



## L'antibiotico-resistenza

L'antibiotico-resistenza (AMR - Antimicrobial Resistance), il fenomeno per il quale i microrganismi soprattutto batterici non vengono più inibiti nella loro crescita o uccisi da antibiotici a cui erano prima sensibili, rappresenta oggi un tema fondamentale di salute pubblica.

A fronte di una rapida crescita della resistenza microbica agli antibiotici sia dentro che fuori degli ospedali, con importanti effetti negativi sulla salute, lo sviluppo di nuovi antibiotici si è significativamente ridotto. L'uso degli antibiotici in veterinaria, negli allevamenti e in agricoltura ha significativamente contribuito al fenomeno e pone domande anche in relazione al contesto più ampio della protezione del sistema alimentare. Tutto ciò richiede analisi rigorose ed interventi mirati, perché non venga perduta un'arma indispensabile alla protezione della salute: l'antibiotico.

Le osservazioni sullo sviluppo dell'antibiotico-resistenza si innestano su conoscenze e prospettive sempre più importanti, riguardanti soprattutto il ruolo del microbioma umano e del rapporto tra flora umana "simbiotica" e agenti indesiderati. Il processo della resistenza all'antibiotico ha modificato il modo di intendere il rapporto tra malattie infettive batteriche e, in parte, fungine e il microbioma umano, oggi rappresentato come un vero organo, le cui funzioni non sono ancora completamente conosciute. Gli studi sui meccanismi cellulari e molecolari con cui i microrganismi si difendono dagli antibiotici hanno identificato nuovi e possibili target sui quali agire farmacologicamente. Ciononostante, la ricerca ha continuato, in emergenza, a focalizzarsi su vecchi target e a seguire vecchie strategie. Per usare meglio sia i nuovi, sia i vecchi antibiotici, è inoltre indispensabile disporre di rapidi sistemi diagnostici, che limitino il più possibile l'uso empirico degli antibiotici, permettendo di passare il più rapidamente possibile a una terapia mirata a spettro ristretto, il più possibile priva della capacità di provocare danni collaterali. Ciò si ottiene sviluppando metodiche innovative che permettano di identificare rapidamente l'agente causale e di fornire in poche ore la valutazione della sensibilità in vitro del germe identificato.

Non meno importante è stabilire definitivamente chi è in campo medico lo specialista più adatto a gestire l'uso degli antibiotici, dargli i poteri necessari a svolgere il suo ruolo e diffondere a tutti i livelli (soprattutto quello dell'insegnamento universitario) la cultura del buon uso degli antibiotici.

### Impatto e numeri

Dalla scoperta della penicillina nel 1928, gli antimicrobici salvavita, insieme alle vaccinazioni e al frigorifero, hanno rivoluzionato il mondo. La penicillina trova la sua affermazione durante la Seconda Guerra Mondiale, un evento catastrofico che dà un forte impulso alla ricerca medica, specie in campo antimicrobico. Pressoché contemporaneamente emerge l'antibiotico-resistenza, un fenomeno multifattoriale in cui un ruolo importante è ricoperto dall'utilizzo eccessivo e non appropriato degli antibiotici in diversi settori delle attività umane. Secondo una stima recente la resistenza agli antibiotici causa ogni anno nel mondo circa 700.000 decessi, ma è stato stimato che, se il tasso di resistenza mantenesse l'incremento ultimamente osservato, nel 2050 i morti per infezioni antibiotico-resistenti potrebbero arrivare a 10 milioni.<sup>1</sup>

L'antibiotico-resistenza si traduce nell'inefficacia completa o parziale della terapia antibiotica, con maggiore durata di terapia e di ricovero, nella necessità di usare antibiotici più tossici e/o costosi, nell'aumento dei costi e nella maggiore letalità. Delle 700.000 persone che muoiono ogni anno a causa dell'antibiotico-resistenza, 99.000 sono negli USA e 25.000 in Europa, e questo significa un costo negli USA di 8 miliardi di dollari e in Europa di 1,5 miliardi di Euro.<sup>2</sup>

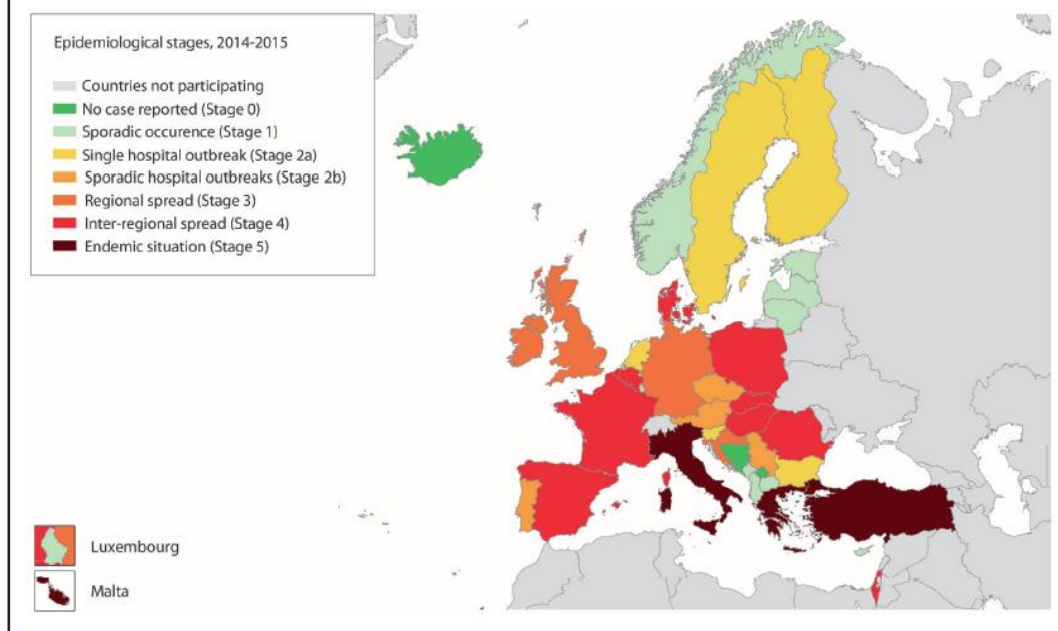
A gennaio 2017 l'European Centre for Disease Control (ECDC) ha pubblicato il rapporto Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015<sup>3</sup> con i dati forniti dallo European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet)<sup>4</sup>, che è la rete di sorveglianza coordinata dall'ECDC. Questa sorveglianza raccoglie i dati relativi alla segnalazione di infezioni invasive (sangue e liquor) di alcuni patogeni selezionati per la loro importanza clinica e microbiologica.

I dati italiani provengono dalla sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza dell'Istituto Superiore di Sanità (ARISS) e dal sistema di allerta su isolamenti microbici Micronet a essa associata.

Un esempio di resistenza nei confronti di alcuni ceppi è rappresentato dalla Figura 1.<sup>5</sup>

**Figura I**

**Comparsa di Enterobatteriacee produttori carbapenemase in 38 paesi Europei. Maggio 2015**



I dati delineano lo scenario sulla diffusione delle resistenze agli antibiotici nel 2015 e forniscono un quadro sulle tendenze osservate tra il 2012 e il 2015 in 30 Paesi dell'Unione Europea (UE) e dello Spazio Economico Europeo (SEE).

In Europa, le percentuali di resistenza agli antibiotici, come riportata dai centri collaboranti, sono molto diverse da Paese a Paese. In molti casi, è evidente un gradiente in diminuzione di percentuali di resistenza da Sud-Est verso Nord-Ovest, con i Paesi settentrionali (Scandinavia, Inghilterra) che riportano percentuali a volte molto più basse rispetto ai Paesi del Sud-Est dell'Europa (Italia, Grecia, Paesi balcanici, Turchia). La Spagna è interessata dal fenomeno in modo pesante, mentre la Francia assomiglia più al Nord che al Sud Europa.

In generale il rapporto sottolinea la preoccupante presenza di resistenze nei batteri Gram-negativi. Continua, infatti, ad aumentare la resistenza in almeno tre specie di batteri sotto sorveglianza: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Queste tre specie, responsabili di infezioni urinarie, sepsi e altre infezioni correlate all'assistenza, mostrano un aumento nelle percentuali di resistenza alle cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione, fluorochinoloni, aminoglicosidi e carbapenemi, resistenze che sono spesso combinate tra loro generando batteri multiresistenti, causa di infezioni difficilmente trattabili. Nel 2015, la percentuale media di ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi nei Paesi europei è dell'8,1% con una larghissima variabilità che va da 0 al 61,9%, mentre rimane ancora bassa (0,1%) per *Escherichia coli*. La resistenza ai carbapenemi e la multiresistenza risultano comuni anche per *Acinetobacter*.

I trend relativi ai batteri Gram-positivi mostrano invece una situazione diversa: negli ultimi anni, la percentuale media di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) ha mostrato un trend di diminuzione a livello UE/EEA (dal 18,8% nel 2012 al 16,8% nel 2015), anche se la MRSA rimane una priorità di salute pubblica perché 8 Paesi su 30 ha riportato percentuali superiori al 25%.

Infine per gli enterococchi si registra un aumento significativo della percentuale di resistenza a vancomicina in *Enterococcus faecium*.

Un uso prudente degli antibiotici e la promozione di strategie di controllo dell'infezione – mirate su tutti i settori della sanità (ospedali, ambulatori e strutture a lunga degenza) – sono i principali interventi che devono essere attuati per prevenire la selezione e la trasmissione di batteri resistenti agli antibiotici. Secondo la sorveglianza dell'ARISS coordinata dal CNESPS e dal MIPI, in Italia la resistenza agli antibiotici si mantiene purtroppo tra le più elevate in Europa e quasi sempre al di sopra della media europea. Nel quadriennio 2010/2013 nelle specie Gram-negative si è osservato un trend prevalentemente in aumento. Questo incremento è relativo soprattutto ai fluorochinoloni, cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione, e aminoglicosidi in *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. L'aumento è stato

rilevato per *Pseudomonas aeruginosa* nei confronti di piperacillina+tazobactam, ceftazidime, e aminoglicosidi. Drammatico è stato l'aumento della resistenza ai carbapenemici in *Klebsiella Pneumoniae*, che in 6 anni è aumentata da meno dell'1% nel 2008 al 34% nel 2013.

I dati di resistenza per i patogeni Gram-positivi sono invece tendenzialmente stabili, ma sempre elevati: in *Streptococcus pneumoniae* la non sensibilità alla penicillina (14% del 2013) è in leggero aumento rispetto agli anni precedenti, mentre la resistenza ai macrolidi (25% nel 2013) è in leggero calo rispetto agli anni precedenti; in *Staphylococcus aureus* la resistenza alla meticillina (36% nel 2013) è sostanzialmente stabile.

## Le conseguenze

L'aumento delle resistenze e la conseguente riduzione di efficacia delle terapie antibiotiche impatta fortemente soprattutto sulla terapia delle cosiddette "infezioni correlate alle pratiche assistenziali". Per pratiche assistenziali intendiamo le terapie mediche e chirurgiche che caratterizzano la medicina moderna e che hanno migliorato la prognosi di molte malattie un tempo pressoché incurabili. Oggi manteniamo in vita malati un tempo destinati a morte certa, ma spesso lo facciamo usando procedure e terapie che indeboliscono le difese antinfettive.

Purtroppo queste infezioni, a torto spesso assimilate alle famigerate "infezioni ospedaliere", sono solo in parte prevenibili con la buona pratica clinica. Almeno il 70% di esse è infatti incomprimibile nella sua incidenza, perché non correlata a cattive pratiche cliniche ma collegata, con nesso di causalità, all'invasività delle nuove procedure (soprattutto in chirurgia e rianimazione) e all'effetto immunosoppressore delle terapie mediche.

Secondo uno studio di sorveglianza recentemente pubblicato su JAMA<sup>6</sup>, circa il 3% della popolazione adulta americana può definirsi "immunodepresso". Estrapolando questi dati alla popolazione adulta del nostro Paese, potremmo stimare che in Italia vi siano circa 1.500.000 persone che si possono definire "immunodepresse", perché hanno ricevuto negli ultimi due anni una terapia definita dal medico curante "immunosoppressiva" o è stata loro comunicata una diagnosi di malattia che si associa ad una riduzione delle difese antinfettive. Questa cifra è certamente sottostimata, perché lo studio escludeva i giovani di età inferiore a 18 anni ed i pazienti ricoverati in Residenze Assistite (per definizione più fragili e più soggetti a contrarre malattie infettive).

Sono moltissimi gli ambiti dove vengono usate terapie che riducono le difese antinfettive: reumatologia, dermatologia, gastroenterologia, ma i più classici sono l'ematologia, l'oncologia, il trapianto di organi, la chirurgia protesica e le procedure usate in terapia intensiva o rianimazione. Fino a 50-60 anni fa, una persona che si ammalava di leucemia non aveva alcuno scampo. Progressivamente, a partire dagli Anni '60 si fa strada il concetto che è possibile provare a curare la leucemia, tentando di somministrare farmaci che distruggono le cellule leucemiche. Con queste terapie complesse si distruggono le cellule leucemiche (ancorché non sempre tutte), ma si pagano prezzi altissimi in termini di effetti collaterali. I farmaci antineoplastici distruggono tutte le cellule, anche quelle sane, anche quelle indispensabili per difenderci dalle malattie infettive. La conseguenza è che si può guarire di leucemia ma si può morire di infezione. Il paradigma del paziente ematologico a rischio infettivo è quello che va incontro alla procedura di trapianto di midollo osseo allogenico. Il 25-30% di questi pazienti va incontro a una sepsi batterica. Il 15-20% va incontro a un'infezione fungina. Oltre il 50% va incontro a una riattivazione virale endogena di un virus persistente. La capacità di un batterio o un virus di causare una malattia infettiva non dipende quindi solo dalla sua "virulenza" ma è funzione delle capacità di difesa dell'ospite. Il batterio più innocuo, che vive sulla nostra pelle o nel nostro intestino, può diventare un killer se riesce a penetrare all'interno delle nostre difese. Non si possono curare le malattie ematologiche maligne senza il supporto degli antibiotici.

Un altro esempio molto simile è quello legato al trapianto d'organo. Un intervento chirurgico che dura ore, altamente invasivo, in un paziente defedato da una malattia cardiaca o epatica che sarebbe mortale senza il trapianto e che ha duramente provato i suoi meccanismi di difesa ha un elevato rischio di infezione post-chirurgica. Per di più il paziente, dopo il trapianto, deve assumere una terapia immunosoppressiva per prevenire il "rigetto" dell'organo trapiantato. La terapia immunosoppressiva controlla il "rigetto", ma riduce anche la capacità di difesa, con conseguente rischio di complicanze infettive.

## **Il controllo delle antibiotico-resistenze e l'Antimicrobial Stewardship**

Le strategie per controllare l'evoluzione dei fenomeni di resistenza agli antimicrobici richiedono più livelli di attuazione all'interno delle organizzazioni sanitarie per acuti, nelle strutture di lungodegenza e nella medicina di comunità, associando all'esigenza scientifica i requisiti legati all'organizzazione. Tale tema deve diventare una priorità organizzativa e sociale, con conseguente coinvolgimento anche del mondo politico ed economico ed eventualmente con la promulgazione di una legge "ad hoc" che fornisca anche risorse economiche.

Il tema si innesta su una serie di interventi che richiamano:

- idonee strategie di Infection Control, particolarmente importanti nel contesto delle strutture per acuti e nelle lungodegenze, finalizzati a limitare la trasmissione interpazienti dei patogeni resistenti;
- programmi di Antimicrobial Stewardship, ossia di governo dell'utilizzo delle risorse farmacologiche;
- sviluppo di nuove molecole ad attività antimicrobica;
- rivalutazione delle potenzialità terapeutiche di molecole di generazioni precedenti;
- implementazione tecnologica della diagnostica microbiologica, finalizzata a ridurre il gap temporale tra raccolta dei campioni e referto, riducendo così l'impatto dell'empirismo terapeutico.

Non esistono vaccini contro i patogeni multifarmaco resistente (MDR), ma la vaccinazione estensiva della popolazione a rischio per patologie endemo-epidemiche (ad esempio pneumococco ed influenza), comporta una riduzione del rischio di sovrasaturare le strutture di degenza, evitando il fenomeno dell'overcrowding che rappresenta un formidabile volano per la trasmissione interpersonale di ceppi microbici resistenti.

Il concetto di governo della terapia antimicrobica definisce il principio della responsabilità prescrittiva di contesto e non solo individuale, ossia la necessità che la prescrizione della terapia antimicrobica rispetti sia la finalità di garantire al singolo paziente l'opzione più efficace ma altresì abbia il minore impatto ecologico possibile. Il connubio tra le esigenze del singolo medico e del singolo malato con quelle dell'ecosistema di cui fanno parte, rappresenta il substrato concettuale dell'Antimicrobial Stewardship (AS). Essa deve diventare non solo una componente essenziale della cultura medica ma altresì uno strumento indispensabile di governo clinico e una reale priorità di salute pubblica. In più Paesi del mondo, da almeno un decennio sono in corso campagne finalizzate a sensibilizzare medici, farmacisti, igienisti, amministratori e cittadini rispetto alla necessità di ottimizzare il governo della terapia antimicrobica.

Recentemente la Società Americana di Malattie Infettive ha pubblicato un aggiornamento delle linee guida per l'implementazione di progetti di AS, correttamente definita come «una serie di interventi coordinati al fine di migliorare e misurare l'appropriatezza di utilizzo degli antimicrobici, promuovendo la selezione di schemi terapeutici validati, regimi posologici ottimali, modalità di somministrazione in linea con le caratteristiche cineticodinamiche degli antimicrobici, corrette durate di trattamento».<sup>7</sup>

## **La risposta del Ministero della Salute italiano: il PNCAR 2017-2020**

A giugno 2017 il Ministero della Salute italiano concludeva un documento intitolato "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020" preparato insieme al Gruppo di Lavoro sull'AMR, con la partecipazione del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), rappresentanti delle Regioni e delle Società scientifiche che hanno lavorato anche in base alle indicazioni della WHO ed in base alle conclusioni del Consiglio d'Europa del 17 giugno 2016. Il Piano veniva ufficialmente inviato all'inizio di settembre 2017 alla Presidenza del Consiglio dei Ministri e alla Conferenza delle Regioni per essere messo all'ordine del giorno della prima riunione utile della Conferenza, e ufficialmente pubblicato presso il Ministero della Salute il 10 novembre 2017.

Secondo il documento, l'impatto epidemiologico si riflette in un aumento della morbosità e della mortalità associate alle infezioni causate da patogeni resistenti rispetto a quelle causate da patogeni sensibili, che è stato ampiamente documentato per vari tipi di infezioni (es. polmoniti, infezioni batteriemiche) e per vari tipi di patogeni resistenti (es. *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina - MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* multifarmaco resistente - MDR).

Inoltre, in seguito al fallimento terapeutico o al mancato isolamento dei portatori all'interno delle strutture assistenziali, i pazienti rimangono contagiosi per un tempo più lungo, aumentando il rischio di diffondere microrganismi resistenti. Trattandosi spesso di pazienti fragili e/o in condizioni di istituzionalizzazione, la contagiosità rappresenta un ulteriore e importante elemento di attenzione. Secondo il documento l'impatto economico è legato alla perdita di vite e di giornate lavorative e al maggior utilizzo di risorse sanitarie (es. durata della degenza, esami diagnostici, farmaci), ed è stato analogamente dimostrato per

varie tipologie di infezione (es. infezioni del sito chirurgico) e di patogeni resistenti (es. MRSA). I farmaci di seconda linea, cui è necessario fare ricorso in presenza di infezioni causate da batteri resistenti sono spesso più costosi e più tossici, con possibile ulteriore impatto sanitario ed economico. Il Piano costituisce un documento di indirizzo per il contrasto all'AMR a livello nazionale, regionale e locale.

Le principali azioni da realizzare, secondo il Piano, sono:

- sorveglianza, prevenzione e controllo delle infezioni da microrganismi resistenti, nell'ambito sanitario umano e veterinario;
- uso appropriato e sorveglianza del consumo di antibiotici, con una riduzione dell'impiego entro il 2020 superiore al 10% in ambito territoriale e oltre il 5% in ambito ospedaliero, e un taglio oltre il 30% nel settore veterinario (rispetto ai livelli 2016);
- potenziamento dei servizi diagnostici di microbiologia, con tutte le Regioni attrezzate alla sorveglianza e un numero di laboratori adeguato a seconda della popolazione;
- formazione degli operatori sanitari, educazione della popolazione e ricerca mirata.

## Riferimenti

*Testi estratti ed adattati dal Quaderno de Il Sole 24 Ore Sanità "Antimicrobico resistenza: una emergenza in continuo", realizzato da Fondazione Lorenzini e pubblicato nel Novembre 2017.*

1. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations 2016, [https://amrreview.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
2. Golkar et alii, 2014
3. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobialresistanceeurope2015.Pdf>
4. <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobialresistance/surveillanceanddiseasedata>
5. Albiger et alii, 2015
6. Harpaz et alii, 2016
7. Barlam et alii, 2016