

Regione Lazio

DIREZIONE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA

Atti dirigenziali di Gestione

Determinazione 27 giugno 2023, n. G08922

Recepimento Intesa Stato-Regioni sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico - Resistenza (PNCAR) 2022-2025" (Rep. Atti n. n. 233/CSR del 30 novembre 2022).

Oggetto: Recepimento Intesa Stato-Regioni sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico - Resistenza (PNCAR) 2022-2025" (Rep. Atti n. n. 233/CSR del 30 novembre 2022).

IL DIRETTORE AD INTERIM DELLA DIREZIONE REGIONALE
SALUTE ED INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA

SU PROPOSTA del Dirigente dell'Area Promozione della Salute e Prevenzione;

VISTO lo Statuto della Regione Lazio approvato con legge statutaria 11 novembre 2004, n. 1 e, in particolare, l'art. 53 che prevede l'attribuzione della gestione tecnica finanziaria amministrativa e la relativa responsabilità dell'azione amministrativa ai dirigenti;

VISTA la legge regionale 18 febbraio 2002, n. 6, e successive modificazioni ed integrazioni, recante la "Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza e al personale regionale", ed in particolare l'art. 18, comma 1, che prevede, tra le competenze del Direttore regionale, l'adozione degli atti che impegnano l'amministrazione verso l'esterno;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n. 1, e successive modificazioni ed integrazioni, concernente l'organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale e, in particolare, l'art. 160, comma 1, lettera b);

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale n. 203 del 24/04/2018 avente ad oggetto "Modifiche al Regolamento regionale 6 settembre 2002, n.1 "Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta regionale e successive modificazioni e integrazioni e, in particolare, l'art. 4 che prevede l'istituzione della Direzione Regionale "Salute e integrazione sociosanitaria";

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del Lazio n. 159 del 05/05/2023 con la quale è stato conferito l'incarico ad interim di Direttore della Direzione Regionale "Salute e Integrazione Sociosanitaria" al Dott. Paolo Iannini;

VISTO l'atto di organizzazione n. G15498 del 14 dicembre 2021 con il quale è stato conferito l'incarico di Dirigente dell'Area Promozione della Salute e Prevenzione alla Dott.ssa Alessandra Barca;

VISTA la Legge 23 dicembre 1978 n. 833 "Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale";

VISTO il decreto legislativo 502/92 e successive modifiche ed integrazioni;

VISTO il Decreto del Commissario ad Acta n. U00423 del 16 ottobre 2019: Recepimento Intesa Stato-Regioni sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020" (Rep. Atti n. 188/CSR del 02.11.2017) e istituzione del Gruppo Tecnico di Coordinamento e Monitoraggio del Piano a livello regionale;

VISTA l'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 di Bolzano sulla proroga di un anno del documento

recante “Piano Nazionale di Contrasto dell’Antimicrobico - Resistenza (PNCAR) 2017-2020” fino al 31 dicembre 2021, (Rep. Atti n.32/CSR del 25 marzo 2021);

VISTA l’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 concernente il Piano nazionale della prevenzione (PNP) 2020 – 2025. (Rep. Atti n. 127/CSR del 6 agosto 2020);

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale del 21 dicembre 2021, n. 970 “Approvazione del Piano Regionale della Prevenzione (PRP) 2021-2025”;

VISTA la Determinazione n. G02044 del 26 febbraio 2021: Adozione del “Piano di Intervento Regionale sull’Igiene delle mani”;

VISTA la Determinazione n. G00643 del 25 gennaio 2022: Adozione del “Documento di indirizzo per l’elaborazione del Piano Annuale per la Gestione del Rischio Sanitario (PARS)”;

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 84 del 1 marzo 2022, Approvazione del Piano strategico-operativo regionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale – PanFlu 2021-2023;

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 332 del 24 maggio 2022 “Piano Nazionale Ripresa e Resilienza (PNRR) – Missione 6: Salute –Componente M6C1 e M6C2– Approvazione Piano Operativo Regionale e Schema di Contratto Istituzionale di Sviluppo (CIS);

VISTA l’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 di Bolzano sulla proroga di un anno del documento recante “Piano Nazionale di Contrasto dell’Antimicrobico- Resistenza (PNCAR) 2017-2020” fino al 31 dicembre 2021, (Rep. Atti n.32/CSR del 25 marzo 2021);

VISTA l’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” (Repertorio Atti n. 233/CSR del 30 novembre 2022);

CONSIDERATO che la rilevanza dell’antimicrobico-resistenza (AMR) continua ad essere riconosciuta come uno dei principali problemi di Sanità Pubblica a livello globale, aggravata in alcune circostanze dalla pandemia COVID-19, con un forte impatto sia sanitario che economico ed ha raggiunto negli ultimi anni proporzioni tali da indurre istituzioni internazionali quali l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l’Assemblea Generale delle Nazioni Unite, la Commissione Europea e il Centro Europeo per il Controllo delle Malattie Infettive (European Center for Disease Control - ECDC) a lanciare l’allarme a livello internazionale e a promuovere iniziative finalizzate al suo controllo;

PRESO ATTO delle molteplici azioni di sensibilizzazione intraprese a livello mondiale, nazionale e regionale per affrontare la problematica della resistenza agli antibiotici;

TENUTO CONTO che gli obiettivi strategici del Piano Nazionale vedono l’espreso impegno delle Regioni sui seguenti punti:

1. Rafforzare l’approccio One Health, anche attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell’AMR e dell’uso di antibiotici e prevenire la diffusione della resistenza agli antibiotici nell’ambiente;

2. Rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) in ambito ospedaliero e territoriale;
3. Promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da batteri resistenti in ambito umano e animale;
4. Promuovere l'innovazione e la ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni resistenti agli antibiotici;
5. Rafforzare la cooperazione nazionale e la partecipazione dell'Italia alle iniziative internazionali nel contrasto all'AMR;
6. Migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali sul contrasto all'AMR;

CONSIDERATO che la Regione Lazio è impegnata nel perseguire i citati obiettivi del PNCAR ai vari livelli istituzionali e di programmazione, in particolare intervenendo sui tre pilastri verticali del Piano dedicati ai principali interventi di prevenzione e controllo dell'antimicrobico-resistenza tra cui la Sorveglianza e monitoraggio integrato dell'AMR, dell'utilizzo di antibiotici e delle infezioni correlate all'assistenza (ICA);

VISTA la circolare del Ministero della Salute n.0003978 del 02/02/2023 "Pubblicazione del Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025" sul portale web del Ministero della Salute" in cui si comunica che il documento Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025 è stato diffuso tramite il portale web del Ministero in data 2 febbraio c.a. nella sezione dedicata all'antibiotico-resistenza (ABR);

RITENUTO pertanto di recepire l'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". Repertorio atti n. 233/CSR del 30 novembre 2022;

RITENUTO di demandare alla Direzione Regionale "Salute e Integrazione Sociosanitaria" l'adozione di successivi provvedimenti per l'implementazione delle attività regionali, quali piani operativi e documenti tecnici che individuino in dettaglio le specifiche attività;

DETERMINA

Per le motivazioni espresse in premessa che si intendono integralmente richiamate:

- Di recepire l'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" (Repertorio atti n. 233/CSR del 30 novembre 2022) allegato al presente atto di cui forma parte integrante;
- Di demandare alla Direzione Regionale "Salute e Integrazione Sociosanitaria" l'adozione di successivi provvedimenti per l'implementazione delle attività regionali, quali piani operativi e documenti tecnici che individuino in dettaglio le specifiche attività.

Avverso il presente decreto è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo del Lazio nel termine di sessanta giorni, ovvero, ricorso Straordinario al Capo dello Stato entro il termine di centoventi giorni, decorrenti dalla data di notifica o pubblicazione sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio

IL DIRETTORE REGIONALE AD INTERIM
Paolo Iannini



Ministero della Salute



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



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

Sommario

Acronimi	pag. 3
Glossario	pag. 6
Riassunto	pag. 8
Executive summary	pag. 10
Introduzione	pag. 12
Strategia nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza 2022-2025	pag. 14
Obiettivi strategici	pag. 14
Struttura	pag. 15
Soggetti	pag. 20
Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza 2022-2025	pag. 22
Governare della strategia nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza	pag. 22
Sorveglianza e monitoraggio	pag. 25
La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in ambito umano e veterinario	pag. 25
La sorveglianza del consumo degli antibiotici	pag. 36
La sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza	pag. 43
Il monitoraggio ambientale degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza	pag. 49
Prevenzione e controllo delle infezioni	pag. 53
Prevenzione e controllo delle infezioni e delle infezioni correlate all'assistenza in ambito umano	pag. 53
Prevenzione delle zoonosi	pag. 59
Uso prudente degli antibiotici	pag. 63
Uso prudente degli antibiotici in ambito umano	pag. 63
Uso prudente degli antibiotici in ambito veterinario	pag. 67
Corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati	pag. 71
Formazione	pag. 76
Informazione, Comunicazione e Trasparenza	pag. 79
Ricerca e innovazione	pag. 85
Aspetti etici dell'antibiotico-resistenza	pag. 91
Cooperazione nazionale e internazionale	pag. 94
Appendice	pag. 98
Funghi, virus e parassiti	pag. 98
Gruppo di lavoro per il coordinamento della strategia nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza (GTC-AMR)	pag. 108
Ringraziamenti	pag. 111

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

Acronimi

AB	Antibiotici
ABR	Antibiotico-resistenza
ADE	Attività didattiche elettive
AGENAS	Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali
AIFA	Agenzia italiana del farmaco
AMR	Antimicrobico-resistenza
AR-ISS	Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza
ARPA	Agenzia regionale per la protezione ambientale
ASL	Azienda sanitaria locale
BSI	Batteriemia (<i>Blood stream infection</i>)
CCM	Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie
CE	Commissione Europea
CIA	Antimicrobici di importanza critica secondo la lista WHO (<i>Critically Important Antimicrobials</i>)
CIO	Comitato infezioni ospedaliere
CNB	Comitato Nazionale per la Bioetica
CNR	Consiglio nazionale delle ricerche
CRE	Enterobatteri resistenti ai carbapenemi
CRN-AR	Centro di Referenza Nazionale per l'antibiotico-resistenza, IZS-LT
DDD	Dose definita giornaliera (<i>Defined Daily Dose</i>)
DDDAit	Dose definita giornaliera (<i>Defined Daily Dose</i>) animale per l'Italia
DGCOREI	Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali
DGPREV	Direzione generale della prevenzione sanitaria
DGSAF	Direzione generale della sanità animale e dei farmaci veterinari
DGSISS	Direzione generale della digitalizzazione, del sistema informativo sanitario e della statistica
DNA	Acido desossiribonucleico
DNDi	Farmaci per le malattie neglette
EARS-net	Rete europea di sorveglianza della resistenza antimicrobica (<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>)
ECDC	Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (<i>European Centre for Disease prevention and Control</i>)
EFSA	Autorità europea per la sicurezza alimentare (<i>European Food Safety Authority</i>)
EMA	Agenzia europea per i medicinali (<i>European Medicines Agency</i>)
ESAC	Sorveglianza europea del consumo di antibiotici (<i>European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network</i>)

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

ESAC-net	Rete europea di sorveglianza del consumo di antimicrobici
ESBL	Beta-lattamasi a spettro esteso
ESVAC	Sorveglianza europea del consumo di antimicrobici veterinari (<i>European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption</i>)
FAD	Formazione a distanza
FAO	Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>)
FNOMCeO	Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
FNOPI	Federazione Nazionale Ordini delle Professioni Infermieristiche
FNOVI	Federazione Nazionale Ordini Veterinari Italiani
FOFI	Federazione Ordini Farmacisti Italiani
FPPL	Agenti patogeni fungini prioritari
FSE	Fascicolo sanitario elettronico
FWD-NET	Rete europea delle malattie e delle zoonosi trasmesse da alimenti e acqua (<i>Food- and Waterborne Diseases and Zoonoses Network</i>)
GAP	Piano d'azione globale (<i>Global Action Plan</i>)
GLASS	Sistema di sorveglianza globale della resistenza antimicrobica
GTC AMR	Gruppo di lavoro per il coordinamento della Strategia nazionale di contrasto all'ABR
HPCIA	Antimicrobici di importanza critica ad alta priorità (<i>Highest Priority Critically Important Antimicrobials</i>)
ICA	Infezioni correlate all'assistenza
IIZZSS	Network degli IZS che operano sul territorio Nazionale
IPC	Prevenzione e controllo delle infezioni (<i>Infection Prevention and Control</i>)
ISPRA	Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale
ISS	Istituto Superiore di Sanità
IZS	Istituti Zooprofilattici Sperimentali
IZS-LT	Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana "M. Aleandri"
JPIAMR	Iniziativa di programmazione congiunta sulla resistenza antimicrobica (<i>Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance</i>)
MASAF	Ministero dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste
MASE	Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica
MDR	Resistenza multifarmaco (<i>Multidrug resistance</i>)
MdS	Ministero della Salute
MEF	Ministero dell'Economia e delle Finanze
MIM	Ministero dell'Istruzione e del Merito
MMG	Medico di medicina generale
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente alla meticillina

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

MUR	Ministero dell'Università e della Ricerca
NITAG	Gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni (<i>National Immunization Technical Advisory Group</i>)
NRL-AR	Laboratorio Nazionale di Riferimento per la resistenza antimicrobica, IZS-LT
OIE	Organizzazione Mondiale della Salute Animale (<i>World Organisation for Animal Health</i>)
OMS (WHO)	Organizzazione Mondiale della Sanità (<i>World Health Organization</i>)
OsMED	Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali
PA/PPAA	Provincia autonoma/Province autonome
PCU	Unità di correzione per la popolazione
PLS	Pediatra di libera scelta
PNCAR	Piano Nazionale di contrasto all'Antibiotico-resistenza
PNP	Piano nazionale della prevenzione
PNPV	Piano nazionale di prevenzione vaccinale
PNR	Piano nazionale per la ricerca dei residui
PNRR	Piano nazionale di ripresa e resilienza
PREMAL	Sistema di segnalazione delle malattie infettive
SDO	Scheda di dimissione ospedaliera
SEE	Spazio economico europeo
SNPA	Sistema nazionale per la protezione dell'ambiente
SPiNCAR	Supporto al Piano nazionale per il contrasto dell'antimicrobico resistenza
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TB	Tubercolosi
TESSy	Il sistema di sorveglianza europeo (<i>The European Surveillance System</i>)
UE (EU)	Unione europea (<i>European Union</i>)
VRE	Enterococchi Resistenti alla Vancomicina
WBE	Epidemiologia delle acque reflue (<i>Wastewater based epidemiology</i>)

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

Glossario

Antibiotico-resistenza: la resistenza agli antibiotici, o antibiotico-resistenza, è un fenomeno naturale biologico di adattamento di alcuni microrganismi, che acquisiscono la capacità di sopravvivere o di crescere in presenza di una concentrazione di un agente antibatterico, che è generalmente sufficiente ad inibire o uccidere microrganismi della stessa specie.

Antimicrobico-resistenza: è un fenomeno naturale biologico di adattamento di alcuni microrganismi, che acquisiscono la capacità di sopravvivere o di crescere in presenza di una concentrazione di un agente antimicrobico (es. antivirale, antifungino, antibatterico) che è generalmente sufficiente ad inibire o uccidere microrganismi della stessa specie. Questo concetto include anche l'antibiotico-resistenza che è invece limitata agli agenti antibatterici.

Antimicrobial Stewardship: la *antimicrobial stewardship* (*stewardship* antibiotica) si riferisce agli interventi che mirano a promuovere e guidare l'uso ottimale degli antibiotici, inclusi la scelta del farmaco, il suo dosaggio, la sua via di somministrazione e la durata della somministrazione.

DDD: è la dose definita giornaliera (in inglese *defined daily dose*, DDD). È definita come la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso.

DDDAit: è la dose definita giornaliera animale per l'Italia (*Defined Daily Dose Animal for Italy*). Esprime la dose in milligrammi di principio attivo utilizzata per tenere sotto trattamento un chilogrammo di peso vivo nell'arco di ventiquattro ore. Questa dose non rappresenta quella realmente somministrata in campo bensì la posologia corretta, definita dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

DDDvet: *Defined Daily Doses* è definita come il numero di dosi giornaliere definite utilizzate per kg di animale in una data specie animale all'interno di un Paese in un anno.

Diagnostic stewardship: si riferisce agli interventi che mirano a promuovere e guidare l'uso appropriato dei test di laboratorio finalizzato a una migliore gestione del paziente, compreso il trattamento, al fine di ottimizzare i risultati clinici e limitare la diffusione della resistenza antimicrobica, nel rispetto di un uso efficiente delle risorse disponibili.

Empowerment: il processo di crescita della consapevolezza di sé e del controllo sulle proprie scelte, decisioni e azioni in un determinato ambito

Infezioni correlate all'assistenza: infezioni dovute a batteri, funghi, virus o altri agenti patogeni meno comuni, contratte durante l'assistenza sanitaria, che possono verificarsi in qualsiasi contesto assistenziale (ospedali, ambulatori di chirurgia, centri di dialisi, lungodegenze, assistenza domiciliare, strutture residenziali territoriali)

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

e che al momento dell'ingresso nella struttura o prima dell'erogazione dell'assistenza non erano manifeste clinicamente, né presumibilmente in incubazione.

One Health: è un approccio per disegnare e implementare programmi, politiche, normative e ricerca che prevede che diversi settori comunichino e lavorino insieme per migliorare gli esiti di salute pubblica. È particolarmente importante nel contrasto all'antibiotico-resistenza, ma anche per altre aree quali controllo delle zoonosi e sicurezza alimentare.

Stakeholders: (portatori di interesse) chiunque abbia legittime attese e interesse nei confronti di una particolare tematica.

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

Riassunto

La resistenza agli antimicrobici (AMR), di cui l'Antibiotico-Resistenza (ABR) rappresenta certamente il fattore di maggiore rilevanza, è un fenomeno che avviene naturalmente nei microrganismi come forma di adattamento all'ambiente ed è dovuto alla capacità di questi ultimi di mutare e acquisire la capacità di resistere a molecole potenzialmente in grado di ucciderli o arrestarne la crescita. A causa dell'enorme pressione selettiva esercitata da un uso eccessivo e spesso improprio degli antibiotici in ambito umano, veterinario e zootecnico, nel tempo questo fenomeno ha assunto i caratteri di una delle principali emergenze sanitarie globali.

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.

Il nuovo documento "Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (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 al contempo tesoro dei successi e delle criticità del precedente piano nazionale.

La strategia nazionale di contrasto dell'ABR si basa su una Governance inclusiva e integrata.

Si articola in quattro aree orizzontali di supporto a tutte le tematiche:

- **Formazione;**
- **Informazione, comunicazione e trasparenza;**
- **Ricerca, innovazione e bioetica;**
- **Cooperazione nazionale ed internazionale;**

e tre pilastri verticali dedicati ai principali interventi di prevenzione e controllo dell'antibiotico-resistenza nel settore umano, animale e ambientale:

- 1 Sorveglianza e monitoraggio integrato** dell'ABR, dell'utilizzo di antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e monitoraggio ambientale;
- 2 Prevenzione** delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi;
- 3 Uso appropriato degli antibiotici** sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.

La Strategia nazionale di contrasto all'ABR definisce inoltre sei obiettivi generali per ridurre l'incidenza e l'impatto delle infezioni resistenti agli antibiotici:

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

- 1** Rafforzare l'approccio One Health, anche attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell'ABR e dell'uso di antibiotici, e prevenire la diffusione della ABR nell'ambiente;
- 2** Rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario;
- 3** Promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da microrganismi resistenti in ambito umano e animale;
- 4** Promuovere innovazione e ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni resistenti agli antibiotici;
- 5** Rafforzare la cooperazione nazionale e la partecipazione dell'Italia alle iniziative internazionali nel contrasto all'ABR;
- 6** Migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali sul contrasto all'ABR.

Le principali innovazioni riguardano una maggiore integrazione fra il settore umano, veterinario ed ambientale per attuare più completamente l'approccio One Health; il rafforzamento e l'estensione delle sorveglianze; una maggiore attenzione alle ICA e alle attività preventive, in coordinazione con le iniziative già in atto (es. vaccinazioni e Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale); lo sviluppo di nuovi strumenti di supporto all'uso prudente degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario, ed una maggiore attenzione agli aspetti bioetici, alla trasparenza e alla comunicazione per favorire la partecipazione attiva di tutti i cittadini.

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

Executive summary

Antibiotic resistance occurs naturally in microorganisms as a form of adaptation to the environment and is due to their ability to mutate and resist to molecules up to that moment capable of killing them or stopping their growth. Due to the enormous selective pressure exerted by the excessive and often improper use of antibiotics in humans, pets and livestock, over time this phenomenon developed in one of the main health emergencies.

To maintain the effectiveness of antibiotics, and therefore protect the health of people and animals, the involvement of all the different stakeholders in all sectors is needed: only through collaboration we can hope to effectively counter the development and spread of antibiotic resistance.

The new document "*Strategy and National Plan for the Contrast of Antibiotic-Resistance (PNCAR) 2022-2025*", was prepared with the aim of providing the country with the strategic guidelines and operational indications to tackle the problem of antibiotic-resistance in the next years, following a multidisciplinary approach and a One Health vision, promoting constant discussion in the international arena and, at the same time, treasuring the successes and criticalities of the previous national plan.

The national strategy to combat AMR is based on an inclusive and integrated governance.

It is divided into four horizontal areas to support all activities:

- **Training;**
- **Information, communication and transparency;**
- **Research, innovation and bioethics;**
- **National and international cooperation;**

and three vertical pillars dedicated to the main prevention and control activities in the human, animal and environmental interfaces:

- 1 Integrated surveillance and monitoring** of antibiotic resistance, of the use of antibiotics, of healthcare-associated infections (HAIs) and environmental monitoring;
- 2 Prevention of HAIs** in hospital and community settings and prevention of infectious diseases and zoonoses;
- 3 Appropriate use of antibiotics** in both human and veterinary fields and correct management and disposal of antibiotics and contaminated materials.

The national strategy to combat antibiotic resistance defines six general objectives to reduce the incidence and impact of antibiotic-resistant infections:

- 1** Strengthen the One Health approach, including through the development of coordinated national surveillance of antibiotic resistance and the use of antibiotics, and prevent the spread of antibiotic resistance in the environment;

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

- 2** Strengthen the prevention and surveillance of healthcare-related infections in hospital and community settings;
- 3** Promote the appropriate use of antibiotics and reduce the frequency of infections caused by resistant microorganisms in humans and animals;
- 4** Promote innovation and research for the prevention, diagnosis and therapy of antibiotic-resistant infections;
- 5** Strengthen national cooperation and Italy's participation in international initiatives in the fight against antibiotic resistance;
- 6** Improve the awareness of the general public and promote the training of health and environmental workers on combating antibiotic resistance.

The main innovations concern greater integration between the human, veterinary and environmental sectors to fully implement the One Health approach; strengthening and extension of surveillance; greater attention to healthcare-related infections and preventive activities, in coordination with the initiatives already in place (e.g. vaccinations and National Immunization Plan); developing new tools to support the prudent use of antibiotics in both the human and veterinary fields, and greater attention to bioethics, transparency and communication to encourage the active participation of all citizens, whatever their role in society.

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

Introduzione

Una delle più importanti lezioni che la pandemia da virus SARS-CoV-2 e la malattia da esso causata, la COVID-19, hanno dato al mondo intero, è stata quella di ricordare a tutti noi quanto la salute degli esseri umani, degli animali e dell'ambiente in cui essi vivono siano strettamente intrecciati. Persone ed animali condividono lo stesso ambiente, vivono spesso a stretto contatto fra loro, possono essere infettati dagli stessi agenti patogeni e non di rado anche trattati con gli stessi farmaci, influenzando gli uni la salute degli altri. Dall'aumentata consapevolezza dell'impatto reciproco che ciascun elemento (umano, animale ed ambientale) può avere deriva la necessità, sempre più pressante, di approcciare ai problemi di salute con un'ottica nuova, globale, multidisciplinare e olistica, capace di integrare le risorse e le competenze presenti in ambito umano, veterinario e ambientale.

Questa visione prende il nome di *One Health* (lett. "Una Salute") e da anni viene promossa da organizzazioni internazionali come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'Organizzazione Mondiale della Salute Animale (OIE) e l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura (FAO), che hanno dato vita, nel 2010, ad un'Alleanza Tripartita, al fine di collaborare al raggiungimento degli obiettivi comuni nella prevenzione e nel controllo dei rischi per la salute all'interfaccia uomo-animale-ambiente.

“La pandemia ci ricorda il rapporto intimo e delicato tra gli esseri umani e il pianeta. Qualsiasi sforzo per rendere il nostro mondo più sicuro è destinato a fallire a meno che non si affronti l'interfaccia critica tra persone e agenti patogeni [...]

Tedros Adhanom Ghebreyesus, Direttore Generale dell'OMS – 73ma Assemblea Mondiale della Sanità, 18 maggio 2020.

L'approccio *One Health* costituisce oggi un elemento imprescindibile per affrontare quella che è ormai riconosciuta, a livello internazionale,

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

come una delle più gravi minacce per la salute e lo sviluppo globale, ovvero il fenomeno dell'antimicrobico-resistenza (AMR). L'AMR, di cui l'Antibiotico-Resistenza (ABR) rappresenta indubbiamente il nucleo centrale e di maggiore rilevanza, è un fenomeno che avviene naturalmente nei microrganismi come forma di adattamento all'ambiente ed è dovuto alla loro possibilità di mutare e acquisire la capacità di resistere a molecole fino a quel momento in grado di eliminarli o arrestarne la crescita. A causa di numerosi fattori, come la mancanza di controllo appropriato della trasmissione delle infezioni in ambito assistenziale, l'incremento dei viaggi internazionali, la contaminazione dell'ambiente, le campagne vaccinali insufficienti e la ridotta disponibilità di tecniche diagnostiche rapide ed efficienti, ma soprattutto dell'enorme pressione selettiva esercitata da un uso eccessivo e spesso improprio degli antibiotici in ambito umano e veterinario, nel tempo questo fenomeno ha assunto i caratteri di un'emergenza sanitaria, una "pandemia silente" capace di dare vita a veri e propri "superbatteri" multi- o pan-resistenti, che provocano infezioni molto gravi per le quali le opzioni terapeutiche si riducono drasticamente, fino al punto di azzerarsi.

Oggi questo fenomeno impone al mondo un pesantissimo tributo in termini sanitari ed economici. È stato stimato che in Europa, nel 2015, si siano verificate 671.689 infezioni e 33.110 decessi da batteri resistenti agli antibiotici¹. Ma l'impatto dell'ABR non si limita alla sola mortalità, includendo anche ricoveri prolungati, ritardi nella somministrazione di terapie o nell'effettuazione di interventi, un aumento delle infezioni post-chirurgiche e/o post-chemioterapia a causa della inefficacia dei protocolli di profilassi comunemente impiegati. È stato stimato che il costo medio di una infezione da batteri multi-resistenti sia compreso tra 8.500 e 34.000 euro². Ancora, nel settore

veterinario, l'ABR oltre a comportare un aumento del potenziale rischio sanitario per i professionisti e proprietari degli animali, può essere responsabile della riduzione sia dell'efficienza degli allevamenti che delle produzioni.

È fondamentale che non solo gli operatori sanitari e le istituzioni, ma anche i cittadini prendano piena coscienza della portata di questo fenomeno e del proprio duplice ruolo di vittime e artefici della ABR, affinché si possa costituire un'alleanza in grado di contrastarlo efficacemente. Per preservare il valore 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 porre un freno allo sviluppo e alla diffusione della resistenza agli antibiotici.

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

Il documento è articolato in tre parti:

- la strategia nazionale, che descrive con uno stile divulgativo, le aree che la compongono, i soggetti che possono intervenire nella sua implementazione e gli obiettivi generali;
- il piano nazionale, che indica, per ogni area, gli obiettivi specifici e le azioni, ed è pertanto destinato principalmente agli operatori di settore;
- un'appendice dedicata alla AMR in funghi, virus e parassiti, anch'essa destinata principalmente agli operatori di settore.

¹Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4

²Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) (2017), *Tackling Wasteful Spending on Health*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>.

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

Strategia nazionale di contrasto dell'antibiotico-resistenza 2022-2025

La strategia nazionale di contrasto all'ABR è stata elaborata dal Gruppo di lavoro per il coordinamento della Strategia nazionale di contrasto all'ABR (da qui: GTC AMR), istituito presso la Direzione Generale della Prevenzione sanitaria del Ministero della salute, e dai sottogruppi attivati su specifici temi.

Si basa sull'esperienza maturata nell'implementazione del primo Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020, sulle esperienze di altri Paesi e sulle raccomandazioni europee ed internazionali.

Utilizza un approccio integrato One Health, ha una durata pluriennale e permette un'applicazione flessibile delle attività, in base ai contesti locali.



Obiettivi strategici

L'Italia sta affrontando la resistenza agli antibiotici con una serie coordinata di azioni attuate utilizzando un approccio One Health. La Strategia nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza definisce i seguenti obiettivi strategici per ridurre l'incidenza e l'impatto delle infezioni da batteri resistenti agli antibiotici:

- 1** Rafforzare l'approccio One Health, anche attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell'ABR e dell'uso di antibiotici, e prevenire la diffusione della resistenza agli antibiotici nell'ambiente;
- 2** Rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) in ambito ospedaliero e territoriale;
- 3** Promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da batteri resistenti in ambito umano e animale;
- 4** Promuovere l'innovazione e la ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni resistenti agli antibiotici;
- 5** Rafforzare la cooperazione nazionale e la partecipazione dell'Italia alle iniziative internazionali nel contrasto all'ABR;
- 6** Migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali sul contrasto all'ABR.

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

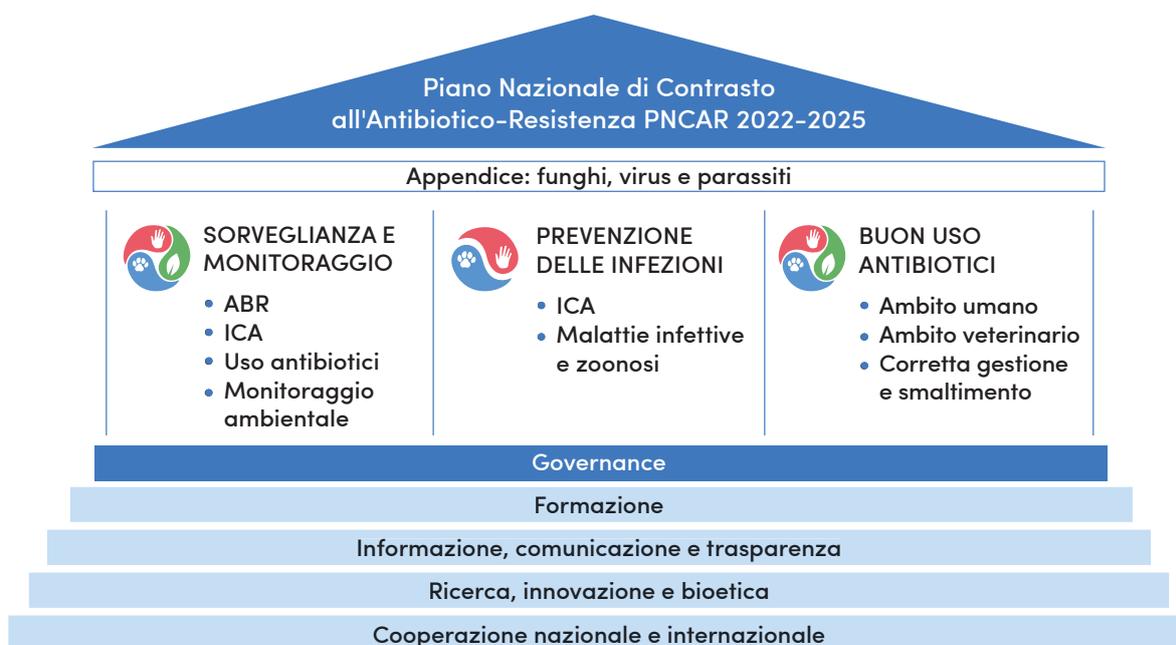
Struttura

La strategia nazionale di contrasto all'ABR si basa su una Governance inclusiva e integrata. Si articola in quattro aree orizzontali di supporto a tutte le tematiche:

- formazione;
 - informazione, comunicazione e trasparenza;
 - ricerca e innovazione, bioetica;
 - cooperazione nazionale ed internazionale;
- e tre pilastri verticali dedicati ai principali interventi

di prevenzione e controllo dell'ABR nel settore umano, animale e ambientale:

- sorveglianza e monitoraggio integrato dell'ABR, dell'utilizzo di antibiotici, delle ICA e monitoraggio ambientale;
- prevenzione delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi;
- uso appropriato degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.



Per ogni area, ciascun gruppo di lavoro ha sviluppato un capitolo del Piano, individuando gli obiettivi e declinandoli in azioni e indicatori, precisando inoltre gli attori coinvolti e il periodo stimato di completamento.

Per la definizione degli indicatori si è fatto ricorso, ove possibile, agli indicatori sviluppati all'interno del Progetto SPiNCAR, che è stato

ideato per rendere operativo il PNCAR 2017-2020. Quest'ultimo è uno strumento flessibile, finalizzato allo sviluppo di un insieme di standard e indicatori, basati su evidenze scientifiche ed in accordo con le caratteristiche e le peculiarità dei diversi contesti Regionali, con l'obiettivo di monitorare e valutare in modo uniforme l'implementazione del Piano Nazionale sul territorio.

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

Aree orizzontali

Governance

Il governo della strategia nazionale di contrasto all'ABR adotta un approccio inclusivo, con la partecipazione attiva delle autorità competenti e degli attori interessati, a livello nazionale, regionale e locale.

Si avvale di una Cabina di regia composta da un numero ristretto di rappresentanti delle istituzioni centrali coinvolte e delle Regioni e Province Autonome, del GTC AMR e dei sottogruppi attivati sui singoli temi del piano.

La Cabina di regia avrà i seguenti compiti: individuare le responsabilità e garantire il coordinamento delle istituzioni nazionali coinvolte nel governo del PNCAR secondo un approccio One Health; assicurare il monitoraggio e l'aggiornamento della strategia nazionale di contrasto all'ABR; favorire il recepimento e l'applicazione del piano, in maniera omogenea, al livello delle Regioni e Province Autonome.

Formazione

Nella visione del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025, a cui il presente PNCAR si rifà, la Formazione One Health è intesa come attività necessaria a rinforzare la collaborazione intersettoriale.

Più recentemente, il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) ha previsto, tra gli investimenti della Missione 6 SALUTE, l'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni ospedaliere per tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali, con circa 150.000 partecipanti entro la fine del 2024 e circa 140.000 entro metà 2026.

Sarà promossa la formazione degli operatori in tutti gli ambiti su ABR e prevenzione delle infezioni, compresi i seguenti temi: le vaccinazioni come strumento primario per ridurre l'utilizzo di antibiotici e il fenomeno della resistenza, la biosicurezza, il benessere animale in allevamento e il monitoraggio delle resistenze agli antibiotici

nelle matrici ambientali.

Informazione, comunicazione e trasparenza

Le istituzioni internazionali hanno evidenziato come gli interventi di informazione e di comunicazione possano svolgere un ruolo essenziale nel contrasto all'ABR, migliorando la comprensione e la consapevolezza del fenomeno, dal momento che l'uso non appropriato degli antibiotici nei vari Paesi è strettamente correlato al grado di informazione sul loro corretto impiego. L'attività di comunicazione, di informazione e di trasparenza istituzionale può favorire quindi l'adozione di comportamenti corretti e stimolare la responsabilità del singolo (c.d. *empowerment*) e della collettività, nel contribuire attivamente e con azioni concrete al contrasto all'ABR.

Ricerca e innovazione

La ricerca sanitaria e l'innovazione nel campo dell'ABR costituiscono un elemento fondamentale nel contrasto all'ABR. Le sfide che devono essere affrontate non si limitano solo allo sviluppo di nuovi antibiotici, ma riguardano soprattutto la diagnostica microbiologica, lo studio dei determinanti delle resistenze e della loro diffusione, l'utilizzo dei vaccini e di possibili approcci alternativi all'uso di antibiotici per tutelare la salute umana e animale, preservando l'ambiente.

La definizione delle priorità di ricerca a livello nazionale dovrebbe essere armonizzata con quelle individuate in ambito internazionale e ispirare le strategie da mettere in atto nelle diverse realtà regionali.

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

Bioetica

Per contrastare l'ABR è opportuno evitare di prescrivere antibiotici per curare malattie virali o auto-risolventesi, o di scegliere un trattamento improprio rispetto al batterio sospettato, o ancora di somministrare una profilassi inutile e/o una terapia condotta per un tempo incongruo.

Queste situazioni possono determinare, nel professionista, importanti valutazioni etiche su come bilanciare la scelta del miglior trattamento per la salute individuale del paziente con le esigenze di salute pubblica, di salute e benessere animale, mediante l'uso appropriato degli antibiotici.

Inoltre, si può creare un conflitto etico tra interesse dell'individuo e interesse collettivo che richiede al singolo un sacrificio per preservare un bene comune. Per affrontare tale conflitto, occorre individuare le evidenze necessarie per bilanciare rischi della persona e benefici della comunità, un rafforzamento della coscienza sociale e del principio di solidarietà, e aumentare la consapevolezza del medico e del medico veterinario rispetto al rischio di incorrere in *bias* (pregiudizi) cognitivi.

Cooperazione nazionale ed internazionale

Un tassello importante nella lotta all'antibiotico-resistenza è il miglioramento della collaborazione tra stakeholders (soggetti interessati) che includano rappresentanti dei diversi settori coinvolti nella problematica: medicina umana e veterinaria, agricoltura e ambiente. Inoltre, visto il ruolo crescente che la globalizzazione e l'incremento dei viaggi intercontinentali ricoprono nel favorire la rapida disseminazione di microrganismi multiresistenti, è fondamentale un approccio globale all'ABR, attuato attraverso il rafforzamento della cooperazione con le diverse organizzazioni multilaterali. L'obiettivo è aumentare lo scambio di esperienze, a livello nazionale e internazionale, al fine di promuovere lo sviluppo di una rete orizzontale per la condivisione delle migliori pratiche e l'adozione di strategie comuni.

Pilastri verticali**Sorveglianza e monitoraggio integrata dell'antibiotico-resistenza, dell'utilizzo di antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza e monitoraggio ambientale**

La sorveglianza dell'ABR ha l'obiettivo di monitorare la diffusione e l'evoluzione dei batteri resistenti agli antibiotici che possono essere causa di infezione nelle persone e negli animali. È quindi lo strumento che consente di definire dimensioni e caratteristiche del problema, indirizzare gli interventi, monitorare i progressi mediante l'utilizzo di indicatori specifici e individuare tempestivamente eventi sentinella ed epidemie. I dati derivati dalla sorveglianza sono inoltre importanti per: I) orientare le strategie di contenimento dell'ABR e valutare l'impatto di queste strategie; II) guidare la scelta delle terapie antibiotiche empiriche in ambito umano e veterinario; III) orientare le strategie di ricerca e sviluppo per i farmaci anti-infettivi.

Il monitoraggio del consumo di antibiotici sia in ambito umano che veterinario è fondamentale, considerato che l'impiego degli antibiotici rappresenta la principale causa per la comparsa e la diffusione di microrganismi resistenti, compromettendo di fatto l'efficacia di tutte le classi di antibiotici. I sistemi di monitoraggio dovrebbero consentire, insieme con il controllo dei livelli di consumo, anche l'analisi dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici. In termini di consumo l'Italia è, nel confronto europeo, una delle nazioni che registra i consumi più elevati sia nel settore umano che veterinario.

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) sono sostenute frequentemente da microrganismi resistenti a uno o più antibiotici e rappresentano una delle complicanze più frequenti dell'assistenza, con elevata morbilità (frequenza di malattia) e mortalità (frequenza dei decessi). Uno degli strumenti più utili per promuovere la qualità dell'assistenza, monitorare e arginare il fenomeno delle ICA è rappresentato dalla definizione di

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



sistemi di sorveglianza che siano in grado di fornire informazioni complete e accurate, in tempi molto rapidi. L'impatto che le attività umane hanno nel diffondere l'ABR nell'ambiente rimane ancora poco conosciuto. Allo stesso tempo, è molto complesso stabilire quali siano gli effetti sulla salute umana e animale di un'esposizione prolungata nel tempo a microrganismi resistenti e a residui di antibiotici attraverso la matrice ambientale. È quindi fondamentale attuare un'attività di monitoraggio per meglio comprendere l'entità di queste problematiche: da un lato, infatti, molti antibiotici di origine farmaceutica vengono rilasciati nell'ambiente a seguito di attività industriali, terapeutiche o di smaltimento e, di conseguenza, possono contaminare acqua e suolo, dove svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella diffusione di batteri resistenti; dall'altro lato, i microrganismi patogeni e i loro geni di resistenza si possono diffondere direttamente nell'ambiente attraverso i reflui umani e zootecnici, contribuendo in maniera altrettanto rilevante alla diffusione dell'ABR.

Prevenzione delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi

Le malattie trasmissibili hanno un impatto importante in termini di sanità pubblica umana e veterinaria, nonché evidenti riflessi sulla sicurezza degli alimenti e dell'ambiente, sia microbiologica che tossicologica, per la diffusione diretta o la dispersione tramite deiezioni o reflui, di patogeni e di resistenze nonché delle sostanze e principi attivi impiegati nelle pratiche terapeutiche.

Tra le attività di prevenzione e controllo delle infezioni da microrganismi resistenti, la prevenzione delle ICA ha un ruolo centrale. Le ICA possono essere acquisite in tutti gli ambiti assistenziali, inclusi ospedali per acuti, day-hospital/day-surgery, lungodegenze, ambulatori, assistenza domiciliare, strutture residenziali territoriali. Data la loro frequenza, queste infezioni hanno un impatto clinico ed economico rilevante. Si stima che più della metà delle ICA siano

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

prevenibili^{3,4}. La prevenzione si basa su azioni specifiche come la pianificazione e attuazione di programmi di controllo a diversi livelli (nazionale, regionale, locale), al fine di garantire la messa in opera di misure di dimostrata efficacia nel ridurre al minimo il rischio di complicità infettive. Sebbene le caratteristiche del paziente e le tipologie di procedure a cui viene sottoposto abbiano un ruolo centrale nell'insorgenza di un'ICA, è stato dimostrato che un assetto organizzativo dedicato e una elevata qualità dell'assistenza contribuiscono a prevenirle e a ridurre la diffusione dei batteri resistenti.

In linea generale, nell'ambito dei programmi di prevenzione e controllo delle infezioni, un ruolo importante è riconosciuto alle vaccinazioni. In medicina umana, questi presidi possono rappresentare validi alleati, in particolare nei soggetti a rischio, riducendo in maniera diretta o indiretta il consumo di antibiotici. Questa strategia di prevenzione rappresenta un esito dei programmi vaccinali stessi che, tuttavia, durante la pandemia da SARS-CoV-2 hanno risentito di una sensibile riduzione delle adesioni. Anche nel settore veterinario, l'adozione di programmi vaccinali aziendali mirati e il loro adeguamento in funzione del monitoraggio della situazione sanitaria aziendale può fornire un valido ausilio alle strategie di riduzione dell'uso di antimicrobici.

Uso prudente degli antibiotici sia in ambito umano che veterinario e loro smaltimento

L'utilizzo appropriato degli antibiotici rappresenta un elemento essenziale per il contrasto all'ABR. In questo contesto si pongono i programmi di *stewardship* antibiotica, ovvero quell'insieme di attività volte a promuovere l'uso appropriato degli

antibiotici.

Tali attività, che comprendono anche il monitoraggio della prescrizione e del consumo di antibiotici e l'organizzazione di eventi formativi diretti al personale sanitario e alla popolazione generale, necessitano di essere integrate e coordinate con l'implementazione delle pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni.

Nonostante negli ultimi anni vi sia stata una riduzione del consumo di antibiotici in ambito zootecnico, in alcune produzioni animali italiane i quantitativi di antibiotici usati risultano ancora troppo elevati. Gli indirizzi della Politica Agricola Comune per un'agricoltura più "verde" e più "sicura" indicano che è necessario anche il coinvolgimento di altri Ministeri competenti per la politica degli investimenti e una maggiore sensibilizzazione e responsabilizzazione dei Consorzi di trasformazione e dei principali produttori di alimenti.

Una corretta gestione dei farmaci, e degli antibiotici in particolare, non può prescindere anche da una corretta gestione del loro smaltimento, sia di ciò che residua nelle confezioni sia delle confezioni stesse.

Residui di antibiotici vengono rilasciati nei rifiuti, principalmente nelle acque reflue e nei fanghi per quanto concerne il settore umano e nel letame di allevamento per gli animali allevati.

La discarica di rifiuti solidi urbani è riconosciuta come un importante serbatoio di antibiotici e di geni di resistenza agli antibiotici. Le discariche, pertanto, così come le falde acquifere, devono essere considerate come enormi serbatoi di quelli che potrebbero essere definiti "contaminanti emergenti".

³ Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect* 2003; 54: 258-266

⁴ Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Feb;32(2):101-14.

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



Soggetti

La strategia prevede, a livello istituzionale, la collaborazione di:

- Ministeri (Ministero della Salute; Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica; Ministero dell'agricoltura, della sovranità alimentare e delle foreste; Ministero dell'Economia e finanze; Ministero dell'Istruzione e del Merito; Ministero dell'Università e della Ricerca);
- Istituto Superiore di Sanità (ISS);
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS);
- Regioni e Province Autonome;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per l'antibiotico-resistenza (c/o Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana);
- Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente (ARPA);
- Università ed enti di ricerca;
- Società scientifiche (tra cui: Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici; Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica; Associazione Nazionale Infermieri Prevenzione Infezioni Ospedaliere; Associazione Nazionale dei Medici delle Direzioni Ospedaliere; Associazione Microbiologi Clinici Italiani; Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica; Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni sanitarie; Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie; Società Italiana di Microbiologia; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali; Società Italiana di Pediatria; Società Italiana Farmacia Ospedaliera; Società Italiana di Terapia Antiinfettiva);
- Federazioni degli Ordini professionali (tra cui: Federazione Italiana Medici Pediatri; Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri; Federazione Ordini Farmacisti Italiani; Federazione Italiana Medici di Medicina Generale; Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche; Federazione Nazionale Ordini Veterinari Italiani Italiani; Ordine Nazionale Biologi);
- Associazioni di cittadini (Cittadinanzattiva);
- Filiere e Consorzi Agro-zootecnici;
- Industrie Farmaceutiche.

Qualunque sia il ruolo che si ricopre nella società, il contributo di tutti è fondamentale per ridurre il problema dell'ABR, adottando comportamenti e attitudini favorevoli alla prevenzione delle infezioni e al loro corretto trattamento.

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

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



- 1 Industrie farmaceutiche**
Adattare il confezionamento degli antibiotici alle indicazioni d'uso approvate e promuovere la ricerca di alternative agli antimicrobici
- 2 Produttori di mangimi e farmacisti**
Fornire mangimi medicati e medicinali per gli animali solo dietro prescrizione medico-veterinaria
- 3 Personale sanitario di strutture di ricovero**
Implementare le buone pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni
- 4 Personale delle istituzioni**
Assicurare l'esistenza di un'appropriata legislazione
- 5 Ricercatori**
Aumentare le conoscenze sul fenomeno ABR e sviluppare nuovi farmaci e vaccini
- 6 Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta**
Prescrivere antibiotici attenendosi alle linee guida basate su evidenze
- 7 Cittadini e pazienti**
Assumere antibiotici solo dietro prescrizione medica seguendo scrupolosamente le indicazioni del medico
- 8 Medici Veterinari**
Prescrivere antibiotici solo se necessario basandosi, ove possibile, su test di sensibilità
- 9 Proprietari/detentori di animali**
Seguire sempre le indicazioni del medico veterinario per tutelare la salute dei propri animali e la salute pubblica.
- 10 Farmacisti e Infermieri**
Guidare cittadini e pazienti nell'applicare le indicazioni sul corretto uso degli antibiotici e sulla prevenzione delle infezioni
- 11 Scuole**
Promuovere la conoscenza del problema dell'antimicrobico-resistenza e dei metodi per contrastarla nella comunità scolastica
- 12 Università**
Prevedere corsi e crediti formativi dedicati al fenomeno dell'antimicrobico-resistenza e sull'uso prudente di antimicrobici nei programmi universitari

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

Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza 2022-2025

Governo della strategia nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza

Premessa

La strategia nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza adotta un approccio inclusivo basato sulla partecipazione attiva alle azioni di governo da parte delle autorità competenti e degli attori interessati (stakeholders), a vari livelli: nazionale, regionale e locale.

Per la predisposizione del nuovo Piano Nazionale, all'interno della Direzione Generale della Prevenzione sanitaria del Ministero della Salute è stato istituito, con Decreto Direttoriale del 28 novembre 2018, il Gruppo di lavoro per il coordinamento della Strategia nazionale di contrasto dell'AMR (da qui: GTC AMR), che include rappresentanti delle istituzioni centrali, delle Regioni e Province Autonome, delle Società scientifiche e della società civile.

All'interno del GTC AMR, sulla base delle rispettive competenze, sono stati attivati i seguenti sottogruppi:

- Governance;
- Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza (ABR);
- Sorveglianza dell'utilizzo di antibiotici;
- Sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA);
- Sorveglianza e monitoraggio ambientale;
- Prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza;
- Prevenzione delle malattie infettive e zoonosi;
- Buon uso degli antibiotici in ambito umano;

- Buon uso degli antibiotici in ambito veterinario;
- Buon uso degli antibiotici e corretta gestione e raccolta differenziata;
- Formazione;
- Informazione, comunicazione e trasparenza;
- Ricerca, innovazione e bioetica;
- Cooperazione nazionale e internazionale.

Ciascun sottogruppo di lavoro ha sviluppato un capitolo del piano, individuando gli obiettivi e declinandoli in azioni e indicatori, nonché gli attori coinvolti e il periodo di completamento.

Per garantire che il governo del Piano sia efficace e in linea con i principi del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020 – 2025 (Piano Predefinito N.10, "Misure di contrasto all'antimicrobico-resistenza"), verrà inoltre istituita una Cabina di regia, composta da un numero ristretto di rappresentanti delle istituzioni centrali coinvolte e delle Regioni e Province Autonome.

Tale Cabina di regia avrà i seguenti compiti: individuare le responsabilità e garantire il coordinamento delle istituzioni nazionali coinvolte nel governo del PNCAR secondo un approccio One Health; assicurare il monitoraggio e l'aggiornamento della strategia nazionale di contrasto dell'ABR; favorire il recepimento e l'applicazione del piano, in maniera omogenea, al livello delle Regioni e Province Autonome.

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

Governo della strategia nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Definire le specifiche responsabilità e il coordinamento delle diverse istituzioni nazionali nel governo del PNCAR, secondo un approccio One Health	1.1 Istituire la Cabina di Regia per il governo del PNCAR	MdS, MASE, MASAF, ISS, AIFA, AGENAS, GTC AMR	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Atto formale di istituzione della Cabina di Regia per il governo del PNCAR
	1.2 Predisporre un documento che definisca il ruolo e le specifiche responsabilità di ciascuna istituzione nazionale nella implementazione del PNCAR, secondo un approccio One Health	Cabina di regia	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione e condivisione del documento
	1.3 Predisporre un documento che definisca le risorse necessarie per l'implementazione del PNCAR, tenendo conto di quelle già disponibili	MdS, Cabina di regia, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione e condivisione del documento
2. Assicurare il monitoraggio e l'aggiornamento del Piano nazionale di contrasto all'ABR	2.1 Aggiornare e promuovere l'applicazione del sistema di monitoraggio SPiNCAR elaborato nell'ambito del progetto CCM "Implementare il Piano Nazionale per il Contrasto all'Antibiotico-Resistenza nel Servizio Sanitario Nazionale: standard minimi e miglioramento continuo"	MdS, ISS, Regioni/PPAA	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Partecipazione di tutte le Regioni al progetto SPiNCAR
	2.2 Mantenere un elenco aggiornato dei referenti regionali/PA per l'ABR	MdS, Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE L'elenco dei referenti Regionali/PA è disponibile e aggiornato almeno ogni anno
	2.3 Effettuare una valutazione intermedia che includa eventuali proposte di aggiornamento della strategia nazionale di contrasto dell'ABR	Cabina di regia, GTC AMR	Entro il primo semestre del 2024	NAZIONALE Valutazione intermedia effettuata e documento disseminato
	2.4 Effettuare una valutazione finale del Piano Nazionale di contrasto dell'ABR	Cabina di regia, GTC AMR	Entro il primo semestre 2026	NAZIONALE Valutazione finale effettuata e documento di valutazione pubblicato Le azioni della PNCAR realizzate sono $\geq 66\%$ di quelle programmate

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori con riferimento a quelli esistenti SPINCAR
3. Recepire e applicare il Piano Nazionale di contrasto dell'ABR a livello regionale/PA	3.1 Istituire o aggiornare il Gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio del Piano di contrasto dell'ABR a livello regionale, che includa i referenti delle diverse componenti operative del Piano stesso (vedere capitoli specifici), che sia coordinato dal referente regionale del Piano e sia responsabile di informare sullo stato di avanzamento le istituzioni competenti	Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Regioni/PPAA che hanno istituito il Gruppo tecnico di coordinamento e monitoraggio della Strategia e del Piano di contrasto dell'ABR a livello regionale / Numero totale di Regioni/PPAA=21/21*100=100% REGIONALE Istituzione del GTC
	3.2 Adottare con atto formale un Piano regionale/PA di contrasto all'antibiotico-resistenza che declini a livello regionale/PA i principi del PNCAR secondo un approccio One Health	Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Regioni/PPAA che hanno adottato con atto formale un Piano regionale di contrasto all'antibiotico-resistenza/ Numero totale di Regioni/PPAA=21/21*100=100% REGIONALE Atto formale di adozione del PNCAR
	3.3 Monitorare l'implementazione e il raggiungimento degli obiettivi del Piano regionale/PA in linea con le indicazioni del PNCAR	Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	REGIONALE Almeno il 66% delle azioni del Piano regionale sono state realizzate entro i termini stabiliti

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

Sorveglianza e monitoraggio

La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in ambito umano e veterinario

Premessa

La sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza (ABR) ha l'obiettivo di rilevare e monitorare, in un'ottica "One Health", il livello di diffusione ed evoluzione dei batteri resistenti alle molecole antibiotiche attualmente conosciute ed utilizzate che possono rendersi responsabili di infezioni nell'uomo e negli animali. I dati prodotti dalla sorveglianza sono importanti per: I) orientare le strategie di contenimento dell'antibiotico-resistenza e valutarne l'impatto; II) guidare la scelta delle terapie antibiotiche empiriche in ambito clinico e veterinario; III) orientare le strategie di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici.

Le sorveglianze nazionali dell'ABR attive in Italia nel settore umano sono la sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza (AR-ISS) e la sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE), entrambe coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

La sorveglianza AR-ISS raccoglie dati di antibiotico-resistenza prodotti da una rete di laboratori di microbiologia ospedalieri relativi a

8 patogeni batterici isolati da infezioni invasive. L'organizzazione della sorveglianza AR-ISS è stata aggiornata con il protocollo pubblicato con la Circolare del Ministero della salute n° 1751 del 18-01-2019⁵. La sorveglianza AR-ISS fornisce annualmente i dati al network europeo EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) che raccoglie e analizza i dati della sorveglianza europea⁶.

La sorveglianza delle batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE), istituita come sorveglianza delle batteriemie da CRE nel 2013, è stata riorganizzata con la pubblicazione di un nuovo protocollo e la creazione di una piattaforma web per le segnalazioni, come da Circolare del Ministero della salute n° 35470 del 06/12/2019⁷. Per entrambe le sorveglianze viene prodotto un Report annuale che illustra i dati analizzati a livello nazionale e regionale^{8,9}. Per rafforzare tali sorveglianze è importante aumentarne il livello di copertura tra la popolazione, assicurare una maggiore tempestività nell'invio dei dati ed

⁵Ministero della salute - Sistema nazionale di sorveglianza sentinella dell'Antibiotico-Resistenza (AR-ISS). Circolare prof. n° 20190001751-18/01/2019-DGPRE-DGPRE-P. Disponibile al link: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=67715&parte=1%20&serie=null>

⁶European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Disponibile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf>

⁷Ministero della salute - 2019 - Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE). 0035470-06/12/2019-DGPRE-MDS-P. Disponibile al link: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=71962&parte=1%20&serie=null>

⁸Iacchini S, D'Ancona F, Bizzotti V, et al. CPE: sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi. Dati 2019. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2020). Disponibile al link: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/cpe/RIS-2_2020.pdf

⁹Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, D'Ancona F, Pantosti A, Pezzotti P, Maraglino F, Iannazzo S. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2019. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2020. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2020). Disponibile al link: https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/RIS-1_2020.pdf

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

una maggiore frequenza nella produzione dei report, integrando i dati di ABR con i dati clinici e demografici dei pazienti. Risulta rilevante, inoltre, un approccio analitico integrato degli indicatori per la sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) con quelli della terapia e profilassi antibiotica somministrata e dei profili di resistenza dei microrganismi associati a ICA. L'analisi integrata di tali indicatori e dei loro trend è utile per monitorare nel tempo l'evoluzione dello scenario epidemiologico e per valutare gli effetti dell'implementazione di programmi d'intervento per il controllo della resistenza antibiotica.

A queste si aggiungono altre sorveglianze, coordinate anch'esse dal Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, che monitorano l'antibiotico-resistenza in patogeni specifici quali la sorveglianza della tubercolosi *multi-drug resistant* (MDR TB), la sorveglianza della antibiotico-resistenza in *Neisseria gonorrhoeae* e la sorveglianza Enter-Net (*Enteric Pathogen Network*) che raccoglie informazioni epidemiologiche e microbiologiche, incluse la resistenza agli antibiotici, relative agli isolamenti di *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia*, *Vibrio* e altri patogeni enterici di origine umana. Anche queste sorveglianze contribuiscono a quelle europee coordinate da ECDC.

Nel settore veterinario italiano sono attuate già da tempo, nell'ambito del "Piano di monitoraggio armonizzato sulla resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonotici e commensali", attività di monitoraggio dell'ABR negli animali da reddito e in carni derivate, secondo quanto richiesto dalla Decisione 2013/652/EU¹⁰ successivamente sostituita dalla Decisione 2020/1729/EU¹¹ che

ampia ed è in continuità con i principi e gli obiettivi della precedente allo scopo di continuare ad ottenere dati affidabili e comparabili sull'ABR in UE. Tale piano si applica agli animali da produzione alimentare (polli, tacchini, suini e bovini di età <1 anno) e agli alimenti da essi derivati (carni, anche importate) e ottiene stime accurate sulla prevalenza di ABR negli agenti batterici zoonotici (es. *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni/Campylobacter coli*) e commensali-opportunisti (es. *E. coli*, ed altri Enterobatteri indicatori e produttori di ESBL/AmpC e di carbapenemasi). Il Piano di monitoraggio, emanato annualmente dal Ministero della Salute, è attuato dalle Regioni e P.A. e si avvale della collaborazione del Laboratorio Nazionale di Riferimento e Centro di Referenza Nazionale (NRL-AR e CRN-AR), presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana (IZSLT)¹² per la produzione dati e per la reportistica. Ogni anno i dati grezzi dei microrganismi per le specie animali oggetto di monitoraggio (ad anni alterni: polli e tacchini/bovini di età inferiore a 12 mesi e suini) e relative carni sono trasferiti, in ottica "One Health" comunitaria, allo *European Food Safety Authority* (EFSA) secondo procedure e formati armonizzati dell'Unione Europea (EU), condizione indispensabile per produrre informazioni comparabili tra Stati Membri. Contestualmente, vengono inviati dati di sintesi e relativi commenti del NRL-AR, inclusi nel capitolo dedicato nel *National Zoonoses Country Report, Italy*¹³. Parimenti, dati e commenti sono utilizzati per il rapporto congiunto ECDC-EFSA "European Summary Reports on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food"¹⁴.

¹⁰European Commission. Commission Implementing Decision (EU) 2013/652 of 12 November 2013 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria (notified under document C(2013) 7145). Disponibile al link: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32013D0652>

¹¹European Commission. Commission Implementing Decision (EU) 2020/1729 of 17 November 2020 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria and repealing Implementing Decision 2013/652/EU (notified under document C(2020) 7894). Disponibile al link: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2020.387.01.0008.01.ENG

¹²Centro di Referenza Nazionale per l'antibiotico-resistenza. Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana. Portale web: <https://www.izslt.it/crab/>

¹³European Food Safety Authority (EFSA). National zoonosis country reports. Disponibile al link: <http://www.efsa.europa.eu/en/biological-hazards-data/reports>

¹⁴European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The EU Summary Report on Antimicrobial resistance on zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food. EFSA Journal, 2021. Disponibile al link: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6490>

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

A differenza di quanto avviene negli animali da reddito, per gli animali da compagnia non è stato finora implementato in EU un sistema di monitoraggio dell'antibiotico-resistenza rappresentativo e armonizzato. Anche in Italia, come in altri Paesi, sono stati realizzati studi a carattere locale o regionale con approcci e rappresentatività diversi, utilizzando isolati da campioni diagnostici. Da questi studi è emersa la diffusione, tra gli animali da compagnia, di patogeni multi-resistenti simili a quelli identificati nell'uomo, come Gram-negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso ESBL, beta-lattamasi tipo AmpC o carbapenemasi, dimostrando la presenza di un problema sanitario emergente^{15,16,17}. Per quanto riguarda la salute animale, risulta importante approfondire anche gli aspetti di ARB relativi ai patogeni clinicamente più rilevanti, isolati sia negli animali da reddito, che in quelli da compagnia, per supportare l'*antimicrobial stewardship* veterinaria¹⁸. Infatti, a condizione che i laboratori impieghino metodi di analisi accurati, ed armonizzati, i dati dei test di sensibilità potrebbero essere elaborati e resi disponibili, in attesa degli esiti delle indagini di laboratorio, per ottenere informazioni aggiornate sui pattern di resistenza circolanti e indirizzare il clinico verso un utilizzo appropriato degli antibiotici soprattutto per la terapia "empirica". Inoltre, le sorveglianze dovrebbero essere

accompagnate da un sistema di allerta per evidenziare l'emergenza/diffusione di nuove resistenze e di genotipi associati. A questo fine l'utilizzo di *Whole Genome Sequencing* (WGS) per la tipizzazione e la sorveglianza di patogeni resistenti agli antibiotici rappresenta una tecnologia in rapido sviluppo che può fornire la massima risoluzione per la tipizzazione e il confronto dei ceppi e pertanto necessita di essere promossa e potenziata, così come indicato dallo *European Centre for Disease prevention and Control* (ECDC) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)^{19,20}.

Integrazione One Health

Ad oggi, una completa integrazione tra la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in ambito umano e quella in ambito veterinario è risulta difficile da realizzare in quanto nei due settori vi sono normative diverse, finalità diverse, protocolli e flussi di dati diversi. Tuttavia, l'integrazione tra le sorveglianze è già avanzata a livello europeo per i patogeni zoonosici e, più limitatamente, per gli *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). In Italia, il fenomeno dell'antibiotico-resistenza in batteri come *Salmonella spp* e *Campylobacter spp.* è monitorata nelle produzioni zootecniche utilizzando gli isolati

¹⁵Carattoli A, Lovari S, Franco A, et al. Extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 and 2003. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005 Feb;49(2):833-5. Disponibile al link: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/AAC.49.2.833-835.2005>

¹⁶Donati V, Feltrin F, Hendriksen RS, et al. Extended-Spectrum Beta-Lactamases, AmpC Beta-Lactamases and Plasmid Mediated Quinolone Resistance in *Klebsiella spp.* from Companion Animals in Italy. *PLoS ONE* 01/2014; 9(3):e90564. Disponibile al link: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090564>

¹⁷Alba P, Taddei R, Cordaro G, et al. Carbapenemase IncF-borne blaNDM-5 gene in the *E. coli* ST167 high-risk clone from canine clinical infection, Italy. *Vet Microbiol*. 2021 May;256:109045. Disponibile al link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113521000687?via%3Dihub>

¹⁸Compri M, Mader R, Mazzolini E, et al. ARCH working group. White Paper: Bridging the gap between surveillance data and antimicrobial stewardship in the animal sector-practical guidance from the JPIAMR ARCH and COMBACTE-MAGNET EPI-Net networks. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Dec 6;75(Suppl 2):ii52-ii66. Disponibile al link: https://academic.oup.com/jac/article/75/Supplement_2/ii52/6024992?login=false

¹⁹European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations –2019–2021. Stockholm: ECDC; 2019. Disponibile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/framework-for-genomic-surveillance.pdf>

²⁰World Health Organization (WHO). GLASS whole-genome sequencing for surveillance of antimicrobial resistance. Geneva, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponibile al link: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011007>

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

provenienti dai piani di nazionali di controllo salmonellosi, dal Piano Nazionale Monitoraggio Antimicrobicoresistenza²¹ ed i dati sono pubblicati annualmente nel *National Zoonoses Country Report, Italy*²². Parimenti, dati e commenti sono utilizzati per ECDC-EFSA Joint Report "European Summary Reports on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food"²³. L'antibiotico-resistenza di *Salmonella spp* e *Campylobacter spp.* responsabili di infezioni umane è monitorata nell'ambito della sorveglianza Enter-Net, coordinata da ISS²⁴.

L'integrazione tra la sorveglianza nel settore umano e il monitoraggio nel settore veterinario, pertanto, può essere consolidata anche in Italia partendo proprio dai dati esistenti sui microrganismi zoonosici promuovendo l'integrazione, e l'analisi, dei dati esistenti e producendo una reportistica comune.

Un monitoraggio specifico dovrebbe essere attuato per verificare la circolazione e lo scambio di cloni di microrganismi multi-resistenti, e/o di determinanti di resistenza, tra il settore veterinario e il settore umano, relativamente non solo ai patogeni zoonosici ma anche a microrganismi che sono considerati indicatori nelle produzioni zootecniche ed importanti patogeni nel settore umano, quali *Escherichia coli* produttori di ESBL/AmpC o di carbapenemasi, MRSA, enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE); la valutazione della loro capacità di penetrazione dalle filiere produttive alla comunità potrebbe portare ad un ulteriore carico di antibiotico-resistenza nella medicina umana.

²¹Commissione europea. Decisione di esecuzione (UE) 2020/1729 della Commissione del 17 novembre 2020 relativa al monitoraggio e alle relazioni riguardanti la resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonotici e commensali, che abroga la decisione di esecuzione 2013/652/UE. 17 novembre 2020. Disponibile al link: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/TXT/?uri=CELEX%3A32020D1729>

²²European Food Safety Authority (EFSA). National zoonosis country reports. Disponibile al link: <http://www.efsa.europa.eu/en/biological-hazards-data/reports>

²³European Food Safety Authority (EFSA)/European Centre for Disease prevention and Control (ECDC). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019. Disponibile al link: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2021.6490>

²⁴Enteric Pathogen Network (Enter-net): <https://w3.iss.it/site/RMI/enternet/Default.aspx?ReturnUrl=%2fsite%2frmi%2fenternet>

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

La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in ambito umano e veterinario

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Rafforzare la sorveglianza dell'ABR AR-ISS	1.1 Aggiornare protocollo AR-ISS	ISS, MdS	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Protocollo aggiornato
	1.2 Migliorare la copertura sul territorio e la tempistica dell'invio dati, con invio automatico	ISS, MdS, Regioni/PPAA, Società Scientifiche	Per tutta la durata del Piano	<p>NAZIONALE Realizzazione di un report con cadenza almeno annuale delle resistenze agli antimicrobici a livello ospedaliero e territoriale. Report congiunto con monitoraggio dell'uso degli antibiotici (vedi sezione consumo di antibiotici).</p> <p>REGIONALE 2.02.01 La Regione/PA dispone di un sistema di sorveglianza delle resistenze agli antimicrobici (livello ospedaliero e territoriale) a partire dai laboratori pubblici regionali 2.02.02 Almeno il 50% dei laboratori di Microbiologia pubblici sono coinvolti nel sistema di sorveglianza 2.02.03 La Regione/PA partecipa a sistemi di sorveglianza (network) nazionali/ internazionali delle resistenze agli antimicrobici (es. AR-ISS) 2.04.01 La Regione/PA realizza un report con cadenza almeno annuale delle resistenze agli antimicrobici a livello ospedaliero e territoriale 2.04.02 La Regione/PA diffonde il report delle resistenze agli antimicrobici a tutte le Aziende Sanitarie/ Strutture (es. tramite invio formato cartaceo, mail...)</p>
	1.3 Realizzare studi mirati per la sorveglianza di patogeni e meccanismi di resistenza clinicamente ed epidemiologicamente rilevanti, implementando l'utilizzo di WGS	ISS, MdS, Regioni/PPAA, Società Scientifiche	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Numero di studi mirati (almeno uno per anno)

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
2. Allargare la sorveglianza AR-ISS a patogeni e campioni diversi, includendo i patogeni GLASS e integrandola con le altre sorveglianze dell'ABR esistenti	2.1 Disegnare e avviare la sorveglianza dell'ABR in campioni diversi dalle BSI (Blood Stream Infection)	ISS, MdS, Regioni/ PPAA, Società Scientifiche	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Disponibilità di un protocollo, realizzato in accordo con le Regioni/PPAA, per l'allargamento della sorveglianza dell'ABR a campioni diversi dalle BSI
	2.2 Inviare dati a GLASS relativi ad altri patogeni/ campioni clinici diversi dalle infezioni del sangue	ISS, MdS, Regioni/ PPAA, Società Scientifiche	Entro il primo semestre 2025	NAZIONALE Dati relativi ad altri patogeni/campioni clinici inviati a GLASS
	2.3 Rafforzare le sorveglianze esistenti, che confluiscono nel database ECDC, mediante ampliamento della rete, revisione del protocollo, elaborazione della reportistica su base annuale: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sorveglianza della Tubercolosi XDR; ○ Sorveglianza Enter-Net; ○ Sorveglianza del gonococco resistente. 	ISS, MdS, Regioni/ PPAA, Società Scientifiche	Entro il primo semestre del 2023	NAZIONALE Disponibilità di reportistica annuale nazionale per Tubercolosi XDR, Enter-Net e antibiotico-resistenza di gonococco
	2.4 Valutare la necessità di nuove sorveglianze	ISS, MdS, Regioni/ PPAA, Società Scientifiche	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Rapporti tecnici ed eventuali protocolli
	2.5 Implementare l'integrazione tra dati di laboratorio e dati del paziente per tutte le sorveglianze	ISS, MdS, Regioni/ PPAA, Società Scientifiche	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Report annuale
3. Creare la rete dei laboratori di riferimento regionali per ABR e ICA anche per segnalazioni e risposte ad allerte	3.1 Definire i requisiti e i compiti per i laboratori di riferimento regionali per ABR e ICA, armonizzando i metodi di laboratorio fenotipici e genotipici e potenziando l'utilizzo di WGS per eventi epidemici	ISS, MdS, Regioni/ PPAA, Società Scientifiche	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Protocollo condiviso che definisce requisiti e compiti per i laboratori di riferimento regionali per ABR e ICA

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	3.2 Individuare a livello regionale i laboratori di riferimento per ABR e ICA che aderiscono alla rete	Regioni/ PPAA	Entro il primo semestre 2023	REGIONALE Individuazione dei laboratori di riferimento regionali per ABR e ICA
	3.3 Condividere un protocollo per la definizione e segnalazione rapida di microrganismi allerta (es. microrganismi estremamente/totalmente resistenti agli antibiotici) o di eventi di particolare rilevanza (es. outbreak di organismi MDR)	ISS, MdS, Regioni/ PPAA, IZS	Entro il primo semestre 2023 (protocollo generale condiviso a livello nazionale) Entro il secondo semestre 2023 implementazione a livello regionale	NAZIONALE Linee di indirizzo nazionali per la definizione di microrganismi ALERT o di eventi epidemiologici di particolare rilevanza per ABR, e la loro segnalazione tempestiva REGIONALE 2. 01.01 La Regione/PA ha formalmente definito una lista univoca di microrganismi ALERT da adottare a livello aziendale 2.01.02 La Regione/PA ha predisposto linee di indirizzo per la segnalazione tempestiva di condizioni di particolare rilievo (es. microrganismi con profili di resistenza inusuali, infezioni rare o di particolare rilievo per gravità e contagio) 2.01.03 La Regione/PA ha istituito un flusso per la notifica tempestiva degli eventi epidemici in ambito assistenziale 2.01.04 La Regione/PA ha predisposto la revisione della lista dei microrganismi ALERT con cadenza almeno biennale 2.01.05 La Regione/PA monitora l'adozione a livello aziendale delle linee di indirizzo con cadenza almeno biennale (es. verifica la presenza di una procedura a livello aziendale)
	3.4 Creare un sistema strutturato e regolamentato per la condivisione di dati e informazioni, dal livello locale/regionale a quello nazionale/europeo (EPIS) e viceversa, seguendo un approccio One Health	ISS, MdS, Regioni/ PPAA, IZS	Entro il primo semestre 2023	REGIONALE Protocollo di comunicazione delle informazioni

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
4. Rafforzare la sorveglianza CRE	4.1 Promuovere l'utilizzo della piattaforma nazionale web per la segnalazione dei casi da parte delle Regioni/PPAA e delle Aziende Ospedaliere	ISS, MdS, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Report della sorveglianza con cadenza almeno annuale
	4.2 Promuovere l'indicazione della tipizzazione molecolare della carbapenemasi, anche ai fini di stewardship antimicrobica, nella piattaforma web di segnalazione	ISS, MdS, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Per almeno il 75% dei casi la tipizzazione molecolare della carbapenemasi è inserita nella piattaforma
5. Continuare a coordinare il Piano Nazionale armonizzato UE (Dec UE 2020/1729)	5.1 Predisporre una reportistica annuale nazionale secondo la struttura armonizzata UE (National Zoonoses Country Report, reportistica per EU SR on AMR) prodotta in conformità alla normativa vigente (Dir. 2003/99/CE; Dec. (UE) 2020/1729)	IZS-LT, CRN-AR e NRL-AR, MdS	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Rendere più accessibili le reportistiche predisposte per EFSA sui portali del MdS, dell'IZSLT, CNR AR e sul sistema SINVSA anche attraverso la realizzazione di specifici cruscotti.
	5.2 Effettuare genomica profonda di isolati con caratteristiche di resistenza ad alcuni CIA in particolare ad alcuni HPCIA, (inclusa resistenza ad antibiotici ad uso esclusivo ospedaliero ad es. Enterobacterales carbapenemasi-produttori), secondo quanto stabilito da linee guida dell'Autorità Sovranazionale (EFSA) e della Commissione Europea (normativa vigente)	IZS-LT, CRN-AR e NRL-AR, MdS	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Invio Report annuale EFS

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
6. Creare un Sistema di monitoraggio dell'AMR nei microrganismi patogeni degli animali da produzione di alimenti e da compagnia	6.1 Elaborazione di Linee Guida sui requisiti per l'esecuzione di test di sensibilità agli antibiotici per i batteri patogeni nelle principali specie da produzione di alimenti e da compagnia.	MdS, IZS-LT CRN-AR e NRL-AR, IZS Gruppo di Lavoro test di sensibilità agli antibiotici IZS costituito a dicembre 2017	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Pubblicazione delle linee guida REGIONALE Adozione delle Linee Guida con atto formale
	6.2 Censimento dei laboratori pubblici (anche quelli diversi dagli IZS) e/o privati che eseguono test di sensibilità agli antibiotici per i batteri patogeni nelle principali specie zootecniche e da compagnia.	Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	REGIONALE Le Regioni/PPAA promuovono l'adozione delle Linee guida. anche da parte di una % di laboratori privati definita al 2025
	6.3 Realizzazione di un applicativo per la raccolta, la gestione e la consultazione dei dati di antibiotico-resistenza dei batteri patogeni degli animali da reddito e da compagnia prodotti dai laboratori presenti nel territorio nazionale.	IZS-LT CRN-AR e NRL-AR, MdS, IIZZSS, Regioni/PPAA	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE IZSLT, CRN-AR e NRL-AR pianifica, realizza e mette in esercizio l'applicativo. REGIONALE Le Regioni/PPAA favoriscono l'adozione e l'utilizzo dell'applicativo da parte dell'IZS competente per territorio monitorando le percentuali di adesione con cadenza annuale. Le Regioni/PPAA promuovono l'adozione e l'utilizzo dell'applicativo nei laboratori privati che garantiscono la produzione di dati armonizzati a quanto previsto dalle linee guida di cui all'Azione 61. Le Regioni/PPAA dispongono di accesso ed effettuano download dei dati di competenza per tutte le azioni successive e le valutazioni di Sanità Pubblica Veterinaria regionale.

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	6.4 Attivazione del monitoraggio dell'antibiotico-resistenza in agenti patogeni "guida" per le principali specie zootecniche e da compagnia (almeno due patogeni "guida" per le principali specie zootecniche e da compagnia).	MdS, Regioni/PPAA, IZS-LT CRN-AR e NRL-AR, IIZZSS	Entro il secondo semestre 2024	NAZIONALE Predisposizione di un documento per il monitoraggio.
	6.5 Condivisione e divulgazione dei dati risultanti dal monitoraggio.	MdS, Regioni/PPAA, IZS-LT CRN-AR e NRL-AR, IIZZSS	Entro il secondo semestre 2025	<p>NAZIONALE Utilizzando i dati provenienti dal sistema di monitoraggio continuo sulle resistenze agli antimicrobici in ambito veterinario per gli animali DPA e da compagnia, l'IZSLT CRN-AR e NRL-AR, Ministero della Salute, realizza un sistema di accesso continuo (cruscotto) dei risultati dei test di sensibilità agli antimicrobici (antibiogrammi) su isolati clinici prodotti dai laboratori del Network IIZZSS/altri, a livello nazionale e locale, accessibile ai veterinari pratici per ogni valutazione in attesa dei referti di laboratorio e dei test di sensibilità agli antibiotici sui casi inviati ai laboratori.</p> <p>REGIONALE Utilizzando i dati provenienti dai sistemi di monitoraggio continuo delle resistenze agli antimicrobici le Regioni/PPAA realizzano un report sulle resistenze agli antimicrobici in ambito veterinario per gli animali DPA e da compagnia con cadenza almeno annuale.</p> <p>REGIONALE Le Regioni/PPAA effettuano attività di formazione e comunicazione per promuovere la consultazione dell'applicativo agli operatori sanitari delle Strutture Aziendali interessate, ai Veterinari libero-professionisti, e agli operatori del settore, ad esempio attraverso invio di materiale alle singole Strutture, sito regionale, sito aziendale, Veterinari libero professionisti, ecc. (2.11.01, 2.11.02, 2.10.06, 2.11.03)</p>

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
7. Integrazione della sorveglianza ABR in ambito umano ed animale e valutazione della connessione tra ceppi umani e ceppi di provenienza animale.	7.1 Condivisione, integrazione e analisi dei dati di antibiotico-resistenza dei microrganismi zoonosici ottenuti dalla sorveglianza nel settore umano e dal monitoraggio nelle produzioni animali	ISS, MdS, Regioni/PPAA, IIZZSS, IZS-LT CRN-AR e NRL-AR	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Produzione di un report congiunto con cadenza annuale a partire dal 2023
	7.2 Pianificazione di studi ad hoc allo scopo di confrontare isolati resistenti di origine umana e animale anche attraverso condivisione di basi dati, dati fenotipici e genomici (Whole Genome Sequencing) già disponibili	ISS, MdS, Regioni/PPAA, IZS-LT CRN-AR e NRL-AR, Società scientifiche	Entro il primo semestre 2024	NAZIONALE Almeno uno studio <i>ad hoc</i> sulla base di evidenze scientifiche preliminari realizzato od in corso
	7.3 Sviluppo di procedure omogenee per indagini intersettoriali in caso di individuazione in più di un settore (umano e animale o degli alimenti derivati), delle stesse specie di batteri patogeni zoonosici o commensali opportunisti resistenti ad antibiotici salvavita (es. carbapenemi, oxazolidinoni), qualora correlati dal punto di vista dell'epidemiologia genomica (studi mediante WGS).	ISS, MdS, Regioni/PPAA, IZS-LT CRN-AR e NRL-AR, ISS, Società scientifiche	Entro il primo semestre 2024	NAZIONALE Emanazione Linee Guida sulle indagini epidemiologiche, microbiologiche e sulle possibili azioni di risk management dei casi di positività
	7.4 Valutazione e sviluppo di azioni per la minimizzazione del rischio di trasmissione tra il comparto umano ed animale di tali agenti	ISS, MdS, Regioni/PPAA, IZS-LT CRN-AR e NRL-AR, ISS, Società scientifiche	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Azioni conoscitive (studi epidemiologici <i>ad hoc</i>) e opzioni di risk management da valutarsi e adozione da parte dell'AC Centrale e Regionale

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

La sorveglianza del consumo degli antibiotici

Premessa

È importante monitorare il consumo degli antimicrobici in generale e in particolare degli antibiotici, e porre adeguate misure volte alla promozione del loro uso appropriato, sia in ambito umano che veterinario, considerato che un loro uso non appropriato ed eccessivo rappresenta il principale driver per la comparsa e la diffusione di microrganismi resistenti, compromettendone di fatto l'efficacia. I sistemi di monitoraggio dovrebbero consentire, insieme al controllo dei livelli di consumo, anche l'analisi dell'appropriatezza prescrittiva.

In termini di consumo nel confronto europeo²⁵, l'Italia è una delle nazioni che registra i consumi più elevati sia nel settore umano che veterinario. Nel settore umano, questo è vero sia in ambito territoriale che ospedaliero. Infatti, in accordo con le stime del sistema di sorveglianza dello *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), nel 2020 il consumo in Italia di antibiotici per via sistemica (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system* - ATC J01) a livello territoriale ammonta a 16,5 Dosi Definite Giornaliere (*Defined Daily Dose* - DDD)/1000 abitanti die con una differenza del +10% rispetto alla media europea (15,0 DDD/1000 abitanti/die). In ambito ospedaliero nel 2020 il consumo degli antibiotici sistemici (ATC J01) ammonta a 1,92 DDD/1000 abitanti/die, con una differenza rispetto alla media europea del +22% (1,57 DDD/1000 abitanti die)²⁶. In Italia vi è anche un maggior ricorso, in confronto agli altri paesi europei, a molecole ad ampio spettro rispetto a quelle a spettro ristretto,

laddove le prime hanno un maggiore impatto sulla antibiotico-resistenza.

Nel settore veterinario, e in particolare nel settore degli animali da produzione di alimenti, i dati di vendita totali - seppure in netta riduzione (181,9 milligrammi-mg/*Population Correction Unit-PCU*) - risultano ancora alti rispetto alla media europea (88,9 mg/PCU), sebbene è opinione ormai consolidata che tali dati di vendita non dovrebbero essere usati per una diretta comparazione tra Stati membri senza tenere in debito conto le differenze esistenti tra l'insorgenza di infezioni batteriche, la composizione della popolazione animale e i sistemi di produzione²⁶.

In ambito umano, nel 2020 il consumo di antibiotici a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), comprensivo sia dell'erogazione territoriale che del consumo ospedaliero è stato pari a 13,9 DDD/1000 abitanti/die. Sebbene il consumo sia in riduzione negli ultimi 7 anni, si osserva ancora un'ampia variabilità tra regioni, con valori che oscillano dalle 8,0 DDD/1000 della Provincia Autonoma (PA) di Bolzano alle 19,4 DDD/1000 della Campania. In ambito territoriale circa 3 persone su dieci hanno ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione di antibiotici, con livelli d'uso più elevati nei bambini fino a 4 anni di età e nella popolazione anziana oltre i 75 anni.²⁷ Circa il 90% del consumo di antibiotici a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) viene erogato in regime di assistenza convenzionata, confermando che gran parte dell'utilizzo avviene a seguito della prescrizione del Medico di Medicina Generale

²⁵European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Security Agency (EFSA). *Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA* (wiley.com) EFSA Journal 2021;19(6):6712. Disponibile al link: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2021.6712>

²⁶Ministero della Salute. *Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche. Risultati del progetto ESVAC*. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=5131

²⁷Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed). *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020. Rapporto Nazionale*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1542390/Rapporto-OsMed-2020.pdf>

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

(MMG) o del Pediatra di Libera Scelta (PLS)²⁸.

In ambito umano, in accordo con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i consumi di farmaci vengono misurati secondo valori di riferimento standard, indicati come DDD, che rappresentano "la dose media giornaliera, di mantenimento per un farmaco, nella sua indicazione terapeutica principale in pazienti adulti"²⁹.

La fonte dei dati per il monitoraggio dei consumi a livello nazionale è rappresentata dai seguenti flussi: il flusso dell'Osservatorio sull'Impiego dei Medicinali di AIFA (OsMed) per l'assistenza convenzionata; il flusso della tracciabilità del farmaco per gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche e per la stima dell'acquisto privato da parte del cittadino; il flusso delle prescrizioni farmaceutiche (Tessera Sanitaria) per l'assistenza territoriale, comprensiva della distribuzione in nome e per conto e che consente la conduzione di analisi dei consumi per età e genere.

In ambito nazionale l'uso degli antibiotici è monitorato a partire dal 2018 dal Rapporto "L'uso degli antibiotici in Italia", realizzato dall'OsMed dell'AIFA. Inoltre, anche il Rapporto Nazionale "L'uso dei Farmaci in Italia", noto come il Rapporto OsMed, presenta dal 2000 i dati di consumo e di spesa degli antibiotici a carico del SSN, nonché dati di esposizione ai farmaci antibiotici in ambito territoriale. Infine, nell'anno 2020 è stato messo a disposizione delle Regioni/PPAA, il cruscotto per il monitoraggio dell'uso degli antibiotici alimentato dai dati del Sistema Tessera Sanitaria (Sistema TS).

In ambito europeo il monitoraggio dei consumi

degli antibiotici è stato avviato nel 2001 su decisione della Commissione Europea n. 2119/98/EC, inizialmente con il coordinamento dell'Università di Anversa nell'ambito del progetto ESAC (*European Surveillance of Antibiotic Consumption*), successivamente dell'ECDC nell'ambito della rete ESAC-Net (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*). A tale rete aderiscono attualmente i 27 paesi della UE oltre a Islanda e Norvegia. Grazie alla piattaforma *web-based*, nota come TESSy (*The European Surveillance System*), ESAC-Net raccoglie e storicizza i dati, promuovendo la loro divulgazione attraverso la piattaforma e i report annuali³⁰.

Nel settore veterinario, la principale fonte dati è stata rappresentata, fino al 2019, dai dati di vendita forniti dai titolari dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) nell'ambito del progetto europeo ESVAC³¹ (*The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*), i cui esiti sono riportati nei report nazionali sulle vendite di medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche³². Tale progetto ha rappresentato, quindi, la base per la fissazione dei target di riduzione nel precedente Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) e il monitoraggio delle tendenze, per verificarne il raggiungimento e il superamento.

Nel 2020 si è passati ai dati riferibili alla dispensazione del medicinale veterinario come conseguenza della implementazione della ricetta elettronica veterinaria. Le classi di antibiotici incluse nella sorveglianza includono, allo stato attuale, soltanto gli antibiotici coperti dai seguenti codici ATCvet (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system for veterinary medicinal*

²⁸Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed). *L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2019*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1205984/rapporto-osmed-2019.pdf>

²⁹Guidelines for ATC classification and DDD assignment, World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2022. Disponibile al link: https://www.whooc.no/filearchive/publications/2022_guidelines_web.pdf

³⁰European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Antimicrobial consumption in the EU/EEA – Annual Epidemiological Report 2019*. Stockholm: ECDC; 2020. Disponibile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>

³¹European Medicines Agency (EMA). *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC)*. Disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>

³²Ministero della Salute. *Dati di vendita dei medicinali veterinari contenenti sostanze antibiotiche. Risultati del progetto ESVAC*. Disponibile al link: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3146_allegato.pdf

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

products): QA07AA, QA07AB, QG01AA, QG01AE, QG01BA, QG01BE, QG51AA, QG51AG, QJ01, QJ51 and QP51AG, escludendo le preparazioni dermatologiche e quelle per gli organi di senso. L'indicatore adoperato finora nella veterinaria rappresenta la quantità di principio attivo venduta (espressa in mg) per unità di correzione della popolazione animale a rischio (PCU), calcolata sul numero di animali da vita e da carne, importati ed esportati, per il peso della specie/categoria - teorico e armonizzato - al momento più probabile del trattamento. Una singola PCU rappresenta orientativamente un chilogrammo di peso vivo "a rischio".

Con la nuova normativa sui medicinali veterinari, il regolamento dell'Unione Europea (UE) 2019/6³³, ogni Stato membro dovrà raccogliere a partire dal 2024 dati pertinenti e comparabili non soltanto sul volume delle vendite di tutti i farmaci antimicrobici, includendo quindi gli antivirali, antimicotici e antiprotozoari, ma anche sul loro impiego negli animali, questo ultimo misurato attraverso uno specifico indicatore, che per l'Italia è la DDDAit (*Defined Daily Dose Animal for Italy*). Tale indicatore rappresenta la "dose in milligrammi di principio attivo utilizzata per tenere sotto trattamento un chilogrammo di peso vivo nell'arco di ventiquattro ore". Questa dose non rappresenta quella realmente somministrata in campo bensì la posologia corretta, definita dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Il sistema di tracciabilità dell'intera filiera dei medicinali veterinari, reso obbligatorio con il decreto del Ministro della salute 08 febbraio 2019³⁴ ha sicuramente rappresentato un punto di forza della strategia veterinaria, aumentando la consapevolezza di tutti gli attori della filiera nel contributo individuale e di settore alla lotta all'AMR. Il sistema consente, infatti, di tracciare ogni singola confezione, dalla sua immissione

sul mercato italiano, lungo la filiera distributiva, fino alla prescrizione, successiva dispensazione e somministrazione agli animali da produzione di alimenti, laddove previsto dalle disposizioni vigenti, con registrazioni esclusivamente in formato elettronico a partire dal 28 gennaio 2022. I dati di prescrizione e di registrazione dei trattamenti confluiscono, inoltre, nel sistema integrato *ClassyFarm*, e attraverso coefficienti scientificamente validati, sono convertiti nell'indicatore numerico (DDDAit) che misura il livello di rischio del singolo allevamento, consentendo anche un'analisi accurata per singola specie/categoria animale.

I dati originati dai differenti sistemi di sorveglianza e monitoraggio dei consumi degli antibiotici, unitamente a quelli ottenuti da programmi di sorveglianza e di monitoraggio dell'incidenza di casi di resistenza agli antibiotici, sia nel settore umano che veterinario, devono essere sottoposti a un'analisi integrata con l'obiettivo di migliorare il coordinamento e approfondire la comprensione del modo in cui contribuire a ridurre l'impatto della antibiotico-resistenza.

³³Regolamento (Ue) 2019/6 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. 7.1.2019. Disponibile al link: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX%3A32019R0006>

³⁴Ministero della Salute. Decreto 8 febbraio 2019. Modalità applicative delle disposizioni in materia di tracciabilità dei medicinali veterinari e dei mangimi medicati. (19A02527) (GU n.89 del 15-4-2019). Disponibile al link: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/04/15/19A02527/sg>

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

La sorveglianza del consumo degli antibiotici

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Modello integrato di sorveglianza dell'uso degli antibiotici in ambito umano e veterinario (modello One Health) a livello nazionale	1.1 Rapporto nazionale sull'uso degli antibiotici in ambito sia umano sia veterinario da correlare con i dati di antibiotico-resistenza.	AIFA, MdS, ISS, IZZSS, Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Pubblicazione di un rapporto annuale integrato sull'utilizzo di antibiotici in ambito umano e veterinario che contenga anche correlazioni con i dati di antibiotico-resistenza. REGIONALE Predisporre e diffondere un report annuale sui dati di competenza territoriale.
	1.2 Costruzione di un modello di lavoro integrato di monitoraggio dei consumi, attraverso l'individuazione di protocolli coordinati.	AIFA, MdS, ISS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Costruzione di un modello di lavoro integrato di monitoraggio dei consumi, attraverso l'individuazione di protocolli coordinati.
	1.3 Promozione dell'interoperabilità/integrazione a livello nazionale dei diversi flussi informativi disponibili (es. farmaceutica, ricetta elettronica veterinaria, schede dimissioni ospedaliere, cartella diagnostica di laboratorio) e di nuovi flussi (es. cartella clinica informatizzata, fascicolo sanitario elettronico) per il monitoraggio dell'appropriatezza sia a livello territoriale che ospedaliero e veterinario.	AIFA, MdS, Regioni/PPAA, IZZSS, Società scientifiche, Associazioni, Federazioni, Università	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Organizzazione annuale di eventi e momenti di confronto. REGIONALE Predisporre procedure per la comunicazione all'autorità centrale delle esperienze e dei risultati in materia svolte sul territorio di competenza, anche da parte di Associazioni di categoria, Università, le società scientifiche e gli enti di formazione.
	1.4 Promuovere il confronto a livello nazionale delle esperienze regionali di monitoraggio dell'uso di antibiotici, in armonia anche con quanto previsto dal Piano nazionale della Prevenzione 2020-2025.	AIFA, MdS, Regioni/PPAA, IZZSS, Società scientifiche, Associazioni, Federazioni, Università	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Organizzazione annuale di eventi e momenti di confronto. REGIONALE Predisporre procedure per la comunicazione all'autorità centrale delle esperienze e dei risultati in materia svolte sul territorio di competenza, anche da parte di Associazioni di categoria, Università, le società scientifiche e gli enti di formazione.

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
Ambito veterinario				
	1.5 Rendere disponibili report per singola Regione/PA, Azienda sanitaria, allevamento/ specie/categoria per la verifica dei trend di vendita e di consumo delle diverse classi di antibiotici e formulazioni farmaceutiche.	MdS, IIZZSS, Regioni/ PPAA	Entro il secondo semestre 2023	REGIONALE Utilizzando i dati provenienti dai sistemi informativi in uso, le Regioni/PA realizzano un report sui consumi degli antibiotici per gli animali DPA e da compagnia e ne danno ampia diffusione, con cadenza annuale.
	1.6 Analisi "periodica" del consumo di antibiotici – sopra una determinata soglia – con conseguenti interventi, laddove necessario, anche di formazione/informazione.	MdS, IIZZSS Regioni/ PPAA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Definire una soglia di rischio – nazionale e regionale – per interventi successivi, per specifiche specie/categorie. REGIONALE Le Regioni/PPAA sulla base dei sistemi informativi resi disponibili, monitorano l'andamento degli indicatori di consumo (ABR) ed eseguono le necessarie verifiche di cui alla normativa vigente nei casi di superamento di una determinata soglia. Le Regioni/PPAA effettuano attività di formazione e comunicazione agli operatori sanitari delle Strutture Aziendali, ai veterinari libero-professionisti, e agli operatori del settore, anche attraverso invio di materiale cartaceo o pubblicazione sul sito regionale, soprattutto per quelle realtà (sistemi produttivi, specie/ categorie allevate, ecc.) per cui vi è stato il superamento di una determinata soglia di rischio.
	1.7 Predisposizione di un sistema integrato condiviso tra il settore della sanità veterinaria e quello che raccolga diversi indicatori e definisca obiettivi di riduzione distinti per specie e/o categorie.	MdS, MIPAAF, Regioni/ PPAA, IIZZSS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE: Istituzione gruppo interdisciplinare a livello centrale, specifiche tecniche per interoperabilità e avvio condivisione dati.
	1.8 Realizzazione di Studi di fattibilità per la definizione di criteri di "uso prudente e responsabile" degli antibiotici, attraverso l'analisi di indicatori.	MdS, IIZZSS, Regioni/ PPAA, Federazioni e Associazioni di settore	Entro il secondo semestre 2024	NAZIONALE Definizione e avvio di studi di fattibilità.

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	1.9 Ottimizzazione dell'uso degli strumenti disponibili a livello regionale per il monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza e per l'individuazione di azioni (esempio miglioramento del sistema di sorveglianza regionale con report per MMG/PLS con software regionali/nazionali, anche mediante l'individuazione di ambiti o modelli d'interventi regionali/aziendali per approfondimenti sull'appropriatezza e monitoraggio epidemiologico territoriale).	Regioni/ PPAA	Entro il secondo semestre 2023	Il 100% delle Regioni utilizza gli strumenti di monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza e per l'individuazione di azioni.
	1.10 Promozione dell'interoperabilità/ integrazione dei diversi flussi informativi disponibili (es. farmaceutica, ricetta elettronica veterinaria, SDO, diagnostica di laboratorio) e di nuovi flussi (FSE e cartella clinica informatizzata) per il monitoraggio dell'appropriatezza sia a livello territoriale che ospedaliero e veterinario.	Regioni/ PPAA	Entro il secondo semestre 2023	Il 100% delle Regioni utilizza gli strumenti di monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza e per l'individuazione di azioni. Realizzazione dell'interoperabilità/ integrazione a livello regionale dei diversi flussi informativi disponibili e di nuovi flussi per il monitoraggio dell'appropriatezza sia a livello territoriale che ospedaliero e veterinario.
2. Monitoraggio dell'impatto delle azioni del PNCAR sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici	2.1 Monitoraggio dell'impatto delle azioni sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici in ambito territoriale.	AIFA, MdS, Regioni/ PA, Azienda Sanitaria	Per tutta la durata del Piano	Riduzione $\geq 10\%$ del consumo (DDD/1000 ab die) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022. Riduzione $\geq 20\%$ del rapporto tra il consumo (DDD/1000 ab die) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022.
	2.2 Monitoraggio dell'impatto delle azioni sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici nella popolazione pediatrica.	AIFA, MdS, Regioni/ PA, Azienda Sanitaria	Per tutta la durata del Piano	Incremento $\geq 30\%$ ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico Riduzione $\geq 10\%$ del consumo (DDD/1000 ab die) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022 Riduzione $\geq 20\%$ del rapporto tra il consumo (DDD/1000 ab die) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	2.3 Monitoraggio dell'impatto delle azioni sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici in ambito ospedaliero.	MdS, Regioni/ PPAA, Azienda Sanitaria, AIFA	Per tutta la durata del Piano	<p>Riduzione >5% del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022.</p> <p>Riduzione del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di carbapenemi $\geq 10\%$ in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022.</p> <p>Riduzione del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di fluorochinoloni $\geq 10\%$ in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022 Incremento $\geq 30\%$ ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico</p>
	2.4 Monitoraggio dell'impatto delle azioni sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici in ambito veterinario.	MdS, Regioni/ PPAA, Azienda Sanitaria, AIFA	Entro il primo semestre 2025	<p>Riduzione $\geq 30\%$ del consumo totale di antibiotici totali (mg/PCU) nel 2025 rispetto al 2020.</p> <p>Riduzione $\geq 20\%$ del consumo di antibiotici autorizzati in formulazioni farmaceutiche per via orale (premisccele, polveri e soluzioni orali) nel 2025 rispetto al 2020.</p> <p>Mantenimento a livelli sotto la soglia dell'1 mg/PCU dei consumi (mg/PCU) delle polimixine.</p> <p>Mantenimento a livelli sotto la soglia europea dei consumi (mg/PCU) delle classi di antibiotici considerati critici per l'uomo.</p> <p>Riduzione $\geq 10\%$ del numero totale delle prescrizioni veterinarie di antimicrobici HPCIA per animali da compagnia/deroga.</p>
Entro il primo semestre 2023			Valutare il consumo di antimicrobici nelle diverse specie animali e categorie utilizzando le DDD totali, critici, formulazioni orali.	
Entro il primo semestre 2024			Definire una % di riduzione del consumo distinto per specie/categoria animale.	

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

La sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza

Premessa

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) rappresentano una delle complicanze più frequenti dell'assistenza sanitaria. Le ICA causano un'elevata morbilità e mortalità e frequentemente sono sostenute da microrganismi resistenti ad uno o più antibiotici.

Uno degli strumenti più utili per monitorare e arginare il fenomeno è rappresentato dalla istituzione di un sistema che coinvolge le diverse sorveglianze (ad esempio: sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico, sorveglianza delle infezioni in terapia intensiva, sorveglianza delle infezioni da *Clostridioides difficile* e da MRSA, sorveglianza del consumo di soluzione idroalcolica per l'igiene delle mani, ecc.) che sia in grado di fornire informazioni complete e accurate, in tempi rapidi. Questi sistemi di sorveglianza possono essere considerati quindi come parte integrante dei programmi mirati a promuovere la qualità dell'assistenza.

La sorveglianza può essere definita come la continua raccolta sistematica, analisi dei dati e produzione di informazioni volte ad attivare e guidare azioni da intraprendere per prevenire e arginare la diffusione di una malattia. È quindi lo strumento che consente di mantenere alto il livello di attenzione, di definire dimensioni e caratteristiche del problema, di programmare le risorse necessarie, di monitorare i progressi mediante l'utilizzo di indicatori specifici e, in alcuni casi, di individuare tempestivamente eventi sentinella ed epidemie, indirizzando gli interventi. Le modalità di raccolta dati sulle ICA si basano principalmente sulla raccolta "attiva" (a differenza delle altre malattie infettive), ovvero sulla ricerca attiva delle informazioni necessarie. I dati possono essere raccolti anche attraverso l'integrazione di differenti flussi informativi dedicati con dati provenienti da altri flussi informativi e amministrativi, di laboratorio, dei servizi farmaceutici o di dimissione ospedaliera.

La sorveglianza attiva può risultare molto laboriosa e dispendiosa da implementare, ma è particolarmente efficace per conoscere le dimensioni reali e l'impatto di fenomeni così complessi e ridurre l'incidenza delle infezioni.

Ad aumentare la complessità del fenomeno, vi è la considerazione che le ICA non riguardano solo gli ospedali per acuti, ma anche altri contesti socio-assistenziali, quali strutture residenziali per anziani, lungodegenze, assistenza domiciliare, ecc. Pertanto, il sistema di sorveglianze delle ICA si configura come un sistema complesso, composto da diverse e specifiche componenti di sorveglianza e che richiede l'interazione di professionisti differenti, che agiscono in contesti diversi e su più livelli.

In Europa, la raccomandazione del Consiglio Europeo del 9 giugno 2009 sulla sicurezza dei pazienti ha incluso il tema della prevenzione e controllo delle ICA, raccomandando l'esecuzione di indagini di prevalenza nazionali e regionali a intervalli regolari, la rilevazione di dati di esito, processo e struttura, l'identificazione tempestiva di *alert organisms* e focolai epidemici anche a livello nazionale e la loro segnalazione a livello europeo.

L'*Healthcare-Associated Infections Surveillance Network* (HAI-Net) è la rete europea per la sorveglianza delle ICA, coordinata dall'ECDC che fornisce il supporto agli Stati Membri per rispondere alla raccomandazione del 2009. Le principali priorità dell'HAI-Net sono il coordinamento dell'indagine periodica europea di prevalenza puntuale delle ICA e dell'uso di antimicrobici negli ospedali per acuti e nelle strutture per lungodegenti, la sorveglianza europea delle infezioni del sito chirurgico, la sorveglianza europea delle ICA nelle unità di terapia intensiva.

In Italia, l'attuale programma di sorveglianza si articola nei seguenti segmenti:

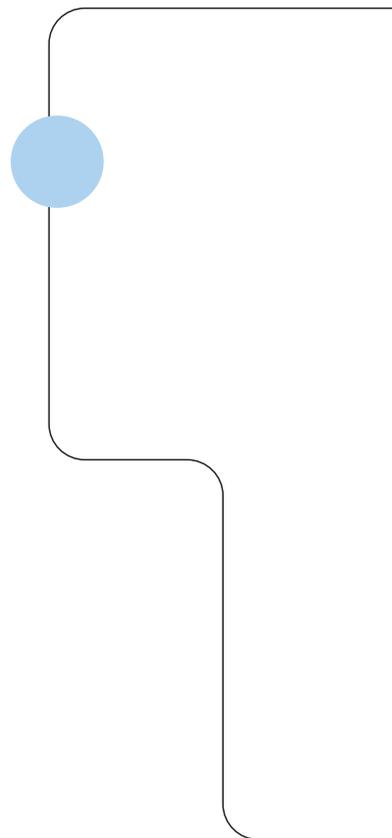
Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025

- Sistema di sorveglianza nazionale delle Infezioni del sito chirurgico (SNiCh). Attivo dal 2007, include anche i dati provenienti dal progetto ISC-GISIO per la Sorveglianza delle Infezioni del Sito Chirurgico del Gruppo Italiano di Studio Igiene Ospedaliera (GISIO) della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI);
- Sistema di sorveglianza nazionale delle infezioni in terapia intensiva (SITIN). Attivo dal 2009, aggrega a livello nazionale dati provenienti da due diverse reti collaborative (Gruppo italiano per la valutazione degli interventi in terapia intensiva-GIVITI; Sorveglianza Prospettica delle Infezioni Nosocomiali nelle Unità di Terapia Intensiva-SPIN-UTI del GISIO-SItI);
- Studio di prevalenza delle infezioni correlate all'assistenza negli ospedali per acuti. Coordinato a livello europeo dall'ECDC, viene svolto con cadenza pluriennale;
- Studio di prevalenza delle infezioni correlate all'assistenza nelle strutture residenziali per anziani. Anche questo è coordinato a livello europeo dall'ECDC, viene svolto con cadenza pluriennale.

Accanto a questi sistemi individuati come prioritari, ve ne sono altri che sono stati individuati come importanti obiettivi dal PNCAR 2017-2020 come la sorveglianza del consumo di soluzione idroalcolica per l'igiene delle mani e altri che sono in corso di implementazione, quali la sorveglianza per le infezioni da *C. difficile* e da MRSA.

Inoltre, in coerenza con la decisione di esecuzione (UE) 2018/945 della Commissione, le ICA sono state inserite nella lista delle malattie soggette a notifica obbligatoria presenti nel Decreto Ministeriale 7 marzo 2022 "Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL)" (GU 7 aprile 2022 - Serie Generale n. 82). In aggiunta ai sistemi di sorveglianza specifici già in essere, la notifica tempestiva dei casi potrà contribuire a definire gli interventi di sanità pubblica prioritari, a predisporre raccomandazioni o documenti di indirizzo e a guidare l'allocazione delle risorse per i programmi di prevenzione.

I sistemi di sorveglianza attualmente attivi forniscono informazioni molto importanti sulla dimensione del problema in Italia. Tuttavia, rimangono criticità in merito alla standardizzazione dei metodi e degli strumenti per la raccolta e la gestione dei flussi informativi, alla copertura geografica, all'implementazione di questi strumenti su tutto il territorio nazionale in maniera omogenea e alla definizione di nuovi modelli o sistemi che siano coerenti con le problematiche più attuali.



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

La sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Definire il piano di sorveglianza nazionale delle ICA	1.1 Definire le responsabilità per il coordinamento del Sistema di Sorveglianza delle ICA e delle risorse necessarie per il quadriennio 2022-2025	ISS, AGENAS, AIFA, MdS, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Disponibilità di un documento condiviso tra gli attori con l'individuazione delle responsabilità nazionali e regionali e delle risorse necessarie per il triennio 2022-2025
	1.2 Individuazione delle sorveglianze nazionali sulle ICA da consolidare o attivare, anche in relazione alle indicazioni del Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025, individuando le possibili fonti informative, definire gli specifici flussi informativi e garantire la condivisione dei sistemi, la accuratezza delle informazioni e la semplicità di raccolta e analisi dei dati favorendo la messa in opera di sistemi automatizzati o semi automatizzati	ISS, MdS, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Atto documentale del Piano di sorveglianza delle ICA con: (a) apposite sezioni dedicate alle sorveglianze da consolidare o da attivare entro la scadenza del Piano AMR (b) la individuazione delle priorità, modalità e stima dei tempi di realizzazione
2. Consolidare, rendere stabili ed estendere le sorveglianze nazionali esistenti o di recente istituzione e renderle in grado di fornire dati omogenei, rappresentativi, tempestivi e adeguati	2.1 Promuovere sorveglianze pilota, anche solo a livello locale, in reparti a particolare rischio (es. ICA in ambito occupazionale) e in popolazioni più vulnerabili (es. unità di terapie intensive neonatali) per individuare precocemente sottogruppi di soggetti suscettibili e infezioni correlate all'utilizzo di dispositivi medici invasivi o adattare flussi esistenti al contrasto delle ICA (es. sistema di monitoraggio degli eventi sentinella)	ISS, MdS, Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Protocollo per attivare sorveglianze in pazienti ad alto rischio o in contesti operativi ad alto rischio diversi da terapia intensiva REGIONALE Il sistema prevede la sorveglianza delle ICA secondo un protocollo adottato conforme a documenti di riferimento nazionali o internazionali (2.07.14/2.07.20), nelle categorie di pazienti a maggior rischio (es. emodializzati, ematologici, immunodepressi...), (2.07.13) per contesti operativi ad alto rischio (2.07.20).

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	2.2 Attivare una sorveglianza genomica e arruolamento dei laboratori partecipanti	ISS, MdS, Regioni/PPAA	A partire dal primo semestre 2023	NAZIONALE Protocollo per la sorveglianza genomica e la definizione dei laboratori partecipanti
	2.3 Proseguire e rafforzare le attività iniziate per il triennio 2017-2020 per estendere prioritariamente a livello nazionale le sorveglianze esistenti (ad es. infezioni del sito chirurgico, infezioni in terapie intensive, studi di prevalenza nazionali)	ISS, MdS, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Atto formale di istituzione del SNS-ICA, con l'attivazione di almeno 3 sorveglianze nazionali, come anche indicato nel PNP REGIONALE Atto formale di recepimento del SNS-ICA con attivazione della componente di studi di prevalenza almeno quinquennali nelle strutture per acuti (2.07.01) e nelle Strutture Residenziali territoriali (2.07.02), della componente di sorveglianza delle infezioni in Terapia Intensiva (2.08.02), della componente della sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico (2.09.02)
	2.4 Attivare le sorveglianze di recente proposta di istituzione (MRSA, C. difficile) e sistemi di allerta		Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Istituzione e attivazione dei sistemi di segnalazione tempestiva di condizioni di particolare rilievo (es. microrganismi con profili di resistenza inusuali, infezioni rare o di particolare rilievo per gravità e contagio -2.01.02) e notifica tempestiva degli eventi epidemici in ambito assistenziale (2.01.03) REGIONALE Documento di recepimento e attivazione
	2.5 Attivare la sorveglianza del consumo di soluzione idro-alcolica per l'igiene delle mani o altro monitoraggio dell'implementazione dei programmi sull'igiene delle mani	Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	REGIONALE Atto formale di istituzione della sorveglianza di consumo del gel idroalcolico (4.01.0), ed eventuali ulteriori interventi di prevenzione mediante adozione di un programma annuale per implementare e sostenere la corretta igiene delle mani (4.01.01)
	2.6 Avvio del processo di integrazione delle schede di segnalazione delle ICA nel sistema PREMAL: ○ definire le ICA da notificare a livello nazionale; ○ definire la scheda di notifica delle ICA sulla base dei campi già previsti nel DM PREMAL.	MdS, ISS, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Disponibilità di un documento di analisi relativo al processo di integrazione.

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	2.7 Integrazione nel sistema PREMAL delle ICA di cui all'azione 2.6	MdS	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Integrazione nel sistema PREMAL di almeno il 60% delle schede di notifica delle ICA tra quelle individuate nel documento di analisi di cui all'azione 2.6
3. Analisi, trasmissione e diffusione dei dati	3.1 Eseguire e diffondere l'analisi periodica dei dati aggregati inviati dalle Regioni/PPAA (almeno una volta all'anno) per ciascun sistema di sorveglianza inclusa nel Sistema di Sorveglianza Nazionale e garantire l'invio periodico a ECDC e WHO (GLASS) dei dati raccolti dai sistemi di sorveglianza nazionali	ISS, MdS	Entro il primo semestre 2023 e per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Report annuale sulla sorveglianza delle ICA per ciascun sistema di sorveglianza nazionale e ciascuna regione/PA REGIONALE Trasmissione almeno annuale dei dati di sorveglianza delle ICA (2.08.03 delle Terapie Intensive; 2.09.03 delle infezioni del sito chirurgico; ND delle infezioni occupazionali, del consumo di soluzione idro-alcolica; ND delle infezioni da <i>C. difficile</i> e MRSA; ND degli studi di prevalenza, degli eventi sentinella e focolai) con un coinvolgimento di almeno il 50% delle strutture pubbliche per ogni sorveglianza (2.08.05, 2.09.05, 2.07.01, 2.07.02)
	3.2 Valutare i risultati con i referenti regionali della rete	ISS	A partire dal primo semestre 2023	NAZIONALE Almeno una riunione/audit all'anno con i referenti regionali
4. Recepire e monitorare a livello regionale il Piano Nazionale di Sorveglianza delle ICA stabilizzando e sviluppando in modo omogeneo le attività di sorveglianza	4.1 Garantire la presenza di un referente regionale istituzionale e di un referente tecnico per la sorveglianza delle ICA, che faccia parte del gruppo di coordinamento regionale (del PNCAR o specifico per le ICA), che promuova anche il confronto tra regioni e la condivisione di buone pratiche	Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	REGIONALE Atto formale dell'identificazione e sua comunicazione al Coordinamento Interregionale della Prevenzione e al Coordinamento ISS. Aggiornamento/ Conferma annua dei referenti
	4.2 Programmare lo sviluppo di sistemi di sorveglianza regionale delle ICA in base alle indicazioni del Piano Nazionale di sorveglianza delle ICA e del Piano Nazionale di Prevenzione	Regioni/PPAA	A partire dal primo semestre 2023	REGIONALE
	4.3 Implementare sistemi di sorveglianza regionale delle ICA in base alle indicazioni del Piano Nazionale di Sorveglianza delle ICA e del Piano Nazionale di Prevenzione	Regioni/PPAA, Aziende Ospedaliere e Territoriali, Presidi ospedalieri	A partire dal secondo semestre 2023	Atto formale di adozione del Piano regionale ICA e sua trasmissione al Coordinamento ISS Le Regioni recepiscono e aderiscono con atto formale che comprenda la pianificazione della realizzazione e sviluppo ad almeno 3 delle sorveglianze nazionali (1.01.03 ,1.02.02, 1.02.06)

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	4.4 Identificare il network regionale per la sorveglianza delle ICA e assicurarne la continuità e stabilità	Regioni/ PPAA, laboratori ospedalieri e territoriali, Presidi ospedalieri	A partire dal secondo semestre 2023	REGIONALE Atto formale di costituzione di Gruppi Operativi Aziendali per le sorveglianze, la prevenzione e il controllo delle ICA con la presenza di un responsabile
	4.5 Identificare laboratori di riferimento, promuovere la creazione di network, assicurare la partecipazione alla sorveglianza per eventi sentinella, di cluster/ epidemie, attivare una sorveglianza genomica in alcuni laboratori di riferimento, e garantire l'integrazione tra sorveglianza di laboratorio e sorveglianza epidemiologica basata sul paziente	Regioni/ PPAA, laboratori ospedalieri	Entro il secondo semestre 2023	REGIONALE Invio al coordinamento ISS dell'elenco dei Laboratori di riferimento per la sorveglianza delle ICA e della documentazione dell'attivazione del network dei laboratori e dell'elenco dei riferimenti nei laboratori tenendo in considerazione l'intero contesto di contrasto all'AMR Scrittura di un protocollo per la sorveglianza genomica e identificazione dei laboratori partecipanti Coinvolgimento di almeno il 50% delle U.O. di Microbiologia pubblica. (2.02.02; 2.02.04)
	4.6 Definire regolari attività di monitoraggio, diffusione e trasmissione dei dati	Regioni/ PPAA	A partire dal primo semestre 2023	REGIONALE Pubblicazione annua del/dei Report sulla sorveglianza delle ICA (2.07.03) a livello ospedaliero (2.07.09) e territoriale (2.07.10), delle Strutture Private Accreditate (2.07.11) con una diffusione anche mediante sito web (2.07.12; 2.07.21; 2.08.04; 2.09.04; 4.01.03). Per conoscenza, invio dei rapporti annuali al MdS.

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

Il monitoraggio ambientale degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza

Premessa

L'impatto che le attività umane hanno nel diffondere l'Antibiotico-Resistenza (ABR) nell'ambiente rimane ancora poco conosciuto. Allo stesso modo, è molto complesso stabilire quali siano gli effetti sulla salute umana ed animale dell'esposizione continua e cumulativa nel tempo a microrganismi resistenti e residui di antibiotici attraverso la matrice ambientale. Diverse evidenze indicano un ruolo importante dell'ambiente nella disseminazione di geni dell'ABR, in particolare di alcuni siti con concentrazioni più elevate di questi determinanti, sia negli ambienti acquatici, sia negli impianti di trattamento reflui, o laddove vengono collettati reflui provenienti da attività ospedaliere, produttive industriali e zootecniche. In molti casi questi effluenti possono rappresentare un vero e proprio "deposito" di geni della resistenza.

È quindi fondamentale attuare un'attività di monitoraggio per meglio comprendere l'entità di questo problema in due precisi contesti: i) da un lato, infatti, molti antibiotici di origine farmaceutica vengono rilasciati nell'ambiente a seguito di attività industriali, terapeutiche o di smaltimento e, di conseguenza, possono essere rilevati in acqua e suolo, dove svolgono un ruolo importante nell'accelerazione dello sviluppo, nella stabilizzazione e nella diffusione di batteri resistenti; ii) dall'altro lato, attraverso i reflui umani e zootecnici è possibile diffondere nell'ambiente l'ABR, mediata direttamente dalle specie microbiche e/o dai loro geni di resistenza, altrettanto pericolosi per la diffusione di ABR.

Al fine di aumentare il livello di conoscenza sulla presenza di antibiotici negli ambienti acquatici si propongono due azioni tra loro separate ma complementari: da una parte ricerca antibiotici

e geni di resistenza attraverso il potenziamento della rete nazionale di monitoraggio delle acque superficiali gestito dal Sistema Nazionale a rete per la Protezione dell'Ambiente (SNPA) istituito ai sensi della Legge 132/2016³⁵, già operante nel monitoraggio delle concentrazioni dei 5 antibiotici previsti dalla *Watch List* della Direttiva Quadro sulle Acque (*Water Framework Directive*).

Dall'altro, monitorando il sistema fognario mediante il potenziamento dei centri afferenti alla nascente rete di monitoraggio di SARS Cov2 e allargando le loro competenze anche alla ABR. In dettaglio, il processo di definizione della *Watch List* prevede che le sostanze altamente tossiche, impiegate in molti Stati membri e rilasciate in ambiente acquatico, ma raramente o mai monitorate, siano prese in considerazione per l'inclusione nell'elenco di controllo. Nella logica dell'integrazione è la possibilità di estendere i criteri di individuazione degli antibiotici da includere nel monitoraggio, non solo per gli aspetti ambientali ma anche sulla base dei dati relativi all'uso per la salute umana e animale dei diversi territori. A tal fine, l'istituzione di una cabina di regia nell'ambito dell'attuazione del PNCAR che possa dare indicazioni ai fini dell'integrazione degli antibiotici monitorati dalla *Watch List*, potrebbe consentire di utilizzare una infrastruttura a rete già esistente per potenziare il quadro di conoscenza. A tal fine è necessario garantire il più efficace coordinamento con il Progetto "SALUTE AMBIENTE BIODIVERSITÀ E CLIMA" del Piano Complementare del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), Decreto-legge 6 maggio 2021, n. 59 "Misure urgenti relative al Fondo complementare al Piano nazionale di ripresa e resilienza e altre misure urgenti per gli

³⁵Legge 28 giugno 2016, n. 132 Istituzione del Sistema nazionale a rete per la protezione dell'ambiente e disciplina dell'Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale. (16G00144) (GU Serie Generale n.166 del 18-07-2016). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/07/18/16G00144/sq>

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

investimenti³⁶.

Un'ulteriore necessità è quella di estendere il monitoraggio anche ai sistemi fognari e agli impianti di depurazione, che rappresentano una delle sorgenti più significative di immissione di sostanze antibiotiche, di patogeni e geni di resistenza negli ambienti acquatici.

A tal fine va colta l'opportunità di estendere la rete di sorveglianza a seguito della "Raccomandazione (UE) 2021/472 della Commissione" del 17 marzo 2021 relativa a un approccio comune per il rilevamento di SARS-CoV-2 e delle sue varianti nelle acque reflue nell'UE, che consentirà di avere in funzione una rete nazionale di monitoraggio degli impianti e sistemi fognari a servizio degli agglomerati urbani più significativi in tutto il Paese³⁷.

Infine, a completamento del quadro, è di fondamentale importanza assicurare l'ampliamento delle conoscenze in termini di emissioni in ambiente di sostanze antibiotiche, di patogeni e di geni di resistenza avviando una ricognizione sulle caratteristiche degli scarichi più significativi derivanti da aziende produttrici di tali sostanze. A tal fine, è opportuno attivare accordi e protocolli *ad hoc* con le principali associazioni di produttori per avviare programmi di caratterizzazione degli scarichi, e favorire l'implementazione delle migliori tecniche disponibili per la prevenzione alla fonte e per l'abbattimento completo di tali sostanze negli impianti di trattamento.

³⁶Decreto-Legge 6 maggio 2021, n. 59 Misure urgenti relative al Fondo complementare al Piano nazionale di ripresa e resilienza e altre misure urgenti per gli investimenti. (21G00070) (GU Serie Generale n.108 del 07-05-2021). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/05/07/21G00070/SG>

³⁷Raccomandazione (UE) 2021/472 della Commissione del 17 marzo 2021 relativa a un approccio comune per istituire una sorveglianza sistematica a del SARS-CoV-2 e delle sue varianti nelle acque reflue nell'UE. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. 19.3.2021. L 98/3. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021H0472>

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

Il monitoraggio ambientale degli antibiotici e dell'antibiotico-resistenza

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Potenziamento e integrazione della rete nazionale di monitoraggio (a partire dalla Watch List della Direttiva Quadro sulle Acque)	1.1 Creare e sviluppare progressivamente una rete di monitoraggio ambientale delle sostanze antibiotiche (in particolare antibiotici per batteri resistenti) e dei geni della resistenza nell'ambiente) maggiormente rilevanti nel contesto italiano	MdS, MASE, SNPA, ISPRA, ISS	Implementazione progressiva e completamento della rete entro 2025	NAZIONALE Disponibilità di un documento contenente l'elenco prioritario di sostanze da ricercare e il relativo programma di campionamento e analisi
	1.2 Istituzione di un tavolo per organizzare la rete a partire dai laboratori SNPA, in stretto coordinamento con il Progetto "SALUTE AMBIENTE BIODIVERSITÀ E CLIMA" del Piano Complementare PNRR, Decreto-legge 6 maggio 2021, n. 59 "Misure urgenti relative al Fondo complementare al Piano nazionale di ripresa e resilienza e altre misure urgenti per gli investimenti" ³⁸	MdS, MASE, SNPA, ISPRA, ISS	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Disponibilità di un tavolo dedicato al potenziamento della rete nazionale di monitoraggio ambientale e nomina dei relativi partecipanti
	1.3 Redazione di rapporti annuali del monitoraggio	MdS, MASE, SNPA, ISPRA, ISS	Entro il secondo semestre 2025	NAZIONALE Disponibilità di un rapporto annuale contenente i risultati del monitoraggio annuale svolto

³⁸Decreto-Legge 6 maggio 2021, n. 59 Misure urgenti relative al Fondo complementare al Piano nazionale di ripresa e resilienza e altre misure urgenti per gli investimenti. (21G00070) (GU Serie Generale n.108 del 07-05-2021). <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2021/05/07/21G00070/SG>

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
2. Integrazione sorveglianza sistematica del SARS-CoV-2	2.1 Realizzazione del protocollo per l'integrazione della sorveglianza nella rete di monitoraggio esistente	MdS, MASE, Regioni/PPAA, ISS, SNPA, IZS	Entro il primo semestre 2025	NAZIONALE Disponibilità di un protocollo contenente gli enti e i laboratori coinvolti nella sorveglianza e il programma di campionamento e analisi
	2.2 Integrazione della ricerca di antibiotici, batteri resistenti e geni di resistenza nelle campagne di monitoraggio	MdS, MASE, Regioni/PPAA, ISS, SNPA, IZS	Entro il secondo semestre 2025	NAZIONALE Disponibilità di un nuovo protocollo per la campagna di monitoraggio
	2.3 Redazione di rapporti annuali del monitoraggio	MdS, MASE, Regioni/PPAA, ISS, SNPA, IZS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Disponibilità di un rapporto annuale contenente i risultati del monitoraggio annuale svolto
3. Definizione e attuazione campagne di monitoraggio degli scarichi più significativi derivanti da aziende produttrici di sostanze antimicrobiche	3.1 Realizzazione di un accordo con le industrie interessate (in particolare quelle farmaceutiche)	MdS, MASE, SNPA, ISPRA, ISS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Disponibilità di un protocollo d'intesa con le industrie interessate che definisce modalità, frequenza e tipologia delle molecole antibiotiche da ricercare
	3.2 Determinazione dell'elenco di sostanze da monitorare	MdS, MASE, SNPA, ISPRA, ISS	Entro il secondo semestre 2023	Disponibilità di un elenco di sostanze da monitorare
	3.3 Redazione di rapporti di monitoraggio	MdS, MASE, SNPA, ISPRA, ISS	Entro il secondo semestre 2024	Disponibilità di un rapporto annuale contenente i risultati del monitoraggio annuale svolto

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

Prevenzione e controllo delle infezioni

Prevenzione e controllo delle infezioni e delle infezioni correlate all'assistenza in ambito umano

La prevenzione delle infezioni cosiddette comunitarie (ovvero non correlate con l'assistenza sanitaria) si può attuare a livello individuale attraverso comportamenti corretti dal punto di vista igienico, ad esempio: la corretta preparazione e consumo dei cibi, l'igiene respiratoria, l'uso di dispositivi di protezione laddove richiesto e un frequente lavaggio delle mani. L'adozione di questo gesto semplice e particolarmente importante nella prevenzione di molte malattie infettive deve essere enfatizzata, e a questo scopo, ogni anno, l'OMS celebra il 5 maggio la giornata dell'igiene delle mani³⁹ mentre una alleanza internazionale celebra il 15 ottobre⁴⁰. Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) sono invece infezioni che si verificano in qualsiasi contesto assistenziale e richiedono una attenzione particolare da parte di tutti gli operatori sanitari, a causa del loro rilevante impatto clinico, epidemiologico, legale ed economico. Le attività necessarie per la loro prevenzione e controllo sono molto articolate e comprendono ad esempio interventi di ordine procedurale, organizzativo, strutturale, sulla

gestione dei dispositivi medici, sulla formazione e informazione del personale, sulla sicurezza delle cure etc.

L'impatto clinico è dovuto all'incremento di infezioni, complicanze, giorni di degenza, mortalità, uso di procedure diagnostiche e farmaci, impiego di personale sanitario, e insorgenza di Antibiotico-Resistenza (ABR).

Dai dati della rete europea EARS-Net, si stima che nel 2015 il 63,5% delle infezioni causate da batteri resistenti erano associate all'assistenza sanitaria⁴¹. I dati più recenti relativi all'impatto epidemiologico delle ICA provengono da uno studio di prevalenza condotto negli ospedali italiani per acuti, secondo il protocollo dell'ECDC; da questo studio è emerso che, nel periodo 2016-2017 la prevalenza di pazienti con almeno un'infezione correlata all'assistenza, inteso come il numero di pazienti con almeno una ICA sul totale dei pazienti eleggibili, era dell'8,03%⁴². Questo valore era leggermente più elevato rispetto alla media europea del 7%⁴³, che pure era in crescita rispetto al dato precedente (6%-2013)⁴⁴.

³⁹World Health Organization (WHO). Save Lives - Clean Your Hands. Annual Global Campaign. Web-page: <https://www.who.int/campaigns/world-hand-hygiene-day>

⁴⁰Global Handwashing Partnership (GHP). Web-page: <https://globalhandwashing.org/global-handwashing-day/>

⁴¹Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4

⁴²Dipartimento Scienze della Salute Pubblica e Pediatriche, Università di Torino. Secondo studio di prevalenza italiano sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici negli ospedali per acuti - Protocollo ECDC, 2018. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2791_allegato.pdf

⁴³European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals - ECDC PPS validation protocol version 3.1.2. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/PPS-HAI-AMR-protocol.pdf>

⁴⁴European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>

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

Gli effetti delle ICA si riflettono anche sul piano economico, e in particolare sulla perdita di vite umane e di giornate lavorative, e sul maggiore utilizzo di risorse sanitarie. Si stima che il costo di un'infezione da microrganismo multi-resistente vari da 8.500 a 34.000 euro⁴⁵ e che le ICA nel loro insieme possano arrivare a rappresentare quasi il 6% del budget annuale degli ospedali pubblici⁴⁶, mentre la stima del costo della prevenzione delle ICA risulterebbe molto inferiore. La diffusione del fenomeno dell'ABR ha reso ancora più problematica la gestione delle ICA e il loro impatto economico, per la scarsità di antibiotici efficaci verso i microrganismi multiresistenti.

Parallelamente alla mancanza di un sistema nazionale dedicato alla sorveglianza delle ICA, le indicazioni e le politiche nazionali dedicate al loro controllo hanno sinora avuto un carattere sporadico, con scarsi interventi di aggiornamento, lasciando spazio a iniziative e a reti a carattere sostanzialmente volontario di singole Regioni, Aziende sanitarie, Università e Società Scientifiche. Ridurre l'incidenza delle ICA attraverso la prevenzione e il controllo mediante l'adozione diffusa di buone pratiche, rappresenta una esigenza ma anche una sfida, nel settore della sanità pubblica.

Attualmente si stima che una quota superiore al 50%^{47,48,49} delle ICA possa essere prevenuta e quindi risulta fondamentale intraprendere specifiche azioni di correzione, attraverso ad esempio la formazione e la promozione dell'adesione a

pratiche basate sull'evidenza, focalizzandosi soprattutto sulle infezioni per le quali sia stata dimostrata un'elevata frazione prevenibile⁵⁰. In questo modo, la prevenzione delle ICA può essere intesa a tutti gli effetti come uno strumento di miglioramento della qualità dell'assistenza da mettere in atto, ad ogni livello, al fine di scongiurare complicità della prestazione sanitaria (la cosiddetta "zero tolerance" sugli errori).

Le ICA possono beneficiare della *diagnostic stewardship* al fine di ottimizzare gli esiti clinici e limitare la diffusione della resistenza antimicrobica attraverso un uso ragionato della diagnostica di laboratorio.

Il fenomeno dell'AMR e l'insorgenza delle ICA possono essere contrastati, in modo diretto o indiretto, anche attraverso le vaccinazioni. L'effetto protettivo diretto si esplica tramite il ricorso a vaccini che proteggono dalle infezioni batteriche, riducendone l'incidenza, limitando il consumo di antibiotici e, in definitiva, anche l'insorgenza e la diffusione di ceppi resistenti. Uno degli esempi maggiormente rilevanti in tal senso è quello della vaccinazione anti-pneumococcica, ma interessa anche altre vaccinazioni, come quella antimeningococcica, anti-*Haemophilus influenzae b*, antiiflica⁵¹ ecc. Inoltre, alcuni promettenti vaccini diretti contro patogeni particolarmente critici per l'antibiotico-resistenza, come ad esempio *Shigella spp.*, *S. Aureus*, *K. Pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *E. faecium* ecc, sono attualmente allo studio^{52,53}. L'effetto protettivo indiretto riguarda i vaccini per

⁴⁵Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) (2017), *Tackling Wasteful Spending on Health*, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>.

⁴⁶Slawomirski, L. et al (2017), "The economics of patient safety: Strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level", OECD Health Working Papers, No. 96, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/5a9858cd-en>

⁴⁷Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect* 2003; 54: 258-266

⁴⁸Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Feb;32(2):101-14.

⁴⁹Agodi A, Barchitta M, Quattrocchi A, et al. GISIO-SItI working group. Preventable proportion of intubation-associated pneumonia: Role of adherence to a care bundle. *PLoS One*. 2017 Sep 6;12(9):e0181170. doi: 10.1371/journal.pone.0181170. PMID: 28877171; PMCID: PMC5587225.

⁵⁰Fraser V. Zero: What Is It, and How Do We Get There? *ICHE* 2009, vol. 30: 67-70

⁵¹Yousafzai MT, Karim S, Qureshi S, et al. Effectiveness of typhoid conjugate vaccine against culture-confirmed *Salmonella enterica* serotype Typhi in an extensively drug-resistant outbreak setting of Hyderabad, Pakistan: a cohort study. *Lancet Glob Health*. 2021 Aug;9(8):e1154-e1162. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00255-2.

⁵²Micoli, F., Bagnoli, F., Rappuoli, R. et al. The role of vaccines in combatting antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* 19, 287-302 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00506-3>

⁵³Bacterial vaccines in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052451>

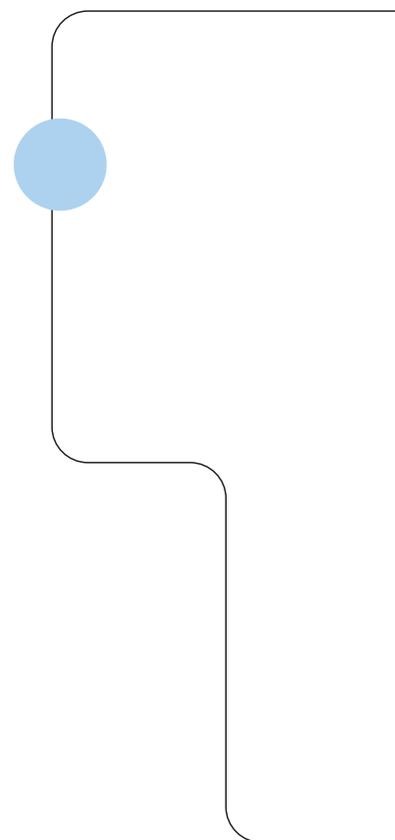
Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025

la prevenzione delle infezioni virali, grazie a una diminuzione delle prescrizioni inappropriate, della necessità di ricorrere agli antibiotici per trattare infezioni batteriche che si sovrappongono all'infezione virale primaria o ancora del numero dei ricoveri. A titolo esemplificativo, nel caso dell'influenza, campagne vaccinali estese diminuiscono il sovraffollamento ospedaliero durante le epidemie stagionali e limitano la circolazione virale nei setting di cura dove spesso sono assistiti soggetti fragili⁵⁴.

Infine, le vaccinazioni proteggono dalle alterazioni del microbioma indotte dai trattamenti inappropriati o a largo spettro e quindi dalla selezione di specie batteriche resistenti^{55,56}. Anche l'OMS ha recentemente enfatizzato il contributo primario delle vaccinazioni come arma di riduzione del numero di casi di infezione che necessitano di trattamento antibiotico⁵⁷.

Anche l'immunizzazione degli operatori sanitari contro le malattie prevenibili da vaccino, oltre a essere uno strumento di tutela del lavoratore, rappresenta un importante strumento di prevenzione e controllo della diffusione delle infezioni in ambito assistenziale.

A queste strategie di prevenzione è dedicato uno specifico Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale, al quale si rimanda.



⁵⁴Bonanni P, Picazo JJ, Rémy V. The intangible benefits of vaccination - what is the true economic value of vaccination?. *J Mark Access Health Policy*. 2015;3:10.3402/jmahp.v3.26964. Published 2015 Aug 12. doi:10.3402/jmahp.v3.26964

⁵⁵Lipsitch M, Siber GR. How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem? *Mbio*. 2016 Jun;7(3). DOI: 10.1128/mbio.00428-16. PMID: 27273824; PMCID: PMC4959668

⁵⁶Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis*. 2020 Jan;90:188-196. doi: 10.1016/j.ijid.2019.10.005. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622674.

⁵⁷Vekemans J, Hasso-Agopsowicz M, Kang G, et al. Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: A World Health Organization Action Framework. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 16;73(4):e1011-e1017. doi: 10.1093/cid/ciab062. PMID: 33493317; PMCID: PMC8366823.

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

Prevenzione e controllo delle infezioni e delle infezioni correlate all'assistenza in ambito umano

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Predisporre un Piano Nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA da condividere con tutte le regioni e dare continuità alle azioni di supporto, aggiornamento e monitoraggio del Piano	1.1 Predisposizione di un Piano Nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA, rivolto ai diversi contesti assistenziali (ospedale, strutture residenziali, assistenza domiciliare, ambulatori) e che preveda il coordinamento con il Piano dedicato alle sorveglianze ICA, le modalità di implementazione, il suo periodico aggiornamento e valutazione, supportato da un tavolo tecnico nazionale	MdS, ISS, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Atto formale di istituzione del Piano Nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA. Nomina dei componenti del tavolo tecnico
	1.2 Adozione del Piano Nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA	MdS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Circolare ministeriale di istituzione e trasmissione del Piano Nazionale
2. Individuazione degli elementi minimi per l'attuazione dei programmi IPC e degli interventi di comprovata efficacia	2.1 Definizione del core minimo di competenze, attività e relative risorse necessarie per l'attuazione dei programmi di controllo nei diversi ambiti assistenziali	ISS, MdS, Tavolo tecnico	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Indicazione Nazionale (anche attraverso Circolare Ministeriale) su come attivare i programmi di controllo delle ICA nelle aziende sanitarie e nelle strutture private
	2.2 Individuazione e aggiornamento delle evidenze relative all'efficacia di interventi di IPC, di promozione della vaccinazione e di <i>diagnostic stewardship</i> . Aggiornamento delle linee guida e delle best practices	ISS, Tavolo tecnico	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Documento di sintesi sugli interventi di prevenzione più efficaci e le buone pratiche Documento programmatico sulla disponibilità di raccomandazioni (include le linee guida e buone pratiche)

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

Obiettivi	Azioni	Affori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	2.3 Creazione di un repository nazionale per la diffusione dei materiali documentali, formativi e informativi in materia	ISS, MdS, Società scientifiche	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Pubblicazione sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità e del Ministero della Salute
3. Identificazione e messa in atto di azioni utili ad attuare l'implementazione del Piano nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA	3.1 Armonizzazione e implementazione di specifici programmi, nazionali e sostenibili, di promozione di temi prioritari identificati nel Piano ICA	ISS, MdS, Tavolo Tecnico, Regioni/PPAA	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Pubblicazione sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità/Ministero della Salute di materiale informativo e offerta di corsi di formazione sulle strategie di controllo delle ICA
4. Definizione di un sistema di monitoraggio e accreditamento	4.1 Individuare una lista di indicatori da includere nei LEA per monitorare l'adesione delle Regioni alle politiche e strategie indicate dal Piano nazionale	ISS, AGENAS, MdS, Regioni/PPAA	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Adozione della lista di indicatori e programmazione del monitoraggio
	4.2 Individuare la metodologia e i criteri minimi per l'accREDITamento delle strutture in tema di prevenzione delle ICA	ISS, AGENAS, MdS, Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2024	NAZIONALE Definizione della metodologia e dei criteri minimi per l'accREDITamento delle strutture
	4.3 Monitoraggio dell'implementazione del Piano nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA e dei piani regionali secondo gli indicatori concordati	MdS, ISS, Regioni/PPAA	A partire dal primo semestre 2024	NAZIONALE Diffusione di un report annuale con il grado di implementazione delle strategie a livello nazionale REGIONALE Diffusione di un report annuale con il grado di implementazione delle strategie a livello regionale (4.02.12)
5. Recepimento a livello regionale del Piano Nazionale per la prevenzione e il controllo delle ICA	5.1 Recepimento del Piano e individuazione di un referente regionale coadiuvato da un gruppo multidisciplinare regionale per la prevenzione e il controllo delle ICA che faccia parte del gruppo di coordinamento regionale AMR, che promuova anche il confronto tra regioni e la condivisione di buone pratiche	Regioni/PPAA	Entro il primo semestre 2024	REGIONALE L'Atto di recepimento del Piano nazionale include nel gruppo di coordinamento regionale il referente regionale per le ICA

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	5.2 Emanare un documento regionale attuativo del Piano nazionale di prevenzione e controllo delle ICA e delle indicazioni nazionali sulla organizzazione competenze che dia indicazioni alle Aziende sulla organizzazione per la prevenzione e il controllo delle ICA e che identifichi un team regionale multidisciplinare e in ogni azienda un comitato/team che si occupi delle le buone pratiche di prevenzione ICA in connessione con gli altri temi per il contrasto all'ABR (es. antimicrobial e diagnostic stewardship, sorveglianza, ecc.)	Regioni/ PPAA	Entro il primo semestre 2024	REGIONALE Atto regionale di adozione del documento sull'organizzazione per il controllo delle ICA (1.01.03, 1.02.02, 1.02.06)
	5.3 Predisporre un piano regionale attuativo del Piano nazionale (in coerenza con contenuti e tempistica fissata a livello nazionale), con standard e indicatori, da aggiornare con le stesse scadenze del Piano nazionale e in collegamento con professionisti operanti negli ambiti del Miglioramento della Qualità e del Rischio Clinico/Sicurezza del Paziente	Regioni/ PPAA, Aziende territoriali	Entro il secondo semestre 2024	REGIONALE Atto regionale di adozione del Piano regionale (4.02.01, 4.02.02 4.02.03, 4.02.04, 4.02.05, 4.02.06, 4.02.07, 4.02.08, 4.02.09, 4.02.10 4.02.11)
6. Contrastare le infezioni e le ICA attraverso la vaccinazione	6.1 Favorire il raggiungimento degli obiettivi di copertura vaccinale nella popolazione generale e nei gruppi a rischio e predisporre interventi specifici dedicati a chi opera nei servizi di assistenza e cura e agli operatori del settore veterinario	MdS, NITAG, Regioni/ PPAA, Società scientifiche	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Secondo gli obiettivi del PNPV

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

Prevenzione delle zoonosi

Premessa

Le zoonosi sono malattie e/o infezioni che possono essere trasmesse naturalmente, direttamente o indirettamente tra gli animali e l'uomo⁵⁸ con potenziale forte impatto sulla sanità pubblica umana e veterinaria, con evidenti riflessi sulla sicurezza, sia microbiologica che tossicologica, degli alimenti e dell'ambiente per la diffusione diretta, o la dispersione, tramite deiezioni o reflui, di patogeni e nonché di sostanze e principi attivi impiegati nelle pratiche terapeutiche/industriali.

Le zoonosi possono essere:

- di origine alimentare, vale a dire provocate dal consumo di cibi o acque contaminati da microrganismi patogeni;
- di origine non alimentare (trasmesse da vettori o mediante contatto diretto o stretta vicinanza).

Oltre il 70% delle malattie infettive umane fino ad oggi conosciute ha un'origine zoonotica, ossia vengono trasmesse da animali⁵⁹ e il 60% di queste è stata trasmessa da animali selvatici⁶⁰. Le zoonosi, nel loro insieme, sono responsabili ogni anno di circa un miliardo di casi di malattia e di milioni di morti nel mondo e, a causa dell'intensificarsi degli scambi commerciali di animali e di prodotti di origine animale tra i vari Paesi, queste malattie stanno acquisendo un'importanza sempre crescente.

Se è vero che molte delle malattie zoonotiche provengono dalla fauna, in particolare quella selvatica, ancora non è stato studiato a sufficienza l'influenza che i cambiamenti ambientali possono avere sulla distribuzione geografica degli agenti patogeni (specie serbatoio) e dei loro vettori (che li trasportano), con conseguente comparsa di malattie in territori prima esenti o con aumento della prevalenza di quelle già esistenti, comprese

quelle che colpiscono la fauna selvatica. Ancora, l'aumento dell'invasione umana negli habitat della fauna selvatica, insieme all'urbanizzazione, hanno interrotto l'interfaccia uomo-animale-ambiente e la crescita esponenziale della popolazione umana e lo sfruttamento dell'ambiente rendono più probabile lo *spillover*⁶¹, cioè l'adattamento all'uomo di un microrganismo patogeno per gli animali.

A quanto sopra descritto, si aggiunga che il fenomeno dell'antibiotico-resistenza rappresenta anch'esso un altro potenziale rischio di trasmissione animali-uomo di agenti patogeni e di microrganismi definiti commensali, che colonizzano normalmente la cute, le mucose e l'apparato intestinale dell'uomo e degli animali, ma che se sottoposti a pressione selettiva dovuta all'uso non prudente degli antibiotici possono sviluppare resistenza e, in seguito, scambiare il proprio materiale genetico con altri microrganismi, anche di specie diversa, continuando e amplificando la trasmissione delle resistenze.

Risulta, pertanto, necessaria un'attenta valutazione del quadro epidemiologico e la predisposizione di misure idonee atte a ridurre le cause e la diffusione delle malattie infettive, a prevenire l'insorgenza di nuovi casi e a minimizzare l'impatto di eventuali focolai attraverso l'adozione di misure di biosicurezza, di attività di sorveglianza e monitoraggio delle malattie.

Quando la malattia è ad eziologia multifattoriale, spesso è possibile limitarne le manifestazioni attraverso attività preventive, quali: potenziamento delle difese immunitarie, vaccinazioni, rispetto del benessere, adeguata alimentazione, ecc. Questo target, nel settore veterinario, è già definito con

⁵⁸Direttiva 2003/99/CE sulle misure di sorveglianza delle zoonosi e degli agenti zoonotici, recante modifica della decisione 90/424/CEE del Consiglio e che abroga la direttiva 92/117/CEE del Consiglio

⁵⁹EFSA - https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/factsheetfoodbornezoonoses.pdf

⁶⁰Morse et al., 2012. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet*, 380, 1956-1965

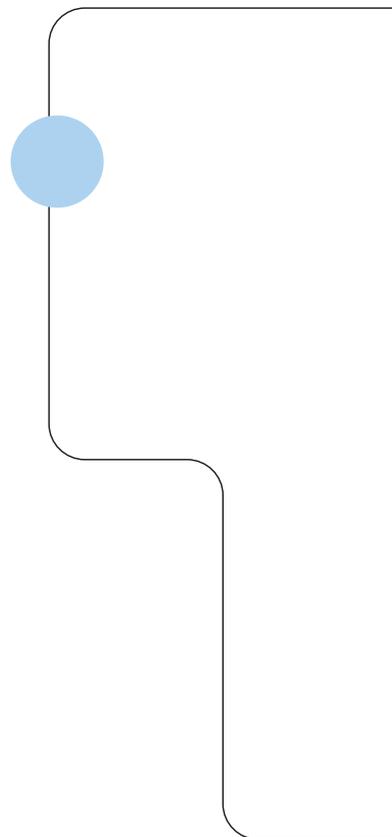
⁶¹European Green Deal

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

apposite disposizioni normative/orientamenti nazionali e regionali, applicabili sia agli animali di allevamento che da compagnia.

L'adozione di programmi vaccinali mirati - impostati secondo le caratteristiche del vaccino adottato (tipologia, insorgenza e durata dell'immunità, ecc.) - e il loro adeguamento in funzione della sorveglianza epidemiologica, grazie anche alla diagnostica di laboratorio, restano elementi fondamentali. E anche in assenza di medicinale veterinario immunologico autorizzato per la specie animale di destinazione e l'indicazione in questione, in circostanze eccezionali, è consentito ricorrere all'utilizzo di medicinali veterinari immunologici inattivati (stabulogeni) "altamente specifici" che, nel periodo antecedente all'avvento degli antibiotici e allo sviluppo dell'industria farmaceutica, sono stati l'unico insostituibile strumento d'intervento per malattie diffuse, spesso a carattere zoonosico.

Pertanto, la prevenzione e il controllo delle zoonosi richiedono più che mai un approccio interdisciplinare e olistico orientato alla salute in termini globali, dal momento che il benessere umano, animale e ambientale risultano strettamente interconnessi e partecipano a un equilibrio ecologico molto articolato. Contrastare il cambiamento climatico e conservare ecosistemi integri e in equilibrio consentirebbe, infatti, di prevenire la diffusione di nuove malattie trasmissibili e l'insorgenza di epidemie sia perché la biodiversità regola in modo naturale la presenza dei vettori di queste malattie, sia perché ecosistemi integri non permettono la diffusione di queste malattie negli organismi selvatici e conseguentemente la loro espansione nel contatto con l'uomo e viceversa.



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

Prevenzione delle zoonosi

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Rafforzare le conoscenze sui principali microrganismi zoonosici e migliorarne l'integrazione nei settori umano e veterinario	1.1 Definire un elenco e una classificazione (per priorità) dei principali microrganismi zoonosici e dei geni di resistenza di interesse sia nel settore umano che veterinario	MdS, ISS, IIZZSS, CNR	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Preparazione di un documento di sintesi contenente i criteri e l'elenco dei principali microrganismi zoonosici REGIONALE Recepimento del documento
	1.2 Predisporre protocolli, laddove possibile armonizzati, per l'allerta rapida e per la gestione di eventuali cluster epidemici	MdS, ISS, IIZZSS, CNR Regioni/ PPAA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Preparazione di un Protocollo condiviso per l'allerta rapida e per la gestione di eventuali cluster epidemici REGIONALE Adozione del protocollo
	1.3 Ricognizione dei sistemi informativi già disponibili per favorirne l'integrazione e l'interoperabilità	MdS, MASE, ISS e LNR-ABR, IIZZSS, Regioni/ PPAA	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Preparazione di un documento che definisca il livello di interoperabilità tra i sistemi informativi nazionali e regionali
2. Incentivare l'adozione di appropriate misure di prevenzione delle malattie trasmissibili («zoonosi»)	2.1. Sostenere l'adozione di protocolli vaccinali, oltre le profilassi di Stato, da parte di allevatori e di medici veterinari, per specie/ categoria, tipologia e periodo produttivo	MdS, Regioni/ PPAA, Stakeholder	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE <ul style="list-style-type: none"> ○ predisposizione di Campagne e attività formative; ○ Sviluppo sistema di stewardship per la raccolta di dati epidemiologici derivanti da analisi diagnostica per indirizzare verso protocolli vaccinali come arma preventiva. REGIONALE <ul style="list-style-type: none"> ○ implementazione di campagne attività formative sul territorio di competenza.

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	2.2 Promuovere la tutela della biodiversità come fattore preventivo nei confronti dello <i>spillover</i>	MdS, MASAF, MASE, Regioni/PPAA, IIZZSS, Società scientifiche	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE <ul style="list-style-type: none"> ○ inserimento della tematica specifica nelle politiche per lo sviluppo rurale (PAC); ○ integrare la strategia veterinaria nel rispetto degli obiettivi dell'European Green Deal/From Farm to Fork Strategy per il conseguimento degli obiettivi di diminuzione dell'uso di antibiotici; ○ predisposizione di un documento di collaborazione tra il MdS e il MiTE per il supporto di quest'ultimo nei diversi <i>fora</i> internazionali e nei vari consessi internazionali.
	2.3 Valutazione dello stato sanitario degli animali e quindi dell'allevamento (<i>stewardship</i>), Attraverso la valutazione degli ABMs (Animal-Based Measures, raccolti durante i controlli ufficiali per il benessere animale)	MdS, Regioni/PPAA, IIZZSS	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE <ul style="list-style-type: none"> ○ Estensione degli indicatori ad altre specie zootecniche; ○ Preparazione di un documento finale di elaborazione dei dati. REGIONALE <ul style="list-style-type: none"> ○ Migliorare i controlli ufficiali utilizzando il sistema ClassyFarm.
3. Rafforzare le conoscenze su malattie emergenti causate da microrganismi, potenzialmente zoonosici, che possono avere gravi conseguenze sulla sanità pubblica, sulla salute animale e sulla biodiversità.	3.1 Promozione di studi sulle malattie emergenti e sui relativi <i>drivers</i>	MdS, MASE, MASAF, IIZZSS, Università, Enti di ricerca	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE <ul style="list-style-type: none"> ○ Definizione di una linea di ricerca per la presentazione di progetti di studio.
	3.2 Informazione e formazione sulle malattie emergenti	MdS, MASE, MASAF, Regioni/PPAA	Entro il secondo semestre 2024	NAZIONALE <ul style="list-style-type: none"> ○ Organizzazione di campagne informative e percorsi formativi. REGIONALE <ul style="list-style-type: none"> ○ Organizzazione di campagne informative e percorsi formativi.

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

Uso prudente degli antibiotici

Uso prudente degli antibiotici in ambito umano

Premessa

Questa sezione ha l'obiettivo di fornire indicazioni operative sull'implementazione di azioni volte al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e dell'appropriatezza d'uso in campo ospedaliero e comunitario.

L'utilizzo appropriato degli antibiotici rappresenta infatti un elemento essenziale per il contrasto all'antibiotico-resistenza. In questo contesto si pongono i programmi di *stewardship* antibiotica (*antimicrobial stewardship*, AMS), intesi come l'insieme di strategie e interventi coordinati al fine di promuovere l'uso appropriato degli antibiotici, il miglioramento degli esiti dei pazienti, la riduzione dell'antibiotico-resistenza. Oggi l'AMS è uno dei tre pilastri di un approccio integrato per il rafforzamento dei sistemi sanitari insieme agli interventi di prevenzione e controllo delle infezioni (*Infection Prevention and Control*, IPC) e alle strategie per la sicurezza del paziente⁶². Diversi paesi europei hanno definito piani nazionali di AMS⁶³, anche sulla base di revisioni sistematiche che hanno evidenziato l'efficacia di programmi di questo tipo nel ridurre il consumo di antibiotici e l'incidenza di infezioni resistenti agli antibiotici in diversi setting assistenziali, sebbene le evidenze più solide si riferiscano al contesto ospedaliero^{64,65}. Un programma nazionale e coordinato di AMS è inderogabile e la sua importanza emerge

chiaramente anche in situazioni di emergenza sanitaria nazionale quale la pandemia da SARS-CoV-2 per il documentato uso inappropriato degli antibiotici e per le difficoltà di supportare i programmi di prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza durante il periodo pandemico.

Un elemento fondamentale di un programma nazionale di *stewardship* antibiotica è rappresentato dalla predisposizione di un documento generale di indirizzo per la strutturazione di un modello di AMS che definisca le finalità, gli obiettivi programmatici, gli standard operativi, le attività prioritarie, gli indicatori di processo (inclusi eventi avversi, quali durata dell'ospedalizzazione, variazioni dei pattern di sensibilità non coinvolti nell'intervento primario, ecc.) e di risultato. Deve anche essere definito il core minimo di competenze, attività e relative risorse necessarie per l'attuazione del programma. Il programma nazionale di *stewardship* antibiotica deve prevedere il coinvolgimento e l'integrazione di tutte le competenze e servizi essenziali al programma. In particolare il programma deve coinvolgere le direzioni sanitarie e gli specialisti ospedalieri (infettivologi, specialisti delle diverse discipline mediche e cliniche, igienisti), i medici dell'assistenza territoriale (medici di medicina generale, pediatri di libera scelta), i microbiologi

⁶²Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

⁶³European Center for Disease Control (ECDC). Antimicrobial stewardship (web-page). <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/prudent-use-antibiotics/antimicrobial>.

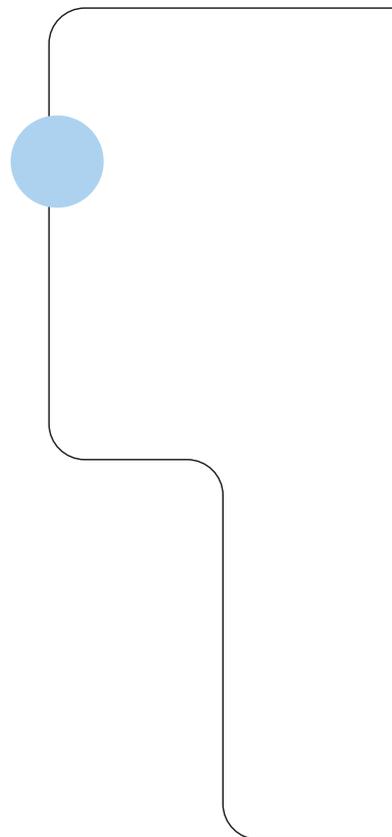
⁶⁴Davey P et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital in patients. Cochrane Database of Systematic Review, 2017

⁶⁵Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Sep;17(9):990-1001.

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

clinici, i farmacisti sia ospedalieri che territoriali e le figure responsabili della somministrazione degli antibiotici. Il programma deve inoltre essere inclusivo, interessando tutti gli ambiti di prescrizione degli antibiotici, incluse anche le strutture residenziali per fragili e anziani che rappresentano un ambito particolarmente critico per la diffusione delle resistenze antibiotiche.

Inoltre, le attività di promozione del corretto uso di antibiotici necessitano di essere integrate e coordinate con quelle intraprese negli altri ambiti di intervento individuati dal PNCAR 2022-2025, con particolare riferimento all'ottimizzazione delle strategie di monitoraggio della prescrizione e del consumo di antibiotici, all'implementazione delle pratiche di IPC e ad eventi di formazione ed educazione sanitaria diretti rispettivamente ai prescrittori e alla popolazione generale.



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

Uso prudente degli antibiotici in ambito umano

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Predisporre e promuovere le azioni necessarie alla strutturazione di un modello di <i>antimicrobial stewardship</i>	<p>1.1 Predisporre un modello globale di <i>antimicrobial stewardship</i> che definisca gli standard operativi, le attività prioritarie, gli indicatori di processo e di risultato. In particolare il modello dovrà considerare:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ il core minimo di competenze e attività e le risorse necessarie per la sua attuazione; ○ la disponibilità e l'utilizzo di servizi di diagnostica al fine di individuare aree e modalità opportune di implementazione del supporto microbiologico e della promozione dell'uso di algoritmi dedicati e test per la diagnosi rapida <i>evidence-based</i>; ○ La lista degli indicatori per monitorare l'adesione alle politiche e strategie indicate nel Documento di indirizzo e selezionare quelli da includere nel Nuovo Sistema di Garanzia dei LEA, per monitorare le azioni regionali di promozione dell'uso appropriato di antibiotici; ○ Gli ambiti e le modalità con cui le sorveglianze specifiche (ad es. la sorveglianza delle resistenze declinata nei diversi setting, la sorveglianza della profilassi antibiotica peri-operatoria) possano fornire i dati utili all'implementazione e al monitoraggio di programmi di intervento nazionali su temi prioritari. 	MdS, GTC AMR, AIFA, Regioni/PPAA, Società scientifiche	Entro il primo semestre 2023 (alcuni documenti attuativi potranno essere finalizzati successivamente)	<p>NAZIONALE Predisposizione del documento generale di indirizzo per la strutturazione di un modello globale di antimicrobial stewardship, condiviso da tutti i professionisti coinvolti</p> <p>REGIONALE Adozione di un documento per la strutturazione del modello regionale di antimicrobial stewardship in linea con le indicazioni del modello nazionale</p>
	<p>1.2 Identificare annualmente necessità formative e comunicative da sottoporre rispettivamente al gruppo della formazione e della comunicazione.</p>			MdS, GTC AMR, AIFA
2. Identificare delle aree prioritarie per le raccomandazioni/Linee Guida nazionali sull'uso appropriato di antibiotici	2.1 Individuare, anche tenendo conto di quanto proposto nel precedente PNCAR, le istituzioni di riferimento, le modalità operative appropriate, gli ambiti e le tematiche prioritari per lo sviluppo di specifiche raccomandazioni/Linee Guida nazionali sull'uso appropriato di antibiotici.	MdS, AIFA, ISS, GTC AMR	Entro il primo semestre 2023 e successivo aggiornamento annuale	<p>NAZIONALE Predisposizione di un documento di pianificazione a livello nazionale delle raccomandazioni/linee guida</p>

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
3. Promuovere e diffondere nella pratica clinica gli interventi utili a supportare la prescrizione appropriata degli antibiotici	3.1. Individuare e promuovere tecnologie informatiche per il supporto della prescrizione appropriata a livello ospedaliero e territoriale (alert, sistemi esperti, sistemi di supporto decisionale alla prescrizione da integrare nelle cartelle cliniche informatizzate previste/ attuate a livello regionale).	MdS, Regioni/ PPAA	Entro il primo semestre del 2024	NAZIONALE Revisione e individuazione delle tecnologie informatiche maggiormente appropriate per la progettazione, realizzazione e validazione di un sistema informativo da integrare a quelli già esistenti
	3.2 Valutare la fattibilità di interventi rivolti a ridurre l'utilizzo di antibiotici non utilizzati a domicilio da precedenti prescrizioni (numero di dosi per confezione corrispondente alla prescrizione, dispensazione di dosi unitarie, ecc.), es. differente confezionamento antibiotici o erogazione da parte del farmacista del solo farmaco utile al completamento del ciclo.	MdS, AIFA	Entro il primo semestre del 2024	NAZIONALE Predisposizione di un documento di verifica della fattibilità di interventi per migliorare la <i>compliance</i> alle raccomandazioni/Linee Guida e per ridurre l'uso di antibiotici non utilizzati a domicilio.

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

Uso prudente degli antibiotici in ambito veterinario

Premessa

In alcune produzioni animali italiane, i quantitativi di antibiotici usati, in particolare per via orale e per la somministrazione a un gruppo di animali, risultano tuttora elevati, come evidenziato dai dati di vendite normalizzati dell'ultimo decennio⁶⁶.

Ciò nonostante, negli ultimi anni si è osservato un importante decremento grazie alle strategie adottate, comprese le campagne di informazione e di sensibilizzazione circa l'impatto degli agenti antibiotico-resistenti nei settori veterinario e umano. Infatti, in Italia si è passati da 421,1 mg/PCU del 2010 a 181,9 mg/PCU nel 2020 (>90% del totale dei mg/PCU è dato dalle preparazioni per uso orale), in un contesto europeo che nel 2020 riportava una media di 89 mg/PCU. La pressione di selezione dovuta all'uso continuativo o semi-continuativo di antibiotici delle diverse classi nelle produzioni animali, ha favorito negli ultimi decenni l'emergenza e l'aumento delle resistenze e multiresistenze (MDR). I complessi meccanismi di selezione e co-selezione derivanti da usi multipli di molte classi di antibiotici hanno favorito anche l'emergenza e la diffusione di resistenze verso classi registrate anche per uso veterinario, ma definite *Highest Priority Critically Important Antimicrobials*⁶⁷ per la terapia delle malattie batteriche invasive nell'uomo o così come categorizzate dall'EMA⁶⁸. In Italia, alcune filiere produttive, a fronte della domanda del consumatore e dei grandi gruppi di distribuzione,

hanno investito in infrastrutture e migliorato le buone pratiche di allevamento necessarie per ridurre il ricorso all'uso degli antibiotici durante la produzione, favoriti anche dalla durata breve – media dei cicli produttivi. In queste tipologie di allevamento, verosimilmente la pressione di selezione è diminuita negli ultimi anni, e ciò ha favorito un miglioramento dei dati di monitoraggio dell'antibiotico-resistenza (ad esempio, l'aumento della popolazione di *E. coli* indicatori pienamente suscettibili, il lieve declino della popolazione dei multiresistenti, il declino significativo delle prevalenze della popolazione di *E. coli* ESBL/AmpC-produttori), come si evince dalla reportistica relativa al Monitoraggio armonizzato EU dell'AMR⁶⁹, disponibile sulle pagine EFSA⁷⁰ (es. National Zoonoses Country Reports, EU Summary Reports on Antimicrobial resistance).

Questi dati sono incoraggianti e dimostrano che allorché si diminuisce significativamente le quantità e le modalità di uso degli antibiotici, le prevalenze delle MDR e delle co-resistenze iniziano a declinare.

Tali osservazioni dovrebbero, altresì, favorire l'adozione di strategie generali di riduzione del ricorso agli antibiotici anche in altre linee produttive, mutuandone i principi e declinandoli secondo le specificità delle singole filiere produttive.

Per una più sostanziale adozione dei principi

⁶⁶European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC). <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>

⁶⁷World Health Organization. *Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision*. Geneva: World Health Organization; 2019

⁶⁸<https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use-it.pdf>

⁶⁹Commissione Europea. 2013/652/UE: Decisione di esecuzione della Commissione, del 12 novembre 2013, relativa al monitoraggio e alle relazioni riguardanti la resistenza agli antimicrobici dei batteri zoonotici e commensali [notificata con il numero C(2013) 7145]

⁷⁰European Food Safety Authority (EFSA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6490>. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6490>

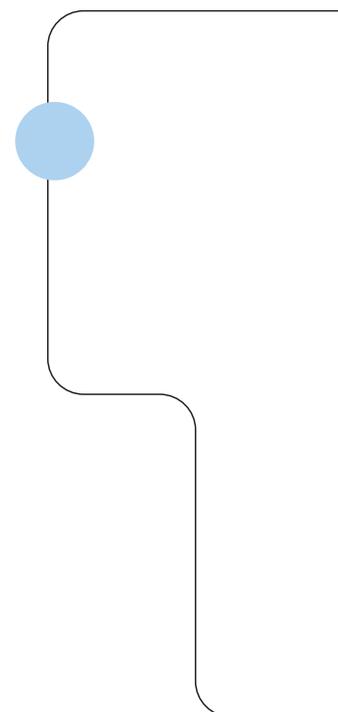
Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025

dell'uso prudente degli antimicrobici, in considerazione dei risultati raggiunti di riduzione delle vendite al 2020, il primo passo risulta essere quello di definire specifiche regole per limitare l'uso metafilattico di routine e dismettere l'uso profilattico, come stabilito dalla Commissione Europea⁷¹ e dagli organismi scientifici sovranazionali (EFSA, EMA) unitamente ad azioni volte a limitare l'uso negli animali di antimicrobici considerati di importanza fondamentale per prevenire o trattare infezioni potenzialmente letali negli esseri umani, nonché politiche di incoraggiamento e incentivi per investimenti e condizionalità secondo gli indirizzi della *Common Agricultural Policy* per un'agricoltura "greener and safer" (più "verde" e più "sicura")⁷². È necessario, quindi, anche il coinvolgimento di altri Ministeri competenti per la politica degli investimenti e una maggiore sensibilizzazione e responsabilizzazione dei Consorzi di trasformazione e dei principali produttori di alimenti, sia dei settori più a rischio ma anche di quelli già più virtuosi.

Anche il settore degli animali da compagnia non può ritenersi immune da questa emergenza, come dimostra anche la pubblicazione dell'EFSA sui batteri resistenti agli antimicrobici, responsabili di malattie trasmissibili, che costituiscono una minaccia per la salute di cani e gatti⁷³. In tale contesto, sebbene i dati disponibili sulla prevalenza di batteri resistenti sono ancora disomogenei, sono stati identificati batteri zoonosici (o dal potenziale zoonosico) resistenti agli antimicrobici da considerare come "i più rilevanti nell'Unione Europea".

Pertanto, nel recepire le disposizioni dettate del regolamento (UE) 2019/6 e le raccomandazioni scientifiche, risulta necessario aggiornare le linee guida, sia nazionali che regionali – specifiche

per i diversi settori – con le nuove indicazioni, coinvolgendo tutto il mondo veterinario, non soltanto quello della zootecnia ma anche dei piccoli animali, ciascuno competente nella risoluzione del fenomeno^{74,75}.



⁷¹Regolamento (UE) 2019/6

⁷²European Commission. *The common agricultural policy at a glance*. Web-page: https://ec.europa.eu/info/food-farming-fisheries/key-policies/common-agricultural-policy/cap-glance_en

⁷³Assessment of animal diseases caused by bacteria resistant to antimicrobials: Dogs and cats | <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6680>

⁷⁴European Food Safety Agency (EFSA). *National Zoonoses Country Reports Biological hazards reports*. Web-page: <https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/biological-hazards-reports>

⁷⁵European Food Safety Agency (EFSA), European Centre for Disease prevention and Control (ECDC). *European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance*. Web-page: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6490>

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

Uso prudente degli antibiotici in ambito veterinario

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Riduzione dell'uso degli antimicrobici per metafilassi e per profilassi negli animali da produzione di alimenti	1.1 Emanazione di decreto legislativo contenente misure di contrasto all'antimicrobico-resistenza	MdS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Decreto legislativo pubblicato in GU
	1.2 Revisione di linee guida nazionali e di settore (bovine da latte, suini e conigli) sull'utilizzo razionale degli antibiotici nel settore zootecnico, con specifiche raccomandazioni per l'utilizzo limitato degli antibiotici per trattamenti metafilattici e profilattici	MdS, Regioni/PPAA, IIZZSS	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Pubblicazione delle linee guida sul Portale del Ministero della salute REGIONALE Recepimento linee guida nazionali e/o pubblicazione linee guida regionali sui siti istituzionali
	1.3 Sensibilizzazione e coinvolgimento di filiere/consorzi di settore anche sulla necessità di modificare eventualmente i disciplinari per fornire specifiche indicazioni operative, premi per le aziende virtuose, attività di informazione/formazione per gli associati	MdS, MASAF, Regioni/PPAA, Altri stakeholder non istituzionali	Per tutta la durata del Piano, con cadenza almeno annuale	NAZIONALE Convocazione riunioni, con cadenza annuale, per la verifica degli adeguamenti delle procedure REGIONALE Convocazione di riunioni e incontri formativi con filiere/consorzi di settore per promuovere le finalità del piano e gli adeguamenti delle procedure
	1.4 Sostegni economici agli operatori per sostenere i miglioramenti su aspetti di benessere, di biosicurezza e di riduzione dei consumi degli antibiotici	MASAF	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Inserimento nell'ambito della nuova PAC di interventi per il miglioramento del benessere animale per la ridurre la resistenza antimicrobica
2. Rafforzare l'uso prudente degli antibiotici negli animali da produzione di alimenti e negli animali da compagnia	2.1 Per gli animali da produzione di alimenti: Protocollo vincolante per l'utilizzo di alcune classi di antibiotici impiegate per la somministrazione a gruppi di animali per via orale (es. nell'acqua da bere o nell'alimento)	MdS, IIZZSS	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Elaborazione di protocollo REGIONALE Recepimento e divulgazione del protocollo

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

Obiettivi	Azioni	Affori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	2.2 Per gli animali da produzione di alimenti: Predisposizione di linee guida di settore sull'uso prudente di antibiotici per specie di particolare rilevanza in relazione alla problematica AMR (avicoli, vitelli e vitelloni da carne, acquacoltura).	MdS, Regioni/PPAA, IIZZSS	Entro il secondo semestre 2025	NAZIONALE Pubblicazione delle linee guida sul Portale del Ministero della salute REGIONALE Recepimento linee guida nazionali e/o pubblicazione linee guida regionali sui siti istituzionali
	2.3 Organizzazione di almeno due eventi nazionali e/o di produzione di materiale divulgativo	MdS, Regioni/PPAA, IIZZSS	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Eventi realizzati e/o materiale divulgativo pubblicato
	2.4 Negli animali da compagnia: Campagne di sensibilizzazione per i veterinari liberi professionisti del settore degli animali da compagnia e per i proprietari sull'uso responsabile e prudente di antibiotici, richiamando al rispetto delle specifiche disposizioni normative	MdS, FNOVI, Altri Stakeholder, Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE/REGIONALE Predisposizione di infografica stampabile
	2.5 Negli animali da compagnia: Revisione linee guida di settore	MdS, Regioni/PPAA, IIZZSS, Altri Stakeholder	Entro il primo semestre 2024	NAZIONALE Pubblicazione delle linee guida sul Portale del Ministero della salute REGIONALE Recepimento linee guida nazionali e/o pubblicazione linee guida regionali sui siti istituzionali
	2.6 Monitorare le prescrizioni di medicinali contenenti antibiotici HPCIAS (veterinari e umani) al di fuori dei termini dell'AIC, tenendo ben presente l'ottica "One Health"	MdS, IIZZSS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Creazione di specifici report nel sistema della REV per il monitoraggio di tali prescrizioni

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

Corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati

Premessa

Gli antibiotici sono ampiamente utilizzati nella salute umana e animale per curare e, in alcuni casi, per prevenire infezioni batteriche. Un loro utilizzo non prudente nelle persone, negli animali da compagnia, negli animali produttori di alimenti, nelle produzioni vegetali ed ortofrutticole, può condurre alla presenza di residui nell'ambiente. Residui di antibiotici, definiti come qualsiasi composto progenitore o metabolita o prodotto di trasformazione, batteri antibiotico-resistenti e geni di resistenza possono essere rilasciati contemporaneamente nei rifiuti, principalmente nelle acque reflue e nei liquami, per quanto concerne gli esseri umani, e nel letame di allevamento e nelle acque per la coltura ittica, per quanto riguarda l'ambito veterinario. La discarica di rifiuti solidi urbani è riconosciuta come un importante serbatoio di residui di antibiotici e di geni di resistenza agli antibiotici. Studi scientifici effettuati su campioni di percolato raccolti da discariche di rifiuti hanno mostrato la presenza di geni di resistenza correlabili al tempo di maturazione della messa in discarica dei rifiuti. Inoltre, anche se alcuni antibiotici sono stati vietati o limitati nel loro utilizzo, è stata riscontrata la presenza di loro residui nelle

discariche per tempi anche estremamente lunghi, con conseguente contaminazione indiretta da geni resistenti. Le discariche, pertanto, così come le falde acquifere, devono essere considerate come enormi serbatoi di quelli che potrebbero essere definiti "contaminanti emergenti". La ricca popolazione microbica delle discariche è esposta a un ambiente complesso, con varie pressioni di selezione ambientale generate sia dagli antibiotici che dai metalli pesanti (Cr, Cd, Zn, ecc.). Oltre a ciò, la presenza di residui di antibiotici nel letame animale e nelle vasche di acquacoltura rappresenta una analoga e significativa preoccupazione per quanto riguarda l'introduzione di residui di antibiotici nell'ambiente e lo sviluppo di microrganismi resistenti agli antibiotici. Pertanto, una corretta gestione dei farmaci, e degli antibiotici in particolare, non può prescindere anche da una corretta gestione dello smaltimento dei materiali contaminati da essi, dovendo quindi comprendere: farmaci scaduti, acque reflue di impianti di produzione di farmaci, acque reflue ospedaliere, fanghi attivi dagli impianti di depurazione e residui provenienti da allevamenti zootecnici e da impianti di acquacoltura^{76,77,78,79,80,81,82,83}.

⁷⁶Uttpal Anand, Bhaskar Reddy, Vipin Kumar Singh, et al. Potential Environmental and Human Health Risks Caused by Antibiotic-Resistant Bacteria (ARB), Antibiotic Resistance Genes (ARGs) and Emerging Contaminants (ECs) from Municipal Solid Waste (MSW) Landfill. *Antibiotics* 2021, 10, 374

⁷⁷Jie Hou, Zeyou Chen, Ju Gao, et al. Simultaneous removal of antibiotics and antibiotic resistance genes from pharmaceutical wastewater using the combinations of up-flow anaerobic sludge bed, anoxic-oxic tank, and advanced oxidation technologies. *Water Research* 159, 2019, Pages 511-520

⁷⁸Pinjing He, Jinghua Huang, Zhuofeng Yu, et al. Antibiotic resistance contamination in four Italian municipal solid waste landfills sites spanning 34 years. *Chemosphere* 266 (2021) 129-182.

⁷⁹Qing-Lin Chen, Hu Li, Xin-Yuan Zhou, et al. An underappreciated hotspot of antibiotic resistance: The groundwater near the municipal solid waste landfill

⁸⁰Hanpeng Liao, Qian Zhao, Peng Cui, et al. Efficient reduction of antibiotic residues and associated resistance genes in tylosin antibiotic fermentation waste using hyperthermophilic composting. *Environment International* 133 (2019) 105203

⁸¹Goulas A, Livoreil B, Grall N, et al. What are the effective solutions to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment? A systematic review protocol. *Environmental Evidence*. (2018) 7:3.

⁸²Amanda Van Epps & Lee Blaney. Antibiotic Residues in Animal Waste: Occurrence and Degradation in Conventional Agricultural Waste Management Practices. *Curr Pollution Rep* (2016) 2:135-155.

⁸³Goulas A, Belhadi D, Descamps A, et al. How effective are strategies to control the dissemination of antibiotic resistance in the environment? A systematic review. *Environ Evid* (2020) 9:4

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

Corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Analisi dell'attuale gestione delle rimanenze di quantitativi di antibiotici, in ambito pubblico e privato	1.1 Raccolta delle informazioni relative ai protocolli attualmente in essere per la raccolta e lo smaltimento delle rimanenze di AB in ambito pubblico e privato	MdS, Regioni/PPAA, GTC AMR, IIZZSS, ARPA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione di un documento di sintesi sulla raccolta e smaltimento delle rimanenze di AB
	1.2 Raccolta delle informazioni relative alla gestione di liquami contaminati e delle acque per l'allevamento ittico	MdS, GTC AMR, IIZZSS, ARPA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione di un documento di sintesi sulla gestione dei liquami contaminati
	1.3 Raccolta di informazioni sulla modalità prevista per la gestione delle acque reflue provenienti da impianti che sintetizzano antibiotici e da grandi strutture ospedaliere	MdS, GTC AMR, IIZZSS, ARPA	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Tavolo con regionali ed i portatori di interesse
2. Ottimizzare la disponibilità, la prescrizione e l'utilizzo delle unità posologiche di antibiotici	2.1 Sensibilizzazione delle Regioni/PPAA e delle Aziende Sanitarie mediante apposite informative e campagne di sensibilizzazione.	MdS, GTC AMR, Regioni/PPAA, Federazioni Professioni Sanitarie, Rappresentanze Industrie Farmaceutiche, AIFA, IIZZSS, ARPA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Almeno una riunione annua, ai fini di un'ottimizzazione delle risorse anche in concomitanza con altri incontri previsti dal Piano.
	2.2 Integrazione delle linee guida attualmente disponibili a livello regionale o nei diversi ambiti disciplinari in medicina umana con apposita sezione dedicata al miglioramento della gestione delle rimanenze di quantitativi di antibiotici in ambito domestico.	MdS, GTC AMR, Regioni/PPAA, Federazioni Professioni Sanitarie, Rappresentanze Industrie Farmaceutiche, AIFA, IIZZSS, ARPA	Entro il secondo semestre 2025	NAZIONALE Revisione delle Linee guida e dei documenti esistenti con apposita integrazione. Pubblicazione documento finale condiviso.

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	2.3 Integrazione delle linee guida attualmente disponibili a livello regionale o nei diversi ambiti disciplinari in medicina veterinaria con apposita sezione dedicata al miglioramento della gestione delle rimanenze di quantitativi di antibiotici sia in ambito domestico sia nelle aziende zootecniche	MdS, GTC AMR, Regioni/PPAA, Federazioni Professioni Sanitarie, Rappresentanze Industrie Farmaceutiche, AIFA, IIZZSS, ARPA	Entro il secondo semestre 2025	NAZIONALE Valutazione durante riunione plenaria della revisione delle Linee guida e dei documenti esistenti con apposita integrazione. Pubblicazione documento finale condiviso
	2.4 Sensibilizzazione delle categorie professionali dei Medici, Medici Veterinari e dei Farmacisti con coinvolgimento delle Federazioni Nazionali (FNOMCeO, FNOVI e FOFI) in merito alla prescrizione e dispensazione di AB con numero minore possibile di unità posologiche disponibili o in dose unitaria	MdS, GTC AMR, Regioni/PPAA, Federazioni Professioni Sanitarie, Rappresentanze Industrie Farmaceutiche, AIFA, IIZZSS, ARPA	Entro il secondo semestre 2025	NAZIONALE Elenco delle iniziative, dei corsi di formazione e delle attività organizzate dai soggetti portatori di interesse
3. Ottimizzazione della gestione e dell'efficienza in merito alla raccolta e allo smaltimento degli antibiotici	3.1 Individuazione di proposte per migliorare la gestione e l'efficienza dello smaltimento dei seguenti materiali costituiti (o contaminati) da antibiotici: farmaci scaduti, acque reflue di impianti di produzione di farmaci, acque reflue ospedaliere, fanghi attivi dagli impianti di depurazione, residui provenienti da allevamenti zootecnici.	MdS, Regioni/PPAA, Federazioni Nazionali Professioni Sanitarie, Industrie Farmaceutiche, Filiere e Consorzi Agrozootecnici, MASAF	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Riunione a cadenza almeno annuale con i soggetti portatori di interesse. Pubblicazione di informative apposite o revisione del materiale già esistente

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	3.2 Sensibilizzazione dei cittadini anche tramite il coinvolgimento delle Federazioni Nazionali degli operatori sanitari in merito alla gestione delle rimanenze e del loro corretto smaltimento da applicare sia a casa ma anche sui luoghi di lavoro e nelle strutture sanitarie (ospedali, case di cura, cliniche)	MdS, Regioni/ PPAA, Federazioni Nazionali Professioni Sanitarie, Industrie Farmaceutiche, Filiere e Consorzi Agrozootecnici, MASAF	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Riunione a cadenza almeno annuale con i soggetti portatori di interesse. Pubblicazione di informative apposite o revisione del materiale già esistente
	3.3 Sensibilizzazione e coinvolgimento, in ambito veterinario, di filiere/ consorzi di settore, valutando la necessità di modificare i disciplinari per fornire specifiche indicazioni operative, formazione per gli associati ed eventuale supporto per un corretto smaltimento degli antibiotici e dei reflui negli allevamenti zootecnici e nell'acquacoltura	MdS, Regioni/ PPAA, Federazioni Nazionali Professioni Sanitarie, Industrie Farmaceutiche, Filiere e Consorzi Agrozootecnici, MASAF	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Riunione a cadenza almeno annuale con i soggetti portatori di interesse. Pubblicazione di informative apposite o revisione del materiale già esistente
	3.4 Sensibilizzare i portatori di interesse (Direzioni grandi strutture di ricovero pubbliche e private), filiere/consorzi produttori di alimenti di origine animale., Federazioni Nazionali delle professioni sanitarie ecc. in merito ai rischi derivanti da uno scorretto smaltimento degli antibiotici	MdS, Regioni/ PPAA, Federazioni Nazionali Professioni Sanitarie, Industrie Farmaceutiche, Filiere e Consorzi Agrozootecnici, MASAF	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Riunione a cadenza almeno annuale con i soggetti portatori di interesse. Pubblicazione di informative apposite o revisione del materiale già esistente

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
4. Implementare conoscenze relative la concentrazione residuale di antibiotici nell'ambiente e correlazione con i livelli di ABR	4.1 Promuovere miglioramento delle conoscenze relative alla correlazione tra residui di antibiotici presenti nell'ambiente e l'insorgenza o il mantenimento delle resistenze agli antibiotici (apposite linee di ricerca per finanziare progetti di ricerca e sviluppo) in collaborazione con il sottogruppo ricerca	MdS, CNR, ISS, MUR, MASAF, Altri Enti di Ricerca, Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Istituzione di un GdL ed un gruppo di Coordinamento tra Enti nazionali di ricerca, Sottogruppo ricerca ed erogazione di fondi per progetti di ricerca negli ambiti individuati.
	4.2 Promuovere, mediante apposite linee di ricerca per finanziare progetti di ricerca e sviluppo, le conoscenze relative a tecniche innovative per la diminuzione del rischio di insorgenza di AMR correlata alla presenza nell'ambiente di residui di AB non evitabili (smaltimento acque reflue/scarichi fognari/reflui zootecnici/ impatto delle vasche di acquacoltura)	MdS, CNR, ISS, MUR, MASAF, Altri Enti di Ricerca, Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Istituzione di un GdL ed un gruppo di Coordinamento tra Enti nazionali di ricerca, Sottogruppo ricerca ed erogazione di fondi per progetti di ricerca negli ambiti individuati.

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

Formazione

Premessa

Nella visione del Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2020-2025, a cui il presente nuovo PNCAR è collegato, la Formazione One Health è intesa come attività necessaria a rafforzare la collaborazione intersettoriale. L'applicabilità di questo principio dipende fortemente dalla capacità del sistema di investire nell'accrescimento delle competenze o nell'acquisizione di contenuti nuovi da parte delle figure professionali coinvolte nella realizzazione regionale e locale degli obiettivi e delle azioni di contrasto all'ABR. Nell'ottica dell'integrazione e della trasversalità, ma anche a garanzia di equità⁸⁴, "pillole informative AMR" saranno rivolte anche ad amministratori e decisori. In particolare, il programma predefinito PP10 del PNP 2020-2025 "Misure per il contrasto dell'antimicrobico-resistenza" identifica come obiettivo mandatorio per tutte le regioni quello di *"Promuovere la diffusione di conoscenze, competenze e consapevolezza che favoriscano l'adozione delle misure di contrasto dell'AMR nelle scuole di ogni ordine e grado, nei percorsi universitari e nell'aggiornamento continuo dei professionisti"*.

Più recentemente, il Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) ha previsto, tra gli *Investimenti per lo "Sviluppo delle competenze tecniche, professionali, digitali e manageriali del personale del sistema sanitario"* (costo complessivo stimato in 0,74 miliardi) della Missione 6 SALUTE, l'avvio di un piano straordinario di formazione sulle infezioni ospedaliere per tutto il personale sanitario e non sanitario degli ospedali, con circa 150.000 partecipanti entro la fine del 2024 e circa 140.000 entro metà 2026.

Sarà quindi promossa la formazione degli operatori in tutti gli ambiti appropriati su ABR e prevenzione delle ICA, compresi i temi delle

vaccinazioni, come strumento primario per ridurre l'utilizzo di antibiotici e il fenomeno della ABR, della biosicurezza e del benessere animale in allevamento, e del monitoraggio nelle matrici ambientali.

Il cardine delle azioni delineate e realizzate nel corso del PNCAR 2017-2020 è stata l'inclusione della tematica ABR tra gli obiettivi formativi di interesse nazionale (n. 20, 31 e 32) stabiliti dalla Conferenza Stato-Regioni. Sono state prodotte a livello centrale iniziative di successo come il corso FAD dell'Istituto Superiore di Sanità sul contrasto all'antibiotico-resistenza, il corso FAD FNOMCEO sulla *stewardship* antibiotica per i clinici (adattamento italiano del corso online dell'OMS), la traduzione italiana originale e integrale dello stesso corso presente sul portale della Regione Europea dell'OMS⁸⁵ e il corso AMR *One Health* svoltosi presso il MdS in occasione della settimana mondiale di consapevolezza sull'uso degli antibiotici 2019, sviluppato poi in diverse FAD da parte degli ordini professionali coinvolti (FNOMCeO, FNOVI, FOFI).

⁸⁴The Rome Declaration, Global Health Summit in Rome, May 21, 2021. https://www.governo.it/sites/governo.it/files/documenti/documenti/Approfondimenti/GlobalHealthSummit/GlobalHealthSummit_RomeDeclaration.pdf

⁸⁵Antimicrobial Stewardship: un approccio basato sulle competenze: <https://openwho.org/courses/AMR-competency-IT>

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

Formazione

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Attivare la diffusione di conoscenze, competenze e consapevolezza che favoriscano l'adozione delle misure di contrasto dell'ABR nelle scuole di ogni ordine e grado, nei percorsi universitari e nell'aggiornamento continuo dei professionisti	1.1 Istituire un tavolo permanente con il MIM e MUR, a livello centrale	MdS, GTC AMR, MIM, MUR, Regioni/PPAA, Federazioni e ordini professionali, Società scientifiche	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Costituzione del tavolo tecnico e riunione di insediamento
	1.2 Predisporre un'Attività Didattica Elettiva (almeno 1 CFU=10 ore) multidisciplinare sui temi AMR <i>One Health</i> destinata agli studenti dei corsi di laurea dell'area medica e odontoiatrica, infermieristica e delle professioni sanitarie, delle scienze biologiche, veterinaria e scientifico-tecnologica	MdS, GTC AMR, MIM, MUR, Regioni/PPAA, Federazioni e ordini professionali, Società scientifiche	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione di un documento di sintesi sulla gestione dei liquami contaminati
	1.3 Includere principi AMR <i>One Health</i> nei curricula formativi dei percorsi universitari dell'area medica e odontoiatrica, infermieristica e delle professioni sanitarie, delle scienze biologiche, veterinaria e scientifico-tecnologica e tematiche AMR <i>One Health</i> e la formazione sull'uso corretto degli antibiotici tra le attività formative e professionalizzanti di TUTTE le scuole di specializzazione mediche	MdS, GTC AMR, MIM, MUR, Regioni/PPAA, Federazioni e ordini professionali, Società scientifiche	Entro il secondo semestre 2025	ADE in materia di ABR adottate e attivate in $\geq 25\%$ del CdL delle aree interessate
			Entro il secondo semestre 2025	NAZIONALE Modifica dell'offerta formativa progettata REGIONALE Gestione dell'offerta insieme alle Università e agli Ordini professionali

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	1.4 Predisporre corsi monografici obbligatori relativi all'uso degli antibiotici nel percorso di formazione per Medici di Medicina Generale	MdS, GTC AMR, MIM, MUR, Regioni/PPAA, Federazioni e ordini professionali, Società scientifiche	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione del programma formativo standard
			Entro il secondo semestre 2025	REGIONALE Adozione del programma formativo standard in $\geq 25\%$ delle regioni
	1.5 Individuare, per tutte le specialità, una quota di Crediti ECM nel triennio che devono essere acquisiti sui temi del contrasto all'ABR/AMR, inclusi: uso appropriato degli antimicrobici, sorveglianza prevenzione e controllo delle infezioni, vaccinazioni, biosicurezza e il benessere animale negli allevamenti e il monitoraggio nelle matrici ambientali	MdS, GTC AMR, MIM, MUR, AGENAS, Regioni/PPAA, Federazioni e ordini professionali, Società scientifiche	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione del programma formativo standard
			Entro il secondo semestre 2025	REGIONALE Adozione del programma formativo standard in $\geq 25\%$ delle regioni
	1.6 Definire il programma del percorso formativo standard per medici, odontoiatri, medici veterinari, infermieri, biologi, farmacisti e OSS, operanti nel settore pubblico e privato, sui temi del contrasto all'ABR/AMR, uso appropriato degli antimicrobici, sorveglianza, prevenzione e controllo delle infezioni, inclusi le vaccinazioni, la biosicurezza e il benessere animale negli allevamenti e il monitoraggio nelle matrici ambientali	MdS, GTC AMR, MIM, MUR, AGENAS, Regioni/PPAA, Federazioni e ordini professionali, Società scientifiche	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione del programma formativo standard
			Entro il secondo semestre 2025	REGIONALE Adozione del programma formativo standard in $\geq 25\%$ delle regioni
2. Ampliare le conoscenze di amministratori e decisori sui temi dell'ABR	2.1. Realizzare "pillole informative ABR" rivolte ad amministratori e decisori	MdS, GTC AMR, Regioni/PPAA, Società scientifiche	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Produzione di almeno un set di pillole informative ABR
3. Attuare il piano straordinario di formazione sulle ICA destinato a tutto il personale sanitario e non sanitario, incluso socio-sanitario, degli ospedali, previsto dal PNRR	3.1 Definire il programma di un percorso formativo standard sulle ICA per il personale ospedaliero, che includa anche il tema dell'uso prudente degli antibiotici	MdS, GTC AMR, Regioni/PPAA, Società scientifiche	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Predisposizione del programma formativo standard
	3.2 Predisporre il pacchetto formativo standard e FAD	MdS, GTC AMR, Regioni/PPAA, Società scientifiche	Entro il secondo semestre 2024	REGIONALE Primo slot di operatori formati da tutte le regioni

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

Informazione, Comunicazione e Trasparenza

Premessa

Per combattere l'Antibiotico-Resistenza (ABR), le istituzioni internazionali hanno evidenziato come, tra le azioni di sistema a livello mondiale, gli interventi di informazione e di comunicazione possano svolgere un ruolo essenziale.

Migliorare la comprensione e la consapevolezza del fenomeno attraverso una comunicazione efficace e mirata è il primo dei cinque obiettivi del "Piano d'Azione Globale sull'Antimicrobico-Resistenza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità" (OMS)⁸⁶. La Risoluzione dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU) del settembre 2016 invita gli Stati Membri a sostenere iniziative comunicative per promuovere l'uso responsabile degli antibiotici, per diffondere conoscenza sul tema e sulle possibili misure per contenere l'antimicrobico-resistenza (AMR)⁸⁷.

Come sottolineato, infatti, anche dall'ultima indagine Eurobarometer 2018⁸⁸ della Commissione Europea (CE) sull'impatto del fenomeno ABR e sul livello di conoscenza del tema da parte dei cittadini, l'uso non appropriato degli antibiotici nei vari paesi è strettamente correlato al grado di informazione sul loro corretto impiego. Per quanto riguarda l'Italia, vi sono segnali di contrazione nell'uso degli antibiotici negli ultimi anni^{89,90,91} che, però, non possono essere ancora ritenuti sufficienti. L'attività di comunicazione, di informazione

e di trasparenza istituzionale può favorire una maggiore consapevolezza e l'adozione di comportamenti corretti e stimolare la responsabilità del singolo (cosiddetto *empowerment*) e della collettività, allo scopo di ottenere la collaborazione attiva di ciascuno nell'attuazione di azioni concrete di contrasto all'ABR e di prevenzione e controllo delle infezioni, in particolare quelle causate da batteri resistenti agli antibiotici.

Le iniziative realizzate in Italia, nel decennio 2008-2018, hanno riguardato spesso aspetti specifici dell'ABR (igiene, salute umana, sanità veterinaria, ecc.) mentre ad oggi è evidente l'utilità di affrontare il problema con una risposta integrata tra i settori umano, animale ed ambientale⁹² anche e, soprattutto, nella comunicazione.

Tale esigenza, delineata nei lavori del Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020, ha portato all'adozione di una nuova strategia comunicativa basata su un piano di comunicazione per la realizzazione, per la prima volta in Italia, di una campagna nazionale con un'ottica *One Health*, coordinata e condivisa a vari livelli, a disposizione di tutte le istituzioni interessate per una diffusione personalizzata sul territorio, negli ambiti specifici e nei diversi target.

⁸⁶Global action plan on antimicrobial resistance, OMS 2015. Disponibile al link: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1

⁸⁷Organizzazione delle Nazioni Unite. 71/3. Political declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance, ONU 2016 - disponibile al link https://www.un.org/pga/71/wpcontent/uploads/sites/40/2016/09/DGACM_GAEAD_ESCAB-AMR-Draft-Political-Declaration-1616108E.pdf

⁸⁸Commissione Europea, Brussels. Eurobarometer 2018 - disponibile al link <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2190>

⁸⁹AIFA. L'uso degli antibiotici in Italia - Rapporto Nazionale anno 2019, AIFA dicembre 2020 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1283180/Rapporto_Antibiotici_2019.pdf

⁹⁰Ministero della Salute, Rapporto ESVAC https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2969_allegato.pdf

⁹¹Ministero della Salute, Rapporto ESVAC 2017-2018 - disponibile al link: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2969_allegato.pdf

⁹²One Health Global Leaders Group, Fao, Oie e Who 2020 20 novembre 2020 Disponibile a: <https://www.fao.org/antimicrobial-resistance/tripartite/who-we-are/en/>

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

L'attuazione di tale strategia consentirebbe di:

- ottimizzare le risorse economiche destinate alle campagne di comunicazione sull'ABR;
- migliorare il coinvolgimento e la partecipazione attiva attraverso il supporto ed i canali di diffusione delle società scientifiche, istituzioni, associazioni civiche e di pazienti, di categoria, di professionisti (medici, veterinari, infermieri, farmacisti, ecc.);
- ricondurre a un unico soggetto le iniziative da attuare, a sottolineare la coralità del processo e la collaborazione di tutte le istituzioni coinvolte, stakeholders, ecc.;
- valorizzare e utilizzare la medesima creatività con una programmazione sul lungo termine;
- rafforzare e consolidare la pressione pubblicitaria sui destinatari, amplificandone la diffusione e massimizzandone l'efficacia.

In funzione propedeutica alla campagna, in Italia è stata condotta la prima indagine nazionale⁹³ dedicata all'ABR sulla popolazione generale (Indagine Censis 2019); sono state anche ultimate le indagini specifiche sullo stato di attuazione dei programmi di igiene delle mani e di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza⁹⁴ e sulla conoscenza dell'ABR e l'uso degli antibiotici da parte degli operatori sanitari^{95,96}.

Dai risultati dell'indagine Censis 2019 si è evidenziato come le azioni di comunicazione dovranno avere come destinatari i principali attori, cioè i prescrittori (medici/medici veterinari) e gli utilizzatori/i consumatori di antibiotici, oltre agli altri interlocutori interessati, inclusi i divulgatori

(scientifici e media).

Per ciascun target, è importante che siano divulgati i medesimi messaggi chiave, quali ad esempio:

- 1** qual è l'impatto del fenomeno dell'ABR nell'ambito specifico del target;
- 2** perché è importante intervenire in quel preciso ambito di ogni settore (umano, animale, alimentare, vegetale e ambientale, – nella coralità dell'approccio *One Health*);
- 3** cosa può fare il singolo nel proprio ambito di competenza per contribuire a contrastare il problema (*call to action*).

Inoltre, il coinvolgimento di testimonial di grande impatto nella comunicazione scientifica e un utilizzo ponderato dei social media, anche con la diffusione di spot brevi e semplici riguardo i diversi aspetti dell'ABR, possono rappresentare uno strumento di grande importanza per raggiungere efficacemente la popolazione. Quello che si intende generare è un processo virtuoso che tiene conto anche dell'impatto del contesto ambientale⁹⁷ (smaltimenti, gestione acque, ecc.), in cui ognuno possa sentirsi coinvolto in un rapporto sinergico, complementare e di reciprocità, in cui: chi prescrive possa educare i cittadini, con il supporto dei portatori di interesse e degli altri professionisti sanitari sul territorio (ad es. infermieri e farmacisti), i quali possono svolgere un ruolo di collegamento tra il medico/medico veterinario e il paziente/proprietario, fornendo tutte le necessarie indicazioni e

⁹³CENSIS. Gli italiani e gli antibiotici: informazione, utilizzo e consapevolezza del fenomeno dell'antibiotico-resistenza. A cura di MdS, Università di Foggia - Progetto CCM, - disponibile al link https://www.censis.it/sites/default/files/downloads/rapporto_finale_antibiotici.pdf

⁹⁴Sabbatucci M. et al, Indagine sullo stato di attuazione dei programmi di igiene delle mani e di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza svolta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2019: risultati per l'Italia., Rapporto Istisan 20/26. - Disponibile al link <https://www.iss.it/documents/20126/0/20-26+web.pdf/4ebe8a28-f78d-06d2-74f9-42e60d7b30d7?t=1609253714796>

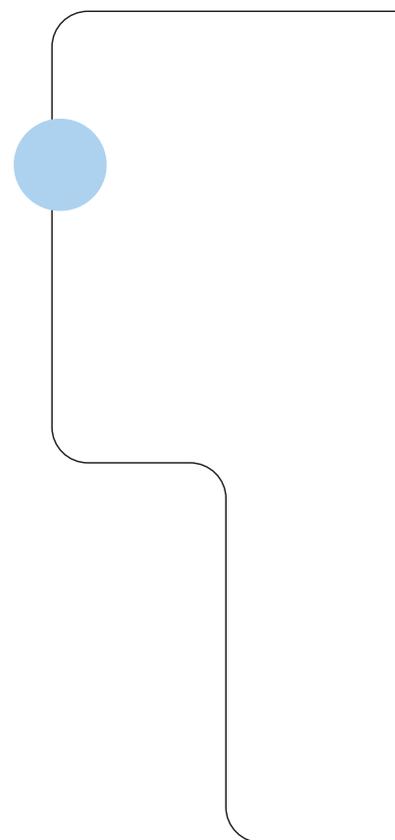
⁹⁵ECDC. Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance in the EU/EEA. ECDC, 2019. - disponibile al link <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/survey-healthcare-workers-knowledge-attitudes-and-behaviours-antibiotics>.

⁹⁶Barchitta M, Sabbatucci M, Furiozzi F, Iannazzo S, Maugeri A, Maraglino F, Prato R, Agodi A, Pantosti A. Knowledge, attitudes and behaviors on antibiotic use and resistance among healthcare workers in Italy, 2019: investigation by a clustering method. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Sep 10;10(1):134. doi: 10.1186/s13756-021-01002-w. PMID: 34507607; PMCID: PMC8431867.

⁹⁷Giardina S, Castiglioni S, Corno G, Fanelli R, Maggi C, Migliore L, Sabbatucci M, Sesta G, Zaghi C, Zuccato E. Approccio ambientale all'antimicrobico-resistenza. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/3) - disponibile al link https://www.iss.it/rapporti-istisan/-/asset_publisher/Ga8fOpve0fNN/content/id/5670958.

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

chiarimenti, affinché gli stessi cittadini, in quanto utilizzatori e fruitori dei servizi, possano seguire le corrette prescrizioni e, nel contempo, svolgere un ruolo attivo, diffondendo le informazioni acquisite e segnalando sospetti eventi avversi. Per questo, è ancor più necessario e urgente rafforzare la trasparenza, rendendo accessibili e facilmente consultabili tutte le informazioni sulle misure adottate per il contrasto all'ABR e per la prevenzione delle malattie infettive nei servizi offerti e nelle attività svolte, dal livello centrale e regionale sino a quello locale.



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

Informazione, Comunicazione e Trasparenza

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Realizzare una campagna nazionale di comunicazione integrata <i>One Health</i>	1.1 Predisporre un documento tecnico con contenuti scientifici e messaggi chiave, che includa anche il tema dell'importanza delle vaccinazioni nel contrastare l'ABR.	MdS , GTC AMR	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE: Documento tecnico per almeno una modalità di comunicazione di massa
	1.2 Predisporre un documento per il capitolato tecnico per la realizzazione dei materiali della campagna (procedure di gara)	MdS , GTC AMR	Entro il primo semestre 2023 e per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: brief di comunicazione ed elementi per capitolato tecnico
	1.3 Realizzare i materiali della campagna di comunicazione attraverso un'agenzia specializzata	MdS, GTC AMR, Agenzie di comunicazione	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: Produzione dei materiali della campagna per almeno una modalità di comunicazione di massa
	1.4 Diffondere la campagna a livello nazionale attraverso una pianificazione sui diversi media	MdS, GTC AMR	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: Piano media, acquisto spazi e diffusione
	1.5 Rendere disponibili materiali della campagna realizzati per una diffusione anche personalizzata a livello territoriale e nei settori di interesse specifico	Mds e GTC AMR, ISS, LNR-ABR, AIFA, altri Ministeri, Regioni/PPAA, Società scientifiche, Federazioni	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: Materiali depositati nelle pagine dei siti web nazionali, disponibili per la diffusione in ambito locale
	1.6 Monitorare la diffusione della campagna e creare una banca dati delle iniziative	GTC AMR	In base ai punti precedenti	NAZIONALE: Monitoraggio della campagna e mapping delle iniziative
2. Effettuare indagini conoscitive sulle percezioni e l'utilizzo degli antibiotici in target rilevanti di popolazione	2.1 Condurre indagini demoscopiche quantitative con metodologie integrate CATI (computer-assisted telephone interviewing), CAMI (computer-assisted mobile interviewing), CAWI (computer-assisted web interviewing) su campioni rappresentativi dei target di interesse. I risultati saranno utilizzati per aggiornare e/o integrare i contenuti e i messaggi chiave della campagna di comunicazione	MdS, GTC AMR	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: Realizzazione di almeno una indagine nazionale

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	2.2 Effettuare indagini di valutazione post campagna attraverso istituti di ricerca specializzati	MdS, GTC AMR	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: Realizzazione di almeno una indagine nazionale
	2.3 Inserire stabilmente l'ABR tra i temi indagati dalle Sorveglianze Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) e Passi d'Argento – per raccogliere informazioni sull'evoluzione del grado di conoscenza e consapevolezza del rischio ABR e del livello di adozione di buone pratiche nella popolazione	MdS, ISS, Regioni/PPAA, Strutture sanitarie locali	Per tutta la durata del Piano e oltre la sua vigenza	REGIONALE: Sviluppare un modulo AMR del questionario standard Passi e Passi d'Argento
3. Celebrare le giornate e le ricorrenze nazionali, europee e internazionali e con iniziative di comunicazione e/o eventi	3.1 Giornata europea di informazione sugli antibiotici (<i>European Antibiotic Awareness Day – EAAD</i>) 18 novembre, "Settimana mondiale di informazione sugli antimicrobici" (<i>World Antimicrobial Awareness Week – WAAW</i>) novembre, "Giornata mondiale per l'igiene delle mani" (<i>Global Handwashing Day</i>) 15 ottobre, "Giornata mondiale per l'igiene delle mani (in ambito assistenziale)" (<i>World Hand Hygiene Day</i>) 5 maggio, "Giornata mondiale della sicurezza dei pazienti" (<i>World Patient Safety Day</i>) e "Giornata nazionale per la sicurezza delle cure e della persona assistita" promossa dall'Italia il 17 settembre	MdS, GTC AMR	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: Celebrazione della giornata con relative attività (almeno 2)
	3.2 Istituire un premio PNCAR annuale, per valorizzare le migliori iniziative svolte su tutto il territorio nazionale sul tema dell'ABR (per le categorie: salute umana, animale, ambientale e <i>One Health</i>)	MdS, GTC AMR	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Istituzione del premio PNCAR
4. Sensibilizzare giornalisti, operatori dei media e comunicatori pubblici sul tema dell'ABR	4.1 Organizzare giornate di formazione dedicate ai giornalisti, agli operatori dei media ed ai comunicatori pubblici per accrescere la conoscenza dell'ABR, rendere disponibili informazioni basate sull'evidenza e contrastare le <i>fake news</i> .	MdS, GTC AMR, Regioni/PPAA, Strutture sanitarie locali	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: Incontri formativi, almeno uno ogni anno

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
5. Rafforzare la consapevolezza sul rischio infettivo, sull'ABR e sullo stato di avanzamento del Piano migliorando la trasparenza dell'informazione	5.1 Migliorare la trasparenza sulle azioni messe in essere per il contrasto dell'ABR	Regioni/PPAA, Strutture sanitarie locali, Associazioni di riferimento	Per tutta la durata del Piano e oltre la sua vigenza	REGIONALE: Elaborazione di un documento sulla trasparenza
	5.2 Organizzare workshop periodici sui risultati raggiunti dal Piano e sullo stato dell'arte della ricerca italiana e internazionale relativa all'ABR nei diversi settori di riferimento, incluso l'ambiente, rivolti principalmente ai policymaker	MdS, GTC AMR	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE: Organizzazione di almeno un workshop
	5.3 Prevedere che le ASL organizzino un Workshop sul tema ABR e predispongano report che illustrino le attività di sorveglianza attuate e i risultati conseguiti (a cura di Direzione Sanitaria, CIO, Farmacia, Unità di Rischio clinico...) da rendere pubblici e visibili sui siti internet delle strutture	Regioni/PPAA, Strutture sanitarie locali	Per tutta la durata del Piano	REGIONALE: Organizzazione di un seminario/workshop annuale di presentazione dei dati e degli esiti delle attività di contrasto alle ICA e all'ABR Incontri formativi, almeno n. 1

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

Ricerca e innovazione

Premessa

A livello globale, l'ABR (Antibiotico-Resistenza) è un fenomeno in continua crescita e rappresenta una delle più grandi sfide di sanità pubblica attuali che richiede un impegno continuo nella ricerca e innovazione per il suo contrasto. Tale impegno si traduce nell'utilizzo di diversi approcci: dalla conoscenza approfondita delle cause, ai rinnovati sforzi per identificare nuovi antibiotici e strategie e metodi che permettano prevenire e di contrastare il fenomeno e le infezioni correlate all'assistenza⁹⁸. In questo capitolo si vogliono definire gli obiettivi di ricerca per contrastare la diffusione dell'ABR, coerentemente con l'approccio One Health⁹⁹, e per promuovere l'uso appropriato degli antibiotici sia in ambito assistenziale che comunitario con il coinvolgimento delle diverse parti interessate a livello regionale e nazionale, con un approccio sistemico completo¹⁰⁰. Le priorità di ricerca e sviluppo nel campo della resistenza agli antibiotici in Italia seguono lo stesso percorso del Quadro globale per lo sviluppo e la gestione per combattere la resistenza antimicrobica¹⁰¹. Il settore veterinario, che utilizza farmaci per stimolare la crescita degli animali e per curare le infezioni, rappresenta il settore in cui si consuma circa l'80% degli antibiotici importanti dal punto di vista medico. Sebbene dal 2018 in Europa

l'impiego degli antibiotici nel settore veterinario è limitato alla terapia e profilassi di alcune malattie infettive degli animali, è necessario promuovere trattamenti alternativi per le infezioni negli animali d'allevamento per limitare la diffusione della resistenza agli antibiotici (AB) attraverso la catena alimentare. In particolare, sono in fase di sviluppo strategie che non determinano resistenza, ma che risultano efficaci contro i batteri compresi quelli resistenti agli antibiotici come *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA)¹⁰² che prevedono ad esempio l'utilizzo di spray aerosol a base chimica e segnali elettrici sia per stimolare il sistema immunitario che per trattare le infezioni delle mucche. Inoltre, tali progressi potrebbero anche aiutare ad accelerare lo sviluppo di trattamenti non antibiotici per uso umano^{103,104}. Come suggerito dal "Global Action Plan on AMR" della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), infatti, è possibile contrastare il fenomeno dell'ABR adottando misure di *Infection Prevention and Control* che includono anche l'utilizzo di vaccini. Alcuni vaccini, ad esempio, possono agire sia direttamente che indirettamente, riducendo l'incidenza di infezioni, le prescrizioni antibiotiche e la diffusione di microrganismi multi-resistenti^{105,106}. L'*Action Framework*, pubblicato nel

⁹⁸<https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/antibiotic-resistance>

⁹⁹Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of "One Health". Disponibile al link <https://www.who.int/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>

¹⁰⁰European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) del 2017 https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf

¹⁰¹<https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/03/17/default-calendar/webinar-launch-of-the-who-implementation-handbook-for-national-action-plans-on-amr>

¹⁰²<https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/non-antibiotic-cures-cows-could-speed-treatments-people>

¹⁰³<https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/non-antibiotic-cures-cows-could-speed-treatments-people>

¹⁰⁴*Progressing a non-antibiotic antimicrobial treatment for Bovine Mastitis towards market - PanaMast | PanaMast Project | Fact Sheet | H2020 | CORDIS | European Commission (europa.eu)*

¹⁰⁵Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, Holtzman C, Zansky SM, Thomas A, Baumbach J, Harrison LH, Farley MM, Beall B, McGee L, Gierke R, Pondo T, Kim L. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis*. 2016 May 1;62(9):1119-25. doi: 10.1093/cid/ciw067.

¹⁰⁶Bilcke J, Antillón M, Pieters Z, et al. Cost-effectiveness of routine and campaign use of typhoid Vi-conjugate vaccine in Gavi-eligible countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jul;19(7):728-739. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30804-1. Epub 2019 May 23. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5)

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

2020 in allegato alla *Immunization Agenda 2030*, si pone tra gli obiettivi: i) l'estensione dell'utilizzo di vaccini già autorizzati per massimizzarne l'impatto sull'ABR; ii) lo sviluppo di nuovi vaccini che possano contribuire alla prevenzione e controllo dell'ABR; e iii) il miglioramento e la condivisione delle attuali conoscenze sul tema^{107,108}. Inoltre, è da evidenziare che l'ABR è inevitabile quando si usano esclusivamente gli antibiotici ed è necessaria una continua produzione di nuovi antibiotici che possano essere efficaci contro i microrganismi resistenti. Al contrario, la vaccinazione rappresenta un approccio più sostenibile che può essere utilizzato per decenni senza generare una resistenza significativa^{109,110}. Oggi si sa ancora poco in merito alla diffusione dei determinanti dell'ABR da parte della flora microbica umana. Comprendere meglio il ruolo di tali microrganismi della flora residente nelle azioni di difesa contro le infezioni e/o nella diffusione dei determinanti dell'ABR nel promuovere la resistenza agli antibiotici è la chiave per combattere questo problema in crescita¹¹¹. Diverse ricerche sono in atto per identificare nuove molecole di antibiotici necessarie per trattare infezioni da microrganismi resistenti e/o nuovi metodi per valorizzare le molecole esistenti da tempo e rinnovarne l'efficacia anche attraverso l'innovazione biotecnologica, un approccio quest'ultimo più costo-efficace^{112,113}. I geni di resistenza possono diffondersi

nell'ambiente sia tramite fonti diffuse di contaminazione – aree ad agricoltura intensiva, distretti industriali, attività umane distribuite sul territorio – sia attraverso sorgenti puntiformi, quali impianti zootecnici intensivi, acquacoltura, scarichi fognari urbani e ospedalieri. Numerose evidenze scientifiche mostrano quantità preoccupanti di antibiotici e di batteri resistenti agli antibiotici nei fiumi e nelle acque reflue, che pertanto vengono utilizzate sempre più spesso come fonte di osservazione dinamica della circolazione degli agenti patogeni mediante gli approcci della *Wastewater based epidemiology*, (WBE). In particolare, le acque reflue provenienti dalle strutture sanitarie possono influenzare in modo significativo il trasferimento orizzontale di geni di resistenza tra diverse specie microbiche, poiché sia le molecole antibiotiche i geni di resistenza sono presenti a livelli elevati in tali reflui. Pertanto, è necessario intensificare la ricerca in quest'ambito per caratterizzare le reti di trasferimento dei geni di resistenza nei microbiomi dei reflui di origine sanitaria^{114,115,116,117}.

Gli ambiti di interesse del programma della ricerca sanitaria sull'ABR sono

- 1** Epidemiologia dell'ABR: sviluppo di sistemi di sorveglianza rapida e di tecnologie che realizzino gli obiettivi prefissati con basso

¹⁰⁷<https://www.who.int/publications/m/item/leveraging-vaccines-to-reduce-antibiotic-use-and-prevent-antimicrobial-resistance>

¹⁰⁸World Health Organization (WHO). *Leveraging Vaccines to Reduce Antibiotic Use and Prevent Antimicrobial Resistance: An Action Framework*. 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

¹⁰⁹Kennedy DA, Read AF. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 18;115(51):12878–12886. doi: 10.1073/pnas.1717159115.

¹¹⁰Bloom DE, Black S, Salisbury D, Rappuoli R. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 18;115(51):12868–12871. doi: 10.1073/pnas.1717157115. PMID: 30559204; PMCID: PMC6305009.

¹¹¹<https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/antibiotic-resistance-how-did-we-get-here>

¹¹²Scientists aim for new weapons in fight against superbugs. *Horizon. The EU research & Innovation Magazine*. Disponibile al link: <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/scientists-aim-new-weapons-fight-against-superbugs>

¹¹³Can we reverse antibiotic resistance? *Horizon. The EU research & Innovation Magazine*. Disponibile al link: <https://ec.europa.eu/research-and-innovation/en/horizon-magazine/can-we-reverse-antibiotic-resistance>

¹¹⁴CORDIS. Elucidating the gene exchange networks of antibiotic resistance genes in clinical sewage microbiomes. Disponibile al link: <https://cordis.europa.eu/project/id/836384>

¹¹⁵Sewage, rivers and soils provide missing link in antibiotic resistance story. *Horizon. The EU research & Innovation Magazine*

¹¹⁶Sims N, Kasprzyk-Hordern B. Future perspectives of wastewater-based epidemiology: Monitoring infectious disease spread and resistance to the community level. *Environ Int*. 2020 Jun;139:105689. doi: 10.1016/j.envint.2020.105689. Epub 2020 Apr 4. PMID: 32283358; PMCID: PMC7128895

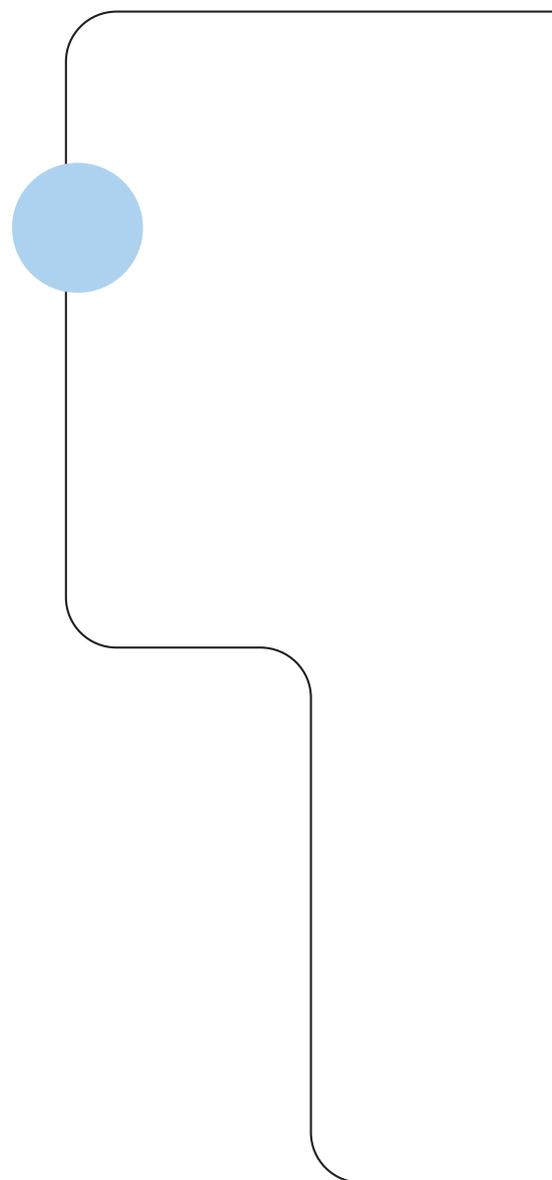
¹¹⁷Giardina S, Castiglioni S, Corno G, Fanelli R, Maggi C, Migliore L, Sabbatucci M, Sesta G, Zaghi C, Zuccato E. *Approccio ambientale all'antimicrobico-resistenza*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/3)

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

- uso di risorse – costi, tempo, personale; modelli di valutazione della validità di specifici sistemi di sorveglianza; modelli di epidemiologia molecolare dei determinanti genetici di resistenza in ambito assistenziale e comunitario e loro integrazione con i sistemi di sorveglianza; valutazione dell'impatto delle strategie di contrasto dell'ABR basate sull'utilizzo di vaccini già autorizzati o di vaccini candidati;
- 2 Fattori predittivi dello sviluppo di ABR: approcci sindemici, di *machine learning* e intelligenza artificiale per la realizzazione di modelli predittivi dell'emergenza di agenti multi-resistenti (MDR) o a potenziale impatto sull'ABR; determinanti individuali e di popolazione, culturali, socio-economici, iatrogeni e ambientali; determinanti di vulnerabilità in contesti di fragilità fisica, sociale e psichica;
 - 3 Interazione tra uomo, animale e ambiente nello sviluppo di ABR: studi sulla diffusione dei determinanti genetici di resistenza agli antibiotici nelle matrici ambientali; consumi alimentari e ABR; screening delle resistenze in ambiente zootecnico e nella filiera alimentare; modelli stringenti di monitoraggio del consumo di antibiotici in ambito agricolo e zootecnico;
 - 4 Prevenzione e controllo dell'ABR: modelli di pianificazione organizzativa nella prevenzione e controllo dell'ABR; ottimizzazione dell'utilizzo degli antibiotici (*antimicrobial stewardship*) e modelli di implementazione; impatto dell'utilizzo di parametri farmacocinetici e farmacodinamici nella gestione delle terapie antibiotiche;
 - 5 Terapia degli agenti batterici multi-resistenti, disegno, sintesi e costruzione di librerie di molecole da testare nei confronti di agenti batterici multi-resistenti; modelli di ricerca traslazionale "*early stage*" per stabilire "*proof-of-concept*" di nuovi farmaci anche non tradizionali che forniscano alternative di trattamento per i pazienti con infezioni da germi MDR;
 - 6 Innovazione tecnologica e sviluppo di agenti antimicrobici anche non tradizionali: a titolo esemplificativo ma non esaustivo, anticorpi monoclonali, batteriofagi, peptidi antimicrobici, "*resistance breakers*", "*antibacterial enhancers*" e attenuatori della virulenza; modificazione chimica di antimicrobici esistenti che ne potenzino la permeabilità e il meccanismo d'inibizione e ne riducano l'efflusso; modificazione chimica di antibiotici mirata a evadere i meccanismi di resistenza; disegno razionale di agenti antimicrobici chimerici a meccanismo d'azione multiplo; riposizionamento di farmaci con attività secondaria di "*antibacterial enhancers*" e attenuatori della virulenza per un rapido trasferimento in fase clinica; individuazione di nuove funzioni batteriche essenziali *in vivo* da utilizzare come bersaglio per lo sviluppo d'inibitori ad attività antimicrobica; creazione di collezioni di ceppi per lo screening di metaboliti secondari con attività antimicrobica; sviluppo di modelli predittivi dell'efficacia antibatterica *in vivo*, alternativi ai modelli animali; sviluppo di modelli preclinici per valutare l'efficacia di probiotici nelle infezioni gastrointestinali; incentivare l'innovazione tecnologica sui dispositivi medici, ad esempio applicando strategie antibiofilm;
 - 7 ABR e vaccini: promuovere lo studio di approcci innovativi e sostenibili per il contrasto dell'ABR e incentivare l'attività di ricerca nel campo dei vaccini per la valutazione degli effetti diretti e indiretti sull'ABR; favorire la ricerca su nuovi candidati vaccini, con particolare riguardo ai vaccini diretti contro batteri ABR (Per es.: *Shigella spp.*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *E. faecium* etc)^{52,53}, che possano prevenire direttamente l'infezione, la trasmissione e la malattia in modo altamente specifico, evitando così in molti casi di dover ricorrere agli antibiotici;

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

- 8 ABR e mobilità: identificazione di caratteristiche filogenetiche di batteri MDR da importazione; attività frontaliere; migrazione interna e dall'estero di malati e trasferimento di geni di resistenza;
- 9 Interventi in Sanità Pubblica, modelli di comunicazione in sanità e ABR.



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

Ricerca e innovazione

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Incoraggiare la ricerca trasversale, collaborativa e interdisciplinare nel campo della resistenza agli antibiotici con un approccio One Health	<p>1.1 Diffusione dei risultati dei progetti finanziati sulla resistenza antimicrobica nell'ambito del Programma di ricerca finalizzata MdS, della Ricerca indipendente finanziata dall'AIFA, del CCM e del MUR.</p> <p>1.2 Organizzare workshop e congressi regionali/ nazionali che prevedano la condivisione dei risultati della ricerca nei diversi ambiti e fra i diversi attori</p>	MdS, MUR, MASAF, AIFA, Regioni/PPAA, ISS, IIZZSS	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Percentuale di progetti finanziati che hanno effettivamente prodotto questo tipo di materiale, pubblicazioni e/o hanno partecipato a eventi di condivisione dei risultati
2. Sviluppare e sostenere specifiche aree di collaborazione in materia di ricerca in salute animale e ambiente.	2.1 Incoraggiare la ricerca sull'AMR mediante l'emissione di bandi che contemplino l'approccio One Health	MdS, MUR, MASAF, AIFA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Percentuale di progetti finanziati che coinvolgono almeno due settori (One Health)
3. Incentivare la ricerca e la collaborazione internazionale	3.1 Partecipazione a iniziative internazionali ed Europee di ricerca. Ad esempio, la <i>Joint Programme Initiative on Antimicrobial Resistance (JPI-AMR)</i> ¹¹⁸ : bandi di ricerca, bandi per la creazione di network a supporto della ricerca, e nelle azioni di coordinamento e supporto alla ricerca internazionale	MdS, MUR, ISS, IIZZSS, CNR, Enti di ricerca	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Numero di progetti finanziati a livello internazionale, con descrizione degli obiettivi, consorzio, risultati e/o pubblicazioni.
	3.2 Partecipazione nelle <i>Partnership Animal Health and Welfare (PAHW)</i> e su <i>One Health on Antimicrobial Resistance (Horizon Europe)</i> ¹¹⁹ .	MdS, MUR, ISS, IIZZSS, CNR, Enti di ricerca	Per tutta la durata del Piano	

¹¹⁸Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance. Strategic Research and Innovation Agenda on Antimicrobial Resistance Version 2021. https://www.jpamr.eu/app/uploads/2021/06/JPIAMR_SRIA_2021.pdf

¹¹⁹European Partnership on One Health / Antimicrobial Resistance (AMR). https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_he-partnerships-onehealth-amr.pdf

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	3.3 Sostenere la ricerca di alternative agli antimicrobici e di nuovi vaccini, in particolare quelli diretti contro microrganismi critici per l'ABR, e favorirne l'impiego successivamente all'autorizzazione.	MdS, MUR, ISS, IZZSS, CNR, Enti di ricerca	Per tutta la durata del Piano	

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

Aspetti etici dell'antibiotico-resistenza

Premessa

La resistenza agli antibiotici è favorita da un uso improprio, talvolta eccessivo, degli antibiotici stessi. Per contrastare il fenomeno dunque è necessario, anche se non sufficiente, evitare di prescrivere antibiotici in caso di:

- malattie virali;
- specie batteriche con elevato tasso di resistenza all'antibiotico prescritto;
- specie batteriche intrinsecamente resistenti all'antibiotico prescritto;
- disponibilità di antibiotici a spettro più ristretto;
- profilassi inutili o protratte per tempi incongrui;
- patologie a risoluzione spontanea o per le quali sarebbero disponibili altre terapie.

Sebbene l'uso appropriato (l'antibiotico è indicato, è efficace e il microorganismo è sensibile) possa minimizzare la possibilità di insorgenza di ABR, non può eliminarla.

Per questo, per contrastare l'ABR, si potrebbe anche considerare di ridurre l'uso appropriato ma eccessivo di antibiotici, per esempio in pazienti con patologie frequentemente ma autolimitanti. Il voler ridurre l'uso di antibiotici può creare nel medico un dilemma etico al momento della decisione: la norma etica, secondo i principi di beneficenza e affidabilità, prevede che il medico debba sempre agire per ottenere il miglior risultato clinico per il paziente. Rimandare o negare la prescrizione di un antibiotico, rischiando di pregiudicare la guarigione della patologia, per preservare l'efficacia degli antibiotici per futuri ipotetici pazienti, lo pone in un conflitto etico tra

l'utilità immediata per l'individuo, e la minaccia per la salute futura della comunità¹²⁰.

Allora, quali sono i criteri per decidere di non trattare un'infezione al fine di preservare il bene comune dell'efficacia degli antibiotici? In altre parole, quanto il livello del consumo individuale di antibiotici, compatibile con un soddisfacente controllo dell'ABR (optimum sociale), si scosta dal livello di consumo che tratterebbe efficacemente le infezioni in ogni individuo (optimum individuale)? Se i due optimum sono simili, è sufficiente evitare l'uso chiaramente inappropriato (es. antibiotico per l'influenza), che non darebbe alcun beneficio al paziente¹²¹.

Se i due optimum differiscono, per proteggere la società potrebbe essere necessario decidere di non trattare alcuni tipi di infezioni, per esempio le infezioni lievi o autolimitanti oppure non usare, se non eccezionalmente, un antibiotico di ultima linea per preservarlo dallo sviluppo di resistenza verso l'antibiotico stesso (ma il germe potrebbe già essere resistente ad un antibiotico di prima scelta rendendo quindi inefficace quella terapia). In questo caso si crea un conflitto etico tra interesse dell'individuo e interesse collettivo che richiederebbe al singolo un sacrificio per preservare un bene comune.

Per affrontare tale questione e fare una scelta consapevole, è necessario:

- 1 definire di quali evidenze abbiamo bisogno per bilanciare rischi della persona e benefici della comunità¹²²;

¹²⁰Oakley J. Ch. 8. *The Virtuous Physician and Antimicrobial Prescribing Policy and Practice*.

In: E. Jamrozik, M. Selgelid (eds.), *Ethics and Drug Resistance: Collective Responsibility for Global Public Health*, https://doi.org/10.1007/978-3-030-27874-8_21

¹²¹Giubilini A., Savulescu S. Ch. 9. *Moral Responsibility and the Justification of Policies to Preserve Antimicrobial Effectiveness*.

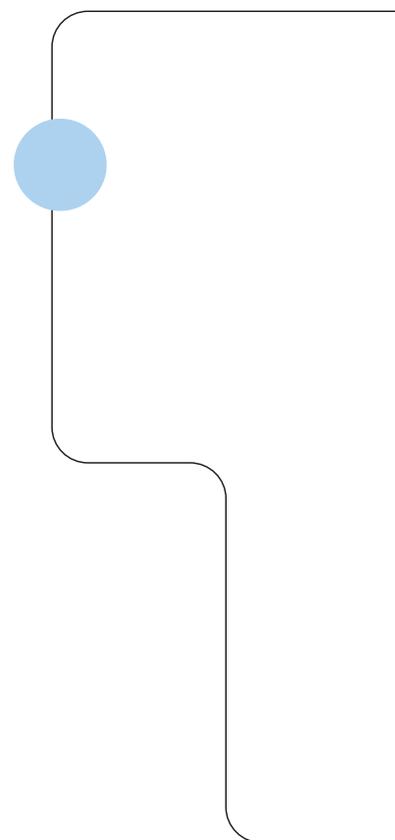
In: E. Jamrozik, M. Selgelid (eds.), *Ethics and Drug Resistance: Collective Responsibility for Global Public Health*, https://doi.org/10.1007/978-3-030-27874-8_21

¹²²Nijssingh N, Larsson Joakim D. G., de Fine Licht K., Munthe K. Ch. 22. *Justifying Antibiotic Resistance*

Interventions: Uncertainty, Precaution and Ethics. In: E. Jamrozik, M. Selgelid (eds.), *Ethics and Drug Resistance: Collective Responsibility for Global Public Health*, https://doi.org/10.1007/978-3-030-27874-8_21

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

- 2 un allargamento del sentire morale delle persone e una loro maggiore coscienza sociale¹²³;
- 3 un richiamo al principio di solidarietà¹²⁴;
- 4 una forte consapevolezza nel medico dei propri *bias* (pregiudizi) cognitivi;
- 5 una esplicita e trasparente valutazione del rischio netto del non trattamento¹²⁵.



¹²³Schwenkenbecher A. Ch. 23. *Antimicrobial Footprints, Fairness, and Collective Harm*. In: E. Jamrozik, M. Selgelid (eds.), *Ethics and Drug Resistance: Collective Responsibility for Global Public Health*. 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-27874-8_21

¹²⁴Holm S., Ploug T. Ch. 21. *Solidarity and Antimicrobial Resistance*. In: E. Jamrozik, M. Selgelid (eds.), *Ethics and Drug Resistance: Collective Responsibility for Global Public Health*, https://doi.org/10.1007/978-3-030-27874-8_21

¹²⁵Rid A, Littmann J, Buyx A. *Evaluating the risks of public health programs: Rational antibiotic use and antimicrobial resistance*. *Bioethics*. 2019;33:734-748. <https://doi.org/10.1111/bioe.12653>

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

Aspetti etici dell'antibiotico-resistenza

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Promuovere la riflessione tra i medici e gli altri professionisti sanitari sugli aspetti etici dell'ABR	1.1 Svolgere incontri a livello locale coinvolgendo gli Ordini dei medici, degli infermieri, dei farmacisti e di eventuali altre professioni sanitarie	Regioni/PPAA, Federazioni degli Ordini professionali/ Ordini provinciali	Entro il secondo semestre 2023 e per tutta la durata del piano	REGIONALE Organizzare ogni anno un incontro sugli aspetti etici dell'ABR in almeno il 50% delle Regioni/PPAA
	1.2 Predisporre un modello di flow chart che guidi e renda consapevole e più sicuro il medico sulla NON necessità della terapia antibiotica (valutazione del rischio della non terapia)	Società scientifiche, Federazioni degli Ordini professionali, CNB, ISS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Elaborazione di una flow chart ragionata e validata sul non uso dell'antibiotico
2. Favorire la comunicazione sui temi etici tra medico e medico e tra medico e paziente, aumentando la capacità relazionale	2.1 Organizzare corsi di formazione sulla relazione medico-medico e medico-paziente	Federazioni degli Ordini professionali/ Ordini provinciali, Regioni/PPAA	Entro il secondo semestre 2023 e per tutta la durata del piano	REGIONALE Organizzare ogni anno un corso di formazione sulla relazione in almeno il 50% delle Regioni/PPAA
	2.2 Garantire il tempo necessario ad una buona comunicazione durante la fase clinica medico-paziente	Federazioni degli Ordini professionali/ Ordini provinciali, Regioni/PPAA	Entro il secondo semestre 2023 e per tutta la durata del piano	NAZIONALE/REGIONALE Garantire nei contratti e nelle convenzioni, all'interno dell'incontro clinico medico-paziente, il tempo di comunicazione
	2.3 Garantire la formazione curriculare nell'ambito bioetica e ABR	Federazioni degli Ordini professionali/ Ordini provinciali, Regioni/PPAA, Università, MUR	Entro il primo semestre 2023 e per tutta la durata del piano	NAZIONALE/REGIONALE Iniziare la formazione bioetica nell'ambito dell'ABR, nei curricula di studio universitari e specialistici
3. Aumentare tra i cittadini il sentire morale, la solidarietà e la coscienza sociale	3.1 Sviluppare attività informative multicanale rivolte ai cittadini	Federazioni e ordini professionali, Associazioni di cittadini, dei consumatori	Entro il secondo semestre 2023 e per tutta la durata del piano	NAZIONALE Iniziare attività informativa multicanale rivolta alla popolazione sugli aspetti morali e di solidarietà dell'ABR

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

Cooperazione nazionale e internazionale

Premessa

La resistenza antibiotica (ABR) costituisce un problema della società a livello nazionale, europeo e mondiale. Per questo, un tassello importante nella lotta all'antimicrobico-resistenza è il miglioramento della collaborazione tra stakeholders che includano rappresentanti dei diversi settori coinvolti nella problematica: medicina umana e veterinaria, agricoltura e ambiente. È necessario che la collaborazione non sia limitata al solo livello nazionale e regionale, ma sia estesa anche oltre i nostri confini geografici, visto il ruolo crescente che la globalizzazione e l'incremento dei viaggi intercontinentali ricoprono nel favorire la rapida disseminazione di microrganismi multiresistenti, nonché la diffusione nell'ambiente di geni di resistenza che travalicano i confini nazionali/regionali attraverso, ad esempio, il trasporto passivo delle merci.

Un approccio globale alla resistenza antimicrobica, attuato attraverso il rafforzamento della cooperazione con le diverse organizzazioni multilaterali e la partecipazione ai forum internazionali rappresenta l'elemento chiave per lo sviluppo di una politica strategica internazionale, con la definizione comune di standard/norme/linee guida/metodologie.

Ad esempio, nel settore veterinario, le politiche antimicrobiche europee, come il divieto di impiego negli animali di antimicrobici allo scopo di promuoverne la crescita o per aumentare la produttività stanno contribuendo al contrasto, anche a livello internazionale, dell'AMR. Dal 28 gennaio 2022, inoltre, il regolamento (UE) 2019/6¹²⁶ ha esteso tale divieto, per analogia, agli operatori in paesi terzi che intendono esportare animali e/o prodotti di origine animale nell'Unione. Il divieto è stato inoltre esteso all'impiego di antimicrobici

riservati al trattamento di determinate infezioni nell'uomo e sono allo studio specifici requisiti per garantire un sistema di controllo efficace e armonizzato sugli animali e sui prodotti da essi derivati.

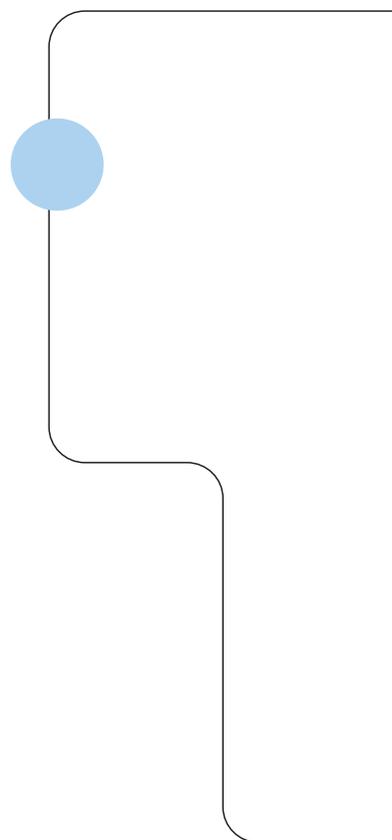
È fondamentale, inoltre, sostenere, promuovere e rafforzare multiple iniziative che, anche attraverso la stipula di accordi di ricerca e/o collaborazioni interdisciplinari, abbiano come obiettivo l'implementazione di interventi di prevenzione e controllo delle infezioni e per ridurre l'utilizzo inappropriato di antimicrobici nei diversi compartimenti (umano, animale e ambientale). L'obiettivo finale è la creazione di una rete di ricerca internazionale che, focalizzata sulle malattie infettive, possa essere attivata rapidamente per facilitare l'esecuzione di studi sull'antimicrobico-resistenza con un campione sufficiente e un design appropriato per produrre le evidenze necessarie per informare i piani strategici nazionali ed europei. La Commissione Europea (CE), l'OMS, la *Innovative Medicine Initiatives* (IMI) e la *Joint Programming Initiatives for Antimicrobial Resistance* (JPI AMR) negli ultimi anni hanno investito numerosi fondi con l'obiettivo specifico di creare network di ricerca internazionali e multidisciplinari per migliorare la sorveglianza dell'ABR, definirne i costi e l'impatto sulla Sanità pubblica e ridurre l'impatto delle infezioni resistenti agli antibiotici a livello globale con un approccio One Health, come ad esempio ARCH (*Bridging the gap between humAn and animal suRveillance data, antibiotic poliCy, and stewardsHip*); GAP-One (*Global Antimicrobial resistance Platform for ONE Burden Estimates*); ECRAID (*European Clinical Research Alliance on Infectious Diseases*); AACTING (*Network on quantification of veterinary Antimicrobial usage*

¹²⁶REGOLAMENTO (UE) 2019/6 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO dell'11 dicembre 2018 relativo ai medicinali veterinari e che abroga la direttiva 2001/82/CE

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

at herd level and Analysis, Communication and benchmarkING to improve responsible usage); EFFORT (Ecology from Farm to Fork Of microbial drug Resistance and Transmission); GLASS (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System). L'Italia, uno dei Paesi capofila nell'ambito del G7 e G20, continua ad adoperarsi per una costante attenzione politica ad alto livello contro l'AMR. È, inoltre, impegnata nella corretta attuazione del Piano di Azione Globale (Global Action Plan, GAP) dell'OMS e dell'Agenda Globale per la Sicurezza Sanitaria (Global Health Security Agenda, GHSA) e sostiene l'introduzione e l'adozione di misure volte a incoraggiare l'uso prudente degli antibiotici in tutto il mondo ed aumentare la prevenzione delle infezioni, così come la ricerca e lo sviluppo sul tema.

Tra gli altri obiettivi, vi è anche quello di rafforzare l'approccio One Health – a livello nazionale ed internazionale, – così come lo sviluppo di programmi di cooperazione internazionale¹²⁷ per sensibilizzare, condividere esperienze e sostenere lo sviluppo delle capacità di paesi sul tema della prevenzione delle malattie infettive e della lotta all'ABR, avvalendosi della rete degli IZZSS dell'ISS e degli enti di ricerca che partecipano a network internazionali e progetti a finanziamento europeo. Nel settore della medicina veterinaria, nella cooperazione internazionale svolta dagli IZZSS, rientra la promozione di progetti (*twinning, training, capacity building, contract services* ecc.) con l'intento di rafforzare i sistemi sanitari dei paesi in via di sviluppo.



¹²⁷https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/research_and_innovation/funding/documents/ec_rtd_he-partnerships-onehealth-amr.pdf

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

Cooperazione nazionale e internazionale

Gli obiettivi, le azioni, e gli attori, il periodo di completamento e gli indicatori

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
1. Promuovere la cooperazione tra stakeholders nazionali	1.1 Promuovere il coinvolgimento di Ministeri e Istituzioni rilevanti, nazionali e/o locali, per il miglioramento della cooperazione in tema di contrasto all'AMR tra i diversi settori	MdS, MASAF, MASE, MUR, Stakeholder	Entro il primo semestre 2023	Si veda Indicatore 1.1 del capitolo Governo della strategia nazionale di contrasto dell'ABR
	1.2 Promuovere la cooperazione tra settore veterinario e settore agricolo per la definizione di idonee strategie di riduzione del consumo degli antimicrobici che contemplino anche misure di incentivazione per il settore produttivo	MdS, MASAF, Regioni/PPAA, GTC AMR	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Documento formale per inserimento di referenti del PNCAR in tavoli/gruppi di lavoro al fine di consentire la definizione di una politica unica di contrasto all'ABR, anche in termini di incentivi, in linea con gli obiettivi del PNCAR che rappresenta la strategia nazionale REGIONALE Documento formale per l'ampliamento del gruppo di lavoro istituito ai sensi del PNCAR 2017-2020 al settore dell'agricoltura così da condividere strategie di pianificazione e di intervento
	1.3 Definire azioni per stimolare la cooperazione tra i diversi settori in termini di collaborazione in progetti di sorveglianza dell'AMR e della stewardship antibiotica	MdS, Regioni/PPAA, ISS, IIZZSS, MASAF, MASE, Istituti di ricerca, MUR	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Documento di sintesi che identifica gli stakeholder attivi a livello nazionale nell'ambito dell'ABR in tutti i settori (animale, umano e ambientale) e definisce gli ambiti di azione e cooperazione REGIONALE Almeno il 70% delle Regioni produce un documento di sintesi delle iniziative presenti sui rispettivi territori dei diversi stakeholder

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

Obiettivi	Azioni	Attori	Periodo stimato di completamento	Indicatori/Indicatori SPiNCAR (ove disponibili riportare il codice numerico)
	1.4 Promuovere iniziative di confronto tra le amministrazioni pubbliche competenti e i rappresentanti del territorio	MdS, MASAF, MASE, Regioni/PPAA	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Organizzare consultazioni pubbliche come presupposto all'approvazione di programmi/strategie nazionali REGIONALE Organizzare incontri e momenti formali di condivisione per rendere noti gli obiettivi, le azioni e gli indicatori del PNCAR
2. Promuovere la cooperazione tra stakeholders internazionali: livello UE	2.1 Stabilire canali di comunicazione con le controparti europee e con Stati Membri "like-minded"	Tutti i Ministeri	Per tutta la durata del Piano	NAZIONALE Partecipazione ai contesti europei e internazionali e diffusione della documentazione
3. Promuovere la cooperazione tra stakeholders internazionali: livello extra-UE	3.1 Costruzione di modelli di integrazione intersettoriale per la creazione di protocolli di cooperazione interministeriale (Ministero degli Esteri; Ministero della Difesa)	Tutti i Ministeri con coordinamento MdS	Entro il primo semestre 2024	NAZIONALE Definizione di protocollo di cooperazione intersettoriale e internazionale
	3.2 Promuovere una ampia diffusione e una fattiva adesione e partecipazione a programmi di supporto per aree extra-UE (es. G7, G20), sviluppati da altri Ministeri, da parte di Enti/Istituti	Tutti i Ministeri con coordinamento MdS	Entro il secondo semestre 2023	NAZIONALE Documento che definisce le priorità per la partecipazione ai programmi di supporto
	3.3 Rafforzare la collaborazione delle strutture del territorio per lo sviluppo di progetti di cooperazione a livello internazionale mirati alla creazione di conoscenze, capacità e tecnologia per il controllo delle malattie infettive (sia umane che animali), per costruire una sanità pubblica globale	MdS, IIZZSS, in collaborazione con SNPA per la parte ambiente (ARPA). Università, Enti di ricerca	Entro il primo semestre 2023	NAZIONALE Documento ufficiale che individua aree di intervento per rafforzare l'interdisciplinarietà delle azioni con l'obiettivo anche di ridurre l'impatto delle infezioni resistenti agli antibiotici
	3.4 Definire regole per il controllo di animali e prodotti di origine animale provenienti dai paesi terzi	MdS	Entro il primo semestre 2024	NAZIONALE Atto normativo e suo recepimento nelle disposizioni nazionali

Appendice

Funghi, virus e parassiti

Premessa

Come è noto con il termine di resistenza agli antimicrobici o AMR si intende la capacità dei microrganismi (batteri, virus, funghi o parassiti) di sopravvivere o crescere in presenza di una concentrazione di un agente antimicrobico che è generalmente sufficiente a inibire o uccidere microrganismi della stessa specie. Il fenomeno, quindi, riguarda non soltanto gli antibiotici, ma anche gli antivirali, gli antimicotici e gli antiprotozoari.

Resistenza antivirale

Gli antivirali rappresentano una categoria di medicinali di elevata importanza nella medicina umana, in quanto vi sono limitate opzioni di trattamento per malattie specifiche di natura virale.

L'evoluzione virale prevede sempre nuove mutazioni e quelle che conferiscono resistenza ai farmaci sono di particolare interesse per la salute pubblica: nei casi in cui il trattamento non è sufficientemente efficace o alcuni genomi continuano a replicarsi, la pressione selettiva può comportare un rapido adattamento verso la resistenza. Sebbene più rara rispetto a quella antibiotica, la resistenza antivirale implica costi umani ed economici elevati. Dal punto di vista della sanità pubblica, l'imprevedibilità dell'evoluzione virale e della resistenza ai farmaci rappresenta un aspetto limitante nella prevenzione e cura delle epidemie o pandemie. I virus con modelli

di resistenza ben studiati sono quelli che di solito causano gravi effetti sulla salute umana (es: HIV, HBV, HCV). Tuttavia, il fallimento antivirale si verifica anche in altri virus che possono essere patogeni per l'uomo, quali herpes simplex virus (HSV), rotavirus, norovirus, virus respiratorio sinciziale (RSV), citomegalovirus (CMV) nei bambini e virus dell'influenza con A e B/neuraminidasi con effetti minori, e in virus animali e vegetali¹²⁸.

La ricerca clinica ha dimostrato che per alcune infezioni da virus, come appunto l'HIV e le infezioni da virus dell'epatite B e C, sono necessari schemi di terapia che prevedano la combinazione di più agenti antivirali, per inibire in maniera efficace e duratura la replicazione. Ad esempio, per l'HIV, la terapia corrente si basa sul blocco simultaneo di più funzioni replicative del virus, come la fusione, la retrotrascrizione, l'integrazione e la formazione delle proteine virali. Queste funzioni sono svolte da glicoproteine o enzimi (trascrittasi inversa, integrasi, proteasi) specifici del virus, per i quali sono oggi disponibili inibitori specifici in grado di sopprimere la replicazione del virus, bloccando la produzione e l'assemblaggio di nuove particelle virali. Grazie all'efficacia della terapia antiretrovirale attualmente in uso, l'infezione da HIV può essere oggi considerata una "malattia da infezione cronica". Tuttavia, la condizione di infezione cronica incrementa il rischio di sviluppo di resistenze ai farmaci¹²⁹. Alcuni recenti studi si stanno anche occupando della caratterizzazione dell'infiammazione cronica

¹²⁸Kristen K. Irwin, Nicholas Renzette, Timothy F. Kowalik, Jeffrey D. Jensen, *Antiviral drug resistance as an adaptive process*, *Virus Evolution*, Volume 2, Issue 1, January 2016, vew014, <https://doi.org/10.1093/ve/vew014>

¹²⁹<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

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

nelle persone che vivono con l'HIV, per prevedere un andamento sfavorevole della terapia o per identificare biomarcatori clinici di interesse, utili al miglioramento della qualità della vita.

La ricerca di nuovi farmaci rimane comunque determinante per mantenere un valido arsenale di strumenti terapeutici, soprattutto nei confronti di quelle infezioni virali, spesso di elevata gravità, nei confronti delle quali non sono disponibili vaccini efficaci. Infatti, la capacità dei virus di modificarsi e di diventare resistenti alle terapie in uso rappresenta una delle principali sfide per la gestione futura di queste malattie. Occorre dunque studiare strategie terapeutiche sempre più efficaci nel prevenire lo sviluppo di farmaco-resistenze e identificare nuovi e diversi bersagli terapeutici per applicare terapie antivirali di seconda linea, che siano in grado di mantenere l'attività antivirale anche sui ceppi che hanno sviluppato farmaco-resistenza.

Appare dunque appropriato includere gli elementi principali della resistenza antivirale nel Piano e avviare una riflessione sulle somiglianze e le differenze tra la resistenza antivirale e la resistenza antibatterica in termini di meccanismo, trasmissione, sorveglianza, approcci terapeutici, diagnostici e di intervento. Ulteriori aspetti da considerare, sono il coinvolgimento di altri farmaci coadiuvanti (come la combinazione di un agente antivirale con una sostanza immunomodulatrice, anestetica o antinfiammatoria che può dare un beneficio aggiuntivo), l'uso di vaccini e l'impatto sui pazienti immunocompromessi o le popolazioni vulnerabili¹³⁰.

In un recente parere dell'Agenzia Europea dei Medicinali¹³¹ è stato approfondito il rischio potenziale derivante dall'uso di sostanze antivirali

negli animali (sia da produzione alimentare che da compagnia) sulla selezione e diffusione di virus resistenti che potrebbero infettare gli esseri umani. Lo studio ha riguardato i principali virus zoonotici noti in Europa. Si sottolinea che attualmente non vi sono agenti antivirali impiegati in medicina umana che siano autorizzati come medicinale veterinario. Infatti, ai sensi del regolamento (UE) 2019/6 tali molecole rientrano tra quelle da riservare al trattamento di determinate infezioni umane e, quindi, da escludere dalla terapia veterinaria.

Resistenza antifungina

La resistenza antifungina rappresenta un problema rilevante di sanità pubblica. Il CDC americano, per esempio, considera la *Candida* spp. resistente e in particolare *C. auris* tra le maggiori emergenze del 2019¹³². Per rispondere a questa minaccia, l'OMS ha creato un tavolo di esperti con lo scopo di stilare una lista dei miceti e delle resistenze prioritarie¹³³.

L'entità del problema ha quattro aspetti fondamentali da considerare:

- i funghi come agenti patogeni;
- le infezioni fungine;
- il numero limitato di farmaci antimicotici che abbiamo a disposizione per il trattamento, con rare infezioni fungine che sono scarsamente curabili o non curabili, evidenziano la necessità di investigare composti con attività specifica contro di esse;
- la crescente minaccia di resistenza ai farmaci antimicotici.

¹³⁰Anthony Vere Hodge, Hugh J. Field, *General Mechanisms of Antiviral Resistance*, Editor(s): Michel Tibayrenc, *Genetics and Evolution of Infectious Disease*, Elsevier, 2011, Pages 339-362, ISBN 9780123848901 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384890-1.00013-3>.

¹³¹Advice on the designation of antimicrobials or groups of antimicrobials reserved for treatment of certain infections in humans - in relation to implementing measures under Article 37(5) of Regulation (EU) 2019/6 on veterinary medicinal products 25 May 2022 EMA/CVMP/678496/2021-rev https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/advice-designation-antimicrobials-groups-antimicrobials-reserved-treatment-certain-infections-humans/6-veterinary-medicinal-products_en.pdf
Disponibile a: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>

¹³³World Health Organization (WHO). First meeting of the WHO antifungal expert group on identifying priority fungal pathogens. Disponibile a: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006355>

¹³⁴Ostrosky-Zeichner, L., Casadevall, A., Galgiani, J. et al. An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 9, 719-727 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrd3074>

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

L'armamentario terapeutico antifungino è aumentato negli ultimi 15 anni¹³⁴, ma la complessità della diagnosi e la gravità clinica delle infezioni micotiche, la difficile maneggevolezza di molti composti e gli elevati costi impongono precise ed attente politiche di *antifungal stewardship* (responsabilità prescrittiva e gestionale con figure professionali con qualificazione specifica).

Le caratteristiche dei funghi che li rendono patogeni pericolosi e difficili da trattare o controllare sono:

- caratteristica letale della malattia;
- ampia gamma di ospiti con una grande dispersione e sopravvivenza nel medio ambiente relazionata con la facilità di diffusione grazie alle attività umane;
- capacità di formare biofilm e necessità di detergenti specifici per la pulizia delle superfici contaminate;
- rapido adattamento ed evoluzione attraverso la plasticità genomica e la riproduzione asessuata e sessuata;
- trattamento dell'infezione molto complesso.

Nel settore umano, il Fondo d'Azione Globale per le Infezioni Fungine (GAFFI)¹³⁵ ha fornito mappe che mostrano la disponibilità dei principali farmaci antimicotici in ciascun Paese, quante varietà generiche esistono, nonché il prezzo minimo e massimo. Sono però necessarie ulteriori indagini sull'uso di antimicotici, in particolare negli ambienti agricoli, su scala globale.

La Tabella 1 mostra gli antimicotici più comunemente usati nella clinica umana.

¹³⁵Global Action Fund for Fungal Infections (GAFFI). Web-page: <https://gaffi.org/>

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

Tabella 1.
Antimicotici più comunemente usati nella clinica umana

Classe	Antifungino	Topico	Orale	Intravenoso
Polieni	Amfotericina B	X		X
	Nistatina	X		
	Natamicina	X		
Disgregatore della tubulina	Griseofulvina		X	
Azoli	Clotrimazolo	X		
	Econazolo	X		
	Ketoconazolo	X	X	
	Fluconazolo		X	X
	Isavuconazolo		X	X
	Itraconazolo		X	X
	Voriconazolo		X	X
Posaconazolo		X	X	
Allilamine	Terbinafina	X	X	
Analoghi della pirimidina	Flucitosina		X	X
Echinocandine	Caspofungin			X
	Micafungin			X
	Anidulafungina			X

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

Per il settore umano, esistono diverse linee guida cliniche nazionali e internazionali per la diagnosi e la gestione delle malattie fungine. Nel sito web LIFE's one-stop-shop¹³⁶ si può consultare un elenco aggiornato per patogeno, per malattie e per condizione cliniche. Attualmente, possiamo classificare questi agenti patogeni o infezioni fungine invasive considerando la presentazione clinica come criterio o sottocriterio. Per l'OMS, i patogeni fungini di prioritaria importanza per la salute pubblica globale e per i quali vi è un urgente bisogno di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci¹³⁷, sono:

- *Candida auris*;
- *Candida spp. resistente agli azoli e alle echinocandine*;
- *Aspergillus spp. resistente agli azoli*;
- *Cryptococcus neoformans & gattii*;
- *Pneumocystis jirovecii*;
- *Mucorales (opzioni di trattamento limitate e scarsi risultati)*;
- *Histoplasmosi*.

Altri agenti patogeni fungini includono *Fusarium*, *Coccidioides*, *Sporothrix*, *Blastomyces*, *Chromoblastomycosis*, patogeni rari che causano cromoblastomicosi¹³⁸ e micetoma (invasivo), e anche muffe più rare come *Lomentospora*, *Scelardosporium* e *Taffei*.

Riconoscendo la minaccia per la salute pubblica delle infezioni fungine e l'aumento della resistenza antimicotica, l'OMS sta invitando esperti e professionisti coinvolti nell'assistenza sanitaria antifungina e/o nella ricerca sulla micologia umana a partecipare a un sondaggio

globale per sviluppare il primo elenco di agenti patogeni fungini prioritari (FPPL¹³⁹) di importanza per la salute pubblica, sviluppato secondo criteri predefiniti (es. mortalità, prevalenza di farmacoresistenza).

Le infezioni fungine colpiscono 6 principali gruppi di pazienti:

- oncologici, sottoposti a trapianto, o in AIDS (Sindrome da immunodeficienza acquisita);
- con necessità di cure critiche: neonati prematuri, terapia intensiva, interventi di chirurgia maggiore;
- con malattia polmonare - asma grave, tubercolosi, broncopatia cronico ostruttiva, fibrosi cistica, influenza, COVID-19;
- con lesioni gravi negli occhi o nella pelle: ustione, trauma;
- con infezione della pelle, dei capelli e delle unghie nelle persone normali;
- con irritazioni/infezioni genitali - mugugno (*Candida albicans*), spesso ricorrente, soprattutto in gravidanza.

Oltre alla diagnosi tardiva, che indubbiamente contribuisce in modo determinante a scarsi risultati, esistono alcune malattie fungine che rispondono poco alla terapia antimicotica. Ad esempio:

- le infezioni del sangue da *Candida spp.* sono caratterizzate da una mortalità del 30-40% a 30 giorni (la candidosi invasiva è la 4° infezione ematica più comune in terapia intensiva)¹⁴⁰;
- nuovi ceppi multiresistenti di *Candida spp.*, normalmente suscettibili. L'aspetto più attuale e preoccupante è costituito dalla recente

¹³⁶<https://life-worldwide.org/fungal-diseases/guidelines>.

¹³⁷First meeting of the WHO Antifungal Expert Group on Identifying Priority Fungal Pathogens: meeting report. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

¹³⁸Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(5):310-321. doi:10.5114/pdia.2014.40949

¹³⁹World Health Organization (WHO). Invitation to participate in survey to establish the first WHO fungal priority pathogens list. [https://www.who.int/news-room/articles-detail/invitation-to-participate-in-survey-to-establish-the-first-who-fungal-priority-pathogens-list-\(fppl\)](https://www.who.int/news-room/articles-detail/invitation-to-participate-in-survey-to-establish-the-first-who-fungal-priority-pathogens-list-(fppl))

¹⁴⁰Lone SA, Ahmad A. *Candida auris*-the growing menace to global health. *Mycoses.* 2019 Aug;62(8):620-637. doi: 10.1111/myc.12904. Epub 2019 Jun 18. PMID: 30773703.

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

emergenza di *C. auris*, multi-resistente e in grado di dare una consistente contaminazione ambientale cui possono seguire epidemie ospedaliere¹⁴¹;

- l'aspergillosi invasiva è caratterizzata da una mortalità del 30-90% a seconda del gruppo di pazienti e della velocità della diagnosi;
- ceppi resistenti agli azoli di specie *Aspergillus*;
- tassi di risposta modesti nell'aspergillosi polmonare cronica e ricadute comuni;
- dati ed efficacia limitati per l'"asma fungina" con i farmaci attuali;
- terapia spesso inefficace per la mucormicosi, con deturpazione radicale (intervento chirurgico richiesto e una mortalità del 30-50%);
- terapia spesso inefficace per molte altre specie fungine come *Fusarium*, *Scedosporium*, funghi neri, ecc. che causano malattie invasive;
- nessuna terapia medica efficace per *Mycetoma*;
- scarsi risultati visivi per la cheratite fungina, a meno che non venga diagnosticata in modo estremamente precoce;
- nessuna terapia medica efficace per la candidiasi ricorrente vulvo-vaginale;
- nessuna terapia medica efficace per la vaginite causata da *C. glabrata*;
- pochissime opzioni di trattamento per i pazienti con malattia epatica significativa;
- pochissimi dati di studi clinici sulle malattie fungine nei bambini.

Al momento sono disponibili pochi farmaci antifungini e lo sviluppo di resistenza a questi agenti nella medicina umana è fonte di crescente preoccupazione. Inoltre, sono disponibili poche informazioni sull'entità della resistenza,

specialmente negli isolati fungini veterinari.

Resistenza antiparassitaria

I parassiti sono organismi che sopravvivono a spese di un altro essere vivente definito come ospite, in particolare gli endoparassiti vivono all'interno del corpo dell'ospite, mentre gli ectoparassiti al suo esterno. La resistenza antiparassitaria è la capacità genetica dei parassiti di sopravvivere al trattamento con un farmaco antiparassitario che in passato era generalmente efficace per la cura di quei parassiti. Nella salute umana, l'uso di farmaci antiparassitari è limitato nei paesi ad alto reddito (HIC), ma sono usati più frequentemente e associati a resistenza nei paesi a basso e medio reddito (LMIC), ad esempio per il trattamento contro la malaria, la leishmaniosi e la malattia del sonno.

Sarebbe necessario:

- studiare la resistenza antiparassitaria e identificarne le somiglianze e le differenze rispetto alla resistenza agli antibiotici in termini di meccanismo di azione, trasmissione, sorveglianza, approcci terapeutici, diagnostici e di intervento;
- identificare come la resistenza antiparassitaria negli animali può promuovere la resistenza antiparassitaria nell'uomo (stesse molecole usate per animali e umani, accumulo nell'ambiente, ecc.).

In generale, per il trattamento e la prevenzione delle infezioni da parassiti unicellulari, come i protozoi, e pluricellulari, come gli elminti, sono generalmente assenti chemioterapie efficaci e vaccini. Sono in corso alcuni studi clinici per valutare l'uso degli antimicrobici per il trattamento o la profilassi della leishmaniosi, della malattia di Chagas, della malaria e della toxoplasmosi^{142,143}.

¹⁴¹Lockhart SR. *Candida auris* and multidrug resistance: Defining the new normal. *Fungal Genet Biol.* 2019;131:103243. doi:10.1016/j.fgb.2019.103243

¹⁴²Benzoylphenyl ureas as veterinary antiparasitics. An overview and outlook with emphasis on efficacy, usage and resistance. *Junquera P, Hosking B, Gameiro M, Macdonald A. Parasite.* 2019;26:26. doi: 10.1051/parasite/2019026. Epub 2019 May 1.

¹⁴³Feachem RGA, Chen I, Akbari O, et al. *Malaria eradication within a generation: ambitious, achievable, and necessary. Lancet.* 2019;394(10203):1056-1112. doi:10.1016/S0140-6736(19)31139-0

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

Attualmente, la resistenza ai farmaci sviluppata dai parassiti e la tossicità di questi farmaci per gli esseri umani sono in aumento¹⁴⁴.

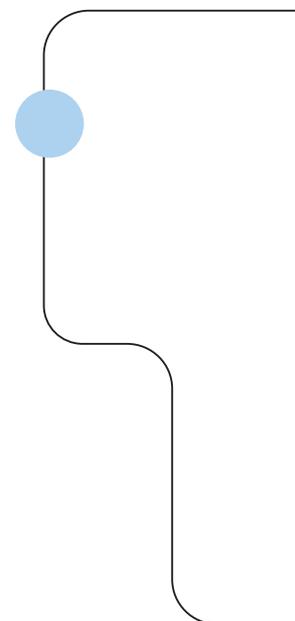
Per gli elminti, che causano numerose infezioni in tutto il mondo, molte pubblicazioni scientifiche hanno rivelato una crescente resistenza agli antelmintici (benzimidazoli, imidazotiazoli, levamisolo) e lattoni macrociclici (avermectine e milbemicine). Per migliorare questo aspetto, alcuni studi si sono concentrati sulla stimolazione delle risposte immunitarie di tipo 2 per controllare le infezioni da elminti gastrointestinali, ad esempio, con la somministrazione di probiotici¹⁴⁵.

La malaria è una malattia febbrile acuta causata da parassiti del genere *Plasmodium*, trasmessa da zanzare femmine *Anopheles* infette. Ci sono 5 specie di parassiti che causano la malaria negli esseri umani. Il parassita della malaria più letale è *P. falciparum*. Le popolazioni prioritarie per gli interventi contro la malaria includono bambini, adolescenti e donne in gravidanza che vivono in regioni ad alta trasmissione, persone con emoglobinopatie genetiche, individui immunocompromessi, migranti e popolazioni mobili. Per questa malattia esiste una grave lacuna nel pieno accesso agli interventi preventivi, ai test diagnostici e al suo¹⁴⁶. Sono urgentemente necessari gli strumenti diagnostici necessari per differenziare *Plasmodium falciparum* e *vivax* e metodi sensibili per la diagnosi rapida delle infezioni malariche asintomatiche. Inoltre, sono cruciali i test diagnostici sul campo per identificare infezioni lievi e mutazioni responsabili¹⁴⁷.

Nel settore veterinario non esiste un monitoraggio sistematico delle parassitosi, né a livello

nazionale né all'interno dell'UE. Pertanto, le informazioni disponibili derivanti da casi isolati sono non complete e riguardano soprattutto gli antiparassitari¹⁴⁸ (Tabella 1), appartenenti alla categoria degli antelmintici¹⁴⁹, in quanto le infestazioni da elminti sono comuni nella maggior parte degli animali.

La Tabella 2 mostra l'elenco delle principali molecole antiparassitarie in uso nella medicina veterinaria.



¹⁴⁴Feachem RGA, Chen I, Akbari O, et al. Malaria eradication within a generation: ambitious, achievable, and necessary. *Lancet*. 2019;394(10203):1056-1112. doi:10.1016/S0140-6736(19)31139-0

¹⁴⁵Murmu LK, S. A. (2021). Diagnosing the drug resistance signature in *Plasmodium falciparum*: a review from contemporary methods to novel approaches. *J Parasit Dis*, 45(3), 869-876. doi:10.1007/s12639-020-01333-2

¹⁴⁶Runtuwene LR, T. J. Nanopore sequencing of drug-resistance-associated genes in malaria parasites, *Plasmodium falciparum*. *Sci Rep*, 2018;8, 8286. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26334-3>.

¹⁴⁷Rabinovich RN, Drakeley C, Djimde AA, Hall BF, Hay SI, Hemingway J, et al. An updated research agenda for malaria elimination and eradication. *PLoS Med*, 2017; 14(11): e1002456. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002456>

¹⁴⁸Per antiparassitario si intende una sostanza che uccide i parassiti o ne interrompe lo sviluppo, utilizzata per il trattamento o la prevenzione di infezioni, infestazioni o malattie causate o trasmesse da parassiti, incluse le sostanze con proprietà repellenti (Regolamento (UE) 2019/6).

¹⁴⁹Reflection paper on anthelmintic resistance 21 April 2017 EMA/CVMP/EWP/573536/2013 Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

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

Tabella 2.
Principali molecole antiparassitarie utilizzate in medicina veterinaria.

ENDOPARASSITI	ECTOPARASSITI
Antinematodi	Insetticidi
Benzimidazoli	Piretrine
Organofosfati	Piretroidi sintetici
Tetraidropirimidine	Idrocarburi clorati
Imidazotiazoli	Carbamati
Avermectine	Organofosfati
Altri agenti	Formamidine
Anticestodi	Nitenpyram
Bunamidine	Antimicotici
Epsiprantel	Itraconazolo
Antitrematodi	Ketoconazolo
Clorsulon	Griseofulvina
Albendazolo	Terbinafine
Praziquantel	Lufenuron
Soluzioni per uso topico	Enilconazolo
Emodepside/Praziquantel	Milconazolo
Antiprotozoi	
Farmaci per trattamento di Coccidi e altri protozoi	
Farmaci per trattamento di Giardia	
Farmaci per trattamento di Babesia	
Farmaci per trattamento di Dilofilariosi	
Adulticidi	
Melarsomina Cloridrato	
Preventivi	
Imidacloprid più Moxidectina	
Ivermectina	
Milbemicina ossima	
Moxidectina	
Selamectina	
Dietilcarbamazina citrato	

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

Moltissime molecole sono registrate e utilizzate sia su animali da compagnia che da reddito per il trattamento di patologie sostenute da funghi o parassiti. La maggior parte dei trattamenti antiparassitari utilizzati riguarda gli animali da compagnia (pets), in quanto molti presidi sono ad oggi registrati come prodotti da banco. Esiste una nutrita letteratura^{150,151,152,153,154} in merito alle resistenze nei confronti di medicinali antiparassitari ed antimicotici, che insorgono probabilmente in seguito ad un utilizzo continuativo di questi medicinali. La stretta convivenza dei pet con l'uomo, pertanto, pone un punto di domanda rispetto al futuro di tali medicinali e alla loro efficacia. Non sono disponibili molte notizie o approfondimenti in merito ad un loro eventuale ruolo di co-selezionatori (come ad esempio per l'ossido di zinco) per quanto concerne le resistenze degli antibiotici.

In linea generale, comunque, lo studio della resistenza ai medicinali antiparassitari è un compito impegnativo, poiché i meccanismi di resistenza¹⁵⁵ sono complessi e i metodi adeguati a rilevare e valutare la resistenza limitati.

Nel settore veterinario, sono state fornite raccomandazioni circa le strategie di gestione da applicare per ritardare lo sviluppo della resistenza, uniformando anche le avvertenze nei riassunti delle caratteristiche dei prodotti nei foglietti illustrativi dei medicinali veterinari, nonché sottolineato il ruolo importante della segnalazione - all'interno del sistema di farmacovigilanza - anche della mancanza di efficacia attesa come supporto di un'indicazione del potenziale sviluppo di resistenza ai quel medicinale/principio attivo.

Le strategie di gestione sono orientate sia a prevenire l'infestazione, che a mantenere bassa la sua pressione selettiva, mediante ad esempio la gestione dei pascoli, i rifugi e la quarantena per gli animali appena introdotti in un gregge/mandria, e l'uso prudente dei medicinali così come stabilito dai termini dell'autorizzazione, con l'obiettivo generale di ridurre la necessità di trattamenti con antelmintici e limitare così l'insorgenza di resistenza.

È necessario investire maggiormente in ricerca e sviluppo soprattutto per quanto riguarda i patogeni fungini e i parassiti. Per esempio, in Italia, nel periodo 2017-2025, sono stati investiti in progetti di ricerca e sviluppo (finanziati soprattutto da fondi esteri) riguardanti il settore umano e dedicati a patogeni fungini e batterici circa 0.6 e 48 milioni di euro rispettivamente.

Nel settore veterinario, con l'applicazione del regolamento (UE) 2019/6 l'attenzione nei confronti di queste categorie di medicinali sarà amplificata anche con la raccolta di dati di vendita e di impiego negli animali. Indicazioni e raccomandazioni relative a condizioni speciali per l'impiego, comprese restrizioni sull'uso degli antimicrobici allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza sono già impartite nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto del medicinale veterinario autorizzato.

In linea generale, comunque, il monitoraggio dell'impiego degli antimicrobici e la sorveglianza della resistenza dei microrganismi sono di fondamentale importanza.

Vanno sviluppate e/o migliorate le tecniche di laboratorio per definire procedure di controllo

¹⁵⁰Antimicrobial & antiparasitic use and resistance in British sheep and cattle: a systematic review. Hennessey M, Whatford L, Payne-Gifford S, Johnson KF, Van Winden S, Barling D, Häslér B. *Prev Vet Med.* 2020 Dec;185:105174. doi: 10.1016/j.prevetmed.2020.105174. Epub 2020 Oct 8

¹⁵¹Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance. Prichard RK, Geary TG. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2019 Aug; 10:69-83. doi: 10.1016/j.ijpddr.2019.06.002. Epub 2019 Jun 15

¹⁵²Molecular mechanisms for anthelmintic resistance in strongyle nematode parasites of veterinary importance. Whittaker JH, Carlson SA, Jones DE, Brewer MT. *J Vet Pharmacol Ther.* 2017 Apr;40(2):105-115. doi: 10.1111/jvp.12330. Epub 2016 Jun 15

¹⁵³Preface. Antiparasitic drug use and resistance in cattle, small ruminants and equines in the United States--current status and global perspectives. Kornele M, O'Brien A, Phillippi-Taylor A, Marchiondo AA. *Vet Parasitol.* 2014 Jul 30;204(1-2):1-2. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.04.010. Epub 2014 Apr 18.

¹⁵⁴Benzoylphenyl ureas as veterinary antiparasitics. An overview and outlook with emphasis on efficacy, usage and resistance. Junquera P, Hosking B, Gameiro M, Macdonald A. *Parasite.* 2019; 26:26. doi: 10.1051/parasite/2019026. Epub 2019 May 1.

¹⁵⁵Anthelmintic resistance. Craig TM. *Vet Parasitol.* 1993 Feb;46(1-4):121-31. doi: 10.1016/0304-4017(93)90053-p.

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

delle infezioni - a basso costo - anche quelle acquisite in ospedale.

Ad esempio:

- saggio diretto per rilevare la resistenza agli azoli in *Aspergillus* senza una coltura positiva;
- test rapido per la resistenza ai farmaci azolici ed echinocandine;
- implementazione point of care o semplici test molecolari/antigeni per la polmonite da *Pneumocystis* e istoplasmosi disseminata;
- implementazione del test degli anticorpi *Aspergillus* post-TB/TB striscio-negativo, e accesso a itraconazolo/voriconazolo.

Devono essere implementati sistemi nazionali e internazionali per la sorveglianza dei patogeni fungini. Le principali reti e sistemi internazionali di sorveglianza che comprendono i patogeni fungini sono:

- FWD-Net: European Food-and Waterborne Diseases and Zoonoses Network, coordinato dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC). Sorveglianza di 21 malattie umane acquisite attraverso il consumo di cibo o acqua, o attraverso il contatto con animali. Sono inclusi agenti parassiti e virali. I dati AMR vengono raccolti per *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. ed *E. coli*.
- GLASS: Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, coordinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Sorveglianza dei patogeni batterici prioritari per l'uomo considerati (58 paesi inclusi); include informazioni provenienti da altri sistemi di sorveglianza, come la resistenza antimicrobica di origine alimentare, il monitoraggio dell'uso di antimicrobici e la sorveglianza dell'HCAI. La sorveglianza della

Candida è iniziata nel 2020 e i dati saranno raccolti in modo retrospettivo dal 2019.”

La formazione¹⁵⁶ è un altro tassello fondamentale nella lotta all'AMR. È necessario creare una rete di professionisti esperti, supportati dalla diagnostica di laboratorio, con linee guida e programmi di formazione *ad hoc*, così come introdurre tale formazione anche per farmacisti specializzati in antimicrobici.

Viste le poche conoscenze, sia nel settore umano che veterinario, ma anche ambiente e agricoltura, è necessario incentivare ricerche scientifiche per comprendere il fenomeno. Per gli antimicotici, la situazione relativa allo sviluppo di nuovi antimicrobici è ancora più grave, con poche, se non nessuna, organizzazioni partner private che si impegnano a sostenere lo sviluppo di nuove terapie.

Ricordiamo:

- l'iniziativa Drugs for Neglected Diseases (DNDi) per lo sviluppo di cure efficaci e convenienti per le malattie fungine¹⁵⁷ e un progetto IMI che si concentra sulla produzione ecologica a prezzi accessibili di antimicrobici, compresi gli antimicotici¹⁵⁸;
- prossimo bando JPIAMR 2022¹⁵⁹ avente come obiettivo ottimizzare e massimizzare l'efficacia di farmaci o combinazioni di farmaci per il trattamento di infezioni batteriche e fungine nell'uomo, negli animali e nelle piante.

È importante, inoltre, facilitare la telemedicina micologica per la diagnosi attraverso dati e immagini.

Altri link utili:

- <https://gaffi.org/>
- <https://www.gaffi.org/anti-fungal-drug-maps/>
- <http://www.life-worldwide.org/fungal-diseases/guidelines>

¹⁵⁶Essential veterinary education on the development of antimicrobial and antiparasitic resistance: consequences for animal health and food safety and the need for vigilance. Fanning S, Whyte P, O'Mahony M. Rev Sci Tech. 2009 Aug;28(2):575-82. doi: 10.20506/rst.28.2.1905

¹⁵⁷Drug for Neglected Diseases initiative (DNDi). Fosravuconazole. Web-page: <https://dndi.org/research-development/portfolio/fosravuconazole/>

¹⁵⁸Innovative Medicines Initiative (IMI). Web-page: <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/chem21>

¹⁵⁹The Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance, JPIAMR. Web-page: <https://www.jpiamr.eu/>

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

Gruppo di lavoro per il coordinamento della strategia nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza (GTC-AMR)

Hanno contribuito alla stesura del Piano i seguenti esperti in qualità di membri del Gruppo di lavoro per il coordinamento della strategia nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza

(GTC-AMR), istituito con decreto direttoriale 28 novembre 2018, protocollo numero 35505 del 4/12/2018 e successivi aggiornamenti:

Paolo Abrate, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie (SIFO)

Antonella Agodi, Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (S.I.I.I.)

Raffaella Barbero, Regione Piemonte

Matteo Bassetti, Società Italiana di Terapia Antiinfettiva (SITA)

Giuseppe Bortone, Agenzia Prevenzione Ambiente Energia dell'Emilia-Romagna (ARPAE)

Gianpaolo Bucaneve, Regione Umbria

Loredana Candela, Ministero della Salute (Mds)

Agnese Cangini, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Arturo Cavaliere, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie (SIFO)

Susanna Ciampalini, Ministero della Salute (Mds)

Angelo Ciardiello, Ministero dell'Agricoltura, della Sovranità alimentare e delle Foreste (MASAF)

Stefania Dalfrà, Ministero della Salute (Mds)

Fortunato "Paolo" D'Ancona, Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Alessandro D'Arpino, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie (SIFO)

Giuseppe Diegoli, Regione Emilia Romagna (Regione Emilia Romagna)

Mattia Doria, Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP)

Maria Rosaria Esposito, Società Scientifica Nazionale Infermieri Specialisti del Rischio Infettivo (ANIPIO)

Gianfranco Finzi, Associazione Nazionale Medici di Direzioni Ospedaliere (ANMDO)

Anna Rita Flamini, Regione Umbria

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

Alessia Franco, Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana "M. Aleandri", Centro di
Referenza Nazionale per l'Antibioticoresistenza (IZS Lazio e Toscana, CRN-AR)
Francesca Furiozzi, Ministero della Salute (MdS)
Rosa Gaglione, Ministero della Salute (MdS)
Annunziata Gangemi, Ministero dell'Agricoltura, della Sovranità alimentare e delle Foreste (MASAF)
Silvia Giardina, Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica (MASE)
Guido Giustetto, Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO)
Michelangelo Iannone, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale Calabria (ISPRA -
Calabria)
Maria Grazia Leone, Ministero della Salute (MdS)
Maximin Liebl, Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI)
Francesco Luzzaro, Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)
Salvatore Macrì, Ministero della Salute (MdS)
Alessia Mammone, Ministero della Salute (MdS)
Francesco Maraglino, Ministero della Salute (MdS)
Walter Marrocco, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG)
Francesco Menichetti, Gruppo Italiano Stewardship Antimicrobica (GISA)
Monica Monaco, Istituto Superiore di Sanità (ISS)
Maria Mongardi, Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche (FNOPI)
Maria Luisa Moro, Regione Emilia Romagna
Giuseppe Murolo, Regione Sicilia
Daniele Nalin, Ministero della Salute (MdS)
Alessandro Nisio, Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri (FNOMCeO)
Riccardo Orioli, Ministero della Salute (MdS)
Maurizio Pace, Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI)
Dalia Palmieri, Regione Abruzzo
Angelo Pan, Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni
Sanitarie (SIMPIOS)
Annalisa Pantosti, Istituto Superiore di Sanità (ISS)
Antonio Parisi, Regione Puglia
Patrizia Parodi, Ministero della Salute (MdS)
Paola Pau, Regione Sardegna
Nicola Petrosillo, Policlinico Universitario Campus Bio-medico Roma
Patrizio Pezzotti, Istituto Superiore di Sanità (ISS)
Giovanni Pieroni, Associazione Nazionale Medici di Direzioni Ospedaliere (ANMDO)
Rosa Prato, Regione Puglia
Alessia Rapiti, Ministero della Salute (MdS)
Roberto Raso, Regione Piemonte

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

Stefania Reitano, Ministero dell'Agricoltura, della Sovranità alimentare e delle Foreste (MASAF)

Giovanni Rezza, Ministero della Salute (Mds)

Alessandro Rossi, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)

Gian Maria Rossolini, Regione Toscana

Maria Josefina Ruiz Alvarez, Ministero della Salute (Mds)

Michela Sabbatucci, Ministero della Salute (Mds)

Silvia Sanasi, Ministero della Salute (Mds)

Cristina Sideli, Associazione Nazionale Medici di Direzioni Ospedaliere (ANMDO)

Alessia Squillace, Cittadinanzattiva

Stefania Stefani, Società Italiana di Microbiologia (SIM)

Evelina Tacconelli, Università di Verona

Marco Tinelli, Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)

Maria Paola Trotta, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Marina Urpis, Ministero della Salute (Mds)

Clara Ventre, Ministero della Salute (Mds)

Luigi Vespasiano, Ministero dell'Ambiente e della Sicurezza Energetica (MASE)

Alberto Villani, Società Italiana di Pediatria (SIP)

Davide Zanon, Federazione Ordini Farmacisti Italiani (FOFI)

Massimo Zeppieri, Ministero dell'Economia e Finanze (MEF)

Sabrina Ziliardi, Ministero della Salute (Mds)

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

Ringraziamenti

Si ringraziano i componenti del Comitato Editoriale:

Alessandra Bellini (MdS)

Loredana Candela (MdS)

Ada Gloria Cagnazzo (MdS)

Agnese Cangini (AIFA)

Arturo Cavaliere (SIFO)

Fortunato "Paolo" D'Ancona (ISS)

Giulia Fadda (ISS)

Adriano Grossi (ISS)

Sergio Iavicoli (MdS)

Alessia Mammone (MdS)

Rosaria Minucci (MdS)

Riccardo Orioli (MdS)

Annalisa Pantosti (ISS)

Ortensia Patrignani (MdS)

Michela Sabbatucci (MdS)

Marco Spizzichino (MdS)

Stefania Valdarnini (MdS)