S.I.Ve.M.P.

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

Il problema dell'antimicrobico resistenza e delle Infezioni Correlate all'Assistenza, il PNCAR e la strategia "One Health"

Luca Fabbri

29 febbraio 2024

FOLGARIA

A livello mondiale la resistenza agli antimicrobici **è oggi uno tra i più importanti problemi di salute pubblica** in ambito sia umano sia veterinario ed è diventata **una delle principali sfide per la salute dei prossimi decenni**.

ANTIBIOTICO RESISTENZA
UNA MINACCIA GLOBALE
LA “PANDEMIA SILENZIOSA”
“PANDEMIA STRISCIANTE IN ATTO”

"Il problema della resistenza agli antibiotici è un ***problema drammatico italiano*** *e se lo si identifica sempre come globale si corre il rischio di creare una cultura medica di* ***accettazione*** *"*

(Prof. Evelina Tacconelli)

In Italia il problema **dell'antimicrobico-resistenza (AMR),** collegato strettamente a quello delle **Infezioni correlate all'assistenza (ICA),** è grave e importante e vede la sua origine nella convergenza di diversi e molteplici fattori, ma in particolare:

- **l'elevato consumo** di antibiotici sia in medicina umana che veterinaria;
- l'uso spesso **inappropriato** degli antibiotici.
- le azioni di controllo del fenomeno **non sufficientemente coordinate**;
- la bassa adesione **all'igiene delle mani**;

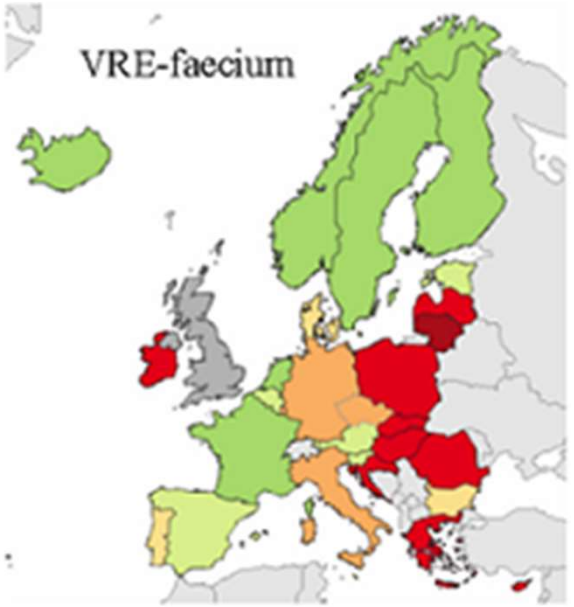
Questi fattori hanno determinato una diffusione tra le più elevate in Europa per molti **MDRO** (MultiDrug Resistant Organism) quali:

- le *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi (**CPE**);
- gli *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (**MRSA**);
- gli *Acinetobacter baumannii*;
- le *Pseudomonas aeruginosa* a resistenza multipla o estesa (**MDR**)/(**XDR**);

come dimostrano i dati raccolti ed inviati al sistema di sorveglianza Europeo **EARS-net.**

Percentuale di isolati resistenti nelle 4 principali combinazioni patogeno/antibiotico sotto osservazione (2021)

MRSA: (*S. aureus*) resistente alla meticillina
ITALIA: 30%
EU: 15,8%

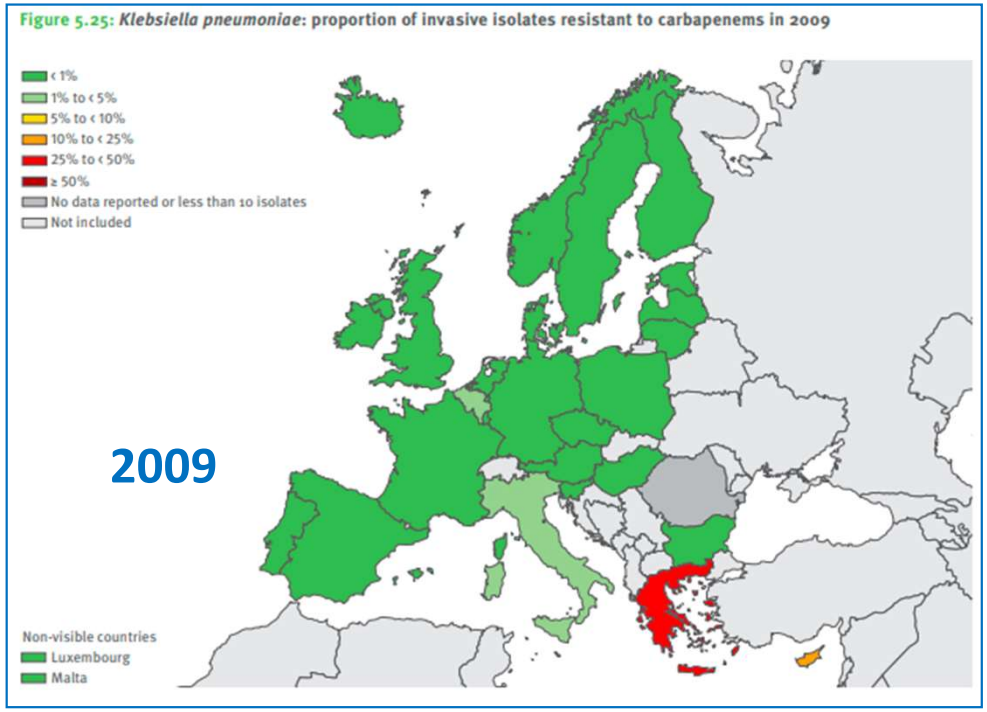


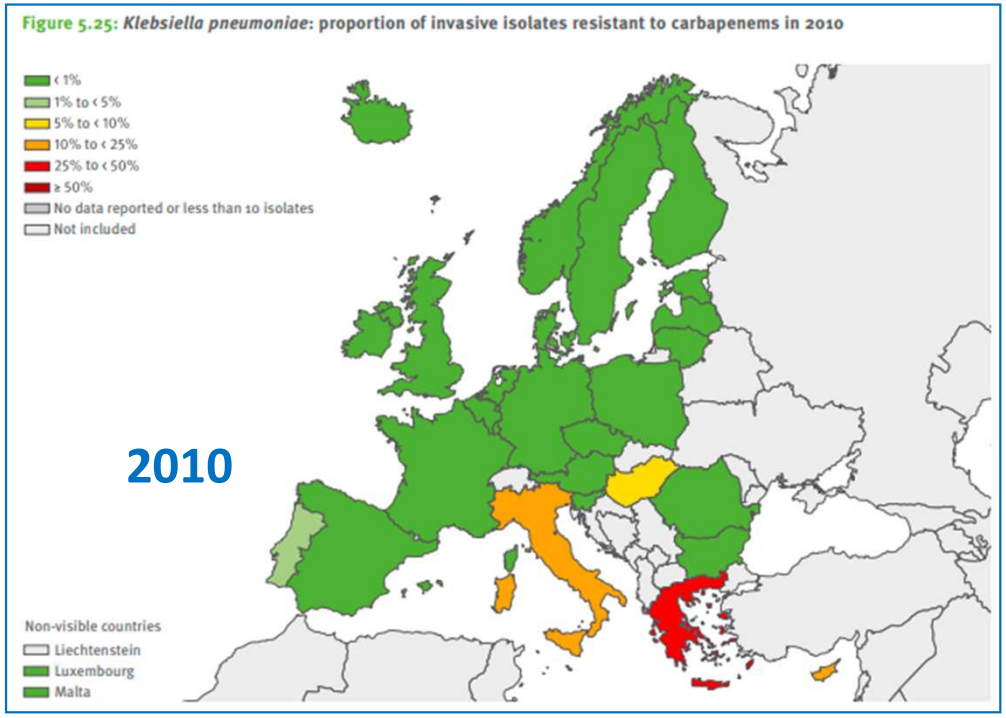
VRE: (*E. faecium*) resistente alla vancomicina
ITALIA: 28,2%
EU: 17,2%

***E. coli* resistente alle cefalosporine di III generazione**
ITALIA: 23,8%
EU: 13,8%

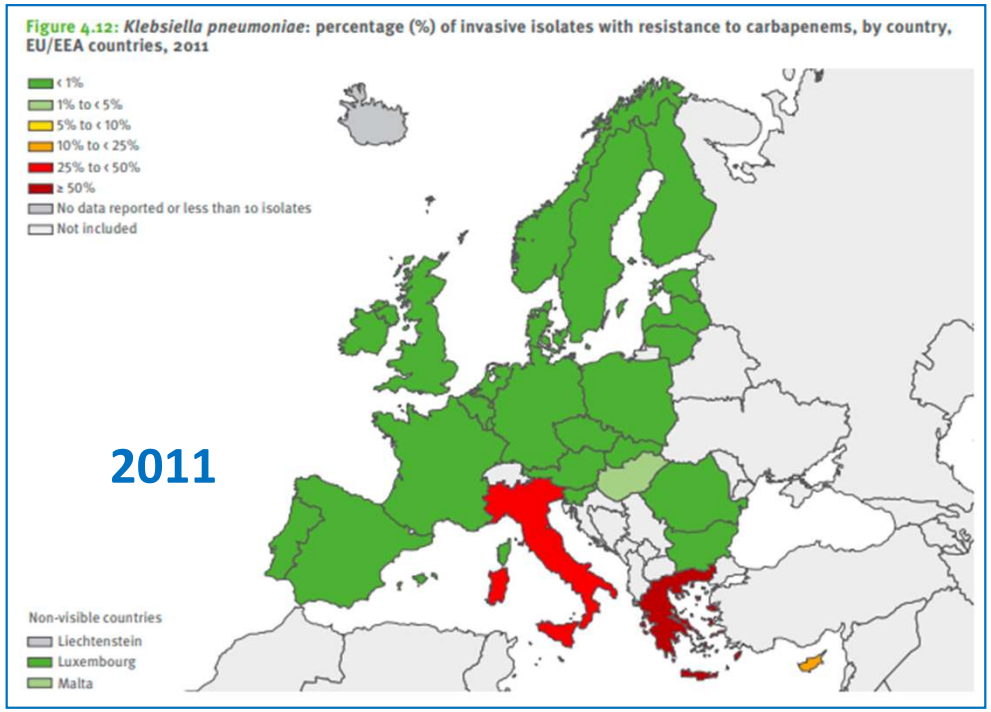
***K. pneumonia* resistente Ai carbapenemi**
ITALIA: 26,7%
EU: 11,7%

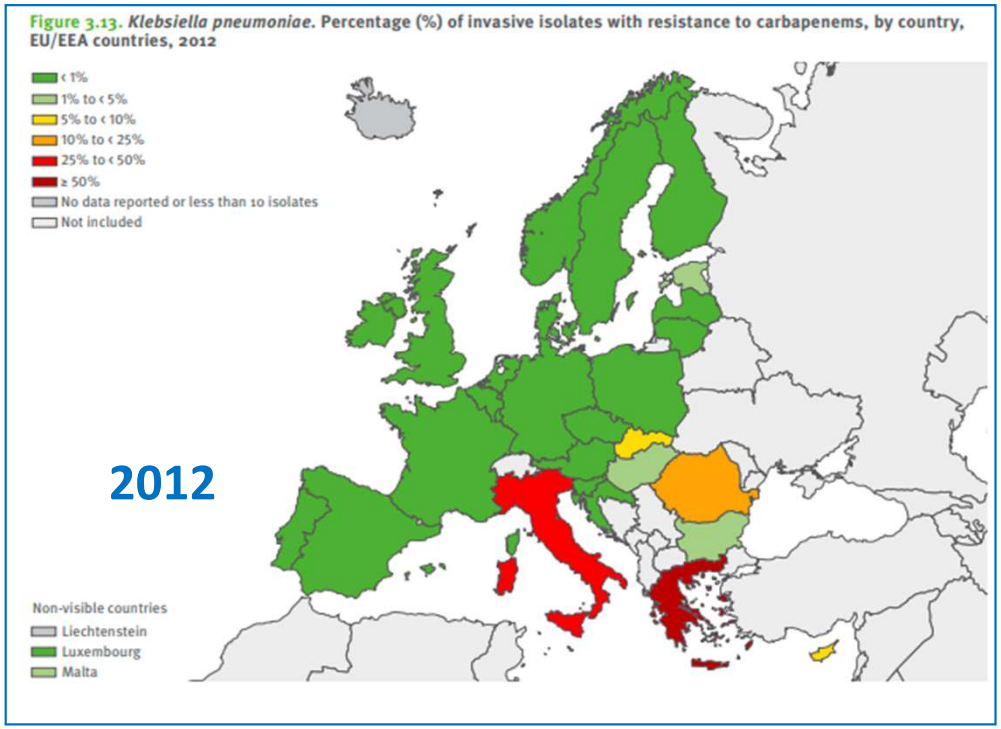
ECDC Surveillance Atlas of Infectous Disease





Klebsiella pneumoniae resistente ai carbapenemi

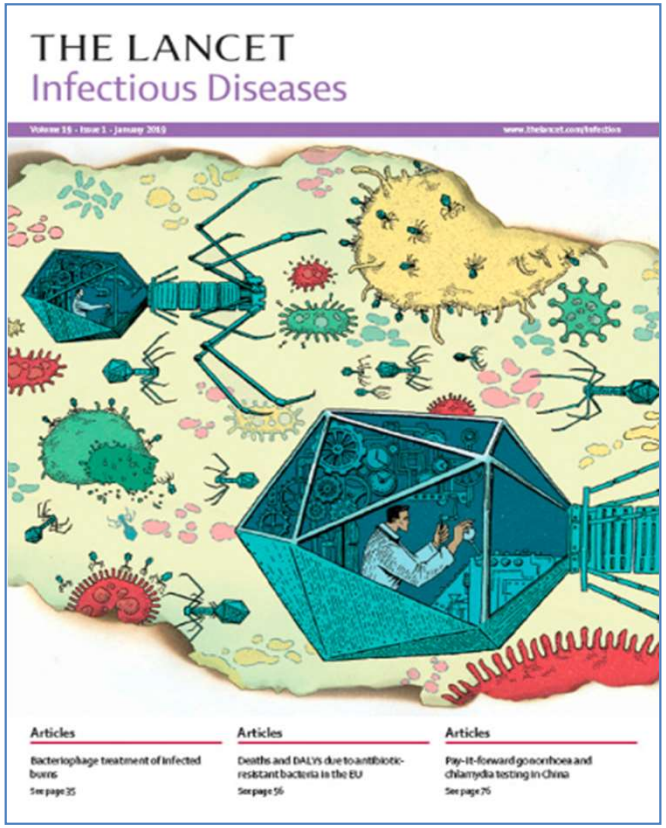




THE LANCET
Infectious Diseases

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

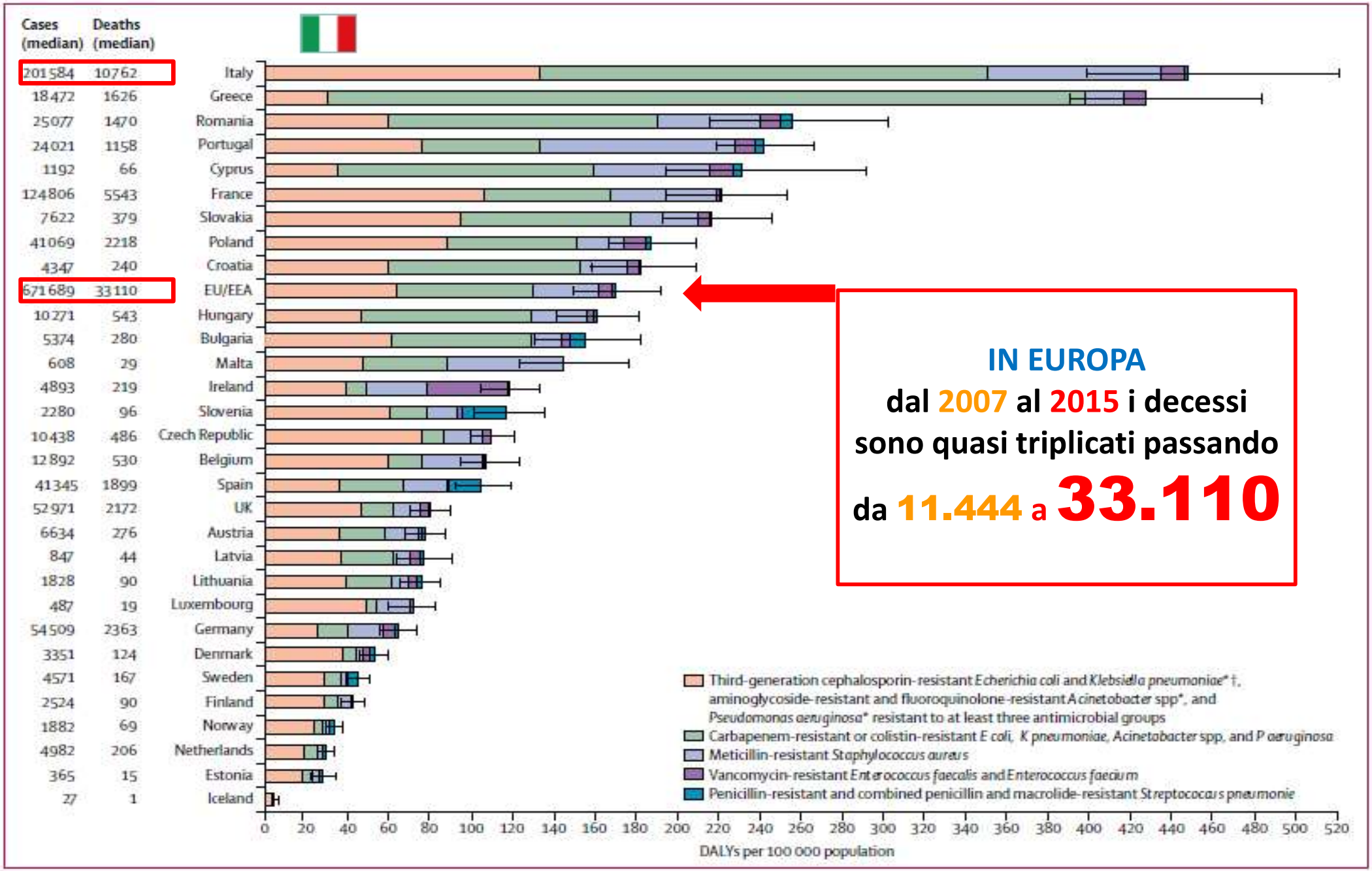
*Alessandro Cassini, Liselotte Diaz Högberg, Diamantis Plachouras, Annalisa Quattrocchi, Ana Hoxha, Gunnar Skov Simonsen, Mélanie Colomb-Cotinat, Mirjam E Kretzschmar, Brecht Devleesschauwer, Michele Cecchini, Driss Ait Ouakrim, Tiago Cravo Oliveira, Marc J Struelens, Carl Suetens, Dominique L Monnet, and the Burden of AMR Collaborative Group**



Medical doctor specialised in public health and epidemiology

Estimated burden of infections with antibiotic-resistant bacteria, age-group standardised, EU/EEA, 2015

Cassini A, et al. Lancet Infect Dis 2019; 19: 56–66



IN EUROPA

dal 2007 al 2015 i decessi sono quasi triplicati passando

da 11.444 a 33.110

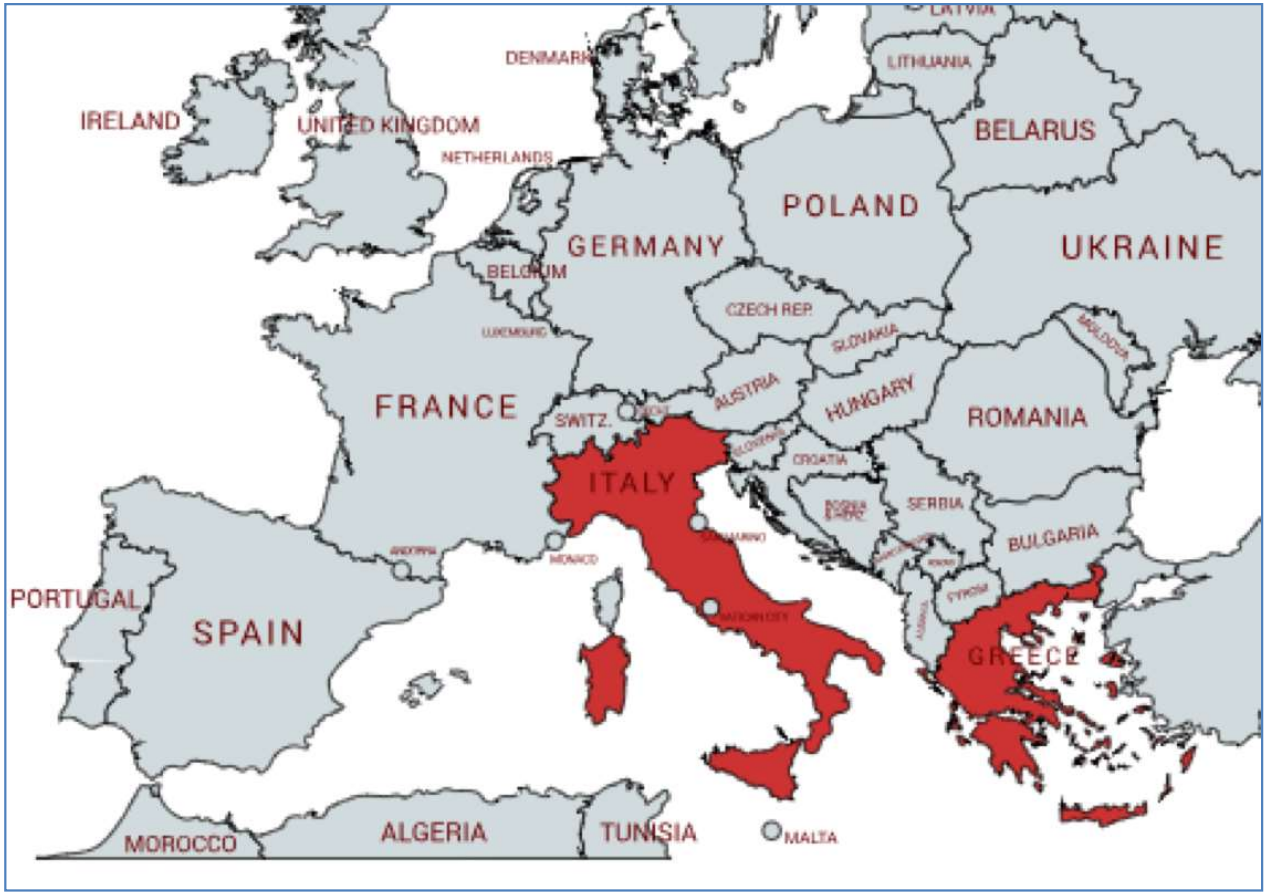
Resistenza agli antibiotici: i numeri in Europa

671.689 infezioni resistenti alla cura con antibiotici riscontrate nel 2015 (dato mediano)

201.584 in ITALIA

33.000 persone morte per infezioni resistenti

10.762 in ITALIA

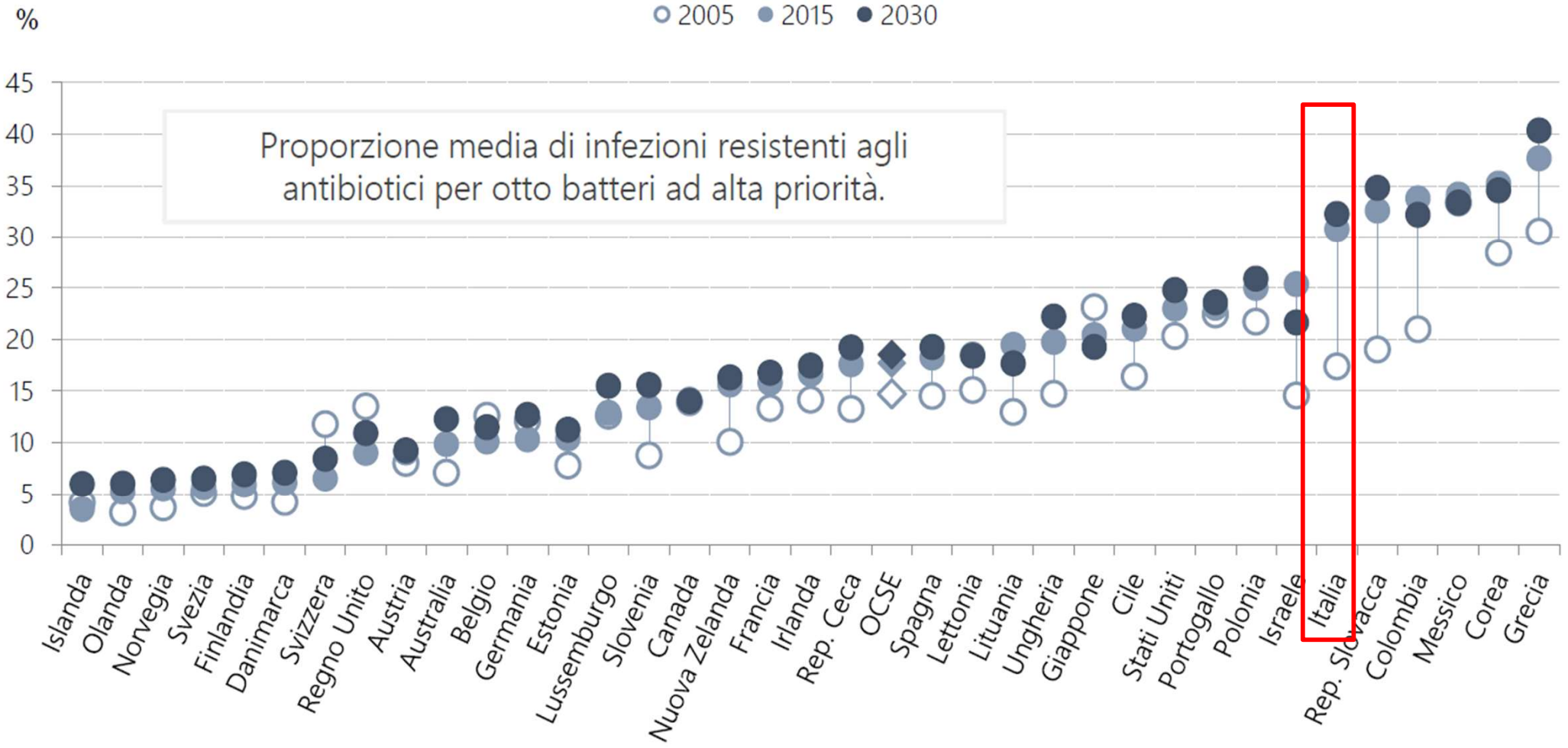


Paesi europei con un *burden* maggiore dovuto alle infezioni da batteri resistenti sono

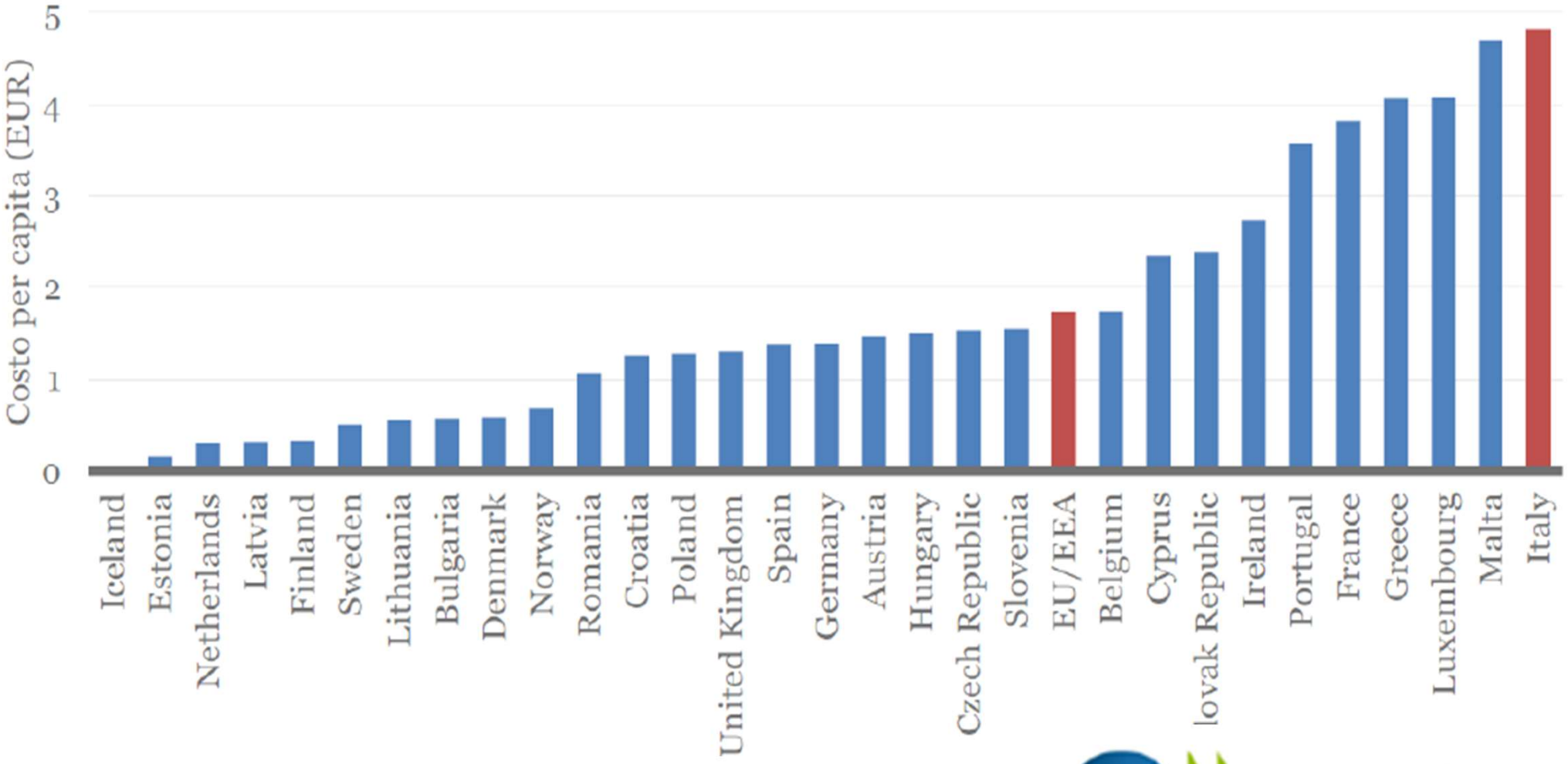
l'Italia e la Grecia

Cassini A et al. Lancet Infect Dis. 2019 Jan.

In Italia, la proporzione di infezioni resistenti agli antibiotici **è cresciuta da 17% nel 2005 a 30% nel 2015** e potrà raggiungere **il 32% nel 2030**, se il consumo di antibiotici, la crescita demografica e la crescita economica dovessero continuare a seguire gli stessi trend. La proporzione di antibiotico resistenza in Italia è sostanzialmente superiore **rispetto al 17% di resistenza media nei paesi OCSE nel 2015**.



L'antibiotico resistenza costa 1.1 Miliardi di euro/anno ai Sistemi Sanitari europei con altissimi costi in Italia

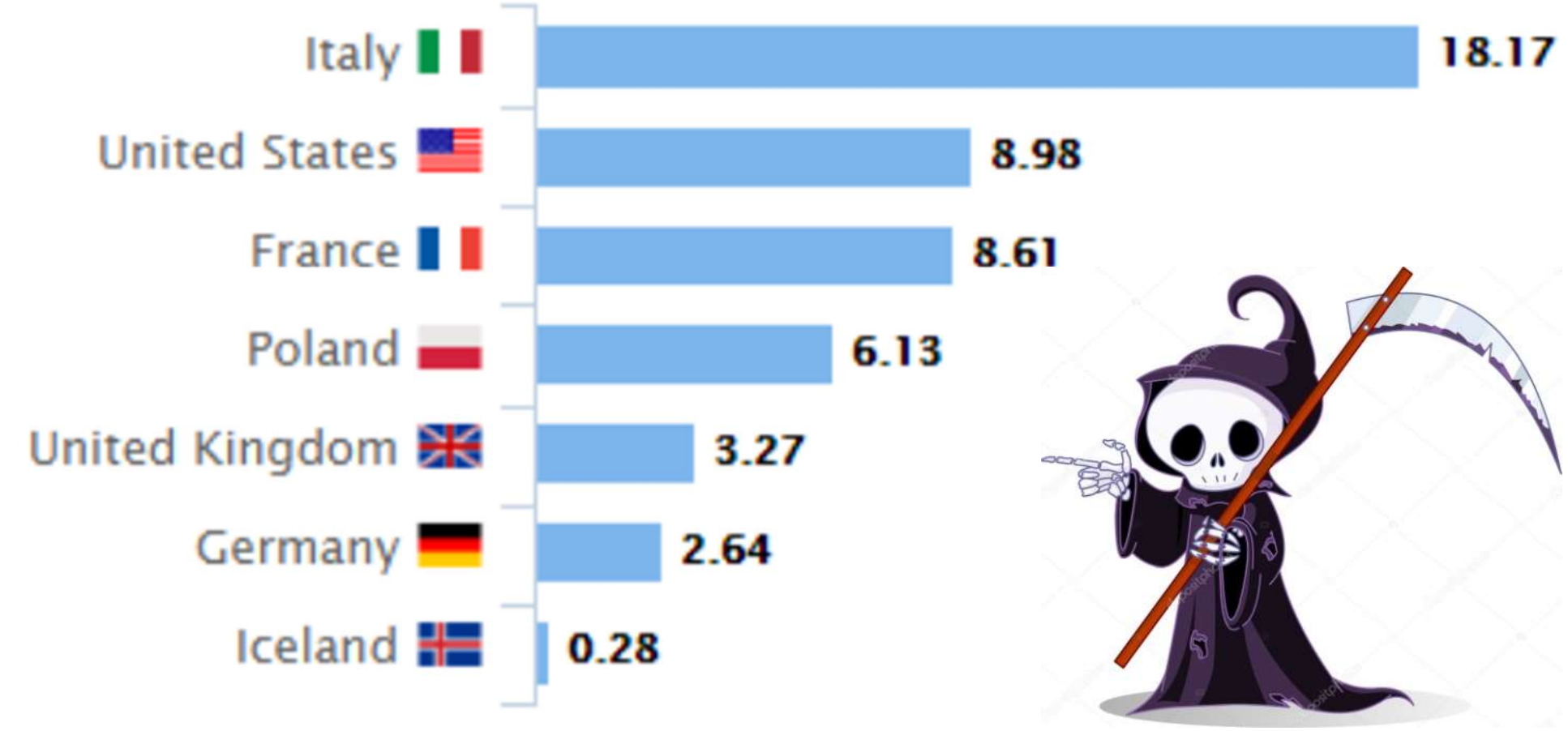


OECD. Stemming the Superbug Tide: just a few dollars more. 2018. oe.cd/amr-2018

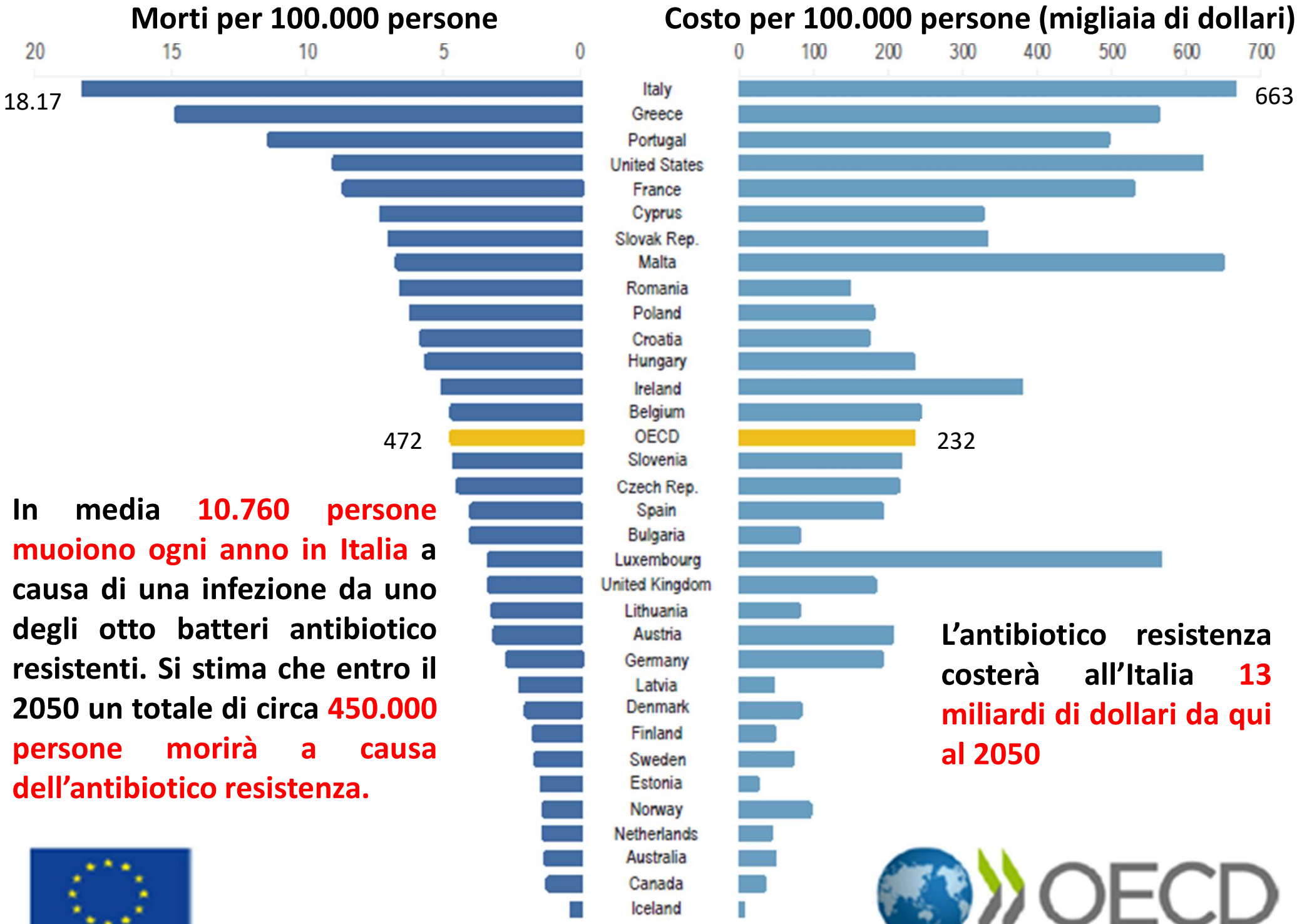
OECD

Predicted deaths due to antimicrobial resistance 2015-2050

AMR mortality rate per 100,000 persons



Source: OECD (2018), Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More



In media 10.760 persone muoiono ogni anno in Italia a causa di una infezione da uno degli otto batteri antibiotico resistenti. Si stima che entro il 2050 un totale di circa 450.000 persone morirà a causa dell'antibiotico resistenza.

L'antibiotico resistenza costerà all'Italia 13 miliardi di dollari da qui al 2050

OECD

MINACCIA A LIVELLO GLOBALE

IMPATTO SANITARIO

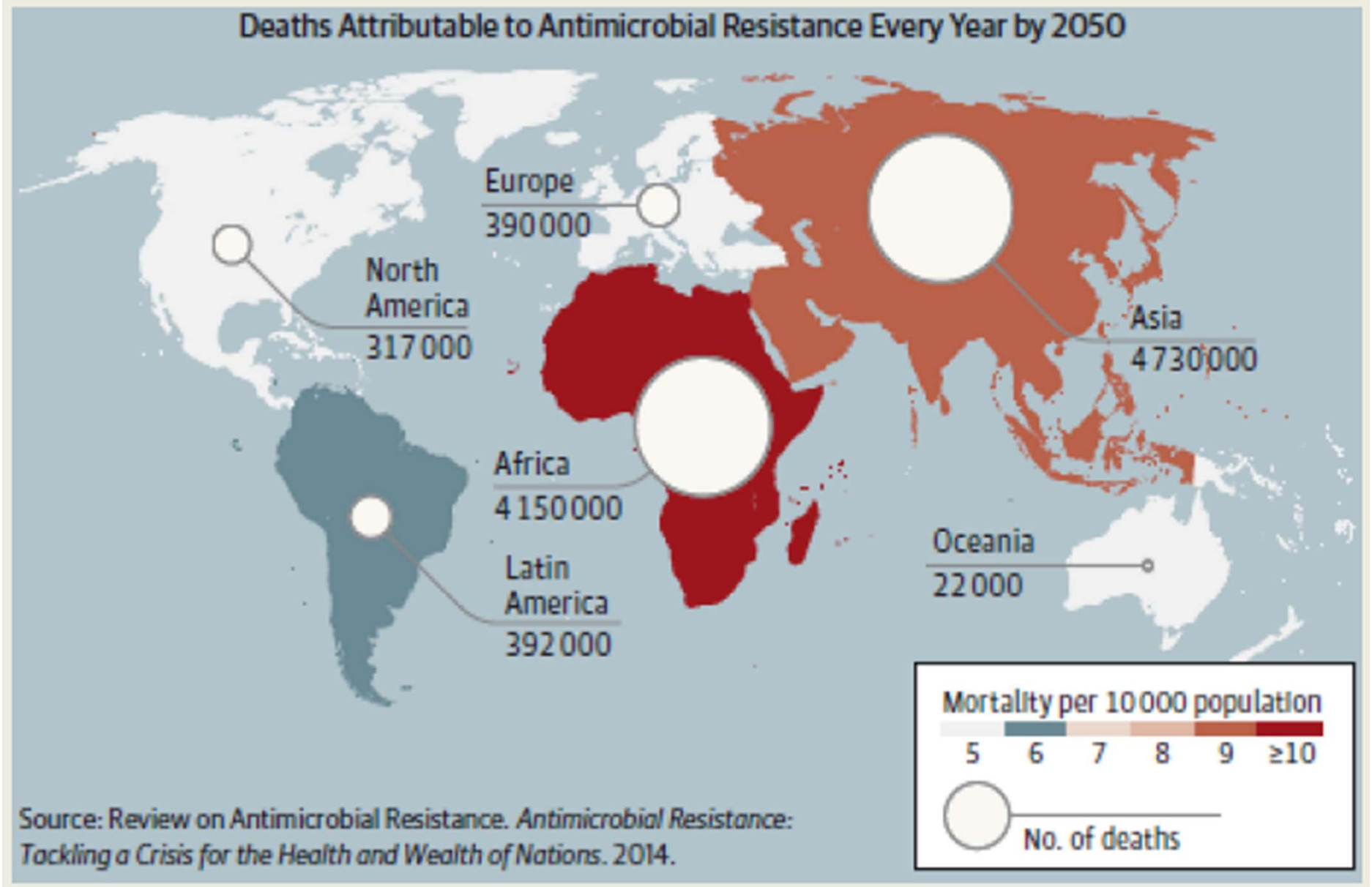
Nel 2019 la resistenza antimicrobica è stata direttamente responsabile di **1,27 milioni di morti** e ha contribuito a **4,95 milioni di morti**

IMPATTO ECONOMICO

La mancata lotta alla resistenza antimicrobica avrà conseguenze finanziarie significative con un costo stimato per l'economia mondiale di **100 trilioni di dollari** entro il **2050**.

IL FUTURO

10.000.000



I NUMERI DELLA RESISITENZA AGLI ANTIBIOTICI NEL MONDO

Negli USA ogni anno **muoiono 14.000 pazienti** per infezioni da ***C. difficile***. L'uso di antibiotici è stato un fattore determinante nell'85% dei casi

In Europa 400.000 infezioni all'anno per 6 batteri MDR più frequenti in 4 tipi di infezioni

Nel Mondo 480.000 persone infette da ceppi di TB resistenti ai farmaci nel 2013

Negli USA 23.000 pazienti muoiono ogni anno a causa di **infezioni resistenti agli antibiotici**

In Europa 33.000 pazienti muoiono ogni anno a causa di **infezioni resistenti agli antibiotici**

Negli USA 2.000.000 di infezioni all'anno si associano a batteri resistenti a uno o più antibiotici

In India ogni 9 minuti muore un bambino a causa di una infezione dovuta a batteri resistenti agli antibiotici

Negli **USA si stima che 11.000 decessi** siano causati ogni anno da Staphylococcus Aureus meticillino resistente (**MRSA)**

Nel Mondo 700.000 pazienti muoiono ogni anno a causa di **infezioni resistenti agli antibiotici**

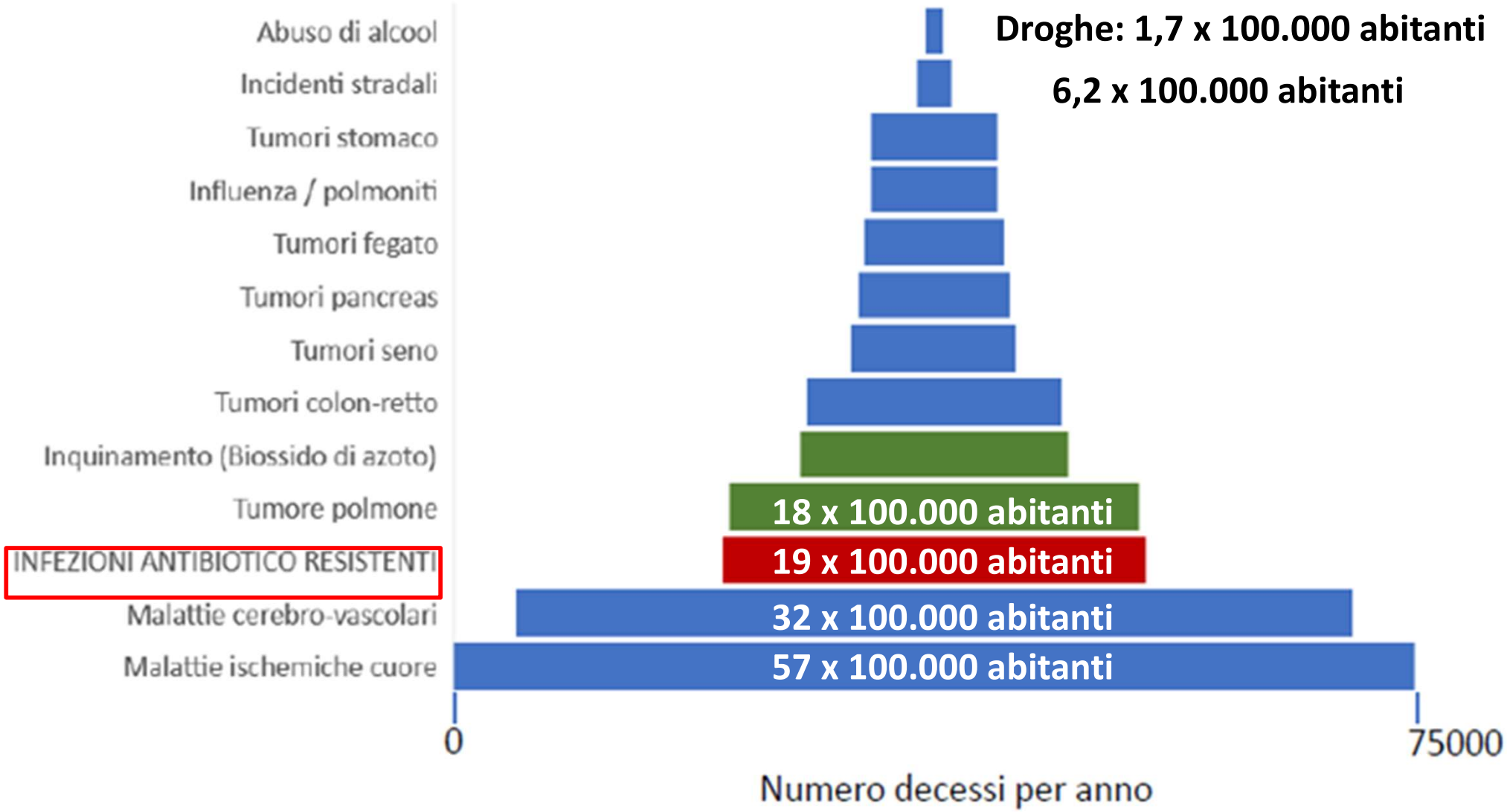
Ogni anno più di **33.000** **persone** muoiono a causa d'infezioni resistenti agli antibiotici nell'Unione Europea, Islanda e Norvegia.

A 380, aereo di linea quadrimotore a doppio ponte della capacità di **850** passeggeri.

11.000 solo in Italia

Il 75% **delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici è collegato direttamente alle infezioni associate all'assistenza sanitaria (ICA)**

Decessi annuali in Italia attribuibili a malattie/eventi prevenibili in maniera sostanziale



Report 2020 Ministero della Salute

C’è consapevolezza del fenomeno dell’AMR?

La Commissione Europea ha pubblicato nel 2016 uno studio che ha rivelato una serie di dati preoccupanti circa la consapevolezza che gli europei hanno del fenomeno della resistenza antimicrobica.

il 57 % degli europei non sa che gli antibiotici sono inefficaci contro i virus.

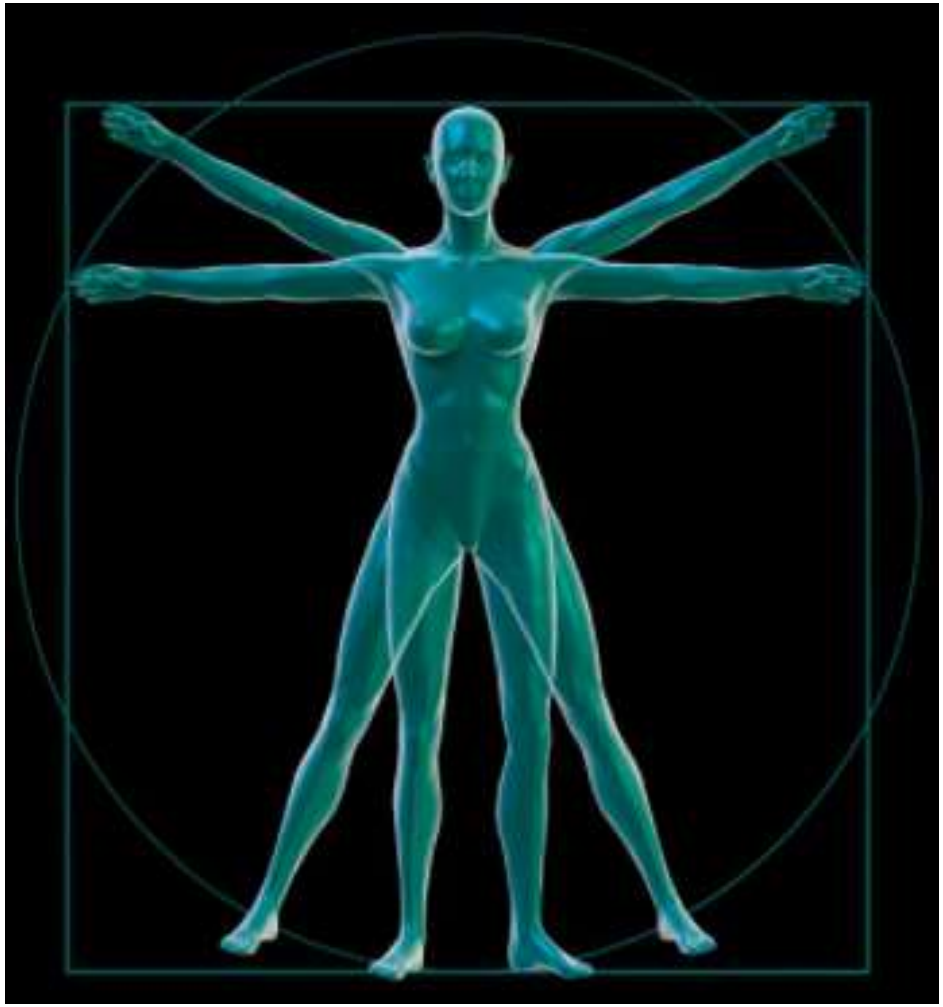
- **Il 60% degli italiani è convinto che gli antibiotici uccidano i virus.**
- **Il 38% crede che siano efficaci contro raffreddori e influenza.**
- Il 21% è convinto che si possa interrompere il trattamento con antibiotici «quando ci si sente meglio».

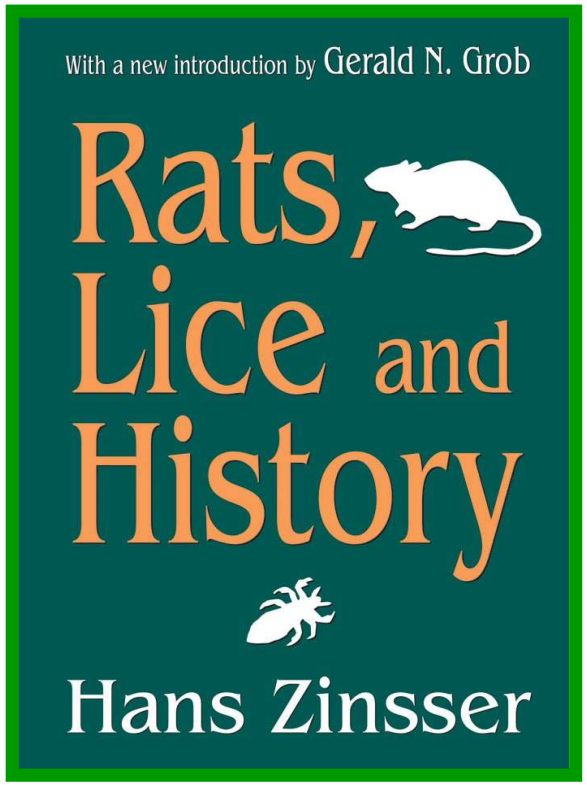
Un pò di STORIA

“L’uomo è una creatura composta da milioni e milioni di cellule: un microbo è composto da una sola cellula, ma nel corso dei secoli i due sono stati in continuo conflitto fra loro”.

(AB Christie)

Infectious Diseases: Epidemiology and Clinical Practice 1 febbraio 1969





(1878 – 1940)

"Niente nel mondo vivente è fisso permanentemente……. le malattie infettive si trasformano continuamente; alcune, nuove, sono in via di formazione, mentre altre, antiche, mutano o spariscono… Sarebbe davvero sorprendente se nuove forme di parassitismo – ovverossia di infezioni – non sorgessero continuamente e se, tra le forme esistenti, trasformazioni nelle mutue relazioni tra parassiti ed organismi ospiti, non si fossero prodotte durante i secoli per i quali abbiamo notizie"

Le Malattie Infettive hanno rappresentato la più importante causa di morte per il genere umano e sono ancora una tra le cause più frequenti

La lotta fra l'uomo e la natura

Da sempre è in corso una interminabile lotta fra noi **Umani** e il nostro luogo di provenienza, **la Natura** ma nei millenni nessuna malattia infettiva è stata più forte dell'uomo.

Caspar D. Friedrich, *Viandante sul mare di nebbia*, (*Der Wanderer über dem Nebelmeer*) 1818

L’impatto degli **antibiotici** sulla Medicina e sulla Società è stato enorme e ha rappresentato dalla fine del II° conflitto mondiale, insieme ai miglioramenti nel campo dell’**alimentazione** e dell’**igiene**:

il principale fattore in grado di influenzare significativamente la durata e la qualità della vita.

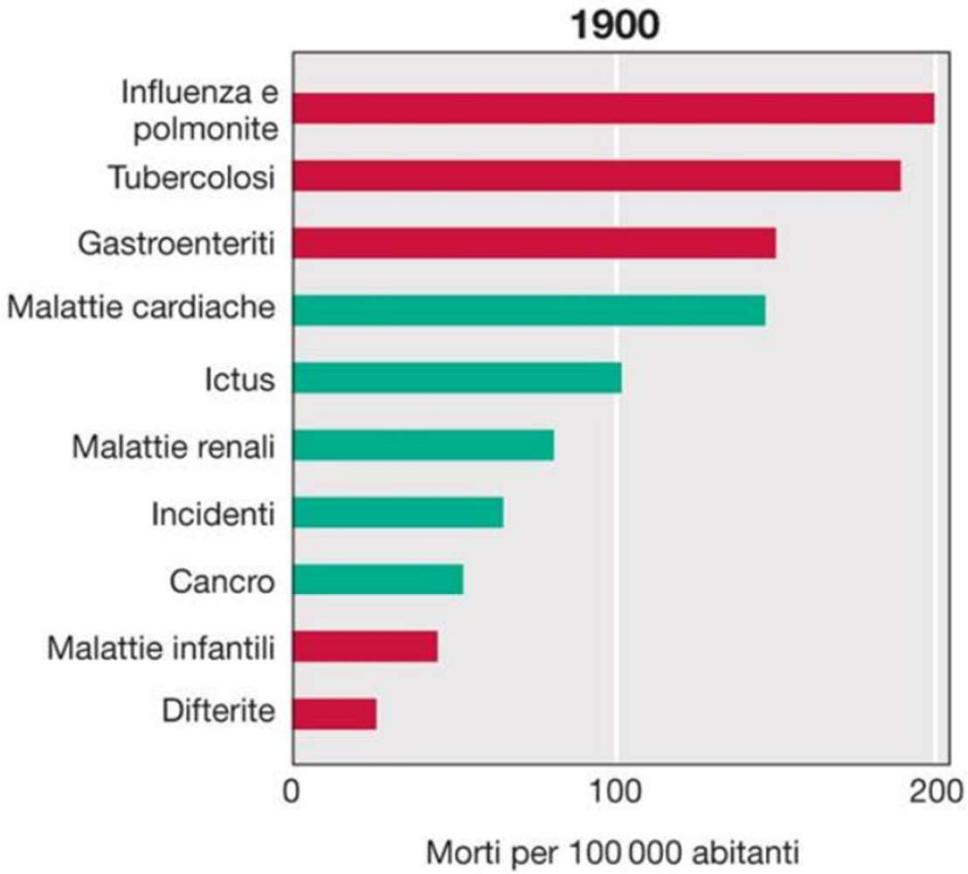
1978 **Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) :**

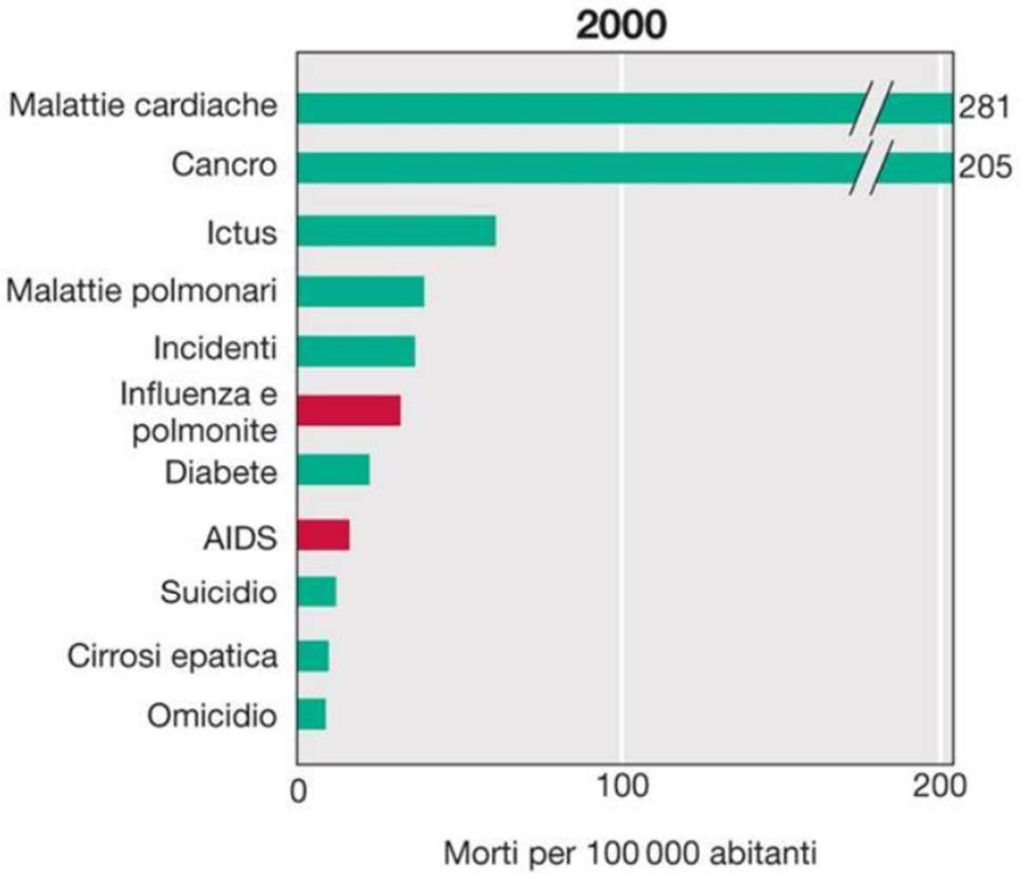
"nei Paesi ad alto sviluppo socioeconomico le malattie infettive non rappresentano più un problema"

Aspettativa di vita (media)

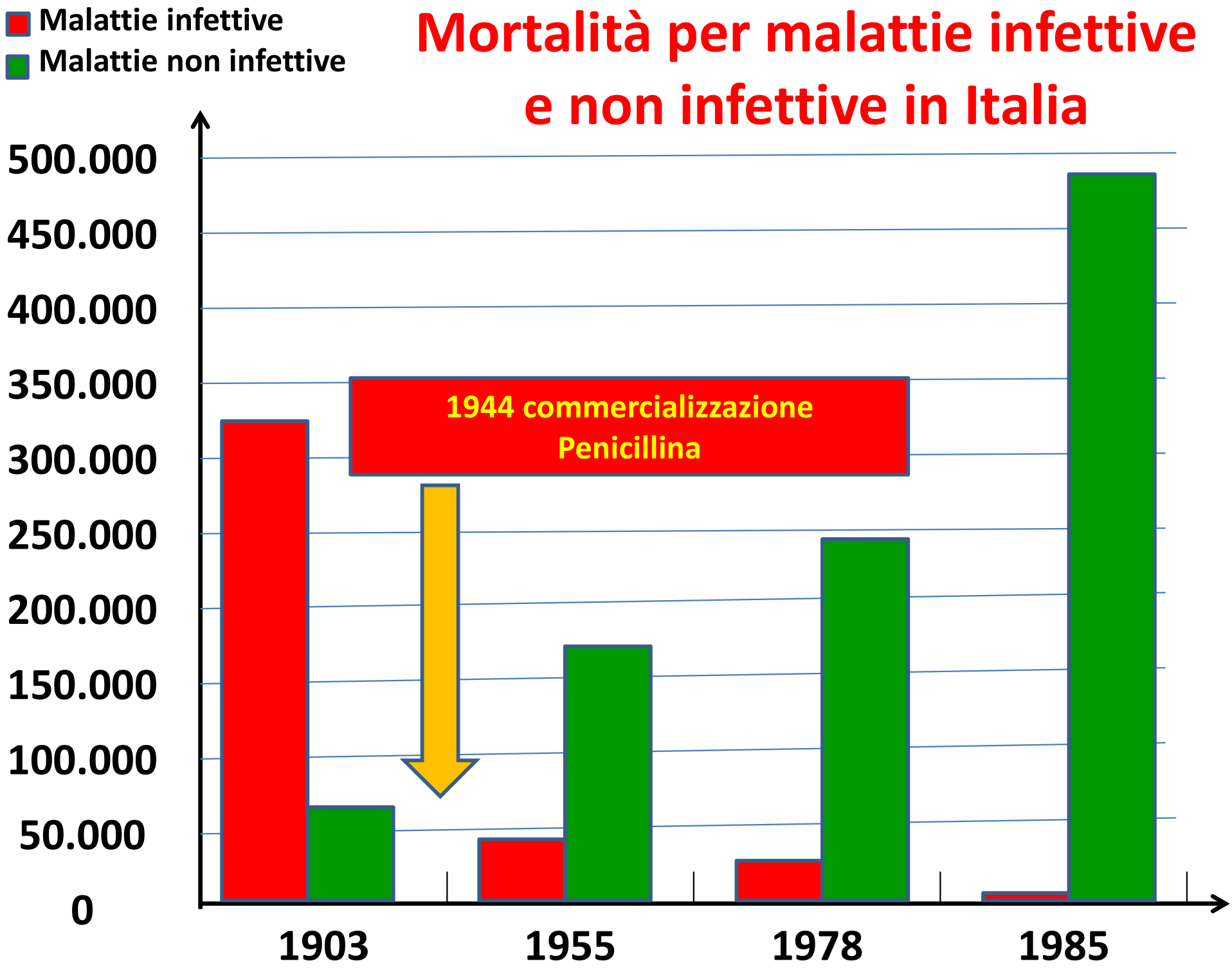
1900 = 47 anni

2000 = 80 anni

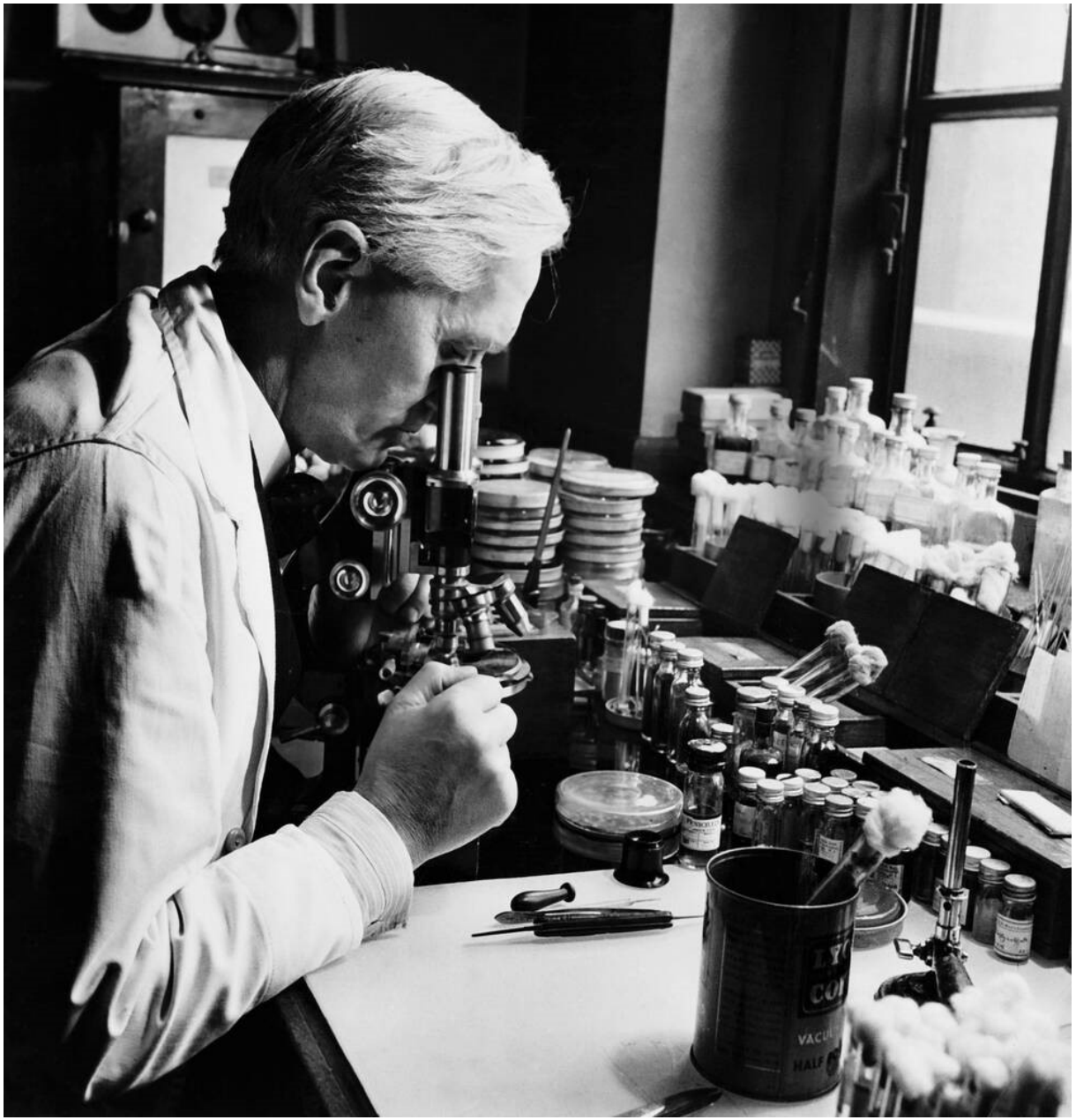


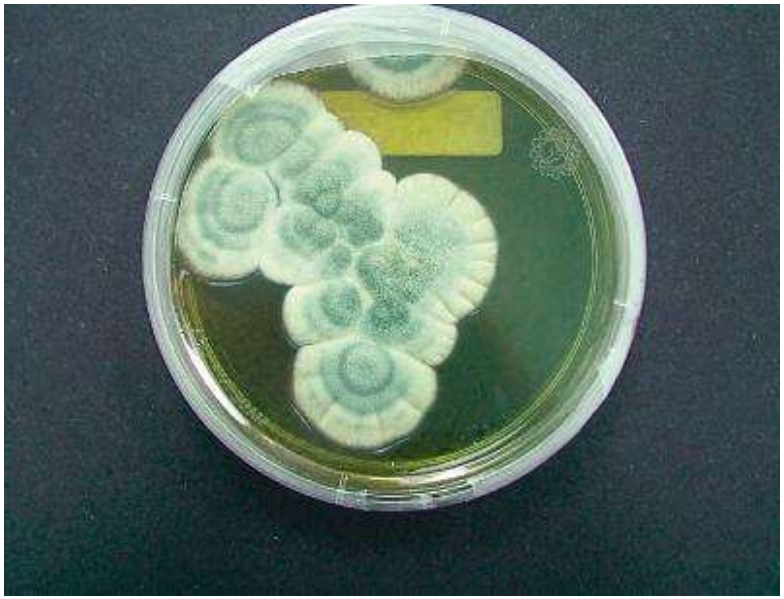


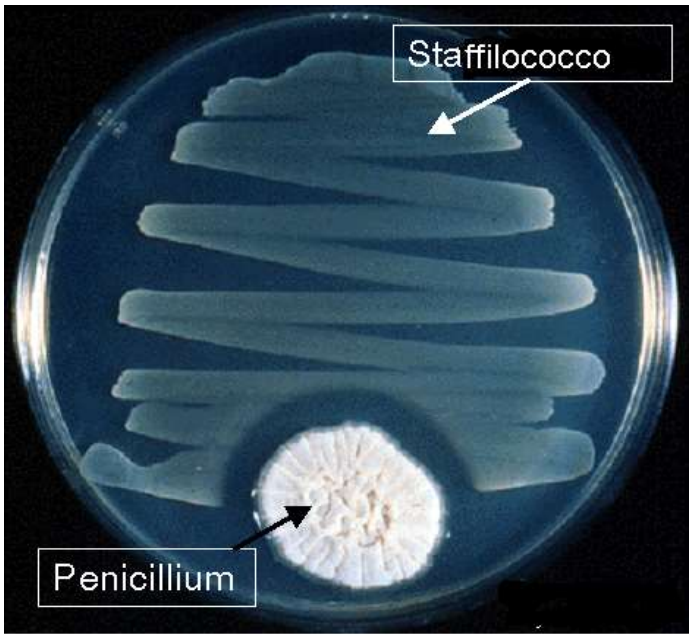
Mortalità per malattie infettive e non infettive in Italia



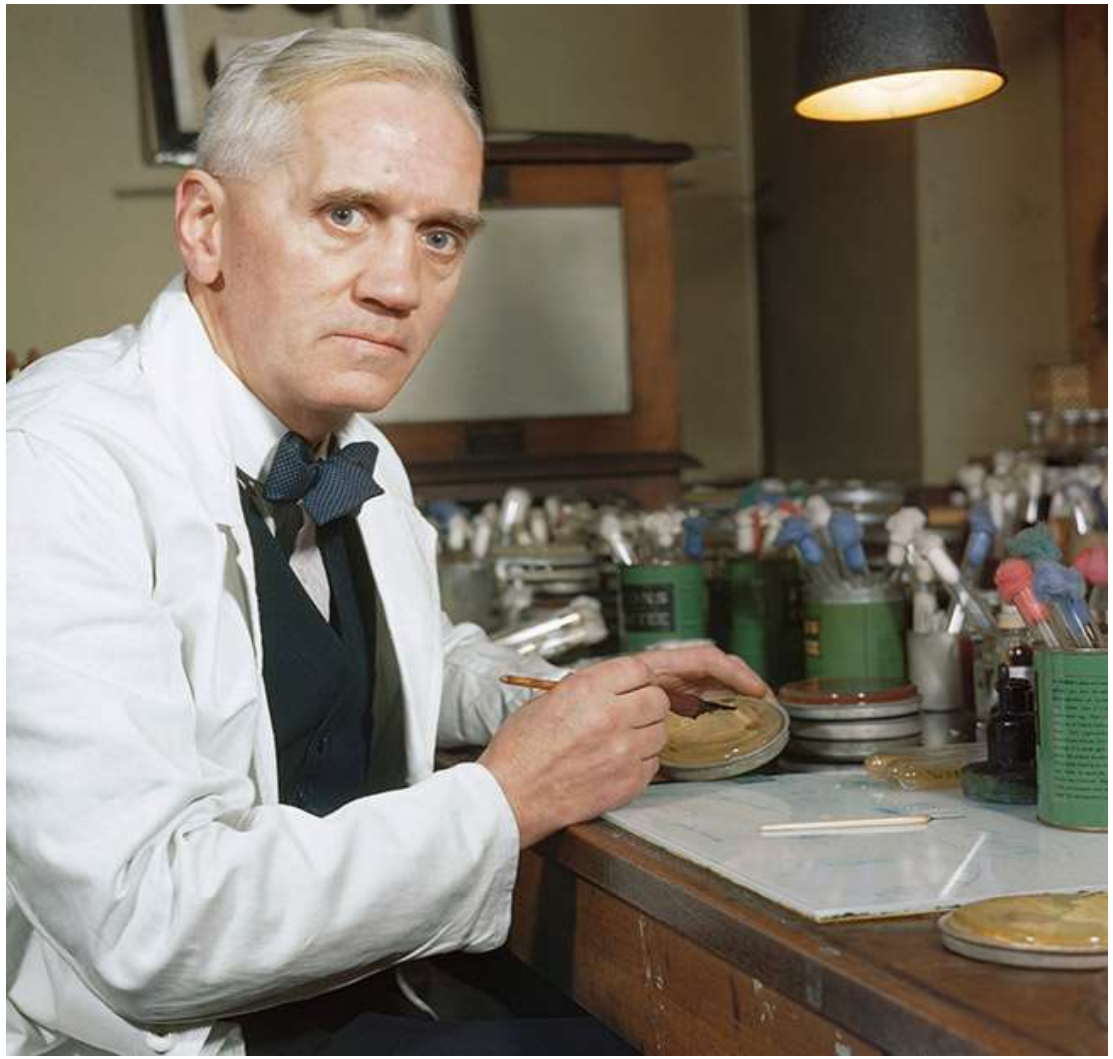
1928 – Alexander Fleming e la scoperta “fortuita” della Penicillina







Fleming aveva scoperto la penicillina casualmente: stava studiando alcuni ceppi di batteri coltivati in capsula e, al ritorno da un breve periodo di vacanza, si era accorto che alcune capsule di coltura che aveva preparato prima di partire presentavano un'area più chiara, in cui si era sviluppata una muffa capace di uccidere i microrganismi.



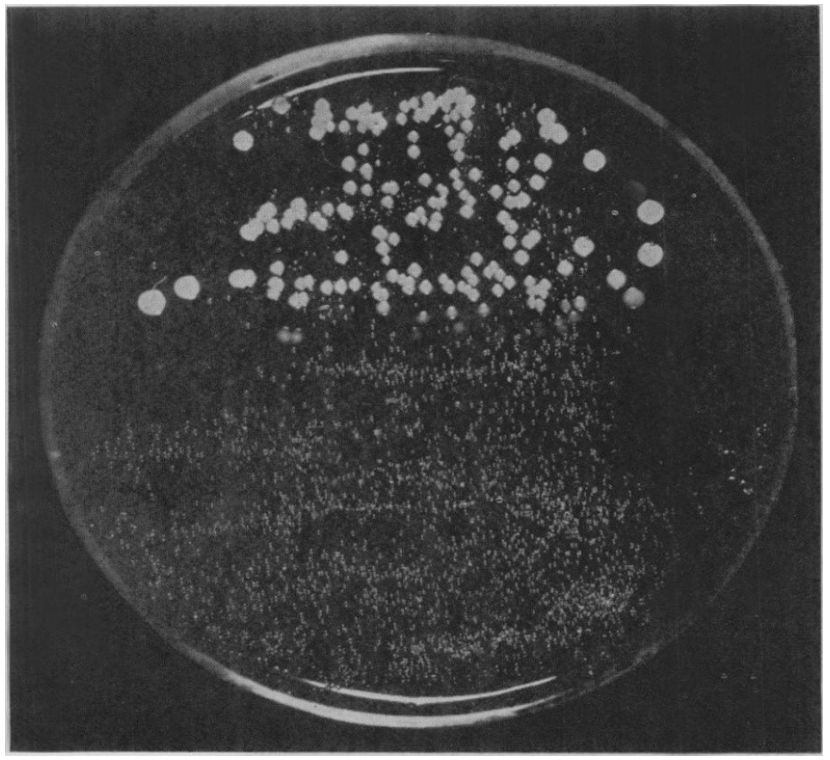


FIG. 3.—Photograph of a culture-plate (Fildes medium) which had been evenly planted with a mixture of staphylococci and *B. influenzæ*. Six drops of penicillin were then spread over the lower half of the plate. Note complete inhibition of staphylococci in the penicillin treated area with resultant pure culture of *B. influenzæ*.

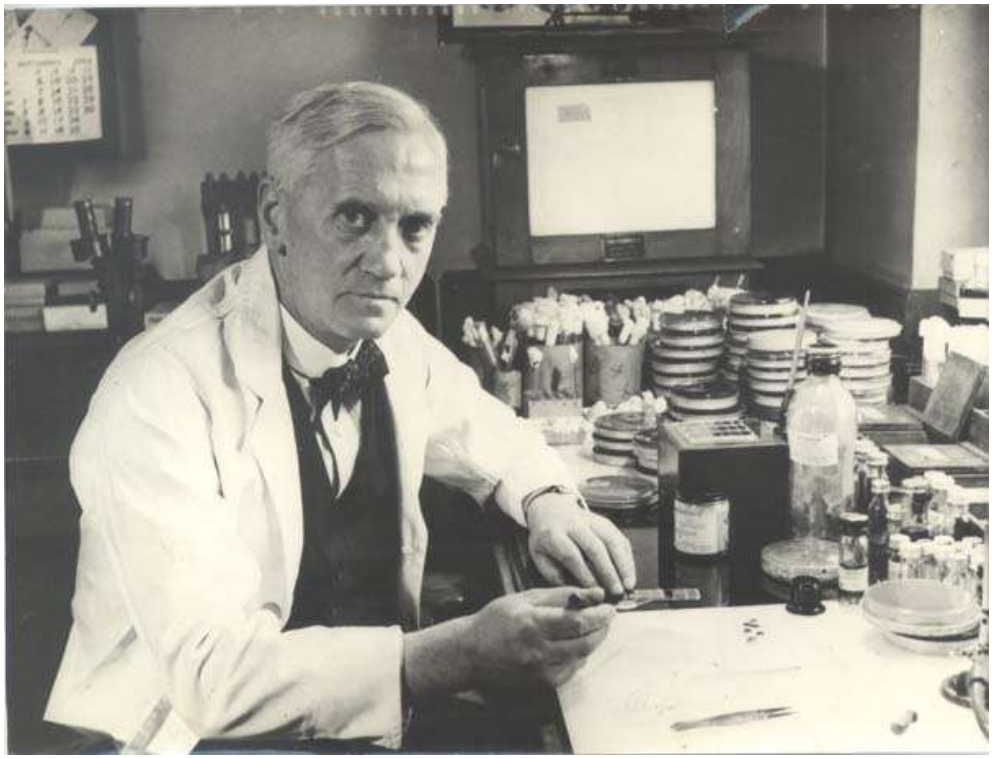
Br. J. exp. Path. (1929) X, 3

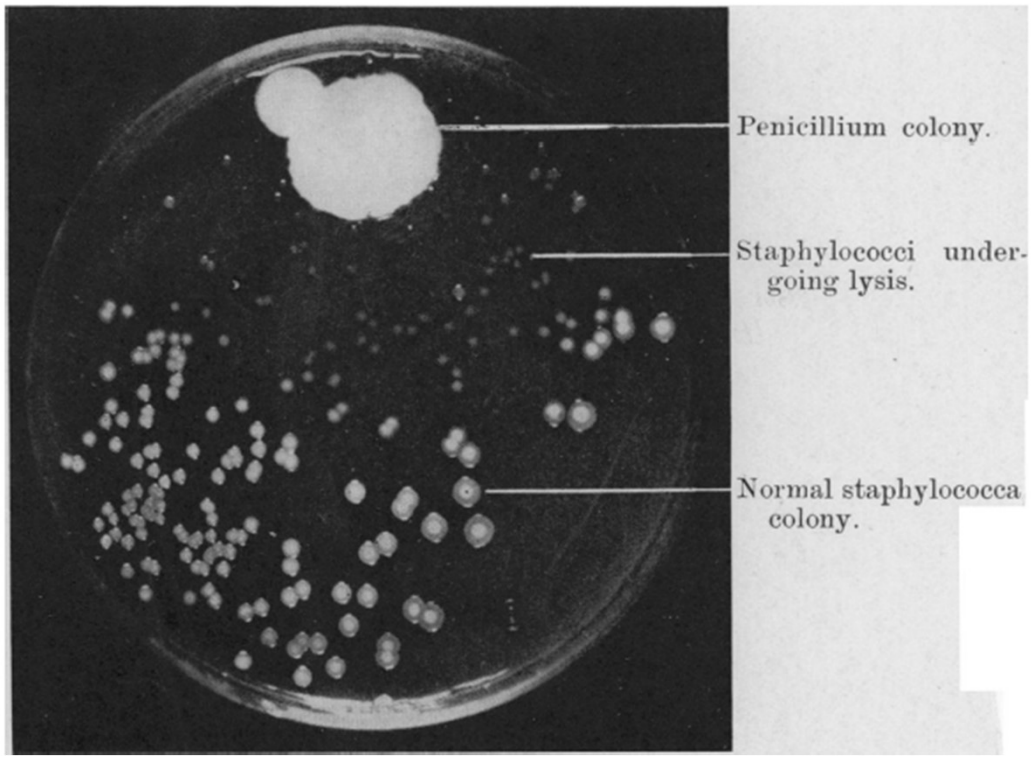
ON THE ANTIBACTERIAL ACTION OF CULTURES OF A PENICILLIUM, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR USE IN THE ISOLATION OF *B. INFLUENZÆ.*

ALEXANDER FLEMING, F.R.C.S.

From the Laboratories of the Inoculation Department, St Mary's Hospital, London.

Received for publication May 10th, 1929.





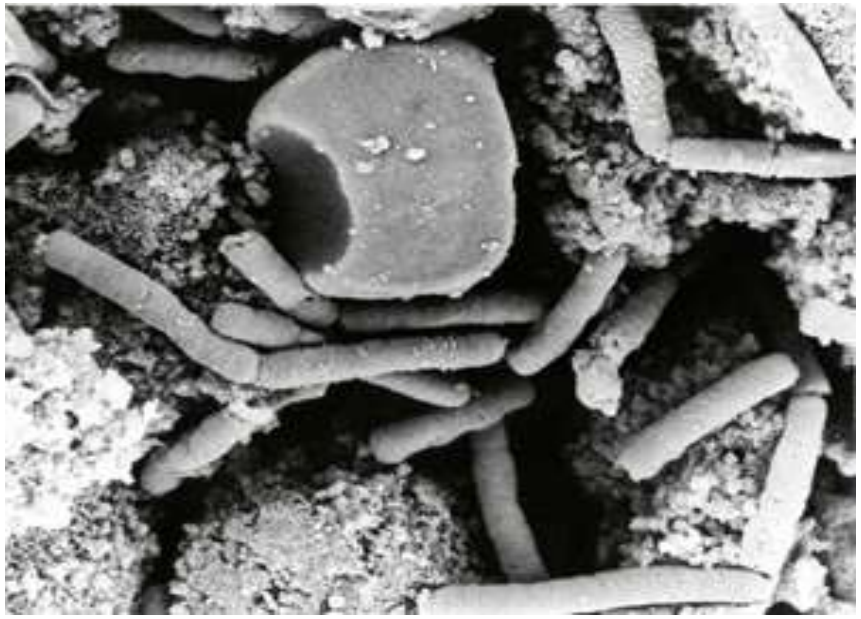
L’osservazione dell’antagonismo muffe-batteri e della competizione batterica

Sul finire dell’Ottocento e gli inizi del Novecento, studiosi soprattutto italiani, francesi e inglesi, culturalmente più inclini a ricerche di stampo naturalistico piuttosto che chimico (tedeschi), effettuarono osservazioni sull’**attività antimicrobica di alcuni miceti** e sulla **capacità battericida di alcune sostanze estratte da muffe,** ponendo le basi per la scoperta della penicillina da parte di Alexander Fleming nel 1928.

Louis Pasteur

Fu Louis Pasteur, tra gli anni Settanta e Ottanta dell'Ottocento, ad approfondire **l'osservazione sia dell'azione inibente delle muffe sullo sviluppo di alcuni batteri** che dell'**antagonismo tra diversi batteri**.

Dimostrò infatti che si poteva prevenire la crescita di un ceppo di antrace nell'urina aggiungendovi alcuni batteri comuni.



Bacillus anthracis

Vincenzo Tiberio (1869 – 1915) Ufficiale Medico del Corpo Sanitario della Marina Militare Italiana e ricercatore scoprì il potere chemiotattico e battericida di alcuni estratti di muffe, precorrendo di circa trentacinque anni la scoperta della penicillina da parte di Fleming e certamente fu trai i primi se non il primo, ad individuare il potere degli antibiotici.

"…per le loro proprietà le muffe sarebbero di forte ostacolo alla vita e alla propagazione dei Batteri patogeni».

ISTITUTO DI IGIENE DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
Diretto dal Prof. V. DE GIAXA

SUGLI ESTRATTI
DI ALCUNE MUFFE

RICERCHE
del Dott. VINCENZO TIBERIO
Ass. volontario

(Estratto da « Annali d' Igiene Sperimentale » vol. V Inuova serie 1895)

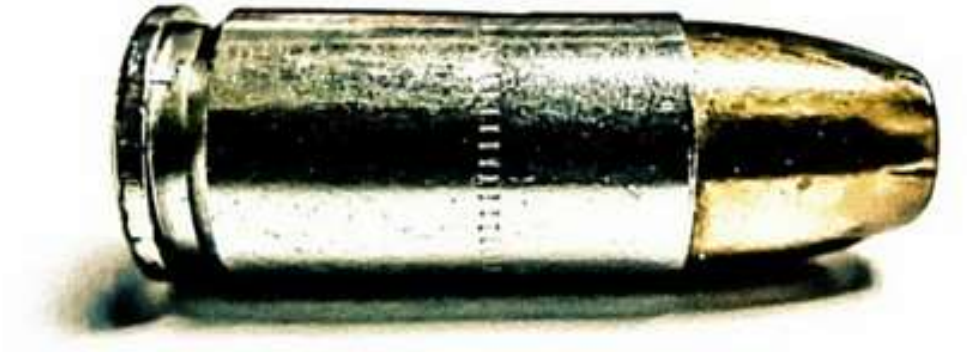
NAPOLI
TIPOGRAFICA EDITORIALE

Da studente di Medicina alla facoltà di Napoli osservò che l'acqua di casa Graniero ad Arzano dove abitava, provocava disturbi intestinali tutte le volte che il pozzo veniva pulito; l'acqua ridiventava potabile a mano a mano che si riformavano le muffe, nei giorni che seguivano alla pulizia. Questa osservazione gli suggerì che queste, esercitando una qualche azione, benefica preservassero o il pozzo da una contaminazione batterica o, quantomeno, l'intestino dalle infezioni.

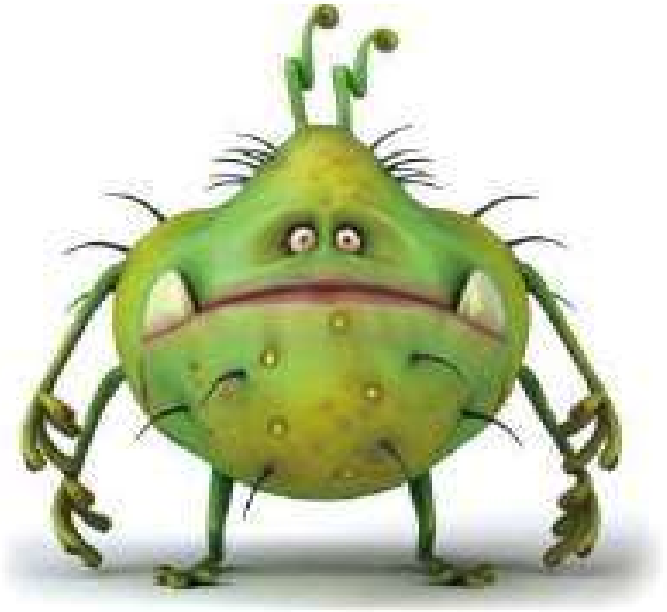
All'inizio furono…… i chemioterapici

Sulla base del principio *contraria contrariis curantur*-

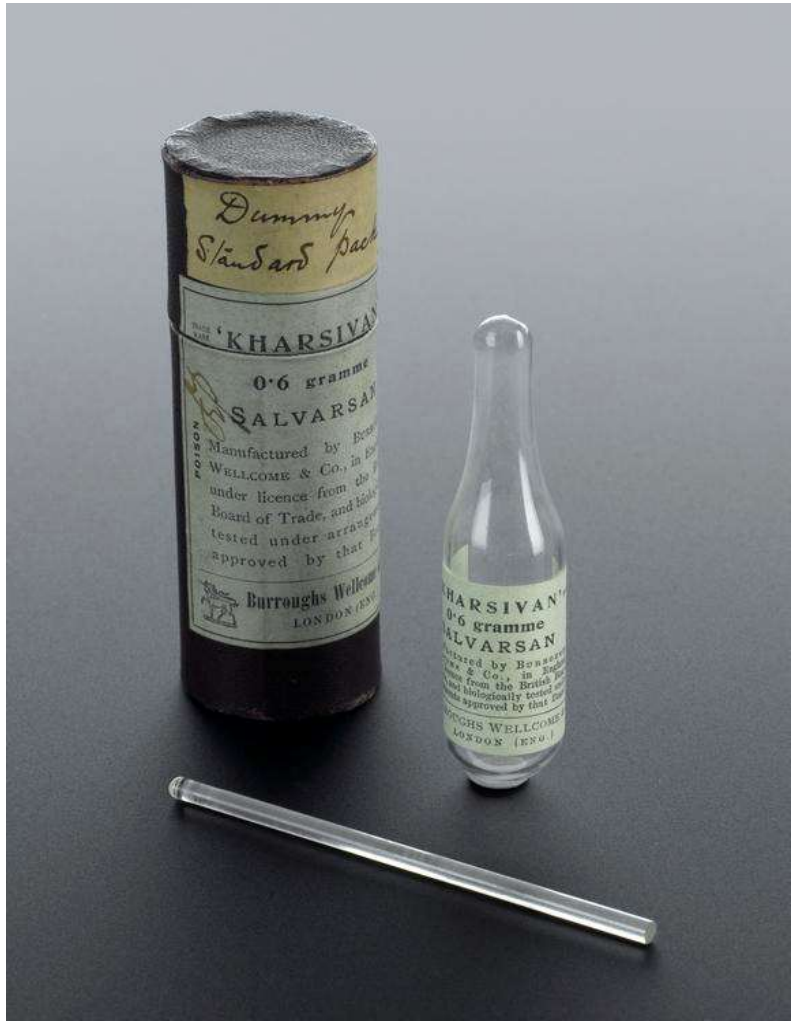
«i contrari si curano con i contrari», cioè combattere le malattie con i rimedi rivolti a sopprimerle, si ritenne possibile identificare in laboratorio sostanze in grado di riconoscere, per affinità chimica, i germi patogeni e di agire come "**proiettili magici**" per ucciderli selettivamente senza arrecare danno all'ospite.

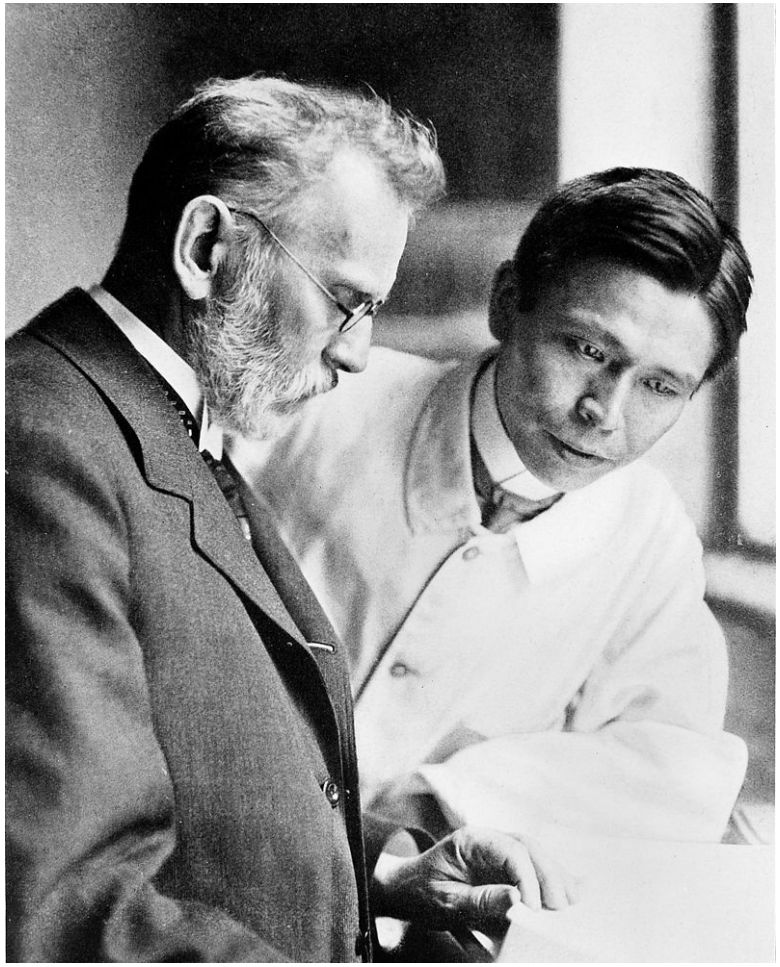


The Magic Bullet



I primi composti chimici ad essere esaminati in merito ad un possibile potere curante furono i coloranti della *benzidina*, del *trifenilmetano*, dell'*acridina* e i *composti arsenicati*. Nel 1909, presso la Bayer, Paul Ehrlich e il giapponese Sahachiro Hata, mentre eseguivano ricerche sui derivati dell'*atoxyl o acido arsanilico* sulla cura di ascessi da infezioni, scoprirono l'efficacia del *composto 606*, a cui fu dato il nome di **"Salvarsan"** (un arsenobenzolo)





Paul Ehrlich e Sahachiro Hata

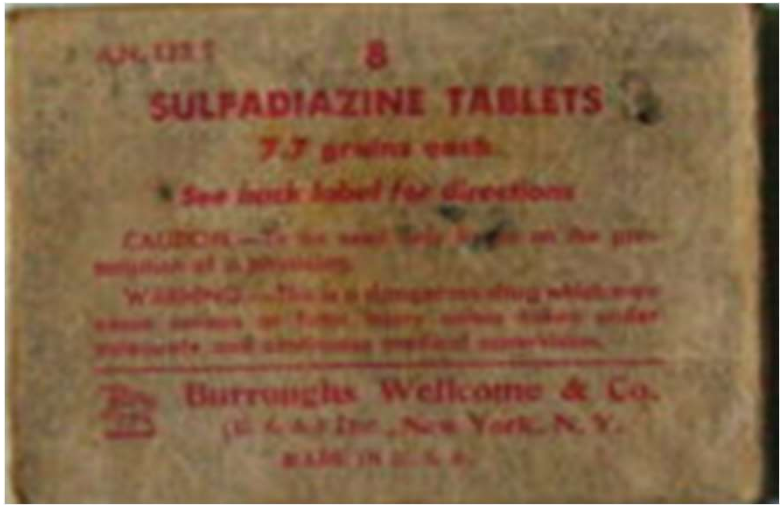
Biochimico e medico tedesco, Direttore del Laboratorio di Patologia sperimentale della I.G. Farbenindustrie, grande industria di coloranti di Berlino, nel 1932 continuando le ricerche avviate da Ehrlich, scoprì che un colorante, il ***Prontosil rosso*** (*sulfocrisoidina*) era dotato di proprietà antibatteriche.
Premio Nobel nel 1939 (ritirato nel 1947).

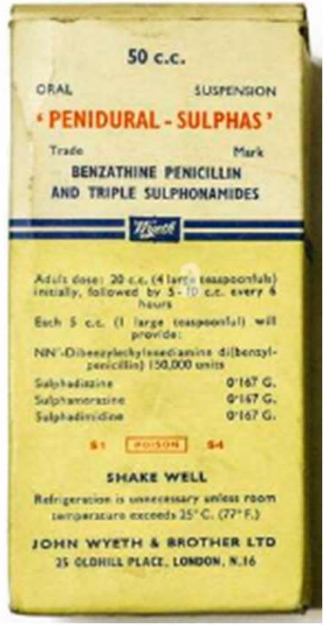
Gerhard Domagk – 1895 - 1964

Nel 1930 - 40 i sulfamidici erano l'unico trattamento per le infezioni

Ma questi farmaci presentavano anche gravi effetti collaterali, quali reazioni allergiche, anemia emolitica, sindrome di Stevens – Johnson, fotosensibilizzazione, ulcerazioni,… Venivano ampiamente usati anche a scopo profilattico, e le conseguenze nefaste di un uso su larga scala non tardarono manifestarsi con i primi fenomeni di antibiotico resistenza.

Durante la Seconda Guerra Mondiale la somministrazione giornaliera di sulfadiazina con lo scopo di prevenire le infezioni respiratorie ai soldati era una pratica diffusa, ma fu seguita dall'emergenza drammatica ed esponenziale di ceppi di streptococchi β-emolitici resistenti. Le segnalazioni di resistenza si moltiplicarono anche in altre specie di batteri come *Neisseria gonorrhoeae*, responsabile della sifilide, e *Shigella somnei*, responsabile della dissenteria bacillare.





Estrarre il principio attivo della muffa si rivelò estremamente difficile e spesso la delicata muffa si dissolveva durante il processo di estrazione, tanto che Fleming rinunciò ad ulteriori sperimentazioni. Inoltre l'elevata idro-solubilità della sostanza ne rendeva difficile l'impiego terapeutico.

Gli studi continuarono per opera del medico ed anatomopatologo **australiano Howard Florey** che allo scoppio della guerra in Europa nel 1939 ottenne un finanziamento dalla Fondazione Rockefeller di New York per studiare ulteriormente la scoperta di Fleming presso l'Università di Oxford.

Insieme al farmacologo e biochimico **tedesco, naturalizzato britannico Ernst Chain** e al loro assistente biologo e biochimico **inglese, Norman Heatley**, lavorò per generare il principio attivo della penicillina ed effettuare i primi trial clinici.

Howard Walter Florey

Ernst Chain

Norman George Heatley

15 marzo 1941

Muore il primo paziente trattato con penicillina

Albert Alexander, 43 anni agente di Polizia

I medici gli diedero 200 milligrammi di penicillina, la dose individuale più grande mai somministrata all'epoca, e poi tre dosi da 100 mg ogni tre ore. Ma dopo alcuni giorni il trattamento aveva esaurito l'intera scorta di farmaco nazionale.

14 marzo 1942

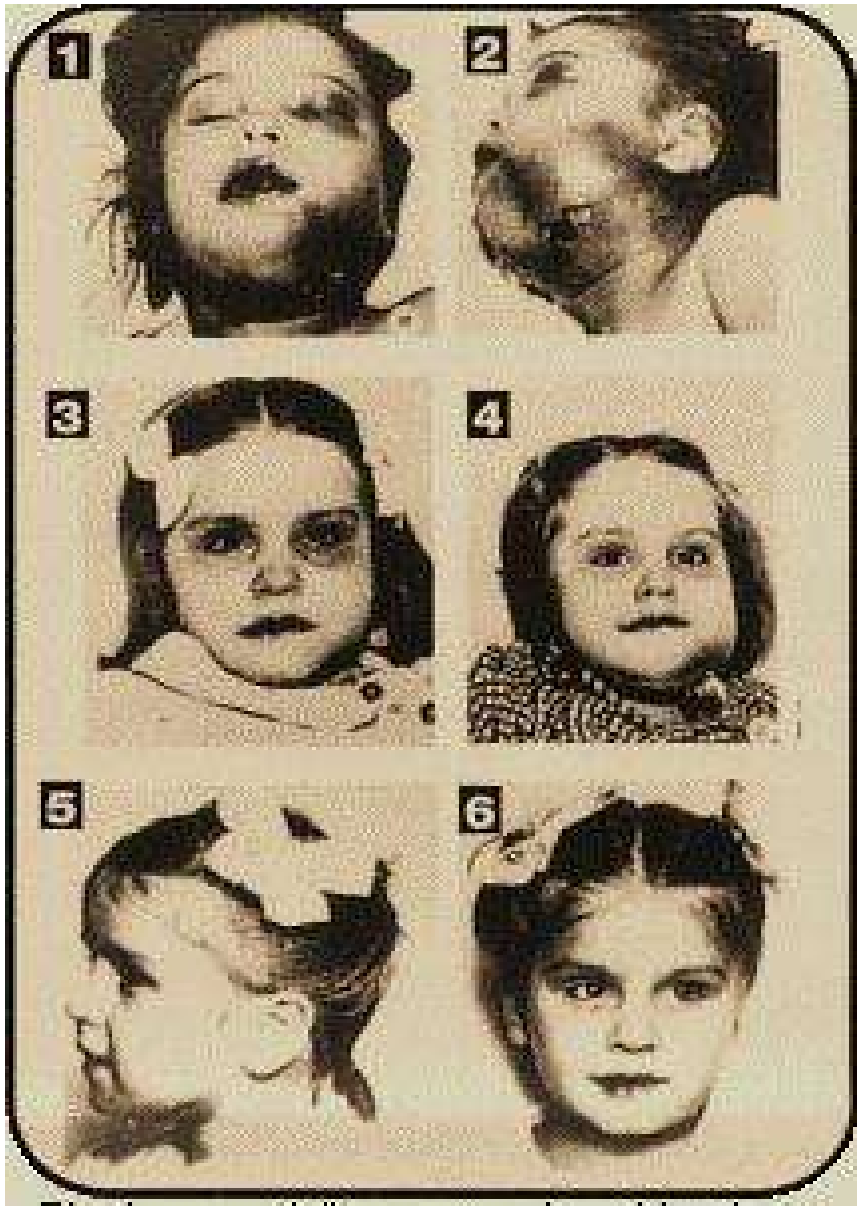
La prima paziente salvata dalla penicillina

Anne Sheafe Miller, 33 anni, infermiera

Il suo medico riuscì a farsi spedire in aereo dagli USA un campione di penicillina da provare su Anne Miller. La Merck inviò 5,5 grammi di penicillina l'equivalente di un cucchiaio e la metà di tutta la scorta presente negli USA in quel momento.

Inizia una storia di successi senza precedenti in ambito medico e si determina una vera svolta nella terapia delle malattie infettive batteriche

Queste immagini scattate nel 1942, poco dopo l'introduzione della penicillina, mostrano il miglioramento in un bambino con un'infezione batterica quattro (foto 3) e nove (foto 4) giorni dopo il trattamento e la sua completa guarigione (foto 5 e 6).



The horror of diseases such as blood poisoning is easily forgotten. These pictures, taken in 1942 shortly after the introduction of penicillin, showvthe improv-ment in a child with a bacterial infection four (photo 3) and nine (photo 4) days after treatment, and fully recovered (5&6)

Il 7 dicembre 1941 con l'attacco giapponese a Pearl Harbor e l'entrata in guerra degli Stati Uniti con milioni di vite americane in gioco, la penicillina non era più solo un fascino scientifico per le aziende farmaceutiche statunitensi ma una vera necessità medica.

Per tutto il 1943, la produzione di penicillina divenne la seconda priorità del Dipartimento della Guerra dopo l'iniziativa del Progetto Manhattan di costruire una bomba nucleare. Era considerata una vera e propria "*arma segreta*" Il 6 giugno 1944, 73.000 soldati americani sbarcarono sulle spiagge della Normandia, dotati di milioni di dosi del farmaco miracoloso.

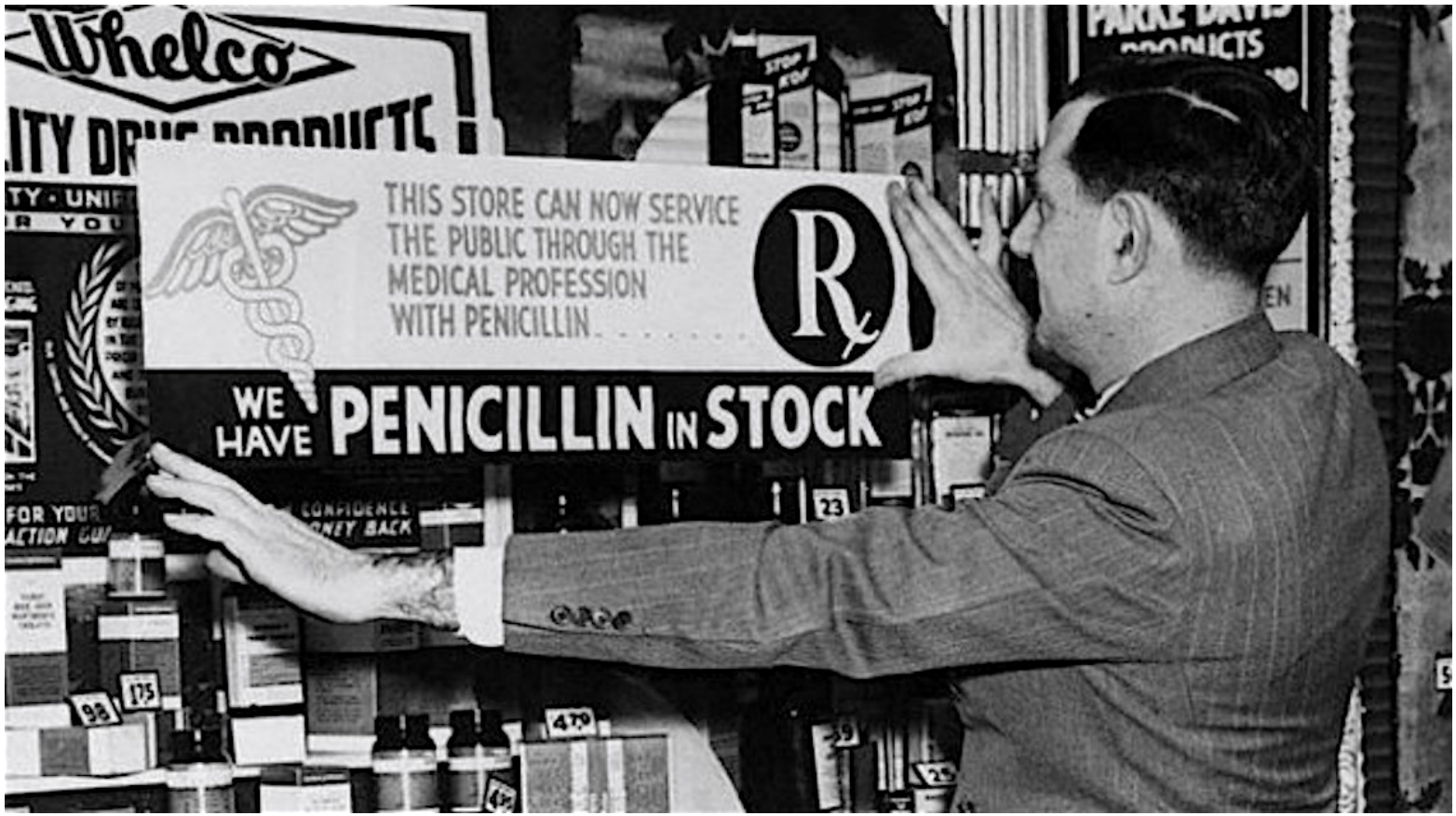
Quasi tre anni dopo l'arrivo di Florey a New York, la produzione americana di penicillina era aumentata da 0 a 100 miliardi di unità al mese utilizzando la fermentazione in vasche profonde: abbastanza per curare ogni vittima alleata.

I risultati dell’impiego della penicillina furono straordinari.

Alla prima sperimentazione parteciparono quasi 150 soldati e si riuscivano a guarire ferite multiple di mitragliatrici, infette con batteri diversi.

Si guariva anche la gonorrea e la sifilide.

A beneficiare della penicillina fu anche l'attrice tedesca Marlene Dietrich: si era ammalata di polmonite a Bari nel 1943 mentre si trovava in Italia a intrattenere i soldati americani.

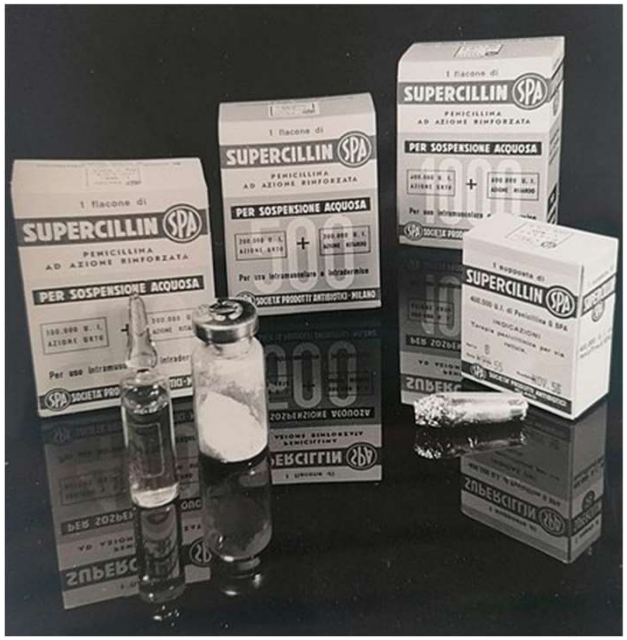


Dal ’43 al ’45 negli USA si distribuirono miliardi di unità di penicillina a militari e civili (inizialmente solo per l’uso ospedaliero.

Nel ’43 una dose costava 20 dollari – 250 volte più dell’oro per unità di peso – ma alla fine della guerra costava solo 6 centesimi.

Nel ‘45 anche in Europa come negli USA la penicillina cominciò ad essere distribuita nelle farmacie e in vendita anche ad uso civile.

La prima distribuzione di penicillina venne effettuata in Italia nella primavera del 1945. Furono creati i **Comitati medici provinciali**, incaricati di conservare in ghiacciaia i limitati quantitativi del prezioso preparato. La penicillina era ccompagnata da istruzioni dettagliate per i medici : il rischio di un suo non corretto impiego era alto e sciuparne solo una fiala avrebbe rappresentato un evento drammatico. **Nel 1947** nasce la **Società Prodotti Antibiotici di Milano** (SPA), che produce e commercializza **Supercillin**, la prima penicillina italiana; **nel 1950,** nel quartiere romano di San Basilio, è inaugurata da Fleming la più grande fabbrica europea di penicillina.



L'ITALIA INDIPENDENTE NELLA PRODUZIONE DEGLI ANTIBIOTICI

La più grande fabbrica di penicillina d'Europa inaugurata a Roma da Sir Alexander Fleming

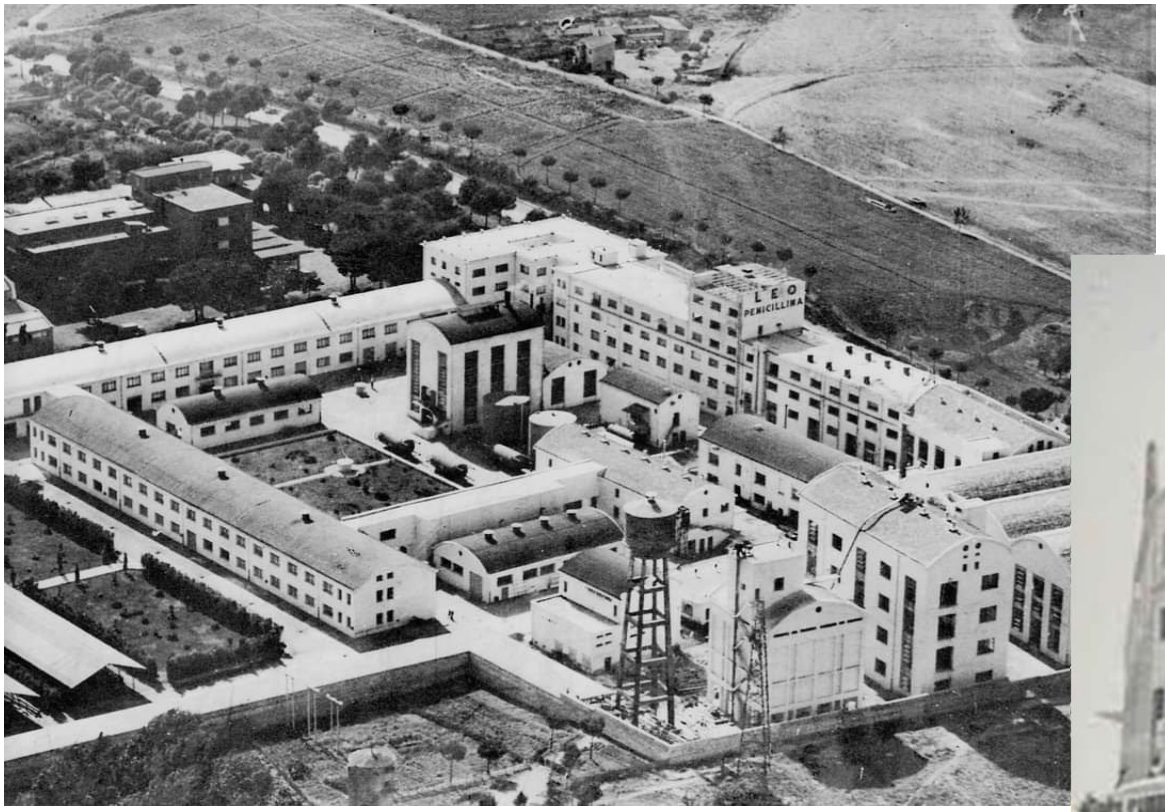
LEO INDUSTRIE CHIMICHE FARMACEUTICHE

LEOPENICILLINA

DIPENICILLINA LEO

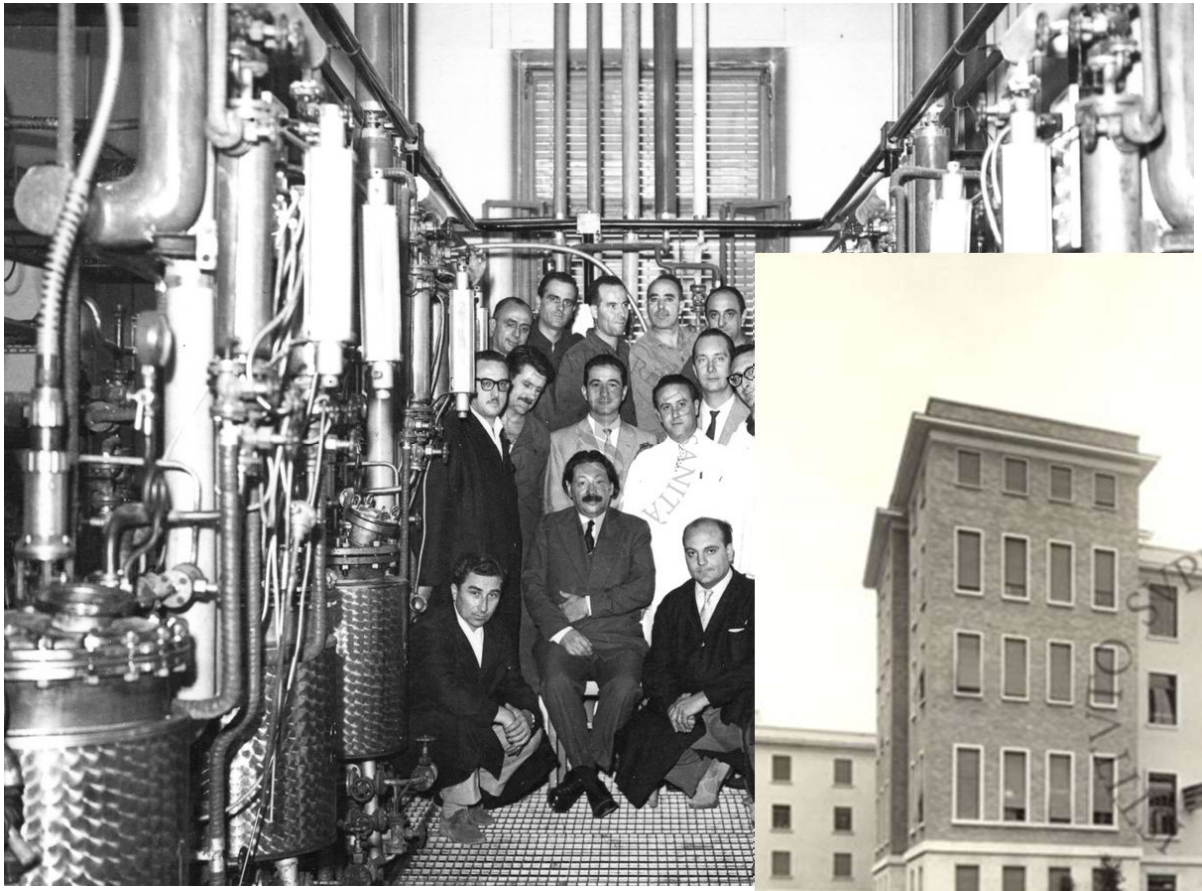
COMPRESSE alla Leopenicillina

POMATA alla Leopenicillina



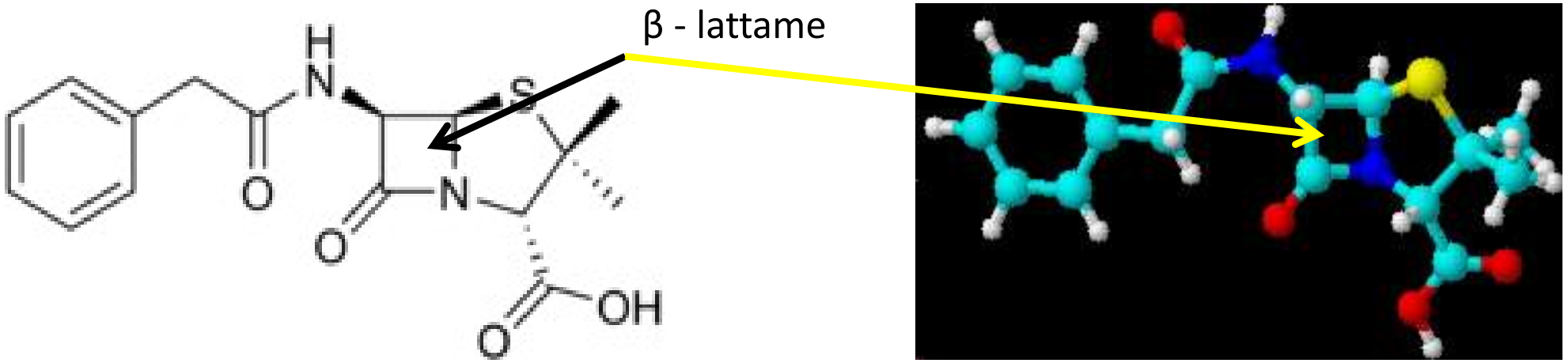
LEO
INDUSTRIE CHIMICHE FARMACEUTICHE
Società per azioni - Capitale versato L. 500.000.000 - Roma, Caselle postali 290 - 296

Fleming il 21 settembre 1950 nel libro dei visitatori scrisse: "*Ho visto ora la fabbrica di Penicillina LEO ed ho avuto grande piacere. Negli ultimi anni ho visto numerose fabbriche di penicillina, in diversi paesi, ma nessuna era più attraente di questa. La penicillina è stata il primo antibiotico che abbia avuto successo, ma ora ve ne sono altri ed auspico di visitare la LEO di nuovo in avvenire e di vedervi prodotti tutti gli antibiotici.* ***La terapia antibiotica non è una fase effimera della medicina. Sarà duratura.***"



Nello stesso periodo dal 1950 al 1961 presso l'Istituto Superiore di Sanità venne creato un laboratorio di ricerca e una fabbrica di penicillina diretti dal premio Nobel Ernst B. Chain.

Nel **1946** la struttura chimica della penicilinna fu finalmente identificata (Dorothy Crowfoot Hodgkin), anche se non si riuscì poi a produrla con successo fino al **1957** (E.B. Chain, N. Heatley).



Negli stessi anni si scoprono altri antibiotici, come **la streptomicina, la tetraciclina e il cloramfenicolo** che diventano i “capostipiti” di intere nuove famiglie di antibiotici.

ERA ANTIBIOTICA

Poi l'inizio di un incubo

SCENARI FRONTIERE

Panorama, 2013

L'invasione dei batteri resistenti a tutto

Infezioni un tempo guaribili stanno uccidendo milioni di persone nel mondo. Perché i vecchi antibiotici non funzionano più e i nuovi non arrivano.

«Io li curo ogni giorno, questi malati colpiti dai superbatteri. Su uno di loro, con un'infezione respiratoria da Acinobacter resistente, ho provato almeno una ventina di antibiotici: tutti inutili. Così ho iniziato a usarne uno vecchio, la polimixima. Porta a insufficienza renale e alla fine alla dialisi. Non ho però alternative». È quanto racconta nel suo blog (su *Scientific American*) Judi Stone, specialista in malattie infettive del Maryland. La sua battaglia quotidiana in corsia è quella, ormai, di tutti

mincia a morire di tbc, malattie respiratorie, infe intestinali, setticemia. Incubo, «nightmare bacter anche il termine utilizzato dai Centers for disease c di Atlanta, il maggiore centro mondiale di osserva sulle malattie infettive. E pochi giorni fa le autorità sanitarie inglesi, in un documento che ha fatto scalpore, hanno definito la resistenza agli antibiotici «una minaccia catastrofica».

Come si è arrivati a tutto ciò? Che i batteri imparino a sopravvivere ai farmaci non è una novità. Fino a qualche

---

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published June 23, 2011

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkr262

Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics

David M. Livermore* on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development†

Antibiotic Resistance Monitoring & Reference Laboratory, HPA Microbiology Services - Colindale, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, UK

Report, allarme batteri resistenti agli antibiotici: dagli allevamenti intensivi arrivano in tavola

MEDIA & REGIME

La puntata della trasmissione di Milena Gabanelli dedicata al rischio di una pandemia mondiale. Ma la politica, al di là degli annunci, cosa sta facendo, realmente, per sradicare il problema alla radice? Poco o niente. E le analisi dell'Unione Europea sono preoccupanti

di F. Q. | 29 maggio 2016

COMMENT

ENVIRONMENT Removal of oestrogens from water will cost billions p.441

RESOURCES How land increases social and economic disparity p.442

PHYSICS An illustrated history of the atomic bomb p.445

DRUG POLICY Introduce categories for regulating probiotics p.446

NAT. CANCER INST./CORBIS

...en age of antibiotic discovery began with systematic testing of soil microbes by Selman Waksman (pictured centre).

Recover the lost art of drug discovery

...lution is overwhelming our antibiotic defences, says **Kim Lewis**. Using ...hnology to replicate past success might tip the balance in our favour.

...w about antibiotics, ...n discover. This is ...the field is in trou... ...c belonging to a new ...um daptomycin, was ...into clinical practice ...fter decades of little ... firms are pulling the ...ery. Most have either left the field (such as Merck, based in New Jersey, and Eli Lilly in Indiana) or are downsizing their effort. But the spread of antibiotic-resistant pathogens continues unabated[1].

Advances in medicine have exacerbated the problem. Clinicians are struggling to treat infections that tolerate antibiotics, in which bacteria produce a small quantity of dormant, spore-like persister cells[2]. The only function of dormant persisters is survival; once the antibiotic concentration drops, persisters wake up, start propagating and the infection relapses. Although this type of infection is rare in healthy individuals, whose immune cells can effectively kill both growing and dormant persister cells, it has become an increasing problem as a side effect of medical intervention. Cancer chemotherapy and transplant drugs, for instance, weaken the immune system, and artificial devices — catheters, heart valves and orthopaedic implants such as hip joints — are ideal platforms on which biofilms can form. Immune cells cannot penetrate these mats of bacteria, so they become a protective habitat for dormant persisters.

The increase and spread of antibiotic-resistant pathogens — which have evolved resistance mechanisms against specific drugs — is another cause for alarm[3]. Given the

© 2012 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

NETWORK L'Espresso LE INCHIESTE

R.it Argomenti

Home | Politica | Economia | Sport | Spettacoli | Tecnologia | Motori

RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

27 FEBBRAIO 2017

Ecco i 12 batteri supercattivi. L'Oms: subito nuovi antibiotici

di ELENA DUSI

CID, 2009

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,[1] George H. Talbot,[2] John S. Bradley,[3,4] John E. Edwards, Jr,[5,6,7] David Gilbert,[8] Louis B. Rice,[9,10] Michael Scheld,[11] Brad Spellberg,[5,6,7] and John Bartlett[12]

UN INCUBO PREVISTO

Sir Alexander Fleming receiving the Nobel Prizefrom King Gustaf V of Sweden in Stockholm, December 10, 1945

"C'è un pericolo nell'uso degli antibiotici: esporre i microbi a dosi non letali della medicina che li rendano resistenti" - Probabilmente non esiste un farmaco chemioterapico a cui in circostanze adatte i batteri non possano reagire acquisendo in qualche modo 'stabilità' (resistenza)"

"*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 under - dose himself and by exposing his microbes …….*

“Arriverà il momento in cui la penicillina potrà essere comprata nei negozi. Ci sarà però il rischio che uomini ignoranti, assumendo dosi di antibiotico sub letali per i microbi che stanno cercando di debellare, rendano i microbi stessi resistenti alla cura. Immaginiamo che Mr. X abbia mal di gola. Mr. X compra e assume penicillina, non in dosi sufficienti per uccidere lo Streptococco, ma abbastanza ad educare il battere a resistere alla penicillina. Mr. X infetta sua moglie e successivamente sviluppa una polmonite, dalla quale cerca di curarsi nuovamente con la penicillina. Siccome lo Streptococco è divenuto resistente alla penicillina, il trattamento fallisce e Mr. X muore. Chi è dunque responsabile per la sua morte? L'uso negligente della penicillina da parte di Mr. X ha cambiato la natura del microbo. Morale: se fate uso di penicillina, usatene la dose appropriata”

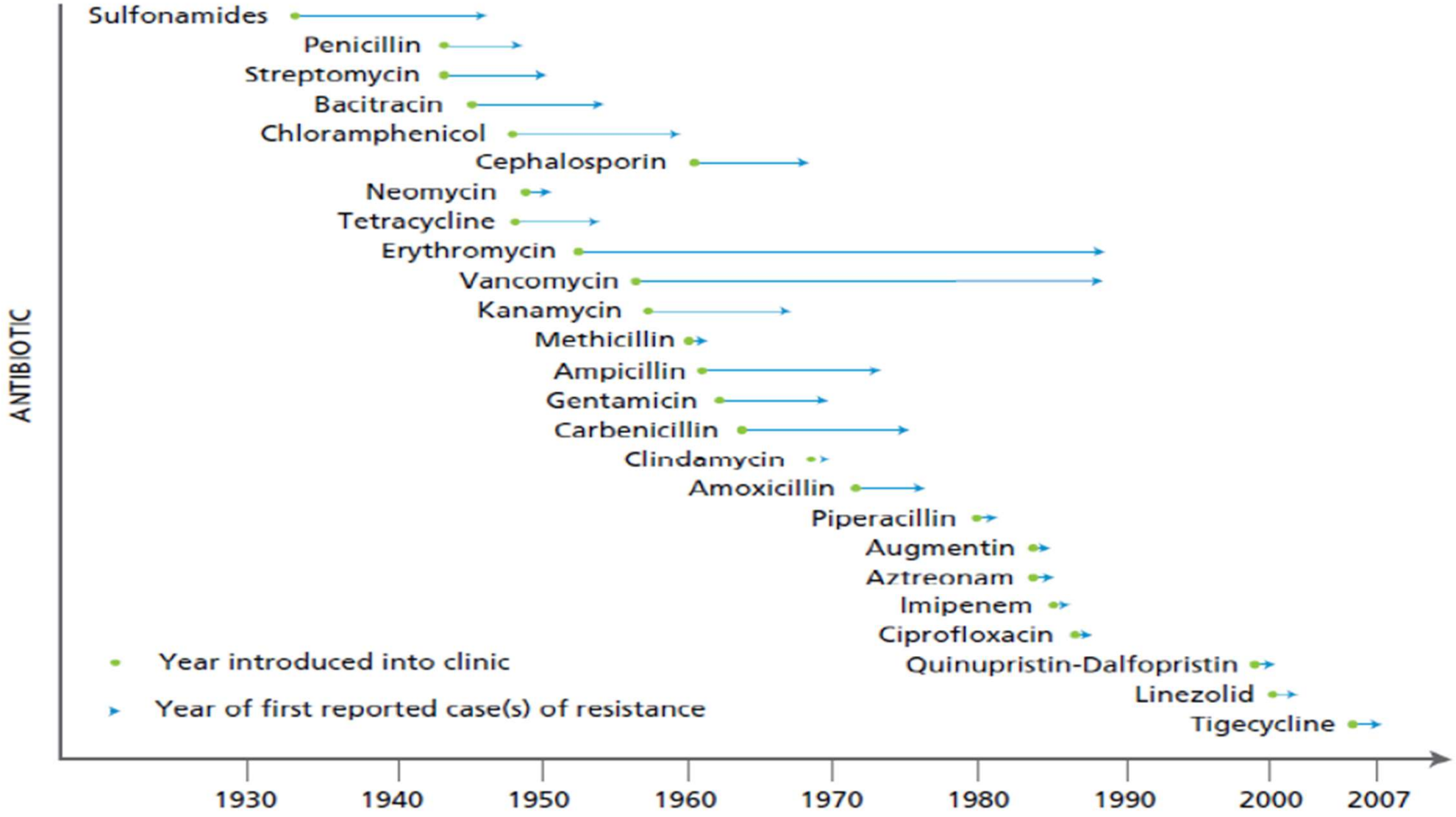
ALEXANDER FLEMING

Penicillin

Nobel Lecture, December 11, 1945

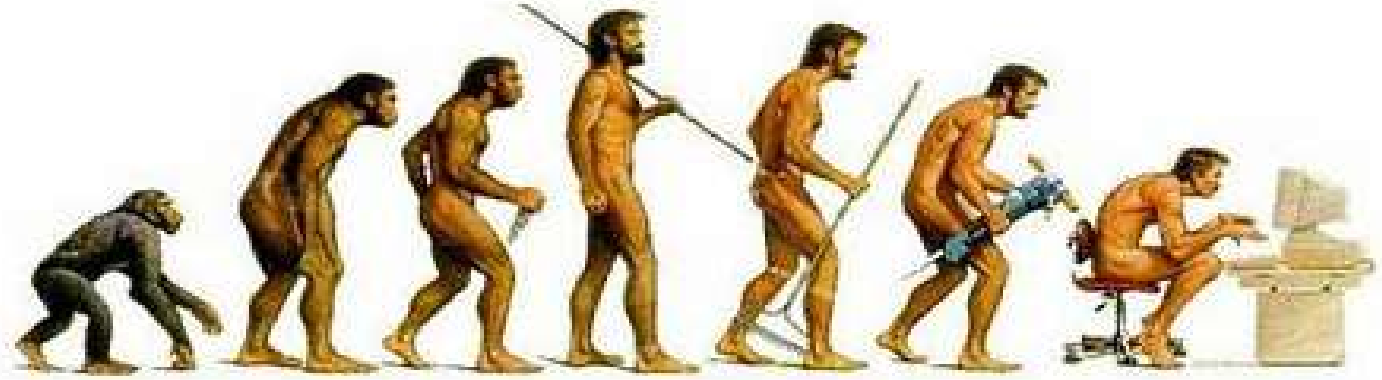
I am going to tell you about the early days of penicillin, for this is the part of the penicillin story which earned me a Nobel Award. I have been frequently asked why I invented the name "Penicillin". I simply followed perfectly orthodox lines and coined a word which explained that the substance penicillin was derived from a plant of the genus *Penicillium* just as many years ago the word "Digitalin" was invented for a substance derived from the plant *Digitalis*. To my generation of bacteriologists the inhibition of one

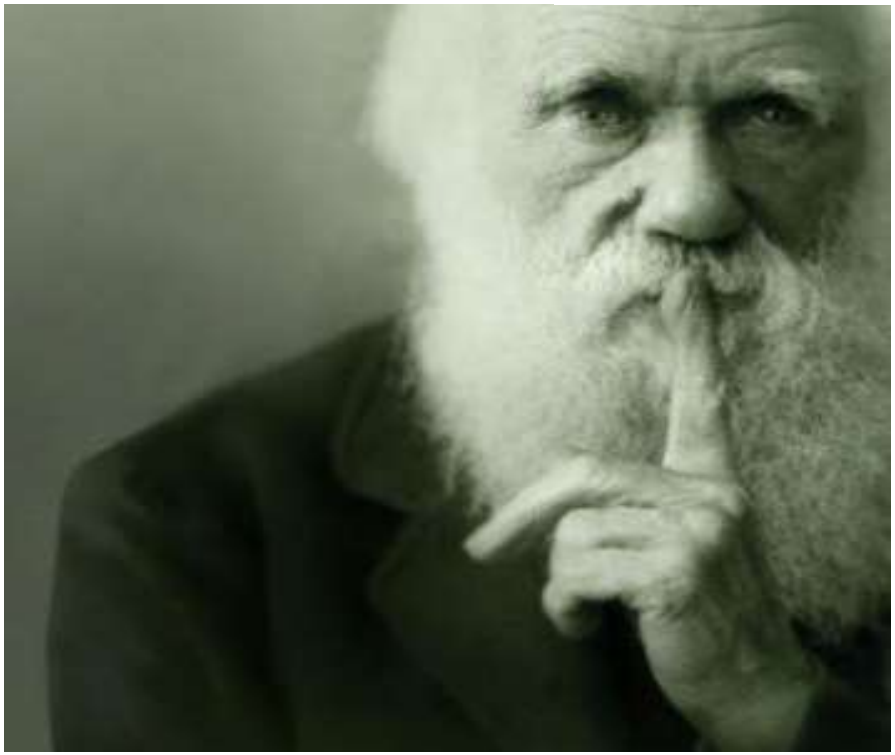
Emergence of antibiotic resistance

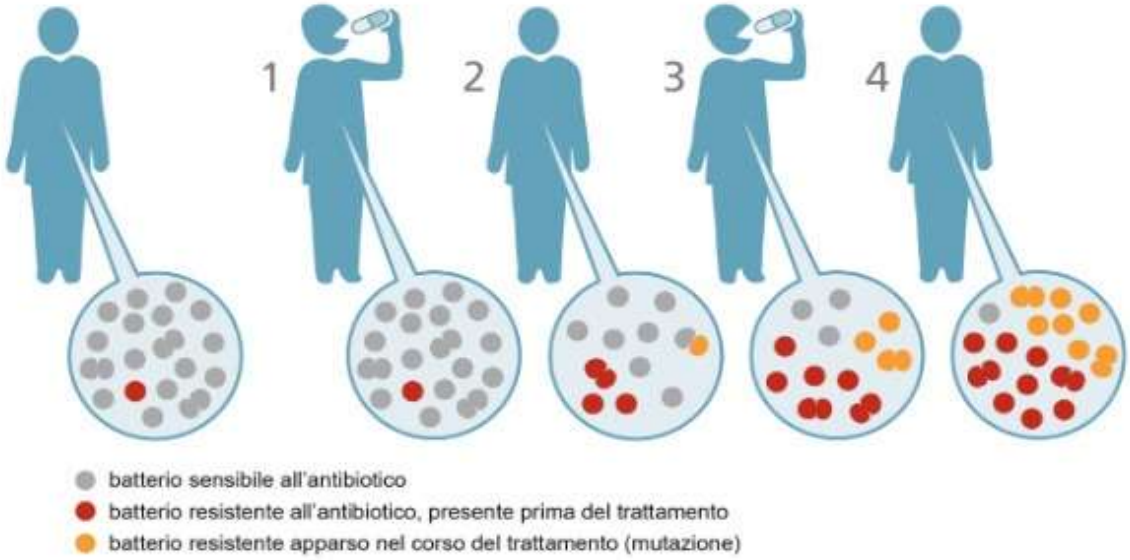


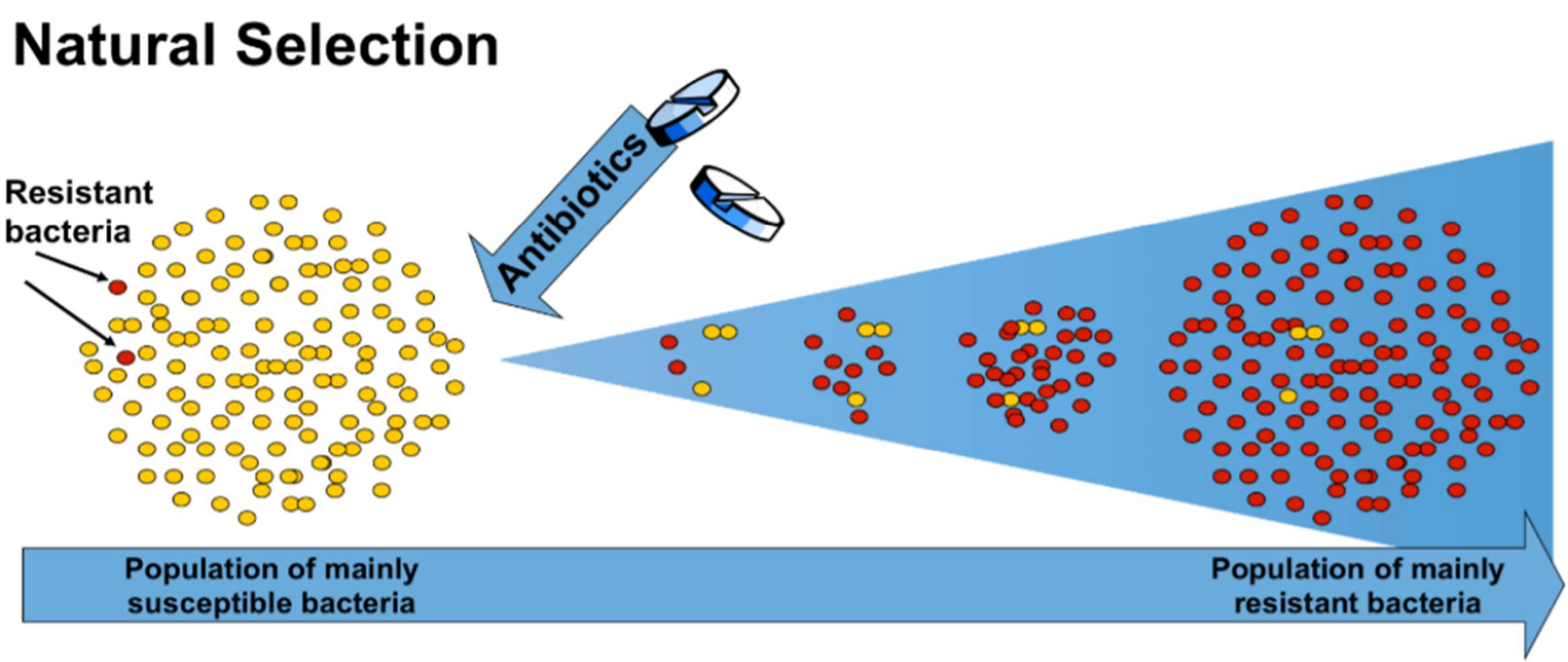
Pray LA Insight Pharma Reports 2008, in Looke D 'The Real Threat of Antibiotic Resistance' 2012

L'antibiotico resistenza è un fenomeno darwiniano un meccanismo evolutivo per adattarsi all'ambiente, analogo a quello che ha permesso a *Homo sapiens* di evolversi……ma molto più rapido per i batteri.



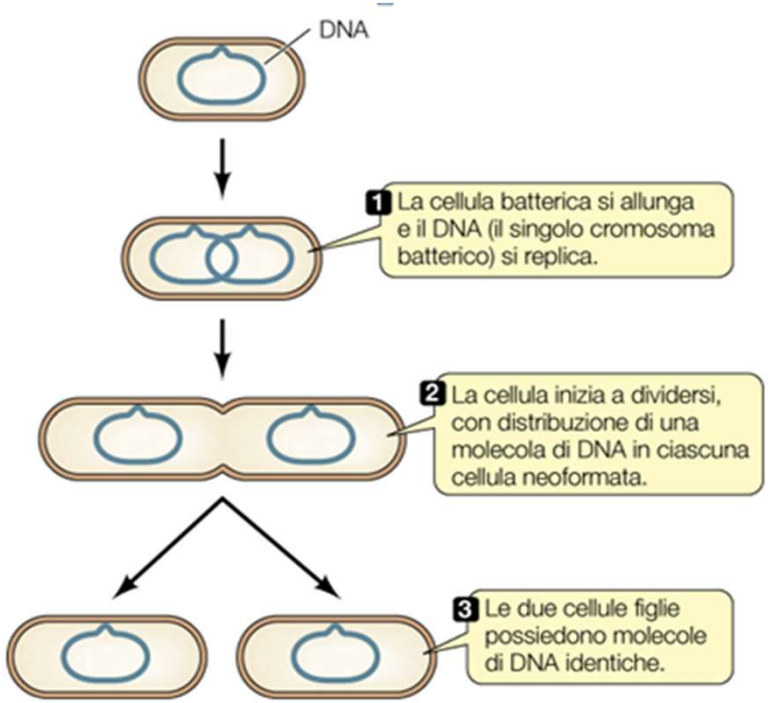


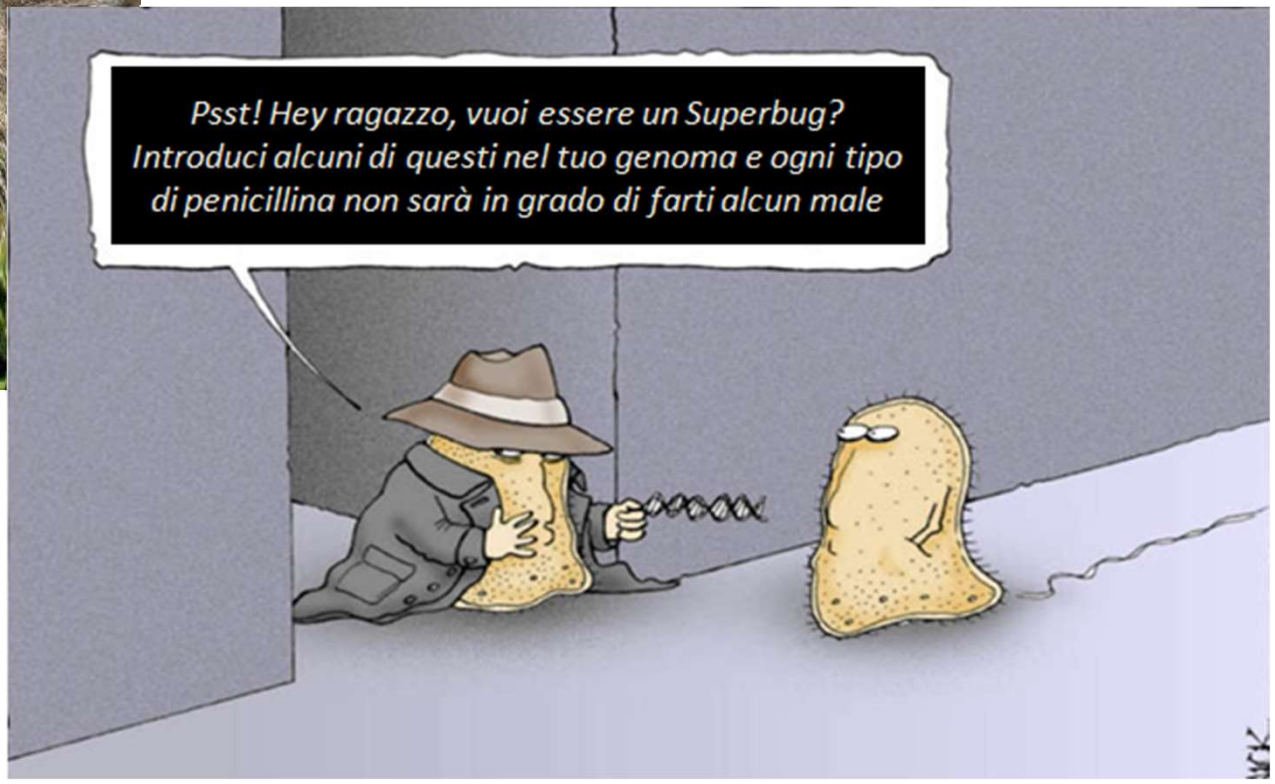




L'antibiotico resistenza è un meccanismo naturale attraverso il quale i microrganismi si evolvono. I batteri si modificano in presenza di una sostanza che per loro è "**veleno**".
Non solo diventano resistenti, ma sono anche in grado di trasmettere la resistenza alle future popolazioni batteriche. In dieci anni la proporzione di batteri resistenti è almeno decuplicata.

www.carloneworld.it


DNA
1 La cellula batterica si allunga e il DNA (il singolo cromosoma batterico) si replica.
2 La cellula inizia a dividersi, con distribuzione di una molecola di DNA in ciascuna cellula neoformata.
3 Le due cellule figlie possiedono molecole di DNA identiche.


Psst! Hey ragazzo, vuoi essere un Superbug? Introduci alcuni di questi nel tuo genoma e ogni tipo di penicillina non sarà in grado di farti alcun male

Il problema non è un perverso meccanismo indotto dalle sostanze antibiotiche di per sé stesse, ma il loro uso in modo spropositato ed eccessivo, tale da alterare il perfetto equilibrio naturale che da millenni sostiene l'antagonismo tra i batteri nella loro produzione di sostanze antibiotiche e formazione di meccanismi di resistenza

Il cambiamento climatico

I climatologi prevedono un rialzo termico a livello mondiale di circa 3 °C nel corso del 21° sec. e questa variazione potrebbe costituire per la salute umana una minaccia particolarmente grave perché favorirebbe l'espansione delle aree in cui colpiscono alcune malattie infettive trasmesse da animali.

AMR: an alarming situation on a global scale

21 maggio 2016

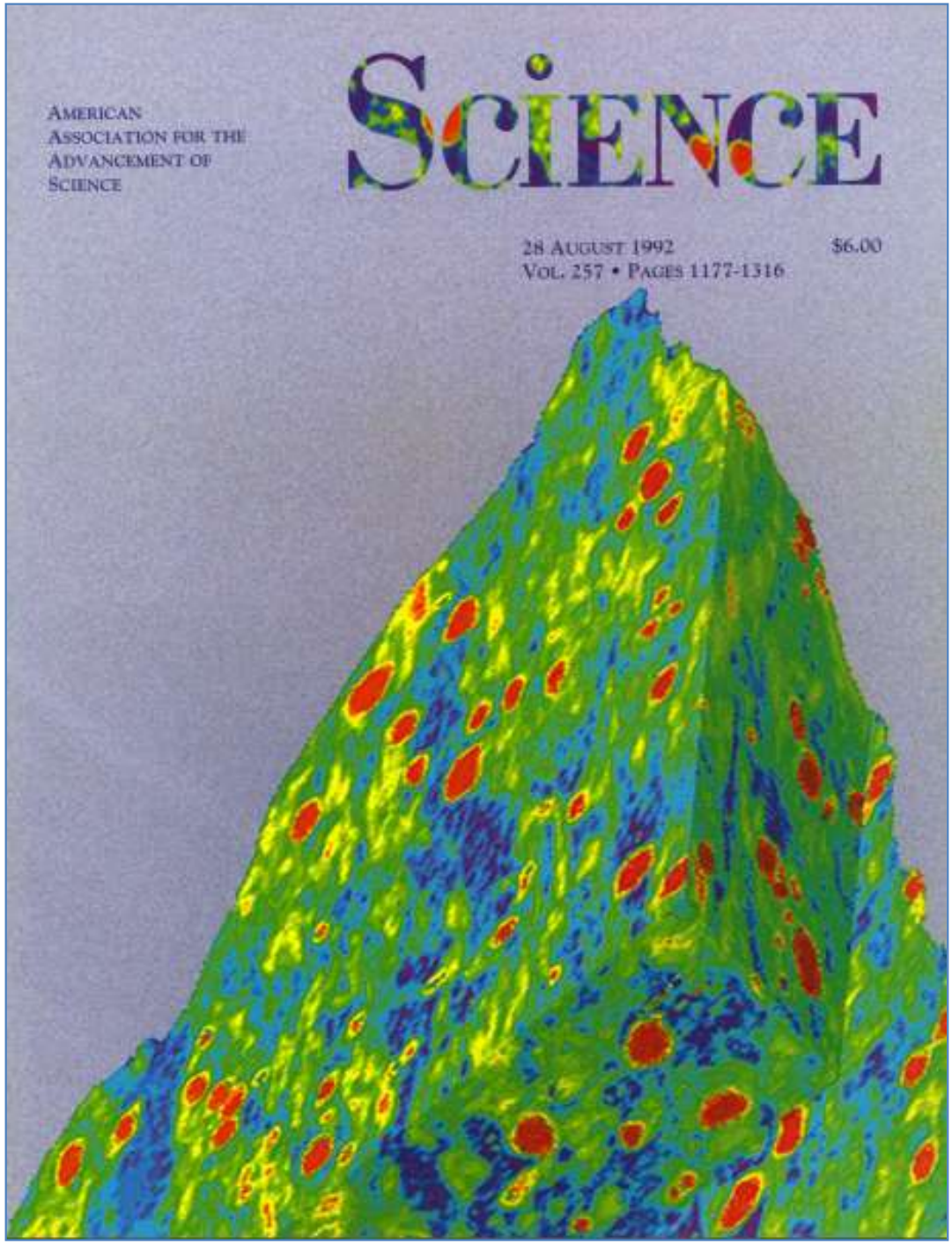
Some people describe Darwinian evolution as "only a theory". Try explaining that to the friends and relatives of the 700,000 people killed each year by drug-resistant infections. Resistance to antimicrobial medicines, such as antibiotics and antimalarials, is caused by the survival of the fittest.

Unfortunately, fit microbes mean unfit human beings

Alcuni descrivono l'evoluzione darwiniana come "solo una teoria". Provate a spiegarlo agli amici e ai parenti delle 700.000 persone uccise ogni anno da infezioni resistenti ai farmaci.

La resistenza ai farmaci antimicrobici, come gli antibiotici e gli antimalarici, è causata dalla Sopravvivenza del più adatto.

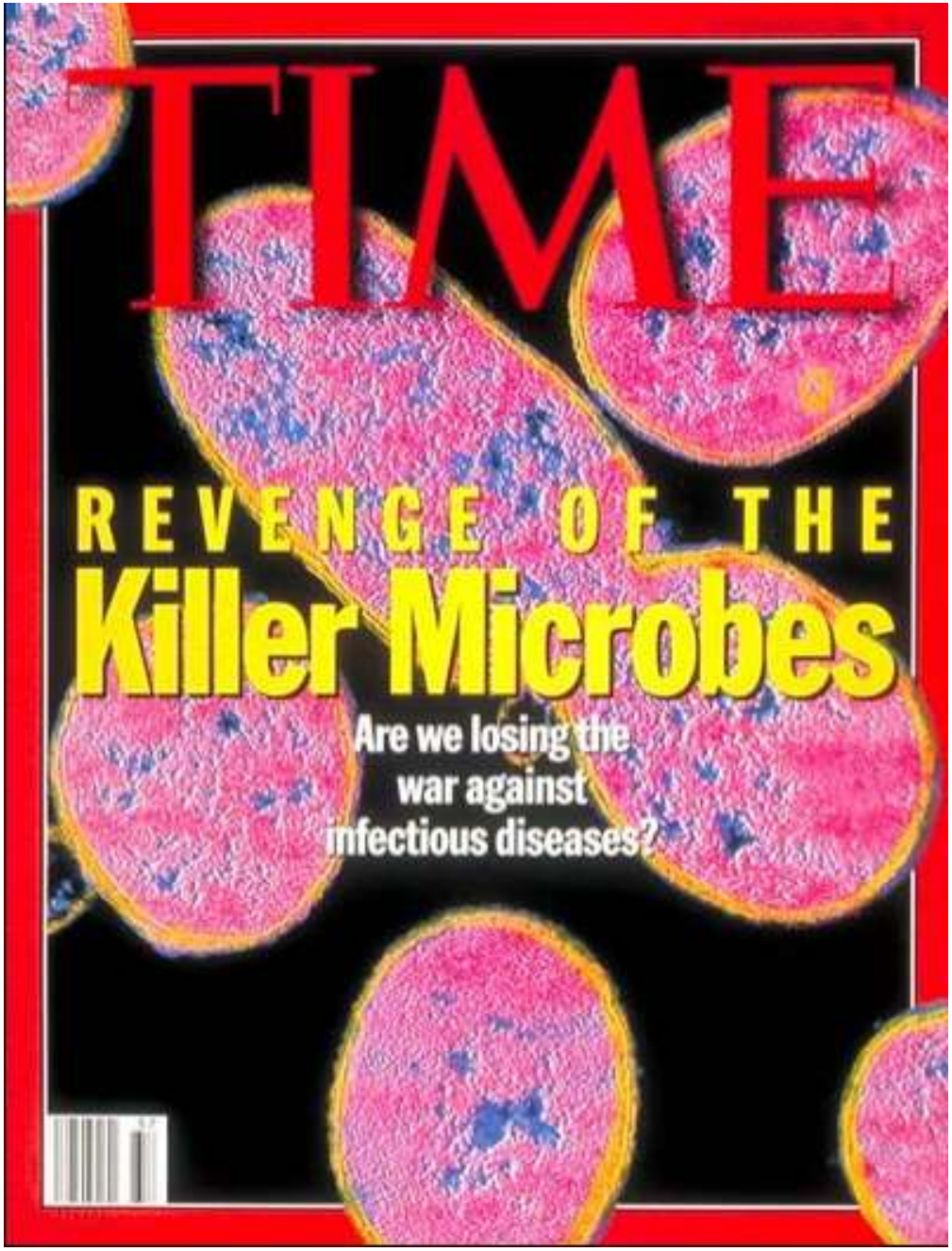
Sfortunatamente, microbi in forma significano esseri umani non in forma



Science 21 Aug 1992:
Vol. 257, Issue 5073, pp. 1050-1055
DOI: 10.1126/science.257.5073.1050

Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era

M L Cohen



Sep. 12, 1994

La vendetta dei Microbi Assassini

Stiamo perdendo la guerra contro le Malattie Infettive?

Oltre all'illusione antistorica di pensare che le malattie infettive fossero un problema risolto, vi è l'uso esagerato e spesso inappropriato degli antibiotici, non solo in ambito medico ma anche veterinario, insieme alla penetrazione a livello ecologico e nel territorio. Tutti elementi che hanno trasformato questi potenti medicinali in "un'arma spuntata" che rischia di catapultarci in un'era post antibiotica, simile a quella precedente alla scoperta della penicillina.

*«L'era **post-antibiotici** non è in arrivo. E 'già con noi»*

***Margaret Chan** Direttore Generale*

16 novembre 2015

«La resistenza ai farmaci antibiotici ha raggiunto livelli tali fra gli esseri umani che potrebbe provocare la fine della medicina moderna come la conosciamo»

"La diffusione della resistenza batterica sta diventando più rapida dello sviluppo di nuovi antibiotici".
"Data la scarsità di prodotti sostitutivi, il mondo sta andando verso un'era post-antibiotica in cui malattie comuni torneranno a uccidere".

*"Senza un'azione urgente e coordinata il mondo verrà governato da **un'era post antibiotica** in cui infezioni comuni, trattate con successo per decenni, potranno di nuovo uccidere"*.

K. Fukuda, Vicedirettore OMS per la Sicurezza Sanitaria **21 settembre 2016**

World Health Organization

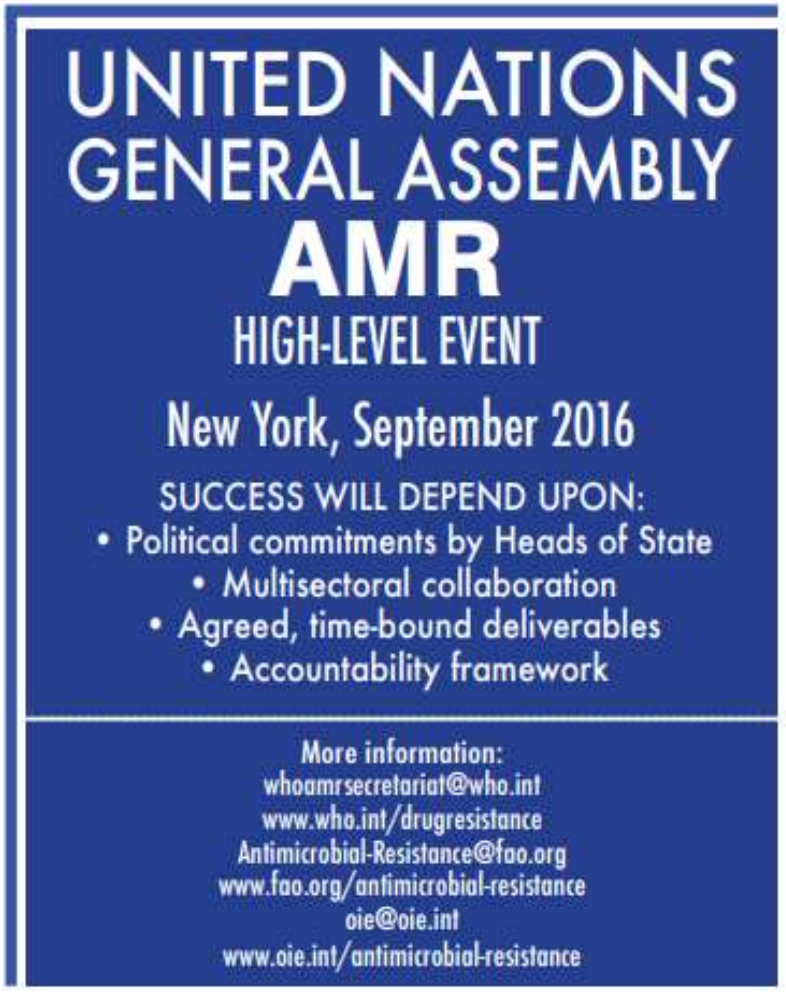
L’antibiotico-resistenza rappresenta una vera emergenza mondiale, riconosciuta ufficialmente dall’ONU con la

Risoluzione Plenaria del 21 settembre 2016

I 193 Paesi membri dell'Onu riuniti il 21 settembre 2016 a New York hanno fatto il punto su quella che è stata definita "la più grande sfida della Medicina contemporanea". È la quarta volta nella storia che un tema di salute è al centro dei lavori dell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite , essendo stati i precedenti:

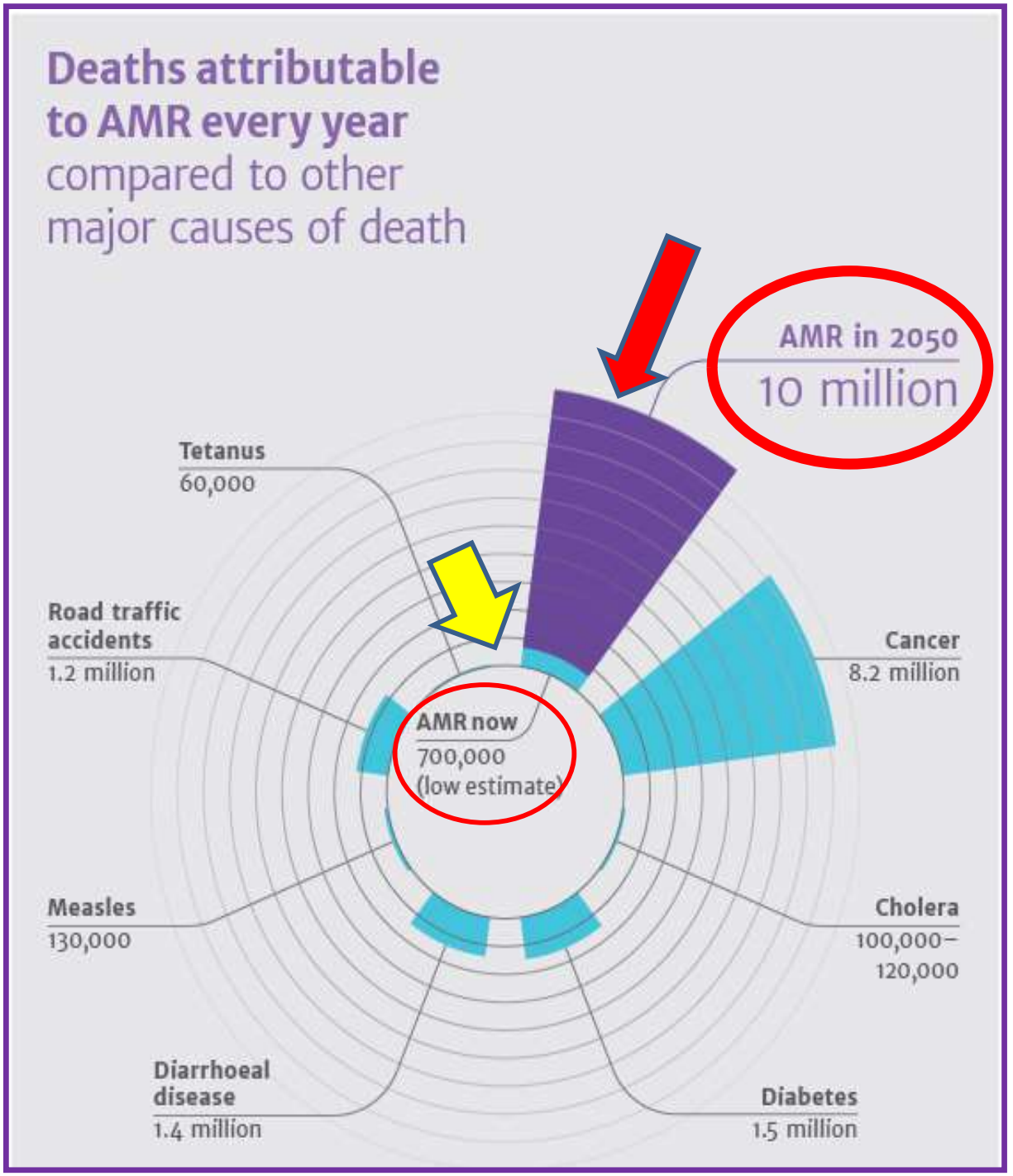
- **Hiv,**
- **Malattie Croniche**
- **Ebola**

… riconoscendo che la lotta all'antibiotico-resistenza si combatte anche sul **fronte agricolo e veterinario,** giacché svolgono un ruolo preponderante la catena alimentare e i cicli produttivi dei settori agricolo e dell'allevamento.



OMS: se non si metteranno in atto misure di contenimento adeguare nel 2050 l'AMR sarà la principale causa di morte nel mondo con circa 10 milioni di morti

(*WHO. Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance. 2014*)



The Review on Antimicrobial Resistance, Chaired by Jim O'Neill

OMS : PIANO DI AZIONE GLOBALE

Obiettivo 1

Migliorare la consapevolezza e la comprensione della resistenza antimicrobica attraverso un'efficace comunicazione, educazione e formazione

Obiettivo 2

Rafforzare la conoscenza e la base di conoscenze attraverso la sorveglianza e la ricerca

Obiettivo 3

Ridurre l'incidenza dell'infezione attraverso misure efficaci di sanificazione, igiene e di prevenzione delle infezioni

Obiettivo 4

Ottimizzare l'uso di farmaci antimicrobici nella salute umana e animale

Obiettivo 5

Supportare l'aspetto economico per investimenti sostenibili che tengano conto delle esigenze di tutti i paesi e aumentino gli investimenti in nuovi farmaci, vaccini, strumenti diagnostici e altri interventi

“***Il tema della resistenza antibiotica è un tema cruciale a livello globale***
Difendere ed estendere l’efficacia delle terapie antibiotiche è una priorità assoluta dell’agenda medica Europea. Nonostante ad oggi il mondo stia concentrando tutte le sue forze nella battaglia contro il COVID-19, dobbiamo rimanere vigili e impegnati per non fare passi indietro su questo tema fondamentale. La prescrizione antibiotica va gestita con assoluta prudenza, seguendo dei parametri chiari di controllo, e va necessariamente accompagnata ad un adeguato percorso di medicina preventiva. ***Tra COVID-19 e regolamentazione dell’uso di antibiotici possiamo notare un trend comune: in ambedue i casi, le soluzioni a queste crisi sanitarie richiedono interventi di largo respiro, in grado di travalicare i confini nazionali, per coinvolgere in policies condivise tutti gli operatori della sanità e tutti i pazienti****, a prescindere dal paese di origine.*
Dobbiamo lavorare insieme, quindi, per evitare che l’antibiotico resistenza diventi ***la prossima catastrofe sanitaria globale.”***

Stella Kyriakides
Commissario UE alla Salute
gennaio 2022

European Commission

Public Health

EU Action on Antimicrobial Resistance

30.06.2017

A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)

I

(Risoluzioni, raccomandazioni e pareri)

RACCOMANDAZIONI

CONSIGLIO

22.06.2023

RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO

sul potenziamento delle azioni dell'UE per combattere la resistenza antimicrobica con un approccio «One Health»

(2023/C 220/01)

IL CONSIGLIO DELL'UNIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea, in particolare l'articolo 168, paragrafo 6,

vista la proposta della Commissione europea,

considerando quanto segue:

(1) Nel luglio 2022 la Commissione, insieme agli Stati membri, ha definito la resistenza antimicrobica una delle tre principali minacce prioritarie per la salute ([1]). Si stima che oltre 35 000 persone muoiano ogni anno nell'UE/SEE come conseguenza diretta di un'infezione dovuta a batteri resistenti agli antibiotici ([2]). L'impatto sanitario della resistenza antimicrobica è paragonabile a quello dell'influenza, della tubercolosi e dell'HIV/AIDS combinati. Nel complesso, i dati più recenti ([3]) mostrano tendenze in significativo aumento nel numero di infezioni e di decessi ad esse attribuibili per quasi tutte le combinazioni batterio-antibioticoresistenza, in particolare nelle strutture sanitarie. Secondo le stime, circa il 70 % dei casi di infezioni da batteri resistenti agli antibiotici era costituito da infezioni correlate all'assistenza sanitaria. Inoltre, le conseguenze sulla salute della resistenza dei funghi ai fungicidi sono diventate più evidenti nel corso degli anni.

(2) La resistenza antimicrobica ha gravi conseguenze sui sistemi sanitari, sia in termini economici sia in termini di salute umana. Poiché riduce la capacità di prevenire e curare le malattie infettive, la resistenza antimicrobica mette a repentaglio, tra l'altro, la capacità di effettuare interventi chirurgici, il trattamento dei pazienti immunocompromessi, il trapianto di organi e la terapia oncologica. Ciò comporta costi elevati per i sistemi sanitari dei paesi UE/SEE ([4]). La resistenza antimicrobica rappresenta inoltre una minaccia per la sicurezza degli alimenti e la sicurezza dell'approvvigionamento alimentare, in quanto ha un impatto sulla salute degli animali e sui sistemi di produzione.

(3) La resistenza antimicrobica è una questione «One Health», ossia una questione che interessa la salute umana, la salute animale, la salute delle piante e l'ambiente, ed è una minaccia sanitaria multiforme e a carattere transfrontaliero che non può essere affrontata da un singolo settore in modo indipendente o da singoli paesi. La lotta alla resistenza antimicrobica richiede un elevato livello di collaborazione intersettoriale e tra paesi, anche su scala mondiale.

([1]) https://health.ec.europa.eu/publications/hera-factsheet-health-union-identifying-top-3-priority-health-threats_it.
([2]) https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Health-burden-infections-antibiotic-resistant-bacteria.pdf.
([3]) https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/eaad-2022-launch.
([4]) https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf.

5,75 miliardi di euro

La **Commissione Europea** ha varato il **13 febbraio 2024** la più grande azione finanziata dalla UE in materia di lotta alla resistenza antimicrobica e alle ICA, nell'ambito del **programma EU4Health**. **L'azione JAMRAI 2 (Joint Action Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections 2)** che vale **50 milioni di euro** riunisce tutti gli Stati membri dell'UE, oltre a Islanda, Norvegia e Ucraina, per lavorare in settori quali la prevenzione e il controllo delle infezioni, la sorveglianza e il monitoraggio, l'uso prudente degli antimicrobici, la sensibilizzazione e l'innovazione. In linea con l'approccio "One Health" necessario per affrontare la resistenza antimicrobica, l'iniziativa comprende attività relative alla salute animale e all'ambiente.

Challenge = Local Implementation

Global

UN

World Health Organization

OECD

BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES

European

European Commission

ecdc

National

Ministero della Salute

Istituto Superiore di Sanità

AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco

Regional

Local

Università degli Studi di Verona

Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri di Trento

CIPASS

Fonte: Dominique l. Monnet - ECDC

Centro nazionale per la prevenzione
e il controllo delle malattie

Network per la prevenzione e la sanità pubblica

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Programma 2004

Progetto

Prevenzione e controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria e socio-sanitaria
Progetto INF-OSS
(Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie e Socio-Sanitarie)

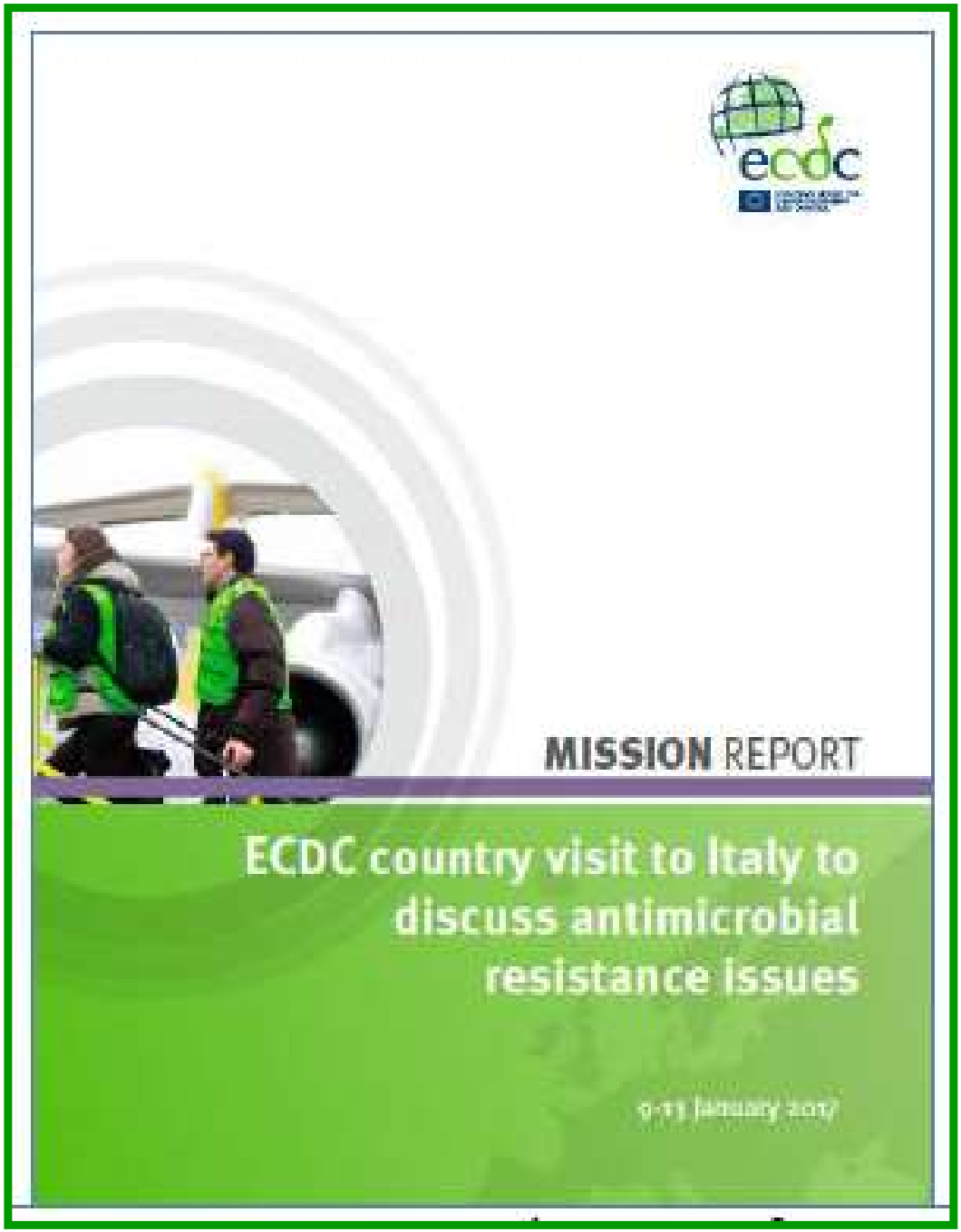
SIMPIOS
Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie

SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

RERUM COGNOSCERE CAUSAS
SItI
SOCIETÀ ITALIANA DI IGIENE
Medicina Preventiva e Sanità Pubblica

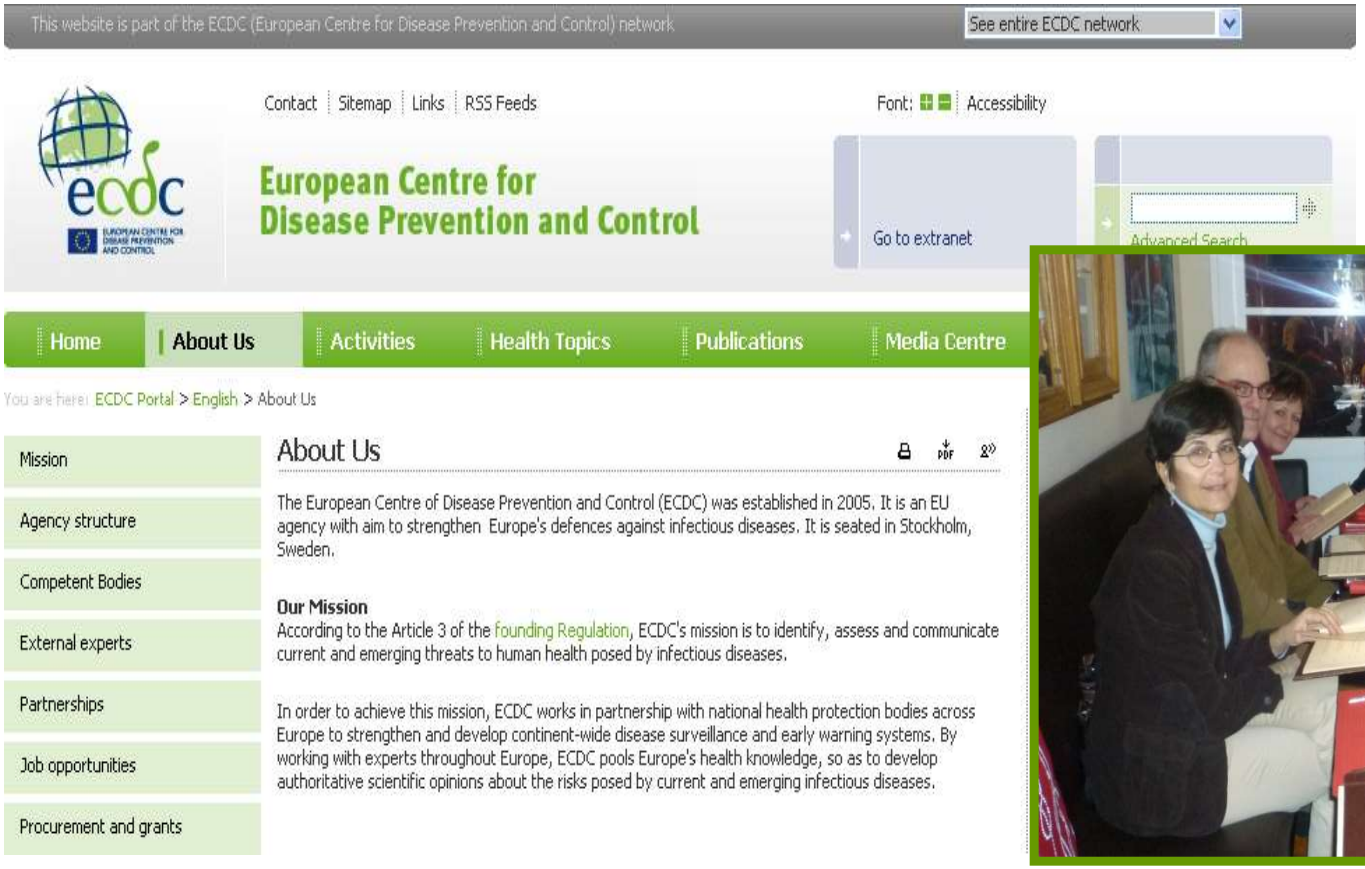
SIV ISV
SOCIETA'ITALIANA DI VIROLOGIA
ITALIAN SOCIETY FOR VIROLOGY

Nel corso della elaborazione del Piano, considerata l'opportunità di un confronto, anche a livello internazionale, sulle misure più efficaci per la prevenzione e il controllo della resistenza agli antimicrobici, il Ministero della Salute **invitò nel gennaio 2017 l'ECDC (European Center for Diseases Prevention and Control)** ad effettuare una visita mirata nel nostro paese con un team di esperti.

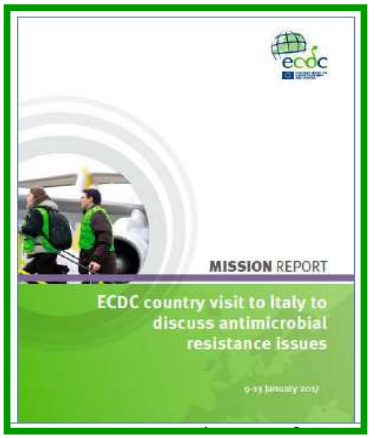


European Centre for Disease Prevention and Control

Agenzia europea istituita
il 20 maggio 2005
con regolamento n. 851/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 21 aprile 2004.
con sede a Stoccolma - Svezia



ECDC Country visit
(9-13 gennaio 2017)



Tra le conclusioni:

Le situazioni di resistenza antimicrobica negli ospedali e nelle regioni italiane rappresentano una grave minaccia per la salute pubblica del paese

I livelli di CRE e Acinetobacter baumannii e quelli di MRSA sono tra i più alti in Europa

I fattori che contribuiscono negativamente appaiono essere:

- **Scarso senso di urgenza riguardo all'attuale situazione della resistenza antimicrobica da parte della maggior parte delle parti interessate e tendenza ad evitare di farsi carico del problema**
- **Mancanza di supporto istituzionale sia a livello nazionale che regionale e locale**
- **Mancanza di leadership professionale ad ogni livello**
- **Mancanza di responsabilità ad ogni livello**
- **Mancanza di coordinamento delle attività tra e all'interno dei livelli**

Presidenza del Consiglio dei Ministri

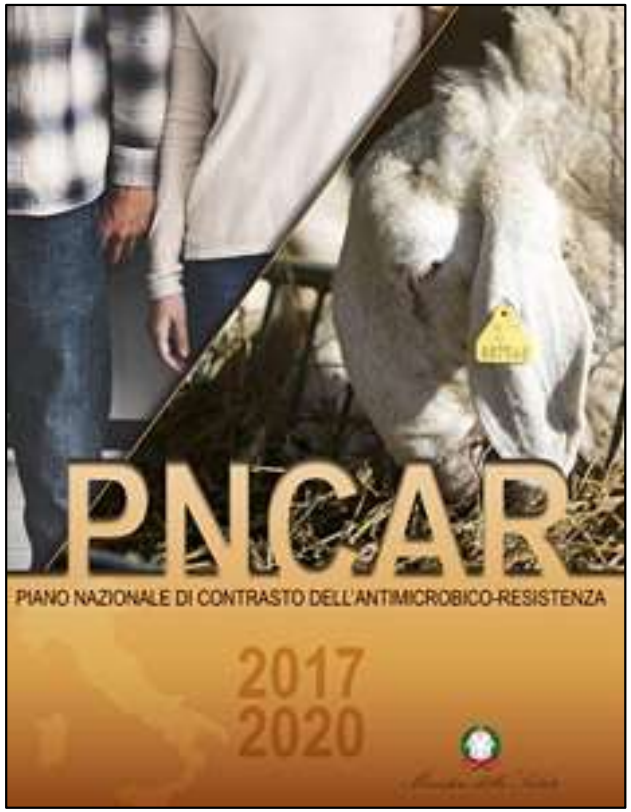
CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCIE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020".

Rep. Atti n. 188 del 2 novembre 2017

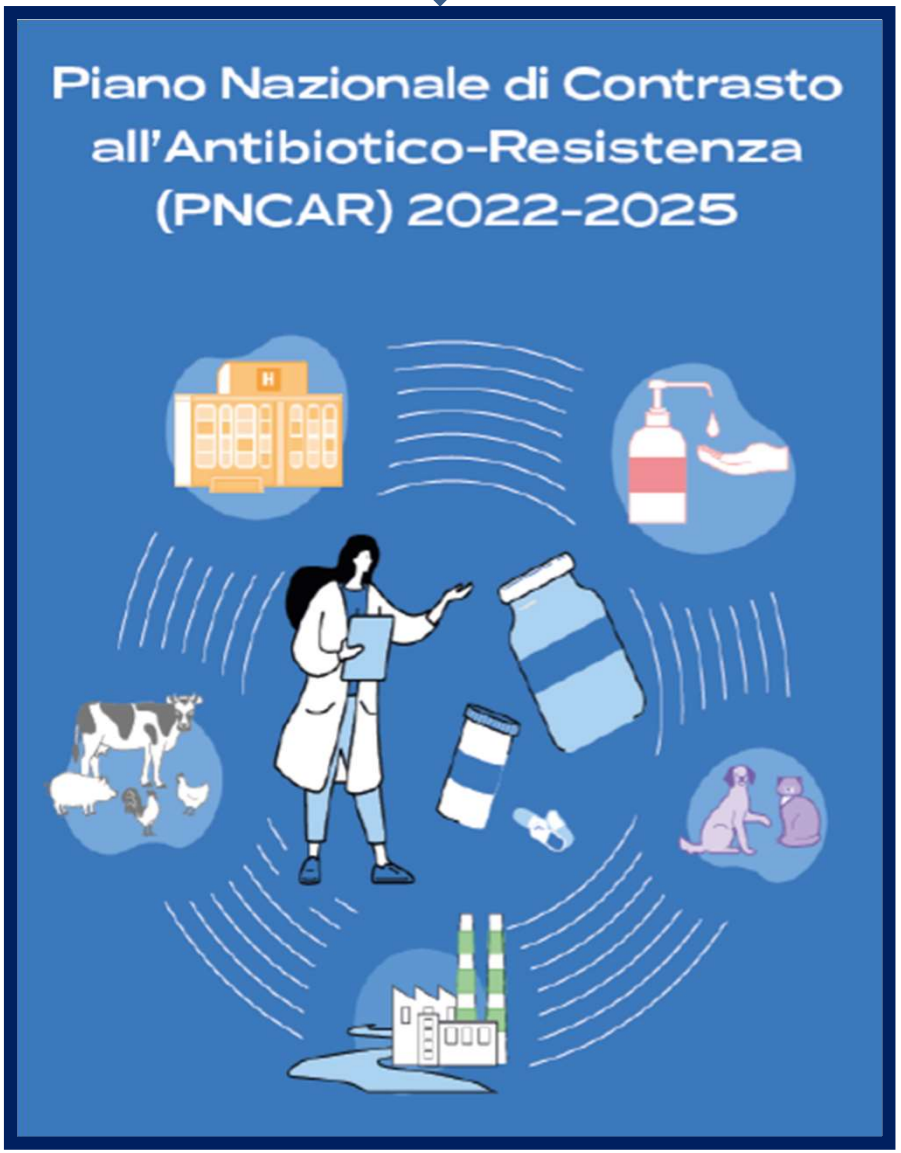
Con l'Intesa **del 2 novembre 2017** tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano l'Italia si è dotata del **primo Piano Nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza (PNCAR) 2017-2020.**

Il PNCAR rappresenta lo strumento per tradurre in atto la strategia italiana.



PROROGATO A DICEMBRE 2021

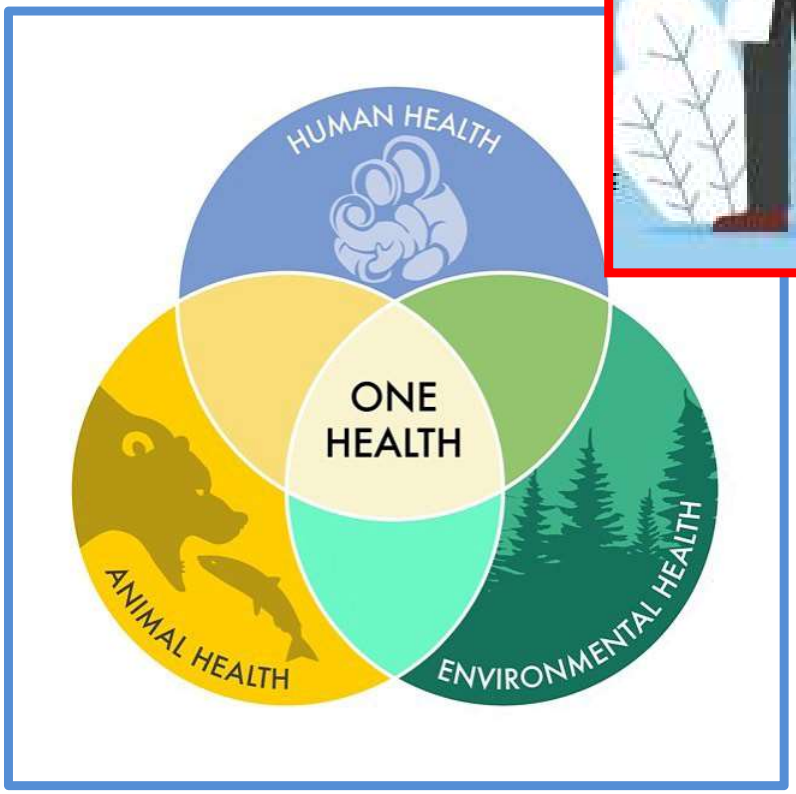
Novembre 2022 Approvazione Piano in Conferenza Stato Regioni



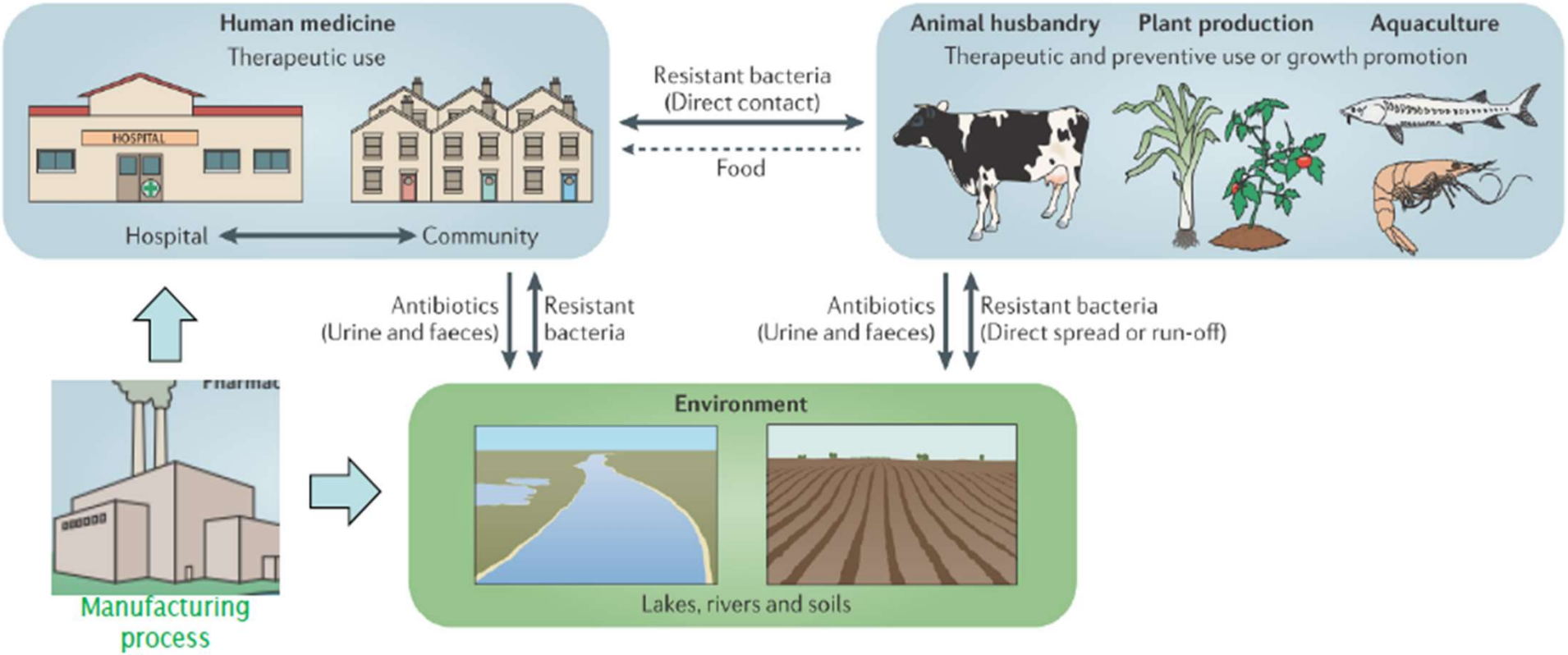
Ministero della Salute

La strategia di contrasto all'ABR si basa su una Governance integrata che si articola in 4 aree orizzontali di supporto a tutte le tematiche e 3 pilastri verticali inerenti i principali interventi di prevenzione e controllo dell'antibiotico resistenza e un appendice funghi/virus/parassiti.

Il PNCAR 2022 – 2025, nasce con l'obiettivo di fornire al Paese le linee strategiche e le indicazioni operative per affrontare l'emergenza dell'ABR nei prossimi anni, **seguendo** un **approccio multidisciplinare** e una **visione One Health**, promuovendo un costante **confronto in ambito internazionale** e facendo nel contempo tesoro dei successi e delle criticità del precedente piano nazionale.



La Resistenza Antimicrobica è un fenomeno «sistemico»



Batteri, geni della resistenza e antibiotici sono elementi comuni tra i diversi sistemi naturali. Questo è dovuto al fatto che i batteri sono in grado di scambiarsi i geni della resistenza e che possono passare da un sistema ecologico all'altro.

Vi è una stretta correlazione tra le resistenze presenti in alcuni patogeni umani e quelle riscontrate negli animali e nell'ambiente

Come si diffonde la resistenza agli antibiotici?

La resistenza agli antibiotici è la capacità dei batteri di contrastare l'azione di uno o più antibiotici. L'uomo e gli animali non sviluppano resistenza ai trattamenti antibiotici, ma i batteri trasportati dall'uomo e dagli animali possono farlo.

ecdc
EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL

Negli allevamenti

1 **Gli animali** possono essere trattati con antibiotici e pertanto possono veicolare batteri resistenti agli antibiotici.
2 **Gli ortaggi** possono essere contaminati da batteri resistenti agli antibiotici provenienti dal letame usato per concimare. 3 **I batteri resistenti agli antibiotici** possono diffondersi all'uomo attraverso il **cibo** e il contatto diretto con gli animali.

Nella comunità

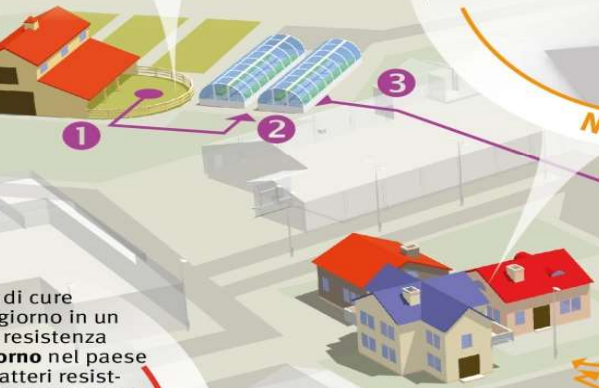
4 Nell'**uomo** gli antibiotici sono prescritti per la cura delle **infezioni**. Tuttavia, i batteri possono sviluppare una resistenza agli antibiotici come **naturale reazione di adattamento**.I batteri resistenti agli antibiotici possono successivamente **diffondersi** dalle persone trattate ad altre persone.

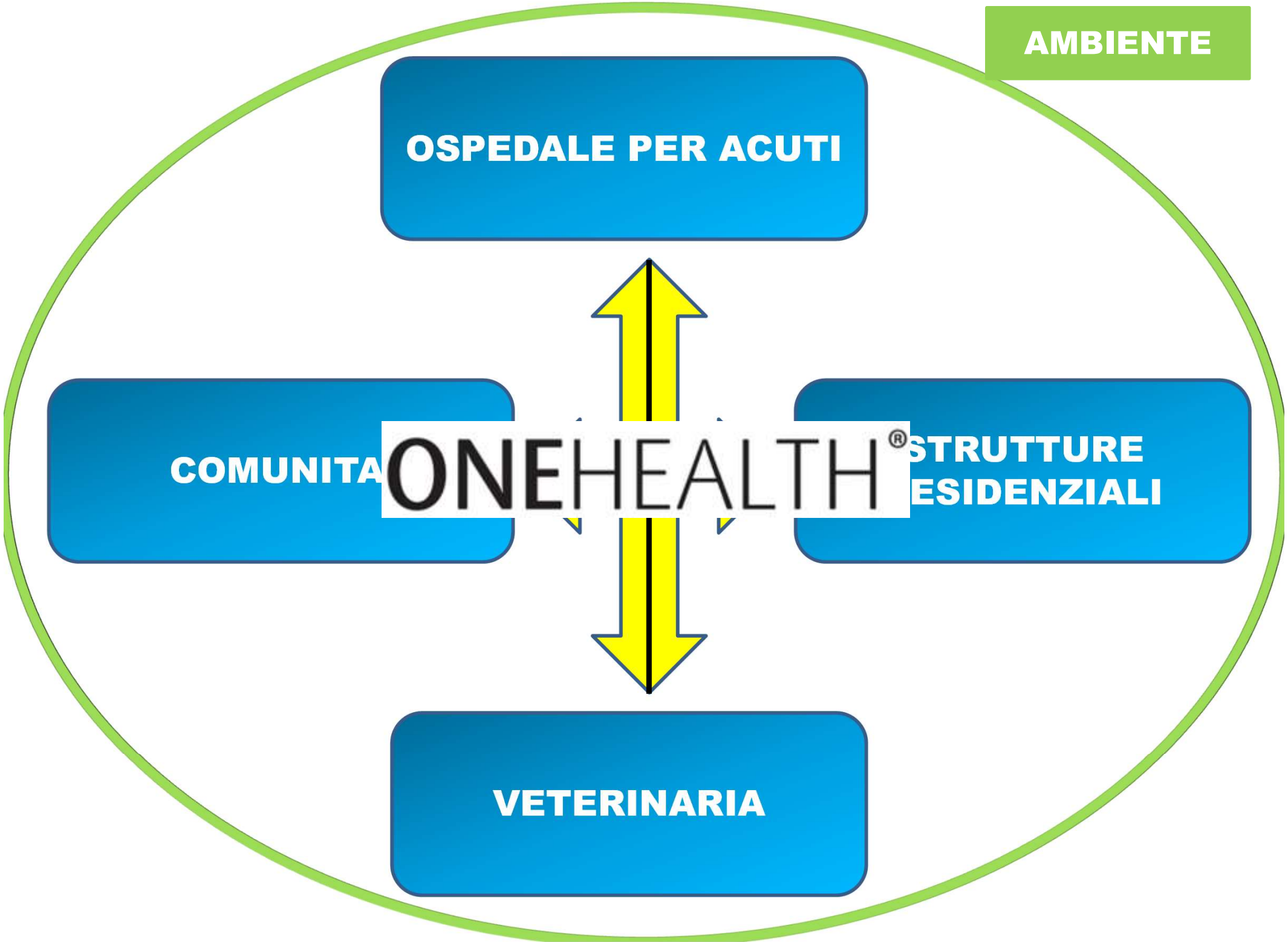
Nelle strutture sanitarie

5 **I pazienti** possono ricevere un trattamento antibiotico in **ambiente ospedaliero** e veicolare in tal modo batteri resistenti agli antibiotici. Questi batteri possono diffondersi ad altri pazienti attraverso il contatto con **mani poco pulite** o **oggetti contaminati**. 6 Una volta dimessi dall'ospedale, i pazienti possono trasmettere questi batteri resistenti ad **altre persone se non si seguono le comuni regole igieniche**.

Ritorno da un viaggio

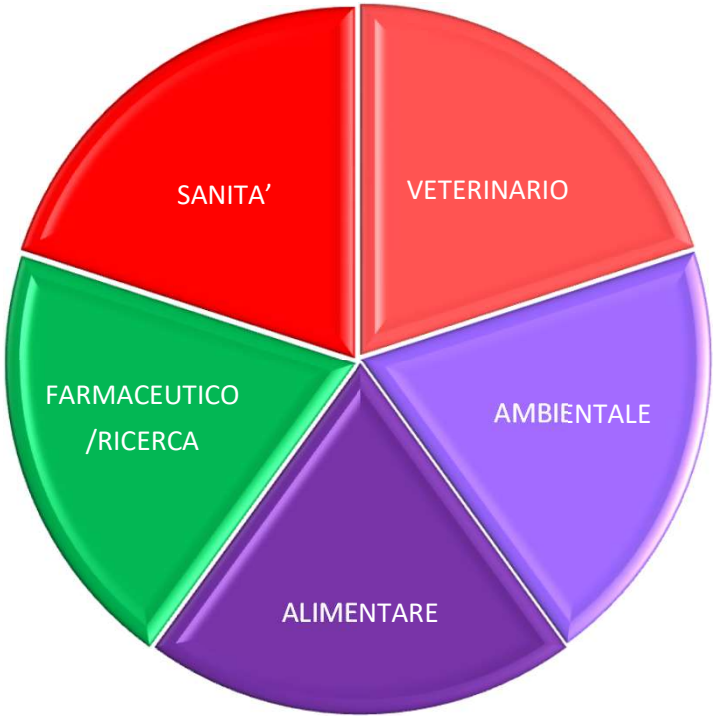
7 **I turisti** che necessitano di cure ospedaliere durante un soggiorno in un paese ad alta prevalenza di resistenza antibiotica possono **fare ritorno** nel paese d'origine portando con sé batteri resistenti agli antibiotici. 8 Anche i turisti che non sono venuti a contatto con i servizi sanitari possono **trasportare e importare** batteri resistenti, acquisiti attraverso il cibo o l'ambiente durante il viaggio.




AMBIENTE
OSPEDALE PER ACUTI
COMUNITA
ONEHEALTH®
STRUTTURE
ESIDENZIALI
VETERINARIA

Approccio One-Health

Un approccio globale e sistemico ad un problema mondiale



"One Health" significa che la salute degli esseri umani è legata alla salute degli animali e dell'ambiente: si tratta di un cambio di paradigma formalmente riconosciuto dalla maggior parte delle Istituzioni e Organizzazioni internazionali.

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Reg. delib. n. 1341 Prot. n.

VERBALE DI DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA PROVINCIALE

OGGETTO:
Recepimento dell'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, rep. atti. n. 188/CSR di data 2 novembre 2017 sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020."

Il giorno **27 Luglio 2018** ad ore **10:10** nella sala delle Sedute
in seguito a convocazione disposta con avviso agli assessori, si è riunita

LA GIUNTA PROVINCIALE

Gruppo Tecnico di coordinamento e monitoraggio del PNCAR e della strategia di contrasto dell'AMR

Otto dipendenti aziendali, due dipendenti PAT il Direttore della sede di Trento dell'Istituto Zooprofilattico delle Venezie, un rappresentante UPIPA

Il Gruppo cura l'attuazione delle azioni provinciali previste per raggiungere gli obiettivi specifici e cura il coordinamento con il Ministero della Salute per attuare le azioni centrali

Gruppo Tecnico Provinciale di coordinamento e monitoraggio del Piano e della strategia di contrasto all'AMR

Del. PAT n. 1170 del 30.06.2023

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Reg. delib. n. 1170 Prot. n.

VERBALE DI DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA PROVINCIALE

OGGETTO:
Recepimento dell'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025" (Rep. atti n. 233/CSR del 30 novembre 2022) e aggiornamento della composizione del Gruppo tecnico di coordinamento e di monitoraggio del PNCAR.

Il giorno **30 Giugno 2023** ad ore **08:40** nella sala delle Sedute
in seguito a convocazione disposta con avviso agli assessori, si è riunita
LA GIUNTA PROVINCIALE
sotto la presidenza del

	PRESIDENTE	MAURIZIO FUGATTI
Presenti:	ASSESSORE	MIRKO BISESTI ROBERTO FAILONI MATTIA GOTTARDI STEFANIA SEGNANA GIULIA ZANOTELLI
Assenti:	VICEPRESIDENTE	MARIO TONINA
	ASSESSORE	ACHILLE SPINELLI
Assiste:	IL DIRIGENTE	NICOLA FORADORI

Il Presidente, constatato il numero legale degli intervenuti, dichiara aperta la seduta

Pag 1 di 8 RIFERIMENTO : 2023-S128-00118

Andrea Maria Anselmo, Dirigente Servizio Politiche sanitarie e per la non autosufficienza;

Luca Fabbri, Direttore del Distretto sud dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, in qualità di referente per il contrasto dell'AMR e coordinatore del Gruppo tecnico;

Camilla Mattiuzzi, Direttore f.f. Direzione medica - Rovereto;

Silvia Atti, Direttore Direzione medica - Borgo Valsugana;

Alberto Carli, Dirigente medico, Direzione medica - Trento

Roberta Corazza, Responsabile Ufficio comunicazione APSS

Claudio Scarparo, Direttore Unità operativa microbiologia e virologia – Trento;

Massimiliano Lanzafame, Direttore Unità operativa malattie infettive - Trento;

Roberto Tezzele, Coordinatore UU.OO. igiene e sanità pubblica veterinaria;

Michela Grisenti, Dirigente Medico veterinario presso il Servizio Politiche sanitarie e per la non autosufficienza;

Alberto Mattivi, Dirigente veterinario Unità operativa igiene e sanità pubblica veterinaria;

Riccardo Roni, Dirigente presso Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica;

Maria Grazia Zuccali, Direttore presso Dipartimento di prevenzione;

Giovanni Farina, Direttore della sede territoriale di Trento dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie (IZSVe);

Emanuele Torri, Direttore Servizio governance clinica;

Giancarla Carraro, Coordinatrice infermieristica U.O. Medicina Interna Ospedale di Borgo Valsugana

Ewa Urszula Kowalska, Direzione medica – Trento

Giovanni Rubino, APSP "Centro Servizi socio-sanitari e residenziali" - Malè

Marco Mazzoni, Medico di medicina generale

Patrick Remelli, Medico di medicina generale

Matteo Giuliani, Medico di medicina generale

Lorena Filippi, Pediatra di libera scelta

Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

PIANO PROVINCIALE DI CONTRASTO ALL'ANTIMICROBICO-RESISTENZA (PPCAR 2022 – 2025)

AMR

ANTIMICROBICO RESISTENZA

Ministero della Salute

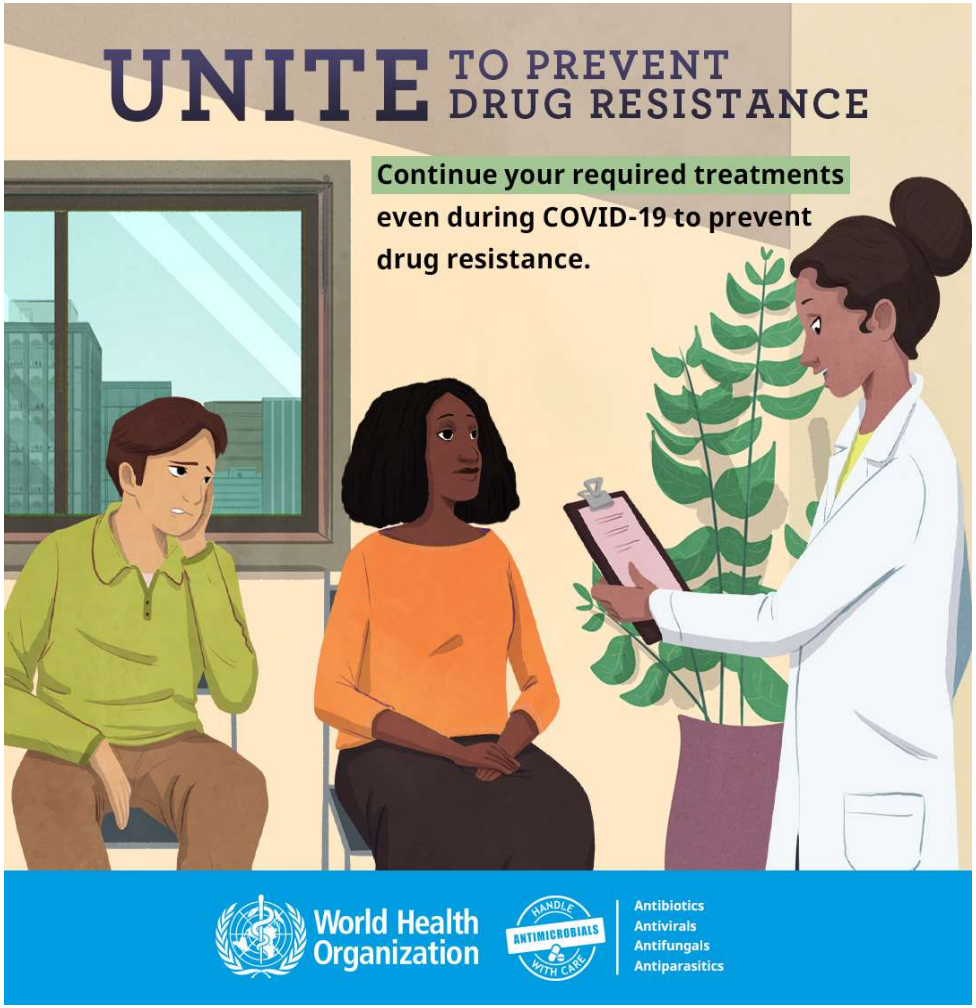
Principali novità PNCAR 2022-2025

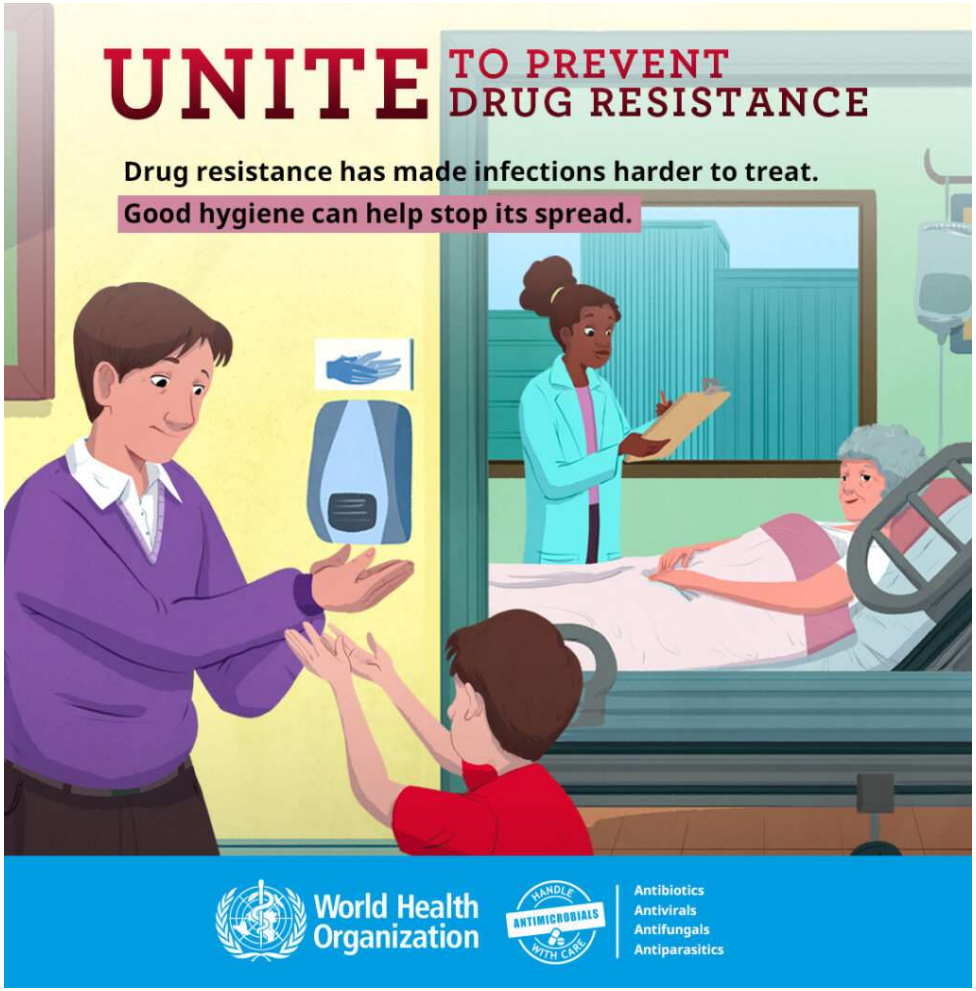
- Istituzione **Cabina di regia**, individua le responsabilità di ogni istituzione e garantisce che il governo del Piano sia efficace e in linea con PNP 2020-2025 (Piano Predefinito N.10, "Misure di contrasto all'antibiotico resistenza")
- Chiesto da DGPRE e previsto in Legge di bilancio 2023 un **finanziamento** alle Regioni di 40 milioni di € annui per la realizzazione delle attività del Piano (anni 2023, 2024, 2025)
- Maggiore **integrazione** fra il settore umano, veterinario e ambientale, in ottica **One Health**
- Rafforzamento e estensione delle **sorveglianze** (ABR, ICA, uso AB, monitoraggio ambientale)
- Maggiore attenzione a **ICA** e attività di infection prevention and control (**IPC**)
- Sviluppo di nuovi strumenti di **supporto all'uso prudente degli antibiotici** sia in ambito umano che veterinario
- Maggiore attenzione per **aspetti etici**, **trasparenza** e **comunicazione**, anche per promuovere la **partecipazione attiva dei cittadini**

Per mantenere l’efficacia degli antibiotici e tutelare quindi la salute delle persone, degli animali e dell’ambiente è necessario il coinvolgimento di tutti i diversi attori in tutti i settori: solo collaborando si può sperare di contrastare efficacemente lo sviluppo e la diffusione della resistenza agli antibiotici.

Ciascuno di noi può fare la sua parte per combattere l‘antibiotico-resistenza

Sono comprese nel Piano alcune raccomandazioni molto pratiche rivolte a produttori, farmacisti, operatori sanitari e pazienti che potrebbero essere facilmente recepite: ad esempio adattare il confezionamento degli antibiotici alle indicazioni d'uso approvate oppure promuovere nelle scuole la conoscenza del problema dell'ABR e dei metodi per contrastarla.





Industrie Farmaceutiche

Adattare il confezionamento degli antibiotici alle indicazioni d'uso approvate e promuovere la ricerca di alternative agli antimicrobici

Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta

Prescrivere antibiotici attenendosi alle linee guida basate sull'evidenza

Proprietari/detentori di animali

Seguire sempre le indicazioni del medico veterinario per tutelare la salute dei propri animali e la salute pubblica

Produttori di mangimi e farmacisti

Fornire mangimi medicati e medicinali per gli animali solo dietro prescrizione medico-veterinaria

Cittadini e Pazienti

Assumere antibiotici solo dietro prescrizione medica seguendo scrupolosamente le indicazioni del medico

Farmacisti e infermieri

Guidare cittadini e pazienti nell'applicare le indicazioni sul corretto uso degli antibiotici e sulla prevenzione delle infezioni

Personale sanitario di strutture di ricovero

Implementare le buone pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni

Ricercatori

Aumentare le conoscenza sul fenomeno ABR e sviluppare nuovi farmaci e vaccini

Scuole

Promuovere la conoscenza del problema dell'antimicrobico – resistenza e dei metodi per contrastarla nella comunità scolastica

Personale delle Istituzioni

Assicurare l'esistenza di una appropriata legislazione

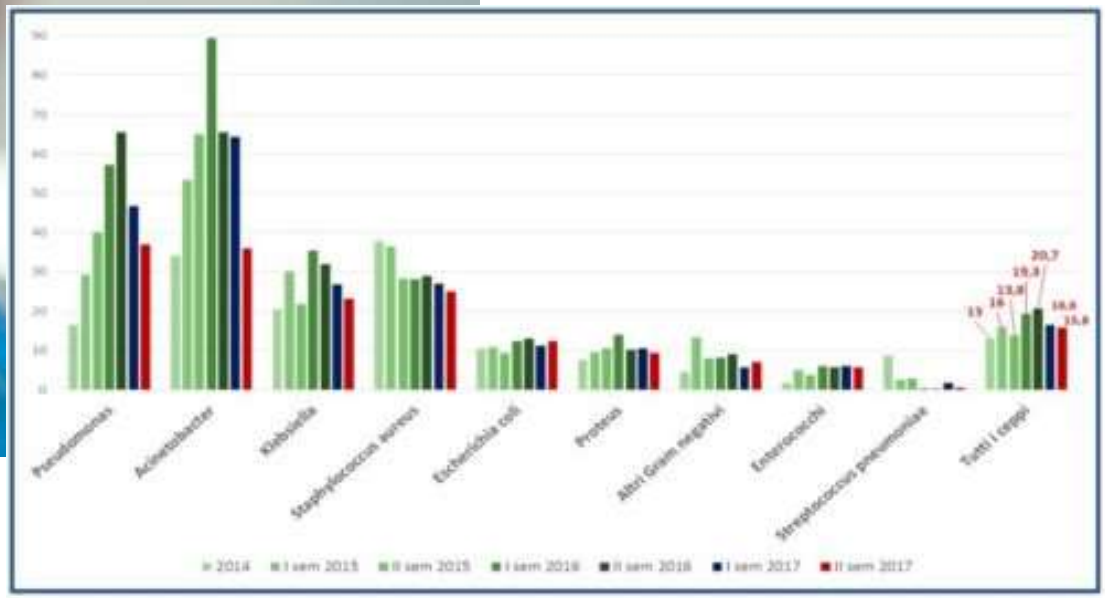
Medici Veterinari

Prescrivere antibiotici solo se necessario basandosi ove possibile su test di sensibilità

Università

Prevedere corsi e crediti formativi dedicati al fenomeno dell'ABR e sull'uso prudente di antibiotici nei programmi universitari

LA SORVEGLIANZA DELL'ANTIMICROBICO RESISTENZA



Oms: I 12 batteri più resistenti.
Contro i quali gli antibiotici possono ben poco

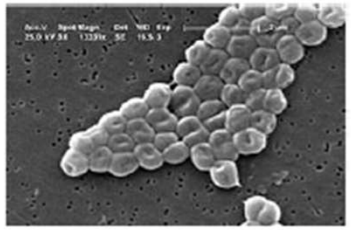
La lista dell'Oms dei "**patogeni prioritari**" antibiotico resistenti, comprende le 12 famiglie di batteri che rappresentano una minaccia per la salute umana e accende i riflettori sulla minaccia dei batteri gram-negativi resistenti a molteplici antibiotici.

World Health Organization

Fonte: WHO, Global Priority list of antibiotic-resistant - 2017

World Health Organization

PRIORITÀ CRITICA

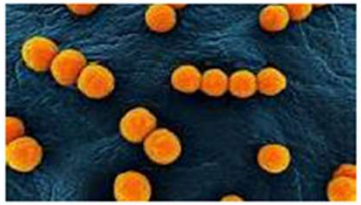


Acinetobacter baumannii carbapenem-resistant

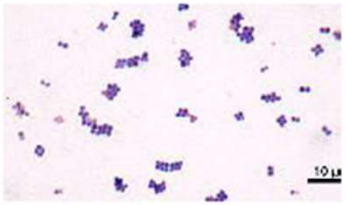
Pseudomonas aeruginosa carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae carbapenem-resistant ESBL-producing

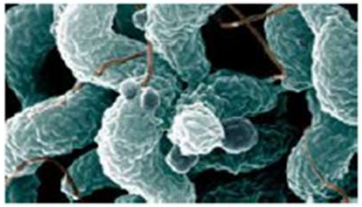
PRIORITÀ ALTA



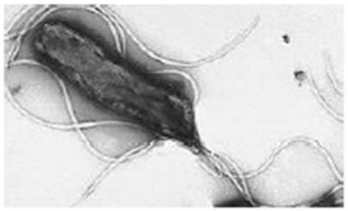
Enterococcus faecium vancomycin-resistant



Staphylococcus aureus methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant

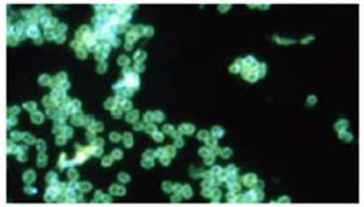


Helicobacter pylori clarithromycin-resistant



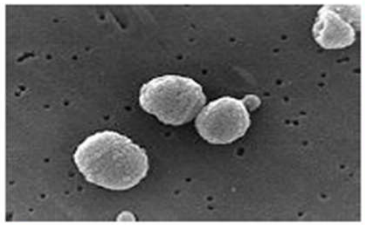
Campylobacter spp., fluoroquinolone-resistant

Salmonellae, fluoroquinolone-resistant

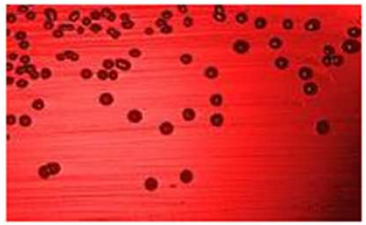


Neisseria gonorrhoeae, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

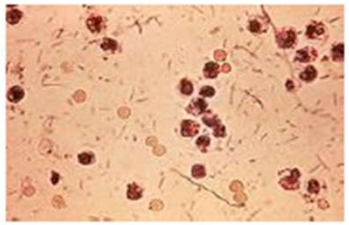
PRIORITÀ MEDIA



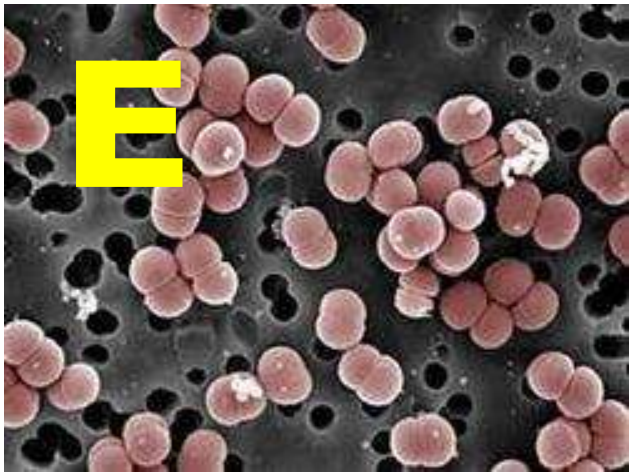
Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible



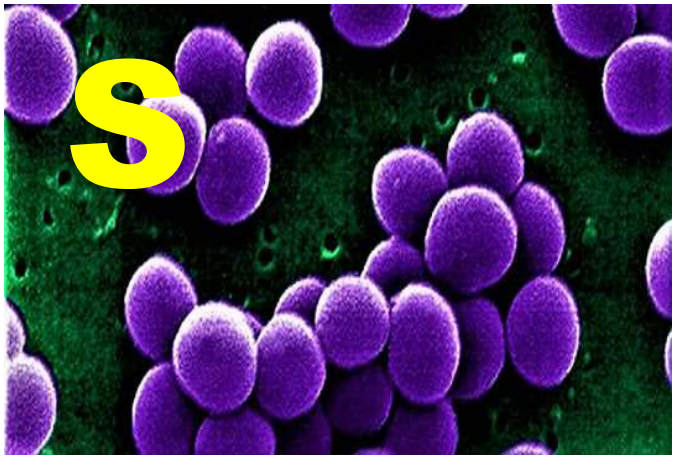
Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant



Shigella spp., fluoroquinolone-resistant



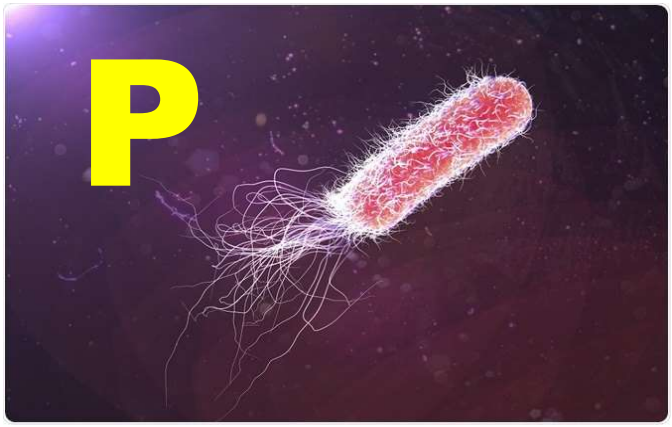
Enterococcus faecium **Gram +**



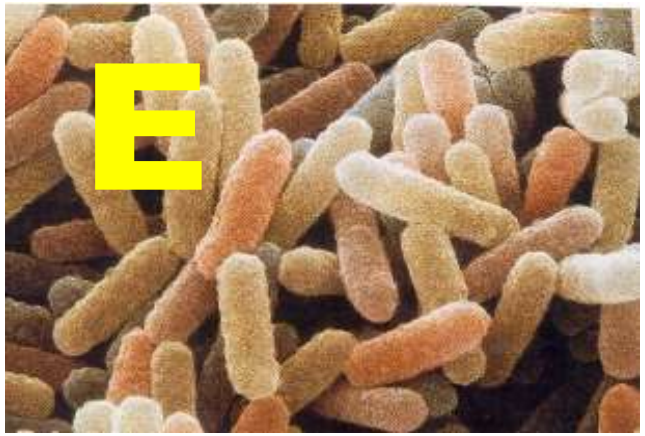
Staphylococcus aureus **Gram +**

Klebsiella pneumoniae **Gram -**

Acinetobacter baumannii **Gram -**



Pseudomonas aeruginosa **Gram -**



Enterobacter **Gram -**

Per i CDC statunitensi, i sei patogeni a cui si riferisce la sigla **ESKAPE** costituiscono i **2/3 di tutti i patogeni** responsabili delle **Infezioni correlate all'assistenza (ICA) e sono responsabili di circa il 70% delle morti.**

Antibiotico resistenza: una minaccia globale

MDR - Multi Drug Resistant

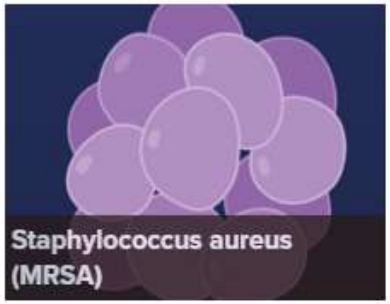
Microrganismi resistenti ad almeno uno degli antibiotici di tre o più classi diverse

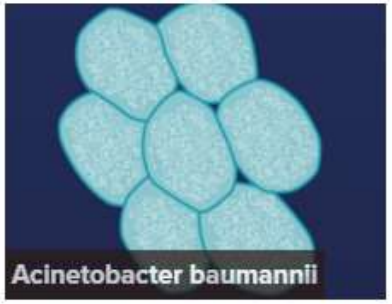
XDR - Extensively Drug Resistant

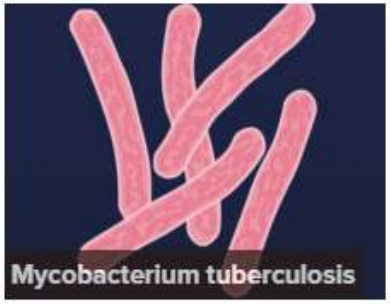
Microrganismi resistenti ad almeno uno degli antibiotici di tutte le classi eccetto due classi diverse

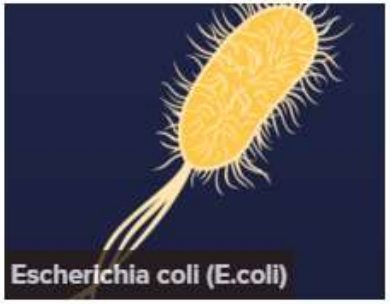
PDR - Pan Drug Resistant

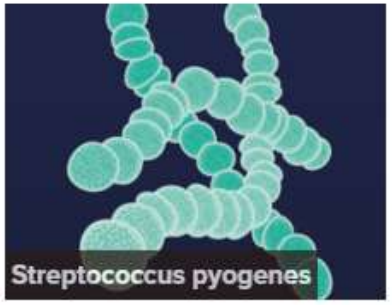
Microrganismi resistenti a tutte le classi di antibiotici



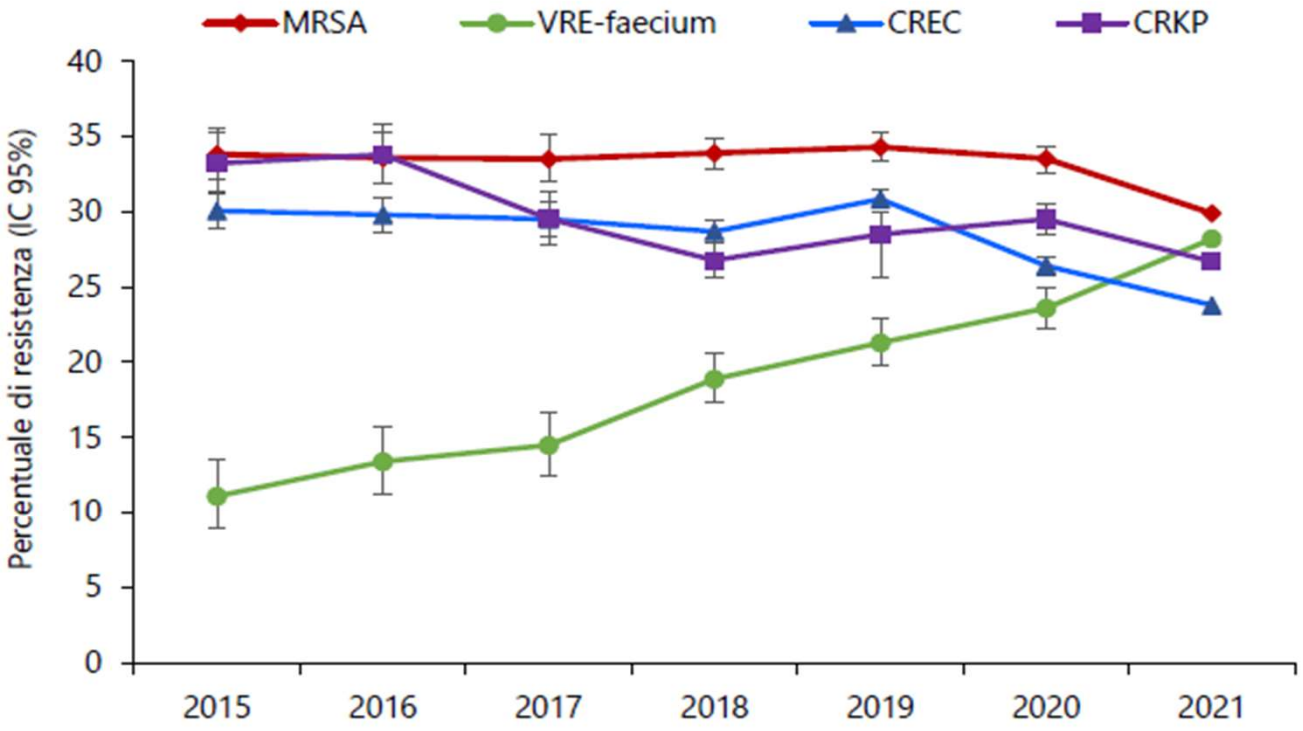








AR – ISS Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico Resistenza



MRSA *S. aureus* resistente alla meticillina
VRE-*faecium* *E. faecium* resistente alla vancomicina
CREC *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione
CRKP *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi

Figura 3. Percentuale di resistenza delle principali combinazioni patogeno/antibiotico. Italia 2015-2021

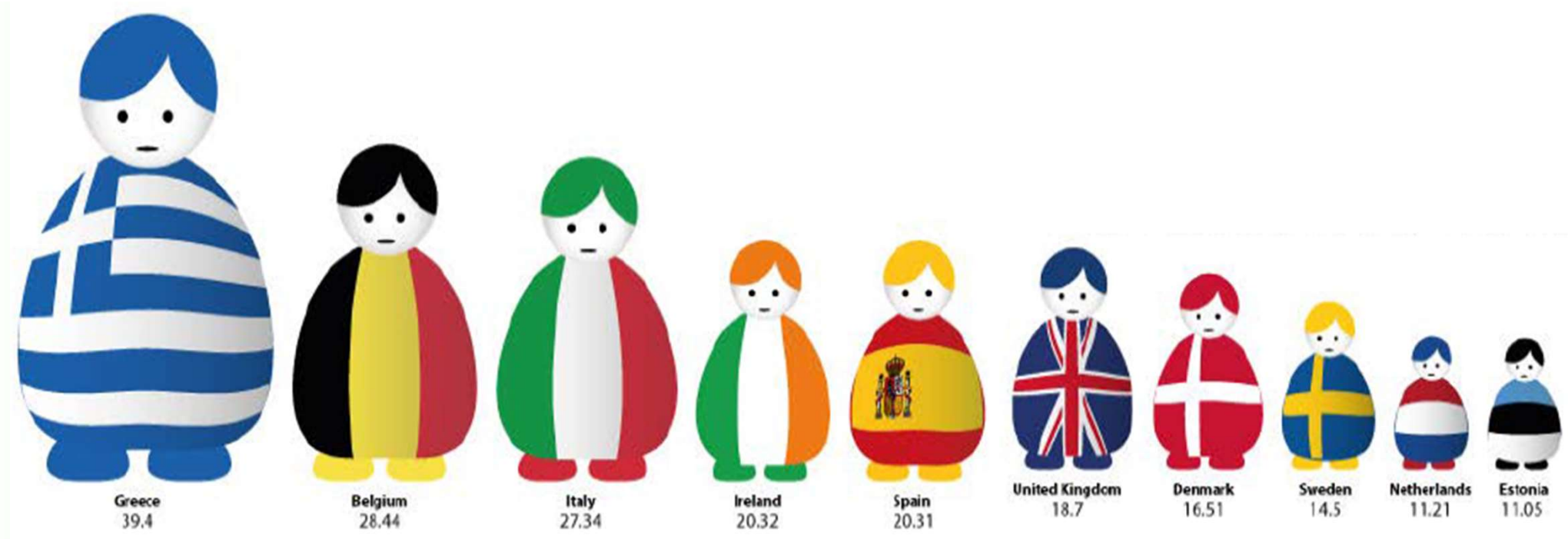
AR – ISS: la situazione in Italia nel 2021

Le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per gli 8 patogeni sotto sorveglianza si mantengono alte

- ***Escherichia coli*** resistente alle cefalosporine di III generazione è in diminuzione nel 2021 (23,8%) rispetto al 2020 (26,4%)
- ***Klebsiella Pneumoniae*** resistente ai carbapenemi è diminuita 26,7% contro il 29,5% del 2020
- Basse percentuali di ***E. coli*** resistente ai carbapenemi nel 2021 con 0,4% contro lo 0,5% del 2020
- ***MRSA***: dopo un periodo di stabilità, ha subito una flessione passando dal 34% del 2020 l 29,9% del 2021
- Per ***S. pneumoniae*** si è osservata una diminuzione della percentuale di isolati resistenti alla penicillina (9,7% contro il 13,6% del 2020
- Nelle terapie intensive, rispetto agli altri reparti, dal 2015 al 2021 sono state osservate percentuali di resistenza più elevate per ***K. pneumoniae*** resistente ai carbapenemi (39,1% nel 2021; 40% nel 2020)
- In aumento le resistenze per ***P. aeruginosa*** (16,4% nel 2021 contro 15,9% nel 2020) e in ***Acinetobacter spp***. (86,9% contro 80,8% nel 2020)
- Batteri Gram-negativi multiresistenti (resistenti a cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni): ***K. pneumoniae*** 33,1%, ***E. coli*** 8,8%, ***P. aeruginosa*** 11,4%, ***Acinetobacter spp***. 85,4%
- Continua ad osservarsi un trend in aumento nella percentuale di isolati di ***Enterococcus faecium*** resistenti alla vancomicina che nel 2021 è risultata pari a 28,2% contro il 23,6% del 2020.

Il Monitoraggio del consumo di antibiotici

Consumo di antibiotici per Paese europeo 2016
Dosi equivalenti per 1.000 abitanti per giorno



MONITORAGGIO DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI

Nel 2021 il **consumo complessivo, pubblico e privato, di antibiotici in Italia è stato pari a 17,1 dosi ogni mille abitanti (DDD/1000 abitanti *die), in riduzione del 3,3% rispetto al 2020, per una spesa complessiva (pubblica e privata) pari a 787 milioni di euro, corrispondenti a 13,29 euro pro capite, in riduzione del 2,4% rispetto al 2020.***

In generale, nel 2021 il consumo territoriale in Italia (15,99 DDD/1000 abitanti die), si è mantenuto superiore alla media europea (15,01 DDD/1000 abitanti die), nonostante una riduzione del 3,1% rispetto all'anno precedente, mentre il consumo ospedaliero (1,53 DDD/1000 ab die) si è ridotto, allineandosi alla media europea.

AwaRe

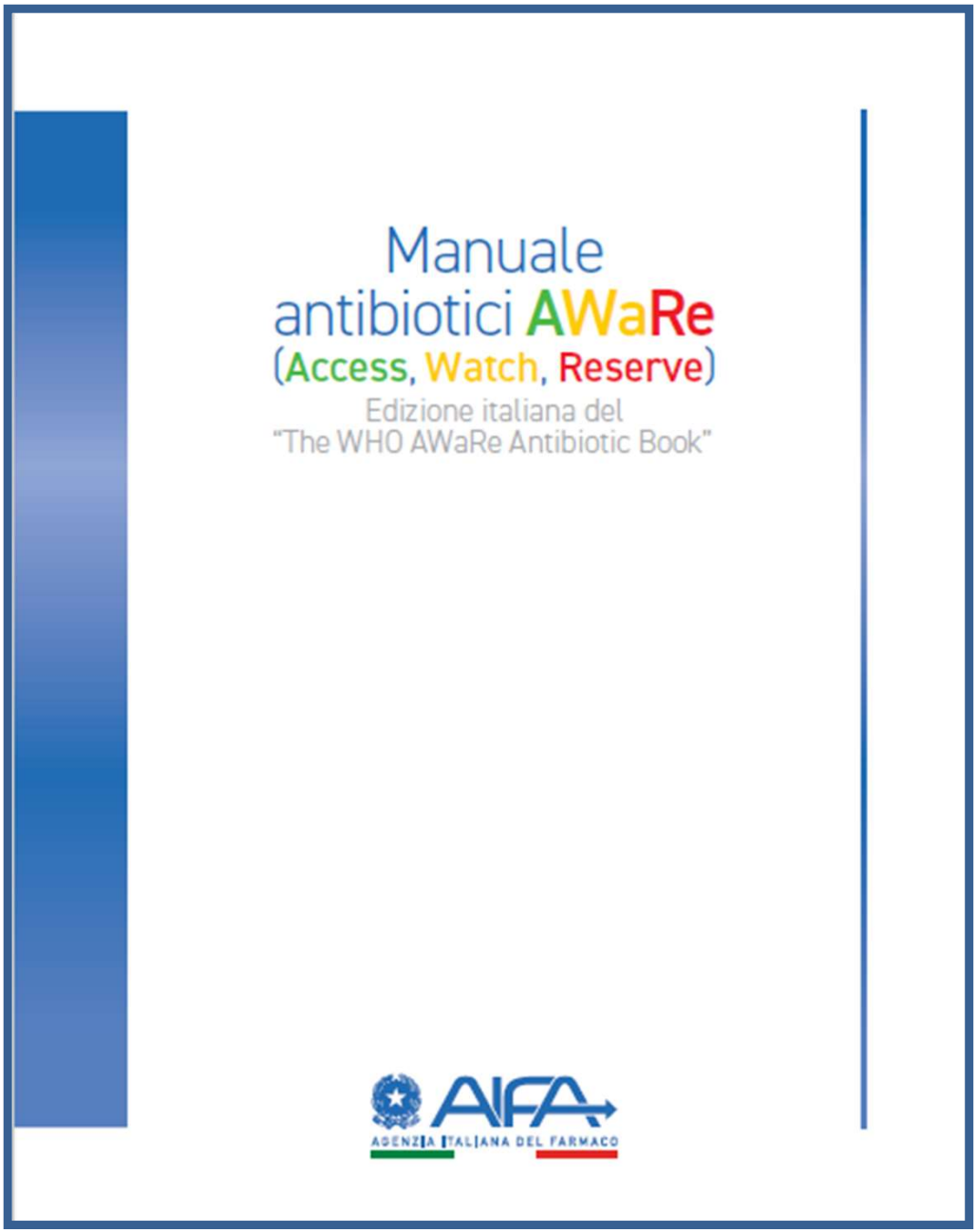
“AwaRe” è uno strumento sviluppato dalla OMS - *Essential Medicines List* – nel giugno 2019 per contrastare il dilagare dell’antibiotico resistenza e rendere l’uso degli antibiotico più sicuro ed efficace, classificando questi farmaci in tre gruppi:

1. **Access** - **Accesso**
2. **Watch** - **Osservazione**
3. **Reserve** - **Riserva**

Access - antibiotici che **hanno uno spettro di attività ristretto** e un buon profilo di sicurezza in termini di reazioni avverse, da usare preferibilmente nella maggior parte delle infezioni più frequenti quali ad esempio le infezioni delle vie aeree superiori;

Watch - antibiotici **a spettro d'azione più ampio**, raccomandati come opzioni di prima scelta solo per particolari condizioni cliniche;

Reserve - antibiotici **da riservare al trattamento delle infezioni da germi multiresistenti.**



ACCESS GROUP

Antibiotici da utilizzare per le infezioni più comuni e ricorrenti.
Sono antibiotici a stretto spettro e quindi più sicuri ed efficaci.
Sono meno costosi perché esistono anche in formulazioni generiche.
Es. *Amoxicillina*

> 60%

WATCH GROUP

Antibiotici che dovrebbero essere sempre disponibili in un sistema sanitario.
Sono antibiotici ad ampio spetto che più facilmente inducono resistenza.
Es. *Ciprofloxacina*

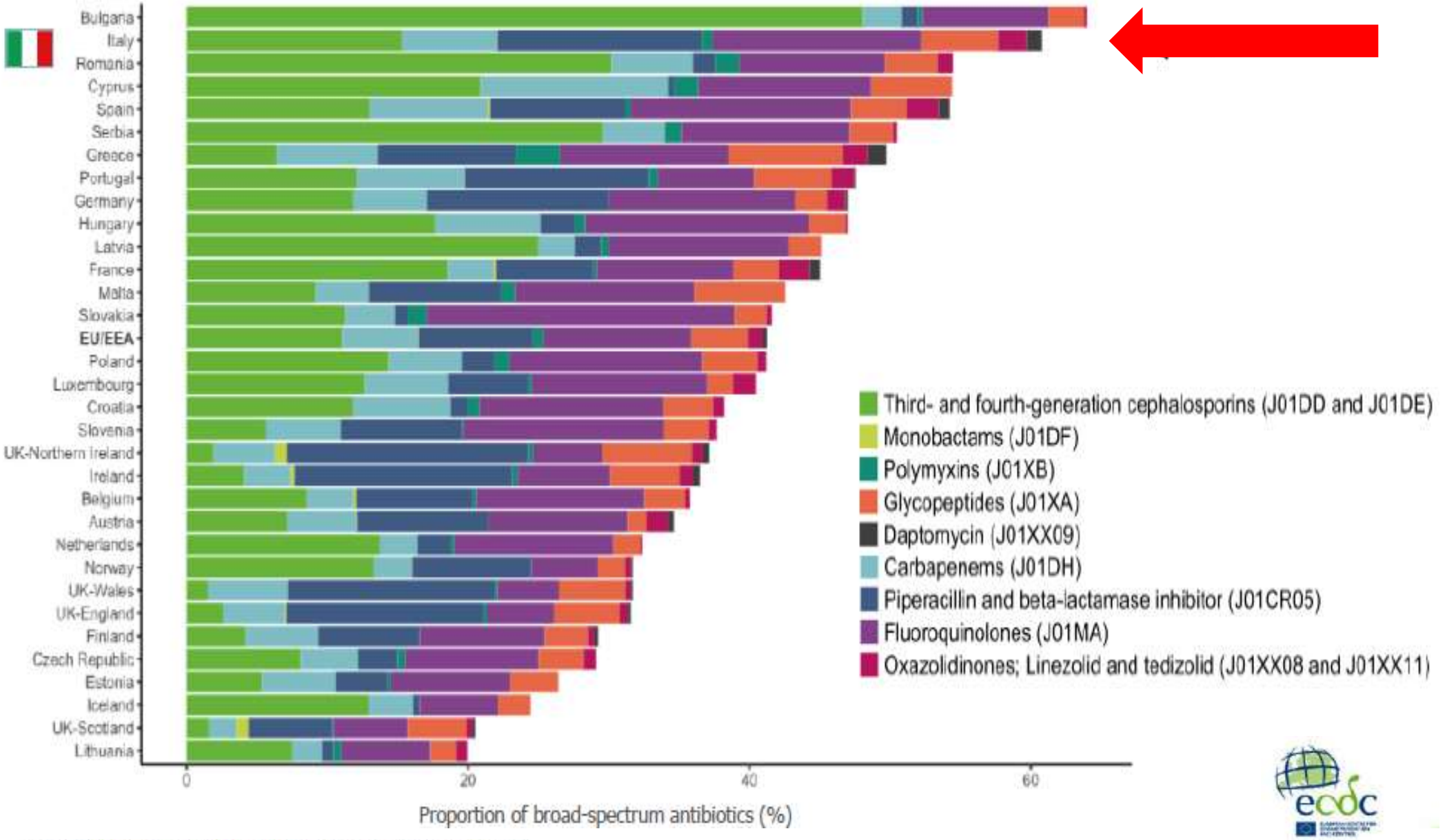
RESERVE GROUP

Antibiotici che dovrebbero essere utilizzati solo come ultima risorsa.
Sono antibiotici ad ampio spettro che più facilmente inducono resistenza.
Es. *Colistina*

World Health Organization

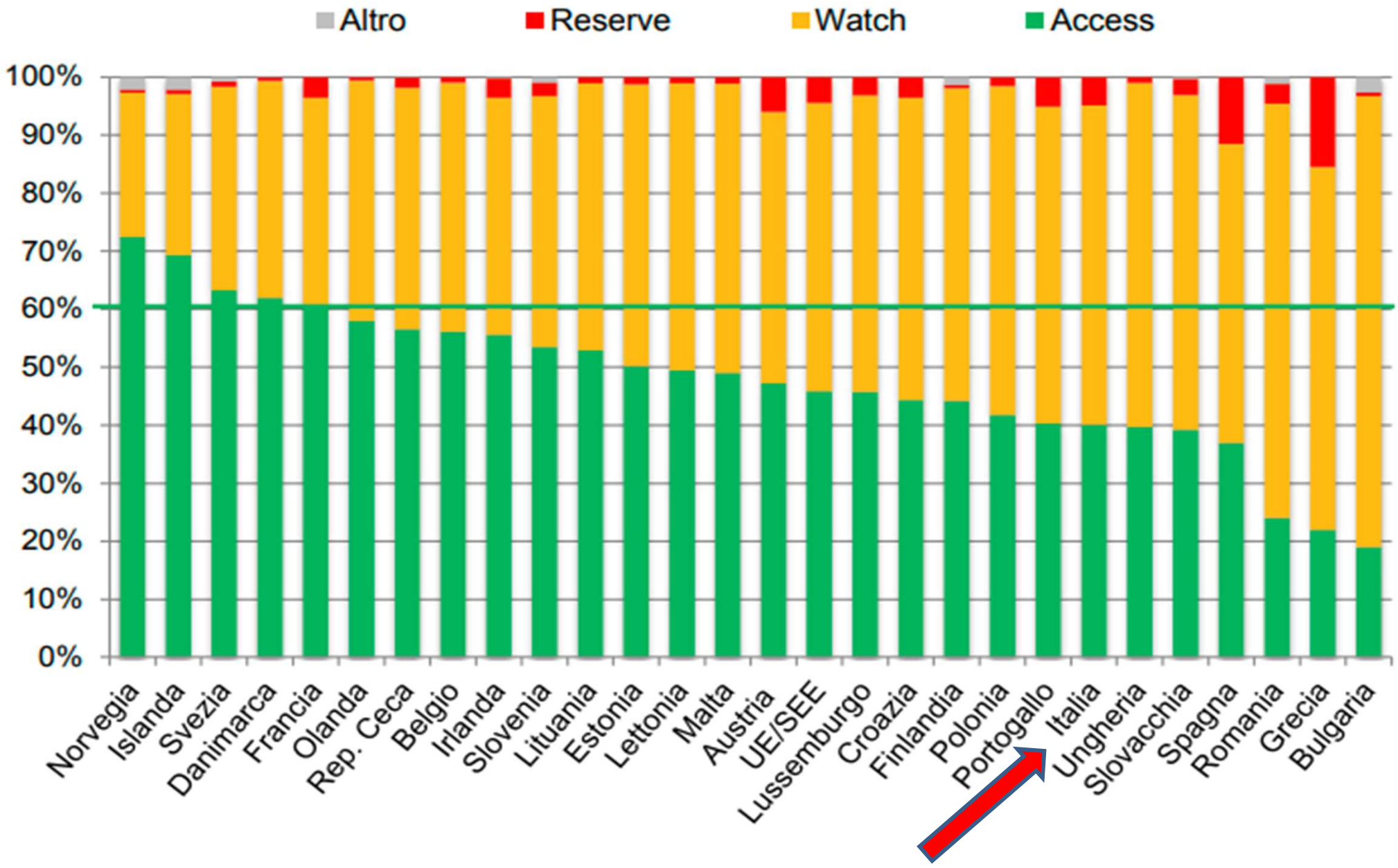
La campagna si propone di aumentare almeno del 60% il consumo globale di antibiotici appartenenti al gruppo “Access” a “spettro ristretto – limitato ” in quanto prendono di mira un microrganismo specifico e così ridurre il rischio di resistenza nei gruppi ‘Watch’ e ‘Reserve’.

Percentuale di antibiotici ad ampio spettro negli ospedali per acuti nei Paesi della UE e Euro Zona e Serbia 2016 - 2017



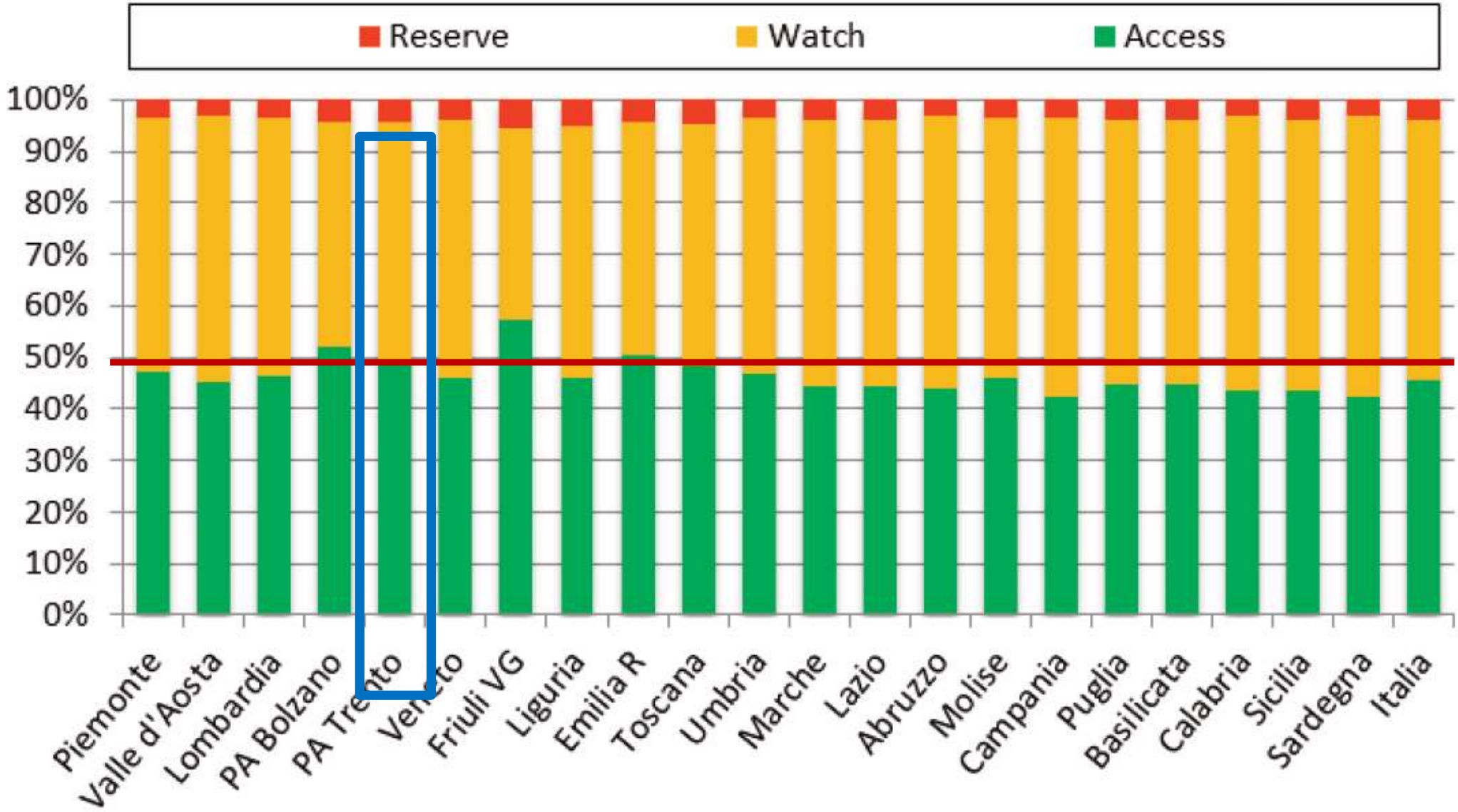
Source: Plachouras D, et al. Eurosurveillance 15 November 2018.

Variabilità per Paese del consumo ospedaliero (DDD/1000 ab die) degli antibiotici sistemici (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2021



Variabilità regionale del consumo (DDD/1000 ab *die) degli antibiotici sistemici* (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS nel 2020

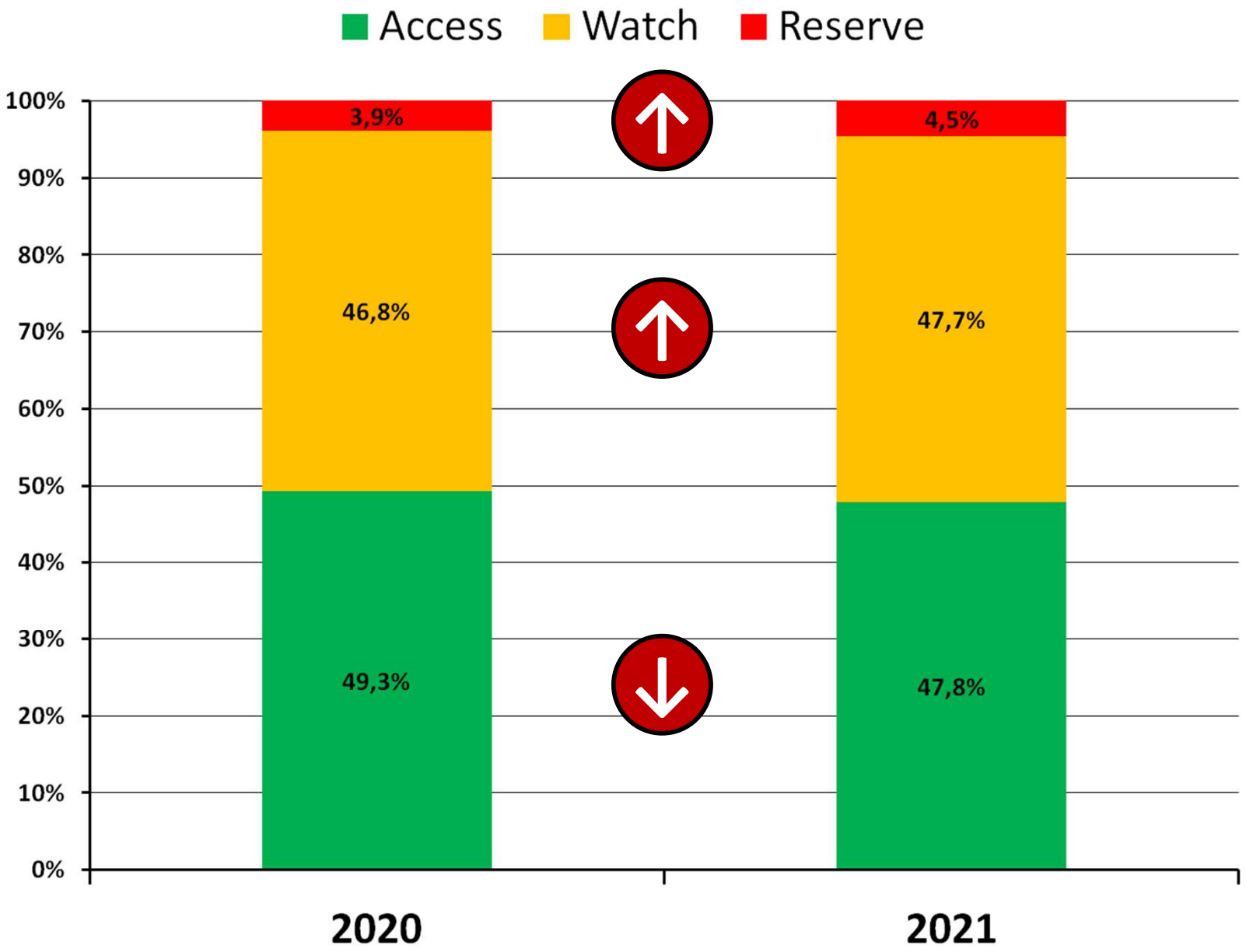
ITALIA: assistenza ospedaliera + territoriale



il 47% delle prescrizioni a carico del SSN non ha riguardato un antibiotico appartenente al gruppo Access, collocando l'Italia tra i Paesi europei con il consumo più basso di questi antibiotici e l'incidenza più alta di antibiotici del gruppo *Watch (49%), antibiotici considerati di seconda scelta e che dovrebbero essere usati con cautela a causa del maggior rischio di indurre resistenze.*

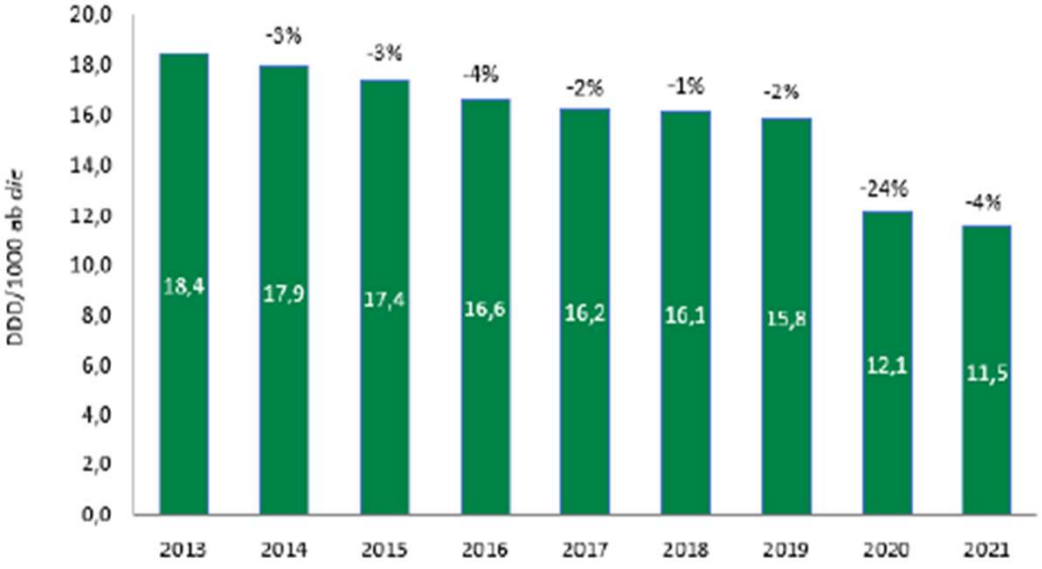
Variabilità (DDD/1000 ab *die) degli antibiotici sistemici* (J01) per classificazione AWaRe dell'OMS

Servizio Ospedaliero Provinciale

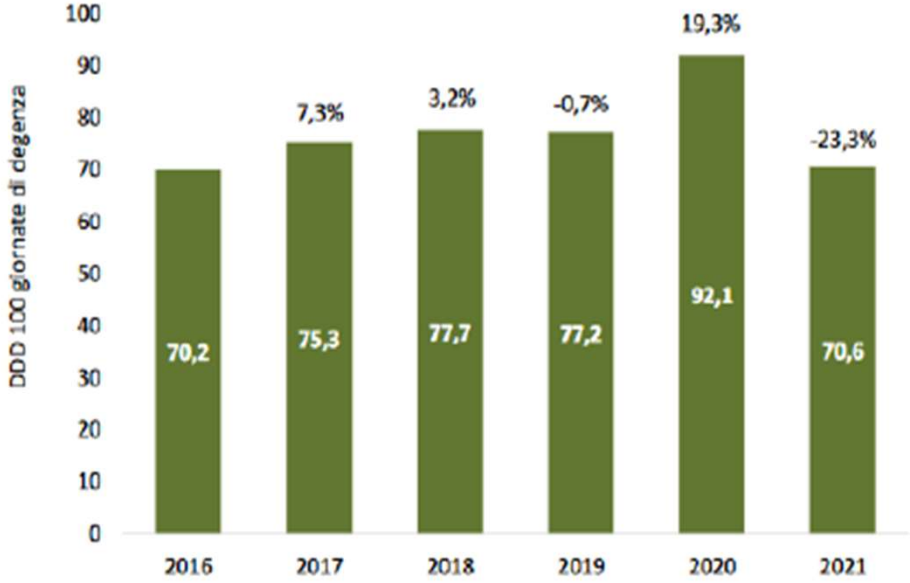


Consumi totali: 17,1 dosi al giorno per 1000 abitanti

(media europea: 16,4 dosi al giorno per 1000 abitanti)



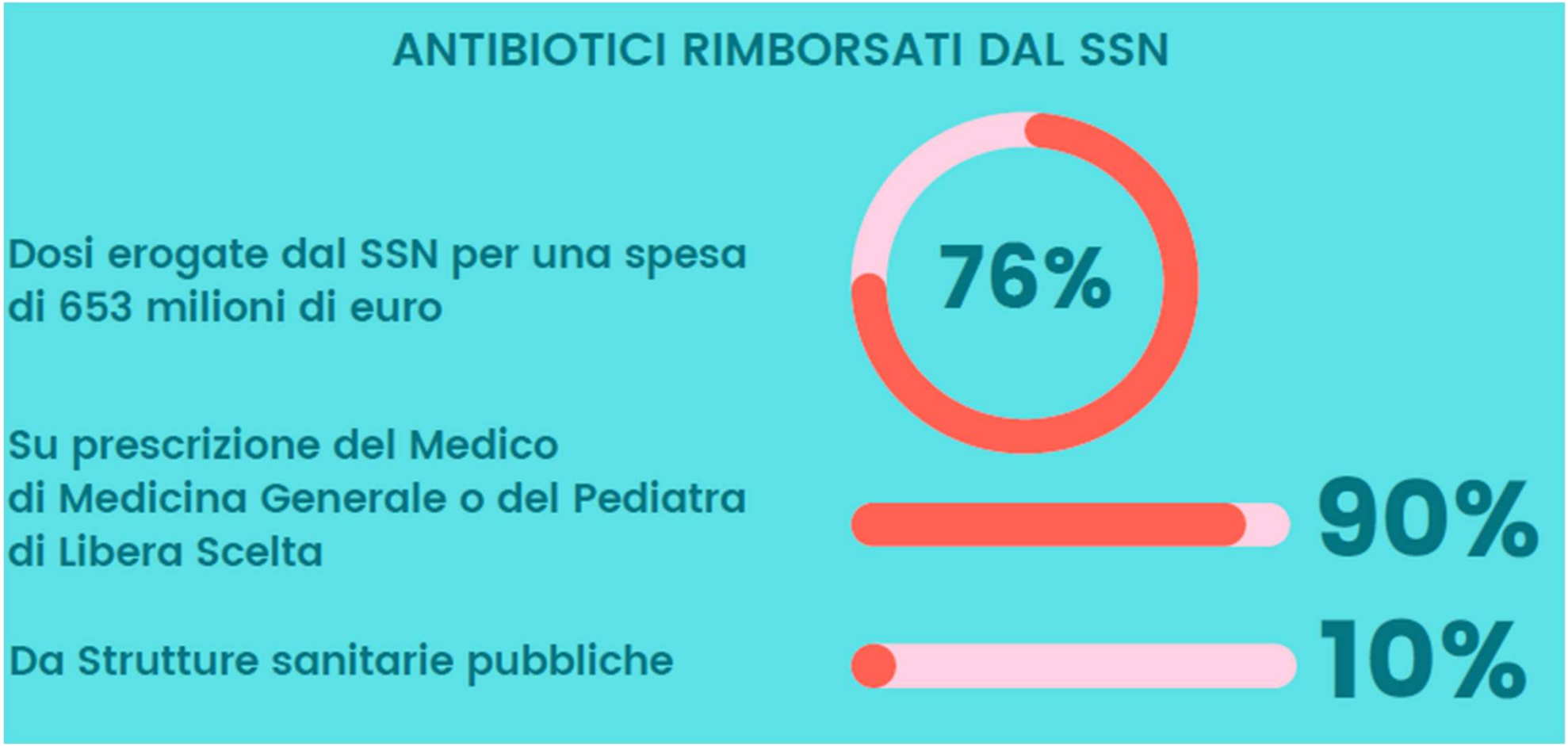
Territorio (SSN): 11,5 dosi ogni 1000 abitanti
(-4% rispetto al 2020)



Ospedale: 70,6 dosi ogni 100 giornate di degenza
(-23,3% rispetto al 2020)

CONFRONTO EUROPEO

In Italia, nonostante la riduzione dei consumi, il ricorso ad **antibiotici ad ampio spettro**, che hanno un impatto più elevato sulle **resistenze antibiotiche**, è maggiore rispetto alla media europea, dato in peggioramento negli ultimi tre anni.



Uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata

Quasi il **90% del consumo di antibiotici a carico del SSN (11,5 DDD/1000 abitanti *die)* *viene erogato in regime di assistenza convenzionata a seguito di prescrizioni del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta. Le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi si confermano la classe a maggior consumo, seguita dai macrolidi e dai fluorochinoloni.***

TERRITORIO (SSN)

ALMENO UNA PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI NELL'ANNO

3 persone su 10

4 bambini dai 2 ai 5 anni su 10

5 over 85 su 10

USO INAPPROPRIATO NELLA MEDICINA GENERALE

24%

CONSUMI PER AREA GEOGRAFICA

NORD
8,7 dosi al giorno ogni 1000 abitanti

CENTRO
12 dosi al giorno ogni 1000 abitanti

SUD E ISOLE
15,3 dosi al giorno ogni 1000 abitanti

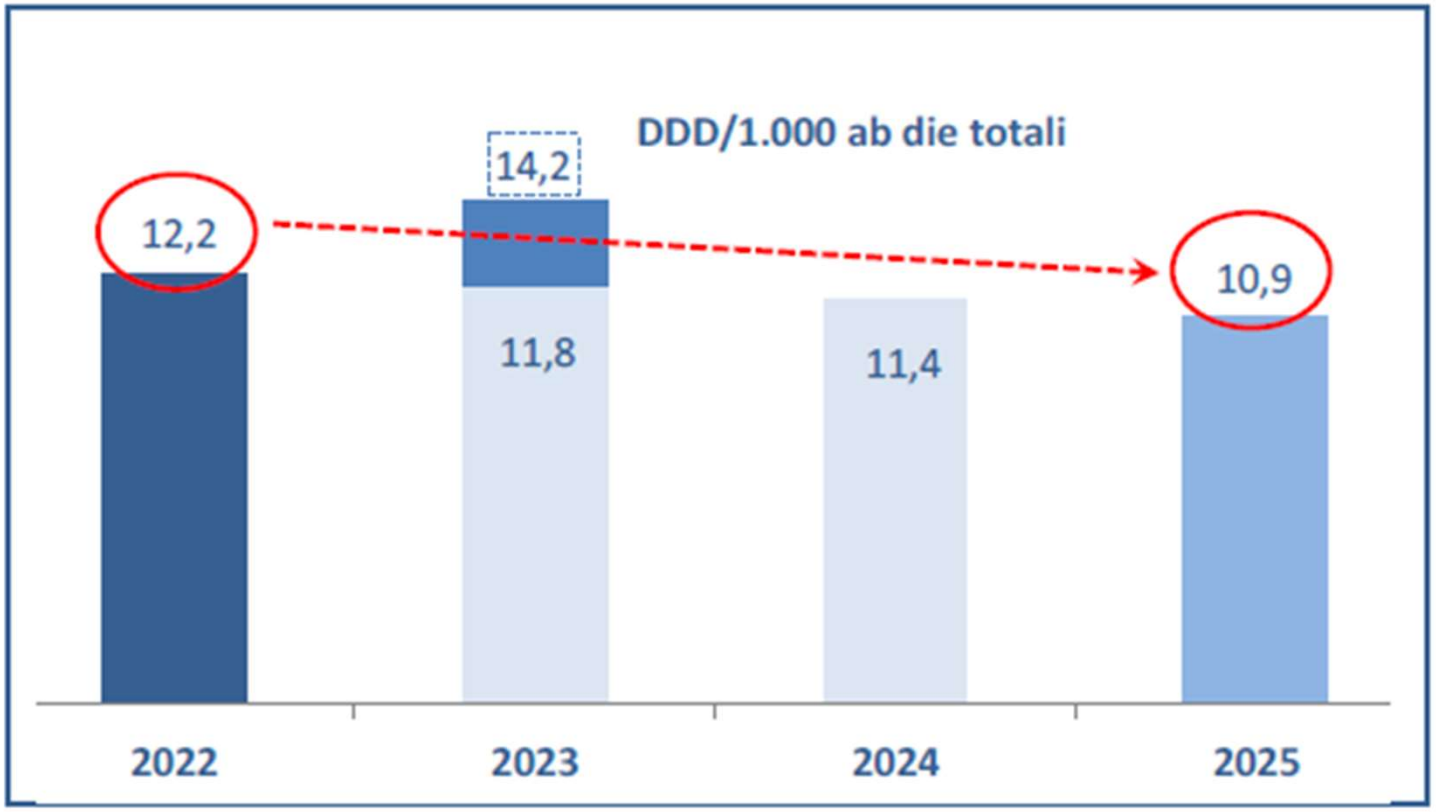
Indicatori di monitoraggio del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico- Resistenza (PNCAR)

Il **Piano 2022-2025,** ha previsto due obiettivi riguardanti la popolazione generale e tre obiettivi specifici per la popolazione pediatrica.
Per ognuno dei 5 obiettivi sono calcolati il valore di riferimento, relativo all'anno 2022, il **valore "provvisorio" del 2023 (calcolato sui primi 6 mesi del'anno) ed il valore target da raggiungere nel 2025. Sono stati inoltre calcolati, per gli anni 2023 e 2024, i valori intermedi che consentono un avvicinamento graduale al target del 2025.**

Popolazione generale

Grafico 6

Riduzione ≥10% del consumo (DDD/1.000 abitanti die) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022

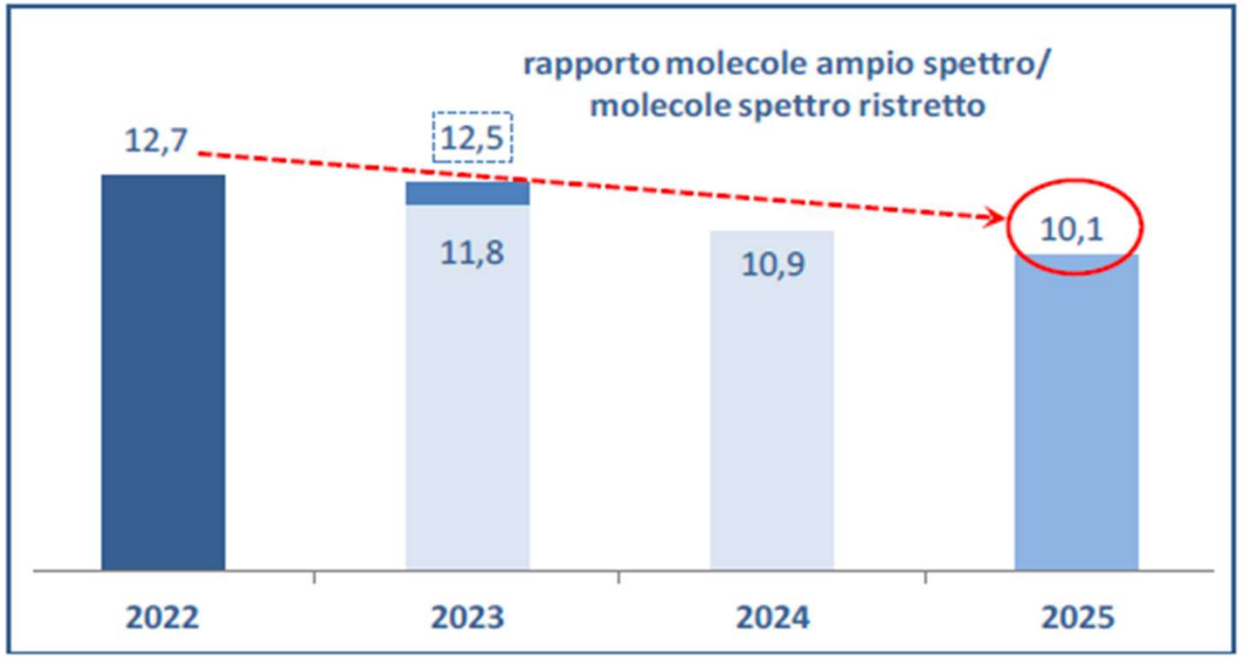


Indicatori di monitoraggio del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico- Resistenza (PNCAR)

Popolazione generale

Grafico 7

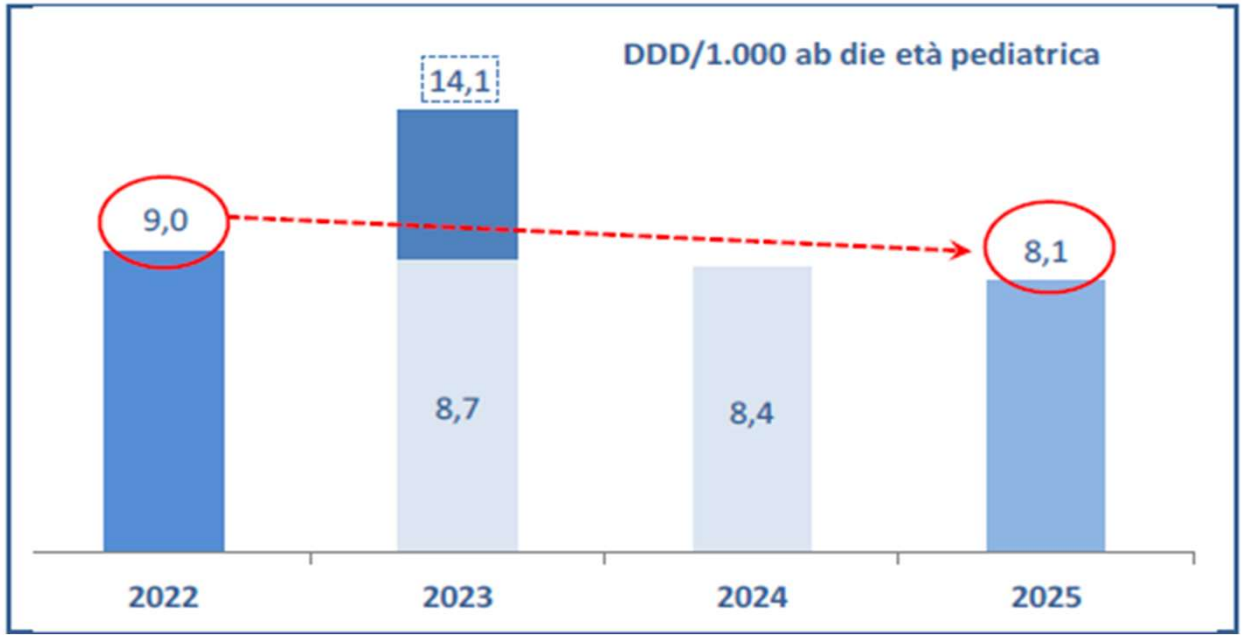
Riduzione ≥20% del rapporto tra consumo (DDD/1.000 abitanti /die) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022



Popolazione pediatrica (0-13 anni)

Grafico 8

Riduzione ≥10% del consumo (DDD/1.000 abitanti die) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022

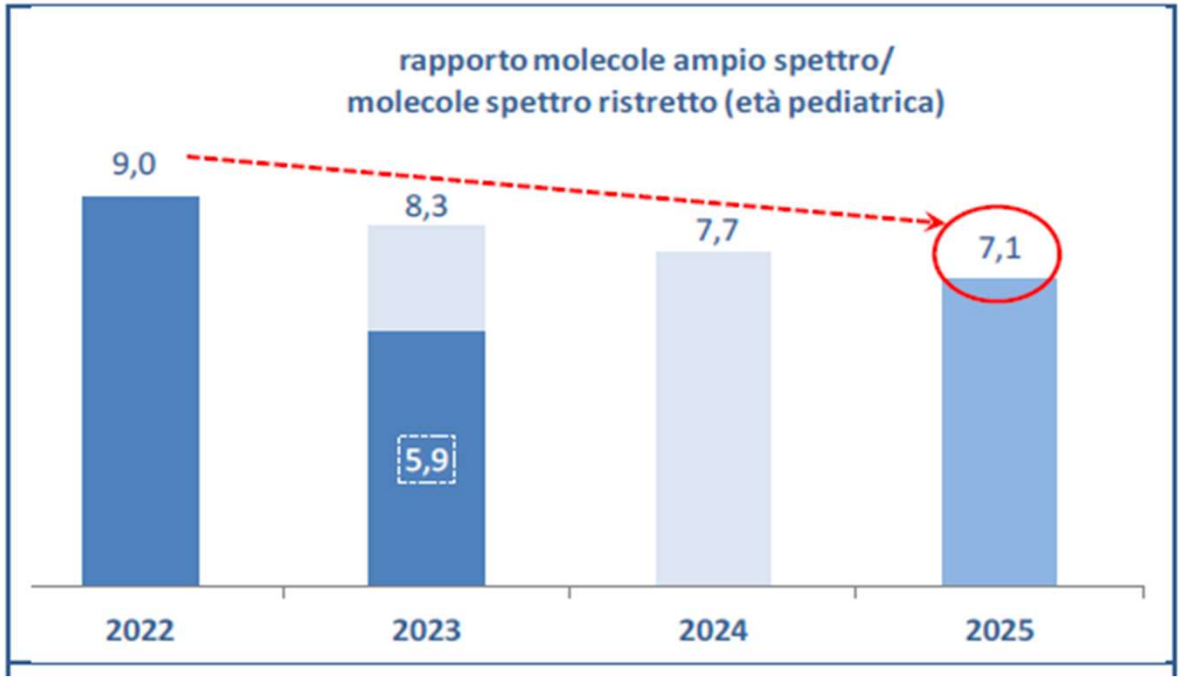


Indicatori di monitoraggio del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico- Resistenza (PNCAR)

Popolazione pediatrica (0-13 anni)

Grafico 9

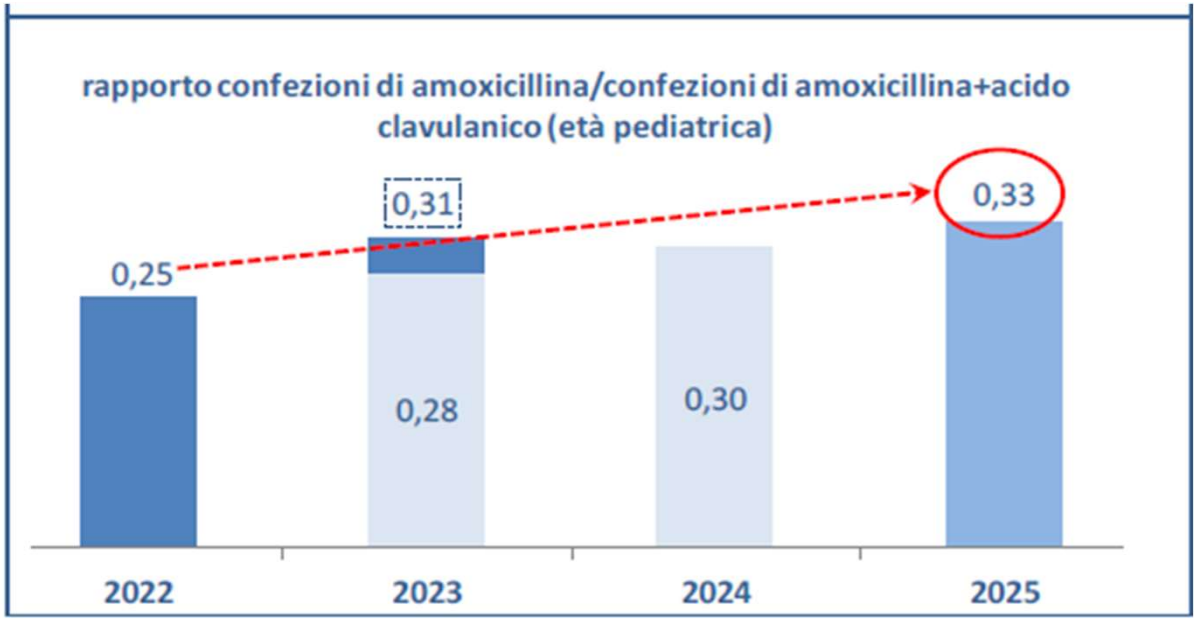
Riduzione ≥20% del rapporto tra consumo (DDD/1.000 abitanti /die) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022



Popolazione pediatrica (0-13 anni)

Grafico 10

Incremento ≥30% del rapporto tra confezioni di amoxicillina e di amoxicillina +acido clavulanico



Il problema delle cure non sicure derivanti dalle infezioni associate alla assistenza sanitaria e alla resistenza agli antibiotici

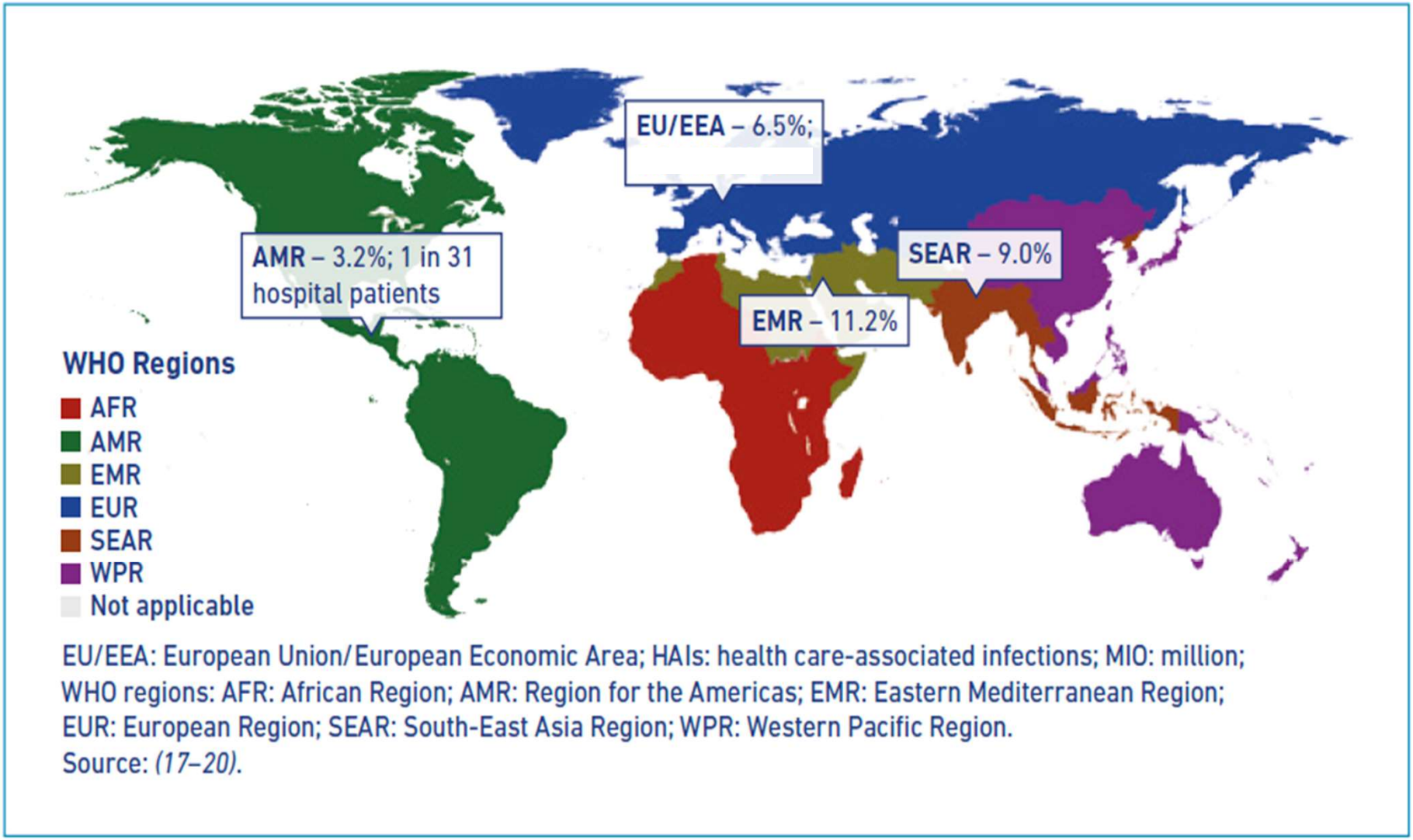
Nessun paese o sistema sanitario, per quanto sofisticato, può affermare di essere esente da Infezioni associate all'assistenza sanitaria (ICA).

Le ICA sono tra gli eventi avversi più frequenti che si verificano durante l'erogazione del servizio sanitario.

Queste infezioni, molte delle quali causate da organismi multi resistenti, danneggiano pazienti, visitatori e operatori sanitari, e rappresentano un onere significativo per i sistemi sanitari, compreso il conseguente aumento dei costi economici.

Maggio 2022

PREVALENZA DELLE ICA NEL MONDO



EU/EEA: European Union/European Economic Area; HAIs: health care-associated infections; MIO: million;
WHO regions: AFR: African Region; AMR: Region for the Americas; EMR: Eastern Mediterranean Region;
EUR: European Region; SEAR: South-East Asia Region; WPR: Western Pacific Region.
Source: *(17–20)*.

In Italia la probabilità di contrarre infezioni, durante un ricovero ospedaliero, è di circa il 6%, con 530 mila casi/anno*.

***Secondo studio di prevalenza italiano sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici negli ospedali per acuti – Università di Torino, 2018 - protocollo ECDC**

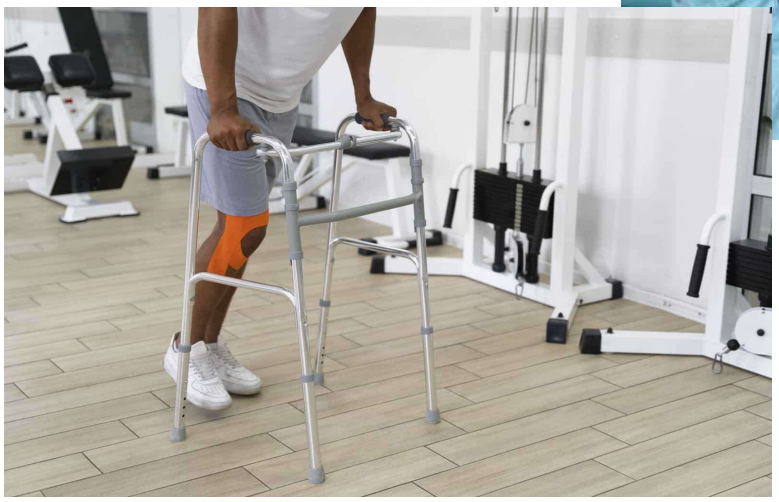
Le infezioni da batteri resistenti agli antibiotici interessano per lo più i seguenti reparti per la concentrazioni di pazienti fragili e/o le procedure invasive più spinte:

Terapie Intensive 14.8%

Medicine 7%

Chirurgie 6.8%

Riabilitazioni 6%



Geriatrie 5.4%

PLOS | MEDICINE

Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study

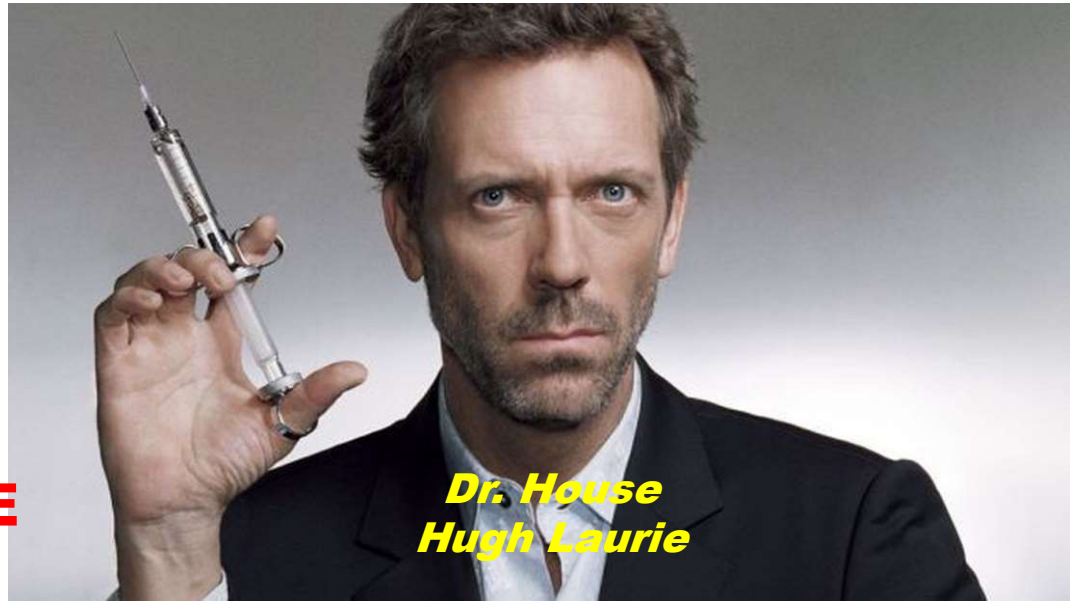
Alessandro Cassini[1,2☯*], Diamantis Plachouras[1☯*], Tim Eckmanns[3], Muna Abu Sin[3], Hans-Peter Blank[3], Tanja Ducomble[3], Sebastian Haller[3], Thomas Harder[3], Anja Klingeberg[3], Madlen Sixtensson[3], Edward Velasco[3], Bettina Weiß[3], Piotr Kramarz[1], Dominique L. Monnet[1], Mirjam E. Kretzschmar[2,4], Carl Suetens[1]

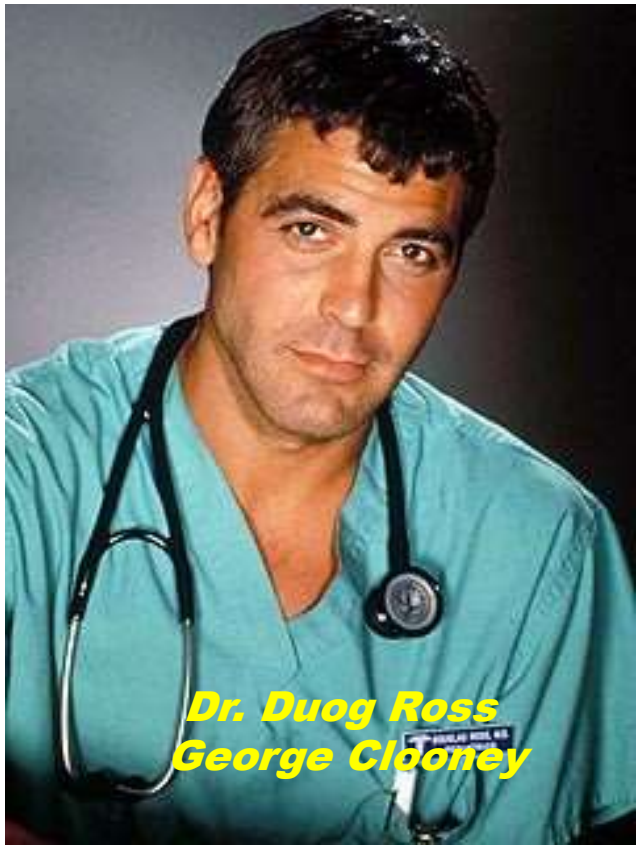
Published: October 18, 2016 • https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002150

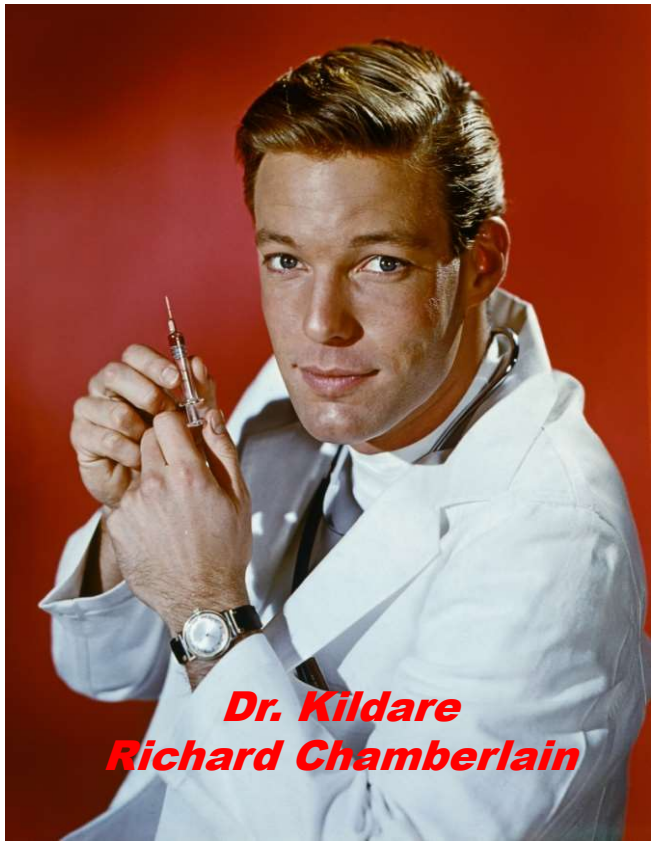
1. Polmonite associata all'assistenza sanitaria (HAP)
2. Infezione primaria del flusso sanguigno (HA BSI)
3. Infezione del tratto urinario (UTI HA)
4. Infezione del sito chirurgico (SSI)
5. Infezione da Clostridium difficile (HA CDI)
6. Sepsi neonatale associata all'assistenza sanitaria

Le strategie di controllo dell'AMR

? IL BUON DOTTORE







Fattori di rischio per lo sviluppo di resistenza

(in **verde** quelli che possono essere modificati dal singolo medico)

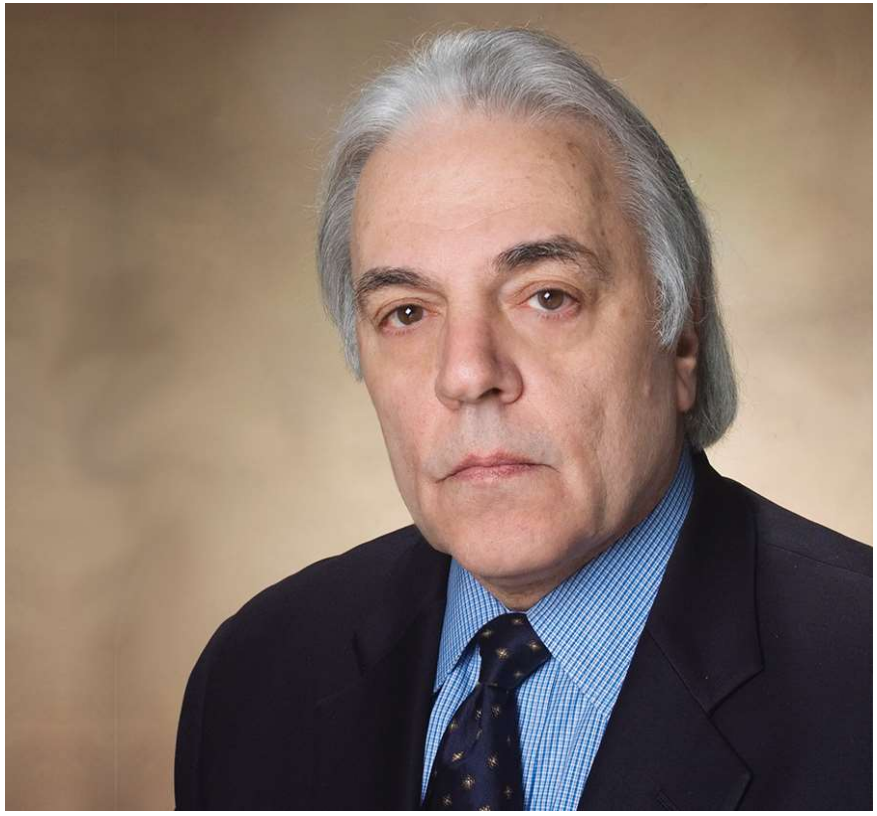
1. **Uso eccessivo di antibiotici negli esseri umani**
2. **Uso eccessivo di antibiotici negli animali e nell'ambiente**
3. **Incompleta aderenza al lavaggio delle mani**
4. **Incompleta aderenza ai protocolli di gestione e posizionamento dei cateteri venosi e urinari**
5. **Ridotta copertura vaccinale**
6. **Ridotta disponibilità di test diagnostici efficaci**
7. **Profilassi chirurgica inappropriata per molecola e durata**
8. **Mancanza di formazione (corso di laurea e specializzazione)**
9. **Impatto delle Case Farmaceutiche (poca trasparenza eventi organizzati, conflitti di interesse nello sviluppo di LG mai considerati)**
10. **Mancanza di team dedicati multidisciplinari con competenza di prevenzione delle infezioni e prescrizione di antibiotici.**

(Prof. Evelina Tacconelli)

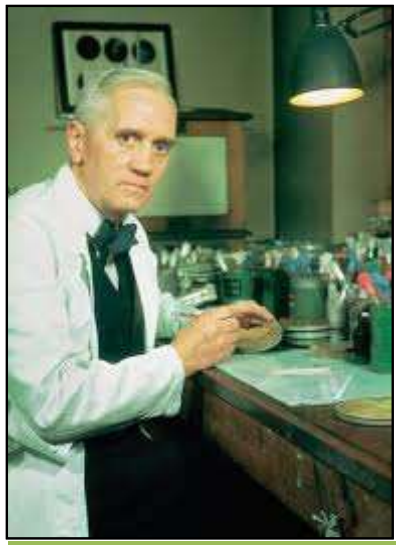
Che cosa è l'Antimicrobial Stewardship ?

«La prima regola degli antibiotici è cercare di non usarli, la seconda è cercare di non usarne troppi.»

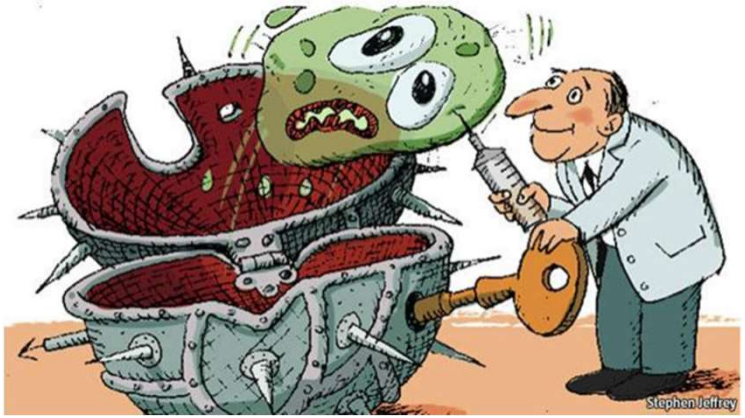
Paul L. Marino, MD, Ph.D.

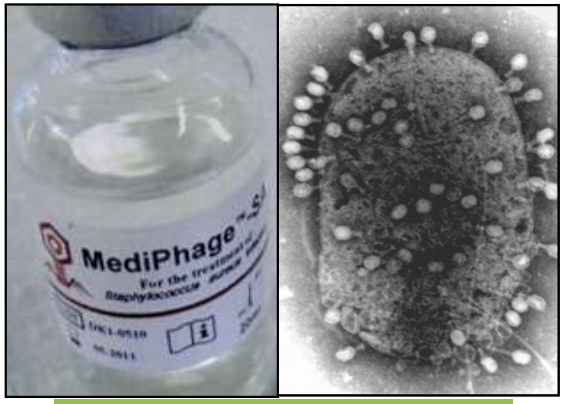


Future strategie per la terapia antibatterica

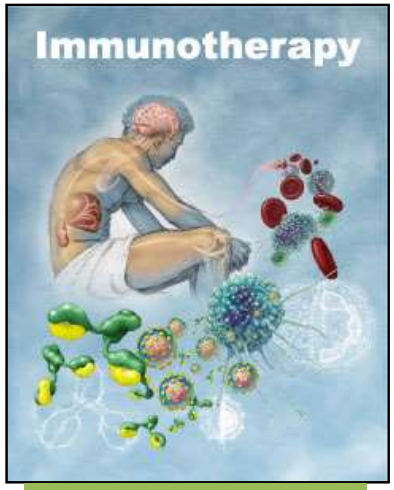


Ricerca di nuovi antibiotici



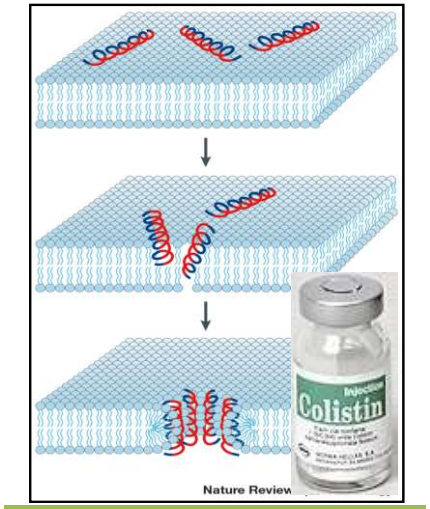


Terapia batteriofagica



Immunoterapie

Farmaci antivirulenza e antiresistenza (disarmano i batteri)



Peptidi antibatterici

“Può sembrare uno strano principio……

‘It may seem a strange principle to enunciate as the very first requirement in a Hospital that it should do the sick no harm’.

(Florence Nightingale, 1859)

Il principale requisito di una struttura ospedaliera è di non recare danno al paziente

Ignaz Philipp Semmelweis
il pioniere dell'igiene delle mani

Vienna, General Hospital, 1841-1850

Ha indicato sin dal primo momento quali mezzi profilattici si devono adottare contro l'infezione puerperale con una tale precisione che ***l'antisepsi moderna non ha avuto nulla da aggiungere alle regole*** *che egli aveva prescritte.*

(Widal)

ANTIBIOTICO RESISTENZA
CHI VINCERA' LA PARTITA?

GRAZIE DELL'ATTENZIONE