

ANTIBIOTICO-RESISTENZA: CAUSE, CONSEGUENZE, STRATEGIE DI RICERCA E POLITICHE SANITARIE PER CONTRASTARLA

Antibiotic resistance: causes, consequences, research strategies, and health policies to counteract it

Caterina Sbaffi, Elena Olmastroni, Elena Tragni

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

Antibiotic-resistance
AMR
Antibiotics overuse
and misuse
Healthcare-related infections
One Health

Abstract

Antibiotic resistance (AMR) is a global emergency that endangers the effectiveness of antibiotics due to the ability of bacteria to adapt, survive and grow in presence of these drugs, following the acquisition of specific resistance mechanisms. This is mainly caused by the overuse and misuse of antibiotics by the population and healthcare workers, which has led to an increase in selective pressure on bacteria over time, encouraging the emergence and multiplication of resistant strains. AMR is currently considered one of the biggest public health challenges due to its epidemiological and economic impact and exacerbated by the rapid loss of efficacy from an increasing number of antimicrobial agents and the reduced development of new molecules over the last decades; for this reason it needs to be addressed through an approach identified by the model "One Health", based on the involvement of a wide range of sectors and the integration of different disciplines and aimed at the design and implementation of programs, policies, regulations and research in order to achieve better levels of global health.

Introduzione

Con il termine antibiotico-resistenza (AMR, dall'acronimo inglese *AntiMicrobial Resistance*) si intende la capacità di un batterio di resistere all'attività di uno o più antibiotici (problema della multi-resistenza - *multidrug resistance*, MDR) e di sopravvivere e crescere in presenza di una concentrazione dell'agente antibatterico che risulti generalmente sufficiente ad inibire o uccidere microrganismi della stessa specie [1, 2]. Il consumo spesso eccessivo e scorretto di antibiotici nel tempo è sempre stato accompagnato dall'insorgenza di resistenza nei batteri (evoluzione batterica adattiva guidata dagli antibiotici [3]), creando quindi la necessità di produrre nuove molecole in grado di sopperire a questo problema considerato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) una delle tre più importanti minacce per la salute pubblica del ventunesimo secolo, insieme alla crisi climatica e alla tendenza a rifiutare i vaccini [4].

L'emergenza rappresentata dall'AMR per la salute pubblica è data dall'impatto che questa ha a livello epidemiologico ed economico ed è aggravata dalla rapida perdita di efficacia da parte di un numero sempre più elevato di antibiotici e dal ridotto sviluppo di nuove molecole antibiotiche nel corso dell'ultimo decennio [5, 6].

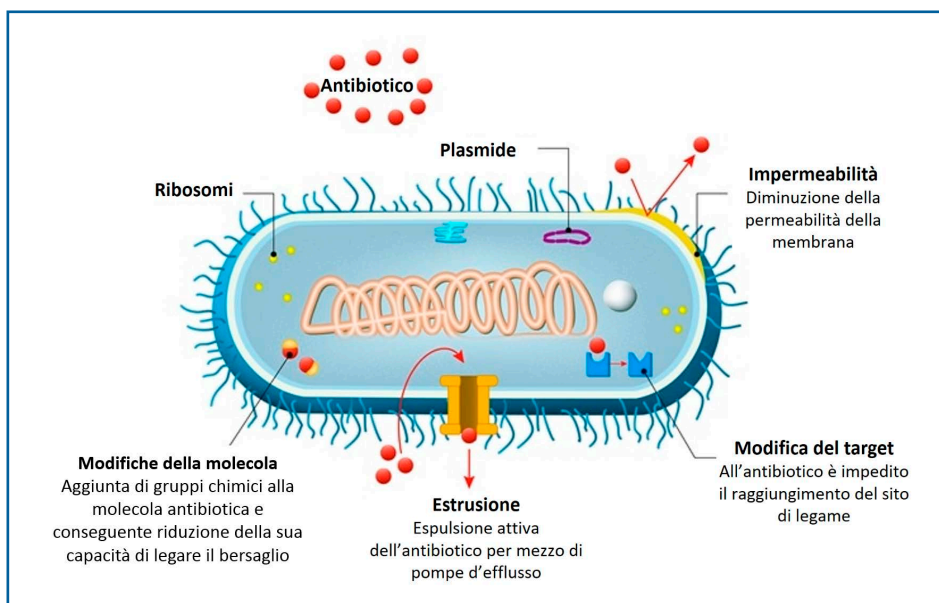
Corrispondenza: Elena Tragni, SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Italia. E-mail: elena.tragni@unimi.it

Meccanismi di resistenza

I batteri riescono a sviluppare resistenza principalmente grazie all'acquisizione di materiale genetico da parte di popolazioni batteriche diverse. Le possibilità di adattamento sono praticamente illimitate se si considerano il numero dei geni che i batteri hanno a disposizione per ritrovare la combinazione più opportuna per sopravvivere in diverse circostanze e la possibilità di scambio di materiale genetico tra specie diverse.

Il problema dell'antibiotico-resistenza è rappresentato dalla resistenza acquisita che si instaura nel momento in cui batteri precedentemente sensibili a un particolare antibiotico sviluppano insensibilità nei suoi confronti [2], in seguito a mutazioni cromosomiche (resistenza cromosomica) o ad acquisizione di materiale genetico derivante da popolazioni batteriche correlate o meno a quella ricevente (resistenza trasferibile). La diffusione di mutazioni cromosomiche avviene attraverso trasmissione verticale e indipendentemente dalla presenza dell'antibiotico; generalmente queste mutazioni vengono corrette da meccanismi cellulari e per tale motivo sono rare. Il fenomeno della resistenza trasferibile è invece più significativo e prevede la dislocazione di geni batterici in grado di conferire resistenza; tale trasferimento genico è mediato da plasmidi, integroni e trasposoni e può avvenire tra DNA cromosomiale ed extra-cromosomiale nell'ambito di batteri della stessa specie e non (trasmissione orizzontale), grazie ai processi di trasformazione, coniugazione e trasduzione [7, 8]. Questi permettono ai batteri riceventi di acquisire la capacità di attuare uno o più meccanismi di resistenza al fine di difendersi dall'attività antibiotica. Tali meccanismi possono essere classificati in base alla via biochimica coinvolta e prevedono la capacità di modificare la molecola antibiotica, di precludere il raggiungimento dei siti target, di modificare o proteggere e sostituire o bypassare i siti target (**Figura 1**).

Figura 1 Meccanismi di resistenza agli antibiotici.



Modifiche della molecola antibiotica

L'inattivazione della molecola antibiotica può avvenire attraverso l'apporto di alterazioni chimiche o per mezzo della distruzione vera e propria della molecola. La produzione di enzimi in grado di apportare alterazioni chimiche a livello dell'antibiotico è un meccanismo di resistenza diffuso sia nei batteri Gram-negativi che in quelli Gram-positivi [3]. Gran parte degli antibiotici interessati appartengono alla classe di molecole che esplica il proprio meccanismo d'azione inibendo la sintesi proteica a livello dei ribosomi [9] e le reazioni più frequentemente catalizzate dagli enzimi coinvolti includono acetilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi, cloramfenicolo, streptogramine), fosforilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi e cloramfenicolo) e adenilazione (es. resistenza ad aminoglicosidi e lincosamidi). Indipendentemente dall'enzima coinvolto, l'effetto risultante si traduce in un ostacolo sterico che impedisce alla molecola il legame con il proprio bersaglio.

La produzione di enzimi in grado di agire sull'antibiotico in modo tale da eliminarlo è invece ampiamente diffusa per quanto riguarda la resistenza ai beta-lattamici; nume-

rosi batteri hanno infatti sviluppato la capacità di produrre enzimi definiti beta-lattamasi, in grado di distruggere il legame ammidico dell'anello beta-lattamico, rendendo quindi inefficace l'antibiotico.

Preclusione del raggiungimento del sito target

Attraverso la diminuzione della permeabilità della membrana o l'espulsione attiva dell'antibiotico per mezzo di pompe d'efflusso, la cellula batterica è in grado di precludere alla molecola antibiotica il raggiungimento del sito target.

La riduzione delle permeabilità di membrana è regolata dalle porine e in particolar modo da variazioni nel loro numero a livello della membrana plasmatica o dalla produzione di porine specifiche, atte ad impedire la penetrazione dell'agente antibatterico (tra queste ricordiamo quelle prodotte da *E.coli* -OmpF, OmpC, PhoE- e da *P. aeruginosa* -proteina D2-) [3].

Il meccanismo di espulsione dell'antibiotico mediante pompe d'efflusso è stato rilevato sia in batteri Gram-positivi che in batteri Gram-negativi e può essere caratterizzato da pompe d'efflusso specifiche per un determinato antibiotico (es. pompe Tet per la tetraciclina) o adatte a vari tipi di antibiotici (generalmente tipiche dei batteri MDR). È possibile identificare cinque famiglie di pompe d'efflusso (MFS -*major facilitator superfamily*-, SMR -*small multidrug resistance*-, RND -*resistance nodulation division*-, ABC -*ATP-binding cassette*- e MATE -*multidrug and toxic-compound extrusion*) che si differenziano per conformazione strutturale, fonte energetica utilizzata, substrati espulsi ed organismi batterici in cui sono distribuiti [10, 11].

Protezione e modifiche del sito target

Proteggendo il sito target, la cellula batterica impedisce all'antibiotico di raggiungere il sito di legame; tra gli antibiotici coinvolti in questo tipo di resistenza troviamo la tetraciclina e i fluorochinoloni. La protezione consiste generalmente nella rimozione dell'antibiotico dal sito di legame o nella produzione di proteine specifiche in grado di competere per lo stesso sito di legame della molecola antibiotica, che ne impediscano quindi l'interazione permettendo al batterio di sopravvivere [3, 12, 13].

L'azione antibiotica può essere inibita anche attraverso l'attuazione di modificazioni a livello del sito target, mediante mutazioni puntiformi nei geni che codificano per il sito target (es. resistenza alla rifampicina, ai fluorochinoloni e agli ossazolidinoni) o tramite la produzione di enzimi (es. resistenza a macrolidi, lincosamidi, streptogramina B in seguito a metilazione del sito di legame dell'antibiotico sul ribosoma batterico) [14, 15].

Sostituzione e bypass del sito target

La sostituzione del sito target consiste nello sviluppare nuove strutture in grado di svolgere funzioni biochimiche simili a quelle del target dell'antibiotico, con il vantaggio di non essere sensibili ad esso (es. resistenza alla meticillina e alla vancomicina). Inoltre, attraverso una sovrapproduzione del bersaglio, la cellula batterica è in grado di sopravvivere in presenza della molecola antibiotica, come avviene nel caso della resistenza a trimetoprim-sulfametossazolo [3, 16].

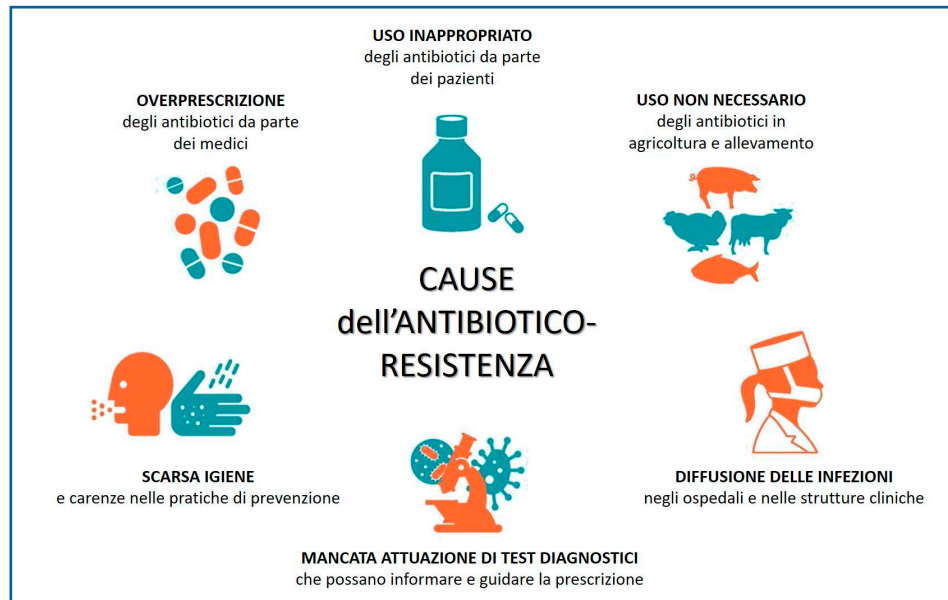
Cause alla base dell'antibiotico-resistenza

Il problema della resistenza agli antibiotici è conseguente a molteplici fattori: l'aumentato uso (spesso non appropriato) di questi farmaci, sia in medicina umana che veterinaria, la diffusione delle infezioni ospedaliere causate da microrganismi antibiotico-resistenti, una maggiore diffusione dei ceppi resistenti dovuto a un aumento dei viaggi internazionali e dei flussi migratori.

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso poiché riconosce diverse cause (Figura 2).

L'uso individuale non appropriato di antibiotici influenza inevitabilmente la salute dell'intera società, portando a fallimenti terapeutici causati da batteri resistenti e superinfezioni date dalla diffusione di tali microrganismi all'interno delle strutture sanitarie e della comunità. L'uso non appropriato ed eccessivo degli antibiotici aumenta infatti la pressione selettiva sui batteri, favorendo l'insorgenza e la moltiplicazione di ceppi resistenti [17]. Una delle cause del consumo eccessivo nella pratica clinica è da ricercare nell'uso empirico di antimicrobici da parte dei medici. Spesso, infatti, infezioni batteriche che possono risultare letali necessitano di un'azione immediata che non può attendere una diagnosi accurata della malattia infettiva, del suo agente patogeno e della suscettibilità di tale microrganismo a una specifica terapia antimicrobica. Una diagnosi di questo tipo presupporrebbe diversi esami di

Figura 2 Fattori che determinano e promuovono la resistenza agli antibiotici.



laboratorio che richiedono giorni o settimane per essere completati. Di conseguenza, in situazioni in cui è bene agire velocemente, la terapia prediletta è spesso quella che prevede la somministrazione di differenti antibiotici contemporaneamente, nella speranza che uno tra questi possa agire contro il patogeno non identificato. Nonostante queste pratiche avvengano all'interno di ambienti ospedalieri limitatamente a casi particolari e siano dunque relativamente controllate, lo sviluppo di una diagnostica accurata e rapida potrebbe risolvere o quanto meno ridurre questo problema [18, 19].

Più diffusa è invece l'eccessiva prescrizione di antibiotici da parte dei medici di medicina generale. Di fronte a un paziente con disturbi dovuti a un agente patogeno infettivo, il medico tende spesso a prescrivere una terapia antibiotica basata sull'esperienza passata e sull'epidemiologia locale, senza preoccuparsi dell'accertamento preventivo, attraverso esami di laboratorio, riguardo il tipo di patogeno e la sua sensibilità agli antimicrobici. Il rischio a cui si va incontro attraverso questa pratica diffusa è quello del fallimento della terapia e la necessità di prescrivere ulteriori antibiotici che si presumono possano essere efficaci per l'agente patogeno non identificato, sottoponendo il microbiota del paziente a una ripetuta ed intensa pressione selettiva, utile nello sviluppo di antibiotico-resistenza [19].

Inoltre, è spesso il paziente stesso che in prima persona compie un uso irrazionale di questi farmaci. Nonostante gran parte della popolazione assuma antibiotici in seguito ad acquisto dietro prescrizione medica, una frazione di essa consuma tali farmaci senza aver prima consultato un medico [20]. La dispensazione di antibiotici senza prescrizione nelle farmacie comunitarie, che nel 2019 ha registrato una prevalenza globale complessiva del 62,2%, avviene generalmente in seguito alla richiesta di uno specifico antibiotico da parte del paziente o su raccomandazione del personale della farmacia stessa [21]. Frequente è poi l'assunzione diretta del farmaco, da parte dell'assistito e senza consulto medico, che può avvenire nel caso in cui il paziente possieda l'antibiotico in casa (avanzato da cicli terapeutici precedenti) o qualora il farmaco venga fornito da un parente o un amico [20]. Il fatto che sia il paziente stesso a decidere la tipologia di antibiotico, la dose e il tempo di assunzione, porta all'uso di un farmaco spesso non appropriato per l'infezione in corso, in dosi non idonee e per tempi che sono generalmente inferiori rispetto a quelli necessari [22].

Infine, un'ulteriore pratica sempre più diffusa, sviluppatasi con il crescente utilizzo di Internet, è la possibilità di acquistare farmaci online, che rende ancora più complessa gestione e controllo del consumo di antibiotici e incoraggia l'automedicazione e la scarsa qualità della cura. Gli antibiotici venduti secondo questa modalità vengono forniti spesso senza la necessità di presentare una prescrizione medica o in seguito

a diagnosi e prescrizioni online basate sulla storia clinica del paziente, promuovendo quindi uno standard di cura inappropriato [23, 24].

È bene specificare che questa attitudine all'acquisto e al consumo non controllato degli antibiotici, varia in base al Paese considerato. In particolar modo, questo risulta essere un fenomeno maggiormente diffuso nei Paesi in via di sviluppo a causa della scarsa regolamentazione riguardante la vendita dei farmaci, delle pratiche di prescrizione inadeguate e della mancanza di farmacisti qualificati disponibili [25].

Diffusione

La diffusione di batteri resistenti nell'essere umano può avvenire attraverso varie modalità: l'ambiente, i vettori animali o per mezzo della trasmissione uomo-uomo.

Trasmissione ambiente-uomo

Particolarmente importante nel processo di trasmissione ambiente-uomo è il ruolo ricoperto dal trattamento delle acque reflue e dei rifiuti; gli antibiotici e i loro metaboliti possono infatti essere immessi nelle acque (es. fiumi, mari) e successivamente nel suolo, attraverso i rifiuti umani e quelli prodotti dalle industrie farmaceutiche. Tali composti, essendo attivi, sono in grado di svolgere la propria azione nei confronti dei batteri che popolano l'ambiente, contribuendo così a renderli resistenti e aumentando il rischio di diffusione di tali microrganismi nell'uomo [26, 27].

Trasmissione animale-uomo

Il potenziale di trasmissione di batteri resistenti dagli animali agli esseri umani è stato riconosciuto negli anni '60 ed è legato principalmente all'uso di tali farmaci in ambito zootecnico. La somministrazione di antibiotici agli animali all'interno degli allevamenti permette ai batteri residenti in essi di produrre resistenza che può quindi essere trasmessa all'essere umano. Tali batteri possono essere presenti all'interno delle feci, sulla pelle e nelle viscere degli animali e possono quindi essere trasmessi all'uomo in seguito a contatto stretto con essi (es. fattori o veterinari) o attraverso l'alimentazione [26].

Trasmissione uomo-uomo

La trasmissione uomo-uomo di ceppi batterici resistenti può avvenire in comunità o all'interno di strutture sanitarie e si verifica generalmente attraverso contatto diretto o indiretto (*droplets* o condivisione di superfici contaminate) tra individui infetti sintomatici o asintomatici, e individui non infetti. Una delle cause principali alla base della rapida diffusione di batteri resistenti all'interno della comunità è da ricercare nell'elevato tasso di spostamenti dato dai flussi migratori e dal turismo che creano, per gli agenti patogeni resistenti, nuove opportunità di condivisione del proprio materiale genetico con altri batteri, generando quindi nuovi ceppi resistenti ad una velocità senza precedenti [26, 28].

Nonostante ciò, l'ambito in cui la trasmissione di batteri resistenti avviene con maggiore facilità e frequenza, rimane quello legato all'assistenza sanitaria all'interno di strutture ospedaliere e di cura. Mentre il numero dei batteri insensibili agli antibiotici continua a crescere, le lacune nei controlli delle infezioni all'interno delle strutture sanitarie ne facilitano la trasmissione tra i pazienti.

La trasmissione da paziente a personale sanitario è la fonte primaria di diffusione di batteri resistenti in ambito ospedaliero e avviene attraverso la contaminazione di mani, guanti e camici [29]. È quindi inevitabile che il personale sanitario disposto alle cure dell'assistito infetto sia esposto ai batteri resistenti e, attraverso visite ad altri pazienti, possa quindi permettere all'agente patogeno una rapida diffusione [30]. In particolar modo, un aspetto estremamente importante legato allo sviluppo e diffusione dell'AMR nelle strutture sanitarie riguarda le infezioni correlate all'assistenza (ICA) che rappresentano il 75% delle infezioni date da batteri resistenti [31]. Le ICA sono infezioni acquisite dal paziente durante il periodo di permanenza in ospedale o in altre strutture sanitarie e sono identificate come la più grave e frequente complicanza legata all'assistenza sanitaria. Le cause alla base di tali infezioni sono varie e comprendono l'introduzione di tecnologie sanitarie innovative che prevedono l'uso prolungato di dispositivi medici invasivi, l'attuazione di interventi chirurgici complessi che possono favorire

l'ingresso di microrganismi in sedi corporee generalmente sterili, la scarsa applicazione di misure di igiene ambientale, l'immunosoppressione o gravi patologie concomitanti. Nello specifico, i fattori di rischio sono generalmente l'età superiore ai 65 anni, i ricoveri d'urgenza e in terapia intensiva, le degenze ospedaliere superiori ai 7 giorni e il posizionamento di cateteri venoso centrale e urinario e del tubo endotracheale. La maggior parte delle ICA legate all'AMR coinvolge il tratto urinario (gran parte delle infezioni ospedaliere è rappresentata da infezioni urinarie), l'apparato respiratorio e le ferite chirurgiche e porta spesso ad infezioni sistemiche [32, 33]. Ad oggi le ICA date da batteri resistenti sono una delle prime cause di morte negli ospedali e una percentuale tra il 5% e il 15% dei pazienti ospedalizzati sviluppa un'infezione durante il ricovero; tra questi, coloro che si trovano in terapia intensiva hanno una probabilità fino a 10 volte maggiore di contrarre una ICA. Le ICA legate all'antibiotico-resistenza sono associate quindi a conseguenze quali l'aumento del tempo di permanenza nella struttura sanitaria, un maggior rischio di contagio, morbilità, mortalità e l'aumento dei costi ospedalieri [34].

Conseguenze

Impatto epidemiologico

La resistenza agli antibiotici è diventata negli ultimi anni un fenomeno in aumento.

Essa è un problema prioritario a livello mondiale per il mantenimento della salute pubblica. Infatti, ha conseguenze cliniche, come l'aumento della letalità, della durata della malattia, un maggior verificarsi di epidemie e di complicanze legate alle patologie causate da batteri resistenti.

La resistenza agli antibiotici ha anche implicazioni economiche, perché si allungano le degenze in ospedale e le malattie, e si verificano situazioni di invalidità e perdita nella produttività.

Il fenomeno dell'AMR produce un maggior tasso di morbosità e di mortalità legato alle infezioni causate da batteri resistenti, rispetto a quelle causate da patogeni sensibili, e ciò è stato documentato per vari tipi di infezioni e per vari patogeni. La difficoltà nel trovare una terapia alternativa adeguata e il mancato o limitato isolamento dei pazienti infetti all'interno delle strutture sanitarie prolunga lo stato di contagiosità del malato e il conseguente rischio di diffusione del microrganismo resistente [5]. La sempre più crescente inefficacia degli antibiotici potrebbe tradursi in futuro in un ritorno all'era pre-antibiotica, in cui procedure mediche comuni, quali trapianti d'organo, chemioterapia antitumorale, terapia intensiva, parto cesareo, cura di neonati prematuri, e operazioni semplici, quali sostituzione dell'anca o del ginocchio o cure odontoiatriche, non sarebbero più svolgibili in sicurezza. La diffusione di batteri resistenti e di patologie ad essi associate avverrebbe senza ostacoli, producendo un incalcolabile numero di morti per infezione [35, 36].

Ad oggi le infezioni date da batteri resistenti agli antibiotici provocano almeno 50.000 morti l'anno solo in Europa e Stati Uniti; se negli anni a venire non verranno attuate procedure per contenere e invertire tale tendenza, entro l'anno 2050 le morti causate da infezioni date da AMR potrebbero raggiungere i 10 milioni/anno [28].

Uno studio dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) ha stimato il peso di cinque tipi di infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici nell'Unione Europea e nell'EEA per l'anno 2015. Tali stime si basano sui dati raccolti da EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) nel 2018 e misurano l'onere sanitario tenendo in considerazione numero di casi, decessi attribuibili e DALY (*disability-adjusted life-years*) associati a specifiche patologie date da batteri resistenti [37]. Per l'anno 2015 sono state stimate 671.689 infezioni da batteri resistenti agli antibiotici che hanno causato circa 33.110 morti attribuibili e 874.541 DALY. Queste stime corrispondono a un'incidenza di 131 infezioni, a una mortalità attribuibile di 6,44 decessi e 170 DALY, ogni 100.000 abitanti. Il risultato stimato di 170 DALY per 100.000 abitanti è quasi comparabile al carico combinato di tre malattie infettive particolarmente diffuse ossia influenza, tubercolosi e HIV (183 DALY per 100.000 abitanti), il che fa intuire l'importanza e la gravità di questo fenomeno [38].

Impatto economico

Nonostante non sia possibile stimare con esattezza quali saranno le spese e le perdite legate a questa emergenza, nel 2017 la Banca Mondiale ha predisposto una simulazione fondata su revisioni condotte da altri gruppi di ricerca, riguardo le conseguenze economiche che l'AMR avrà in futuro a livello mondiale. L'impatto economico si presenterà attraverso costi diretti (comprendono le risorse usate per trattare e affrontare le infezioni date da batteri resistenti, inclusi costi di ospedalizzazione e farmaci di seconda linea) e costi indiretti (comprendono quelli derivati da morbilità, invalidità e morte prematura, e di conseguenza dal calo della produttività). La Banca Mondiale ha ipotizzato

due differenti scenari, uno ottimistico definito come “*low-AMR*” (impatto economico ridotto) e uno pessimistico indicato come “*high-AMR*” (impatto economico elevato).

Costi indiretti: nello scenario *low-AMR* il Prodotto Interno Lordo (PIL) globale si prospetta essere dello 0,1% più basso nel 2030 e 1,1% più basso nel 2050 rispetto ai valori base (ossia la previsione della Banca Mondiale di uno scenario dell'economia globale a lungo termine che non comprende le spese legate all'AMR), mentre nello scenario *high-AMR* sarà del 3,2% inferiore nel 2030 e ulteriormente in calo nel 2050, entro il quale l'economia globale perderà il 3,8% del proprio PIL.

È stato possibile ipotizzare quanto la crescita economica globale potrebbe essere intaccata nei casi di *low-* e *high-AMR*, prendendo come mezzo di paragone la crisi finanziaria del 2008, ed è stato ipotizzato che il danno economico dato dall'AMR nei prossimi decenni potrebbe essere paragonabile, se non peggiore. Nello scenario *low-AMR* le perdite potrebbero raggiungere i 1000 miliardi di dollari all'anno entro il 2030 e i 2000 miliardi entro il 2050. Nello scenario *high-AMR*, entro il 2030, si potrebbe calcolare una perdita di circa 3000 miliardi di dollari all'anno, mentre, entro il 2050, questo valore ammonterebbe a 6000 miliardi di dollari all'anno, il triplo della perdita calcolata nello scenario *low-AMR*. La differenza sostanziale tra la crisi finanziaria del 2008 e la crisi economica data dall'AMR sta nella scarsa possibilità di una “ripresa ciclica”. La crisi finanziaria, infatti, si risolse a partire dal 2010, mentre per l'AMR potrebbero essere necessari tempi molto più lunghi; lo sviluppo di nuovi farmaci e di vaccini potrebbe richiedere decenni e, se efficaci, sarebbero introdotti nei Paesi a basso e medio reddito con tempi più lunghi rispetto a quanto avverrebbe in quelli ad alto reddito, ritardando ulteriormente la ripresa economica. Questo processo contribuirebbe a rendere ancora più significativo il *gap* economico tra Paesi a basso reddito e quelli a medio ed alto reddito.

Costi diretti: le spese sanitarie (pubbliche e private) sono direttamente collegate all'aumento dell'onere dato dalle patologie legate all'AMR. Nello scenario *high-AMR*, entro l'anno 2050, si avrebbe globalmente un aumento delle spese sanitarie dell'8% (rispetto al modello di base) pari a 1200 miliardi di dollari all'anno; per i Paesi a basso reddito potrebbero essere fino al 25% più elevate, per i Paesi a medio reddito tale percentuale sarebbe del 15%, e per quelli ad alto reddito del 6%. Nello scenario *low-AMR* la spesa eccederebbero invece di 220 miliardi di dollari all'anno entro il 2030 e di 330 miliardi di dollari all'anno entro il 2050.

Queste ultime cifre rappresentano una somma 13 volte superiore rispetto a quella che sarebbe necessario investire per contenere l'AMR a livello globale. Il contenimento deve essere tradotto in un uso altamente produttivo dei fondi pubblici al fine di fornire un servizio essenziale a beneficio dell'umanità e soprattutto delle nuove generazioni [39].

Politiche sanitarie

Il 30 giugno 2017 la Commissione Europea ha adottato lo “European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance” in cui l’approccio “One Health” guida le azioni e indirizza verso attività con un chiaro valore aggiunto europeo e, ove possibile, su risultati concreti e misurabili. Il documento si basa su 3 pilastri:

- 1. Fare dell’UE una regione in cui si applicano le migliori pratiche;*
- 2. Stimolare la ricerca, lo sviluppo e l’innovazione;*
- 3. Disegnare l’Agenda globale per affrontare l’AMR.*

La sfida posta dall'antibiotico-resistenza interessa l'intera popolazione mondiale ed è necessario che venga affrontata a livello globale, all'interno di ogni territorio e attraverso il coinvolgimento di un'ampia sfera di settori [40]. Tale approccio è generalmente identificato dal modello sanitario “*One Health*”, basato sull'integrazione di diverse discipline e volto alla progettazione e all'attuazione di programmi, politiche, normative e ricerche, finalizzate al raggiungimento di migliori livelli di salute globale [41]. Per poter affrontare tale emergenza, in quanto problema comune, ogni Paese deve quindi impegnarsi ad agire su vari fronti (**Figura 3**) [42]:

- rafforzando i sistemi sanitari e la loro capacità di sorveglianza;
- garantendo l'accessibilità agli antibiotici appropriati;
- promuovendo un corretto utilizzo;
- rispettando la regolamentazione e la legislazione legate a vendita e produzione;
- incoraggiando soluzioni innovative all'uso di tali farmaci.

La **sorveglianza** del fenomeno dell'antibiotico-resistenza è di fondamentale importanza per fornire informazioni riguardo l'entità e le tendenze della resistenza agli antibiotici in un determinato territorio e per un tempo definito, attraverso il controllo del consumo, dell'utilizzo che ne viene fatto da parte dei pazienti e degli operatori sanitari e dell'efficacia degli interventi attuati [40, 42, 6]. L'obiettivo ultimo della sorveglianza

Figura 3 Principali linee di indirizzo per le strategie di controllo e gestione dell'antibiotico-resistenza.



sul consumo di antibiotici e sull'AMR è infatti quello di fornire informazioni, approfondimenti e strumenti necessari ad attuare interventi di contenimento della stessa a livello locale, nazionale e globale [42]. I parametri che devono essere necessariamente analizzati riguardano tre campi: il consumo di antibiotici in ambito umano e zootecnico, i tassi di resistenza per varie combinazioni farmaco-batterio e il loro impatto sulla salute, e la biologia molecolare, fondamentale per definire le basi biologiche della resistenza per mezzo della caratterizzazione delle tipologie di batteri resistenti e delle ragioni genetiche della loro resistenza [43]. Un organo estremamente importante per la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza a livello globale è il *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) gestito dall'OMS. Lo scopo principale è di sostenere la sorveglianza e la ricerca globali al fine di rafforzare le evidenze sull'AMR e supportare quindi il processo decisionale guidando le azioni nazionali, regionali e globali. Gli obiettivi del GLASS comprendono la promozione di sistemi di sorveglianza nazionali e standard globali armonizzati, la stima della portata e dell'onere della resistenza antimicrobica a livello globale, l'analisi e l'aggiornamento regolare dei dati mondiali, la rilevazione di focolai di resistenza emergenti, l'attuazione di programmi mirati di prevenzione e controllo e infine la valutazione dell'impatto degli interventi [44-46].

Gli **interventi per l'uso appropriato degli antibiotici** devono coinvolgere l'intera popolazione, a partire dal personale sanitario responsabile della prescrizione degli antibiotici e dai responsabili della dispensazione, fino ai pazienti e all'intera comunità [47]. La principale causa che porta ad un uso scorretto degli antibiotici da parte della comunità è la percezione errata in merito a questa classe di farmaci (visti spesso come in grado di guarire qualsiasi sintomo o malattia) che alimenta atteggiamenti non corretti, quali l'automedicazione e la ridotta aderenza ai regimi di dosaggio. L'educazione della comunità riguardo l'uso consapevole degli antibiotici deve essere esplicita ponendo particolare enfasi sull'importanza dei consulti medici necessari per il consumo di antibiotici e sulle alternative all'uso di questi farmaci per la cura di sintomi per cui essi non sono utili [40]. Tali nozioni possono essere trasmesse alla popolazione attraverso l'uso

di media (TV, radio, giornali, manifesti, siti web, ecc.) e attraverso campagne di educazione pubblica che tengano conto delle credenze culturali, dell'influenza dei fattori sociali, della situazione locale di consumo di antibiotici e della diffusione della resistenza [48, 49]. È inoltre di fondamentale importanza poter garantire alla popolazione l'accesso a prodotti di qualità [42], soprattutto nei territori a basso e medio reddito in cui la vendita e il consumo di antibiotici contraffatti o scadenti sono problemi diffusi. Inoltre, l'educazione del personale sanitario, così come la predisposizione di linee guida e la regolamentazione della prescrizione e della dispensazione, devono essere obiettivi prioritari nella lotta contro l'antibiotico-resistenza [40]. È fondamentale che il personale sanitario sia informato ed aggiornato riguardo gli antibiotici presenti sul mercato, le loro caratteristiche e le modalità d'uso. Centri di informazione sui farmaci (DIC, *Drug Information Center*) e bollettini di informazione sui farmaci sono due canali utili per poter ottenere informazioni complete e aggiornate, indirizzate a risolvere o contribuire alla risoluzione di problemi legati al consumo degli antibiotici [48, 50]. Per ottimizzare la terapia antibiotica e ridurre la resistenza, molte istituzioni promuovono programmi di gestione antimicrobica (ASP, *Antimicrobial Stewardship Programs*) che rappresentano un approccio educativo, restrittivo e di supporto necessario per la formazione dei medici prescrittori. Gli elementi principali su cui si basa l'educazione attraverso ASP comprendono nozioni riguardo i fattori genetici dell'ospite, la virulenza microbica, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antibiotici e conoscenze di base di epidemiologia [47]. La raccolta di informazioni circa gli antibiotici e i programmi di formazione dei medici prescrittori in merito alla gestione antimicrobica devono essere necessariamente accompagnate da un costante aggiornamento dell'educazione medica, ovvero un processo in cui gli operatori sanitari migliorano e mantengono le proprie competenze, ne acquisiscono di nuove in seguito al completamento della formazione di base e sono guidati verso una pratica medica sicura, in cui non vengono assecondate le richieste dei pazienti riguardo la prescrizione di antibiotici ma, al contrario, viene illustrato agli stessi il perché delle proprie decisioni prescrittive [51, 52]. Fondamentali sono altresì le linee guida cliniche (linee guida di trattamento standard e politiche di prescrizione) che permettono di ottenere una pratica clinica omogenea, riducendo la variabilità dei comportamenti dei vari professionisti, consentendo di conseguenza un approccio non conflittuale e limitando l'autoreferenzialità dei giudizi [53, 54]. A tale proposito, un ruolo particolarmente importante è ricoperto dalla *Guide to Good Prescribing* (linee guida per la buona prescrizione) dell'OMS, un manuale rivolto agli studenti universitari di medicina, come guida al processo della prescrizione razionale, e a neolaureati e medici, come risorsa ed incentivo a seguire una linea guida affidabile e sicura [55]. Allo stesso modo le *Good Pharmacy Practice Guidelines* (linee guida per la buona pratica in farmacia) hanno il compito di guidare i farmacisti verso una pratica consapevole della professione al fine di poter incentivare l'uso appropriato dei farmaci e di conseguenza anche degli antibiotici [56-58]. Infine, una soluzione estremamente valida, ma purtroppo ancora troppo poco sviluppata, è rappresentata da test diagnostici in grado di fornire al medico prescrittore informazioni circa l'effettiva presenza di un'infezione da trattare e l'origine (virale o batterica) della stessa. In questo modo gli antibiotici verrebbero prescritti solo se strettamente necessari, portando a un'ingente riduzione del consumo. Questo tipo di approccio avrebbe effetti positivi nel breve termine e sarebbe necessario per ridurre se non interrompere i tassi di trasmissione, limitando il tempo di contagiosità dei pazienti. Nonostante l'importanza che potrebbe avere l'uso della diagnostica nell'ambito dell'antibiotico-resistenza, non vi è una reale propensione ad investire in essa; medici e pazienti non sono generalmente disposti ad attendere il tempo necessario per ottenere un esito e molte aziende farmaceutiche non hanno interessi commerciali nello sviluppo della diagnostica rapida [43].

Il controllo e la prevenzione delle infezioni batteriche (IPC, *Infection prevention and control*) sono misure progettate per prevenire la diffusione dei patogeni, inclusi quelli resistenti, all'interno delle strutture sanitarie, tra le strutture sanitarie e la comunità e viceversa [42]. Il team è generalmente composto da un medico specializzato in patologie infettive, un microbiologo, un gruppo di infermieri qualificati nel controllo

di pazienti con patologie infettive, uno o più farmacisti e dai rappresentanti della direzione ospedaliera [40]. Le autorità nazionali hanno importanti ruoli di *leadership* nello sviluppo di politiche, raccomandazioni e linee guida, nel rendere disponibile il personale qualificato necessario, nel facilitare l'attuazione di pratiche di prevenzione e controllo in tutte le strutture sanitarie, nel monitorare i progressi e fornire riscontri (*audit* e *feedback*) [59]. È possibile identificare alcuni elementi fondamentali che caratterizzano un ottimale piano di controllo e prevenzione delle infezioni batteriche [42]:

- l'igiene delle mani e l'utilizzo di guanti e camici puliti;
- l'isolamento dei pazienti infetti;
- la pulizia e la disinfezione regolari degli ambienti;
- la sterilizzazione e la disinfezione delle attrezzature e dei presidi;
- lo *screening* dei pazienti per la ricerca di batteri resistenti;
- l'uso di tecniche e strumentazione asettiche per procedure mediche ed infermieristiche;
- la formazione del personale sanitario riguardo le procedure di controllo delle infezioni.

Infine, vi è l'urgente necessità di agire sul fronte della **ricerca e dello sviluppo**, producendo scelte strategiche che possano coinvolgere diverse tecnologie [40]. In particolar modo, aziende farmaceutiche, enti governativi e istituzioni accademiche devono cooperare al fine di promuovere ed attuare la ricerca e lo sviluppo di nuove molecole per le quali possa essere assicurata un'efficacia duratura, e di vaccini, così da poter agire sul fronte della prevenzione [42]. Nonostante questa sia una necessità di primaria importanza, è spesso complesso riuscire ad ottenere risultati promettenti a causa delle difficoltà legate alla ricerca scientifica di nuove molecole e vaccini e agli scarsi finanziamenti a supporto di essa [6]. Per questo motivo nel 2016 la *Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance* (TATFAR, creata nel 2009 per affrontare l'AMR e composta da esperti tecnici provenienti da Canada, Unione Europea, Norvegia e Stati Uniti che collaborano e condividono le migliori pratiche per rafforzare gli sforzi nazionali e globali [60]) ha pubblicato il primo documento riguardante gli incentivi per lo sviluppo e la ricerca nell'ambito dell'AMR. Tali incentivi devono seguire la strategia *push and pull* che consente di ridurre i costi e i rischi della ricerca e dello sviluppo di farmaci a supporto di nuove scoperte sia di successo che infruttuose (*push*) e di premiare lo sviluppo di successo (*pull*) [61].

Politiche sanitarie nei territori dell'unione europea

Nel territorio dell'Unione Europea vari organi lavorano insieme per fronteggiare l'emergenza rappresentata dall'AMR.

Il **Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie** (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*) è un'agenzia indipendente dell'Unione Europea fondata nel 2004 con lo scopo di migliorare e rafforzare le difese dei Paesi membri nei confronti delle malattie infettive, attraverso una rete di sorveglianza. In particolar modo contribuisce a mantenere l'efficacia degli antibiotici, fornendo ai territori europei una panoramica completa e aggiornata annualmente del fenomeno dell'antibiotico-resistenza, promuovendo altresì un uso prudente di questi farmaci. Le attività gestite dall'ECDC comprendono la vigilanza e quindi l'identificazione precoce dei rischi che riguardano la sanità pubblica, la loro validazione e la valutazione e l'indagine al fine di fornire le basi per l'attuazione di sistemi di controllo all'interno dei singoli Stati. [62] L'ECDC si occupa inoltre di aggiornare regolarmente una lista di risorse online per la prevenzione e il controllo dell'AMR e delle ICA al fine di supportare gli Stati nel processo decisionale finalizzato a sviluppare linee guida nazionali. In particolar modo, tali risorse comprendono strategie, piani d'azione, documenti di orientamento, corsi di formazione e progetti di ricerca sulla prevenzione e il controllo, e supportano nello specifico gli operatori sanitari, gli amministratori ospedalieri e gli operatori pubblici [63]. L'ECDC comprende due organi estremamente importanti, ovvero la rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica (EARS-Net, *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) e la rete europea di sorveglianza del consumo di antimicrobici (ESAC-Net, *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*).

EARS-Net è il più grande sistema finanziato con fondi pubblici per la sorveglianza dell'AMR in Europa. I dati forniti da EARS-Net hanno un ruolo fondamentale per quanto riguarda la sensibilizzazione a livello politico, tra i responsabili della sanità pubblica, all'interno della comunità scientifica e tra la comunità in generale. I dati sono accessibili al pubblico attraverso l'*ECDC surveillance Atlas of Infectious Diseases*, mentre analisi dettagliate sono riportate attraverso relazioni annuali e pubblicazioni scientifiche. Gli scopi finali della rete di sorveglianza EARS-Net sono quelli di raccogliere dati AMR confrontabili, rappresentativi e accurati, analizzare le tendenze temporali e geografiche della resistenza antimicrobica in Europa, fornire dati tempestivi sulla resistenza antimicrobica per poter discutere le decisioni politiche, incoraggiare l'attuazione, il mantenimento e il miglioramento dei programmi nazionali di sorveglianza e supportare i sistemi nazionali nei loro sforzi per migliorare l'accuratezza diagnostica, offrendo valutazioni esterne annuali della qualità [64].

ESAC-Net fornisce invece dati di riferimento europei sul consumo di antimicrobici. Questa rete raccoglie e analizza i dati del consumo dei paesi UE/EEA, sia nella comunità che in ambito ospedaliero. La raccolta degli indicatori del consumo di antibiotici fornisce ai Paesi membri una base su cui fare affidamento per monitorare i propri progressi verso un uso migliore di tali farmaci. Le fonti dei dati raccolti derivano da analisi nazionali sulle vendite e sui rimborsi, comprese le informazioni derivanti dai registri nazionali dei farmaci. Tali dati vengono caricati dalle reti di sorveglianza nazionali su un database centrale (TESSy, *The European Surveillance System*) sotto il controllo dell'ECDC che garantisce la convalida dei dati del settore comunitario e ospedaliero, l'analisi delle tendenze nel consumo di antimicrobici in generale e nei diversi gruppi ATC, nonché confronti tra Paesi e regioni. L'ECDC si occupa inoltre di rendere disponibili e aperte al pubblico le informazioni sul consumo di antimicrobici in Europa, fornendo un database interattivo ESAC-Net al quale è possibile accedere direttamente dal sito ufficiale dell'ECDC nella sezione dedicata ad ESAC-Net [65].

Infine, dal 2008, l'ECDC si occupa della coordinazione della Giornata Europea di sensibilizzazione sugli antibiotici (EAAD, *European Antibiotic Awareness Day*), iniziativa di sanità pubblica che fornisce una piattaforma aggiornata per il supporto delle campagne nazionali sull'uso prudente degli antibiotici, che ogni anno si celebra il 18 novembre (associandosi alla settimana mondiale degli antibiotici istituita nel 2015 dall'OMS) [66]. L'obiettivo ultimo della giornata europea di sensibilizzazione sugli antibiotici è quello di accrescere la consapevolezza della comunità e dei professionisti sanitari circa il fenomeno dell'antibiotico-resistenza e di promuovere l'uso corretto e consapevole di tali farmaci.

Il Comitato Europeo sui Test di Sensibilità Antimicrobica (EUCAST, *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) è un comitato permanente costituito nel 1997, organizzato da ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), ECDC e dai comitati nazionali europei di *breakpoint*. Questo si occupa di definire i *breakpoint* e gli aspetti tecnici dei test di suscettibilità antimicrobica *in vitro*, al fine di uniformare i dati emersi dai metodi standard utilizzati dai singoli Stati membri [42, 67]. In particolar modo, nel 2017 EUCAST ha pubblicato "le linee guida EUCAST per l'identificazione dei meccanismi di resistenza e delle resistenze specifiche di importanza clinica e/o epidemiologica", un documento che risulta essere estremamente importante per i processi di sorveglianza a livello europeo; linee guida comuni per gli Stati europei rendono infatti più facile il processo di comprensione e monitoraggio del fenomeno dell'AMR, permettendo quindi una visione completa e il più possibile realistica della condizione europea, al fine di produrre risposte e risoluzioni adeguate [67].

L'Autorità Europea per la Sicurezza degli Alimenti (EFSA, *European Food Safety Authority*), insieme all'Agenzia Europea dei farmaci (*European Medicines Agency*, EMA) e al ECDC, è impegnata nella lotta contro l'AMR e fornisce un supporto scientifico e di consulenza a coloro che si occupano di gestire le cause e le conseguenze di tale emergenza nella catena alimentare e negli animali. L'EFSA raccoglie e condivide informazioni sulle malattie zoonotiche nei vari Paesi e, sulla base dei dati ottenuti, produce, in collaborazione con l'ECDC, relazioni annuali di sintesi riguardanti focolai di origine alimentare, infezioni e resistenza associata, al fine di fornire un disegno completo del-

la situazione dell'AMR in Europa. I gruppi di esperti scientifici dell'EFSA esaminano le relazioni annuali e formulano raccomandazioni sulle misure di prevenzione e riduzione dell'uso di antibiotici in ambito zootecnico [68].

Politiche sanitarie in Italia

Seguendo le orme delle politiche sanitarie globali definite dall'OMS e le linee guida europee, l'Italia, attraverso il lavoro del Ministero della Salute e delle altre istituzioni nazionali, si impegna nel processo di contrasto e prevenzione dell'AMR. Il 24 ottobre 2017 è stato emanato il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-resistenza (PN-CAR) 2017-2020, che, basandosi sull'approccio multisettoriale "*One Health*", propone di fornire una via coordinata e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'AMR a livello nazionale, regionale e locale [5].

Il Ministero della Salute, per mezzo del CCM (Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie), organismo di coordinamento tra Ministero della Salute e regioni per le attività di sorveglianza, prevenzione e risposta tempestiva alle emergenze [69], finanzia progetti di collaborazione riguardanti l'AMR e le ICA tra enti centrali, Regioni e strutture accademiche e di ricerca. Tali progetti sono rappresentati da indagini conoscitive sui sistemi di sorveglianza delle ICA, piani per la realizzazione e l'armonizzazione delle attività di sorveglianza dell'AMR e delle ICA, al fine di produrre dati di qualità comparabili a livello nazionale ed europeo e per promuovere pratiche sicure nell'ambito dell'assistenza ai pazienti. Grazie al lavoro del Ministero è stato possibile raggiungere vari risultati tra cui la formazione di una banca dati nazionale volta alla raccolta di dati provenienti dalle reti di sorveglianza regionali, la pubblicazione di linee guida per la sorveglianza delle ICA e delle infezioni date da batteri resistenti a più antibiotici e lo sviluppo di iniziative di comunicazione destinate agli operatori sanitari e alla popolazione al fine di sensibilizzare riguardo la prescrizione e il consumo degli antibiotici [5].

Il Ministero della Salute supporta la rete di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza AR-ISS, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Questa è costituita da una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia clinica selezionati su base volontaria, che hanno l'obiettivo di descrivere la frequenza e l'andamento dell'AMR all'interno di un gruppo di patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico, isolati da infezioni invasive sia in ambito comunitario che associate all'assistenza sanitaria. Ogni anno i dati di sensibilità agli antibiotici ottenuti all'interno dei laboratori vengono inviati al Laboratorio nazionale di riferimento presso l'ISS, dove vengono elaborati e successivamente condivisi sulla piattaforma TESSy, includendo l'Italia nel progetto di sorveglianza europea EARS-Net [71, 70]. Con la circolare "Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza (AR-ISS) - Protocollo 2019" emessa dal Ministero della Salute il 18 gennaio 2019, sono stati definiti i requisiti che i laboratori partecipanti alla sorveglianza devono possedere, al fine di definire standard di qualità. Tale protocollo viene aggiornato annualmente [71]. Per quanto concerne la sorveglianza del consumo degli antibiotici in ambito umano, l'aggiornamento è invece curato da AIFA che si occupa altresì della pubblicazione dei Rapporti OsMed (Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali). I dati, raccolti all'interno di un database, provengono da 40 ASL in 8 regioni, a cui afferisce una popolazione di quasi 30 milioni di assistiti (circa il 50% della popolazione italiana). Anche in questo caso il Rapporto viene aggiornato annualmente e la consultazione è aperta al pubblico sul sito dell'AIFA. Per quanto riguarda il settore della comunicazione e dell'informazione, è possibile trovare numerose informazioni riguardo il fenomeno dell'AMR all'interno delle sezioni dedicate nei portali del Ministero della salute, di AIFA, dell'ISS e di EpiCentro. Iniziative specifiche vengono intraprese ogni anno in occasione della EAAD e della settimana mondiale sull'uso prudente degli antibiotici, indirizzate al personale sanitario e alla comunità.

Infine, l'impegno dell'Italia nei confronti della lotta contro l'AMR si manifesta, dal 2006, attraverso la partecipazione all'iniziativa "*Clean care is safer care*" dell'OMS [5]. Questa mira alla riduzione delle ICA sviluppando una maggiore consapevolezza sull'onere delle stesse e sull'importanza dell'igiene delle mani, producendo linee guida e raccomandazioni tecniche, sostenendo le azioni negli Stati membri e coordinando

la condivisione di informazioni sulle attività tra le campagne esistenti per l'igiene delle mani attraverso la rete *CleanHandsNet* [72]. Inoltre, promuove presso le strutture partecipanti la distribuzione di materiale informativo ed educativo riguardante le procedure di igiene delle mani e, al fine di garantire l'aderenza alle procedure da parte del personale sanitario, incentiva azioni di monitoraggio gestite da operatori appositamente formati [5].

Conclusioni

L'antibiotico-resistenza è un'emergenza di dimensioni mondiali che non può più essere ignorata né sottovalutata. È dunque necessario il coinvolgimento a livello globale di ogni settore e di ogni risorsa, unito alla consapevolezza da parte della popolazione dell'importanza degli antibiotici e della loro attuale precarietà dovuta alla presenza di patogeni resistenti.

L'idea che questa emergenza sia un problema che non riguarda il singolo deve essere mutata nella presa di coscienza che è in realtà una questione che può interessare chiunque, che non conosce confini e che diventerà sempre più imponente ed ingestibile se non affrontata.

Investire oggi per un futuro migliore è l'unica via per riuscire ad evitare questa possibilità ed è di estrema importanza che i Paesi a basso e medio reddito non vengano ignorati, poiché, se questa emergenza non verrà affrontata su un fronte comune, risulterà estremamente difficile riuscire a superarla.

Bibliografia

- [1] Bruno R. Antibiotico-resistenza. Treccani Dizionario di Medicina. 2010.
- [2] Ministero della salute. Antibiotico-resistenza nel settore umano. 2020. <http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>. Ultimo accesso 9.12.2020
- [3] Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*. 2016; 4(2): 1-24.
- [4] WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?jsessionid=12F8F70A57D7B7C84EBFB257CB3A7FBA?sequence=1. Ultimo accesso 14.12.2020
- [5] PNCAR. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Ministero della salute. 2017.
- [6] WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015a. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 Ultimo accesso 3.01.2021
- [7] Cambiotti V, Romagnoli P, Sorice A, Sechi P, Cenci-Goga B. I meccanismi con cui i batteri resistono agli antimicrobici. *Argomenti*. 2014; 7: 71-80.
- [8] Carlone N. *Microbiologia Farmaceutica*. EDISES. 2015.
- [9] Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews. Microbiology*. 2014; 12(1): 35-48.
- [10] Piddock LJ. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clinical Microbiology Review*. 2006; 19(2): 382-402.
- [11] Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56(1): 20-51.
- [12] Li W, Atkinson GC, Thakor NS, Allas U, Lu CC, Chan KY, Tenson T, Schulten K, Wilson KS, Hauryliuk V, Frank J. Mechanism of tetracycline resistance by ribosomal protection protein Tet(O). *Nature Communications*. 2013; 4: 1-17.
- [13] Luzzaro F. Fluorochinoloni e Gram-negativi: differenze di attività e nuove evidenze sui meccanismi di resistenza. *Le infezioni in medicina*. 2008; 2(16): 5-11.
- [14] Floss HG, Yu TW. Rifamycin-mode of action, resistance, and biosynthesis. *Chemicals Review*. 2005; 105(2): 621-632.
- [15] Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 34(4): 482-492.
- [16] Huovinen P. Resistance to trimethoprim sulfamethoxazole. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32(11): 1608-1614.
- [17] WHO. Anti-Infective Drug Resistance Surveillance and Containment Team. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001. https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf. Ultimo accesso 23.11.2020.
- [18] Kuehn BM. IDSA: Better, Faster Diagnostics for Infectious Diseases Needed to Curb Overtreatment, Antibiotic Resistance. *JAMA*. 2013; 310(22): 2385-2386
- [19] Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014; 2: 145.
- [20] WHO. Antibiotic resistance: Multi-country public awareness survey. 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/194460/9789241509817_eng.pdf?sequence=1&ua=1. Ultimo accesso 26.11.2020.
- [21] Auta A, Hadi MA, Oga E, Adewuyi EO, Abdu-Aguye SN, Adedoye D, et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2019; 78(1): 8-18.
- [22] Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *The Lancet. Infectious diseases*. 2011; 11(9): 692-701.
- [23] Orizio G, Merla A, Schulz PJ, Gelatti U. Quality of Online Pharmacies and Websites Selling Prescription Drugs: A Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research* 2011; 13(3): e74.
- [24] Mainous AG 3rd, Everett CJ, Post RE, Diaz VA, Hueston WJ. Availability of antibiotics for purchase without a prescription on the internet. *Annals of family medicine*. 2019; 7(5): 431-435.
- [25] Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ. Non-prescription sales of antimicrobial agents at community pharmacies in developing countries: a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018; 52(6): 771-782.

- [26] Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Antimicrobials: access and sustainable effectiveness*. Lancet. 2016; 387: 176-187.
- [27] Ministero della salute. Antibiotico-resistenza, strategia One health. Antibiotico resistenza. 2019. <http://www.salute.gov.it/portale/antibiotico-resistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5279&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>. Ultimo accesso 18.12.2020
- [28] O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance. 2014.
- [29] Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Critical Care Medicine*. 2012; 40(4): 1045-51
- [30] Blanco N, O'Hara LM, Harris AD. Transmission pathways of multidrug-resistant organisms in the hospital setting: a scoping review. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2019; 40(4): 447-456.
- [31] Ministero della salute. Antibiotico-resistenza nel settore umano. 2019a. <http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto&tab=1>. Ultimo accesso 18.12.2020
- [32] WHO. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. A systematic review of the literature. 2011. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf?sequence=1. Ultimo accesso 18.12.2020
- [33] Ministero della salute. Infezioni correlate all'assistenza: cosa sono e cosa fare. *Malattie infettive*. 2019b. <http://www.salute.gov.it/portale/malattieinfettive/dettaglioContenutiMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&id=648&area=Malattie%20infettive&menu=ica>. Ultimo accesso 18.12.2020
- [34] Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54(1): 109-15.
- [35] Ministero della salute. Antibiotico Resistenza. 2020A. http://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?lingua=italiano&id=219. Ultimo accesso 27.12.2020.
- [36] ECDC. Factsheet for experts. European Antibiotic Awareness Day. 2008. <https://antibiotic-ecdc-europa-eu.pros.lib.unimi.it/en/get-informedfactsheets/factsheet-experts>. Ultimo accesso 27.12.2020.
- [37] ECDC. 33000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria. 2018a. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/33000-people-die-every-year-due-to-infections-antibiotic-resistant-bacteria>. Ultimo accesso 27.12.2020.
- [38] 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 Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 56-66.
- [39] The World Bank. Drug-resistant infections. A Threat to Our Economic Future. 2017. <http://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>. ultimo accesso 30.12.2020.
- [40] WHO. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001a. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?sequence=1. Ultimo accesso 02.01.2021.
- [41] WHO. One Health. Q&A Detail. 2017b. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/one-health>. Ultimo accesso 2.01.2021.
- [42] WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. 2012. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ultimo accesso 3.01.2021.
- [43] O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016.
- [44] WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. Manual for Early Implementation. 2015b. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/188783/9789241549400_eng.pdf?sequence=1. Ultimo accesso 3.01.2021.
- [45] WHO. Country participation. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). 2020b. <https://www.who.int/glass/country-participation/en/>. Ultimo accesso 20.01.2021.
- [46] Schnall J, Rajkhowa A, Ikuta K, Rao P, Moore CE. Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance: limitations and lessons from the GRAM project. *BMC Medicine*. 2019; 17(176): 1-3
- [47] Lee CR, Lee JH, Kang LW, Jeong BC, Lee SH. Educational effectiveness, target, and content for prudent antibiotic use. *Biomed Res Int*. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402196/>. Ultimo accesso 7.01.2021.
- [48] WHO. Promoting rational use of medicines: core components. 2002. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67438/WHO_EDM_2002.3.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ultimo accesso 20.01.2021
- [49] Joshi MP, Chintu C, Mpundu M, Kibuule D, Hazemba O, Andualem T, et al. Multidisciplinary and multisectoral coalitions as catalysts for action against antimicrobial resistance: Implementation experiences at national and regional levels. 2018; 13(12):1781-1795.
- [50] Nova Manosalva MA, López Gutiérrez JJ, Cañas M. Drug information centers: An overview to the concept. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*. 2016; 45(2): 243-255.
- [51] Haruna L. Continuing medical education: lesson from Butambala health sub-district. 2004; 2(2): 161-167.
- [52] Pozzi C. Antibiotici: ancora troppe le prescrizioni inutili. *Fondazione Umberto Veronesi*. 2013. <https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/altre-news/antibiotici-ancora-troppe-le-prescrizioni-inutili> Ultimo accesso 21.02.2021
- [53] Institute of Medicine (US). Committee on Clinical Practice Guidelines. *Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use*. Field MJ, Lohr KN, editors. Washington (DC): National Academies Press (US). 1992.
- [54] Grilli R, Penna A, Liberati A. Le linee guida: caratteristiche e requisiti generali in Migliorare la pratica clinica. Come produrre ed implementare linee guida. *Il Pensiero Scientifico Editore*. 1995.
- [55] De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to Good Prescribing. A practical manual. World Health Organization Action Programme on Essential Drugs. 1994. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/59001/WHO_DAP_94.11.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ultimo accesso 12.01.2021
- [56] Nordberg P, Stålsby-Lundborg C, Tomson G. Consumers and providers - Could they make better use of antibiotics?. *International Journal & Safety in Medicine*. 2005; 17: 117-125.
- [57] WHO. Good pharmacy practice (GPP). In community and hospital pharmacy settings. 1996. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=805-good-pharmacy-practice-gpp-in-community-hospital-settings-5&category_slug=vigilancia-sanitaria-959&Itemid=965. Ultimo accesso 18.01.2021
- [58] WHO. Adopt AWaRe: Handle antibiotics with care. 2019. <https://adoptaware.org/>. Ultimo accesso 10.01.2021
- [59] WHO. Core components for infection prevention and control programmes. Report of the Second Meeting Informal Network on Infection Prevention and Control in Health Care. Epidemic and pandemic alert and response. 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69982/WHO_HSE_EPR_2009.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Ultimo accesso 21.01.2021
- [60] CDC. About TATFAR. Antimicrobial Resistance. 2020. <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/about.html>. Ultimo accesso 15.01.2021

- [61] Larsen J. Drug Development Incentives. CDC. TATFAR. 2017. <https://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/news/drugdevelopment.html>. Ultimo accesso 20.01.2021
- [62] ECDC. What is ECDC doing to keep antibiotics working?. Social media in 2020. 2020. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-involved/social-media-2020/what-ecdc-doing-keep-antibiotics-working>. Ultimo accesso 22.01.2021
- [63] ECDC. Directory of online resources for the prevention and control of antimicrobial resistance (AMR) and healthcare-associated infections (HAI). 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-online-resources-prevention-and-control-antimicrobial-resistance-amr>. Ultimo accesso 13.01.2021
- [64] ECDC. About the network. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2021a. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-about>. Ultimo accesso 4.02.2021
- [65] ECDC. Data collection and analysis. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). 2021b. <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/esac-net-data>. Ultimo accesso 4.02.2021
- [66] ECDC. Giornata europea degli antibiotici. 2021c. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/it/giornata-europea-degli-antibiotici>. Ultimo accesso 4.02.2021
- [67] EUCAST. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.0. 2017. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf. Ultimo accesso 5.02.2021
- [68] EFSA. Antimicrobial Resistance. 2021. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/antimicrobial-resistance>. Ultimo accesso 21.02.2021
- [69] CCM. Che cos'è il Ccm. 2011. <http://www.ccm-network.it/pagina.jsp?id=node/7>. Ultimo accesso 7.01.2021
- [70] Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, et al. Il sistema di sorveglianza AR-ISS. EpiCentro. ISS. 2020. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss#writers>. Ultimo accesso 18.01.2021
- [71] Ministero della Salute. Antibiotico-resistenza, Protocollo 2019 sulla sorveglianza nazionale. 2019c. http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3609. ultimo accesso 9.12.2020
- [72] WHO. Clean Care is Safer Care. Background to Clean Care is Safer Care. 2021. <https://www.who.int/gpsc/background/en/>. Ultimo accesso 11.02.2021