

Scheda informativa per esperti

Infezioni nosocomiali e resistenza antimicrobica costituiscono due speciali problematiche sanitarie richiamate nell'allegato 1 della decisione n. 2000/96/CE, del 22 dicembre 1999, della Commissione relativa alle malattie trasmissibili da inserire progressivamente nella rete comunitaria in forza della decisione n. 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

Per "infezioni nosocomiali" si intendono le infezioni contratte in ospedale. Attualmente si preferisce usare la locuzione "infezioni associate all'assistenza sanitaria" per farvi rientrare non solo le infezioni contratte in ospedale ma anche in altre realtà in cui vengono erogati servizi sanitari come reparti di lungodegenza, ricoveri per anziani, assistenza domiciliare, ecc.

Microrganismi (o "microbi"): comprendono batteri, virus, funghi e parassiti.

Antimicrobici: medicinali che uccidono o arrestano la proliferazione di microrganismi viventi. Comprendono tra gli altri:

- antibatterici (altrimenti detti antibiotici, attivi contro le infezioni batteriche);
- antimicobatterici (ovvero antibatterici attivi in particolar modo contro la tubercolosi e altre infezioni da micobatteri);
- antivirali (attivi contro le infezioni da virus come influenza, HIV, herpes);
- antimicotici (attivi contro le infezioni da funghi);
- antiparassitari (attivi contro malaria e altre infezioni causate da parassiti).

La resistenza antimicrobica, ovvero la capacità di resistere ad uno o più antimicrobici usati in via terapeutica o profilattica, non rappresenta una malattia ma una caratteristica che, in teoria, può riguardare tutti i microrganismi responsabili delle malattie trasmissibili elencate nella decisione n. 2000/96/CE della Commissione e di altre infezioni nosocomiali o associate all'assistenza sanitaria.

I microrganismi resistenti agli antimicrobici, compresi quelli multiresistenti, sono spesso all'origine delle infezioni associate all'assistenza sanitaria ma anche delle infezioni di pazienti non ricoverati e possono essere presenti nella normale flora batterica di tutte le persone sane, negli animali da compagnia e nell'ambiente. I microrganismi resistenti sono responsabili di infezioni e sono presenti anche negli animali destinati alla produzione alimentare, e a volte anche negli alimenti.

D'altra parte, molte infezioni associate all'assistenza sanitaria sono causate da microrganismi che non sono resistenti agli antimicrobici. Ciò significa che si tratta di due fenomeni nettamente distinti che, per motivi storici e professionali, vengono spesso trattati assieme.

Resistenza antimicrobica

Per resistenza antimicrobica si intende la capacità di un microrganismo (ad es. batterio, virus, o parassita come quello della malaria) di resistere all'azione di un farmaco antimicrobico.

- Il fenomeno costituisce un adattamento del microrganismo all'ambiente.
- In presenza di un antimicrobico, il microrganismo è costretto ad adattarsi oppure muore.
- Sono i microrganismi che colonizzano e talvolta infettano uomini e animali che sviluppano resistenza agli antimicrobici e non l'essere (uomo o animale) colpito. Né l'uomo né l'animale sviluppano resistenza al trattamento antimicrobico, che è invece un fenomeno che riguarda batteri e altri microrganismi.
- La resistenza antimicrobica comporta una riduzione o la totale perdita di efficacia del farmaco antimicrobico usato per curare o prevenire l'infezione da quel microrganismo.

Per quanto riguarda i batteri, la resistenza agli antibiotici è la capacità del batterio di resistere all'azione dell'antibiotico.

- Si dice che un batterio presenta resistenza agli antibiotici o che è antibiotico-resistente quando gli antibiotici specifici atti a contrastarlo non riescono più ad ucciderlo o a impedirne la proliferazione.
- Vi sono batteri naturalmente resistenti a determinati antibiotici; in questo caso si parla di "resistenza intrinseca".
- Un problema più grave si ha quando batteri normalmente sensibili agli antibiotici diventano resistenti tramite adattamento conseguente a modificazioni genetiche; in questo caso si parla di "resistenza acquisita".
- Inoltre all'interno dell'organismo umano, i geni che codificano per la resistenza agli antibiotici in una specie di batteri possono facilmente diffondersi ad altre specie batteriche attraverso uno scambio di materiale genetico.
- Nella continua lotta per lo "spazio vitale" tutti i batteri resistenti vengono selezionati positivamente, dato che i batteri ancora sensibili che li circondano vengono uccisi dall'antibiotico.
- Tutti i batteri resistenti sopravvivono anche dopo la somministrazione dell'antibiotico e continuano a proliferare, allungando il decorso della malattia o portando addirittura alla morte del paziente.
- Le infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici possono richiedere maggiori cure sanitarie o il ricorso ad antibiotici alternativi e più costosi, che tra l'altro possono avere effetti collaterali più gravi. Il trattamento dei batteri resistenti agli antibiotici può richiedere anche una somministrazione di antibiotici per endovena da effettuarsi in ospedale invece dei normali antibiotici per via orale che il paziente può prendere a casa.
- Una volta insediatisi nell'organismo del paziente i batteri resistenti agli antibiotici possono trasmettersi ad un'altra persona; un consumo elevato di antibiotici all'interno di una particolare popolazione (ospedale o comunità) favorisce fortemente tale diffusione.

Per multiresistenza si intende la contemporanea resistenza di un microrganismo a più farmaci antimicrobici.

- Il problema della multiresistenza riguarda tutti i microrganismi, compresi i batteri responsabili delle infezioni associate all'assistenza sanitaria, i microrganismi responsabili delle infezioni trasmesse da acqua e alimenti, la tubercolosi e i microrganismi responsabili delle malattie a trasmissione sessuale, ad esempio gonorrea e HIV.
- I microrganismi multiresistenti costituiscono un problema particolarmente importante in quanto le terapie alternative sono limitate o addirittura inesistenti.

Esempi di batteri multiresistenti più comuni:

- *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA)
- Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE)
- *Enterobacteriaceae* che producono betalattamasi a spettro esteso (ESBL) (esempi più comuni: *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Clostridium difficile*

I due maggiori fattori causali della resistenza antimicrobica sono:

- l'uso di antimicrobici, che esercita una pressione ecologica sui microrganismi e contribuisce alla comparsa e alla selezione di microrganismi resistenti agli antimicrobici in varie popolazioni;
- la diffusione e la trasmissione crociata di microrganismi resistenti agli antimicrobici uomo-uomo, animale-animale e uomo-animale-ambiente.

I due maggiori settori di intervento per la gestione, il controllo e la prevenzione della resistenza antimicrobica sono pertanto:

- uso prudente di antimicrobici (ovvero solo nei casi in cui è realmente necessario, rispettando le dosi, gli intervalli e la durata del trattamento);
- precauzioni igieniche per il controllo della trasmissione crociata dei microrganismi resistenti agli antimicrobici (controllo delle infezioni) compresa l'igiene delle mani, screening, isolamento, ecc.

La resistenza antimicrobica che si riscontra nell'UE è in parte dovuta agli antimicrobici usati negli animali destinati alla produzione alimentare.

- Gli antibiotici impiegati per trattare e prevenire le infezioni negli animali appartengano alle stesse classi delle sostanze usate in medicina umana, pertanto gli animali possono trasmettere batteri resistenti agli stessi antibiotici usati per trattare le infezioni umane.
- Determinati batteri, come *Salmonella* e *Campylobacter*, sono associati al consumo di cibi contaminati e causano diarrea.
- A seguito di esposizione agli antibiotici, gli animali possono essere portatori di *Salmonella* e *Campylobacter* resistenti agli antibiotici che vengono quindi trasmessi all'uomo attraverso gli alimenti.
- L'uomo può inoltre essere contagiato da batteri resistenti anche tramite contatto diretto con gli animali, come avviene per alcuni ceppi di MRSA che sono stati isolati nel bestiame, in particolare nei suini.

Tuttavia la causa principale di resistenza antimicrobica nei microrganismi che interessano l'uomo rimane l'uso degli antimicrobici in medicina umana, in comunità, in ospedale nonché in altre strutture di assistenza sanitaria.

A livello di singolo/paziente:

- l'assunzione di antibiotici comporta sempre una modificazione della flora batterica normalmente presente, spesso con effetti collaterali (ad es. diarrea) e con la comparsa e/o selezione di batteri antibiotico-resistenti;
- questi batteri resistenti possono persistere, in generale senza causare infezioni, per un periodo di sei mesi e talvolta oltre;
- i pazienti colonizzati da batteri resistenti o che ne sono portatori hanno in genere un maggior rischio di sviluppare infezioni da questi batteri piuttosto che da varianti sensibili degli stessi batteri;
- gli antibiotici non vanno usati quando non sono necessari, ovvero in caso di infezioni virali come il raffreddore o l'influenza;
- se un antibiotico si rende necessario, e questo lo deciderà il medico che compilerà la relativa ricetta, esso andrà utilizzato in modo appropriato, ovvero rispettando le dosi, gli intervalli tra una somministrazione e l'altra e la durata del trattamento, in modo da ottimizzare l'efficacia terapeutica e ridurre al minimo la comparsa di resistenza;
- anche quando gli antibiotici vengono usati correttamente è comunque possibile la comparsa di antibiotico-resistenza, dato che questo fenomeno rappresenta un naturale meccanismo di adattamento dei batteri. In caso di comparsa o proliferazione di batteri resistenti è essenziale adottare precauzioni per il controllo delle infezioni, per evitare la trasmissione dei batteri dai pazienti già infetti ad altri pazienti o altre persone.

A livello di popolazione:

- esistono ampie variazioni da uno Stato dell'UE all'altro per quanto riguarda le percentuali dei batteri resistenti. È tuttavia riconoscibile un gradiente da nord a sud per quanto riguarda la maggior parte dei batteri resistenti osservati dal sistema europeo di sorveglianza della resistenza antimicrobica (EARSS);
- esistono inoltre ampie variazioni nell'uso degli antibiotici da uno Stato membro all'altro, come emerge dai dati del progetto di sorveglianza europea sul consumo degli antimicrobici (ESAC);
- in rapporto alla popolazione, gli Stati membri con il più alto uso di antibiotici per la cura dei pazienti ambulatoriali (Grecia e Cipro) usano circa il triplo di antibiotici per abitante/anno rispetto allo Stato membro che ne usa di meno, ovvero i Paesi Bassi;
- esiste una correlazione costante tra consumo di antibiotici e livelli di resistenza agli antibiotici; in altri termini più gli antibiotici vengono usati in una determinata popolazione, maggiore sarà la resistenza agli antibiotici dei batteri responsabili delle infezioni in quella popolazione.
- Ai sensi della direttiva 2001/83/CE e delle normative vigenti negli Stati membri, gli antimicrobici per uso sistemico (cioè non locale) vanno distribuiti solo in farmacia dietro presentazione di ricetta medica. Nonostante questo in vari Stati membri accade ancora che in farmacia si possano ottenere antimicrobici anche senza ricetta medica.

Dall'ottobre 2008 i pazienti del Regno Unito che non accusano sintomi ma con diagnosi di infezione genitale da *Chlamydia* possono ottenere dal farmacista (senza ricetta) una singola dose dell'antibiotico azitromicina corrispondente ad un ciclo completo di trattamento. Si tratta dell'unico caso in cui un antibiotico sistemico può essere consegnato senza prescrizione.

In alcuni paesi si osserva un andamento in diminuzione nell'uso degli antibiotici nei pazienti ambulatoriali e anche nella resistenza agli antibiotici dei batteri comunemente responsabili delle infezioni nei pazienti ambulatoriali.

- Sei Stati membri (Francia, Belgio, Slovacchia, Repubblica ceca, Slovenia e Svezia) hanno recentemente segnalato una tendenza in diminuzione nell'uso degli antibiotici per i pazienti ambulatoriali.
- In Francia e in Belgio tale diminuzione è stata imputata ad un'azione a livello nazionale comprendente una campagna annuale su tutto il territorio nazionale per un uso prudente degli antibiotici.
- La relazione annuale dell'EARSS per il 2007 nonché dati a livello nazionale indicano un calo nell'andamento della resistenza di *Streptococcus pneumoniae*, un batterio comunemente responsabile di infezioni nei pazienti in comunità, in particolare bambini.
- Le esperienze positive registrate in alcuni Stati membri dell'UE costituiscono il quadro in cui si inserisce la Giornata europea degli antibiotici, una campagna volta a ridurre l'uso degli antibiotici quando non necessari, ad esempio nelle infezioni virali come raffreddore e influenza.

In alcuni paesi si osserva una tendenza alla diminuzione della resistenza anche per un microrganismo responsabile delle infezioni associate all'assistenza sanitaria, ovvero l'MRSA.

- La relazione annuale dell'EARSS del 2007 indica che sette Stati membri (tra i quali l'Italia) hanno segnalato una significativa diminuzione percentuale dell'MRSA tra i ceppi di *Staphylococcus aureus* isolati nelle batteriemie.
- Ciò è probabilmente dovuto ad un maggiore impegno messo in atto in questi paesi nel controllo delle infezioni, nell'igiene delle mani e nella politica sull'uso degli antibiotici in ospedale come dimostrano i dati a livello nazionale tra gli altri di Slovenia, Francia e Regno Unito.

Nonostante tali incoraggianti esperienze la resistenza antimicrobica permane elevata o addirittura in aumento nella maggior parte degli Stati membri, in particolare per quanto riguarda batteri comuni come *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Emergono inoltre nell'UE casi di infezioni causate da batteri totalmente o quasi totalmente resistenti agli antibiotici. Ne sono esempi *Enterobacteriaceae* che producono carbapenemasi (KPC) (spesso *Klebsiella pneumoniae*) e *Acinetobacter* multiresistente. Non esiste una scelta razionale nella terapia antibiotica per trattare tali pazienti; spesso il trattamento è affidato ad antibiotici di vecchia concezione e tossici come la colistina.

Questa nuova tendenza è preoccupante in quanto sono pochissime le sostanze attualmente in fase di ricerca e sviluppo che potrebbero avere efficacia contro tali batteri e che potrebbero essere in commercio nel giro di 5-10 anni.

La medicina moderna si basa sulla disponibilità di antibiotici efficaci sia per trattare le infezioni sia come profilassi delle infezioni. In mancanza di antibiotici efficaci non sarebbero più possibili trattamenti di terapia intensiva, trapianti d'organo, chemioterapia antitumorale, terapia dei neonati pretermine o anche normali interventi chirurgici, come quelli di protesi d'anca o del ginocchio.

Poichè i microrganismi resistenti agli antimicrobici non rispondono alla terapia, le infezioni causate da tali microrganismi comportano un allungamento del decorso della malattia, della degenza in ospedale e un maggiore rischio di morte. Attualmente non è noto con precisione l'onere complessivo della resistenza antimicrobica per tutte le malattie trasmissibili elencate nella decisione n. 2000/96/CE della Commissione, comprese le infezioni nosocomiali. Stime preliminari del numero di decessi direttamente attribuibili ad infezioni nosocomiali dovute ai più comuni batteri multiresistenti indicano che costituiscono da 1/3 alla metà di tutti i decessi per infezioni nosocomiali (cfr. più avanti) (ECDC, dati preliminari).

La resistenza antimicrobica costituisce un problema a livello mondiale.

- Se da un lato nei paesi in via di sviluppo vi sono ancora persone che muoiono perché non hanno accesso ad idonee terapie antimicrobiche, la resistenza antimicrobica causata da un uso improprio suscita preoccupazione in tutti i continenti.
- L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha pubblicato un documento strategico globale e linee guida per quei paesi che vogliono istituire sistemi di monitoraggio della resistenza antimicrobica e intraprendere interventi efficaci (ad esempio per limitare la vendita degli antibiotici solo a chi è in possesso di ricetta medica).

I viaggiatori che necessitano di cure ospedaliere mentre si trovano in un paese (UE o extra-UE) ad elevata prevalenza di resistenza antimicrobica e che vengono successivamente rimpatriati, possono essere colonizzati o anche infetti da batteri multiresistenti. Anche se non viene a contatto con strutture di assistenza medica, chi viaggia in un paese ad elevata prevalenza di resistenza antimicrobica può tornare al paese d'origine colonizzato da batteri multiresistenti.