

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Giornata europea degli antibiotici:  
uso responsabile per il controllo  
dell'antibiotico-resistenza**

A cura di Annalisa Pantosti e Maria Del Grosso  
*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate*

ISSN 1123-3117  
**Rapporti ISTISAN**  
**09/32**

Istituto Superiore di Sanità

**Giornata europea degli antibiotici: uso responsabile per il controllo dell'antibiotico-resistenza.**

A cura di Annalisa Pantosti e Maria Del Grosso

2009, 42 p. Rapporti ISTISAN 09/32

In occasione della Prima Giornata Europea degli Antibiotici, istituita dall' ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*, in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e altre istituzioni, il 18 novembre 2008 l'Istituto Superiore di Sanità ha organizzato un Convegno nazionale. Durante il Convegno sono state illustrate le finalità della Giornata, che sono quelle di promuovere l'uso responsabile di antibiotici da parte dei cittadini europei al fine di limitare l'emergenza dell'antibiotico-resistenza. Questo Rapporto raccoglie i principali contributi presentati al Convegno e alla Tavola Rotonda associata, che hanno evidenziato come le conoscenze dei cittadini sugli antibiotici siano spesso inesatte e come l'Italia sia tra i Paesi Europei che fanno più uso di antibiotici e presentano più alta antibiotico-resistenza. Nel Rapporto è presentata anche la Campagna di informazione al pubblico, che si è svolta nei mesi di novembre e dicembre 2008 e che ha ottenuto un notevole successo in termini di riduzione del consumo di antibiotici.

*Parole chiave:* Antibiotici, Antibiotico-resistenza, Campagna di informazione

Istituto Superiore di Sanità

**European Antibiotic Awareness Day: responsible use to control antibiotic-resistance.**

Edited by Annalisa Pantosti and Maria Del Grosso

2009, 42 p. Rapporti ISTISAN 09/32 (in Italian)

The European Antibiotic Awareness Day (EAAD) was instituted by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) together with the World Health Organization (WHO) and other institutions with the purpose to promote a responsible use of antibiotics among European citizens in order to limit the development of antibiotic-resistance. For the recurrence of the first EAAD on 18 November 2008 a national Conference was held at the Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health in Italy). The report collects the main contributions of the speakers of the Conference and of the associated Round Table, that highlighted how Italian citizens have often incorrect information on antibiotics and how Italy is among the European countries with higher antibiotic use and higher antibiotic-resistance. The Report contains also a summary of the national information campaign to the public that has been carried out during November and December 2008 and has obtained excellent results in terms of reduction of antibiotics consumption.

*Key words:* Antibiotics, Antibiotic-resistance, Information campaign

Vorremmo ringraziare tutti coloro che hanno creduto all'importanza della Giornata Europea degli Antibiotici e della campagna di sensibilizzazione e che l'hanno resa possibile con il loro lavoro: soprattutto il contributo di Mirella Taranto e di tutto l'Ufficio Stampa dell'ISS, di Paola De Castro e del grafico Mino Curianò del Servizio Attività Editoriali, dei colleghi e delle segreterie del Dipartimento MIPI. Un particolare riconoscimento e ringraziamento va all'AIFA anche per il contributo economico che ha reso possibile la campagna di sensibilizzazione.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [annalisa.pantosti@iss.it](mailto:annalisa.pantosti@iss.it).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Pantosti A, Del Grosso M. (Ed.). *Giornata europea degli antibiotici: uso responsabile per il controllo dell'antibiotico-resistenza*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/32).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2009

# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<i>Annalisa Pantosti</i>	
<b>Antibiotici: consapevolezza pubblica e comportamenti</b> .....	2
<i>Antonio Cassone, Anna Maria Carinci</i>	
<b>La resistenza agli antibiotici in Italia e in Europa</b> .....	6
<i>Annalisa Pantosti, Maria Del Grosso</i>	
<b>Ruolo dell'ECDC nella sorveglianza e controllo delle emergenze infettive in Europa</b> .....	10
<i>Stefania Salmaso, Fortunato Paolo D'Ancona, Valeria Alfonsi</i>	
<b>Uso dei farmaci antibiotici in Italia e in Europa</b> .....	15
<i>Pierluigi Russo</i>	
<hr/>	
<b>TAVOLA ROTONDA - Quale politica per l'uso responsabile degli antibiotici?...</b>	19
<b>Antibiotico-resistenza: considerazioni del Ministero del Lavoro, della Salute e della Politiche sociali, sulla "Prima giornata europea degli antibiotici"</b> .....	21
<i>Pasquale Salcuni</i>	
<b>Il ruolo dei laboratori di microbiologia nel controllo dell'antibiotico-resistenza</b> .....	24
<i>Giuseppe Nicoletti, Daria Nicolosi</i>	
<b>Resistenze antimicrobiche</b> .....	27
<i>Giovanni Fadda</i>	
<b>Valutazione di laboratorio della sensibilità agli antibiotici: il ruolo dell'EUCAST</b> .....	30
<i>Pietro Emanuele Varaldo</i>	
<b>Antibioticoterapia in età pediatrica</b> .....	33
<i>Ignazio Barberi, Vincenzo Salvo</i>	
<b>Il punto di vista del Movimento Consumatori: insieme per una società responsabile</b> .....	36
<i>Rossella Miracapillo</i>	
<b>Antibiotici sì ma con cautela: una campagna di comunicazione contro l'antibiotico-resistenza</b> .....	39
<i>Arianna Gasparini, Paola De Castro, Gerolama Maria Ciancio, Franca Romani, Mirella Taranto</i>	



## INTRODUZIONE

La resistenza agli antibiotici è divenuta negli ultimi anni un problema di sanità pubblica a livello europeo e mondiale, che mette in gioco l'efficacia futura di questi preziosi farmaci nel controllare le infezioni batteriche. La causa prima del fenomeno risiede nell'uso eccessivo degli antibiotici stessi, pertanto a livello europeo la riduzione dell'uso non necessario di antibiotici è stata considerata una priorità di sanità pubblica, secondo le raccomandazioni del Consiglio Europeo del 2001, adottate dai Ministri della Salute dei Paesi membri. Il successo delle campagne di informazione per il pubblico, già lanciate da alcuni Paesi europei come Francia, Belgio e Spagna, nel ridurre l'uso di antibiotici e limitare il diffondersi dell'antibiotico-resistenza, ha stimolato una iniziativa coordinata dal Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*), cioè l'istituzione di una giornata europea di sensibilizzazione sull'uso corretto degli antibiotici (*European Antibiotic Awareness Day*). La Prima Giornata Europea degli Antibiotici è stata celebrata il 18 novembre 2008 contemporaneamente in 32 Paesi europei (i 27 Paesi membri, i 3 Paesi candidati, più Norvegia e Islanda). Il target principale della giornata e della campagna nei diversi Paesi è stato quello di informare e sensibilizzare la popolazione generale a un uso appropriato degli antibiotici. In linea con questo scopo, il logo e gli slogan preparati dall'ECDC per la giornata invitavano la popolazione a non usare antibiotici per le infezioni minori stagionali del tratto respiratorio, perché infezioni virali e quindi non sensibili agli antibiotici e per la gran parte autolimitanti.

In occasione della Prima Giornata Europea degli Antibiotici, il 18 novembre 2008 presso l'Istituto Superiore di Sanità si è svolto un Convegno che ha visto la partecipazione del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dei rappresentanti delle società professionali interessate alla problematica dell'antibiotico-resistenza e dell'organizzazione dei consumatori.

In questo volume sono raccolti i principali contributi presentati dai partecipanti alla Prima Giornata Europea degli Antibiotici.

Sono anche presentati: la campagna di informazione al pubblico sugli antibiotici, organizzata in Italia per la prima volta, e i dati preliminari che indicano il successo di questa campagna, che forse ha superato anche le aspettative degli organizzatori stessi.

*Annalisa Pantosti*

*Dipartimento di Malattie Infettive,  
Parassitarie ed Immunomediate  
Istituto Superiore di Sanità*

# ANTIBIOTICI: CONSAPEVOLEZZA PUBBLICA E COMPORTAMENTI

Antonio Cassone, Anna Maria Carinci

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Introduzione

L'utilizzo terapeutico degli antibiotici, come dimostrano le tendenze registrate da numerosi studi effettuati al riguardo, riscontra un continuo declino in termini di efficacia.

Purtroppo tale declino non è compensato, come invece avveniva in passato, dalla disponibilità di nuovi antibiotici efficaci ed è, almeno in larga misura, associato al loro abuso/cattivo utilizzo. L'uso improprio degli antibiotici ha fatto sì che oggi la loro efficacia non sia più un bene garantito, come a lungo siamo stati abituati a pensare, e che quelli oggi disponibili debbano essere maggiormente difesi, alla stregua di "risorse non rinnovabili".

Gli effetti di queste tendenze sono molto evidenti in Italia, che è uno dei Paesi europei con il più alto consumo di antibiotici (24,5 DDD/1000 abitanti/die) insieme ad altri Paesi dell'Europa meridionale (Grecia in testa, con >30 DDD/1000 abitanti/die). Conseguentemente, l'Italia condivide con questi Paesi un alto livello di antibiotico-resistenza nei principali agenti batterici di infezioni gravi (stafilococco, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., pneumococco) e verso le principali classi di antibiotici (penicilline, cefalosporine, macrolidi e fluorochinoloni).

La comunità scientifica internazionale è dunque ampiamente concorde nel sostenere la necessità di contrastare il fenomeno tramite una inversione di tendenza che porti ad un corretto utilizzo (mirato, razionale e parsimonioso) degli antibiotici attualmente a disposizione, tenendo presente come la resistenza possa essere ridotta a vantaggio della sensibilità ma che, in ogni caso, questo avverrà con minore rapidità rispetto all'avanzare dell'antibiotico-resistenza.

## Il sondaggio

Il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità ha condotto un sondaggio al fine di ottenere maggiori elementi di conoscenza riguardo all'uso degli antibiotici da parte dei cittadini italiani. Solo una conoscenza diretta delle aspettative di salute che essi attribuiscono all'utilizzo di questi farmaci può infatti fornire gli strumenti adatti per incidere positivamente sia sulla riduzione sia, soprattutto, sull'appropriatezza del loro uso.

Al fine di evitare *bias* di percezione o dovuti a convincimenti preconcati sul tipo di risposte attese, il sondaggio è stato commissionato a professionisti (IPR Marketing) non appartenenti al mondo scientifico del settore.

Il campione di riferimento si componeva di 2.200 individui maggiorenni, residenti in Italia, intervistati nel mese di ottobre 2008 tramite il metodo CATI (*Computer Assisted Telephonic Interview*) con questionario strutturato. I dati sono stati elaborati tramite SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) con un livello di affidabilità del 95%.

## Conoscenza degli antibiotici

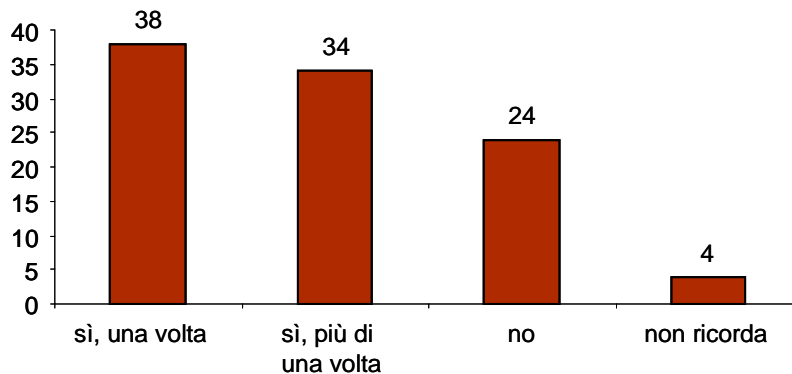
Per quel che riguarda la domanda: “A cosa servono gli antibiotici?”, la risposta esatta (“Curare alcune specifiche infezioni”) è stata data dal 33% degli individui. In questo ambito si può specificare che è stata riscontrata una maggiore informazione nella popolazione adulta e nei laureati (47%), contro una percentuale molto più bassa fra i non-scolarizzati (19%). Una conoscenza generica (“Cura le infezioni”) è stata associata al 37% degli intervistati, anche qui con incidenza del più alto grado di studio (47% dei laureati). Infine, il 57% degli intervistati aveva “sentito parlare” di antibiotico-resistenza, percentuale che ha raggiunto il 78% fra i laureati.

Analizzando invece il tipo di malattia che viene curata con gli antibiotici, si è riscontrato che il 43% degli intervistati li aveva acquistati nell’ultimo anno per curare l’influenza (29%) o il raffreddore (14%). Questi dati non sono influenzati dall’età, dal sesso, dal titolo di studio né dalla residenza (Nord, Centro, Sud, Isole).

## Utilizzo degli antibiotici

Per quanto riguarda l’assunzione degli antibiotici, il 57% degli intervistati ha dichiarato di averne presi almeno una volta durante il 2008, percentuale più alta al Sud/Isole (67%) e minore al Nord (51%). Anche in questo caso non sono state riscontrate differenze dovute a sesso, età, grado di scolarizzazione degli intervistati, confermando così indirettamente quanto stabilito da specifiche indagini, ovvero che ci troviamo di fronte ad un elevato consumo di antibiotici generalizzato. Inoltre solo il 50% circa della popolazione acquista antibiotici dietro prescrizione medica (percentuale che raggiunge il 68% nei laureati); un’alta percentuale della popolazione li acquista chiedendo al farmacista (21%) o addirittura autonomamente (20%). Questo fenomeno è stato riscontrato in minor misura nella popolazione dei laureati, soprattutto per quello che riguarda il fai da te (12%).

Molto spesso (70% dei casi, senza differenze di percentuale in riferimento ad età, sesso, residenza) gli intervistati sono ricorsi all’antibiotico per curare tosse (32%), mal di gola (37%), influenza (38% una volta) (Figura 1).



**Figura 1. Risultati del sondaggio alla domanda:  
“Le è mai capitato di prendere l’antibiotico per curare l’influenza?”**

Ovviamente, le ripercussioni delle lacune di informazione si sono riscontrate anche sul comportamento adottato in relazione al ciclo di cura: il 40% degli intervistati ha dichiarato di non completarlo, nel 53% dei casi in corrispondenza di un miglioramento della sintomatologia, altri (35%) hanno dichiarato di smettere quando non riscontrano miglioramenti, altri ancora

(8%) quando riscontrano un peggioramento.

Per quel che riguarda l'antibiotico residuo, viene conservato dal 78% degli intervistati per poterlo usare in un'altra occasione; solo il 9% si rivolge al medico o al farmacista per avere indicazioni su come eliminarlo.

Infine, dalle interviste si evince chiaramente che una buona parte di individui ricorre all'"auto prescrizione" (ovvero si fa prescrivere dal proprio medico un antibiotico specifico oppure lo acquista direttamente dal farmacista senza prescrizione) sulla base di esperienze pregresse o dietro consiglio di parenti e amici (Figura 2).

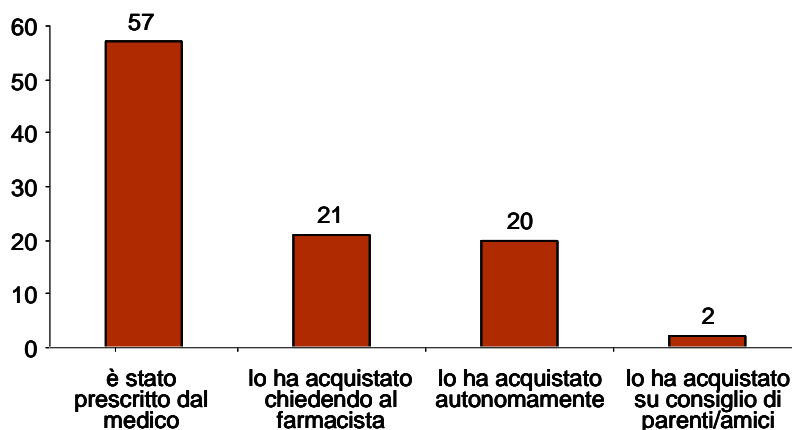


Figura 2. Risultati del sondaggio in relazione alla modalità con cui è stato ottenuto l'antibiotico

## Criteria e consapevolezza di utilizzo degli antibiotici

Per quel che riguarda l'utilizzo di antibiotici su prescrizione medica, gli intervistati hanno dichiarato che la prescrizione è preceduta da un accertamento diagnostico nel 41% dei casi, con una differenza significativa tra le piccole città (46%) e i grandi capoluoghi (34%). I medici, inoltre, forniscono dettagliate spiegazioni sul motivo della prescrizione dell'antibiotico nella maggior parte dei casi (71%). Si riscontra una flessione solo per le persone anziane (61%), mentre si riscontra un aumento nel caso di laureati e minori (entrambi nell'80% dei casi). Il tipo di antibiotico prescritto, nell'eventualità di più prescrizioni, per il 73% dei casi non è stato lo stesso. Infine, solo il 9% degli intervistati ha affermato di avere ottenuto dal proprio medico una prescrizione per un antibiotico su specifica richiesta.

## Uso degli antibiotici per i figli

Alcune domande hanno riguardato le modalità di utilizzo degli antibiotici per i figli (in particolare bambini fino ai 15 anni di età). È risultato che il 56% circa dei bambini italiani ha fatto uso di antibiotici almeno una volta nell'arco di un anno e il 29% più di una volta (più i maschi (35%), che le femmine (25%)). Molto forte la differenza regionale nella percentuale di bambini che hanno usato l'antibiotico almeno una volta: al Nord il 39%, al Sud e nelle Isole il 75%. Nel 78% dei casi l'antibiotico era stato utilizzato su prescrizione medica. In molti dei casi (dalla metà ad un terzo) gli antibiotici sono stati prescritti per curare raffreddore e influenza.



Al momento della prescrizione nella grande maggioranza dei casi (82%) il medico curante informa sui motivi della prescrizione stessa; questo fenomeno si verifica quasi sempre (93% dei casi) nei piccoli comuni, meno spesso (67%) nei capoluoghi, e nel 56% dei casi richiede preventivamente un accertamento diagnostico; nel 14% dei casi prescrive sempre lo stesso antibiotico. Molto pochi (6%) i casi in cui il medico prescrive l'antibiotico che gli viene suggerito/ricordato dai genitori con percentuali nulle al Nord, nei piccoli comuni e fra i laureati.

## Una prospettiva internazionale

Per confrontarci anche con l'ambito internazionale, citiamo schematicamente i risultati di uno studio condotto in Canada nel 2006 su un totale di 1.500 persone intervistate al telefono o personalmente da una società di indagine specializzata (1).

Oltre la metà (53%) degli intervistati riteneva erroneamente che gli antibiotici debbano essere utilizzati per contrastare infezioni virali. Inoltre, il 27% affermava di conoscere chiaramente la differenza fra infezioni virali e batteriche e quasi la metà (47%) si trovava d'accordo nella convinzione non corretta che "gli antibiotici rappresenteranno una delle difese contro possibili pandemie influenzali".

Dall'indagine è risultato che il 63% circa dei canadesi ritiene che l'utilizzo sporadico o conforme alle prescrizioni mediche sia sufficiente per non correre il rischio di una infezione da batteri resistenti agli antibiotici. Ciò indica chiaramente che la maggioranza dei canadesi non ha capito quanto chiunque possa essere infettato da patogeni resistenti agli antibiotici, poiché sono i batteri, non le persone, che diventano antibiotico-resistenti.

## Conclusioni

Dall'analisi dei dati raccolti è emerso come buona parte degli italiani abbia utilizzato antibiotici senza prescrizione medica (quasi il 50%) per curare infezioni, mal di gola, influenza e tosse. Per ciò che riguarda, invece, la prescrizione del medico, è stato messo in evidenza che nel 71% dei casi il paziente viene informato sui motivi della prescrizione e nel 41% dei casi la prescrizione è preceduta da un accertamento diagnostico.

Nella valutazione della conoscenza degli antibiotici da parte degli intervistati, abbiamo verificato come in Italia le informazioni relative a questi medicinali siano sostanzialmente condivise da buona parte della popolazione.

Abbiamo anche visto come nello scorso anno più della metà dei bambini italiani abbia fatto uso di antibiotici. A differenza degli adulti, nel 78% dei casi vi era una prescrizione del medico. Infine, abbiamo notato che al momento della prescrizione il medico curante informa sui motivi della prescrizione stessa o consiglia prima un accertamento diagnostico più spesso che per gli adulti.

Alla luce di tutti i dati descritti si rende dunque evidente quanto il problema dell'utilizzo responsabile degli antibiotici sia decisamente attuale, e quanto campagne di informazione e iniziative di ricerca in tale ambito siano necessarie per contrastare con maggiore efficacia il fenomeno crescente dell'antibiotico-resistenza.

## Bibliografia

1. NIPA. Toronto, Ontario, Canada. "What do Canadians think?". Disponibile all'indirizzo: [http://www.antibiotics-info.org/can\\_tnk.html](http://www.antibiotics-info.org/can_tnk.html); ultima consultazione 19/10/2009.

# LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI IN ITALIA E IN EUROPA

Annalisa Pantosti, Maria Del Grosso

*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## Introduzione

La scoperta della penicillina nel 1925 e poi la sua introduzione in terapia, negli anni quaranta, hanno profondamente cambiato la storia naturale delle malattie infettive. La possibilità di una terapia efficace, insieme al miglioramento delle condizioni sociali e igienico-sanitarie della popolazione dei Paesi industrializzati nella seconda metà del secolo passato, hanno causato una drastica diminuzione di alcune malattie infettive “storiche” quali colera, tifo, tubercolosi, generando l’illusione che le malattie infettive fossero debellate per sempre. In realtà, il problema dell’antibiotico-resistenza è iniziato presto: lo stafilococco aureo è diventato resistente alla penicillina nel giro di pochi anni dalla sua introduzione in terapia. La soluzione però era a portata di mano, nella scoperta e sviluppo di nuove molecole antibiotiche: così la meticillina è stata la soluzione per i ceppi di stafilococco resistenti alla penicillina (1). Se emergevano nuove resistenze, c’era pronto un nuovo antibiotico più efficace: nell’epoca d’oro della scoperta degli antibiotici, in 15 anni, tra il 1945 e il 1960, sono state scoperte e messe sul mercato ben 20 classi diverse di antibiotici.

La “crisi” dell’antibiotico-resistenza è iniziata in maniera subdola negli ultimi due decenni.

In questi anni l’uso di antibiotici nei Paesi industrializzati è aumentato grandemente e questo ha favorito, con un meccanismo di selezione naturale di tipo darwiniano, la comparsa e la diffusione di ceppi batterici antibiotico-resistenti. L’aumentato uso di antibiotici è legato da una parte all’aumento della complessità delle pratiche mediche e chirurgiche che necessitano profilassi o terapia con antibiotici, e all’aumentato numero di soggetti “fragili” perché immunocompromessi o molto anziani, dall’altra ad una maggior richiesta di prestazioni mediche e quindi ad una aumentata richiesta di antibiotici a livello ambulatoriale e domiciliare. Ma l’utilizzo di antibiotici non si limita al campo medico: anche in agricoltura e soprattutto in veterinaria gli antibiotici sono utilizzati per prevenire o curare le malattie infettive. Benché nell’ultimo decennio l’Unione Europea abbia bandito l’uso di antibiotici come promotori di crescita negli allevamenti animali – un tipico esempio dell’uso improprio di questi preziosi farmaci – il quantitativo di antibiotici utilizzati in campo veterinario rimane ancora alto ed è simile a quello utilizzato in medicina umana.

A fronte dell’aumentato uso di antibiotici e del conseguente aumento dell’antibiotico-resistenza, lo scenario recente è caratterizzato dalla scarsità di novità sul mercato degli antibiotici: dal 1998 ad oggi, solo due nuove classi di antibiotici sono state messe sul mercato e le grandi industrie farmaceutiche non stanno investendo nel campo degli antibiotici neppure per il futuro (2).

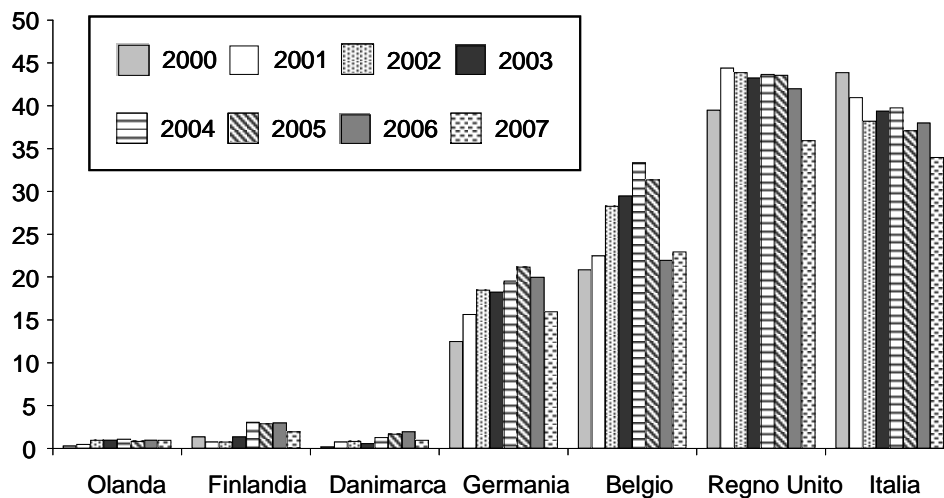
## Antibiotico-resistenza in Europa e in Italia

L’allarme per l’insorgenza e la diffusione dell’antibiotico-resistenza si è concretizzato in iniziative a livello europeo: la conferenza Europea di Copenhagen nel 1998, *The Microbial Threat*, ha aperto la strada ad una serie di iniziative volte a conoscere e controllare il fenomeno

dell'antibiotico-resistenza; nel 1999 il Consiglio Europeo ha inserito l'antibiotico-resistenza tra le priorità da affrontare da parte dei Paesi membri. In linea con queste raccomandazioni, dal 1999 la Commissione Europea (DG SANCO), congiuntamente con il Ministero della Sanità olandese (RIVM) ha iniziato a finanziare il progetto EARSS (*European Antibiotic Resistance Surveillance System*), con l'obiettivo di promuovere la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e fornire dati continuativi e comparabili sulla situazione dell'antibiotico-resistenza in Europa. La scelta dell'EARSS è stata quella di sorvegliare le principali specie batteriche responsabili di infezioni di sicura rilevanza clinica (quali le infezioni invasive: meningiti e batteriemie) in ambiente ospedaliero e/o in comunità. In particolare per ogni specie batterica sono state sorvegliate quelle antibiotico-resistenze che avevano rilevanza clinica e/o epidemiologica in Europa, limitandosi quindi a monitorare le sensibilità verso un numero limitato di antibiotici per ogni patogeno.

Nel 2007 la rete dell'EARSS comprendeva più di 900 laboratori che servivano più di 1400 ospedali in 31 Paesi. Sulla base dei dati di denominatore forniti dagli ospedali, si stima che la rete EARSS includa almeno il 25% della popolazione europea. I dati sono disponibili nel sito interattivo dell'EARSS ([www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss)).

Secondo i dati dell'EARSS la frequenza di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) varia grandemente tra i diversi Paesi, con valori bassi nei Paesi scandinavi e del Nord Europa (<1-2%) e valori elevati nel Sud dell'Europa (30-50%). Il trend della frequenza è ancora in aumento in alcuni Paesi, specie quelli a media e bassa endemia (Ungheria, Olanda, Danimarca). D'altra parte in alcuni Paesi ad alta endemia negli ultimi anni si è avuta una stabilizzazione della frequenza e, cosa ancora più importante, in altri Paesi (Francia, Slovenia, Turchia) si è avuta una significativa riduzione dimostrando che il trend in crescita non è inarrestabile e può essere invertito. In Italia, un Paese ad alta endemia (30-40% di MRSA), per la prima volta nel 2007 è stato registrato un trend in diminuzione (Figura 1).



**Figura 1. Andamento della resistenza alla meticillina in alcuni Paesi europei, anni 2000-2007. Proporzioni di MRSA isolati da batteriemie, secondo i dati del progetto EARSS ([www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss))**

Nel 2007 sono stati riportati alla rete EARSS 4 ceppi di *S. aureus* intermedio alla vancomicina (VISA), ma nessuno isolato in Italia.

La frequenza di ceppi di *Streptococcus pneumoniae* non sensibile alla penicillina (che comprende sia i ceppi con resistenza intermedia che quelli con piena resistenza secondo la

categorizzazione corrente) ha un carattere eterogeneo in Europa. La maggior parte dei Paesi del Nord mostrano una frequenza < 5%, ma vi sono eccezioni, ad esempio in Finlandia la frequenza è del 13%. Nel Paesi del Sud Europa la frequenza è alta, e alcuni Paesi hanno riportato frequenze >25% (ad esempio Francia e Turchia). Fa eccezione l'Italia che ha sempre mostrato una frequenza moderata (tra il 10 e il 15%). In Spagna si è osservato un chiaro trend in diminuzione. Al contrario, la resistenza alla eritromicina sta diventando prevalente in molti Paesi. L'Italia è il secondo Paese in Europa per frequenza di ceppi eritromicino-resistenti (31%) dopo la Francia (37%).

I ceppi di enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) sono diventati endemici in Europa, rappresentati soprattutto da cloni adattati all'ambiente ospedaliero della specie *Enterococcus faecium*. La situazione in Europa è variegata anche per questo patogeno: 11 Paesi hanno segnalato una frequenza di VRE di 0-1% mentre Irlanda, Portogallo e Grecia hanno riportato frequenze >25%. In Italia, dopo il picco del 24% raggiunto nel 2003 e dovuto alla espansione di un clone tipicamente nosocomiale di VRE (3), la frequenza è andata diminuendo fino all'attuale 11%.

I dati EARSS hanno mostrato l'aumento continuo e inesorabile della antibiotico-resistenza nei ceppi di *Escherichia coli* come un fenomeno che riguarda tutta l'Europa. La più alta frequenza di resistenza è stata registrata nei confronti delle aminopenicilline, verso le quali tutti i Paesi hanno mostrato resistenza > 30% e la maggior parte >40%. La velocità con la quale è aumentata la resistenza ai fluorochinoloni in *E. coli* non è stata notata per nessun'altra combinazione antibiotico/patogeno tra quelle sorvegliate dall'EARSS. La resistenza ai fluorochinoloni è aumentata dal 2001 al 2007 in tutti i Paesi europei tranne l'Estonia (che ha un minimo del 7% di resistenza) e oggi arriva a un massimo del 53% (Turchia). Anche la resistenza alle cefalosporine di terza generazione è aumentata negli anni della sorveglianza in molti Paesi europei e varia tra <5% dei Paesi scandinavi e della Francia e il 40% della Turchia. In Italia la resistenza per le aminopenicilline è 58%, per i fluorochinoloni 32%, per le cefalosporine di terza generazione 11%.

Riguardo *Klebsiella pneumoniae*, per tutti gli antibiotici testati (cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni, aminoglicosidi) esiste un grande divario tra i Paesi del nord Europa nei quali la frequenza è generalmente > 5% e i Paesi dell'Europa centrale e sud-orientale nei quali la frequenza di resistenza raggiunge il 40%. Situazione particolare è quella della Grecia, in cui il 60% dei ceppi di *K. pneumoniae* sono resistenti alle cefalosporine di terza generazione e il 40% sono anche resistenti ai carbapenemici (4). In Italia la frequenza è del 35% per le cefalosporine di terza generazione, 27% per i fluorochinoloni, e 25% per gli aminoglicosidi.

È simile la situazione per *Pseudomonas aeruginosa*, per il quale la frequenza di resistenza è maggiore in alcuni Paesi dell'Europa centrale (Repubblica Ceca, Polonia) e dell'Europa del Sud (Italia, Grecia) con variazioni dal 10 al 30% per la piperacillina e dal <5% al 40% o più per ceftazidime, fluorochinoloni, aminoglicosidi, carbapenemici. In Italia la frequenza di resistenza di *P. aeruginosa* per piperacillina è 20%, ceftazidime 25%, fluorochinoloni 35%, aminoglicosidi 27% e carbapenemici 27%.

## Conclusioni

I dati forniti dall'EARSS mostrano che, seppure con diversa gravità, l'antibiotico-resistenza è un problema pan-europeo (5). La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza è un punto chiave nella politica di controllo del fenomeno, ma deve essere affiancata da campagne mirate a cambiare le attitudini e le abitudini della popolazione e della classe medica perché si possa cercare di invertire la tendenza.

L'uso degli antibiotici, sia esso appropriato o no, inevitabilmente porta ad una loro graduale perdita di efficacia. Gli antibiotici possono pertanto essere considerati come una preziosa risorsa poco rinnovabile, come l'energia, e vanno usati con parsimonia e solo quando effettivamente necessari. La giornata Europea di sensibilizzazione sull'uso degli antibiotici ha proprio lo scopo di avvicinare la popolazione generale al problema (6). In particolare nel nostro Paese rappresenta il primo tentativo di provare ad invertire la rotta, perché farmaci indispensabili e preziosi come gli antibiotici siano fruibili anche dalle generazioni future.

## Bibliografia

1. Pantosti A, Sanchini A, Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Future Microbiol* 2007;2:323-34.
2. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004;38:1279-86.
3. Stampone L, Del Grosso M, Boccia D, Pantosti A. Clonal spread of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain among bloodstream-infecting isolates in Italy. *J Clin Microbiol* 2005;43:1575-80.
4. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece - a review of the current evidence. *Euro Surveill* 2008;13(4):8023. Disponibile all'indirizzo <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8023>; ultima consultazione 21/10/2009.
5. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M; European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group; European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1722-30.
6. Monnet D, Kristinsson K. Turning the tide of antimicrobial resistance: Europe shows the way. *Euro Surveill* 2008;13(46):19039. Disponibile all'indirizzo <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19039>; ultima consultazione 21/10/2009.

## **RUOLO DELL'ECDC NELLA SORVEGLIANZA E CONTROLLO DELLE EMERGENZE INFETTIVE IN EUROPA**

Stefania Salmaso, Fortunato Paolo D'Ancona, Valeria Alfonsi  
*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Riconoscendo l'importanza crescente del fenomeno dell'antibiotico-resistenza, nel 2001 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha adottato una risoluzione che invitava urgentemente gli Stati ad affrontare il problema della resistenza agli antibiotici.

A livello europeo, già nel settembre 1998, nell'ambito della conferenza "The Microbial Threat" tenutasi a Copenhagen, il Comitato economico e sociale dell'Unione Europea aveva formulato un parere d'iniziativa, nel quale viene riconosciuto che la resistenza antimicrobica non è solo un problema nazionale, ma una grave minaccia internazionale che richiede una comune strategia di tutti gli Stati Membri (1). Nel giugno 1999, il Consiglio dell'Unione Europea ha quindi adottato una risoluzione denominata "Una strategia contro la minaccia microbica", nella quale si sostiene che la resistenza antimicrobica aumenta la morbilità e la mortalità dovute alle malattie trasmissibili e causa non solo uno scadimento della qualità della vita, ma anche costi aggiuntivi per cure sanitarie e mediche e invoca, quindi, azioni a livello comunitario (2).

Nel 2001, la Commissione Europea ha ancora una volta sottolineato la necessità di un'azione e di un coordinamento a livello comunitario e a livello dei singoli Stati membri e ha indicato iniziative e possibili azioni da adottare per affrontare il problema della resistenza antimicrobica (3).

Le strategie specifiche per il contenimento di questo fenomeno riguardano quattro aspetti principali (4):

- *Sorveglianza*: sorvegliare i microrganismi resistenti e raccogliere dati sul consumo di antibiotici, attraverso lo sviluppo di sistemi di sorveglianza a livello europeo, incoraggiando anche la partecipazione dei Paesi non-UE, e rafforzando il collegamento fra reti già esistenti in medicina umana e veterinaria.
- *Prevenzione*: sensibilizzare al problema della resistenza agli antibiotici e impedirne l'uso inutile e inappropriato nella medicina umana e veterinaria; mantenere il principio secondo cui gli antibiotici sono medicinali autorizzati per uso umano e veterinario, ottenibili solo dietro presentazione di ricetta medica; vigilare sull'attuazione di tale principio; promuovere programmi di immunizzazione; monitorare e controllare l'impiego di antibiotici nei prodotti alimentari per uso umano e animale, nell'orticoltura e in altre produzioni agricole; porre particolare attenzione agli organismi geneticamente modificati con geni che esprimono resistenza agli antibiotici.
- *Ricerca*: sviluppare nuovi metodi di diagnosi precoce e test di sensibilità, nuovi prodotti antibiotici, nuovi vaccini per prevenire e controllare le malattie trasmissibili.
- *Cooperazione internazionale*: incoraggiare lo sviluppo di collaborazioni multidisciplinari, in stretto coordinamento con gli Stati membri e con le pertinenti organizzazioni.

Per favorire quindi lo sviluppo di progetti relativi al problema della resistenza antimicrobica, nell'ambito del Programma di azione Comunitaria in materia di salute (1996-2002) e a partire dal quinto programma quadro di ricerca e sviluppo tecnologico della Commissione europea (1999-2002), sono stati assegnati considerevoli fondi per questa materia.

A partire da questi presupposti è nato il progetto EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) (5), finanziato dalla Commissione Europea (DG SANCO, *Directorate General for Health and Consumers*), dal Ministero della Salute, Benessere e Sport Olandese, e dall'Istituto di Sanità Pubblica Olandese (RIVM). Fin dal 1999 è obiettivo dell'EARSS promuovere la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, collegare reti di sorveglianza nazionali e fornire dati affidabili e comparabili di sensibilità e resistenza agli antibiotici riguardo una selezione di batteri invasivi rilevanti.

Da settembre 2006 il progetto è co-finanziato dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*), un'agenzia indipendente dell'Unione Europea con sede a Stoccolma, Svezia, che si pone l'obiettivo di identificare, valutare e comunicare le minacce per la salute umana provenienti dalle malattie infettive. L'ECDC collabora con le istituzioni europee, i governi dei Paesi membri e con l'OMS. Esso si avvale di un'ampia rete di collaborazioni attraverso istituzioni o istituti scientifici (*ECDC Competent Bodies*) che sono stati designati proprio dagli Stati Membri dell'Unione Europea per avere pareri tecnici e scientifici o per organizzare azioni sul campo per la prevenzione e il controllo delle malattie infettive.

La rete di sorveglianza EARSS è coordinata dal RIVM, ma è previsto che a partire dal 2010 il coordinamento passi interamente all'ECDC. La rete raccoglie dati che vengono analizzati a cadenza annuale e pubblicati sul sito internet del progetto; viene inoltre pubblicato un report annuale che permette la comparazione tra i vari Paesi e la descrizione dei trend più significativi (5).

A dicembre 2007, sono stati raccolti dati di sensibilità da più di 900 laboratori, che servono circa 1400 ospedali, in 31 Paesi: partecipano tutti i membri della Comunità europea, oltre a Norvegia, Svizzera, Islanda e Israele) (6).

La sorveglianza EARSS ha ripetutamente mostrato ampie variazioni fra i Paesi partecipanti nelle proporzioni di resistenza e sensibilità dei microrganismi. Ad esempio, nel 2007 la percentuale di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), il più comune batterio responsabile di infezioni nosocomiali, varia da meno dell'1% in due Stati a più del 25% in altri dieci Stati. Inoltre il confronto con i dati del 2002, anno dell'adozione delle raccomandazioni comunitarie, la situazione europea non è cambiata di molto. Per ciò che riguarda i ceppi di MRSA, il quadro è addirittura peggiorato in molti Paesi, compresi quelli in cui tradizionalmente vi sono basse resistenze.

Molti altri sistemi di sorveglianza hanno monitorizzato o monitorizzano tuttora a livello europeo malattie infettive e microrganismi responsabili, la sensibilità dei patogeni e altre problematiche relative all'antibiotico-resistenza. Ne sono un esempio: la sorveglianza europea per le infezioni batteriche invasive sostenute da *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* (EU-IBIS, *European Invasive Bacterial Infections Surveillance Network*) (7); la sorveglianza per le infezioni enteriche da Salmonella e da VTEC (*Verotoxin producing Escherichia coli*) (ENTER-NET, *Enteric Pathogen Network*); la sorveglianza della tubercolosi inclusi i ceppi (multi-) resistenti (Euro-TB) (8); il network ospedaliero europeo per il controllo delle infezioni nosocomiali (HELICS) (9); lo studio sulla automedicazione con gli antibiotici e antibiotico-resistenza (SAR).

Il contenimento del fenomeno dell'antibiotico-resistenza non può inoltre prescindere dalla valutazione dell'uso di agenti antimicrobici perché, sebbene si tratti di un rapporto indubbiamente complesso, esistono esempi di correlazione fra il consumo di antibiotici e l'aumento di prevalenza di microrganismi resistenti (10). L'abuso di terapie antibiotiche accelera lo sviluppo e la diffusione di batteri resistenti che rendono gli antibiotici inefficaci. Il consumo di antibiotici, quindi, è il principale determinante di antibiotico-resistenza.

A tal proposito nel 2002 il Consiglio dell'Unione Europea ha implementato le raccomandazioni sull'uso prudente di antibiotici in medicina (6). In questo ambito l'*European*

*Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC) coordinato dall'Università di Anversa, Belgio, raccoglie dati sull'uso di antibiotici, antivirali e antimicotici (11).

Inoltre uno degli aspetti che causa forte preoccupazione, e che costituisce un'ulteriore sfida al controllo delle malattie infettive per l'Unione europea, riguarda le HCAI (*health-care associated infections* - infezioni associate all'assistenza sanitaria). A livello europeo le HCAI incidono per un 5-15% dei ricoveri ospedalieri, con una mortalità attribuibile attorno al 4% e complessivamente si stima che in Europa siano causa di oltre 50.000 decessi annui (12). È stimato che tra il 25% e il 50% di questi decessi siano dovuti ai batteri multi-resistenti più comuni come MRSA, enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), *Escherichia coli/Klebsiella* spp./*Enterobacter* spp. resistenti alle cefalosporine di terza generazione, *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistenti, *Acinetobacter* spp. resistente ai carbapenemici; in particolare i più frequenti quadri clinici di HCAI sono le infezioni sistemiche correlate all'uso di catetere intravascolare, le polmoniti, le infezioni dei tessuti molli e della cute, e le infezioni dell'apparato urinario.

La prevenzione e il controllo dell'antibiotico-resistenza è possibile ma sicuramente necessita di un approccio complesso che prevede diversi tipi di intervento, che si devono coordinare in maniera ottimale e agire in maniera sinergica, non limitati alla sola sorveglianza. In particolare si rende necessaria la presenza di gruppi intersettoriali di coordinamento nazionale e l'organizzazione di collaborazioni multidisciplinari e multisetoriali a livello locale.

Un importante ruolo è giocato dai laboratori di microbiologia, di cui è sostanziale migliorare le capacità di monitorare l'andamento delle infezioni antibiotico-resistenti, di identificare tempestivamente eventi sentinella ed epidemie sia in comunità che in ospedale, di sorvegliare attivamente le principali infezioni correlate all'assistenza sanitaria.

La disponibilità costante e aggiornata di dati può essere ottenuta solo attraverso la messa in opera di adeguati programmi di sorveglianza delle resistenze e dell'uso di antibiotici, che lavorino in modo omogeneo e consentano di avere dati paragonabili.

In tale contesto assume particolare rilievo anche l'implementazione di linee guida condivise sull'uso di antibiotici, il successo delle quali risiede nella capacità di influenzare positivamente il comportamento. Pertanto dovrebbero essere favoriti, parallelamente, programmi di addestramento e formazione per il personale sanitario, e la messa a punto e la diffusione di materiali informativi per la popolazione generale sul tema dell'antibiotico-resistenza possibilmente a livello nazionale e non solo locale. L'esperienza di Paesi come la Francia e il Belgio, dimostra che, campagne informative rivolte alla popolazione e il contemporaneo contenimento dell'uso di antibiotici, permettono la riduzione dei livelli di antibiotico-resistenza (13). Obiettivo di tali iniziative è quello di indirizzare l'uso di questa classe di farmaci (quando e come assumere antibiotici e perché è importante un uso responsabile), in considerazione del fatto che oltre il 40% della popolazione è convinto che gli antibiotici siano efficaci anche nel trattamento di infezioni virali.

Questo è lo scenario che ha sostenuto l'istituzione della giornata europea per l'uso appropriato di antibiotici (*European Antibiotic Awareness Day*) da parte dell'ECDC in collaborazione con l'Unione Europea, i referenti nazionali, l'OMS, l'ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Società europea di microbiologia clinica e malattie infettive) e il CPME (*Standing Committee of European Doctors*). Si tratta di un'iniziativa pubblica che fornisce l'opportunità di sensibilizzare la popolazione sul rischio associato all'impiego inappropriato degli antibiotici e favorire il consumo responsabile. A partire dal 2008, sarà un appuntamento annuale, da celebrare in tutta Europa. Il 18 novembre scorso 31 Paesi (tutti i 27 Stati membri, oltre Norvegia e Islanda, e i due Paesi candidati all'UE, Croazia e FYROM-Macedonia) hanno realizzato attività quali organizzazione di meeting (in Austria e Svezia, seminari pubblici con l'intervento del Ministro della Salute e referenti



scientifici, in Germania e Italia convegni in collaborazione con ECDC e OMS), spot su mass media (in Belgio pubblicità sulle TV locali siti web e distribuzione di gadget), distribuzione di volantini informativi (in Grecia sulla metropolitana), poster nei centri di cura e negli ospedali, pubblicazioni e articoli scientifici, competizioni per i bambini delle scuole (nel Regno Unito ad esempio con disegni che scoraggiassero amici a ricorrere agli antibiotici per un raffreddore).

Negli ultimi anni, il problema dell'antibiotico-resistenza ha assunto, sempre di più, una valenza complessa e interdisciplinare a causa dell'impiego non sempre razionale e appropriato degli antibiotici. Attraverso la strategia comunitaria, la Commissione Europea ha sottolineato la necessità di un approccio globale e pro-attivo per il contenimento del fenomeno, attraverso strette collaborazioni a livello internazionale, in particolare con l'OMS, e le misure legislative adottate confermano che l'antibiotico-resistenza è una priorità per la salute pubblica e per i programmi di ricerca.

## Ringraziamenti

Ringraziamo Karl Ekdahl direttore dell'Unità di *Health Communication* dell'ECDC, il cui intervento è stato incluso sinteticamente in questo contributo.

## Bibliografia

1. Frimodt-Moller N. Microbial Threat--The Copenhagen Recommendations initiative of the EU. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2004;51(8-9):400-2.
2. Consiglio dell'Unione Europea. Una strategia contro la minaccia microbica. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* 13 luglio 1999 [cited 2007 Apr 12]. Disponibile all'indirizzo: [http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/1999/c\\_195/c\\_19519990713it00010003.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/it/oj/1999/c_195/c_19519990713it00010003.pdf); ultima consultazione 19/10/2009.
3. Commissione Europea [COM 2001 0333 (01)]. *Communication from the commission on a community strategy against antimicrobial resistance*. Disponibile all'indirizzo <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52001DC0333:EN:HTML>; ultima consultazione 23/10/2009.
4. Bronzwaer S, Lonnoth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill* 2004;9(1):30-4.
5. Bronzwaer SL, Goettsch W, Olsson-Liljequist B, Wale MC, Vatopoulos AC, Sprenger MJ. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organisation. *Euro Surveill* 1999;4(4):41-4.
6. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *EARSS Annual Report 2007*. Disponibile all'indirizzo: [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007\\_FINAL\\_tcm61-55933.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf); ultima consultazione 23/10/2009.
7. Trotter CL, Chandra M, Cano R, Larrauri A, Ramsay ME, Brehony C, *et al.* A surveillance network for meningococcal disease in Europe. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:27-36.
8. Schwoebel V, Antoine D, Veen J. Surveillance of tuberculosis in Europe. *Med Arh* 1999;53(3 Suppl 1):9-10.
9. Mertens R, Van Den Berg JM, Fabry J, Jepsen OB. HELICS: a European project to standardise the surveillance of hospital acquired infection, 1994-1995. *Euro Surveill* 1996;1(4):28-30.
10. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001;357(9271):1851-3.

11. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(4):419-28.
12. European Centre for Disease Prevention and Control: *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2008*. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2008. Disponibile all'indirizzo: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_2008.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0812_SUR_Annual_Epidemiological_Report_2008.pdf); ultima consultazione 19/10/2009.
13. Muller A, Coenen S, Monnet DL, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe, 1998-2005. *Euro Surveill* 2007;12(10):E071011.

## USO DEI FARMACI ANTIBIOTICI IN ITALIA E IN EUROPA

Pierluigi Russo  
*Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

L'era della terapia antibiotica ha contribuito in modo determinante a ridurre l'impatto delle malattie infettive tra le cause di morte; infatti molte di quelle che non erano curabili in un'epoca preantibiotica e mettevano a rischio la sopravvivenza stessa dei malati, oggi sono diventate facilmente curabili. Attualmente l'armamentario terapeutico a disposizione del medico comprende oltre 1.000 specialità medicinali appartenenti alla classe degli antibiotici, che rappresentano il 19,5% di tutte le specialità medicinali attualmente in commercio a carico del SSN (di fascia A; 17,6% di fascia A+H).

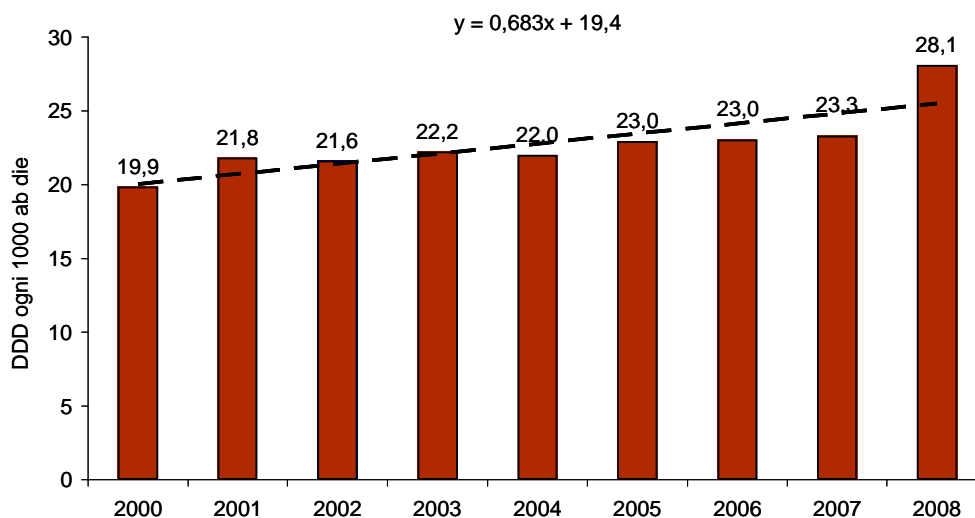
Tuttavia, nonostante il continuo sviluppo di nuovi trattamenti antibiotici, l'ampia diffusione nell'utilizzo di questi farmaci ha favorito la selezione di ceppi batterici farmaco-resistenti. Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza ha raggiunto proporzioni tali da indurre varie istituzioni internazionali tra cui l'OMS e il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) a lanciare l'allarme. L'ECDC, inoltre, ha indetto il 18 novembre quale Giornata europea per l'uso corretto degli antibiotici ed ha invitato gli Stati membri ad attuare il monitoraggio dei consumi e realizzare iniziative di comunicazione su questo tema. In questa ottica l'Agenzia Italiana del Farmaco insieme all'Istituto Superiore di Sanità e al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali, ha realizzato una campagna di comunicazione rivolta alla popolazione generale che ha coinvolto anche la Medicina Generale, al fine di veicolare messaggi sull'uso appropriato degli antibiotici.

In effetti, gli antibiotici sono una categoria di farmaci frequente oggetto di uso inappropriato che, oltre a rappresentare un costo evitabile per la società, contribuisce a renderli rapidamente inefficaci proprio a causa della selezione di ceppi antibiotico-resistenti.

Uno studio multinazionale europeo ha evidenziato una forte correlazione tra la frequenza di ceppi antibiotico-resistenti e la densità del consumo nazionale per diverse categorie di antibiotici (1). L'Italia, nell'ambito dei Paesi europei, è la nazione che presenta i consumi medi nazionali più elevati, insieme a Francia, Portogallo, Belgio e Grecia (2). Inoltre, differentemente dalla Francia, l'Italia presenta un trend crescente del consumo di antibiotici. In Figura 1 è mostrato il numero di dosi definite giornaliere (DDD) per anno dal 2000 ad oggi, che si caratterizza per un incremento medio di 15.000 dosi in più ogni anno, attestandosi intorno alle 28 dosi giornaliere ogni 1000 abitanti.

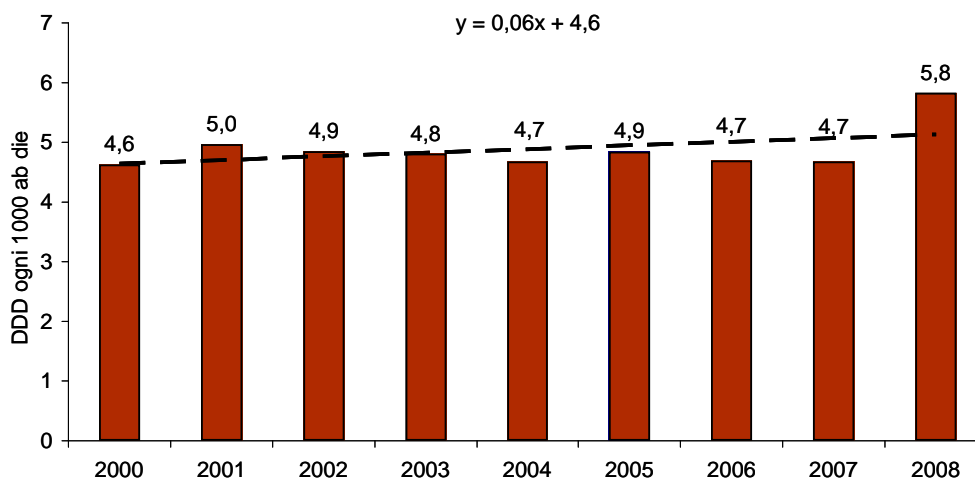
Inoltre è presente un'ampia variabilità regionale, con consumi medi ben superiori alle 28 dosi giornaliere – soprattutto nelle regioni del sud Italia – a fronte di regioni – soprattutto del nord Italia – con consumi inferiori di oltre il 50% (3). Questo risultato è un'evidenza indiretta dell'inappropriatezza d'uso degli antibiotici, tanto più se lo si combina con quello che indica la faringotonsillite e la bronchite acute come le più frequenti motivazioni della prescrizione di antibiotici a livello territoriale, essendo condizioni che in oltre il 70% dei casi riconoscono un'eziologia virale. Indubbiamente la domanda di farmaci non è esclusivamente dipendente dal ruolo svolto del medico – ancorché rilevante – ma, soprattutto negli ultimi anni, un ruolo attivo è stato esercitato anche direttamente dall'utente/cittadino. Al riguardo, il consumo territoriale degli antibiotici durante i primi mesi dell'anno arriva ad essere anche del 30% maggiore a quello medio annuale, a testimonianza che gli episodi febbrili in questo periodo, soprattutto ad eziologia virale, che si risolvono spontaneamente e nei quali gli antibiotici non apportano alcun beneficio (eccetto in alcune condizioni/categorie di pazienti a rischio), tendono ad incrementare

la domanda di questi farmaci da parte della popolazione. Proprio in questa prospettiva la campagna di comunicazione è stata indirizzata, oltre che agli operatori sanitari, anche all'intera popolazione nazionale.



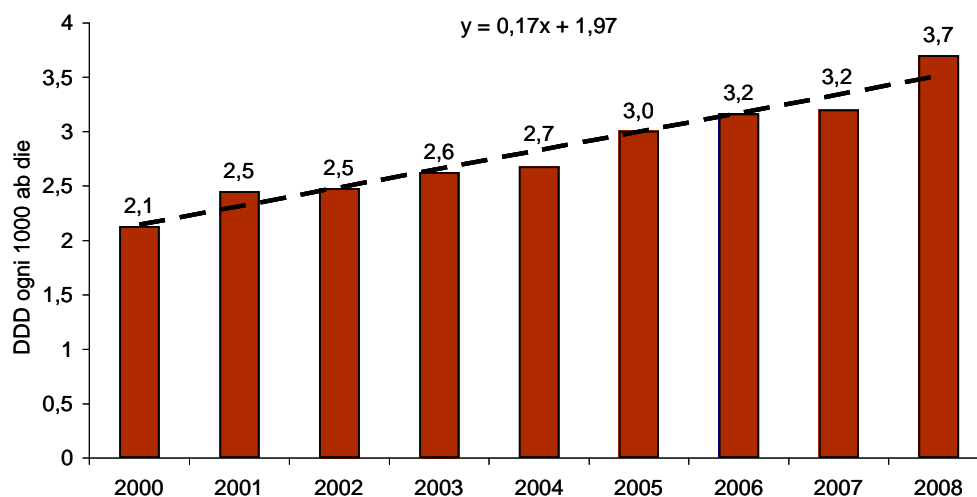
**Figura 1. Consumi nazionali di antibiotici in termini di dosi definite giornaliere ogni 1000 abitanti e trend temporale nell'intervallo 2000-2008**

Le classi farmacologiche a maggiore incidenza sulla spesa territoriale per antibiotici sono i macrolidi (23,8% sul totale e 19,8% delle dosi consumate) e i chinolonici/fluorochinolonici (21,3% sul totale e 13,8% delle dosi consumate). In particolare, l'Italia è la nazione con la maggiore incidenza di ceppi di *Streptococcus pneumoniae* resistenti all'eritromicina, il principale agente eziologico della polmonite comunitaria, con un meccanismo di resistenza che potrebbe estendersi anche ad altri macrolidi (2). Benché il consumo medio nazionale di eritromicina abbia avuto un rilevante decremento negli ultimi 8 anni di oltre il 50%, il trend di consumo medio complessivo dei macrolidi è rimasto pressoché costante; ciò indica uno *switch* intra-classe delle prescrizioni (Figura 2).



**Figura 2. Consumi nazionali di macrolidi in termini di dosi definite giornaliere ogni 1000 abitanti e trend temporale nell'intervallo 2000-2008**

Nel caso dei chinolonici/fluorochinolonici, la frequenza di ceppi resistenti sta raggiungendo range compresi tra il 25-50% dei ceppi di *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Il trend del consumo medio territoriale in Italia di questa classe di farmaci è in rilevante crescita, caratterizzato da un incremento di circa 4 milioni di dosi all'anno (Figura 3). La concordanza di questi fenomeni indica l'esigenza di una maggiore attenzione nell'uso appropriato di questa classe farmacologica, al fine di non deteriorare l'utilità terapeutica di questi maneggevoli antibiotici ad ampio spettro.



**Figura 3. Consumi nazionali di fluorochinolonici in termini di dosi definite giornaliere ogni 1000 abitanti e trend temporale nell'intervallo 2000-2008**

In conclusione, l'Agenzia Italiana del Farmaco a fronte del suo principale obiettivo di promuovere il corretto utilizzo dei farmaci è impegnata a sostegno delle politiche europee in tema di sorveglianza delle antibiotico-resistenze, sia attraverso le iniziative di informazione dirette al cittadino, sia attraverso la valorizzazione del patrimonio informativo dell'Italia, uno dei pochi Paesi UE in cui è possibile effettuare un monitoraggio puntuale dell'utilizzazione dei farmaci non solo in medicina generale ma anche in ambito ospedaliero.

## Bibliografia

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
2. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *EARSS Annual Report 2007*. Disponibile all'indirizzo: [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007\\_FINAL\\_tcm61-55933.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf); ultima consultazione 19/10/2009.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2007*. Roma: Pensiero Scientifico Editore; 2008.



## **TAVOLA ROTONDA**

**Quale politica per l'uso responsabile degli antibiotici?**





# ANTIBIOTICO-RESISTENZA: CONSIDERAZIONI DEL MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLA POLITICHE SOCIALI, SULLA “PRIMA GIORNATA EUROPEA DEGLI ANTIBIOTICI”

Pasquale Salcuni

*Ufficio V- Malattie Infettive e Profilassi Internazionale, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali*

## Introduzione

L'introduzione degli antibiotici in pratica clinica dal 1940 ha permesso di ridurre la mortalità delle malattie infettive. Gli anni a cavallo tra il 1945 e il 1960 hanno visto la scoperta e la successiva immissione sul mercato di molte molecole di farmaci antibiotici, tra cui i sulfonamidici e le penicilline. L'utilizzo di tali farmaci ha provocato, d'altro canto, l'insorgenza di specie batteriche resistenti agli antibiotici, prima fra tutti l'emergenza di stafilococchi aurei resistenti alla meticillina. Progressivamente, la resistenza agli antimicrobici (AMR, *antimicrobial resistance*) si è estesa, non risparmiando nessuna delle 15 classi di antibiotici disponibili.

Dal 1998, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, riconoscendo l'impatto di tale tematica in sanità pubblica, ha proposto che ogni Stato intraprendesse azioni specifiche per il monitoraggio dell'AMR e programmasse campagne informative/educative per i professionisti del settore.

La Conferenza “The Microbial Threat”, tenutasi a Copenhagen nel 1998, si è conclusa con una serie di raccomandazioni, tra cui il rafforzamento delle reti europee di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e la programmazione di campagne per l'uso prudente degli antibiotici.

La Comunità Europea ha sostenuto, a partire dagli anni '90, il programma del Sistema Europeo di Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza (EARSS, *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*), supportato dalla Direzione Generale per la Salute e la Protezione dei Consumatori (DG-SANCO) della Commissione Europea.

In Italia, la rete di laboratori di riferimento per la sorveglianza e il rilevamento della frequenza di alcuni germi indicatori di AMR fa capo all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) tramite il Progetto AR-ISS (Antibiotico Resistenza-ISS), coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) e dal Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI).

Negli ultimi anni sono stati avviati ulteriori progetti in campo di sorveglianza della resistenza ai farmaci antimicrobici tra i quali si annovera la Sorveglianza Europea del Consumo di antibiotici (ESAC, *European Surveillance of Antibiotic Consumption*), progetto mirato a valutare il consumo di antibiotici in termini di dosaggio medio giornaliero di farmaci nei Paesi Membri. Nel 2006, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie di Stoccolma (ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control*) ha istituito una rete di referenti per l'AMR tra tutti i Paesi Membri.

## Le reti di sorveglianza europee

Il rapporto dell'EARSS del 2007 ha evidenziato che in Italia dal 2000 in poi una percentuale

tra il 10 e il 15% degli pneumococchi isolati è resistente alla penicillina mentre circa il 30% è resistente all'eritromicina. Tra i ceppi di *Staphylococcus aureus* la resistenza alla meticillina è presente nel 35-45% dei ceppi; mentre la resistenza alla vancomicina nei ceppi di *Enterococcus faecium* è tra l'11 e il 25% (nel nostro Paese è una delle più alte in Europa); tra il 20 e il 30% dei ceppi di *Escherichia coli* isolati è resistente ai fluorochinoloni.

Da quanto emerso dai dati dell'ESAC, raccolti dall'Agenzia Italiana del Farmaco, dal 2004 al 2006 si è evidenziato un incremento nell'uso degli antibiotici in comunità, raggiungendo la frequenza di 27 dosi giornaliere per 1000 abitanti. Tali livelli collocano l'Italia al terzo posto, tra i Paesi in Europa, per prescrizione di antibiotici. Tra gli antibiotici prescritti, le penicilline sono al primo posto per frequenza, seguite dai macrolidi e fluorochinoloni, che hanno mostrato un trend in crescita nel periodo considerato.

## I progetti tra il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali-CCM e l'Istituto Superiore di Sanità

Dal 2004 il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, e il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) hanno stipulato con i dipartimenti CNESPS e MIPI dell'ISS due convenzioni sull'epidemiologia e sorveglianza di laboratorio di molti agenti patogeni, tra cui i batteri antibiotico-resistenti. Per ciascun microrganismo sotto sorveglianza sono state testate le resistenze ad alcuni antibiotici di maggiore interesse clinico.

I risultati definitivi della sorveglianza di laboratorio (AR-ISS) si riferiscono al rapporto annuale del periodo compreso tra aprile 2006 e marzo 2007 ed evidenziano una percentuale di pneumococchi resistenti alla penicillina pari al 17,2%, mentre il 35,4% è resistente all'eritromicina. Per i ceppi di *S. aureus*, è stata evidenziata un'eterogeneità di cloni meticillino-resistenti (18 ceppi). Tra i ceppi di enterococco, la resistenza alla vancomicina riguarda soprattutto i ceppi della specie *E. faecium*. Il genotipo principale è quello *vanA* (22 ceppi), mentre il genotipo *vanB* si conferma raro nel nostro Paese (1 ceppo isolato). I ceppi VRE sono probabilmente endemici solamente in alcuni ospedali.

## Considerazioni

La mole di dati prodotta in questi anni, i dati sopra citati, i contributi delle varie Istituzioni e Associazioni coinvolte durante la "Prima Giornata Europea degli Antibiotici", fanno trarre diverse considerazioni.

In primo luogo, l'uso non sempre giustificato della terapia antibiotica o come terapia contro infezioni sostenute da virus o l'utilizzo di farmaci antibiotici senza una chiara indicazione, senza una posologia corretta in termini di dosaggio e intervalli di tempo tra le dosi, aumenta la possibilità di insorgenza di ceppi batterici resistenti e rende, successivamente, più problematica la scelta del clinico sul farmaco da poter utilizzare, in carenza di nuovi prodotti provenienti dalla ricerca nel campo degli antibiotici.

L'antibiotico-resistenza è un fenomeno multi-settoriale che coinvolge la sanità pubblica umana, il settore alimentare e veterinario.

Pertanto, da quanto viene suggerito dalla Raccomandazione del Consiglio Europeo del 15 novembre 2001 sull'uso prudente dei farmaci antimicrobici in medicina umana, ove le scelte dei decisori politici lo consentano, è fondamentale creare un meccanismo inter-settoriale, come un gruppo di lavoro multi-disciplinare, che consenta di implementare i sistemi di sorveglianza

sull'emergenza del fenomeno dell'AMR, di promuovere principi e linee guida di buona pratica sul corretto percorso diagnostico clinico e di laboratorio per la diagnosi di infezioni batteriche, dare indicazioni sul corretto uso e il corretto dosaggio degli antibiotici per le infezioni batteriche, sui criteri di scelta del marketing aziendale per l'acquisto di antibiotici; istituire campagne di formazione del personale sanitario sull'AMR; incoraggiare il personale che lavora in strutture sanitarie ad adottare buone pratiche igieniche (es. il lavaggio delle mani), e fare campagne di informazione per il pubblico sull'uso prudente degli antibiotici, per motivare la *compliance* del paziente alle scelte del medico.

La tematica offre, pertanto, molti spunti di riflessione per una corretta valutazione delle azioni da intraprendere in futuro.

## Bibliografia consigliata

Alfonsi V, Monaco M, D'Ancona F, Ciofi degli Atti M, Pantosti A, Gruppo AR-ISS. *AR-ISS: Sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza basato sui laboratori sentinella (2003-2005)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007 (Rapporti ISTISAN 07/53).

Boccia D, D'Ancona F, Salmaso S, Monaco M, Del Grosso M, D'Ambrosio F, Giannitelli S, Lana S, Fokas S, Pantosti A, Gruppo AR-ISS. Antibiotic-resistance in Italy: activity of the first year of the surveillance project AR-ISS. *Ann Ig* 2005;17(2):95-110.

Commissione Europea (2002/77/EC). *Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine*. Disponibile all'indirizzo: [http://europa.eu/legislation\\_summaries/public\\_health/threats\\_to\\_health/c11569\\_en.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/public_health/threats_to_health/c11569_en.htm); ultima consultazione 19/10/2009.

European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *EARSS Annual Report 2006*. EARSS 2007. Disponibile all'indirizzo: [http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def\\_tcm61-44176.pdf](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf); ultima consultazione 19/10/2009.

Heymann DL. Resistance to anti-infective drugs and the threat to public health. *Cell* 2006;124(4):671-5.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007;35(10 Suppl 2):S165-93. Review.

## IL RUOLO DEI LABORATORI DI MICROBIOLOGIA NEL CONTROLLO DELL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Giuseppe Nicoletti (a), Daria Nicolosi (b)

(a) Dipartimento di Scienze microbiologiche e Scienze ginecologiche, Università di Catania, Catania e Società Italiana di Microbiologia (SIM)

(b) Dipartimento di Scienze microbiologiche e Scienze ginecologiche, Università di Catania, Catania

La diffusione della resistenza batterica, sia in ospedale che nel territorio, costituisce da alcuni anni motivo di serio allarme. Secondo dati recenti la maggior parte delle infezioni batteriche gravi in soggetti ospedalizzati sono sostenute da patogeni che tendono a diventare sempre più poliantibiotico-resistenti (MDR, *multidrug resistant*) agli antibiotici generalmente in uso.

L'antibiotico-resistenza nei ceppi batterici, oltre che per una naturale e intrinseca caratteristica, è dovuta ad un uso non corretto degli antibiotici per abuso di prescrizioni, uso improprio, dosi insufficienti, periodi troppo brevi o troppo lunghi di somministrazione.

A questi generici fattori se ne possono aggiungere altri, specifici per i pazienti ospedalizzati: quali prolungata ospedalizzazione, presenza di dispositivi invasivi per diagnosi e terapia (cateteri intravascolari e urinari, intubazione endotracheale ecc.) con formazione di *biofilm* batterici sulla loro superficie e inadeguata prevenzione delle infezioni ospedaliere.

Da un punto di vista della Sanità Pubblica questo fenomeno comporta costi e complicanze di portata globale. Per il paziente l'antibiotico-resistenza produce un aumento della morbilità e della mortalità oltre ad un rischio di fallimento della terapia, con conseguente prolungamento dell'ospedalizzazione, una maggiore assenza dal lavoro e una complessiva riduzione della qualità della vita. Per le strutture sanitarie, e quindi per la collettività, il fenomeno della resistenza agli antibiotici comporta l'aumento dei costi per il controllo delle infezioni, un maggiore utilizzo dei laboratori clinici e di altri servizi diagnostici, l'uso di terapie empiriche improprie e quindi ricoveri ospedalieri più lunghi.

Per instaurare un'appropriata antibioticoterapia empirica ragionata bisogna tener conto dei più probabili patogeni che causano specifiche infezioni, della distribuzione locale dei patogeni e della loro antibiotico-resistenza e degli specifici fattori di rischio dei pazienti.

Da quanto finora esposto risulta chiaro il ruolo fondamentale dei laboratori di Microbiologia clinica che servono per un efficace controllo delle malattie da infezione: i dati prodotti sono essenziali per le diagnosi accurate e per il trattamento delle malattie stesse. Inoltre questi laboratori costituiscono la base per il controllo delle infezioni ospedaliere (CIO) per dare indicazioni ospedale-specifiche e reparto-specifiche sulla prevalenza degli agenti infettivi e sulla loro suscettibilità alle sostanze antimicrobiche; sono la prima linea di difesa contro le minacce dei patogeni emergenti e della loro resistenza agli antimicrobici; rilevano le antibiotico-resistenze e ne studiano i meccanismi molecolari, cercando di prevedere la loro capacità di diffusione.

Recentemente (2003-2004), in Italia, il Ministero della Sanità si è fatto promotore di un "Progetto nazionale per la sorveglianza delle principali infezioni gravi" e il controllo dell'antibiotico resistenza dei vari patogeni ad esse correlate, arruolando 45 Ospedali distribuiti su tutto il territorio nazionale.

I risultati di questo monitoraggio (1) hanno consentito di valutare l'epidemiologia dei batteri isolati e delle resistenze sia regionali che nazionali, fornendo dati di grande interesse pratico, che vengono qui sintetizzati.

- *Pseudomonas aeruginosa*  
Viene calcolato che dal 20 al 30% di tutte le infezioni nosocomiali siano causate da questa specie batterica, che si colloca al primo posto in Terapia intensiva. Essa è intrinsecamente resistente a numerosi antimicrobici e ha sviluppato, con diversi meccanismi, una resistenza a più antibiotici contemporaneamente (MDR) (ceftazidima, ciprofloxacina, gentamicina, imipenem, piperacillina/tazobactam); questa resistenza tende ad aumentare nel tempo. Dai dati italiani del progetto “Infezioni gravi” risulta evidente l’incremento di resistenza in Terapia intensiva paragonata a quella degli altri reparti; merita attenzione l’elevata resistenza a carbapenemici (38%), ceftazidima (26%), ciprofloxacina (41%).
- *Staphylococcus aureus*  
Rappresenta il secondo patogeno nosocomiale, con una frequenza intorno al 20%. In Italia, nei reparti di Terapia intensiva, oltre il 64% dei ceppi isolati sono resistenti all’oxacillina. I ceppi oxacillina-resistenti, soprattutto quelli nosocomiali, sono spesso resistenti a numerosi altri gruppi di antibiotici (fluorchinoloni, aminoglicosidi, macrolidi, ecc.). Da oltre dieci anni sono apparsi in tutto il mondo ceppi con ridotta sensibilità ai glicopeptidi (VISA, vancomicina-intermedio *Staphylococcus aureus*), mentre il primo ceppo francamente resistente alla vancomicina (VRSA) è stato isolato nel 2002; attualmente, però, tali ceppi sono ancora molto rari.
- *Acinetobacter baumannii*  
Viene isolato poco frequentemente nei reparti ospedalieri (<2%), mentre viene considerato un classico patogeno nosocomiale in Terapia intensiva, posizionandosi al terzo posto dopo *P. aeruginosa* e *S. aureus*. La sua resistenza agli antibiotici è in costante aumento ed è spesso variabile da un Paese all’altro e anche da regione a regione nello stesso Paese, legata alla circolazione di cloni con specifiche caratteristiche di antibiotico-resistenza. I dati italiani del progetto “Infezioni gravi” evidenziano un incremento di resistenza ai carbapenemici (molte volte associata a piperacillina/tazobactam) e ai fluorchinoloni; tale resistenza è notevolmente superiore in Terapia intensiva rispetto ad altri reparti. La resistenza agli aminoglicosidi è variabile e non sempre correlata tra le diverse molecole e con altri antibiotici.
- Stafilococchi coagulasi-negativi ed enterococchi  
Vengono isolati circa con la stessa frequenza sia in Terapia intensiva che in altri reparti, collocandosi rispettivamente al quarto e quinto posto. Gli stafilococchi coagulasi-negativi, soprattutto *Staphylococcus haemolyticus* e *Staphylococcus epidermidis*, sono stati i primi microrganismi a mostrare resistenza verso l’oxacillina: attualmente più del 75% dei ceppi sono resistenti a questo antibiotico e sono anche multiresistenti.  
L’importanza degli enterococchi come patogeni nosocomiali è dovuta, in parte, alle caratteristiche intrinseche di resistenza (a cefalosporine, macrolidi, aminoglicosidi a basse concentrazioni) e, in parte, alla loro straordinaria capacità di acquisire resistenza alla maggior parte degli antibiotici (penicilline, rifampicina, fluorchinoloni, aminoglicosidi ad alte concentrazioni, vancomicina; per quest’ultimo antibiotico *Enterococcus faecium* presenta attualmente una resistenza del 30-40%).
- Enterobatteri (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.)  
Vengono isolati singolarmente con una frequenza media variabile dal 5 al 15% e sono sempre più resistenti a numerosi antibiotici per produzione di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e di carbapenemasi. Recentemente si sta osservando un notevole incremento di resistenza ai fluorchinoloni da parte di *E. coli*.

– *Stenotrophomonas maltophilia*

Il suo isolamento da campioni clinici, particolarmente nelle infezioni nosocomiali, è in costante aumento soprattutto nei reparti di Terapia intensiva. Il trattamento delle infezioni causate da *S. maltophilia* è controverso e difficile, a causa della variabilità fenotipica e genotipica di questa specie. I motivi di tale difficoltà includono: gli intrinseci meccanismi di resistenza a numerosi antibiotici, la capacità di questo microrganismo di sviluppare diversi meccanismi di resistenza, metodi di saggio e di interpretazione dei risultati poco standardizzati, la complessità nel trasferire alla pratica clinica i risultati *in vitro* per la mancanza di adeguati studi clinici che verifichino l'efficacia degli agenti antimicrobici.

In conclusione:

- le infezioni gravi e nosocomiali (polmoniti, polmoniti associate a ventilazione meccanica, setticemie, infezioni del catetere venoso centrale) si riscontrano in massima parte nei reparti di Terapia intensiva;
- *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *A. baumannii* si confermano i principali patogeni nelle infezioni gravi e nosocomiali;
- la maggior frequenza di antibiotico-resistenza si riscontra tra i batteri isolati in Terapia intensiva;
- gli aspetti epidemiologici sono importanti per instaurare inizialmente una corretta terapia ragionata, che poi dovrà diventare mirata.

Fondamentale, quindi, è il ruolo del laboratorio di microbiologia, purché il prelievo dei campioni sia effettuato correttamente.

## Bibliografia

1. Nicoletti G, Schito G, Fadda G, Boros S, Nicolosi D, Marchese A, Spanu T, Pantosti A, Monaco M, Rezza G, Cassone A, Garaci E. Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic susceptibility patterns in Italy: a nationwide study in the hospital setting. *J Chemother* 2006;18(6):589-602.

# RESISTENZE ANTIMICROBICHE

Giovanni Fadda

*Istituto di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma  
e Società Italiana di Microbiologia (SIM)*

## Introduzione

La resistenza antimicrobica non è un fenomeno nuovo, ma il numero dei microrganismi resistenti, la distribuzione geografica, e la complessità dei meccanismi di resistenza che possono essere espressi da un singolo microrganismo sono drammaticamente incrementati nell'ultimo decennio, sia in ambito ospedaliero che comunitario (1).

Sebbene differenti fattori contribuiscano alla diffusione delle resistenze antimicrobiche, l'incrementato uso di farmaci antimicrobici nel mondo ne costituisce la causa principale. I microrganismi possono acquisire resistenza a seguito di mutazioni geniche o per trasferimento orizzontale di geni tra microrganismi della stessa o di differenti specie. Sono note differenti modalità attraverso le quali gli antimicrobici contribuiscono alla comparsa e alla disseminazione delle resistenze. Durante la somministrazione di farmaci antimicrobici, i batteri sensibili al farmaco vengono eradicati, mentre i microrganismi resistenti persistono, traendone, pertanto, un vantaggio selettivo (effetto selettivo concomitante). Un'altra modalità è quella che si verifica dopo la somministrazione di una terapia antimicrobica (effetto competitivo successivo); in questo caso la terapia antimicrobica eradica i microrganismi commensali e i microrganismi patogeni, alterando, in tal modo, l'equilibrio dei normali ecosistemi e creando, pertanto, una situazione che predispone l'individuo alla colonizzazione con microrganismi meno innocui e più resistenti, particolarmente in ambienti quali ospedali, lungo degenze, nei quali questi sono più spesso presenti. Infine la presenza di determinanti di resistenza geneticamente legati e co-espressi nei microrganismi implica che l'uso di un antibiotico, che costituisce un substrato per un determinato meccanismo di resistenza, co-seleziona per resistenza ad altri farmaci e quindi mantiene l'intero set di geni.

## Fattori che contribuiscono alla diffusione delle resistenze in ospedale e in comunità

La disseminazione di microrganismi resistenti in ospedale e in comunità avviene per trasmissione di microrganismi resistenti tra individui (diffusione clonale) o per trasmissione orizzontale di geni di resistenza tra microrganismi.

L'incremento delle resistenze in ambito ospedaliero, che interessa particolarmente reparti quali le terapie intensive o altri reparti critici, è favorito oltre che dall'uso dei farmaci antimicrobici, da procedure chirurgiche e/o invasive, dalla presenza di pazienti compromessi e dalla presenza di germi resistenti. La comparsa e disseminazione di microrganismi resistenti in ospedale può avvenire anche quando un paziente colonizzato o infetto con microrganismi resistenti è trasferito da una struttura sanitaria ad un'altra per trasferimento orizzontale dei ceppi resistenti tra pazienti (meccanismo di disseminazione clonale), meccanismo favorito dalla pressione selettiva esercitata dai farmaci antimicrobici. Un chiaro esempio di questa possibilità

è illustrato dall'epidemia di *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemici che interessò alcuni anni fa 15 ospedali di New York. Alcuni batteri quali ad esempio *Clostridium difficile* possono formare spore che sono resistenti all'azione di molti biocidi e possono sopravvivere per lungo tempo nell'ambiente ospedaliero, fattore che contribuisce alla epidemie ospedaliere da *C. difficile*.

L'acquisizione di determinanti di resistenza, la pressione selettiva degli antibiotici e la disseminazione clonale di microrganismi resistenti sono i principali fattori responsabili della proliferazione e disseminazione delle resistenze antimicrobiche in comunità, sebbene ciascuno di essi eserciti un impatto differente in relazione alla specie microbica e all'area geografica. Usuali patogeni comunitari quali *Streptococcus pneumoniae* sono diventati progressivamente più resistenti ai tradizionali antibiotici. Ceppi di salmonelle resistenti ai fluorochinoloni vengono più frequentemente isolati anche in soggetti non precedentemente esposti a questa classe di antibiotici. Infezioni comunitarie da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA) sono associate con una elevata morbosità e mortalità anche in soggetti giovani o adulti non immunocompromessi. Infine la presenza di ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* XDR (*extensively drug resistant*), resistenti a isoniazide, rifampicina, fluorochinoloni, e almeno uno dei tre farmaci iniettabili di seconda linea (amikacina, capreomicina, o kanamicina), costituisce un allarmante problema di sanità pubblica.

I cosiddetti *social networks* di individui (case per anziani, scuole, asili, ospedali, lungodegenze, ecc.) sono cruciali per il successo ecologico dei microrganismi resistenti, in quanto costituiscono sia un serbatoio di batteri resistenti sia una modalità facilitata di disseminazione. L'uso degli antibiotici negli animali costituisce un'altra importante concausa dell'incremento delle resistenze.

## Conseguenze cliniche e sociali delle resistenze antimicrobiche

La resistenza antimicrobica limita le opzioni terapeutiche, incrementa il rischio di terapie empiriche inappropriate, e, conseguentemente, incrementa la morbosità, la mortalità e la spesa sanitaria (2). In uno studio condotto in collaborazione con l'Istituto di Clinica delle Malattie Infettive e la Facoltà di Economia Sanitaria del Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" abbiamo osservato che la spesa sanitaria per i pazienti con batteriemie nosocomiali causate da ceppi di *Escherichia coli* produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL), enzimi che conferiscono resistenza a penicilline, monobattamici e cefalosporine, è significativamente più elevata rispetto a quella dei pazienti del gruppo di controllo (pazienti senza infezioni), e anche a quella dei pazienti con batteriemie nosocomiali causate da ceppi di *E. coli* sensibili (3).

## Sorveglianza delle resistenze

Una conoscenza dettagliata dell'entità del fenomeno e dei modi attraverso i quali i microrganismi antibiotico-resistenti proliferano e si disseminano in ambito nosocomiale e comunitario è essenziale per lo sviluppo di strategie volte a prevenire tale fenomeno. In questo contesto la sorveglianza delle resistenze antimicrobiche è ritenuta un elemento cruciale per la prevenzione e il controllo della loro diffusione e delle conseguenze cliniche e sociali.



Presso il Laboratorio di Microbiologia del Policlinico Universitario “A. Gemelli” da alcuni anni opera una sorveglianza computerizzata dei batteri sentinella (MRSA, enterococchi vancomicino-resistenti, *Enterobacteriaceae* resistenti alle oximinocefalosporine o ai carbapenemici, *E. coli* resistente ai fluorochinolonici, *Pseudomonas* e *Acinetobacter* resistenti ai carbapenemici, ecc.). Tali dati vengono comunicati quotidianamente alla Direzione Sanitaria che li trasmette ai medici e al Comitato per la lotta alle infezioni ospedaliere che valuta le misure volte al contenimento della diffusione delle resistenze. Accanto alla sorveglianza delle resistenze, vengono utilizzate metodiche molecolari per la genotipizzazione dei ceppi microbici al fine di definire le sorgenti, i veicoli, e i modi di trasmissione dei microrganismi.

Parallelamente abbiamo condiviso con l’Istituto Superiore di Sanità due studi multicentrici, dei quali uno in atto, per la sorveglianza delle infezioni invasive e delle resistenze antimicrobiche.

Una conoscenza più dettagliata della realtà italiana sottolinea la necessità di programmare una sorveglianza sistematica delle resistenze antimicrobiche a livello nazionale (4). Tale approccio dovrebbe avvalersi di protocolli accurati e metodologie standardizzate per la raccolta e l’analisi dei dati. La sostenibilità di tale programma ovviamente dipende da un continuo apporto finanziario che supporta chi raccoglie i dati e chi li valuta.

In conclusione, la resistenza antimicrobica è un problema multifattoriale che è progressivamente in aumento. Per controllare questo fenomeno, è necessario avvalersi di un approccio multidisciplinare, che focalizzi su, ma non si limiti a, ridurre l’uso dei farmaci antimicrobici nell’uomo e negli animali, dove e quando possibile, e che includa innovativi approcci nella politica sociale ed economica e nella ricerca scientifica.

## Bibliografia

1. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 2005;36:697-705.
2. Macgowan AP; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:ii105-14.
3. Marchetti M, Tumbarello M, Dibidino R, Ruggeri M, Treccarichi EM, De Pascale G, Spanu T, Porta R, Proli E, Cicchetti A, Cauda R, Fadda G. Impatto economico delle sepsi causate da *Escherichia coli* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso. 36° Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia, Roma, 12-15 ottobre 2008.
4. Masterton R. The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clin Infect Dis* 2008;47 S21-31.

## VALUTAZIONE DI LABORATORIO DELLA SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI: IL RUOLO DELL'EUCAST

Pietro Emanuele Varaldo  
*Università Politecnica delle Marche, Ancona*  
*e Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)*

Mi sembra una novità straordinaria, fino a poco tempo fa certamente inattesa, che sia stata indetta a livello europeo una Giornata degli Antibiotici, destinata a ripetersi ogni anno in tutti i Paesi d'Europa. E mi sembra significativo che questa giornata sia stata istituita (in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità e altre organizzazioni) dall'ECDC, il relativamente recente ma attivissimo e già benemerito Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie.

In occasione della celebrazione della prima Giornata Europea degli Antibiotici che si è tenuta all'Istituto Superiore di Sanità, e in particolare della Tavola rotonda sulla politica per un uso responsabile degli antibiotici, ho portato il saluto dell'Associazione dei Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) che rappresento: il saluto del Presidente dell'AMCLI Dott. Fortina, il saluto del Direttivo e idealmente il saluto di tutti i soci AMCLI, che sono tantissimi, ed essendo quotidianamente coinvolti sul campo sono particolarmente sensibili ai problemi sempre più pressanti legati agli antibiotici, alle antibiotico-resistenze, ai relativi test di laboratorio, e dunque ad un uso appropriato, prudente, responsabile di questi preziosi farmaci. La Giornata degli Antibiotici, e soprattutto il respiro europeo che l'ha generata e la caratterizza, mi offrono lo spunto per alcune riflessioni, in tema di antibiotici e relativi aspetti di laboratorio, sull'Italia e l'Europa, e sullo sforzo che sarà necessario al nostro Paese, anche in questo campo, per stare in Europa in modo conveniente e produttivo.

Ormai, tutto ciò che riguarda la valutazione di laboratorio della sensibilità agli antibiotici (procedure, *breakpoint*, regole esperte) fa capo, in Europa, all'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*). Diversi laboratori, anche in Italia, sono ancora legati all'americano CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), versione recente del più tradizionale NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*), in cui si è voluto far sparire quella N (*National*) che disturbava ai fini della sempre più serrata concorrenza sovranazionale con l'EUCAST. Ma è scontato che, in Europa, il futuro (già il futuro prossimo, non solo quello più lontano) non sarà più del CLSI (nonostante la rimozione della N), bensì dell'EUCAST: già le aziende produttrici dei principali sistemi automatizzati per la determinazione della sensibilità agli antibiotici si stanno muovendo in questa direzione. È tuttavia auspicabile (e anche probabile, in ragione di un comune interesse) che si vada anche verso una sempre maggiore armonizzazione fra le scelte delle due organizzazioni.

L'EUCAST interagisce strettamente con altre organizzazioni europee: anzitutto con l'ESCMID (*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), da cui è stato costituito una dozzina d'anni fa (prima dell'attuale ristrutturazione operata nel 2002) e da cui è tuttora finanziato; poi con l'Unione Europea e col già citato ECDC, da cui riceve altri finanziamenti, e con l'EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*). Ma soprattutto importanti sono le interazioni dell'EUCAST con l'Agenzia Europea dei Farmaci, l'EMA (*European Medicines Agency*). È stata sviluppata una procedura operativa standard in cui è formalmente previsto che l'EUCAST funzioni come comitato per i *breakpoint* dell'EMA, configurando così un rapporto politico (in cui è in gioco l'"autorità", anche nei

confronti delle aziende produttrici di antibiotici e di sistemi diagnostici) che è totalmente diverso, ed evidentemente ben più solido e proficuo, di quanto avvenga in America tra CLSI e FDA (*Food and Drug Administration*), fra cui non esiste alcun accordo, e i cui rapporti sono spesso assai difficili o addirittura conflittuali (si veda per esempio il recente braccio di ferro sui *breakpoint* della vancomicina per *Staphylococcus aureus*).

Ma anche da un punto di vista tecnico-scientifico, l'EUCAST si è andato caratterizzando per diversi elementi decisamente innovativi rispetto al CLSI. Fra questi, va soprattutto sottolineata l'introduzione attiva, accanto al parametro basilare dei "*breakpoint* clinici", di un secondo tipo di valori-soglia: i cosiddetti "*cut-off* epidemiologici". I *breakpoint* clinici servono nell'attività quotidiana del laboratorio di microbiologia clinica per fornire informazioni utili ai fini della terapia, prevedendone un esito favorevole (sensibilità) o sfavorevole (resistenza). I *cut-off* epidemiologici, invece, costituiscono la misura più sensibile per riconoscere precocemente lo sviluppo di una resistenza. Mentre i *breakpoint* clinici di un determinato antibiotico nei confronti di un determinato patogeno comprendono di regola due valori-soglia (il *breakpoint* della sensibilità e quello della resistenza) che separano le tre convenzionali categorie "sensibile" (S), "intermedio" (I) e "resistente" (R), i *cut-off* epidemiologici prevedono un unico valore-soglia che separa i ceppi *wild-type* (WT), che non hanno mai acquisito meccanismi di resistenza all'antibiotico in questione, dai ceppi non *wild-type* (NWT), che hanno invece acquisito meccanismi di resistenza (a prescindere dal fatto che siano più o meno clinicamente significativi) all'antibiotico in questione. Mentre in particolari circostanze i *breakpoint* clinici potranno subire delle modificazioni, in nessuna circostanza ciò potrà avvenire per i *cut-off* epidemiologici.

Finora la scelta dell'EUCAST è stata quella di dare priorità ai *breakpoint* clinici e alle relative MIC, lasciando per una fase successiva il problema dei test coi dischetti e dei relativi *breakpoint* per gli aloni di inibizione. Ma il momento ora è arrivato: il cosiddetto *European Disk Test*, che ha cominciato ad essere affrontato nel corso del 2008, si prevede che sia portato a termine entro la prima metà del 2010.

Un'altra (tutt'altro che secondaria) caratteristica che differenzia l'EUCAST dal CLSI è l'accessibilità dei dati. Mentre tutti i documenti CLSI sono disponibili solo previo acquisto (a caro prezzo) delle diverse monografie e dei diversi aggiornamenti, tutto ciò che è prodotto dall'EUCAST, una volta approvato, è liberamente accessibile via internet ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)). I siti internet dell'EUCAST formano una sezione dei siti ufficiali dell'ESCMID, dove sono forniti dettagli sull'EUCAST, la sua organizzazione, le sue attività, i suoi documenti, ecc.

Mi sembra quindi che la celebrazione, in Italia, della prima Giornata Europea degli Antibiotici sia un'occasione ideale per rimarcare l'importanza fondamentale, per il nostro Paese, di avvicinarsi all'EUCAST, di acquisire familiarità con tutte le attività dell'EUCAST, di parteciparvi il più possibile direttamente (ossia attraverso propri rappresentanti), di contare nelle scelte che vi verranno prese. Chi scrive è, dalla fondazione, il rappresentante italiano nel Comitato Generale (*General Committee*) dell'EUCAST, dove sono attualmente rappresentati 32 Paesi Europei. Ma il Comitato Generale è un organo più che altro di rappresentanza: il vero organo operativo, il centro decisionale dell'EUCAST, è il Comitato Direttivo (*Steering Committee*). È questo un comitato ristretto di cui fanno parte 11 persone: il *Chairman*; il Segretario Scientifico; il Coordinatore dei Dati Clinici; i rappresentanti dei 6 Paesi che già prima della nascita dell'EUCAST possedevano un Comitato Nazionale per i *breakpoint* (Francia, Germania, Gran Bretagna, Olanda, Norvegia e Svezia); e infine 2 rappresentanti, a rotazione biennale, degli altri Paesi del Comitato Generale. Ultimamente, nel biennio 2006-2008, chi scrive ha avuto il privilegio di essere uno di questi 2 rappresentanti a rotazione nel Comitato Direttivo. È stata un'esperienza entusiasmante sul piano personale, ma anche

estremamente istruttiva sul piano professionale e istituzionale. È lì, nel Comitato Direttivo, che vengono prese le decisioni che contano. È lì che bisogna cercare di essere presenti.

L'Italia, non avendo finora mai avuto un Comitato Nazionale per i *breakpoint*, non ha diritto a un posto permanente nel Comitato Direttivo in base al vigente regolamento dell'EUCAST. Ma non è una situazione acquisita per sempre: si tratta invece di una lacuna che può essere colmata, e anche in tempi non necessariamente lunghi. Un comitato per gli antibiotici già esiste in Italia nell'ambito dell'AMCLI che rappresenta: il CoSA (Comitato per lo Studio degli Antimicrobici). Stretti legami esistono con analoghi gruppi nell'ambito della SIM (Società Italiana di Microbiologia); in più, alcuni componenti del CoSA (fra i quali chi scrive) sono membri del Direttivo di ambedue le Società (AMCLI e SIM). Il CoSA non si è finora cimentato nella determinazione di *breakpoint*, ma proprio recentemente, d'intesa con le associazioni degli infettivologi e dei farmacologi, ha iniziato ad occuparsi di pannelli omogenei di antibiotici e di regole esperte condivise: una tavola rotonda su queste tematiche avrà luogo nell'ambito del Congresso Nazionale AMCLI che si terrà nell'autunno 2009 a Rimini. Insomma, ci sono tutte le premesse e tutte le carte in regola perché un Comitato Italiano per gli Antibiotici, con competenza anche sui *breakpoint*, possa essere lanciato in tempi brevi, se c'è la buona volontà di tutte le parti. Le quali parti sono anzitutto le competenti società scientifiche, ma non solo: fondamentale sarà, a mio avviso, un ruolo "istituzionale" svolto dall'Istituto Superiore di Sanità. Su queste premesse, l'Italia potrebbe disporre in tempi relativamente brevi di un comitato nazionale per gli antibiotici con competenze anche sui *breakpoint*, da cui potrebbe derivare una posizione permanente nel Comitato Direttivo dell'EUCAST: un ruolo che il nostro Paese sicuramente merita e di cui sicuramente saprebbe essere all'altezza.

## ANTIBIOTICOTERAPIA IN ETÀ PEDIATRICA

Ignazio Barberi (a), Vincenzo Salvo (b)

(a) AOU Policlinico Universitario di Messina, Messina e Società Italiana di Pediatria (SIP)

(b) AOU Policlinico Universitario di Messina, Messina

Gli antibiotici hanno contribuito e tuttora contribuiscono in modo sostanziale al controllo delle malattie infettive e al progresso della medicina in generale. Negli ultimi anni il fenomeno dell'antibiotico-resistenza si è diffuso drammaticamente, suscitando preoccupazione in campo medico-scientifico: la causa principale dell'aumento di antibiotico-resistenza risiede proprio nell'aumentato consumo di antibiotici e spesso nell'abuso, non solo in ambito ospedaliero, ma soprattutto in comunità e in particolar modo nella popolazione pediatrica (1).

Infatti è stato rilevato che in 7 casi su 10, soprattutto quando si tratta di piccoli sotto i 3 anni di età, molti antibiotici sono utilizzati male e senza indicazione elettiva: spessissimo in casi di malattie virali. Si tratta di dati incompleti e non omogenei sul territorio nazionale, tuttavia possiamo stimare un abuso significativo di antibiotici, fino al 70%, in particolare per i bimbi molto piccoli con infezioni da virus respiratorio sinciziale, adenovirus o virus influenzale. In questi casi, infatti, quando la febbre si protrae oltre due-tre giorni, si ricorre troppo spesso all'antibiotico, per poi interrompere la terapia quando la febbre scompare, comportamento che contribuisce all'insorgere delle resistenze al farmaco. È stato ampiamente dimostrato anche da studi recenti come una limitazione dell'uso di antibiotici solo ai casi realmente necessari corrisponde anche ad un tasso minore di antibiotico resistenza (2).

La terapia antibiotica dovrebbe essere prescritta solo in presenza di evidenza di infezione batterica, avvalorata sia dalla clinica sia da indagini di laboratorio (conta dei globuli bianchi e formula, esami colturali). Tuttavia la necessità di iniziare subito una terapia, la difficoltà nell'esecuzione di prove batteriologiche, i lunghi tempi di attesa e l'invasività degli esami ha portato spesso alla prescrizione empirica dell'antibioticoterapia.

Inoltre i pediatri e i medici di famiglia tendono a usare sempre i farmaci più nuovi trascurando le vecchie molecole ancora efficaci. Tale comportamento è comunque sconsigliato in quanto si aumenta il rischio di farmaco-resistenza precoce e quindi di inefficacia dei nuovi farmaci il cui utilizzo dovrebbe essere riservato solo ai casi di non risposta al trattamento con antibiotici tradizionali e dopo aver testato l'efficacia con l'antibiogramma.

La resistenza agli antibiotici può essere naturale o acquisita. Le farmaco-resistenze che si instaurano in seguito a modificazioni genetiche possono essere distinte in cromosomiche dette anche endogene (dovute a mutazioni spontanee, provocate da meccanismi biochimici che operano normalmente nella cellula e che hanno un'intrinseca capacità di errore, per il locus cromosomico che controlla la sensibilità al farmaco) caratterizzate da una frequenza estremamente bassa, ed extracromosomiche, definite anche esogene (controllate da plasmidi e che "saltano" da un cromosoma ad un altro cromosoma o plasmide) trasmissibili da un microrganismo ad un altro e caratterizzate da una frequenza più elevata. I meccanismi con cui si può instaurare l'antibiotico resistenza possono essere diversi tra cui:

- Ridotta affinità per il bersaglio (il gene che produce il bersaglio dell'antibiotico subisce una mutazione, tale per cui il bersaglio continua a funzionare, ma non interagisce più con l'antibiotico).
- Iperproduzione del bersaglio (il gene che produce il bersaglio dell'antibiotico subisce una mutazione tale per cui viene sovraespresso).
- Inattivazione intracellulare dell'antibiotico (provocata dalla produzione di enzimi che inattivano l'antibiotico, es. beta-lattamasi, cloramfenicolo acetil-transferasi).

- Diminuita penetrazione dell'antibiotico nella cellula batterica (dovuta alla produzione di trasportatori di membrana che riconoscono ed estrudono l'antibiotico dalla cellula).
- Sostituzione del bersaglio (il bersaglio di un antibiotico viene sostituito da un'altra molecola che svolge le medesime funzioni ma con cui l'antibiotico non interagisce).

Un esempio importante e attuale di antibiotico-resistenza è la meticillino-resistenza relativa agli stafilococchi e, in particolare, allo *Staphylococcus aureus*. Gli stafilococchi meticillino-resistenti rappresentano una delle principali cause di infezioni nosocomiali. Tali batteri presentano una proteina, definita PBP-2a, che presenta scarsa affinità a tutti gli antibiotici  $\beta$ -lattamici, cioè le penicilline e le cefalosporine, rispetto alla normale forma della proteina PBP-2. Un altro importante esempio di antibiotico-resistenza è la vancomicina-resistenza degli enterococchi. La vancomicina è una molecola ad alto peso molecolare che impedisce la produzione del peptidoglicano, la principale componente della parete cellulare batterica.

Altro problema critico è la resistenza dei batteri agli antibiotici più comunemente utilizzati nei bambini, visto che in questi pazienti non si possono usare gli antibiotici di solito impiegati negli adulti. Esiste il rischio di diffusione di ceppi ipervirulenti e iper-resistenti di pneumococco (il batterio più frequentemente responsabile delle otiti nei bambini), per il quale si sta osservando una rapida variazione dell'epidemiologia e delle modalità d'interazione con l'ospite. Il costante aumento di ceppi batterici resistenti resterà una criticità per molti anni, dal momento che non si prevede né la produzione, né la commercializzazione di nuovi antibiotici e l'interesse per la ricerca industriale sui farmaci antimicrobici si sta progressivamente spegnendo. Pertanto è importante cambiare le nostre attitudini nei confronti dell'impiego clinico degli antibiotici, dal momento che proprio il nostro modo di utilizzarli è il principale fattore responsabile della selezione di microrganismi resistenti. Un recente studio di Marra *et al.*, che analizzava tutte le prescrizioni di antibiotici fatte in Canada a pazienti ambulatoriali, sembra evidenziare una correlazione tra utilizzo degli antibiotici e variabili socio-economiche: questa è la prova che, attualmente, fattori diversi dall'appropriatezza clinica entrano inaccettabilmente in gioco nella prescrizione degli antibiotici (3).

Purtroppo gli antibiotici sono una risorsa poco rinnovabile e non vi sono antibiotici innovativi in vista; pertanto l'efficacia degli antibiotici disponibili deve essere preservata il più a lungo possibile. È pertanto necessario limitare l'uso improprio o inutile di antibiotici (es. nelle comuni infezioni virali), e riservarli alle situazioni in cui siano veramente necessari. Sulla possibilità di ridurre il fenomeno della resistenza ai farmaci antibatterici, diminuendo l'uso degli antibiotici, è stato pubblicato di recente un articolo da Dagan *et al.* che chiarisce sufficientemente il problema (4). Inoltre è necessario migliorare la formazione del personale sanitario e avviare una intensa campagna di istruzione rivolta alle famiglie per cercare di ridurre la pressione psicologica dei genitori, il timore delle infezioni batteriche e il timore della presenza di patogeni "pericolosi", al fine di diminuire il numero di patogeni resistenti, il rischio di effetti indesiderati e ridurre i costi assistenziali. Un comportamento consapevole nell'uso dei farmaci antibiotici ha uno straordinario valore individuale e sociale. Assumere in modo errato un antibiotico non è come assumere in modo errato un farmaco antinfiammatorio poiché le conseguenze cadono sull'intera collettività. Se questi comportamenti continuano, in un futuro non troppo lontano potremmo non essere più in grado di guarire molte infezioni batteriche.

Dal 1998 ad oggi la Commissione Europea ha emanato diverse raccomandazioni riguardanti il problema dell'antibiotico-resistenza ormai considerato prioritario in sanità pubblica, pertanto è importante sensibilizzare tutti i pediatri e le famiglie sul corretto uso degli antibiotici seguendo delle precise indicazioni in modo da evitarne ogni utilizzo superfluo.

## Bibliografia

1. Elliott SP. Antimicrobial-resistant pathogens: an emerging pediatric threat. *Adv Pediatr* 2008;55:329-48.
2. Mölstad S, Erntell M, Hanberger H, Melander E, Norman C, Skoog G, Lundborg CS, Söderström A, Torell E, Cars O Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis* 2008;8(2):125-32.
3. Marra F, Monnet DL, Patrick DM, Chong M, Brandt CT, Winters M, Kaltoft MS, Tyrrell GJ, Lovgren M, Bowie WR. A comparison of antibiotic use in children between Canada and Denmark. *Ann Pharmacother* 2007;41(4):659-66.
4. Dagan R, Barkai G, Leinovitz E, *et al.* Will reduction of antibiotic use reduce antibiotic resistance? *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:981-6.

## IL PUNTO DI VISTA DEL MOVIMENTO CONSUMATORI: INSIEME PER UNA SOCIETÀ RESPONSABILE

Rossella Miracapillo

*Osservatorio Farmaci e Salute del Movimento Consumatori*

### Introduzione

Perché è importante parlare di farmaci, di antibiotici ai cittadini?

Perché da alcuni anni è cambiato l'atteggiamento degli stessi nei confronti del farmaco e della prescrizione. In un passato non molto lontano, il medico era visto come unico depositario delle notizie sulla salute. Lui il depositario del sapere, a lui era riconosciuta l'autorevolezza della conoscenza della malattia e della prescrizione. Questo portava a una condizione di totale soggezione rispetto al medico e alla sua prescrizione. Da un po' di anni a questa parte, il cittadino ha scoperto la possibilità di informarsi e con questo ha modificato il suo atteggiamento psicologico rispetto al medico, rivendicando un ruolo di maggiore autonomia.

Indipendentemente dal livello di istruzione, diverse ricerche hanno dimostrato che il cittadino tende ad appropriarsi del maggior numero di informazioni possibili sulla salute e sui farmaci. Mentre l'informazione al medico è una informazione diretta (Industria, e Ministero/AIFA), quella che arriva al cittadino è sempre mediata.

### Quale informazione per il cittadino?

Sona state rivolte domande a un campione significativo di cittadini.

Alla domanda: "Dove cerca le informazioni sui farmaci?" il 60% degli intervistati dichiara di chiederle al medico; del restante 40%, il 35% dichiara di apprenderle da trasmissioni televisive, il 13% da giornali e riviste, il 18% da Internet, il 10% da amici e parenti e il 24% dal farmacista (*Fonte: Censis*). Per quanto riguarda l'informazione televisiva, le informazioni sono veicolate da: trasmissioni specialistiche, spazi televisivi in trasmissioni popolari non sempre gestiti da specialisti e spot pubblicitari di farmaci di automedicazione.

Alla domanda: "Lei si attiene scrupolosamente a quanto prescritto dal medico?", l'80% degli intervistati risponde positivamente; nel restante 20% dei casi, alcuni modificavano la durata del trattamento o la posologia della somministrazione (*Fonte: Movimento Consumatori/Ipsos*).

Rispetto alla domanda: "Come si può ottenere un antibiotico?", il 64% dei cittadini ritiene che l'antibiotico debba essere prescritto dal medico, mentre il 34% afferma di poterlo ottenere senza ricetta (*Fonte: Istituto Superiore di Sanità*).

Alla domanda: "Che farmaci sono presenti nel suo armadietto di casa?", la maggior parte degli intervistati risponde che sono presenti farmaci per le terapie croniche, antinfiammatori e antibiotici (*Fonte: Movimento Consumatori*).

Da tutte queste affermazioni dei cittadini si può evidenziare che:

- il rapporto dell'italiano con il farmaco è davvero molto disinvolto perché ritiene di saperne abbastanza;
- non conosce in realtà la differenza tra farmaci con obbligo di ricetta medica e quelli di automedicazione (che si possono ottenere senza ricetta);



- accede con una certa disinvoltura a farmaci che richiederebbero la ricetta medica, anche senza ricetta;
- non conosce la necessità della adesione alla posologia e alla durata della terapia (è superficialità o il medico non spende troppe parole su questo?) pertanto dopo le prescrizioni avanzano troppi farmaci negli armadietti.

A tal proposito spessissimo si pensa che l'eccedenza dei farmaci dipenda dal sovradimensionamento delle confezioni rispetto alle terapie. Questo può essere vero in molti casi di antinfiammatori, non è certamente vero, invece, nelle confezioni di antibiotici: nel caso di terapie orali il numero di compresse è sempre adeguato alla durata in termini di giorni della terapia. Mentre nella terapia iniettabile, il medico prescrive un numero di fiale singole, adattando il numero di farmaci prescritti monodose alla durata in termini di giorni della terapia. L'avanzare di compresse o fiale, dipende evidentemente da una sospensione della terapia al primo segno di miglioramento, per l'errata convinzione che meno farmaci si assumono, meglio è. Ciò nel caso degli antibiotici, come sappiamo, è estremamente pericoloso.

A proposito di antibiotici, il consumo più elevato registrato in Italia dipende dunque da diversi fattori che vanno tutti analizzati. I dati presentati circa il consumo degli antibiotici evidenziano un consumo maggiore in diverse regioni del sud, rispetto a quelle del nord, e un consumo maggiormente concentrato nei primi anni di vita e nelle persone con età maggiore di 65 anni.

I farmaci antibiotici richiedono tutti ricetta medica, dunque chi li prescrive è il medico. I pediatri, insieme ai medici di famiglia sono chiamati in causa in prima persona. Si deve evincere che spesso la prescrizione è anche dipendente da un atteggiamento di medicina difensiva, ma anche da un condizionamento psicologico sul medico da parte dei genitori/pazienti.

Il consumo di antibiotici è elevato però anche nelle fasce di età intermedie a quelle citate. Tutto ciò evidenzia che gli stili di vita che caratterizzano il nostro tempo, ovvero stress e vita sedentaria, e la necessità di efficienza a tutti i costi fanno sì che ci si affidi a un farmaco, rimedio sintetico contro i cedimenti del nostro organismo.

Da un lato la presunzione da parte del cittadino di possedere conoscenze sufficienti per l'utilizzo disinvoltato di una serie di farmaci (quali che siano le fonti di informazioni); dall'altro la facilità di reperimento del farmaco stesso (prescrizione facile del medico, acquisto senza ricetta medica, in alcuni casi con la complicità dei farmacisti, utilizzo di farmaci avanzati nell'armadietto) hanno modificato profondamente le abitudini degli italiani, del singolo cittadino, che pertanto non può sottrarsi alla responsabilità che gli compete per un utilizzo improprio di farmaci.

Nel caso specifico, ciò provoca dei danni incalcolabili per l'intera collettività provocando l'antibiotico-resistenza.

Da quanto detto, si evince la necessità di responsabilizzare sempre più medici e farmacisti, ma anche di strutturare una comunicazione più costante e diretta ai cittadini circa il corretto utilizzo dei farmaci, fornendo loro tutte le informazioni basilari necessarie a correggere le distorsioni appena evidenziate comunicando:

- Concetto di automedicazione responsabile.
- Necessità di una corretta *compliance*.
- Rischi di uso non opportuno di alcuni farmaci tra cui gli antibiotici.
- Adozione di stili di vita finalizzati alla prevenzione della malattia, ma anche all'assecondamento della malattia come evento talvolta inevitabile della vita.

È necessario modificare culturalmente ogni singolo cittadino. Questo sarebbe certamente utile per la collettività sia in termini di guadagno di salute, sia in termini di razionalizzazione della spesa sanitaria. Per fare ciò è necessario dare continuità a questi eventi. Ben vengano pertanto le campagne come quella dello scorso anno dell'AIFA e di quella realizzata per la

Giornata Europea degli Antibiotici dall'AIFA, dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali e dall'Istituto Superiore di Sanità che prevedono una comunicazione diretta ai cittadini, con un linguaggio semplice e con concetti semplici, facilmente comprensibili. L'invito rivolto alle istituzioni, però, è che le campagne siano programmate con continuità e non restino degli spot saltuari.

# ANTIBIOTICI SÌ MA CON CAUTELA: UNA CAMPAGNA DI COMUNICAZIONE CONTRO L'ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Arianna Gasparini (a), Paola De Castro (b), Gerolama Maria Ciancio (c), Franca Romani (c), Mirella Taranto (c)

(a) *Ufficio Stampa, Agenzia Italiana del Farmaco, Roma*

(b) *Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Ufficio Stampa, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## Il contesto

La Campagna di comunicazione sull'uso appropriato degli antibiotici realizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, nasce da un invito dell'*European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) a sviluppare strategie di comunicazione per contrastare lo sviluppo dell'antibiotico-resistenza in tutti i Paesi europei.

Un fenomeno, questo, legato all'incremento e all'uso inappropriato degli antibiotici che rappresenta un problema di particolare rilievo per la tutela della salute dei cittadini tale da spingere l'OMS a lanciare l'allarme sulla possibile inefficacia degli antibiotici in un futuro che potrebbe essere abbastanza prossimo. I dati che arrivano oggi dalle reti di sorveglianza europee sull'antibiotico-resistenza ci dicono, infatti, che per alcuni germi patogeni importanti si sono sviluppati livelli di antibiotico-resistenza che arrivano al 90% e alcuni ceppi (tra cui il micobatterio della tubercolosi), sono divenuti resistenti a tutti i 100 antibiotici disponibili. Il rischio di non avere più, in un futuro abbastanza prossimo, armi efficaci per contrastare le malattie infettive di origine batterica è diventato un'ipotesi talmente realistica da preoccupare tutta la comunità scientifica che, proprio sulle pagine della rivista *Lancet*, ha recentemente denunciato questo rischio per cui a fronte di un'antibiotico-resistenza in crescita non ci sono in sviluppo altrettante nuove molecole per contrastare questo fenomeno.

All'invito europeo dunque a diffondere una maggiore e più corretta informazione sull'uso appropriato di questi farmaci l'Italia ha risposto con uno sforzo congiunto tra il Ministero della Salute, l'ISS e l'AIFA, lanciando proprio nella Giornata Europea degli Antibiotici, promossa dall'ECDC, una campagna dal titolo "Antibiotici sì, ma con cautela" che aveva come destinatario principale la popolazione generale.

Un'azione giustificata anche dai risultati di un sondaggio elaborato dall'ISS sulla consapevolezza che gli italiani hanno sui farmaci antibiotici che ha mostrato la necessità di chiarire a tutta la collettività alcuni concetti fondamentali riguardo l'uso di questa classe di farmaci. Tra i dati più significativi emersi dal sondaggio è risultato che meno della metà degli italiani è consapevole del fatto che questi farmaci non curano ogni genere d'infezione, mentre il 47% ritiene che agiscano indiscriminatamente su qualsiasi infezione compresa l'influenza, la tosse e il raffreddore o che le prevengano e ben l'8% non sa assolutamente a cosa servano.

Il fenomeno della resistenza agli antibiotici, in particolare, è sconosciuto al 43% del campione.

I dati sul consumo forniti dall'AIFA, inoltre, completano questo quadro sull'uso degli antibiotici e sull'importanza di diffondere informazioni corrette sul loro impiego poiché l'incremento dei consumi che raccontano questi dati rappresenta un fattore determinante dello sviluppo dell'antibiotico-resistenza. Si stima, infatti, che in sette anni l'incremento medio dei consumi di antibiotici è stato del 18% senza differenze tra Nord e Sud e si stima che ogni giorno un milione e mezzo di persone assuma un antibiotico al di fuori dell'ospedale. Numeri giustificati dai dati elaborati dal rapporto OsMed (AIFA/ISS), che ci spiegano che gli antibiotici sono al terzo posto come spesa farmaceutica dei farmaci rimborsabili e al quinto, invece, se si considerano gli acquisti fatti dai cittadini.

## Obiettivi e messaggi

L'obiettivo principale della campagna, oltre che quello più generale di ridurre il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, è stato quello di promuovere una maggior cultura e informazione presso la popolazione generale sull'importanza di un uso appropriato di questi farmaci non solo per l'individuo singolo ma anche per la tutela della salute di tutti. I messaggi che sono stati selezionati per costruire la campagna sono pochi ma essenziali e riguardano:

- L'uso appropriato rispetto alla patologia, spiegando che l'antibiotico funziona contro i batteri e non contro i virus influenzali;
- La necessità della prescrizione medica rispetto al loro uso;
- L'importanza del completamento della terapia qualora venga iniziata;
- Il cattivo uso degli antibiotici aumenta la resistenza dei batteri e rende meno efficaci le armi a disposizione per contrastare le malattie infettive;
- L'uso responsabile dei farmaci antibiotici tutela la salute di tutti, non solo la propria.

## Strumenti

Per realizzare la campagna, che ha tradotto i messaggi in cinque regole sul corretto uso degli antibiotici (Figura 1), una serie di "comandamenti" da osservare per tutelare la propria e l'altrui salute sono stati utilizzati diversi strumenti tra cui anche l'impiego della pubblicità dinamica sugli autobus e gli *spot* cinematografici nelle sale per raggiungere in maniera ancora più capillare la popolazione generale interessata totalmente al fenomeno su cui la campagna aveva l'obiettivo di modificare i comportamenti.

È stato quindi previsto l'uso di diversi strumenti di comunicazione tra cui spazi sulla stampa quotidiana nazionale e locale, su periodici, femminili e testate *web*. Inoltre i messaggi sono stati diffusi anche attraverso *spot* radiofonici e cinematografici e infine attraverso il sito *web* dedicato ([www.antibioticoresponsabile.it](http://www.antibioticoresponsabile.it)). I cittadini inoltre hanno potuto disporre del servizio farmaci online dell'AIFA, un numero verde al quale si sono potuti rivolgere per avere risposte a quesiti sull'impiego corretto degli antibiotici.

Il lancio della campagna è stato fatto con una conferenza stampa congiunta (AIFA/ISS/Ministero della Salute) nella sede istituzionale del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali in cui sono stati forniti ai media i dati dell'AIFA sui consumi di antibiotici in Italia e sul modo in cui vengono utilizzati anche in un confronto europeo, oltre che un'analisi sulle maggiori cause prescrittive, i risultati del sondaggio realizzato dall'ISS su "italiani e farmaci", e i dati sul fenomeno dell'antibiotico-resistenza.



Figura 1. Poster della campagna della Giornata Europea degli Antibiotici con le cinque regole sul corretto uso degli antibiotici

La scelta della destinazione della pubblicità dinamica esterna è stata fatta tenendo conto dei dati di maggior consumo degli antibiotici e pertanto le pubblicità della campagna sono comparse in mobilità sugli autobus di 14 città tra cui Milano, Roma e Napoli.

Lo stesso criterio è stato adottato per lo spot che è passato sugli schermi cinematografici per cui sono stati proiettati nei cinema multisala delle stesse città circa 5000 spot in ognuna delle quattro fasce orarie giornaliere di proiezione.

Per quanto riguarda la stampa sono state utilizzate pubblicità tabellari contenenti le cinque regole per l'uso degli antibiotici e sono state veicolate attraverso 30 testate di carta stampata e 6 testate web.

La campagna radiofonica ha contemplato la realizzazione di uno spot della durata di trenta secondi a due voci nel quale venivano enunciate le cinque regole sul corretto uso di antibiotici trasmesso in otto passaggi giornalieri sulle reti nazionali e sette passaggi al giorno in quarantuno emittenti radiofoniche locali. Per quanto riguarda la condivisione della campagna con gli operatori sanitari come mediatori dei messaggi presso la popolazione generale è stato realizzato un accordo con i Medici di Medicina Generale e i pediatri di libera scelta per la diffusione attraverso l'affissione delle locandine negli studi medici. Un sito, pubblicizzato nella campagna, e scritto in stile divulgativo ([www.antibioticoresponsabile.it](http://www.antibioticoresponsabile.it)) ha offerto, inoltre, materiali di approfondimento per chi avesse voluto conoscere di più il fenomeno dell'antibiotico-resistenza. Il sito nel solo mese di novembre ha realizzato oltre 25000 contatti la cui durata media di navigazione è stata di circa un minuto, un minuto e mezzo.

## I risultati

Un monitoraggio degli effetti della campagna richiesto dall'AIFA ha mostrato che, pur avendo avuto la campagna una durata limitata nel tempo (28 giorni) e un budget contenuto, e non avendo fatto ricorso al mezzo televisivo per la veicolazione dei contenuti, l'azione di comunicazione è stata di tutto rilievo con risultati superiori a quelli di altre campagne istituzionali condotte in ambito sanitario di ben più lunga durata e con un impiego più ampio dei mezzi di comunicazione comprendente anche l'emittenza radiotelevisiva.

I risultati ottenuti e la capacità della campagna di influenzare atteggiamenti e comportamenti testimoniano anche il recupero di credibilità e fiducia nell'Istituzione sia da parte dei media che dell'opinione pubblica a cui essi si rivolgono. L'attenzione riservata spontaneamente alla campagna dai media è stata così ragguardevole da consentire la selezione in una apposita antologia di ben 154 notizie tra quelle ritenute maggiormente significative.

Il monitoraggio sull'efficacia e l'impatto della campagna presso la popolazione generale ha, tra l'altro, evidenziato che:

- Il consumo complessivo di antibiotici a gennaio 2009 rispetto a gennaio 2008 ha registrato una diminuzione pari complessivamente a - 8%.
- La riduzione del consumo corrisponde a una minor spesa di - 16,4% pari a - 18,5 milioni di euro.
- Il 66,5% degli intervistati ha ritenuto i messaggi veicolati utili ad indurre il cambiamento dei comportamenti scorretti.
- Il 72,2% ha ritenuto la campagna in grado di far riflettere sull'argomento.
- Il 72% del campione ha espresso un giudizio positivo sull'iniziativa comunicativa.
- L'88% ha ritenuto chiari e comprensibili i messaggi.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.  
Le richieste possono essere inviate a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

*Roma, ottobre-dicembre 2009 (n. 4) 6° Suppl.*