



*Presidenza del Consiglio dei Ministri*  
Comitato Nazionale per la Biosicurezza,  
le Biotecnologie e le Scienze della Vita

## **CONCEPT PAPER PRELIMINARE SULLA ANTIBIOTICO-RESISTENZA IN ITALIA**

(a cura di Andrea Lenzi, Mauro Magnani, Ferdinando Nicoletti, Paolo Visca, Roberta Siliquini)

### **Premessa**

Secondo Landecker (2016), l'antimicrobico resistenza (AMR) è una condizione ecologica collettiva. Gli antibiotici sono divenuti prodotti biologici industrializzati. L'ampiezza di utilizzo degli antibiotici a livello mondiale nei diversi ambiti ha condizionato il materializzarsi di un'ecologia antibiotica, che ha coinvolto i microrganismi commensali e i patogeni sia in ambito umano sia in veterinaria e in agricoltura. 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.

Nonostante alcune incoraggianti esperienze dovuto ad un maggior impegno negli ultimi anni nel controllo delle infezioni in alcune Regioni italiane, la resistenza antimicrobica permane elevata o addirittura in aumento nella maggior parte dei casi, in particolare per quanto riguarda batteri comuni come *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Emergono inoltre 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. 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: si è infatti progressivamente ridotto l'interesse dell'industria farmaceutica.

La pandemia da Sars-CoV-2 ha contribuito in questi mesi ad una escalation dell'antimicrobico resistenza dovuta, da un lato, all'affollamento degli ospedali e delle terapie intensive (luoghi già di per sé ad alto rischio), dall'altro ad uso improprio degli antibiotici anche in comunità vuoti per prevenire sovrainfezioni batteriche vuoti per usi impropri terapeutici sperimentali soprattutto nella prima fase dell'epidemia. Una recente metanalisi (Longford, 2020) dimostra come a fronte di una proporzione di soli 7% di pazienti Covid-19 positivi con infezione batterica, il 72% sia stato trattato con antibiotici, usufruendo quindi di un trattamento empirico non appropriato.

L'Italia è uno dei Paesi europei con il più elevato consumo di antibiotici, sia in ambito territoriale sia ospedaliero, e con i più preoccupanti livelli di resistenza agli antibiotici che si mantiene tra le più elevate in Europa e risulta, nella maggior parte dei casi, al di sopra della media europea. Nel nostro Paese ogni anno, dal 7 al 10 per cento dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente con migliaia di decessi. Le infezioni correlate all'assistenza colpiscono ogni anno circa 284.100 pazienti causando circa 4.500-7.000 decessi.

Figura 1. Percentuale microorganismi resistenti (Fonte ECDC)

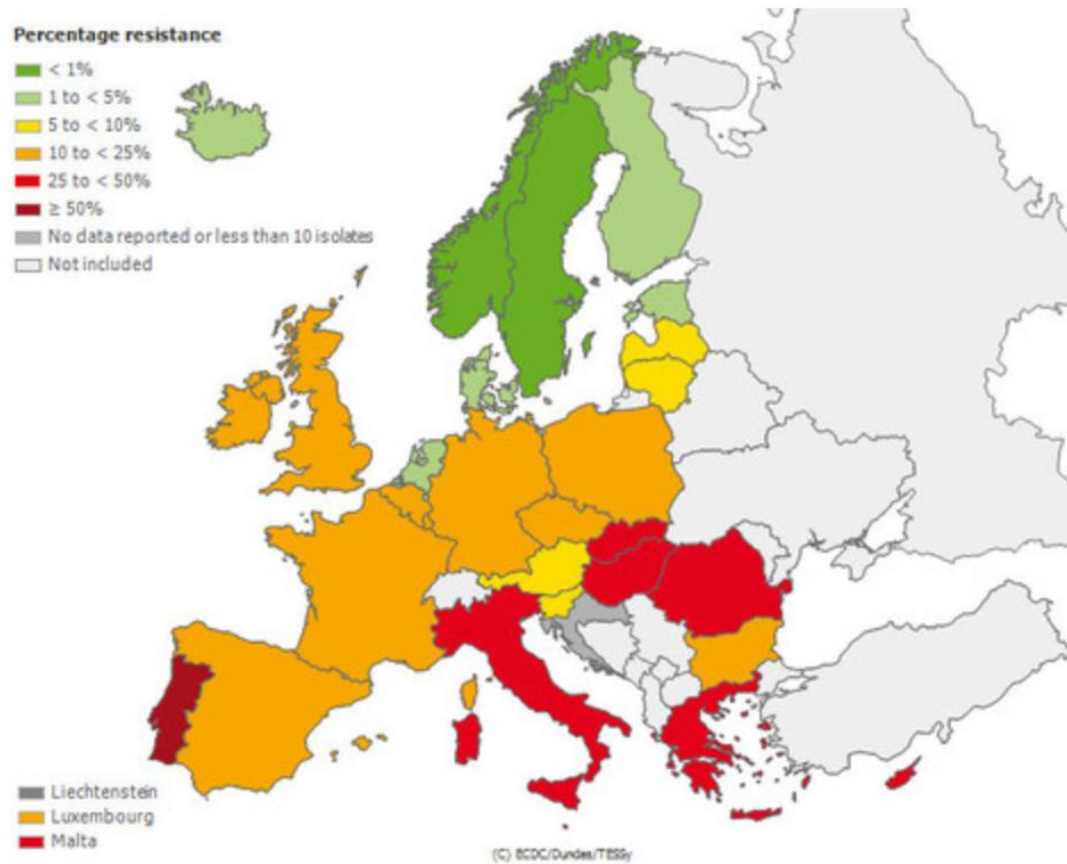
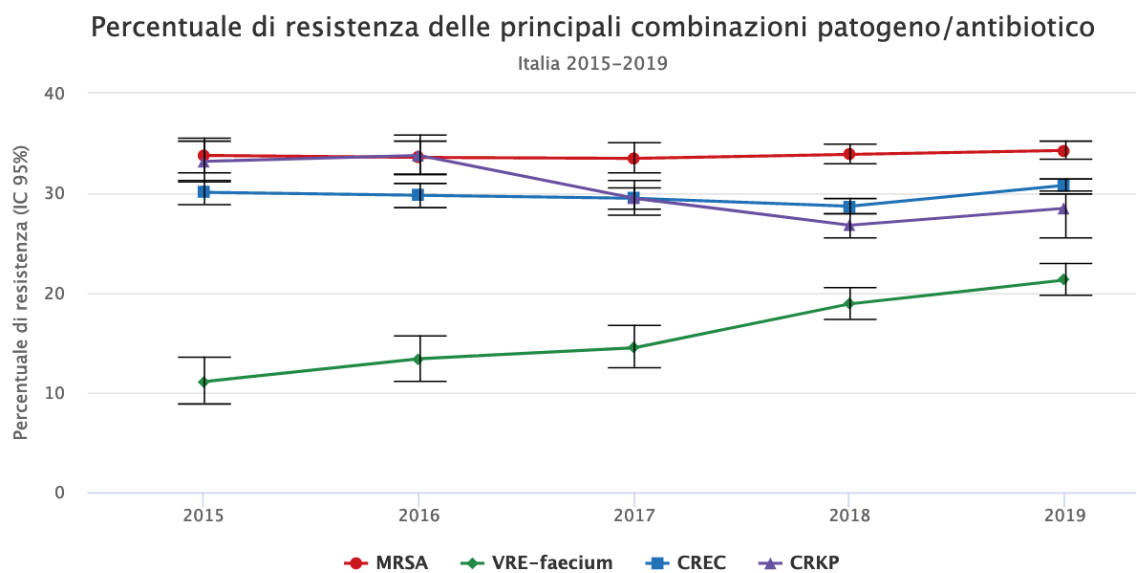


Figura 2. (Fonte: report AR-ISS 2019)



- MRSA, *S. aureus* resistente alla meticillina
- VRE-faecium, *E. faecium* resistente alla vancomicina
- CREC, *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione
- CRKP, *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi

Purtroppo ad oggi il sistema di sorveglianza attivo presso l'Istituto Superiore di Sanità rappresenta una copertura nazionale del solo 41% espressa come proporzione dei giorni di ospedalizzazione in un anno ottenuti dalle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) per gli ospedali partecipanti alla sorveglianza rispetto al totale delle strutture in Italia, scarsissimi dati si hanno inoltre relativamente all'antimicrobico resistenze comunitarie. La scarsità di dati rischia di rendere poco efficienti gli interventi di contrasto oltre a porre il nostro Paese in una posizione poco invidiabile nel panorama internazionale per una possibile sovrastima legata alla carenza selettiva di dati.

Figura 3. Copertura nazionale e per Regione 2019 (Fonte Epicentro)

Regioni	Copertura (%)
Piemonte	23,1
Valle d'Aosta	87,6
Lombardia	13,4
P.A. Bolzano	87,2
P.A. Trento	76,2
Veneto	69,4
Friuli Venezia Giulia	97,5
Liguria	48,7
Emilia-Romagna	76,7
Toscana	70,2
Umbria	76,6
Marche	29,4
Lazio	26,1
Abruzzo	18,0
Molise	30,4
Campania	48,5
Puglia	15,4
Basilicata	61,6
Calabria	11,7
Sicilia	51,7
Sardegna	31,7
<b>Italia</b>	<b>41,3</b>

A livello internazionale il consensus della comunità scientifica individua due linee principali su cui muoversi: la prima è un cambiamento culturale immediato e profondo nella popolazione e nella comunità medica che porti a un impiego realmente appropriato degli antibiotici in modo da ridurre l'abuso e prolungarne il più possibile la vita. La seconda è una strategia di lungo periodo che punti alla promozione di incentivi all'introduzione di terapie innovative in grado di far fronte ai ceppi resistenti. Un buon esempio viene dagli Stati Uniti dove il Governo Obama ha esteso l'utilizzo dei fondi destinati al bioterrorismo allo sviluppo di antibiotici attivi contro i microrganismi con elevata resistenza.

Un aggiuntivo elemento importante al fine del contrasto all'antimicrobica resistenza è rappresentato dallo sviluppo di nuovi test diagnostici atti ad evitare, in tempo reale, la somministrazione inutile di antibiotici: la conferma istantanea del tipo di infezione potrebbe evitare da un lato molte prescrizioni inappropriate, dall'altro un utilizzo mirato degli antibiotici più adatti ad eradicare un'infezione limitando così la comparsa di ceppi resistenti. E' infatti necessario poter accedere a metodi rapidi, di facile esecuzione e possibilmente praticabili al letto del malato per la determinazione delle resistenze, che indirizzino il clinico verso una corretta scelta iniziale del farmaco antimicrobico.

Ulteriore e fondamentale elemento di contrasto all'antibiotico resistenza è il perseguimento degli obiettivi di one-health con attenzione particolare all'uso di antibiotici a livello animale ed ambientale così come previsto dal PNCAR (Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico resistenza).

## Obiettivi

1. Promuovere l'omogeneità, l'universalità e la tempestività del sistema di sorveglianza (in collaborazione con ISS, CMM, Regioni)
2. Migliorare la formazione/informazione del personale sanitario e dei cittadini (in collaborazione con FNOMCEO, FNOPI, Conferenza Permanente Presidenti Corso di Laurea in Medicina, Conferenza Permanente Presidenza Corsi di Laurea delle professioni Sanitarie)
3. Promuovere attività di ricerca e sviluppo in ambito di diagnostica e terapia (in collaborazione con ISS, Farmindustria, centri eccellenti di ricerca pubblica e privata)

## Azioni

### A. Obiettivo 1:

- implementazione di una rete quanto più ampia di laboratori anche territoriali in grado raccogliere dati qualificati sulle resistenze;
- maggior valorizzazione e messa in pratica del Piano Nazionale di Controllo Antibiotico Resistenze (PNCAR 2017-2020) attraverso la diffusione di esperienze virtuose e buone pratiche;
- nell'ambito del concetto di one-health implementare sistemi e piattaforme di condivisione dati tra la sorveglianza sanitaria e quella veterinaria e ambientale.

### B. Obiettivo 2:

- proposizione di programmi mirati di formazione ai professionisti territoriali e ospedalieri per un uso razionale degli antibiotici e la modifica dei comportamenti prescrittivi dei medici di famiglia e dei pediatri di libera scelta;
- proposizione di programmi di formazione nell'ambito della **scienza dei comportamenti**, finalizzati all'uso non intuitivo ma consapevole di alcuni strumenti;
- definizione di linee guida mirate e specifiche sull'utilizzo di antibiotici specifici sia in ambito umano che veterinario e ambientale;
- implementazione di campagne di comunicazione istituzionale per i cittadini.

### C. Obiettivo 3:

- attivare azioni a livello globale per promuovere la R&D di nuovi farmaci innovativi e contemporaneamente permettere una remunerazione adeguata degli investimenti in questo settore;
- definire protocolli di sperimentazione di farmaci biologici, magari non utilizzati in prima linea, ma in combinazione con molecole classiche, quando necessario e giustificato, nella logica di una medicina di precisione;
- creare un ponte tra questo gruppo di lavoro e quello sulle biotecnologie avanzate, esaminando, ad esempio, la possibilità di utilizzare il Crispr-Cas9 per fare editing al fine di correggere gli enzimi di resistenza batterica;

- intervenire, con terapie innovative, individuando farmaci in grado di inibire la virulenza batterica (*antivirulence drugs*), insieme ad altri approcci antimicrobici (peptidi antimicrobici; inibitori delle resistenze o *resistance breakers*), e la non meno importante terapia fagica.
- adottare strategie completamente diverse e interventi non convenzionali invadendo il campo della microbiologia sociale (quorum sensing, produzione di biofilm).
- promuovere procedure diagnostiche rapide e i *point-of-care test* (POCT).
- difendere e valorizzare la tradizione italiana di assoluta eccellenza nel campo della ricerca, sviluppo e produzione di farmaci antimicrobici e tuttora può vantare piccole aziende biotech capaci di portare sino alla fase I molecole che poi sono divenute farmaci antibiotici di utile impiego clinico.

## **Bibliografia**

1. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss>
2. Landecker H. Antibiotic resistance and the biology of history. *Body Soc* 2016; 22(4):19-52.
3. Lonford DJ (et al.)(2020): Bacterial coinfection and secondary infection in patients with Covid-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(12):1622-1629.
4. <https://www.aifa.gov.it/-/antibiotico-resistenza-un-rischio-globale-che-richiede-strategie-condivise>
5. <http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5281&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto>