



Diapositiva 1



Il problema dell'antibiotico resistenza

Settore Sistemi Organizzativi e Risorse Umane dell'ISSR Antibiotico-resistenza - Parte Prima: Un'Emergenza per la Sanità Pubblica - 2018



Il problema dell'antibiotico resistenza

- **Introduzione.** Note sulla selezione e diffusione dell'antibiotico resistenza
- **Il problema,** mondiale e nazionale, attuale e futuro
- **Strategie in atto**
- **Alcuni dati**
- **Il ruolo della medicina del territorio**


Settore Sistemi Organizzativi e Risorse Umane dell'ISSR Antibiotico-resistenza - Parte Prima: Un'Emergenza per la Sanità Pubblica - 2018

Questa prima sezione del corso introduce il problema posto dall'antibiotico resistenza e si articola in

- Alcune note sui meccanismi di selezione e diffusione dell'antibiotico resistenza, che saranno approfondite e illustrate anche nei loro risvolti pratici nelle sezioni specifiche del corso.
- Una illustrazione dei motivi per i quali è considerata una emergenza di salute pubblica e per i sistemi sanitari
- le conseguenti strategie generali che si stanno mettendo in atto per il suo contrasto.
- Seguono alcuni dati sulla situazione attuale, anch'essi di ordine generale
- Per ultimo, sono indicati alcuni punti chiave relativi all'importanza e conseguente ruolo della medicina del territorio nelle azioni di prevenzione e controllo dell'antibiotico resistenza.

Materiali e link di consultazione e approfondimento degli argomenti trattati sono disponibili nell'area documentazione del corso.

Diapositiva 3



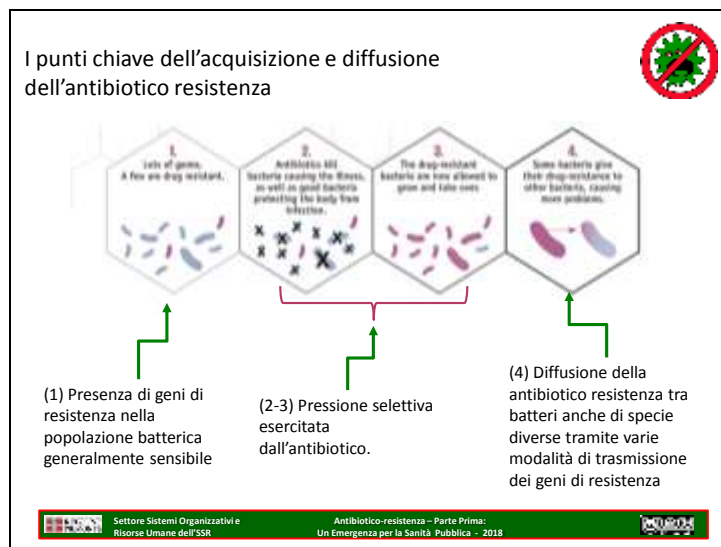
Il problema dell'antibiotico resistenza

1. Introduzione. Note sulla selezione e diffusione dell'antibiotico resistenza

Settore Sistemi Organizzativi e Risorse Umane dell'ISSR Antibiotico-resistenza - Parte Prima: Un'Emergenza per la Sanità Pubblica - 2018

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza era già stato osservato ed evidenziato già negli anni '40 ancor prima della utilizzazione clinica e commercializzazione della Penicillina. Poco dopo l'utilizzazione su larga scala si è osservata la diffusione epidemica di ceppi resistenti in reparti ospedalieri. Da allora le conoscenze sui meccanismi di selezione delle antibiotico resistenze, della loro diffusione tra i batteri e della diffusione di questi tra la popolazione sono molto progredite. Parallelamente alla tumultuosa progressione e diffusione delle resistenze.

Diapositiva 4




Soffermandoci per ora al mondo batterico, possiamo evidenziare alcuni punti chiave per l'acquisizione e la diffusione dell'antibiotico resistenza.

Accanto alla presenza di una resistenza di tipo strutturale di specifici batteri nei confronti di specifici antibiotici, l'acquisizione di antibiotico resistenza ad un antibiotico richiede necessariamente **(1)** la presenza di geni di resistenza in alcuni batteri di un ceppo complessivamente sensibile a quell'antibiotico **(2)** la pressione selettiva esercitata dall'esposizione all'antibiotico.

Il ceppo così selezionato per una determinata antibiotico resistenza **(3)** si può così diffondere tra la popolazione umana, quella animale e nell'ambiente


Infine, un aspetto estremamente importante è che i geni di resistenza presenti in una popolazione batterica possono essere trasmessi con varie modalità ad altri batteri anche di specie diverse **(4)**.

Come approfondito in un'altra sezione del corso, le attuali conoscenze mostrano che, accanto a questi meccanismi principali, sono presenti nelle popolazioni batteriche diversi comportamenti adattativi che delineano un quadro più complesso di quello conosciuto sino a poco tempo fa e non esauribile negli elementi necessari qui indicati.



1

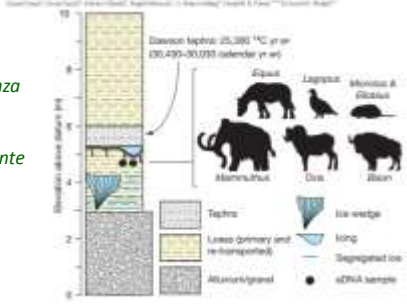
1. La presenza di geni di resistenza




Antibiotic resistance is ancient

Antibiotic resistance genes (ARGs) have been found in ancient DNA (aDNA) from permafrost sediments, indicating that antibiotic resistance is an ancient phenomenon.


La presenza di geni per la resistenza agli antibiotici in alcuni microrganismi appartenenti popolazione batterica generalmente sensibile è un evento naturale causato da mutazioni genetiche casuali.



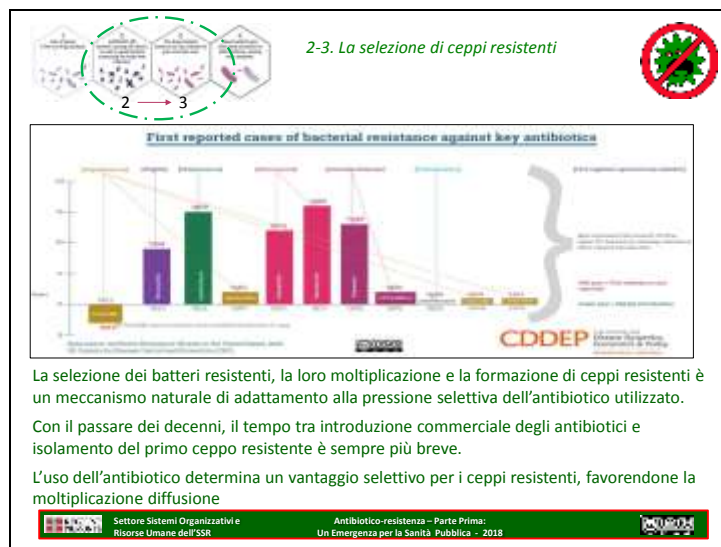
Come alcuni batteri producono antibiotici (che noi utilizziamo) così altri batteri selezionano e utilizzano geni per resistere ad essi.


 Settore Sistemi Organizzativi e
Risorse Umane dell'ISS

Antibiotico-resistenza - Parte Prima:
Un'Emergenza per la Sanità Pubblica - 2018



La presenza di geni per la resistenza agli antibiotici in alcuni microrganismi appartenenti popolazione batterica generalmente sensibile è un evento naturale causato da mutazioni genetiche casuali. Ad esempio, la ricerca mostrata ha individuato nel DNA proveniente da sedimenti permafrost vecchi di 30.000 anni geni che codificano per la resistenza ai beta lattamici, tetracicline e glicopeptidi e vancomicina. Per quest'ultimo pacchetto di geni per la resistenza alla vancomicina, ulteriori approfondimenti hanno dimostrato al sua vicinanza con le varianti geniche attuali. Il significato della persistenza ed evoluzione di questo materiale genico è relativo alla competizione tra popolazioni batteriche. Come alcuni batteri producono antibiotici (che noi utilizziamo) così altri batteri selezionano e utilizzano geni per resistere ad essi.

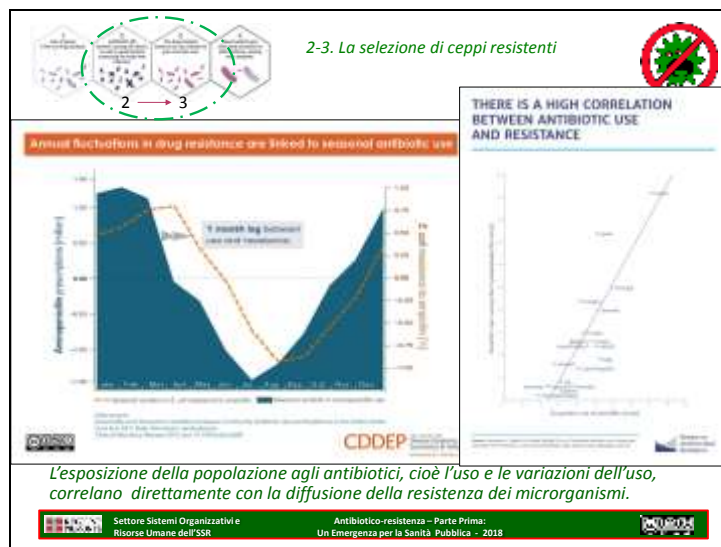


Gli antibiotici che noi usiamo su popolazioni generalmente sensibili selezionano i microrganismi resistenti e la formazione di popolazioni batteriche resistenti. E' cioè un meccanismo naturale di adattamento alla pressione selettiva degli antibiotici. Il fenomeno è stato individuato ancor prima della commercializzazione della penicillina e sempre più conosciuto nel tempo.

Come si vede dall'immagine, il tempo trascorso tra l'introduzione commerciale dell'antibiotico e l'isolamento di ceppi resistenti a quell'antibiotico si fa sempre più breve. In ascissa sono indicati gli anni di introduzione degli antibiotici. Sopra la colonna dell'antibiotico è indicato l'anno di isolamento del primo ceppo resistente del batterio, indicato in alto. L'altezza della colonna mostra il tempo trascorso tra le due date: introduzione dell'antibiotico e isolamento del primo ceppo resistente.

La moltiplicazione e diffusione dei ceppi batterici resistenti a quell'antibiotico è inoltre favorita dalla continua presenza dell'antibiotico che ha favorito la sua selezione: quell'antibiotico fornisce al ceppo resistente un vantaggio selettivo nei confronti dei ceppi ancora sensibili.

Ad esempio le prime segnalazioni di ampia diffusione di resistenza alla Penicillina acquisita dallo *Staphylococcus aureus* seguono immediatamente la sua commercializzazione in larga scala: già nel 1948 venne osservata in alcuni reparti di ospedali inglesi e statunitensi una alta prevalenza, anche del 50%, di *Staphylococcus aureus* resistente alla Penicillina; e immediatamente dopo, nel decennio 1950-60, venne individuata in numerosi Paesi la diffusione epidemica di uno specifico ceppo di *Staphylococcus aureus* resistente. Da allora, ad ogni introduzione di antibiotici segue presto l'identificazione dei ceppi resistenti e l'individuazione della loro diffusione epidemica.

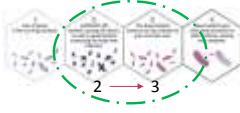


La selezione e la diffusione dei ceppi batterici antibiotico resistenti è direttamente correlata alla loro esposizione agli antibiotici; cioè al nostro consumo degli antibiotici.

Un esempio della correlazione tra esposizione all'antibiotico e diffusione di ceppi resistenti è mostrata nell'immagine di destra che mostra la correlazione tra il volume di penicillina utilizzata in ambito territoriale e la percentuale di ceppi di *Streptococcus pneumoniae* non sensibile alla penicillina in differenti Paesi.



L'immagine di sinistra evidenzia la flessibilità delle popolazioni batteriche nei confronti della pressione selettiva degli antibiotici e, specularmente, il ruolo svolto dall'uso dell'antibiotico nel sostenere anche la diffusione dei ceppi resistenti. L'immagine tratta da uno studio statunitense mostra la variazione stagionale di prescrizione di ampicillina in ambito territoriale (area scura) e la variazione della percentuale di ceppi resistenti all'ampicillina di *Escherichia coli* (linea tratteggiata).

2-3. La selezione di ceppi resistenti



un ulteriore e potente fattore di selezione di ceppi resistenti è l'uso inappropriato o imprudente dell'antibiotico

Antibiotico usato per profilassi, o come fattore di crescita in ambito zootecnico
Antibiotico «inutile», che non modifica la prognosi
Antibiotico «sbagliato», inefficace per quel m.o.
Antibiotico «inadeguato» non di prima scelta
Dosi e vie di somministrazione inadeguate
Tempi di somministrazione inadeguati
Autoprescrizione e «autogestione»



Settore Sistemi Organizzativi e
Risorsa Umana dell'ISS

Antibiotico-resistenza - Parte Prima:
Un'Emergenza per la Sanità Pubblica - 2018

Accanto alla condizione necessaria dell'uso dell'antibiotico, la selezione di ceppi resistenti è fortemente potenziata dall'uso inappropriato e imprudente dell'antibiotico. Questo è un aspetto che è stato osservato ed evidenziato già nelle fasi di sperimentazione e prima utilizzazione della Penicillina, tanto da essere sottolineato con preoccupazione dallo stesso Fleming, che già nel 1945, prima dell'uso commerciale della penicillina, individuava il problema del sottodosaggio. A distanza di 70 anni possiamo dire che l'uso inappropriato degli antibiotici copre un ampio spettro di possibilità.

Possibilità che comprendono:

- Usi impropri, diversi da finalità curative, come in campo zootecnico, (anche se è utile ricordare ricordo che nell'UE è bandito l'uso come fattore di crescita),
- Antibiotico «inutile», che non modifica la prognosi
- Antibiotico «sbagliato», inefficace per quel m.o.
- Antibiotico «inadeguato» non di prima scelta
- Dosi e vie di somministrazione inadeguate
- Tempi di somministrazione inadeguati
- E, per ultimo ma molto importante, l'autoprescrizione e autogestione da parte della popolazione che ovviamente somma quasi sempre molti di questi aspetti

4. La diffusione dell'antibiotico resistenza tra i batteri

Trasmissione diretta o indiretta di materiale genetico attraverso vari meccanismi, anche tra specie differenti.
Materiale genetico che può contenere geni di resistenza verso uno o più antibiotici, anche di classi differenti.
Scambio di segnali che attivano o disattivano la replicazione batterica e altri comportamenti adattativi.

Settore Sistemi Organizzativi e Risorse Umane dell'ISS | Antibiotico-resistenza - Parte Prima: Un'Emergenza per la Sanità Pubblica - 2018

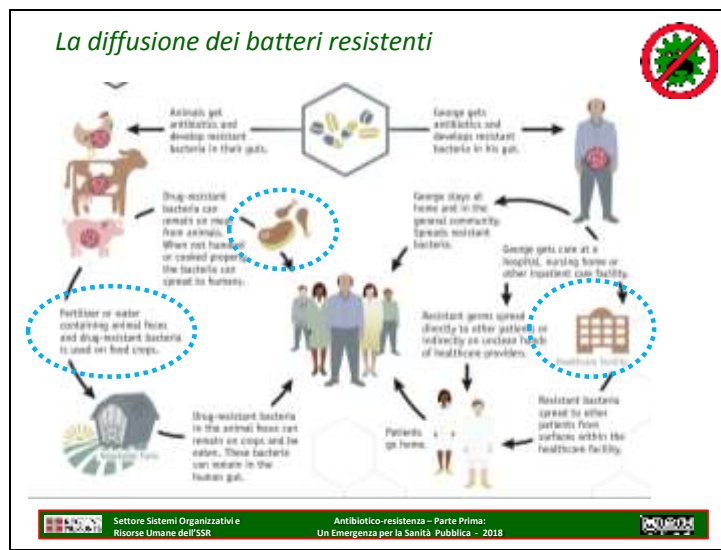
L'ultimo punto chiave da considerare è quello della diffusione dell'antibiotico resistenza tra le popolazioni batteriche, anche di specie differenti.

Questo aspetto sarà approfondito successivamente.

Qui è importante indicare la capacità dei batteri anche di specie differenti di scambiarsi materiale genetico e la capacità delle popolazioni batteriche, anche composte da specie differenti, di scambiarsi segnali per l'adattamento e l'equilibrio con l'ambiente circostante.

Sinteticamente,

- la possibilità di trasmissione diretta o indiretta di materiale genetico attraverso vari meccanismi.
- la possibilità che questo materiale genetico contenga geni di resistenza verso uno o più antibiotici anche di classi differenti.
- la capacità delle popolazioni batteriche di scambiarsi segnali che attivano o disattivano la replicazione o altri comportamenti adattativi.



Spostando l'attenzione alle modalità di diffusione dei ceppi batterici antibiotico resistenti nel mondo animale, umano e nell'ambiente, possiamo anche in questo caso individuare alcuni punti chiave sui quali possono poggiare gli interventi più importanti per le azioni di prevenzione della diffusione e delle infezioni nella popolazione. L'immagine, prodotta dal Centro Controllo Malattie statunitense (CDC), pur nella sua semplificazione, evidenzia i tre principali snodi: quelli tra zootecnia e uomo tramite l'ambiente e gli alimenti e quello interumano il cui volano principale è rappresentato dalle strutture sanitarie.

Relativamente all'ambiente è necessario osservare che non è ancora sufficientemente chiaro il ruolo svolto dall'uso agricolo di antibiotici nella selezione di ceppi batterici resistenti. È invece più intuibile, anche se non ancora sufficientemente quantificato, il tema della diffusione nell'ambiente di ceppi resistenti causata dai residui e reflui degli allevamenti e ulteriormente dalla popolazione umana (ad esempio dai reflui degli ospedali e strutture di ricovero in genere). Anche nel caso della trasmissione tramite alimenti (da colture o prodotti da zootecnia) è necessaria una migliore identificazione e quantificazione del ruolo svolto nella diffusione.

Animals get antibiotics and develop resistant bacteria in their guts.

Drug-resistant bacteria can transfer to meat from animals. When not handled or cooked properly, the bacteria can spread to humans.

Fertilizer or water containing animal feces and drug-resistant bacteria is used on food crops.

Drug-resistant bacteria in the animal feces can survive on crops and in water. These bacteria are passed to the human gut.

Il secondo report congiunto ECDC/EFSA/EMA 2013-2015 dei network di sorveglianza rileva una

- o correlazione tra il consumo di fluorochinoloni negli animali e la resistenza ai fluorochinoloni in *Salmonella* spp. e *Campylobacter* spp. Ricontrata negli umani
- o una significativa associazione tra il consumo di macrolidi negli animali e la resistenza a quell'antibiotico nel *Campylobacter* spp riscontrata negli animali e negli umani.

Settore Sistemi Organizzativi e Risorse Umane dell'ISS | Antibiotico-resistenza - Parte Prima: Un'Emergenza per la Sanità Pubblica - 2018

È invece sempre più verificata e quantificata la relazione tra le antibiotico resistenze riscontrate in zootecnia e nell'uomo e il consumo di antibiotici nei due ambiti.

Questa relazione è anche stata recentemente messa in evidenza da analisi integrate delle attività di sorveglianza svolte in ambito zootecnico e umano. Ad esempio il recente report europeo congiunto tra le sorveglianze in ambito umano (ECDC), zootecnico (EFSA) e i dati sul consumo degli antibiotici (EMA) evidenzia la correlazione tra la resistenza ai fluorochinoloni in *Salmonella* spp. e *Campylobacter* spp. presente negli umani e il consumo di fluorochinoloni negli animali.

Ugualmente è stata riscontrata una significativa associazione tra il consumo di macrolidi negli animali e la resistenza a quell'antibiotico nel *Campylobacter* spp riscontrata negli animali e negli uomini.



Relativamente alle modalità di diffusione tra la popolazione, le strutture sanitarie per acuti e altri luoghi di ricovero e cura rappresentano un potente volano per la diffusione sia all'interno dell'ospedale sia nella comunità.

Attraverso il contatto diretto tra pazienti o tra pazienti e operatori o visitatori.

Oppure per contatto indiretto tramite l'ambiente e la strumentazione sanitaria.

Non è mai superfluo ricordare a questo proposito l'estrema importanza del lavaggio delle mani per l'interruzione della catena di trasmissione; principio valido per gran parte delle malattie e infezioni trasmissibili, non solo a proposito delle antibiotico resistenze.