

## L'utilizzo inappropriato degli antibiotici:

### *Dall'antibiotico-resistenza all'era post-antibiotica.*

A cura di Antonio Santangelo\*, Valentina Isgrò\*\*, Paola Cutroneo

Centro Referente della Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia,  
c/o UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino Di Messina

\* *Scuola di specializzazione in Farmacologia Medica*

\*\* *borsista del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "Reazioni avverse causa di accesso al Pronto Soccorso"*

Il termine antibiotico, o chemioantibiotico, identifica sostanze naturali o di sintesi/semisintesi in grado di inibire la crescita di altri microrganismi di tipo batterico. A seconda degli effetti sul microrganismo, gli antibatterici si dividono in: 1) antibiotici batteriostatici che bloccano la crescita del batterio, agevolandone l'eliminazione da parte dell'organismo; 2) antibiotici battericidi che determinano la morte del batterio (1). La scoperta degli antibiotici rappresenta una delle più straordinarie vittorie messe in atto dalla medicina moderna. A partire dalla scoperta della penicillina (attribuita ad Alexander Fleming nel 1928, premio Nobel per la medicina nel 1945), milioni di vite umane sono state salvate dagli antibiotici (2). Tuttavia, l'uso inappropriato di questi farmaci rischia di vanificarne, in modo irreversibile, l'efficacia.

In Europa il principale organismo responsabile della sorveglianza sul consumo di antibiotici è **l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)**, Agenzia dell'Unione Europea, il cui fine è quello di intervenire nel controllo e nella prevenzione delle malattie infettive. Per tale motivo l'ECDC ha promosso un'iniziativa di sanità pubblica, la "Giornata europea degli antibiotici", che si svolge ogni anno nel mese di novembre, con l'obiettivo di sensibilizzare ed informare sulla minaccia rappresentata dalla resistenza agli antibiotici e sulla necessità di un uso prudente degli antibiotici stessi. Il tema della campagna 2014 ha riguardato la necessità di utilizzare gli antibiotici solo se prescritti dal medico e mai come farmaci da automedicazione.

La diffusione dell'antibiotico-resistenza ha dato origine all'attivazione di numerosi sistemi di sorveglianza, basati sulla raccolta dei dati di laboratorio a livello locale o nazionale. Per rendere omogenei e interpretabili i dati raccolti da questi sistemi e favorire il confronto tra varie realtà, nel 1998 l'Unione Europea ha deciso di finanziare una **rete di sorveglianza europea EARSS** (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) (3). Il sistema EARSS collega i sistemi di sorveglianza nazionali e fornisce dati di suscettibilità e resistenza agli antibiotici da parte dei batteri invasivi di maggior interesse. Scopo di questo sistema è la produzione di dati confrontabili e affidabili, attraverso la collaborazione di tutti i Paesi membri, oltre che Islanda e Norvegia. La rete prevede la raccolta di dati di laboratorio ed epidemiologici che permettano l'analisi dell'incidenza e dell'andamento temporale della resistenza antimicrobica.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO/OMS), ha sottolineato l'importanza del problema dell'antibiotico-resistenza pubblicando nel mese di aprile 2014 un report nel quale vengono fornite informazioni dettagliate sullo stato attuale della diffusione della resistenza antimicrobica. Questo documento, che affronta la problematica relativa alla resistenza agli antibiotici per sette diversi batteri responsabili di malattie gravi comuni, chiama in causa tanto le figure sanitarie quanto il comune cittadino al fine di fronteggiare, in modo sinergico, un pericolo sottovalutato da molto tempo.

L'OMS ribadisce la necessità di una rete sinergica che coordini a livello globale il monitoraggio delle antibiotico-resistenze e la condivisione dei dati. Infatti solo 129 dei 194 Paesi Membri fornisce dati nazionali sulle antibiotico-resistenze e, tra questi, solo 42 hanno rintracciato i dati relativi a tutte le 9 coppie "batteri-antibiotici" che le agenzie nazionali hanno indicato come le principali

minacce per la salute pubblica (*Staphylococcus aureus*/meticillina; *Escherichia Coli*/cefalosporine; *Klebsiella pneumoniae*/carbapenemi, *E. coli*/fluorochinoloni, *Klebsiella pneumoniae*/fluorochinoloni, *S. pneumoniae* /penicillina, *Salmonella* non tifoideale/fluorochinoloni, *Shigella*/fluorochinoloni, *N. gonorrea*/cefalosporine). I dati più recenti confermano infatti che nell'Unione Europea il numero di pazienti infetti da batteri resistenti è in aumento (4).

### **Genesi multifattoriale dell'antibiotico-resistenza**

L'uso continuo degli antibiotici determina sulle specie microbiche una pressione selettiva che favorisce l'emergere, la moltiplicazione e la diffusione dei ceppi resistenti. Esiste attualmente un divario preoccupante tra l'attuale diffusione mondiale di batteri multi-resistenti e la mancanza di nuovi farmaci antimicrobici (5).

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso ed ha una genesi multifattoriale: l'aumentato uso di questi farmaci (incluso l'utilizzo non appropriato), la diffusione delle infezioni ospedaliere da microrganismi antibiotico-resistenti (e il limitato controllo di queste infezioni), un aumento dei viaggi internazionali e quindi una maggiore diffusione dei ceppi. Molti patogeni risultano resistenti contemporaneamente a più antibiotici (*multidrug resistance*). Dal punto di vista strettamente microbiologico la colonizzazione e l'infezione sono due momenti diversi con significato clinico-biologico differente. Per colonizzazione microbica si intende la presenza del germe senza invasione moltiplicazione e/o risposta dell'ospite. La colonizzazione non richiede trattamento antibiotico, che può, paradossalmente nel lungo termine, favorire la comparsa di resistenza. L'infezione (ovvero invasione-moltiplicazione del batterio, risposta dell'ospite e sviluppo di segni e/o sintomi di malattia infettiva) richiede invece l'istaurarsi di un adeguato trattamento farmacologico.

La resistenza dei batteri nei confronti degli antibiotici può essere suddivisa in due tipi: a) resistenza naturale (o innata) e b) resistenza acquisita. Quest'ultima, che rappresenta il risultato di una selezione clonale dovuta alla pressione selettiva esercitata dal farmaco, può essere distinta in:

- 1) Cromosomica: rappresenta circa il 10-15% di tutte le resistenze;
- 2) Extra-cromosomica: rappresenta circa il 90% di tutte le resistenze ed è mediata da sequenze geniche presenti su plasmidi o trasposoni (elementi genici mobili) (3,4).

### **Effetti socio-sanitari dell'antibiotico-resistenza**

Nel 2012 sono stati registrati circa 450.000 nuovi casi di "multidrug-resistant tuberculosis" (MDR-TB) con 150.000 decessi ed in 92 nazioni del mondo è stata verificata la presenza di "Extensively drug-resistant tuberculosis" (XDR-TB) (4,6). Negli Stati Uniti, l'antibiotico-resistenza colpisce circa 2 milioni di persone ogni anno e causa circa 23.000 morti (7). In Europa la resistenza agli antibiotici produce ogni anno circa 25.000 decessi ed il suo impatto economico, tra spese sanitarie e perdita di produttività, è stato valutato in circa 1,5 miliardi di euro (3,8). I dati provenienti da 114 paesi, tra cui l'Italia, confermano il trend di crescita di resistenza antimicrobica (fino al 50% verso batteri comuni) (4). Sebbene nelle strutture sanitarie la resistenza antimicrobica costituisca una minaccia particolarmente grave, che si manifesta sotto forma di infezioni contratte in seguito ad un ricovero in ospedale o a un soggiorno in una struttura sanitaria (8), sul territorio si registra circa l'80-90% dell'utilizzo degli antibiotici. Il territorio costituisce pertanto il punto focale per il monitoraggio del consumo di questa classe di farmaci, nonché il punto su cui è importante agire per migliorarne l'appropriatezza prescrittiva. Ciò è di fondamentale importanza sia per ridurre i rischi connessi alla salute, sia per il controllo della spesa sanitaria.

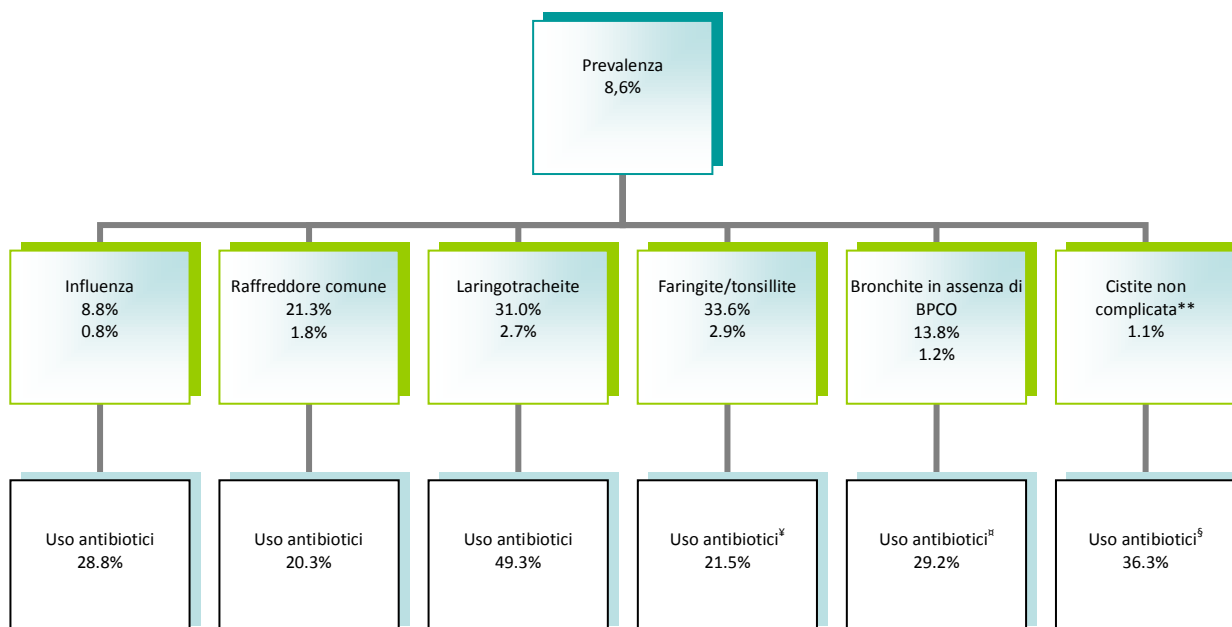
### **Consumo di Antibiotici in Europa ed in Italia**

In Europa la situazione relativa al consumo di antibiotici varia notevolmente nei diversi Paesi. In alcuni Stati, tra cui la Svezia, si è registrato un calo nell'utilizzo di questi farmaci, cui corrisponde una ridotta insorgenza di ceppi batterici resistenti; in Italia ed in altri paesi dell'Europa meridionale, al contrario, si è osservato, un progressivo aumento del consumo di antibiotici. L'Italia, infatti,

insieme alla Grecia, risulta essere una tra le nazioni in cui la resistenza agli antibiotici è maggiormente diffusa (9,10).

I dati di antibiotico-resistenza provenienti dall'Europa, forniti dalla sorveglianza EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) (11), mostrano che nel giro di quattro anni è aumentata notevolmente la resistenza in due specie batteriche sotto sorveglianza: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Nel nostro paese nel 2013 il consumo di antibiotici ha fatto registrare un incremento del +3,5% (9). I maggiori consumi sono stati rilevati in Campania, Puglia, Calabria e Sicilia, mentre nella Provincia Autonoma di Bolzano, in Liguria, Friuli Venezia Giulia e Veneto si registrano i consumi più bassi. Le categorie di antibiotici maggiormente impiegate sono state le associazioni di penicilline, particolarmente l'amoxicillina + acido clavulanico, macrolidi e lincosamidi e chinoloni. Dai dati OsMed emerge inoltre che l'impiego inappropriato di antibiotici supera il 20% in tutte le condizioni cliniche ed in particolare ha riguardato patologie quali la laringotracheite (49,3%) e la cistite non complicata (36,3%) (Figura 1).

**Figura 1. Patologie infettive in fase acuta: epidemiologia e uso inappropriato di antibiotici (9).**



La % in alto è calcolata utilizzando come denominatore il totale della popolazione con diagnosi di malattia infettiva ; la % in basso, invece, impiega come denominatore la popolazione assistibile.

Uso antibiotici: ATC J01\* se non diversamente specificato; \*\*donne di età inferiore ai 65 anni in assenza di precedente cistite complicata; <sup>‡</sup> uso di fluorochinoloni, macrolidi e cefalosporine; <sup>‡‡</sup> cefalosporine iniettive e fluorochinoloni; <sup>§</sup> fluorochinoloni.

BPCO: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva.

Per quanto concerne la distribuzione geografica, le Regioni del Centro Italia mostrano i livelli più alti di trattamento inappropriato dell'influenza e del raffreddore comune (patologie infettive che presentano una eziologia virale). I livelli di inappropriatezza d'uso di antibiotici risultano più elevati al crescere dell'età con una lieve flessione dopo i 75 anni di età, dato riconducibile ad un minor accesso al Medico di Medicina Generale da parte di questi pazienti, poiché maggiormente ospedalizzati e/o istituzionalizzati.

Il database del progetto AR-ISS (Antibiotico-Resistenza – Istituto Superiore di Sanità) (12) raccoglie i dati riguardanti l'antibiotico-resistenza in gruppi di batteri isolati da infezioni invasive di sicura rilevanza clinica (batteriemie, meningiti diagnosticate da laboratori ospedalieri) e che rappresentano sia infezioni acquisite in ambito comunitario (*Streptococcus pneumoniae*) sia infezioni associate all'assistenza sanitaria (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* e *E.*

*faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *K. oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). L'uso inappropriato ha determinato un innalzamento dei livelli di resistenza agli antibiotici dal 21% del 2003, all'attuale 35%. Secondo i dati del progetto, nel nostro paese negli ultimi anni, la resistenza agli antibiotici ha subito un mutamento: nel triennio 2006-2008 i livelli di resistenza si sono via via stabilizzati, ed in qualche caso sono lievemente diminuiti nelle specie Gram-positive, mentre nelle specie Gram-negative si è osservato un trend di crescita. Questo incremento di resistenza è relativo soprattutto a fluorochinoloni, aminopenicilline e aminoglicosidi in *E. coli* e *K. pneumoniae/oxytoca*, e a carbapenemici in *P. aeruginosa*, specie che è stata introdotta nella sorveglianza a partire dal 2007. La sorveglianza ha confermato, inoltre, che i livelli di resistenza sono più alti al Centro e al Sud rispetto al Nord Italia, dato strettamente correlato con il maggior consumo di antibiotici registrato in queste aree geografiche. L'Italia, dunque, secondo quanto emerge dai dati pubblicati nel documento dell'ECDC, si conferma essere uno tra i Paesi europei con il profilo di maggior antibiotico-resistenza per la maggior parte delle specie patogene sotto sorveglianza, in particolare: 1) alta resistenza ai carbapenemi in *Klebsiella pneumoniae* ed *Acinetobacter baumannii* (quest'ultimo è divenuto il germe più frequentemente isolato in Italia ed è associato a resistenza multipla a fluorochinoloni, aminoglicosidi oltre che ai già citati carbapenemi); 2) alta resistenza alle cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione e ai fluorochinoloni in *Escherichia coli*; 3) persistenza di una elevata percentuale (> 35%) di resistenza alla meticillina in ceppi di aureo MRSA (Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus), a fronte di una media europea inferiore al 20% (13). In età pediatrica secondo i dati dell'Osservatorio ARNO (14), gli antibiotici vengono utilizzati nel 42% dei bambini di età inferiore ad 1 anno, nel 66% di quelli di 1 anno, nel 65% tra i 2 e i 5 anni, nel 41% tra i 6 e gli 11 anni. Un ulteriore motivo di allarme risiede nella documentazione crescente riguardante la sviluppata resistenza anche alla colistina da parte dei ceppi di *Klebsiella* resistenti ai carbapenemi. I dati provenienti dal progetto ARPEC (Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children) (15), studio di sorveglianza finanziato dall'Unione Europea (2010), confermano il trend di consumo inappropriato nei paesi dell'Europa meridionale. Nel nostro paese, in età pediatrica, il consumo di antibiotici arriva a circa il 38%, in Portogallo al 28.5% ed in Spagna al 37,7%. I tassi di maggior consumo sono stati registrati in Grecia, con un utilizzo che raggiunge anche il 40%.

### **Antibiotico-resistenza ed infezioni nosocomiali**

Vengono definite nosocomiali le infezioni che si manifestano dopo 48 ore dal ricovero, contratte in ambiente ospedaliero, assenti né presenti in fase di incubazione, al momento dell'ingresso in ospedale. Rappresentano un rilevante problema clinico e ambientale; in Europa si stima che ogni anno si verifichino circa 4 milioni di casi e 37 mila decessi a causa di un'infezione contratta in ambiente ospedaliero (16, 17). L'aumento delle infezioni nosocomiali è la conseguenza di un graduale aumento dei fattori di rischio specifici (comorbidità, età, uso di device e cateteri, immunodepressione e/o trattamenti che ne possono facilitare la comparsa). La pressione selettiva ed un utilizzo estensivo degli antibiotici può contribuire a facilitare l'insorgenza delle resistenze. Le infezioni nosocomiali sono dunque spesso sostenute da microrganismi resistenti agli antibiotici (6). I batteri resistenti sono trasmessi tra i pazienti e i fattori di resistenza sono trasferiti tra i batteri; entrambe queste evenienze si manifestano con maggiore frequenza in ambiente ospedaliero (7,17). A partire dagli anni Novanta sono aumentati sia i pazienti ricoverati in ospedale in gravi condizioni (quindi a elevato rischio di infezioni ospedaliere), sia i luoghi di cura extra-ospedalieri (residenze sanitarie assistite per anziani, assistenza domiciliare, assistenza ambulatoriale). La resistenza dei batteri può costituire un importante fattore di fallimento del trattamento delle infezioni, causando aumento della morbilità e allungamento delle degenze ospedaliere ed incrementando la mortalità legata a queste malattie. Circa l'80% di tutte le infezioni ospedaliere riguarda quattro sedi principali: il tratto urinario, le ferite chirurgiche, l'apparato respiratorio, le infezioni sistemiche (sepsi, batteriemie, endocarditi). Le più frequenti sono le infezioni urinarie, che da sole

rappresentano il 35-40% di tutte le infezioni ospedaliere **(5,6)**. Risultano in aumento le batteriemie e le polmoniti. Tra gli agenti più temibili in ambito di infezioni nosocomiali si ricorda:

1. *Klebsiella pneumoniae* produttore di carbapenemasi KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), un enzima che inattiva gran parte degli antibiotici. E' causa di infezioni polmonari (di solito associate a ventilazione meccanica e tracheotomia), infezioni delle vie urinarie (da catetere) e sepsi correlate all'uso di cateteri venosi centrali. Le opzioni terapeutiche sono molto limitate: tigeciclina, gentamicina, colistina e fosfomicina sono gli antibiotici che l'antibiogramma indica come attivi ma alcuni di essi comportano effetti collaterali ed altri sono di non facile reperibilità.
2. *Staphylococcus aureus* MRSA (*S. aureus* meticillino-resistente). Le infezioni ospedaliere sostenute da questo batterio rappresentano un'altra delle principali cause di diffusione di ceppi resistenti alla vancomicina VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*). In questo ultimo decennio si è assistito infatti all'insorgenza di ceppi con piena resistenza (VRSA) o con ridotta sensibilità (VISA: stafilococchi con resistenza intermedia alla vancomicina).

## Conclusioni

Gli antibiotici usati impropriamente, possono generare una pressione selettiva che porta i batteri ad acquisire resistenza; da questo deriva la necessità di limitarne l'impiego a quello che è realmente necessario.

L'uso razionale di un antibiotico consiste dunque nell'utilizzo del farmaco appropriato per quella determinata patologia nelle dosi e nei tempi adeguati. Un buon uso di queste molecole non può prescindere, dunque, da una corretta, accurata, preliminare valutazione clinico-anamnestica ed epidemiologica. Al fine di arginare e contenere il dilagante fenomeno della resistenza, risulta necessario che il medico ponga in essere tutte le regole di una buona pratica clinica (Good Clinical Practice). Alla scelta dell'antibiotico, anche su base empirica, deve seguire la prescrizione di una posologia corretta: bisogna tener presente, infatti, che dosi eccessive possono provocare forme di tossicità, mentre dosi troppo basse possono comportare la selezione di microrganismi resistenti. La prescrizione medica deve dunque essere adeguata ed appropriata, basata sulle norme della Evidence-based medicine. La tendenza all'aumento dell'antibiotico-resistenza può essere, dunque, invertita solo da una combinazione di interventi efficaci il cui cardine è rappresentato dalla promozione di un utilizzo prudente per bloccare la diffusione di batteri multi-resistenti.

In passato, il problema dell'antibiotico-resistenza è stato affrontato attraverso la disponibilità di antibiotici sempre più innovativi e potenti, ma il futuro riserva un rallentamento nello sviluppo di nuovi antibiotici **(18)**. Gli investimenti dell'industria farmaceutica nella ricerca di nuovi antibiotici sono drasticamente diminuiti a causa degli scarsi successi e del basso ritorno economico. Gli antibiotici non rappresentano più dunque un settore tra i più convenienti per gli investimenti delle aziende farmaceutiche, a differenza di quanto accade con i farmaci utilizzati per trattare patologie croniche che vengono utilizzati per terapie di lunga durata o per l'intera vita del paziente. L'ultimo antibiotico di nuova classe ad essere stato scoperto è la daptomicina, un lipopeptide che agisce contro la membrana della cellula batterica, per l'approvazione del quale si è dovuto attendere il 2003 **(19)**.

A partire dagli anni '90 in poi, si è reso chiaro il concetto che la resistenza nei confronti degli antibiotici si diffonde più velocemente rispetto allo sviluppo di nuovi farmaci. Una risposta efficace al problema dell'antibiotico-resistenza potrà venire solamente da un'azione concertata che coinvolga la politica, l'industria farmaceutica, le istituzioni di salute pubblica, i mezzi d'informazione e la collettività dei consumatori. Come dichiarato da Keiji Fukuda, Vicedirettore per la Sicurezza Sanitaria del WHO, alla prefazione del 1° Rapporto Globale sulla resistenza antimicrobica, pubblicato lo scorso 30 aprile dall'OMS **(4)**, "l'era post-antibiotica, nella quale infezioni comuni e lievi ferite possono diventare mortali, ormai lontana dall'essere considerata una fantasia apocalittica, è diventata invece una reale possibilità del XXI secolo".

## Riferimenti bibliografici

1. La Placa M. I farmaci antibatterici in Principi di microbiologia medica, 10<sup>a</sup> edizione (1<sup>a</sup> ristampa riveduta). Casa editrice Esculapio, giugno 2006, ISBN 88-7488-013-8.
2. Goodman and Gilman's. Pharmacological Basis of Therapeutics, Numero Edizione: XII. Casa Editrice: McGraw-Hill, Anno 2011.
3. Disponibile su: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/>
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance Global Report on surveillance 2014. <http://www.who.int>.
5. Carlet J, Pulcini C. O008: A multidisciplinary initiative to save antibiotics: the world alliance against antibiotic resistance (WAAR). Antimicrob Resist Infect Control 2013, 2 (Suppl 1):O8.
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194. Updated April 2014. <http://www.who.int/>
7. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 23 April, 2013. <http://www.cdc.gov>.
8. ECDC/EMEA Joint Working Group. Technical Report, The Bacterial Challenge Time to React. Stockholm, September 2009. <http://www.ecdc.europa.eu>.
9. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013. Luglio 2014. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
10. Piras C. Uso e abuso di antibiotici in Svezia e in Italia. Anno 2013. <http://science.italianembassy.se>
11. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net). <http://www.ecdc.europa.eu>.
12. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Progetto "AR-ISS" Antibiotico-Resistenza. Studio prospettico multicentrico per la rilevazione dei dati di antibiotico-resistenza a livello nazionale. (aggiornato a Settembre 2012). <http://www.simi.iss.it/>
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/>
14. Cineca, Dipartimento SISS - Sanità. Osservatorio ARNO Bambini: i profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica. Rapporto 2011. Volume XVI. <http://sip.it/>
15. Versporten A, Sharland M, Bielicki J et al. The Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Project. A Neonatal and Pediatric Antimicrobial Web-based Point Prevalence Survey in 73 Hospitals Worldwide. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32: e242–e253.
16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Report. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. April May 2013. <http://www.ecdc.europa.eu>.
17. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance world-wide: cause, challenges and responses. *Nat Med* 2004;10(12 Suppl):S122-9.
18. Albiger B, Knisely J. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance: Progress report May 2014. <http://www.cdc.gov/>.
19. P. M. Hawkey. Pre-clinical experience with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62 Suppl 3:iii7-14.