiotici negli ospedali per acuti. Rapporto nazionale, ott. 2013. Nei 938 pazienti sono state registrate 1.068 infezioni per una prevalenza del 6,3%; le infezioni più frequentemente riportate sono respiratorie (24%), urinarie (21%), infezioni del sito chirurgico (16%), batteriemie (16%). I germi Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus rappresentano più del 40% di tutti gli isolamenti. Sono tutti frequentemente antibioticoresistenti: il 34% di E. coli e 65,2% di K. pneumoniae è resistente alle cefalosporine di III generazione; 48,9% di K. pneumoniae e 39,1% di P. aeruginosa è resistente ai carbapenemi; 58,6% di S. aureus è resistente alla meticillina. La prevalenza osservata di pazienti con almeno un trattamento antibiotico è pari a 44% (per terapia nel 53% dei casi, per profilassi nel 43%, non indicato nel 4%). http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/studio-prevalenza-europeo-ICA-ospedali-acuti*

47 *Cassini A. 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; 19: 56–66. Gli otto patogeni sono sia Gram-positivi (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis e Enterococcus faecium) sia Gram-negativi: (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp), isolati da infezioni invasive (batteriemie e meningiti). In questo studio, per la prima volta, si è usato l'indicatore DALYs per esprimere il "peso sanitario" delle infezioni antibiotico-resistenti e si evidenzia che il 67,9% dei DALYs è stato causato da infezioni dovute a 4 specie di batteri resistenti (E. coli e K. pneumoniae resistenti a cefalosporine di III generazione, S. aureus resistente alla meticillina e P. aeruginosa resistente ai carbapenemi); le infezioni da batteri resistenti ai carbapenemi o alla colistina sono responsabili del 38,7% dei DALYs. Il "peso sanitario" delle infezioni da K. pneumoniae resistente ai carbapenemi è aumentato di più di 6 volte dal 2007 sia in termini di numero di infezioni che di decessi.*

Figura 6. *A sin: decessi causati da AMR nei Paesi OECD (per 100mila ab./anno), 2018*
A dx: DALYs causati da AMR nei Paesi OECD (per 100mila ab./anno), 2018.



Fonte: elaborazione The European House-Ambrosetti su dati OECD, 2019.

sorveglianza sono stati circa 33 mila, con un impatto complessivo sulla salute pubblica pari a 875 mila DALYs (*Disability-Adjusted Life-Year*)48; stime veramente molto preoccupanti che corrispondono a un'incidenza di 131 casi di infezione antibiotico-resistente per 100 mila abitanti, a 6,44 decessi per 100 mila abitanti e a 170 DALYs per 100 mila abitanti49. Poiché in questo studio le ICA sono in gioco nel 63,5% circa dei casi (causando il 72,4% dei decessi correlabili e il 74,9% di DALYs) è evidente l'importanza del contrasto delle infezioni negli ambienti di cura per garantire la sicurezza dei pazienti; contrasto da effettuare, peraltro, secondo un coordinamento europeo, in grado però di fronteggiare le situazioni locali. Ad evidenziare la gravità della situazione, si è calcolato che gli anni di vita persi in salute (DALYs) raggiungono quasi la somma di quelli per Tubercolosi, HIV e Influenza. Dall'indagine europea emerge inoltre che le infezioni resistenti agli antibiotici sono diffuse in tutte le fasce di popolazione ma soprattutto nei bambini sotto il primo anno di vita mentre negli adulti il "peso sanitario" aumenta con l'avanzare dell'età, con ciò suggerendo che l'invecchiamento della popolazione residente in Europa possa portare a un ulteriore aumento del "peso" di queste patologie. Focalizzando l'attenzione sul nostro Paese, l'analisi evidenzia la gravità del problema: in Italia, infatti, si sono verificati circa 11 mila dei 33 mila decessi totali, un terzo di tutti i decessi correlati all'antibiotico resistenza. Secondo stime proposte recentemente dall'OCSE50 l'Italia detiene il primato di decessi e di DALYs causati dall'AMR, seguita dalla Grecia e dal Portogallo (Figura 6).

[48] *Il DALYs è un indicatore, espresso in anni, che somma gli anni di vita persi per mortalità prematura e gli anni di vita vissuti in condizioni di disabilità. Introdotto nel 1993 nel Global Burden of Disease 1990 Study, in seguito a un progetto congiunto tra Harvard School of Public Health e OMS, mira a quantificare l'impatto delle malattie e a stabilire le priorità nell'allocazione delle risorse.*

[49] *Epicentro. https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/LancetResistenze2018*

[50] *OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). Stemming the Superbug Tide: Just A few Dollars More, 2018. http://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.htm*

Tabella 2. *Profilo di antibiotico-resistenza degli 8 patogeni sotto sorveglianza: dati italiani 2018 e confronto con la media europea*

Batteri Gram-negativi/**Antibiotico**	*Italia 2018 %*	**Media EU/EEA 2018 %**	**Trend Italia 2015-2018**	**Trend EU/EEA 205-2018**
E. coli				
aminopenicilline	64,5	57,4	↓	↓
cefalosporine III generazione	28,7	15,1	↓	↑
carbapenemi	0,4	0,1	↑	↓
aminoglicosidi	16,0	11,1	↓	↓
fluorochinoloni	41,7	25,3	↓	↑
cefalosporine III gen. + aminoglicosidi + fluorochinoloni	11,4	6,2	↓	=
K. pneumoniae				
cefalosporine III generazione	53,6	31,7	↓	=
carbapenemi	26,8	7,5	↓	↑
aminoglicosidi	27,0	22,7	↓	↓
fluorochinoloni	52,7	31,6	=	↑
cefalosporine III gen. + aminoglicosidi + fluorochinoloni	24,8	19,6	↓	=
P. aeruginosa				
piperacillina-tazobactam	23,9	18,3	↓	↓
ceftazidime	19,9	14,1	=	↓
carbapenemi	15,8	17,2	↓	↓
aminoglicosidi	12,8	11,8	↓	↓
fluorochinoloni	22,9	19,7	=	=
Tre o più tra i precedenti	14,9	12,8	↓	↓
Acinetobacter species				
carbapenemi	79,2	31,9	=	=
aminoglicosidi	77,0	31,9	=	=
fluorochinoloni	81,1	36,2	=	↓
fluorochinoloni + aminoglicosidi + carbapenemi	75,7	28,8	=	=

Ancora più recentemente, lo scorso 18 novembre 2019, in occasione dell'European Antibiotic Awareness Day, l'ECDC ha pubblicato il rapporto annuale della rete europea di sorveglianza EARS-Net[51] (Tabella 2). In Europa, la resistenza agli antibiotici mostra grandi differenze in base alla specie batterica, sia di tipo Gram-negativo[52] sia di tipo Gram-positivo[53], nonché in base alla classe di antibiotici e alla regione geografica. Per molte combinazioni "specie batterica/classe di antibiotici" si evidenzia un gradiente Nord-Sud ed Est-Ovest: in generale nei Paesi del Nord Europa sono riportate percentuali di resistenza più basse mentre nei Paesi del Sud ed Est Europa si registrano percentuali più alte. Il rapporto EARS-Net per il 2018 mostra che la resistenza agli antibiotici si mantiene ad elevati livelli per molte combinazioni "specie batterica/classe di antibiotici" e rappresenta una grande sfida per i Paesi europei. Nonostante l'antibiotico-resistenza sia diventata una priorità a livello globale e siano state messe in atto diverse strategie per contrastare questo fenomeno, appare evidente che le azioni implementate a tutt'oggi non si sono mostrate efficaci.
In Italia, nonostante le iniziative messe in campo, come gli interventi per il controllo delle infezioni nelle strutture di assistenza sanitaria e la promozione di un uso appropriato degli antibiotici, e da ultimo il rilascio del PNCAR 2017-2020, gli ultimi dati della rete nazionale di sorveglianza AR-ISS[54], riferiti al 2018, mostrano la permanenza di criticità. Le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per tutti gli otto patogeni sotto sorveglianza si mantengono più alte rispetto alla media europea, pur in presenza di

---

[51] *ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019. I dati della rete EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) descrivono le percentuali di resistenza alle classi di antibiotici clinicamente rilevanti nelle otto specie batteriche sotto sorveglianza, e forniscono un quadro sugli andamenti osservati tra il 2015 e il 2018 in 30 Paesi dell'Unione Europea (UE) e dello Spazio Economico Europeo (SEE). Alla rete EARS-Net partecipa anche la rete italiana AR-ISS coordinata dall'Istituto Superiore della Sanità. La sorveglianza analizza i dati di sensibilità agli antibiotici di ceppi appartenenti a otto diverse specie batteriche, isolati da infezioni invasive (batteriemie e meningiti) sia acquisite in ambito comunitario sia associate all'assistenza sanitaria (S. aureus, S. pneumoniae, E. faecalis e E. faecium, E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa e Acinetobacter species) e raccolti secondo un protocollo comune per un confronto tra i Paesi europei.*

[52] *Specie batteriche Gram-negative. Nel 2018, oltre la metà degli isolati di Escherichia coli e oltre un terzo degli isolati di Klebsiella pneumoniae era resistente ad almeno una classe di antibiotici sotto sorveglianza ed è stata osservata un'elevata frequenza di resistenza combinata a più classi di antibiotici. La Klebsiella pneumoniae, in particolare, continua a mostrare una resistenza ai carbapenemi superiore al 10% in alcuni Paesi (Italia, Grecia e Romania). Anche Pseudomonas aeruginosa ed Acinetobacter spp. mostrano elevate percentuali di resistenza ai carbapenemi in molti Paesi; in particolare, Acinetobacter spp. mostra spesso valori di resistenza >50%.*

[53] *Specie batteriche Gram-positive. Per Streptococcus pneumoniae la resistenza alla penicillina e ai macrolidi sembra stabile rispetto agli anni precedenti con ampie variazioni tra i diversi Paesi. Per MRSA si registra un trend in diminuzione, dal 19% nel 2015 al 16,4% nel 2018, purtuttavia rimane una priorità di sanità pubblica poiché 8 Paesi su 30 hanno riportato percentuali di resistenza superiori al 25% (Croazia, Slovacchia, Italia, Malta, Grecia, Portogallo, Cipro e Romania, in ordine crescente).*

[54] *AR-ISS: Rapporto n.1- I dati 2018. Roma: ISS; nov.2019. Nel 2018 hanno partecipato alla sorveglianza nazionale AR-ISS 98 laboratori distribuiti su tutto il territorio Italiano (erano 55 nel 2017). Rispetto all'anno precedente è aumentata la copertura nazionale (dal 21% al 36%), espressa come proporzione dei giorni di ospedalizzazione in un anno ottenuti dalle SDO per gli ospedali partecipanti alla sorveglianza rispetto al totale delle strutture in Italia.*

Isolati per patogeno	%	Isolati per patogeno	%
Escherichia coli	38,3	*Pseudomonas aeruginosa*	7,1
Staphylococcus aureus	19,9	*Enterococcus faecium*	5,4
Klebsiella pneumoniae	13,7	*Acinetobacter species*	3,2
Enterococcus faecalis	9,7	*Streptococcus pneumoniae*	2,7

un *trend* in calo rispetto agli anni precedenti. Se la situazione è problematica per i Gram-positivi[55] può essere definita critica per i Gram-negativi[56], poiché per queste specie vi sono meno antibiotici efficaci disponibili.

[55] *Batteri Gram-positivi: profilo di antibiotico-resistenza per patogeno, Italia 2018*

Patogeno/Classe di antibiotici	Antibiotico	Isolati (n)	R (%)
Staphylococcus aureus			
Meticillina	*Oxacillina/Cefoxitina*	*8.323*	*33,9*
Macrolidi	*Eritromicina*	*7.279*	*34,6*
Lincosamidi	*Clindamicina*	*7.710*	*26,9*
Aminoglicosidi	*Gentamicina*	*7.127*	*11,1*
Fluorochinoloni	*Levofloxacina*	*6.559*	*34,3*
Streptococcus pneumoniae			
Penicilline	*Penicillina*	*930*	*2,8*
Cefalosporine III generazione	*Ceftriaxone*	*806*	*0,4*
	Cefotaxime	*923*	*0,4*
Macrolidi	*Eritromicina*	*1.099*	*20,3*
Tetracicline	*Tetraciclina*	*800*	*17,2*
Sulfamidici	*Cotrimossazolo*	*348*	*7,2*
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	*Streptomicina*	*1.683*	*72,0*
	Gentamicina	*1.653*	*57,0*
Glicopeptidi	*Vancomicina*	*2.291*	*18,9*
	Teicoplanina	*2.280*	*18,4*
Enterococcus faecalis			
Penicilline	*Ampicillina*	*4.061*	*1,3*
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	*Streptomicina*	*2.842*	*35,4*
	Gentamicina	*2.957*	*39,9*
Glicopeptidi	*Vancomicina*	*4.109*	*1,6*
	Teicoplanina	*4.078*	*1,8*
Enterococcus faecium			
Penicilline	*Ampicillina*	*2.257*	*86,7*
Aminoglicosidi (alto dosaggio)	*Streptomicina*	*1.683*	*72,0*
	Gentamicina	*1.653*	*57,0*
Glicopeptidi	*Vancomicina*	*2.291*	*18,9*
	Teicoplanina	*2.280*	*18,4*

Per MRSA la percentuale si è mantenuta stabile al 34%, mentre incrementi significativi si sono riscontrati nella percentuale di isolati di E. faecium resistenti alla vancomicina, passata a ~ 19% nel 2018. La tendenza in costante crescita è stata osservata anche a livello europeo. Per S. pneumoniae si è osservata una tendenza alla diminuzione sia per la percentuale di isolati resistenti alla penicillina che per quelli resistenti all'eritromicina. https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto

[56] *Batteri Gram-negativi: profilo di antibiotico-resistenza per patogeno, Italia 2018*

Patogeno/Classe di antibiotici	Antibiotico	Isolati (n)	R (%)
Escherichia coli			
Penicilline	*Ampicillina*	*7.533*	*64,5*
	Amoxicillina-Ac. Clavulanico	*15.252*	*38,8*
Cefalosporine III generazione	*Cefotaxime*	*14.850*	*28,5*
	Ceftazidime	*16.042*	*21,9*
Carbapenemi	*Imipenem*	*11.379*	*0,3*
	Meropenem	*15.382*	*0,3*
	Ertapenem	*12.671*	*0,6*
Aminoglicosidi	*Amikacina*	*15.613*	*0,9*
	Gentamicina	*15.901*	*16,0*
Fluorochinoloni	*Ciprofloxacina*	*15.997*	*41,5*
Klebsiella pneumoniae			
Penicilline	*Ampicillina*	*2.517*	*99,6*
	Amoxicillina-Ac. Clavulanico	*5.227*	*56,2*
	Piperacillina-Tazobactam	*5.751*	*45,6*
Cefalosporine III generazione	*Cefotaxime*	*5.225*	*52,5*
	Ceftazidime	*5.786*	*52,2*
Carbapenemi	*Imipenem*	*4.237*	*24,4*
	Meropenem	*5.634*	*26,3*
	Ertapenem	*4.634*	*31,3*
Aminoglicosidi	*Amikacina*	*5.628*	*14,0*
	Gentamicina	*5.694*	*27,0*
Fluorochinoloni	*Ciprofloxacina*	*5.731*	*52,5*
Patogeno/Classe di antibiotici	*Antibiotico*	*Isolati (n)*	*R (%)*
Pseudomonas aeruginosa			
Penicilline	*Piperacillina-Tazobactam*	*2.938*	*23,9*
Cefalosporine III generazione	*Ceftazidime*	*2.974*	*19,9*
	Cefepime	*2.617*	*18,8*
Carbapenemi	*Imipenem*	*2.329*	*16,7*
	Meropenem	*2.988*	*11,2*
Aminoglicosidi	*Amikacina*	*2.908*	*5,5*
	Gentamicina	*2.983*	*12,8*
Acinetobacter species			
Carbapenemi	*Imipenem*	*1.091*	*79,7*
	Meropenem	*1.377*	*78,9*
Aminoglicosidi	*Amikacina*	*1.050*	*68,7*
	Gentamicina	*1.369*	*77,0*
Fluorochinoloni	*Ciprofloxacina*	*1.347*	*81,0*

In E. coli le percentuali di resistenza alle cefalosporine di III generazione (~ 29%) e ai fluorochinoloni (~ 42%) si sono confermate molto maggiori rispetto alla media europea, anche se in leggero calo rispetto agli ultimi anni.
Per gli isolati di K. pneumoniae resistenti ai carbapenemi, pur registrando negli ultimi tre anni una diminuzione costante, continua a essere uno tra i Paesi con la percentuale di resistenza più critica (~ 30% nel 2018). Per E. coli il valore di resistenza ai carbapenemi, pur molto basso (0,6%) è risultato in leggero aumento rispetto agli anni precedenti. Anche nelle specie P. aeruginosa e Acinetobacter la resistenza ai carbapenemi è risultata comune (~ 16% e ~ 80%, rispettivamente) anche se in diminuzione,
Tra i batteri Gram-negativi, nel 2018, il 33% degli isolati di K. pneumoniae sono risultati multi-resistenti (resistenti ad almeno tre classi di antibiotici), valore che si riduce al 15% per P. aeruginosa e a 11% per E. coli; una percentuale particolarmente alta (76%) è stata osservata per Acinetobacter. https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto

È indicativo l'esempio della specie *Klebsiella pneumoniae* per la quale è stata rilevata una resistenza ai carbapenemi con valori molto superiori rispetto alla media europea.

AMR e consumo di antibiotici

Secondo una recente analisi dell'OECD, le infezioni da batteri resistenti potrebbero provocare circa 2,4 milioni di morti in Europa, Nord America e Australia tra il 2015 e il 2050 se non saranno intensificati gli sforzi per arginare la diffusione della resistenza agli antibiotici[57].
Una delle ragioni per cui si sta assistendo in Italia e nel mondo a questo aumento di resistenze batteriche è l'uso non sempre appropriato degli antibiotici[58]; risulta, pertanto, fondamentale intervenire in tutti gli ambiti (il già menzionato approccio "*One Health*") seguendo strategie per l'uso appropriato di antibiotici e integrandole con quelle prioritarie di prevenzione e controllo delle ICA (a livello di Ospedali, di Residenze Sanitarie Assistite, di Comunità) tenendo conto delle indicazioni nazionali e internazionali di riferimento. La situazione italiana, come precedentemente affermato, è critica sia per quanto riguarda la diffusione dell'antibiotico-resistenza (nelle mappe europee relative alla distribuzione dei batteri resistenti in Europa, l'Italia detiene insieme alla Grecia il primato per diffusione di germi resistenti) sia per il consumo degli antibiotici (infatti, nonostante il trend in riduzione, il consumo continua a essere superiore alla media europea). Secondo il recente documento stilato dall'AIFA "L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale. Anno 2018"[59] il consumo è pari a 21,4 dosi giornaliere ogni mille abitanti - DDD/1000 abitanti/*die*[60] (nel 2017 era pari a 20,9) con presenza di una notevole variabilità regionale riguardante sia la quantità (valori più elevati al Sud e nelle Isole e inferiori al Nord) sia la tipologia degli antibiotici utilizzati. Su base nazionale, l'analisi del profilo di utilizzo del farmaco per fascia d'età ha confermato un maggior consumo di antibiotici nelle fasce di età estreme, con un livello più elevato nei primi quattro anni di vita e dopo i 75 anni. Circa l'85% delle dosi giornaliere complessive sono state erogate a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), questo dato comprende sia gli antibiotici erogati in regime di assistenza con-

[57] *Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance-ICGAR. No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-generale of The United Nations. April 2019.*

[58] *Un antibiotico viene usato in modo improprio quando non serve (come nel caso di infezioni sostenute da virus) e anche quando viene usato in modo non corretto (accorciando la durata del trattamento, riducendo la dose, non osservando la posologia corretta). http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Glossario.pdf*

[59] *Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: AIFA, 2019 www.aifa.gov.it*

[60] *La DDD (Defined Daily Dose, dose definita giornaliera) è definita dall'OMS come la "dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto" (si tratta quindi di un'unità standard e non della dose raccomandata per il singolo paziente). Per ciascun farmaco il valore della DDD è definito, e aggiornato, dall'OMS. Il numero delle DDD per un determinato paziente si calcola: DDD=Compresse assunte x Dose farmaco per compressa/ DDD. A titolo di esempio il paracetamolo ha una DDD pari a 3 g (il che significa che un paziente che utilizza il paracetamolo per la sua indicazione principale (antidolorifica) ne assume 3 g al giorno). Questa quantità equivale a sei compresse da 500 mg. Se un paziente utilizza 24 compresse, per un totale di 12 g di paracetamolo, in un certo lasso di tempo, costui avrà utilizzato 4 DDD. https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/*

venzionata (dalle farmacie pubbliche e private) sia quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche[61]. Circa il 90% del consumo di antibiotici a carico del SSN viene erogato in regime di assistenza convenzionata, confermando che gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene a seguito della prescrizione del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta; la variabilità regionale e l'ampia oscillazione stagionale dei consumi di antibiotici, fortemente influenzata dall'andamento delle infezioni virali nei mesi freddi, suggeriscono spazi di miglioramento dell'appropriatezza nell'ambito della medicina territoriale. Per i fluorochinoloni si osservano consumi ancora molto elevati anche nelle sottopopolazioni in cui il loro uso è spesso inappropriato (donne tra 20 e 59 anni, trattate per infezioni non complicate delle basse vie urinarie) o laddove vi è un particolare profilo di rischio associato (anziani con età ≥75 anni con aumentato rischio di danni tendinei). Per l'associazione amoxicillina/acido clavulanico (l'antibiotico più utilizzato sia in ambito territoriale che ospedaliero) i dati contenuti nel Rapporto suggeriscono un probabile sovra-utilizzo di questa associazione, laddove potrebbe essere indicata la sola amoxicillina, che ha uno spettro d'azione più selettivo e ha quindi un minor impatto sulle resistenze. Ciò è particolarmente evidente nella popolazione pediatrica. Tale fenomeno è in contrasto con l'indicazione contenuta in molte linee guida, secondo la quale l'amoxicillina è considerata la terapia di prima scelta per il trattamento in ambito territoriale delle infezioni batteriche più frequenti in pediatria, quali la faringotonsillite streptococcica e l'otite media acuta. Il consumo di antibiotici in ambito ospedaliero è in crescita nel triennio 2016-2018 e presenta un'ampia variabilità tra le diverse aree geografiche. Si riducono i consumi di fluorochinoloni in ambito ospedaliero, in particolar modo nelle Regioni del Centro ma, dall'altro lato, si registra un rilevante incremento nei consumi dei carbapenemi, con le percentuali più elevate nelle Regioni del Nord

Ipoteca sul futuro e considerazioni finali

Gli agenti antimicrobici sono differenti dagli altri farmaci. Medicinali come l'insulina e i farmaci antipertensivi, ad esempio, sono utilizzati per i loro effetti benefici sulle cellule umane e il beneficio e l'eventuale danno sono limitati al paziente in trattamento. Al contrario, gli agenti antimicrobici sono spesso descritti come farmaci "sociali"[62] a causa delle ampie conseguenze del loro uso individuale sui contatti dei pazienti, sulla comunità locale e potenzialmente sulle popolazioni microbiche in tutto il mondo[63].

[61] *Per uso ospedaliero o dispensazione diretta al paziente per l'utilizzo al di fuori delle strutture sanitarie, tramite il canale della distribuzione diretta e il canale della distribuzione "in nome e per conto". La distribuzione diretta è effettuata dalle strutture sanitarie pubbliche ai pazienti per il primo ciclo di terapia, in dimissione da ricovero o a seguito di visite specialistiche ambulatoriali o a pazienti che necessitino di periodici controlli. La distribuzione "in nome e per conto delle ASL" è effettuata, invece, dalle farmacie aperte al pubblico sulla base di specifici accordi stipulati dalle Regioni con le Associazioni delle farmacie convenzionate. (L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: AIFA, 2019, pag.13)*

[62] *Levy SB. The Antibiotic Paradox: How the Misuse of Antibiotics Destroys Their Curative Powers, 2nd ed. Cambridge, Mass., Perseus Publishing, 2002. "Antibiotics are uniquely societal drugs because individual use affects others in the community and environment. Better stewardship, incentives, and establishment of a special regulatory category will improve how they are used, marketed, and developed through incentives to industry."*

[63] *WHO. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/Microbes_and_Antimicrobials/en/*

Il rischio concreto è che con la perdita di efficacia degli antibiotici vada in crisi tutta la medicina frutto delle innovazioni tecnologiche degli ultimi decenni (interventi di cardiochirurgia, di neurochirurgia, chemioterapie, trapianti, sono solo alcuni esempi di procedure avanzate che rischiano di fallire in presenza di infezioni resistenti). In linea con quanto suggerito dalle Organizzazioni internazionali[64] le principali azioni da considerare per un'efficace strategia di contrasto dell'AMR includono: aumento della consapevolezza sul tema dell'AMR[65]; rafforzamento della sorveglianza in ottica "*One health*"[66]; rafforzamento della *antimicrobial stewardship* nell'ambito della salute umana[67]; rafforzamento della prevenzione e controllo delle infezioni (IPC) nella salute umana[68]; rafforzamento dell'IPC e riduzione dell'uso inappro-

[64] *European Observatory on Health Systems and Policies. Averting the AMR crisis: What are the avenues for policy action for countries in Europe? WHO Regional Office for Europe, 2019. In linea con quanto proposto da WHO, FAO e OIE le principali vie di azione da considerare in un'efficace strategia di contrasto dell'AMR includono: 1) Increasing awareness of AMR, 2) Strengthening surveillance and monitoring, and moving towards national 'One Health' surveillance systems, 3) Strengthening antimicrobial stewardship in human health, 4) Strengthening infection prevention and control (IPC) in human health, 5) Strengthening IPC and reducing inappropriate antibiotic use in animals, 6) Limiting the exposure of antimicrobial-resistant pathogens to the environment, 7) Fostering R&D of new antimicrobial therapies, diagnostics and vaccines. http://www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory*

[65] *Purpose: to reduce inappropriate use of antibiotics. Examples of measures: Public awareness campaigns at national, regional and local levels (including initiatives such as educational campaigns within schools and the Antibiotic Guardian Programme for the general public and health professionals) • Education and training measures for professionals in the human, animal and environmental health sectors (a dedicated Competency Framework for Health Workers' Education and Training on Antimicrobial Resistance was published by the WHO in 2018).*

[66] *Surveillance is key from the conception of AMR National Action Plans through to their implementation and evaluation. Examples of measures: AMR surveillance systems should seek to cover the human, animal and environmental health sectors, in line with the 'One Health' approach. • National surveillance systems should contribute to international surveillance systems such as EARS-Net, ESAC-Net, HAI-Net, CAESAR, WHO AMC, ESVAC, GLASS.*

[67] *Purpose: to reduce inappropriate prescribing,especially in primary care where most antibiotics are prescribed. Examples of measures: Primary care: Interventions to alter the prescribing behaviour of physicians through (a combination of) non-financial measures such as guidelines, outreach visits, audits, computerized reminders and financial incentives; use of point-of-care tests to rule out viral infections; shared decision-making between the clinician and patient, in conjunction with delayed prescribing; patient education during consultations. • Hospital care: Interventions to alter the prescribing behaviour of healthcare professionals, including: educational (e.g. use of educational meetings, materials and outreach visits); persuasive (e.g. outreach visits); restrictive (use of rules and guidelines); environmental restructuring and enablement (use of physical reminders or laboratory improvements). Interventions usually involve multiple techniques.*

[68] *Purpose: to reduce healthcare-associated infection rate (about 30–40% of HAIs are caused by resistant organisms. Examples of measures: Combination of (vertical and horizontal) IPC measures that include both physicians and nurses (e.g. hand hygiene campaigns) and could be encouraged with financial incentives and/or penalties (related to HAI rates). • Evidence-based guidelines on core components of IPC programmes were published by the WHO in 2016.*

priato di antibiotici negli animali[69]; limitazione dei patogeni resistenti nell'ambiente[70]; promozione della ricerca e sviluppo di nuove terapie, di nuovi mezzi diagnostici, di nuovi vaccini[71].
Abbiamo tutti un ruolo da svolgere nella lotta all'AMR, noi con questa *review* ci siamo cimentati con la prima strategia suggerita, quella del contributo all'aumento della consapevolezza sulla crisi incombente. Consapevolezza che deve riguardare non soltanto chi opera direttamente nel settore sanitario, ma anche chi ha un ruolo decisivo nell'ambito dell'informazione, nel legislatore, finanche il comune cittadino che se opportunamente formato potrebbe giocare un ruolo fondamentale nella battaglia contro un nemico silenzioso come l'AMR. L'auspicio è che tutti giochino una partita a favore di questo obiettivo, nessuno escluso.

Bibliografia

1. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020
2. Capozzi C et al. Le infezioni correlate all'assistenza e l'antibioticoresistenza: una sfida globale del XXI secolo. Ig. Sanità Pubbl. 2013; 69: 657-691.
3. Ovidio, Remedia amoris, V, 91
4. U.S. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta: CDC; 2013
5. One Health
6. http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/dyna/consumervoice/create_cv.cfm?cv_id=490
7. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO;2015

[69] *Purpose: to reduce prevalence of resistant pathogens in animals. Examples of measures: Restricting the use of non-therapeutic antimicrobials and antimicrobials that are critically important for human use.• IPC measures such as implementing higher biosecurity, improved husbandry methods, use of vaccination.*

[70] *Purpose: to reduce spread of pathogens through the environment. Examples of measures: Monitoring and regulation of the environment and environmentally related activities or products that influence the spread and development of AMR pathogens*

[71] *Purpose: to replace antibiotics rendered ineffective by AMR, reduce unnecessary use of antibiotics and prevent infections. Examples of measures: R&D in antibiotics: Pull and push incentives to boost returns from newly discovered antibiotics or to subsidize the cost of R&D, with recent reports recommending the use of market entry rewards or an Options Market for Antibiotics; recent supranational funding initiatives include Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X) and the Global Antibiotic R&D Partnership (GARDP).• R&D in diagnostics: Incentives to develop a simple rapid test to distinguish between bacterial and viral infections, including harmonization of regulatory standards and procedures to reduce duplication of clinical studies, minimizing delays and reducing the costs of meeting regulatory standards; application of health technology assessment (HTA) to diagnostics.• R&D in vaccines: Stimulate research and use of vaccines; the value of vaccines in combatting AMR should be incorporated into decisions on vaccine development and use.• Coordinating research: The approach to AMR research should be multidisciplinary and holistic to avoid gaps in research and/or duplication of efforts; organizations such as the Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) support coordinating research activities globally but national coordination is also important.*

8. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/
9. OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). Stemming the Superbug Tide: Just A few Dollars More, 2018.
10. http://www.oecd.org/health/stemming-the-superbug-tide-9789264307599-en.htm
11. GAVI, Global Financing Facility, The Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria, UNAIDS, UNDP, UNFPA, UNICEF, Unitaid, UN Women, World Bank Group and World Health Organization. Towards a global action plan for healthy lives and well-being for all. Uniting to accelerate progress towards the health-related SDGs. 2018.
12. https://www.who.int/news-room/detail/24-09-2019-multilateral-agencies-launch-a-joint-plan-to-boost-global-health-goals
13. WHO. Ten threats to global health in 2019
14. https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019
15. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019
16. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018
17. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance-ICGAR. No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. Report to the Secretary-generale of The United Nations. April 2019.
18. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/
19. Istituto Superiore di Sanità. AR-ISS Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza Rapporto N. 1 - I dati 2018 Novembre 2019
20. www.epicentro.iss.it/resistenza_antibiotici/ar-iss/rapporto-1-dati-2018.pdf
21. European Observatory on Health Systems and Policies. Averting the AMR crisis: What are the avenues for policy action for countries in Europe? WHO Regional Office for Europe, 2019
22. http://www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory/publications/policy-briefs-and-summaries/averting-the-amr-crisis

Referente
Dott. Claudio Capozzi
Università degli Studi Roma "Tor Vergata"
Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Via Montpellier, 1- 00133 Roma
claudio.capozzi@uniroma2.it