



CARE

costi dell'assistenza e risorse economiche

2

ANTIBIOTICORESISTENZE: EPIDEMIOLOGIA E IMPLICAZIONI DI SALUTE PUBBLICA

A colloquio con **Claudio Viscoli**

Direttore della Clinica di Malattie Infettive,
Azienda Ospedaliera Università IRCCS San Martino-IST

L'Italia ha un primato: è il Paese in Europa con la più alta resistenza agli antibiotici. Professore, cos'è l'antibioticoresistenza? E cos'è un superbug?

La scoperta degli antibiotici antibatterici e la loro diffusa disponibilità durante la seconda guerra mondiale ha rivoluzionato la medicina. I feriti americani e inglesi non morivano più in seguito all'infezione delle ferite e alle cancrene. Dopo la guerra questi fantastici farmaci sono stati messi a disposizione di tutti (purtroppo questo è avvenuto in particolare solo nei Paesi occidentali) e sono a ragione considerati una delle scoperte mediche più rilevanti del ventesimo secolo.

Fin dall'inizio i batteri hanno tuttavia dimostrato di avere incredibili capacità di sopravvivenza, mettendo in atto meccanismi di difesa sempre più sofisticati e in grado di inattivare gli antibiotici. Per questa loro abilità, sviluppata grazie a strategie di mutamento del proprio corredo genetico, potrebbero addirittura ricevere il premio Nobel. I batteri sono intelligenti, incredibilmente camaleontici e solidali, poiché trasferiscono l'un l'altro informazioni utili alla sopravvivenza.

La ricerca ha per anni reagito con nuovi e più potenti antibiotici, ma il flusso si è recentemente inaridito.

In anni recenti la resistenza agli antibiotici antibatterici, che si può definire come l'insensibilità di un batterio a un antibiotico o, specularmente, la mancanza di attività di un antibiotico su un batterio, è cresciuta a dismisura, fino a diventare un problema drammatico, perché il numero di nuove molecole si è dra-

segue a pag 2

Anno 17 Marzo-Aprile 2015

Care nasce per offrire a medici, amministratori e operatori sanitari un'opportunità in più di riflessione sulle prospettive dell'assistenza al cittadino, nel tentativo di coniugare – entro severi limiti economici ed etici – autonomia decisionale di chi opera in Sanità, responsabilità collettiva e dignità della persona.

- **Dalla letteratura internazionale** 5
- **Dossier**
ANTIBIOTICORESISTENZE
E INFEZIONI OSPEDALIERE:
LE STRATEGIE
PER INTERVENIRE 17
- **Parole chiave**
FARMACI ORFANI
(prima parte) 23
- **L'angolo della SIF** 27
- **L'angolo della SITeCS** 29
- **L'angolo dell'ANMDO** 31



Claudio Viscoli si è laureato in Medicina presso l'Università di Genova nel 1974, specializzandosi in Malattie Infettive e Pediatria. Dal 1974 al 1992 ha lavorato nel campo pediatrico delle malattie infettive presso l'Ospedale Pediatrico Gaslini di Genova. Nel 1992 si è spostato nell'ambito della medicina per adulti, diventando direttore dell'Unità di Malattie Infettive presso l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova, dove è rimasto fino al 2005. Attualmente è professore di Malattie Infettive presso l'Università di Genova e Direttore della Divisione Malattie Infettive dell'IRCCS AOU San Martino-IST di Genova.

sticamente ridotto mentre il numero di batteri resistenti è costantemente aumentato.

Si tratta di un fenomeno che può essere intrinseco — quel germe è sempre stato insensibile a quell'antibiotico — o, viceversa, che si può sviluppare nel tempo, dopo l'esposizione all'antibiotico: il batterio, inizialmente sensibile, dopo un po' diventa resistente perché impara a produrre meccanismi di difesa dal veleno. Si verifica la cosiddetta 'mitridatizzazione': come nella leggenda del Re del Ponto, Mitridate VI, che, assumendo giornalmente piccole dosi di veleno, diventò immune al veleno stesso, così il batterio giorno dopo giorno impara a difendersi dall'antibiotico e a diventare ad esso resistente.

Alla base di questo preoccupante fenomeno, che può interessare chiunque di noi, ci sono moltissimi fattori difficili da spiegare nei dettagli; certamente uno dei principali è comunque l'utilizzo inappropriato che è stato fatto degli antibiotici nel corso dei decenni: impiego inutile in infezioni non sostenute da batteri o nella medicina difensiva, e errori di dosaggio, di durata della terapia o di indicazione.

È per questo che è nato lo 'spauracchio' del *superbug*: un germe che è diventato resistente a tutti gli antibiotici e da cui dunque non possiamo più difenderci. Un serio problema di salute pubblica, considerato che l'incapacità di aggredire specifici batteri ci riporta secoli indietro, a quando per una ferita si moriva di setticemia o di cancrena.

Le infezioni batteriche sono una grave complicanza in molte branche della medicina. Ci aiuta a capire meglio il quadro epidemiologico?

Secondo recenti stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), se non si metteranno in atto misure di contenimento nel 2050 i *superbug* saranno la principale causa di morte. L'inefficacia completa o parziale degli antibiotici mette a repentaglio la maggior parte delle procedure chirurgiche che oggi riteniamo quasi routinarie, come per esempio gli interventi protesici, i trapianti, la grande chirurgia addominale e cardiaca, e anche molte terapie mediche, come le chemioterapie antitumorali, i trapianti di cellule staminali e le terapie immunosoppressive, che tantissimi progressi hanno permesso di conseguire in svariati campi della medicina.

Globalmente le infezioni da germi antibiotico-resistenti causano più della metà dei milioni di decessi che si verificano ogni anno. Un problema gravissimo è rappresentato dalle infezioni correlate all'assistenza (HAIs), che riguardano l'8-12% dei pazienti ricoverati. In Europa si verificano annualmente 4 milioni di infezioni da germi antibiotico-resistenti, che causano oltre 37.000 decessi; negli Stati Uniti sono 2 milioni i soggetti colpiti da un'infezione resistente agli antibiotici con circa 50.000 morti e una spesa che supera i 20 milioni di euro. In Italia, ogni anno, dal 7% al 10% dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente con migliaia di decessi.

Le infezioni causate da microrganismi resistenti agli antimicrobici spesso non rispondono ai trattamenti standard, esitano in malattie prolungate, comportano un maggior carico di spese sanitarie e, soprattutto, un più elevato rischio di decesso, che può diventare anche doppio; infatti, i pazienti sono esposti ad un rischio aumentato di peggiori esiti clinici e consumano

CARE

Costi dell'assistenza e risorse economiche

Direttore Responsabile
Giovanni Luca De Fiore

Redazione
Antonio Federici (editor in chief)
Cesare Albanese, Giancarlo Bausano
Mara Losi, Maurizio Marceca
Fabio Palazzo

Stampa
Arti Grafiche TRIS - Roma

Progetto grafico ed impaginazione
Doppiosegno - Roma

Fotografie: ©2015Photos.com
©2015Dreamstime.com
Disegni: Daniela Violi

Registrazione del Tribunale di Roma
n. 00472/99 del 19 ottobre 1999
Periodicità bimestrale.
Finito di stampare giugno 2015

Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma

E-mail: info@careonline.it
Internet://www.careonline.it

Abbonamenti 2015
Individuale: euro 90,00
Istituzionale: euro 120,00

L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati relativi agli abbonati e la possibilità di richiedere gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a:
Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Promozione
Via San Giovanni Valdarno 8
00138 Roma
(legge 675/96 tutela dati personali)

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.
La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge per quanto previsto dal Codice penale.

più risorse sanitarie rispetto ai malati con infezioni non resistenti ai farmaci.

Quali le implicazioni di salute pubblica e in termini di costi?

La resistenza agli antibiotici è divenuta un problema globale di sanità pubblica per una serie di motivi, primo tra tutti il crescente, e spesso inappropriato, uso degli antibiotici. Questo fenomeno comporta una considerevole riduzione delle possibilità di prevenire e trattare un'ampia gamma di infezioni microbiche della pelle, del tratto respiratorio, del sangue circolante e delle vie urinarie, in quanto i germi – una volta diventati resistenti – perdono la sensibilità al farmaco e si adattano al medicinale che usualmente viene impiegato per ucciderli.

A livello europeo, secondo quanto riportato dalla European Commission, l'antibioticoresistenza genera circa 25.000 decessi/anno ed è responsabile di un significativo assorbimento

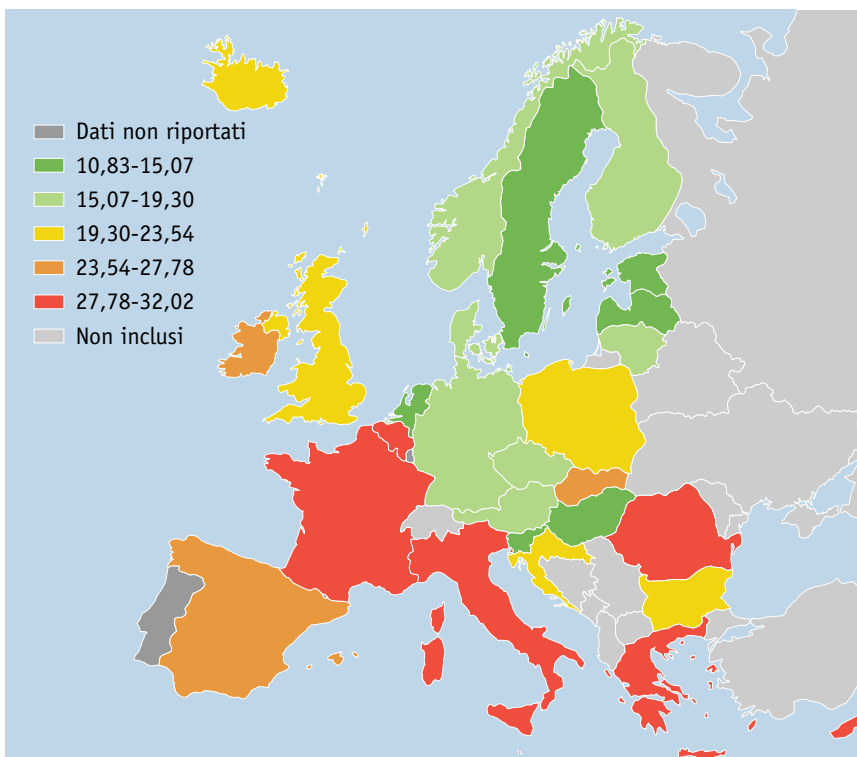
di risorse (sanitarie e no) che ammontano a circa 1,5 miliardi di euro all'anno.

Se i governi e le istituzioni non intraprenderanno forti azioni incrociate, volte a contrastare questa drammatica e pericolosa emergenza sanitaria, oltre 10 milioni di vite all'anno andranno perse entro il 2050 nel mondo, più del numero dei decessi che si verificano correntemente ogni anno per cancro.

Solo a titolo esemplificativo si consideri che l'infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è la principale causa nel mondo di infezioni comunitarie e di cure sanitarie. Colpisce oltre 150.000 pazienti ogni anno nella sola Europa, che costano al sistema sanitario europeo in spese extraospedaliere 380 milioni di euro. Solo le setticemie da MRSA variano negli Stati membri dall'1% a più del 50%, sebbene negli ultimi 5 anni i tassi di batteriemia da MRSA siano calati in modo significativo nei 10 Paesi europei con le maggiori percentuali di endemicità per questa pericolosa infezione.

L'MRSA è la maggiore causa di HAIs: rappresenta infatti il 44% di queste infezioni, determinando il 22% di decessi in più e il 41% delle giornate di ricovero ospedaliero in eccesso.

Figura 1 - Consumo giornaliero totale di antibiotici sistemici espresso in DDD per 1000 abitanti in Europa. Fonte: Report ECDC, anno 2013.



Quali strategie possono fronteggiare questo fenomeno?

Direi che è necessario agire su più fronti. In primo luogo bisogna attuare procedure di buona pratica clinica: i batteri sono contagiosi e contagianti; si trasmettono da un paziente all'altro e diventano parte della sua flora intestinale, insinuandosi subdolamente nel sangue, nei polmoni e in altri tessuti quando il malato viene sottoposto a terapie immunosoppressive e/o interventi chirurgici che lo rendono incapace di difendersi.

È fondamentale, dunque, per evitare il contagio, rispettare protocolli severissimi di isolamento dei portatori di questi germi, evitando che altri pazienti siano colonizzati.

In secondo luogo è essenziale un uso appropriato degli antibiotici, introducendo il concetto di stewardship, ossia la possibilità di razionalizzarne l'uso, prescrivendo il farmaco giusto al paziente giusto, solo quando ne abbia bisogno, al dosaggio giusto e per una giusta durata.

FONTI

WHO, Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014.

European Centre for Disease Control and Prevention, Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2013.

ECDC Surveillance Report, Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2011-2012.

European Centre for Disease Control and Prevention, 2007.

Infine, è indispensabile che l'industria metta a disposizione nuovi antibiotici in grado di vanificare i meccanismi di resistenza. L'impegno costante nella ricerca e nell'innovazione in questo campo sia da parte delle industrie sia dei centri di ricerca è essenziale. È importante che siano sviluppati nuovi farmaci contro le malattie infettive capaci di affrontare crescenti bisogni insoddisfatti di terapia e alleviare il problema sempre più preoccupante della resistenza agli antibiotici e agli antimicotici. Specularmente ritengo sia oltremodo rischioso riutilizzare antibiotici di vecchia generazione che, pur rivelandosi attivi su certi tipi di resistenze, potrebbero determinare problemi di tossicità non trascurabili con gravi implicazioni per la salute pubblica oltre che, ovviamente, per i costi di

gestione del sistema. Vale la pena sottolineare anche come la necessità di nuovi antibiotici non riguardi solo le infezioni batteriche correlate alle pratiche assistenziali, ma anche altri campi un po' trascurati, come la tubercolosi o la malaria.

Ritiene che la disponibilità di registri epidemiologici sia importante?

Assolutamente sì. Per capire come intervenire al meglio, scegliendo le strade più efficaci, è necessario avere un quadro chiaro dello stato dell'arte, quadro che si può avere solo con una ricognizione puntuale, accurata e sistematica dei dati. ■ ML

Figura 2 - *Escherichia coli*: percentuale di resistenza alle cefalosporine di terza generazione in Europa. Fonte: Report ECDC, anni 2006-2012.

