



AZIENDA SANITARIA LOCALE LANCIANO – VASTO - CHIETI

**CORSO DI AGGIORNAMENTO  
MEDICI MEDICINA GENERALE  
E CONTINUITA' ASSISTENZIALE  
ANNO 2019**

---

# **L'ANTIBIOTICO RESISTENZA**

A cura di:

**Dott.ssa Gabriella Ianiro**, MMG, Animatore di Formazione ASL Lanciano - Vasto – Chieti

Docente:

**Dott. Arturo Di Girolamo**, Dirigente Medico Infettivologo; UOC Qualità, Accreditamento e Risk Management ASL Lanciano - Vasto - Chieti

## Indice

Introduzione	Pag. 3
Basi biologiche dell' AMR	“ 5
Epidemiologia delle resistenze batteriche	“ 11
Impatto clinico ed economico dell' AMR	“ 16
L' AMR nel settore veterinario e sicurezza degli alimenti	“ 21
Piani di contrasto all' AMR	“ 23
Piano Nazionale di Contrasto all' Antimicrobico Resistenza (PNCAR)	“ 24
Bibliografia	“ 35

## **Introduzione**

La resistenza agli antimicrobici (AMR) è la capacità di un microrganismo di sopravvivere all'azione di un farmaco antimicrobico. Questa caratteristica rappresenta un problema sanitario europeo e mondiale progressivamente ingravescente sia in ambito umano sia veterinario, in quanto limita fortemente le opzioni terapeutiche, con elevato impatto epidemiologico sulla popolazione (incremento della morbosità e della mortalità) e con pesanti oneri sociali ed economici correlati (perdite di vita e di giornate lavorative, prolungamento delle degenze e maggior utilizzo di procedure diagnostiche).

La resistenza agli antimicrobici è un fenomeno naturale mediante il quale alcuni microrganismi acquisiscono la capacità di replicarsi in presenza di una concentrazione di un agente antimicrobico che sarebbe invece generalmente sufficiente ad inibire o inattivare microrganismi della stessa specie. Quando ciò è dovuto alla natura del microrganismo stesso siamo di fronte alla cosiddetta “resistenza intrinseca” in quanto il microrganismo in questione non è mai stato sensibile a un particolare antimicrobico. Quando invece microrganismi in precedenza sensibili a un particolare antimicrobico sviluppano resistenza nei suoi confronti si parla di “resistenza acquisita” che generalmente si sviluppa per mutazioni genetiche o per acquisizione, da altri microrganismi, di geni di resistenza già “precostituiti”.

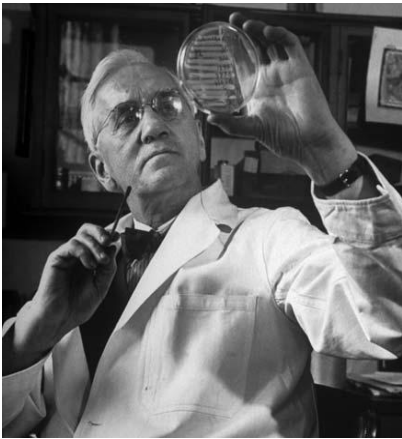
Pur sottolineando che la AMR è appannaggio di tutti i microrganismi, virus, batteri, funghi, protozoi, ecc., in questa attività formativa si farà esclusivamente riferimento alle resistenze batteriche che costituiscono attualmente il maggior elemento di preoccupazione. Si stima che in Europa vi siano circa 25 mila morti l'anno per infezioni causate da batteri resistenti agli antimicrobici, con costi sanitari

supplementari e perdita di produttività di almeno 1,5 miliardi di euro ogni anno. Qualora il trend non venga interrotto, nei prossimi 35 anni si ipotizza che a livello mondiale il numero di morti premature a causa della resistenza agli agenti antimicrobici potrà superare i 300 milioni. Secondo una recente analisi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in molte parti del mondo (Europa, Americhe, Africa, Mediterraneo Orientale, Pacifico Occidentale e Sud-Est Asiatico) sono state registrate prevalenze elevate di resistenza nei batteri che causano infezioni anche comuni, quali la polmonite e le infezioni delle vie urinarie. Uno studio recente dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) riporta che nel 2015, nei Paesi dell'Unione europea e dello Spazio economico europeo, si sono verificati 671.689 casi di infezioni antibiotico-resistenti, a cui sono attribuibili 33.110 decessi, un terzo dei quali si è verificato in Italia, evidenziando la gravità del problema nel nostro Paese. Dall'indagine risulta inoltre che le infezioni resistenti agli antibiotici sono diffuse in tutte le fasce di popolazione, ma colpiscono in particolare le fasce estreme di età. Il 75% dei casi è dovuto ad infezioni correlate all'assistenza sanitaria, e ciò a sostegno della necessità di intervenire con azioni di contrasto soprattutto negli ambienti di cura.

E' quindi fondamentale che vengano realizzati programmi e azioni a tutti i livelli sanitari e amministrativi, allo scopo di sviluppare strategie di controllo della AMR. Attualmente, oltre ai programmi di sorveglianza condotti a livello sovranazionale (OMS, CDC, ECDC, ecc.), in diverse nazioni sono stati proposti Piani specifici di contrasto dell'AMR. In Italia vi è il Piano di Contrasto dell'Antibiotico Resistenza (PNCAR) che è in via di definitivo recepimento da parte delle Regioni e che costituisce anche la base organizzativa dei programmi di contrasto locali, comprese le azioni definite come "stewardship antibiotica".

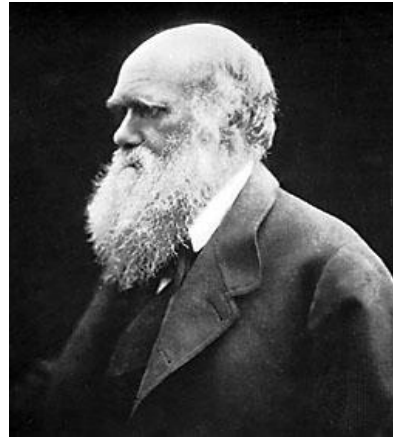
## **Basi biologiche dell'antimicrobico resistenza (AMR)**

La resistenza batterica agli antibiotici viene acquisita con un meccanismo evolutivo naturale. L'entusiasmo generato dalla grande scoperta della penicillina da parte di Fleming, ha purtroppo ad un certo punto ridimensionarsi a causa di una grande scoperta precedente, ad opera di Darwin, che di fatto stabilisce che ogni organismo tende ad evolvere per superare gli ostacoli naturali o artificiali che ne minacciano la sopravvivenza.



**Alexander Fleming (1881-1945)**

**Scoperta della penicillina: 1928**



**Charles Darwin (1809-1882)**

**“L’Origine della Specie”: 1859**

Da questo punto di vista i batteri sono notevolmente avvantaggiati, in quanto si riproducono molto rapidamente, arrivando fino ad un ciclo replicativo ogni 20 minuti e, in relazione all'enorme numero di microrganismi presenti nell'ambiente, in presenza delle opportune pressioni selettive lo sviluppo della resistenza microbica può verificarsi in tempi sorprendentemente brevi.

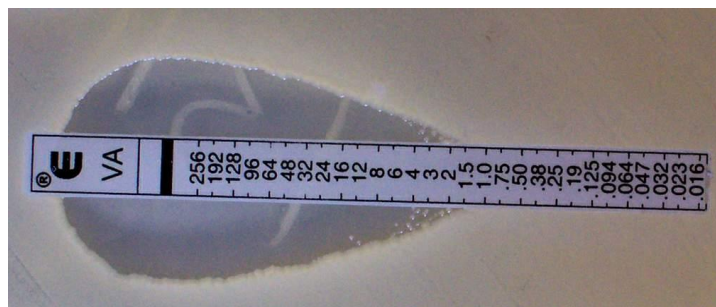
Nella tabella che segue si può vedere come, in base alle successive scoperte di nuovi

antibiotici, nel corso di tempi più o meno lunghi, sono progressivamente emerse specie resistenti ad essi.

<b>Antibiotico</b>	<b>Anno di produzione</b>	<b>Primo riscontro di resistenza</b>
Sulfonamidi	1930	1940
Penicillina	1943	1946
Streptomicina	1943	1959
Cloramfenicolo	1947	1959
Tetraciclina	1948	1959
Eritromicina	1952	1988
Meticillina	1960	1961
Ampicillina	1961	1973
Cefalosporine	≈1960	Fine anni '60
Palumbi, S.R. 2001. Humans as the World's Greatest Evolutionary Force. Science 293: 1786-1790.		

Dal punto di vista pratico, è molto più probabile che un microrganismo acquisisca una nuova resistenza mediante mutazioni che avvengono ex-novo nel proprio materiale genetico, piuttosto che a causa di caratteristiche preesistenti costitutive che vengano slatentizzate nel momento in cui il batterio si trovi in un ambiente sfavorevole, ad esempio in un terreno con alte concentrazioni di un determinato antibiotico. A questo proposito va focalizzato il concetto di efficacia dell'antibiotico che viene definito dal valore numerico della minima concentrazione di antibiotico in grado di inibire la crescita batterica (MIC: minimum inhibitory concentration). La

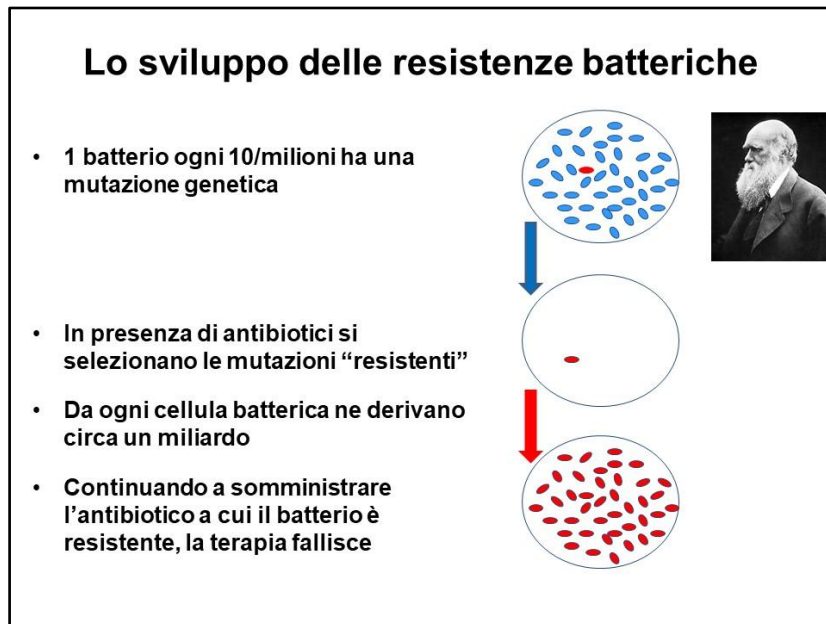
MIC viene rilevata con l'utilizzo di specifici test mediante i quali si valuta l'inibizione della crescita batterica in seguito a contatto con opportuni supporti contenenti dosi crescenti di antibiotico. Nel caso riportato in foto, il supporto è costituito da una striscia di materiale sintetico impregnata di vancomicina a dosi progressive. I valori di MIC sono generalmente espressi in mg/L (nel caso in foto il valore della MIC è pari a 1,5mg/L).



Ovviamente non è sufficiente questo dato per poter definire la sensibilità o la resistenza di un microrganismo, ma è necessario che tale valore di MIC venga confrontato con gli opportuni riferimenti relativi alle MIC di ceppi batterici di riferimento che siano conosciuti per essere sicuramente sensibili o sicuramente resistenti all'antibiotico in questione. Attualmente in ambito europeo si fa riferimento al database elaborato da EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) reperibile sul portale [www.eucast.org](http://www.eucast.org) insieme ad altre utili informazioni relative alla valutazione dell'AMR. E' tuttavia da sottolineare che i referti relativi a campioni clinici, refertati nei laboratori microbiologici, riportano già automaticamente l'interpretazione circa la sensibilità o la resistenza del microrganismo ai singoli antibiotici.

Nella figura successiva è schematizzato il meccanismo di acquisizione di resistenza mediante mutazione genica favorevole che porta successivamente allo sviluppo di

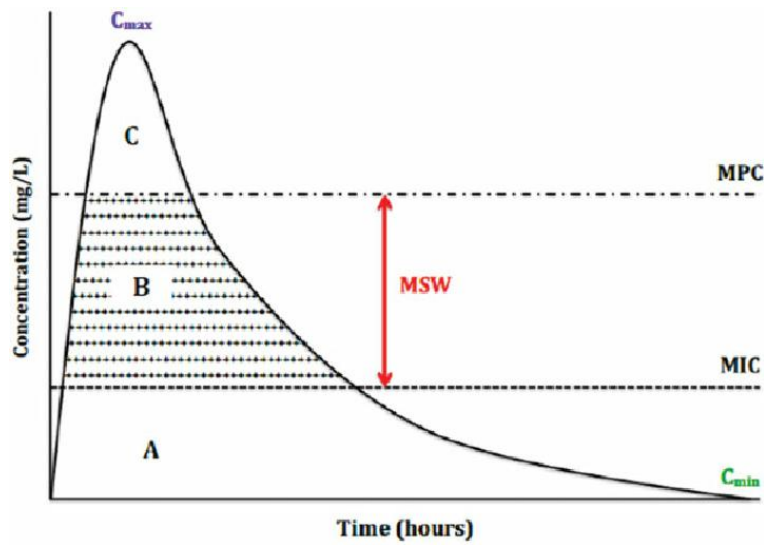
specie batteriche resistenti nell'ambito di una popolazione batterica inizialmente sensibile.



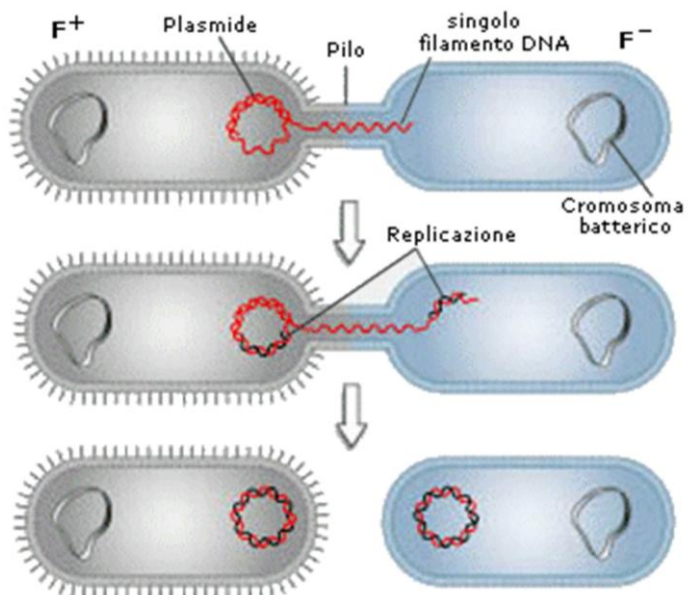
E' importante sottolineare come questo meccanismo venga fortemente influenzato dalle concentrazioni di antibiotico presenti nell'ambiente di crescita dei microrganismi. Esiste infatti una precisa correlazione tra l'emergenza di specie antibioticoresistenti e la concentrazione locale di farmaco, tanto che sono stati messi a punto diversi modelli predittivi che, sia pur non universalmente applicabili, dimostrano quanto sia pericoloso l'utilizzo di antibiotici a dosi sub ottimali. Nel grafico qui riportato (Mohd H. Abdul-Aziz MH. Et al, 2015) è descritta la finestra (MSW, Mutants Selection Window) delle concentrazioni di antibiotico nella quale è più probabile che si possa avere la selezione di mutanti resistenti. In pratica nell'area al di sotto della cosiddetta "concentrazione minima inibente" (MIC), dove i batteri non sono sottoposti ad alcuna influenza da parte dell'antibiotico, e nell'area prossima



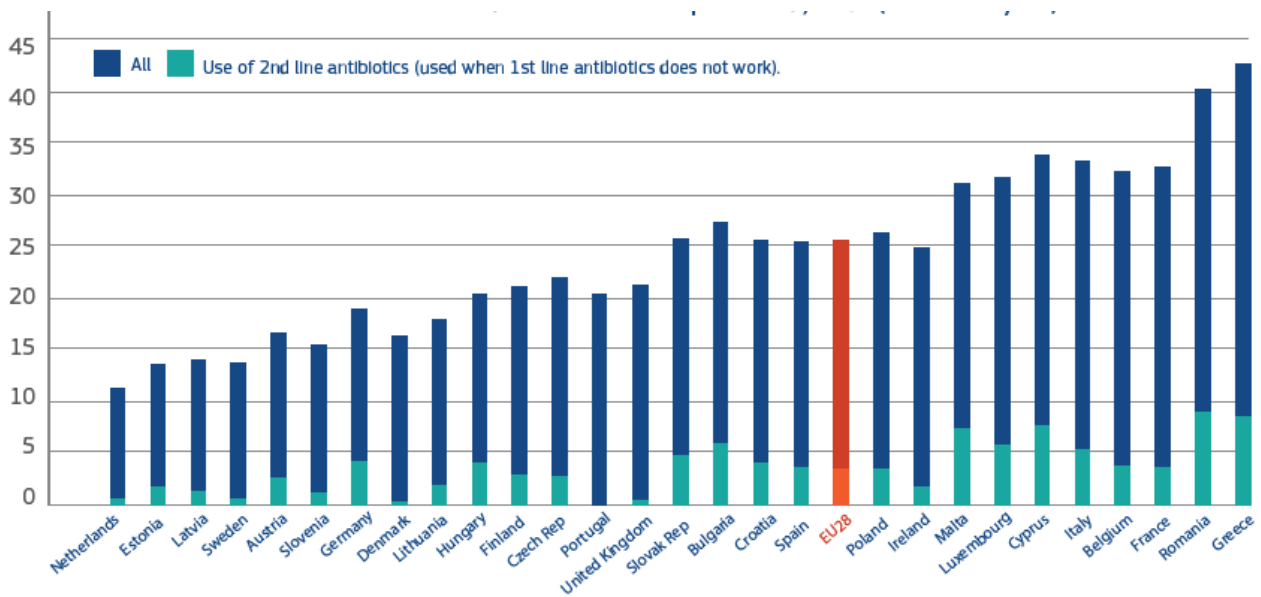
alla concentrazione massima ( $C_{max}$ ) di antibiotico, dove non vi è alcuna crescita batterica, non c'è pressione selettiva, che invece è presente nella MSW che è compresa tra la MIC e la “concentrazione di prevenzione delle mutazioni” (MPC, mutant prevention concentration).



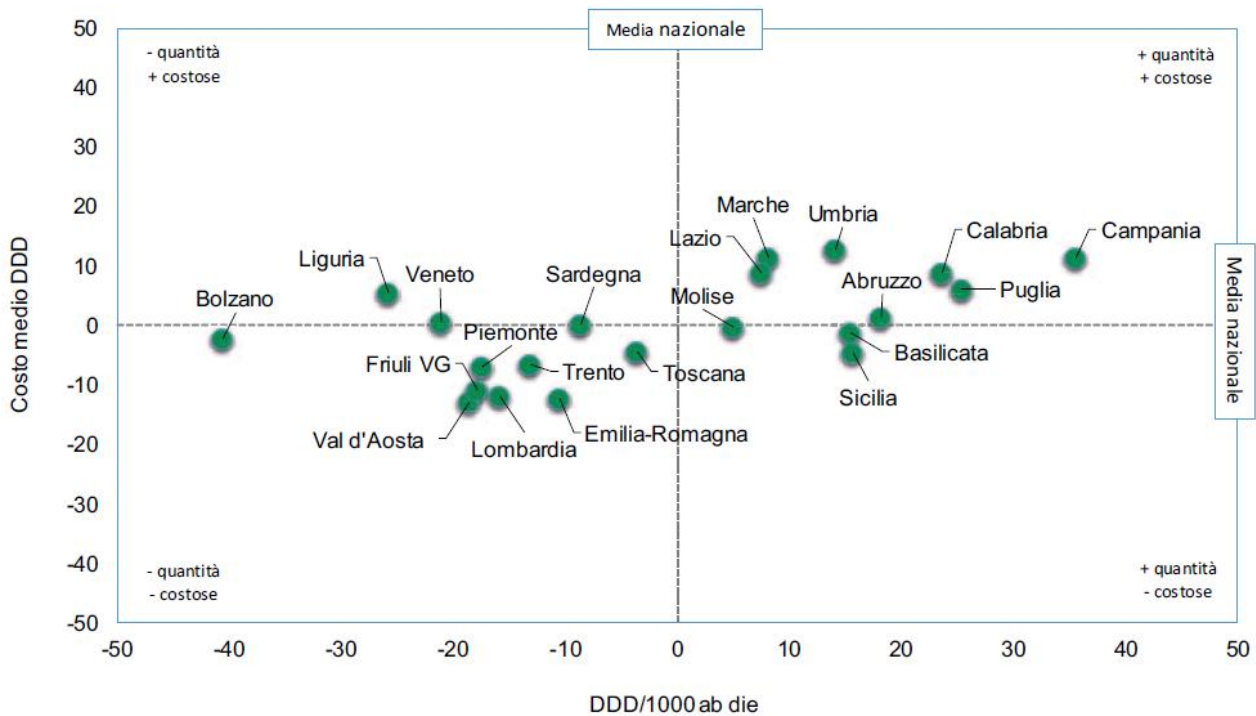
Esistono infine altri meccanismi di acquisizione di resistenze, tra cui il più importante è costituito dalla coniugazione batterica, generalmente appannaggio di bacilli gram-negativi, in particolare enterobatteri, mediante la quale una cellula batterica resistente a specifici antibiotici può trasferire i geni responsabili della resistenza ad un'altra cellula batterica, come schematizzato nell'immagine qui riprodotta. In questa maniera è possibile che popolazioni batteriche anche non direttamente sottoposte ad antibiotici acquisiscano antimicrobico-resistenza e possano successivamente essere causa di infezioni riemergenti di difficile trattamento.



Queste premesse sono molto importanti e vanno tenute presenti in ogni momento del percorso terapeutico dei pazienti presi in carico, soprattutto in termini di appropriatezza del trattamento antibiotico, in considerazione del fatto che gli antibiotici sono tra i farmaci più utilizzati nella pratica medica corrente e, oltre a costituire una cospicua voce della spesa sanitaria nazionale, mostrano un'ampia variabilità nei diversi Paesi. Ciò può essere agevolmente desunto dai grafici riportati di seguito nei quali è possibile apprezzare sia la variabilità tra le diverse nazioni europee sia la variabilità all'interno della stessa nazione (Italia).



Volume di antibiotici prescritti nell'anno 2014.



Variabilità regionale dei consumi (DDD/1000 ab die) di antibiotici sistemici (J01) per quantità e costo medio di giornata di terapia nel 2017 (AIFA, 2017).

## Epidemiologia delle resistenze batteriche

Proprio in virtù della variabilità di utilizzo degli antibiotici sia in termini quantitativi sia in termini qualitativi tra le diverse nazioni europee, la stessa epidemiologia delle resistenze alle diverse classi di antibiotici è quanto mai variabile.

I sistemi di sorveglianza, basati sulla raccolta dei dati di laboratorio a livello locale o nazionale, sono oramai molto diffusi, ma hanno risentito inizialmente di notevoli difformità metodologiche. Per tale motivo già nel 1998 l'Unione Europea ha deciso di finanziare una rete di sorveglianza denominata Earss (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) in maniera da coinvolgere le diverse reti di sorveglianza nazionali. Dal gennaio 2010 la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza europea è di fatto istituzionalizzata nella rete europea (Ears-Net), afferente ad ECDC

(European Centre for Disease Prevention and Control), attraverso un sistema informativo denominato Tessy.

Nell'ultimo rapporto pubblicato nel 2017 (Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015) sono stati pubblicati i dati relativi alla segnalazione di infezioni invasive (su campioni di sangue e liquor) di specifici agenti patogeni selezionati per la loro importanza clinica e microbiologica. I dati evidenziano la diffusione delle resistenze agli antibiotici e forniscono il trend 2012-2015 in 30 Paesi europei relativamente a: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*.

La resistenza agli antibiotici in Europa mostra notevoli variazioni in base ai batteri, agli antibiotici e alle aree geografiche. Appare evidente un gradiente Nord-Sud ed Est-Ovest per diversi antibiotici considerati, nei Paesi settentrionali sono generalmente riportate percentuali di resistenza più basse mentre nei Paesi meridionali o orientali si registrano percentuali più alte. In generale il rapporto sottolinea la preoccupante presenza di resistenze nei batteri gram-negativi. Continua, infatti, ad aumentare la resistenza in due specie di batteri sotto sorveglianza: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Queste due specie, responsabili di infezioni urinarie, sepsi e altre infezioni nosocomiali, mostrano un aumento nelle percentuali di resistenza alle cefalosporine di 3a generazione, fluorochinoloni ed aminoglicosidi, resistenze che sono spesso combinate tra loro generando batteri multi-resistenti, causa di infezioni difficilmente trattabili. Molto temibile è la resistenza ai carbapenemi, antibiotici spesso riservati al trattamento di infezioni da germi multiresistenti, che può rendere alcune infezioni praticamente non trattabili. Nel 2015, la percentuale media di ceppi di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi

nei Paesi europei è del 8,1% con una larghissima variabilità che va da 0 al 61,9%, mentre rimane ancora bassa (0,1%) per *E. coli*. Anche *Acinetobacter* spp. risulta spesso resistente ai carbapenemi o addirittura multiresistente. La resistenza dei batteri gram-positivi mostra invece un trend inverso, in quanto negli ultimi anni la percentuale media di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (Mrsa) è passata dal 18,8% nel 2012 al 16,8% nel 2015, anche se la Mrsa rimane ancora una priorità di salute pubblica, dal momento che 8 Paesi su 30 riportano percentuali superiori al 25%. Per gli enterococchi si registra un aumento significativo della percentuale di resistenza a vancomicina in *E. faecium*, che in questo caso potrebbe essere legato più a problematiche relative agli aspetti veterinari (uso di antibiotici negli allevamenti intensivi, importazione, ecc.).

L'Istituto superiore di sanità (ISS) ha istituito nel 1999 il progetto pilota di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza Ar-Iss, che dal 2001 è un vero e proprio sistema di sorveglianza sentinella. Ar-Iss raccoglie i dati riguardanti l'antibiotico-resistenza in un selezionato gruppo di batteri isolati da infezioni invasive di sicura rilevanza clinica (batteriemie o meningiti diagnosticati da laboratori ospedalieri) sia acquisite in ambito comunitario (*Streptococcus pneumoniae*) sia associate all'assistenza sanitaria (ICA) (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* e *E. faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *K. oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). Si è data attenzione soprattutto ad alcuni antibiotici o classi di antibiotici particolarmente significativi.

I dati della sorveglianza Ar-Iss, relativi al quinquennio 2012-2016, evidenziano che nel nostro Paese la resistenza agli antibiotici per tutti i patogeni sotto sorveglianza si mantiene elevata, generalmente superiore alla media europea. La situazione è più critica per i batteri Gram-negativi poiché per queste specie vi sono meno antibiotici

efficaci disponibili. In particolare, per la specie *K. pneumoniae* è stata rilevata una resistenza ai carbapenemi superiore al 30% in tutto il quinquennio (33,3% nel 2016) con valori molto superiori rispetto alla media europea (intorno al 6% nel 2016).

Dalla sorveglianza Ar-Iss, reperibile e aggiornata costantemente sul sito istituzionale ISS ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)) sono stati estratti i dati di seguito riportati, relativi alle ultime rilevazioni disponibili:

Batteri Gram-negativi:

- *E. coli*: in Italia nel quinquennio in esame la resistenza ai fluorochinoloni è leggermente aumentata, passando da 42,5% nel 2012 a 44,4% nel 2016 (nello stesso periodo la media europea è passata dal 22,3% al 25,2%). Analogamente è stato osservato un aumento della resistenza anche per le cefalosporine di III generazione, passate dal 27,3% al 30,5% (la media europea è passata da 11,9% a 14,9%). La resistenza ai carbapenemi è invece rimasta molto bassa in tutto il periodo (<1% sia in Italia che in Europa).
- *K. pneumoniae*: la resistenza ai carbapenemi è stata sempre superiore al 30%, passando dal 33,3% nel 2012 al 35,6% nel 2016 valori molto al di sopra della media europea, che è comunque leggermente aumentata passando da 6,2% a 7,4%. È stato inoltre registrato un aumento delle percentuali di resistenza a fluorochinoloni, cefalosporine di III generazione e aminoglicosidi che si sono sempre mantenute molto più elevate rispetto alla media europea.
- *P. aeruginosa*: la resistenza alle diverse classi di antibiotici è rimasta relativamente stabile, sebbene le percentuali si attestino al di sopra della media europea. È stato osservato un aumento della percentuale di isolati resistenti a piperacillina/tazobactam (passati da 26,9% a 29,8%), e una diminuzione della percentuale di isolati resistenti ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi.

- *Acinetobacter spp*: durante il quinquennio in esame le percentuali di resistenza ai carbapenemi sono rimaste sempre intorno all'80%, un valore molto superiore alla media europea (intorno al 35%).

#### Batteri Gram-positivi:

- *S. aureus*: la percentuale di isolati resistenti alla meticillina (Mrsa - *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) è rimasta piuttosto stabile, intorno al 34%, un valore molto più elevato rispetto a quello medio europeo, che nel 2016 era pari al 13,7%.
- *S. pneumoniae*: la percentuale di ceppi resistenti alla penicillina e all'eritromicina è diminuita passando rispettivamente dal 12% al 6,5% e dal 32,5% al 23,5%. Questo trend è stato probabilmente influenzato dall'utilizzo del vaccino pneumococcico glicoconiugato nei bambini che ha fortemente ridotto la circolazione dei sierotipi più antibiotico-resistenti.
- Enterococchi: la resistenza alla vancomicina è rimasta stabile intorno all'1% in *E. faecalis* mentre è aumentata notevolmente in *E. faecium* (passata da 6,3% a 13,4%).

Va segnalato infine che, oltre all'iniziativa nazionale Ar-Iss, diverse Regioni, tra cui Emilia Romagna e Lombardia, hanno istituito sistemi di sorveglianza regionali sul fenomeno dell'antibiotico resistenza.

## **Impatto clinico ed economico dell'AMR**

Il problema dell'antibioticoresistenza è stato considerato sempre più attentamente dagli organi istituzionali nazionali e sovranazionali, vista la potenziale portata dello stesso e visto il rischio di tornare, qualora non vengano prese iniziative coordinate ed estese, ad un'era pre-antibiotica. Nel 2014 Barack Obama, all'epoca in veste di Presidente USA, dichiarava l'antibioticoresistenza "*priorità di sicurezza nazionale*" al pari di altre priorità nazionali tra cui la lotta al terrorismo. In tale ambito il Governo USA stilava un programma prevedendo uno stanziamento iniziale di almeno un miliardo di dollari.



---

### **Presidential Documents**

Executive Order 13676 of September 18, 2014

#### **Combating Antibiotic-Resistant Bacteria**

Programmi specifici sono stati anche predisposti, con tempistiche diverse, anche da altre nazioni, Italia compresa e se ne parlerà in seguito in questo stesso documento.

Come è noto, l'acquisizione di antibiotico resistenza da parte dei microrganismi non ne aumenta il potere patogeno, ma ne riduce drasticamente le possibilità di cura, in quanto l'efficacia degli antibiotici diviene progressivamente minore, impedendo l'eliminazione dell'agente patogeno e quindi dell'infezione da esso causata. Finchè la resistenza è limitata ad una sola classe di farmaci, è possibile far ricorso a molecole di classi differenti per aggirare il problema, tuttavia sempre più di frequente si assiste



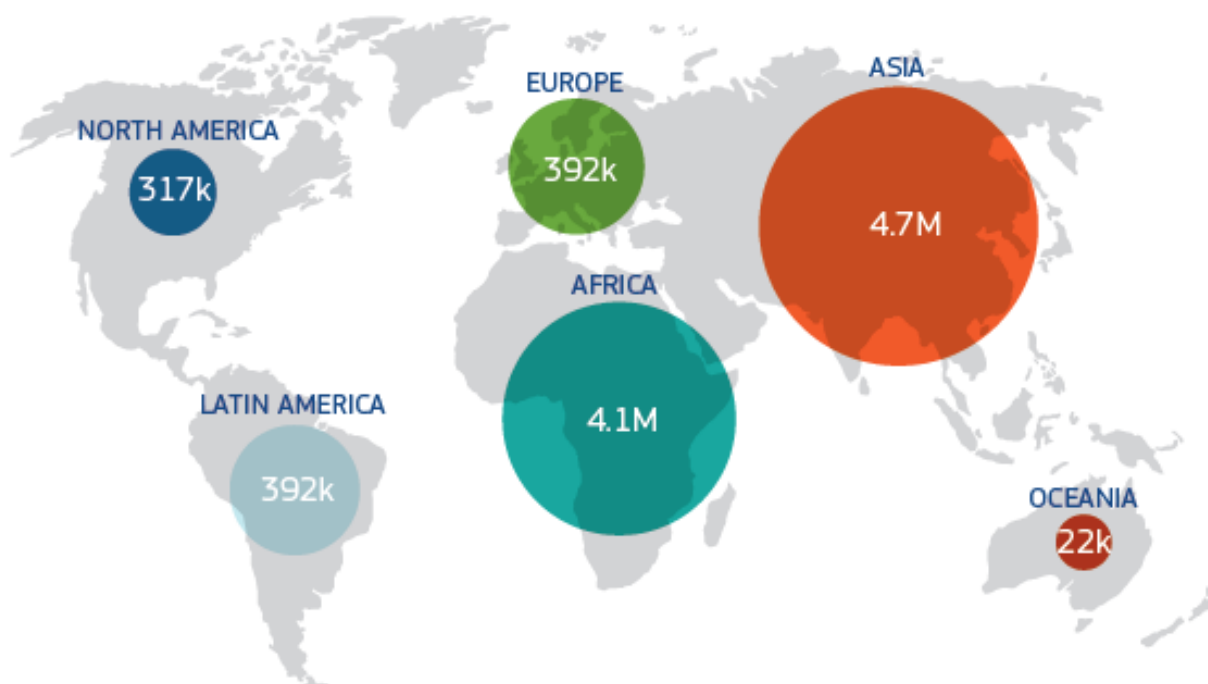
alla insorgenza di resistenze multiple che vengono identificate con le sigle “MDR” (multidrug-resistant), “XDR” (extensively drug-resistant) e “PDR” (pandrug-resistant). Nel dettaglio le definizioni corrispondono a:

- MDR: patogeni non suscettibili ad almeno una molecola in tre o più classi di antibiotici;
- XDR: patogeni non suscettibili ad almeno una molecola in tutte tranne due o meno classi di antibiotici;
- PDR: patogeni non suscettibili ad alcuna classe di antibiotici.

E' quindi evidente che la categoria PDR rappresenta un'eventualità nella quale la disponibilità o meno di antibiotici è assolutamente ininfluente ai fini della cura. Gran parte, se non tutti, i batteri multiresistenti sono per lo più appannaggio dell'ambiente ospedaliero e delle strutture ad esso collegate e correlate, ma va ricordato che attualmente, anche a causa del sempre più frequente ricorso a forme avanzate di assistenza domiciliare, anche l'ecologia dei patogeni si è spostata progressivamente sul territorio. Ciò pone ancora più in risalto la necessità di adeguare le strategie di controllo al mutato ambito epidemiologico, allo scopo di prevenire veri e propri cluster epidemici con le ovvie ricadute in termini di morbilità e mortalità.

Dal punto di vista clinico, la patologia più temibile causata da patogeni multiresistenti è la sepsi, particolarmente in pazienti con necessità di device invasivi intravasali (CVC, cateteri arteriosi, circolazione extracorporea) (de Kraker et al, 2011), ma nella pratica clinica quotidiana si può affermare che ogni paziente in condizioni di fragilità, quando non addirittura immunocompromesso, può andare incontro ad infezioni invasive gravi in corso di ricovero ospedaliero, ma anche in altri setting assistenziali. Dal punto di vista della localizzazione, sicuramente i siti preferenziali di infezione,

oltre al torrente circolatorio, sono rappresentati dall'apparato respiratorio, soprattutto nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica e dall'apparato urinario, in particolare nei portatori di catetere vescicale. Come accennato, l'eccesso di mortalità dovuto alle infezioni da germi antibioticoresistenti non è dovuto a maggiore virulenza a questi microrganismi, ma deriva dal non infrequente ritardo nell'avvio di un trattamento efficace, dovuto alla necessità di acquisizione dei risultati del laboratorio microbiologico. A tal proposito sono sempre più in uso, e in ulteriore sviluppo, strumenti in grado di abbreviare il più possibile la fase diagnostica e permettere l'instaurazione di una terapia mirata, quando quella empirica sia evidentemente inefficace, spesso riducendo drasticamente la mortalità (Rosa R. et al., 2017).



Stima della mortalità attesa nel 2050, stante l'attuale tasso di incremento dell'antibiotico-resistenza (ECDC, OECD)

Dal punto di vista dell'impatto economico dell'antibiotico resistenza, diverse sono le stime effettuate a livello mondiale, ma tutte con i limiti dettati dalla difficoltà di obbiettivare previsioni basate su dati spesso disomogenei. Nel 2015 il problema è stato affrontato analiticamente in Inghilterra (O'Neil, 2015), con la collaborazione di importanti centri di ricerca interdisciplinari, ai quali era stato chiesto di fornire una stima dell'impatto economico al 2050, stante l'attuale situazione di partenza. Si rilevava infatti che spesso "per la maggior parte delle persone, inclusi i più importanti gruppi politici e d'affari del mondo, la minaccia delle resistenze ai farmaci può sembrare un rischio lontano e astratto, ammesso che tale rischio sia conosciuto". I risultati mostravano un considerevole costo, umano ed economico. La stima iniziale, basata su un progressivo ulteriore aumento delle resistenze, era di 10 milioni di morti ogni anno e di una riduzione del Prodotto Interno Lordo (PIL) stimabile fra il 2% ed il 3,5% con un costo stimato di 100.000 miliardi di dollari.

Gli studi hanno tuttavia stimato solo una parte dell'impatto delle resistenze antimicrobiche, per due motivi principali, uno è che gli studi hanno analizzato solo una sottocategoria di batteri resistenti e di interesse per la sanità pubblica, tre germi da un più vasto gruppo di sette che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha evidenziato come punti di criticità dell'antibiotico-resistenza. L'altro motivo è che la ricerca è stata commissionata con l'obiettivo di valutare il costo economico delle antibiotico-resistenze, interpretato strettamente come il suo impatto sul PIL. Non avendo in questa fase valutato, per ragioni metodologiche, i costi sociali e sanitari, è verosimile che se le antibiotico-resistenze continuassero a crescere le conseguenze sulla gestione delle cure sanitarie saranno enormi.

Al di là del fatto che l'impatto della antibiotico-resistenza è già attualmente sufficientemente ampio da giustificare interventi estesi, al fine di evitare quello che

minaccia di essere un carico devastante sui sistemi sanitari mondiali, i risultati economici di queste valutazioni mirano a mostrare come questa sia una questione che trascende dalla politica sanitaria. Anche su basi strettamente macroeconomiche, è fondamentale che i governi agiscano celermente, lavorando in collaborazione con la comunità scientifica, nell'industria e nell'università, e con le associazioni non governative, per affrontare l'aumento delle resistenze antimicrobiche.

Va infine sottolineato che vi è sempre più l'orientamento verso un approccio "One Health" anche per quanto riguarda la lotta all'antimicrobico-resistenza, ciò perché si è visto che il fenomeno è strettamente legato anche alle problematiche veterinarie, zootecniche e ambientali che pertanto andranno necessariamente affrontate in un contesto integrato.

## **La AMR nel settore veterinario e della sicurezza degli alimenti**

Nel settore veterinario viene consumato oltre il 50% degli antibiotici utilizzati globalmente. Questo rappresenta un fattore di rischio per la selezione e diffusione di batteri resistenti, sia commensali che zoonotici. Il trasferimento di batteri resistenti dall'animale all'uomo può avvenire sia per contatto diretto o mediante alimenti di origine animale, che indirettamente, attraverso più complessi cicli di contaminazione ambientale. La relazione tra impiego di antibiotici e sviluppo di AMR nel settore zootecnico, così come il rischio di trasmissione di batteri resistenti all'uomo, sono dimostrati. Meno conosciuti e documentati sono, invece, i meccanismi di trasmissione, in particolare attraverso il consumo di alimenti di origine animale, e l'entità del rischio, che necessitano, quindi, di ulteriori approfondimenti .

Oltre alle ripercussioni descritte sulla salute umana, un utilizzo non corretto degli agenti antimicrobici in medicina veterinaria può comportare anche un rischio per la salute animale, un aumento del potenziale rischio sanitario per gli allevatori ed essere responsabile di riduzioni delle produzioni e dell'efficienza degli allevamenti.

Il legame esistente tra il settore veterinario e umano viene analizzato a livello europeo congiuntamente dalla *European Food Safety Authority* (EFSA) e dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC). Nel 2015, inoltre, è stato elaborato il primo report congiunto da EFSA/ECDC/EMA “*First joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals*”<sup>6</sup> che, attraverso un'analisi integrata, ha esplorato l'associazione tra il consumo di antibiotici nell'uomo e negli animali da allevamento a scopo alimentare, e la corrispondente resistenza nei batteri.

Il suddetto Report e i Report Annuali relativi al Monitoraggio dell'Antibioticoresistenza nei batteri zoonotici negli umani e negli animali (*The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food, EUSR AMR*) del 2014 e nel 2015 mostrano una persistenza di percentuali elevate di resistenza ai più comuni antibiotici nei batteri zoonotici, sia nell'uomo che negli animali.

## **Piani di contrasto dell'AMR**

### **Le iniziative internazionali per contrastare la AMR**

Numerose agenzie internazionali hanno analizzato il fenomeno e raccomandato piani per contrastarlo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha proposto iniziative per affrontare il problema dell'AMR a livello globale da molti anni. La prima Risoluzione dell'Assemblea Mondiale della Sanità (World Health Assembly-WHA) sulla resistenza agli antimicrobici risale al 1998. Già con questo documento l'OMS ha riconosciuto che la resistenza antimicrobica rappresenta una grave minaccia per la salute pubblica a livello globale e ha incoraggiato tutti i Paesi a programmare campagne informativo/educative per i professionisti del settore e ad implementare azioni *ad hoc* per monitorare e contrastare l'andamento dell'AMR.

Il *Codex Alimentarius*, strumento di applicazione del programma alimentare misto FAO/OMS, ha adottato nell'ultimo decennio 2 documenti in materia di contrasto all'antimicrobico-resistenza relativamente agli alimenti. Inoltre, nel 2016 il *Codex Alimentarius* ha dato avvio alla costituzione di una Task force internazionale, comprendente esperti di vari settori, con il compito di affrontare globalmente il problema dell'AMR negli alimenti. Più recentemente, l'OMS ha riconosciuto che la resistenza antimicrobica è un problema complesso che può essere affrontato solo con interventi coordinati e globali. Pertanto sta attivamente collaborando con la FAO e l'OIE per promuovere un approccio “*One Health*”, cioè un approccio integrato, che comprenda la medicina umana e la medicina veterinaria, promuovendo un uso migliore degli antibiotici in entrambi i settori.

In occasione della WHA del 2015, un Piano d'Azione Globale per contrastare la

resistenza antimicrobica è stato approvato dai Paesi membri che si sono anche impegnati ad elaborare piani nazionali entro il 2017. La finalità del Piano di azione globale dell'OMS è quella di assicurare la possibilità di curare e prevenire le malattie infettive con farmaci efficaci e sicuri, utilizzati in modo appropriato, responsabile e accessibile a tutti coloro che ne hanno bisogno. Inoltre, l'OMS sostiene la necessità di aumentare gli investimenti per la ricerca di nuovi farmaci, vaccini e mezzi diagnostici.

L'Unione Europea (UE) è attiva da circa 15 anni sul tema dell'AMR.

Nel 2001: “Raccomandazione del Consiglio Europeo sull'uso prudente degli agenti antimicrobici nella medicina umana”, in cui si chiede agli SM di porre in atto iniziative per la sorveglianza e il monitoraggio dell'AMR, tra le quali la creazione di un gruppo di lavoro multi-settoriale.

Nel 2011: la Commissione Europea ha emanato un Piano d'azione quinquennale (2011- 2016) contro la crescente minaccia dell'antibiotico-resistenza.

Il 30 giugno 2017 la Commissione Europea ha adottato lo “*European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)*” in cui l'approccio “*One Health*” guida le azioni in maniera molto peculiare e indirizza verso attività con un chiaro valore aggiunto europeo e, ove possibile, su risultati concreti e misurabili.

## **Iniziative nazionali**

Nel 2017 il Ministero della Salute ha pubblicato il **Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020**, fissando il percorso che le istituzioni nazionali, regionali e locali devono compiere per un miglior controllo della resistenza agli antibiotici nei prossimi anni. In esso viene ribadita l'importanza della sorveglianza che ha il compito di fornire dati validi e rappresentativi per il monitoraggio delle resistenze nel tempo.



Il documento si propone di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'AMR a livello nazionale, regionale e locale. Facendo seguito alle esperienze internazionali e ai documenti di indirizzo esistenti, a livello sia di UE che di Agenzie specializzate, come l'OMS, ci si è basati sull'approccio multisettoriale “*One Health*”. Questa visione prevede l'integrazione di tutti i settori interessati: umano, veterinario, di sicurezza degli alimenti, agricolo e ambientale.

Il presente piano, pertanto:

1) individua i principali esiti di salute che si vogliono raggiungere attraverso la sua realizzazione

2) indica le azioni principali da realizzare a livello nazionale e regionale/locale per promuovere un efficace contrasto del fenomeno dell'AMR nei seguenti ambiti:

o sorveglianza, prevenzione e controllo delle infezioni da microrganismi resistenti e dell'AMR;

o uso appropriato e sorveglianza del consumo degli antimicrobici;

o potenziamento dei servizi diagnostici di microbiologia;

o formazione degli operatori sanitari;

o informazione/educazione della popolazione;

o ricerca e sviluppo

3) definisce per ciascuna delle azioni individuate gli obiettivi a medio (2017-2018) e a lungo termine (2017-2020) e gli indicatori per le azioni considerate prioritarie;

4) rimanda a successivi piani operativi e documenti tecnici, locali, regionali e nazionali, che individuino in dettaglio le specifiche attività e responsabilità operative.

Il piano è stato sviluppato da un gruppo di lavoro multidisciplinare con competenze in ciascuna delle aree menzionate, utilizzando le migliori esperienze e le evidenze disponibili, oltre ai documenti e alle linee guida delle istituzioni internazionali.

Nel settore “Sorveglianza dell'AMR in ambito umano” il PNCAR individua come

obiettivo generale “il rafforzamento della sorveglianza dell’AMR come attività stabile e rappresentativa della realtà del nostro paese” e indica le azioni da intraprendere a livello nazionale e regionale nonché gli indicatori per seguirne il processo. Obiettivo a breve termine (2017-2018) del PNCAR è quello di “migliorare la performance della sorveglianza nazionale (AR-ISS) e la sua copertura territoriale, promuovendo l’attivazione di sorveglianze regionali e garantendo la partecipazione alla sorveglianza nazionale di tutte le regioni in formato integrato o, almeno, interoperabile”.

La sorveglianza nazionale AR-ISS (Antibiotico-Resistenza–Istituto Superiore di Sanità) è attiva dal 2001 con il coordinamento dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e si serve di una rete di laboratori ospedalieri di microbiologia che, su base annuale, inviano i dati di sensibilità agli antibiotici (ottenuti nella routine di laboratorio) per alcuni patogeni rilevanti dal punto di vista epidemiologico e clinico. La partecipazione alla sorveglianza è su base volontaria.

L’obiettivo generale di questa sorveglianza è descrivere le caratteristiche epidemiologiche dell’antibiotico-resistenza in un gruppo selezionato di specie batteriche isolate da infezioni di rilevanza clinica (batteriemie e meningiti) che rappresentano sia infezioni associate all’assistenza sanitaria che infezioni acquisite in ambito comunitario. Tali dati sono essenziali per sostenere le azioni di contrasto dell’antibiotico-resistenza e monitorare nel tempo il loro impatto.

I dati della sorveglianza AR-ISS confluiscono, come dati rappresentativi dell’Italia, nella sorveglianza europea EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), coordinata dall’ECDC, un network di reti nazionali che raccoglie i dati dei paesi UE, li analizza e li dissemina, evidenziando trend temporali e geografici. Poiché nel corso del 2018 l’Italia si è candidata alla partecipazione al sistema di sorveglianza dell’antibiotico-resistenza GLASS organizzato dalla

Organizzazione Mondiale della Sanità, già dal 2019 i dati della rete AR-ISS potrebbero confluire anche in quest'altra rete internazionale.

L'aggiornamento del protocollo AR-ISS rappresenta il primo passo per migliorare la performance della sorveglianza nazionale. Il **protocollo AR-ISS 2019** è stato predisposto nell'ambito del Gruppo Tecnico di Coordinamento (GTC) della strategia nazionale di contrasto dell'AMR e del PNCAR e si focalizza sugli obiettivi, i metodi e le modalità di rilevazione dei dati del sistema di sorveglianza AR-ISS, aggiornati sulla base delle attuali condizioni ed esigenze del PNCAR.

È previsto che tale protocollo venga aggiornato periodicamente (annualmente).

Il protocollo include anche un **documento che esplicita il set di requisiti minimi che i laboratori partecipanti alla sorveglianza devono possedere**, allo scopo di definire gli standard minimi di qualità per i laboratori diagnostici che forniscono dati alla sorveglianza AR-ISS.

Tra le azioni previste dal PNCAR si inserisce il :

**RAPPORTO NAZIONALE 2017**  
**USO DEGLI ANTIBIOTICI IN ITALIA**  
**(AIFA)**

Il Rapporto, dedicato agli antibiotici ad uso umano, rappresenta uno strumento per monitorare l'andamento dei consumi e della spesa in Italia e verificare i progressi ottenuti in ambito nazionale e regionale nel raggiungimento degli obiettivi del PNCAR. Al contempo, consente di individuare aree di potenziale inappropriata e promuovere un confronto tra regioni finalizzato a migliorare le prescrizioni e l'uso di questa categoria di farmaci.

Le analisi presentate, relative al 2017, riguardano l'uso degli antibiotici in regime di assistenza convenzionata – con *focus* sui consumi nelle popolazioni pediatrica e sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici – e l'acquisto da parte delle strutture sanitarie pubbliche.

Il Rapporto rappresenta quindi uno strumento per monitorare l'andamento dei consumi e della spesa in Italia e verificare i progressi ottenuti in ambito nazionale e regionale nel raggiungimento degli obiettivi del PNCAR. Al contempo, consente di individuare aree di potenziale inappropriata e promuovere un confronto tra regioni finalizzato a migliorare le prescrizioni e l'uso di questa categoria di farmaci.

Da una Sintesi di tale rapporto, emergono i seguenti:

#### **MESSAGGI CHIAVE**

Il consumo di antibiotici in Italia, nonostante il trend in riduzione, è ancora superiore alla media europea.

- Si conferma una grande variabilità nei consumi e nella spesa tra le regioni. Le differenze d'uso non riguardano solo il numero delle prescrizioni ma anche la tipologia degli antibiotici prescritti (tipo di molecole; spettro ampio vs ristretto).

- Per i consumi in ambito territoriale (assistenza convenzionata), si osserva una notevole varietà regionale – *range* da 10,5 a 28,1 DDD/1000 ab *die* (media nazionale 19,7 DDD) con valori più elevati al Sud e nelle Isole e inferiori al Nord.

Nel 2017 il consumo globale di antibiotici in Italia, comprensivo degli acquisti privati, è risultato pari a 25,5 dosi giornaliere per mille abitanti (DDD/1000 abitanti die). Questo dato comprende sia gli antibiotici erogati in regime di assistenza convenzionata (dalle farmacie pubbliche e private) sia quelli acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche. Anche la spesa pro capite nazionale (14,33 euro) si è ridotta rispetto all'anno precedente dell'1,7%. Il 90% del consumo di antibiotici a carico del SSN (19,7 DDD/1000 ab die) è in regime di assistenza convenzionata, confermando

che gran parte dell'utilizzo degli antibiotici avviene a seguito della prescrizione del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta. Pertanto la medicina generale rappresenta il punto focale per il monitoraggio del consumo di questa categoria di farmaci e per l'implementazione di iniziative di informazione e formazione per migliorare l'appropriatezza prescrittiva.

- Una parte rilevante di prescrizioni potrebbe essere evitata. Ciò è suffragato dall'ampia oscillazione stagionale dei consumi di antibiotici, fortemente influenzata dall'andamento delle infezioni virali nei mesi freddi e dai più accentuati picchi di sindromi influenzali registrati in alcuni anni. Si osservano consumi molto elevati anche nelle sottopopolazioni, in cui il loro uso è spesso inappropriato (donne con età compresa tra 20 e 59 anni, trattate per infezioni non complicate delle basse vie urinarie) o laddove vi è un particolare profilo di rischio associato (anziani con età  $\geq 75$  anni ad aumentato rischio di danni tendinei). L'utilizzo, pur molto frequente in tutte le regioni (Lombardia e Veneto per il Nord; Lazio e Toscana per il Centro; Campania e Puglia per il Sud), rivela un gradiente incrementale Nord-Sud, in linea con quanto osservato in generale per i consumi di antibiotici in ambito territoriale.

- I fluorochinoloni rappresentano una classe di antibiotici di particolare rilevanza, sia per la capacità di indurre resistenza che per il rischio di effetti indesiderati. Si osservano consumi molto elevati anche nelle sottopopolazioni, in cui il loro uso è spesso inappropriato (donne con età compresa tra 20 e 59 anni, trattate per infezioni non complicate delle basse vie urinarie) o laddove vi è un particolare profilo di rischio associato (anziani con età  $\geq 75$  anni ad aumentato rischio di danni tendinei). Anche l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha chiaramente raccomandato di usare i fluorochinoloni con particolare cautela in questi pazienti, che sono uno dei gruppi a maggior rischio di effetti indesiderati. L'utilizzo, pur molto frequente in tutte

le regioni (Lombardia e Veneto per il Nord; Lazio e Toscana per il Centro; Campania e Puglia per il Sud), rivela un gradiente incrementale Nord-Sud, in linea con quanto osservato in generale per i consumi di antibiotici in ambito territoriale. Questi dati mostrano quindi che, nonostante le raccomandazioni dell'EMA, in alcune aree del Paese, un anziano su tre riceve almeno una prescrizione di fluorochinoloni all'anno.

- L'associazione amoxicillina/acido clavulanico è l'antibiotico più utilizzato sia in ambito territoriale che ospedaliero. I dati contenuti nel Rapporto suggeriscono un probabile sovra-utilizzo di questa associazione, laddove potrebbe essere indicata la sola amoxicillina, che ha uno spettro d'azione più selettivo e ha quindi un minor impatto sulle resistenze. Ciò è particolarmente evidente nella popolazione pediatrica. Tale fenomeno è in contrasto con l'indicazione contenuta in molte linee guida, secondo le quali l'amoxicillina è considerata la terapia di prima scelta per il trattamento in ambito territoriale delle infezioni batteriche più frequenti in pediatria, quali la faringotonsillite streptococcica e l'otite media acuta.

- Nella popolazione pediatrica (0-13 anni) si osserva un picco di prevalenza d'uso del 50%, nel primo anno di vita del bambino, senza differenze tra maschi e femmine. Questo valore si mantiene pressoché costante fino ai sei anni di età, sottolineando la necessità di porre una particolare attenzione all'uso degli antibiotici in questa fascia di popolazione.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA  
CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

**Aprile 2019**

**Antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio**

**Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

i titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio degli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici, in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desiderano informarla di quanto segue:

***Riassunto***

- Sono state segnalate con gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici reazioni avverse invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso.
- Di conseguenza, sono stati rivalutati i benefici ed i rischi di tutti gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonici e le loro indicazioni nei paesi dell'UE.
- I medicinali contenenti cinoxacina, flumechina, acido nalidixico e acido pipemidico verranno ritirati dal commercio.
- **Non** prescriva questi medicinali:
  - o per il trattamento di infezioni non gravi o autolimitanti (quali faringite, tonsillite e bronchite acuta);

- o per la prevenzione della diarrea del viaggiatore o delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie inferiori;
- o per infezioni non batteriche, per esempio la prostatite non batterica (cronica);
- o per le infezioni da lievi a moderate (incluse la cistite non complicata, l'esacerbazione acuta della bronchite cronica e della broncopneumopatia cronica ostruttiva – BPCO, la rinosinusite batterica acuta e l'otite media acuta), a meno che altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati ;
- o ai pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni avverse gravi ad un antibiotico chinolonico o fluorochinolonico.

- Prescriva questi medicinali con **particolare prudenza** agli anziani, ai pazienti con compromissione renale, ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo solido ed a quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi, poiché il rischio di tendinite e rottura di tendine indotte dai fluorochinoloni può essere maggiore in questi pazienti. Dev'essere evitato l'uso concomitante di corticosteroidi con fluorochinoloni.
- Informi i pazienti d'**interrompere il trattamento** ai primi segni di reazione avversa grave quale tendinite e rottura del tendine, dolore muscolare, debolezza muscolare, dolore articolare, gonfiore articolare, neuropatia periferica ed effetti a carico del sistema nervoso centrale, e di consultare il proprio medico per ulteriori consigli.

#### ***Dati disponibili sulla sicurezza***

L'EMA ha riesaminato gli antibiotici chinolonici e fluorochinolonic per uso sistemico ed inalatorio per valutare il rischio di reazioni avverse gravi e



persistenti (che durano mesi o anni), invalidanti e potenzialmente permanenti, principalmente a carico del sistema muscolo scheletrico e del sistema nervoso.

Le reazioni avverse gravi a carico del sistema muscolo scheletrico includono tendinite, rottura del tendine, mialgia, debolezza muscolare, artralgia, gonfiore articolare e disturbi della deambulazione.

Gli effetti gravi a carico del sistema nervoso periferico e centrale includono neuropatia periferica, insonnia, depressione, affaticamento e disturbi della memoria, oltre che compromissione della vista, dell'udito, dell'olfatto e del gusto.

Sono stati segnalati soltanto pochi casi di queste reazioni avverse invalidanti e potenzialmente permanenti, ma è verosimile una sotto-segnalazione. A causa della gravità di tali reazioni in soggetti fino ad allora sani, la decisione di prescrivere chinoloni e fluorochinoloni dev'essere presa dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi in ogni singolo caso.

Le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti fluorochinoloni verranno aggiornate con queste nuove informazioni.

Le informazioni sui prodotti contenenti fluorochinoloni sono state recentemente aggiornate anche con l'aggiunta del rischio di aneurisma aortico e di dissezione aortica. Vedere le informazioni a riguardo su <http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni-23/10/2018>.

### ***Altre informazioni***

Per ulteriori dettagli si rimanda alla rassegna EMA su [<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>] e alle informazioni sul

prodotto che verranno aggiornate sulla Banca Dati Farmaci dell' AIFA [<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>].

### ***Invito alla segnalazione***

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## Bibliografia

- Abdul-Aziz MH., Lipman J., Mouton J., Hope W, Roberts J. Applying Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Principles in Critically Ill Patients: Optimizing Efficacy and Reducing Resistance Development. 2015. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 36:136-53.
- Avery LM, Nicolau DP. Investigational drugs for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:325-338.
- Bassetti M, Repetto E, Righi E, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemo*. 2008;61:417-420.
- Connolly LE, Jubb AM, O’Keeffe BO, et al. Plazomicin is associated with improved survival and safety compared to colistin in serious carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections: results of the CARE Study. Poster presented at: ASM Microbe; June 1-5, 2017; New Orleans, LA. Poster 571.
- Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2322-2328.
- De Kraker M.E.A., et al. Clinical Impact of Antimicrobial Resistance in European Hospitals: Excess Mortality and Length of Hospital Stay Related to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob. Ag. Chemother*. 2011; 55:1598–1605.
- Durante AJ, et al. Expanded susceptibility and resistance mechanism testing among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Connecticut, 2017. Presented at: 36th Annual Conference of the Connecticut Infectious Disease Society (CIDS); May 17, 2018; Orange, CT.
- Fraimow H, Nahra R. Resistant gram-negative infections. *Crit Care Clin*. 2013;29:895-921.
- Martens E, Demain AL. The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70:520-526.

- Monogue ML, Abbo LL, Rosa, R, et al. In vitro discordance with in vivo activity: humanized exposures of ceftazidime-avibactam, aztreonam, and tigecycline alone and in combination against New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a murine lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00486-17.
- O’Neil J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *GImPIOS* — Vol. 5, n. 1, gennaio-marzo 2015
- Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:1099-1106.
- Perez F, Bonomo R. Evidence to improve the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:358-360.
- President Obama: The Antibiotic Resistance National Action Plan - Medscape - Mar 27, 2015.
- Rosa R, Rudin SD, Rojas LJ, et al. Application of “precision medicine” through the molecular characterization of extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a multivisceral transplant patient. *Clin Infect Dis.* 2017;65:701-702.
- Rosa R, Rudin SD, Rojas LJ, et al. Application of “precision medicine” through the molecular characterization of extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a multivisceral transplant patient. *Clin Infect Dis.* 2017;65:701-702.
- Sito internet [www.eucast.org](http://www.eucast.org) - ultimo accesso: 20/05/2019
- Sito internet [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it) - ultimo accesso: 20/05/2019
- Tamma PD, Goodmen KE, Harris AD, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2017;64:257-264.