

# La resistenza agli antimicrobici oggi: momenti e prospettive di intervento

Uno degli aspetti della farmacoterapia più degni di considerazione ai nostri giorni è indubbiamente la resistenza batterica agli antibiotici ed ai chemioterapici, termini che si preferisce unificare in quello di "antimicrobici".

## Definizione di resistenza e dati documentari

La resistenza agli antibiotici, per la quale esistono documentazioni di preesistenza all'impiego degli antimicrobici (1), può esser considerata come la capacità dei microrganismi di alcune specie di sopravvivere, o anche moltiplicarsi, in presenza di concentrazioni di antimicrobici di regola sufficienti per inibire o uccidere microrganismi della stessa specie.

La resistenza agli antimicrobici, riconosciuta in clinica negli anni '50 (penicillina e stafilococchi; sulfamidici e gonococchi), è un fenomeno che si è andato accentuando nell'ultimo decennio ed investe l'intera popolazione rappresentando un problema globale prioritario di salute pubblica, che riguarda Paesi sviluppati ed in via di sviluppo, con pesanti risvolti economici.

Germi responsabili di infezioni anche assai gravi e pericolose per la vita, quali *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinobacter baumannii* ed altri Gram-negativi, enterococchi, stafilococchi, pneumococchi, hanno frequentemente raggiunto in diversi ambienti un tale grado di multiresistenza da diventare intrattabili anche con i più recenti antimicrobici (2). Problemi di primo piano sono posti dagli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), dagli stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA), dai bacilli Gram-negativi che elaborano  $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro, da pneumococchi penicillino- ed eritromicino-resistenti, senza parlare delle serie preoccupazioni connesse alla multiresistenza del *Mycobacterium tuberculosis*.

Lo sviluppo di resistenza è stato molto veloce negli ultimi anni; in ospedali statunitensi, la percentuale di VRE è salita da 0,3% nel 1989 a valori tra 4,9 e 10% nel 1993 (segnalazioni di 9,1% nel 1994) (3) e nelle unità di terapia intensiva dallo 0,4% (nel 1989) al 13,6% nel 1993 (4); in grossi ospedali universitari statunitensi, la percentuale di MRSA tra ceppi di *Staph. aureus* è salita dall'8% nel 1986 al 40% nel 1992; in New York City la percentuale è del 50%; dati ottenuti da 17 Paesi europei danno recentemente un valore di circa il 60% (5). Pericoloso, anche se non quantificato, si profila il passaggio della resistenza alla vancomicina da enterococchi (VRE) a stafilococchi, per il largo impiego dell'antibiotico in pazienti con infezioni da MRSA (6,7). Relativamente a microrganismi responsabili di infezioni da

comunità, la percentuale di *Strep. pneumoniae* multiresistenti è salita dal 3,6% nel 1987 al 14,5% nel 1994 ed al 23,6% (da aggiungere un altro 14,1% con ridotta sensibilità) nel 1995 (3); dati più recenti danno la resistenza a circa il 46%. Si tenga presente che negli USA (~250 milioni di abitanti) lo *Strep. pneumoniae* è responsabile di 7.000.000 di casi di otite media, 500.000 casi di polmonite, 50.000 casi di sepsi, 3.000 casi di meningite all'anno, un numero imprecisato di bronchiti, endocarditi ed artrite settica (4).

Fra le infezioni una volta sensibili ed ora resistenti agli antibiotici vanno ancora segnalate dissenteria da *Shigella dysenteriae* multiresistente, tifo da *Salmonella typhi* multiresistente, gonorrea da *Neisseria gonorrhoeae* resistente a penicilline e tetracicline (8).

## Come i batteri divengono resistenti

Come è noto, i batteri diventano resistenti in vario modo: alcuni ereditano geni di resistenza; altri li acquisiscono a seguito di mutazioni spontanee o come rafforzamento di un carattere genetico preesistente. Altri (ad es., stafilococchi) acquisiscono il gene della resistenza agli antimicrobici da una cellula batterica vicina (es. enterococchi) per mezzo di plasmidi, sottili anelli di DNA che veicolano geni da una cellula batterica ad un'altra. La resistenza può essere anche trasferita da virus capaci di captare un gene di resistenza da un batterio ed inocularlo in un altro. Infine, quando batteri morti si disintegrano, altri possono acquisire il materiale genetico conferente resistenza appena reso disponibile (9).

## La resistenza: un fenomeno di ecologia genetica globale

È oggi dato ben acquisito che il trasferimento di geni batterici di resistenza si verifica in tutta la biosfera, specialmente in siti ricchi di nutrienti come sistemi acquatici, sedimenti, suoli, aree vicine a radici delle piante, e nel liquame dei sistemi di trattamento biologico dei rifiuti (10-12). Batteri resistenti sono stati identificati in tutti questi siti. La resistenza può anche diffondersi da piante o vegetali trattati con antimicrobici o fertilizzati con concimi contenenti residui animali o umani. Si pensi che con un'insalata di pomodori, lattuga e cocomero vengono ingeriti all'incirca  $10^9$  batteri (13)!

Pertanto, la resistenza dovrebbe essere considerata come un fenomeno di ecologia genetica globale. Gli antimicrobici, i batteri ed i geni che codificano per la

resistenza sono fattori comuni tra i quattro compartimenti ecologici (uomo, animali, piante e acque al suolo). I geni si muovono tra i batteri in ciascun compartimento ed i batteri possono muoversi tra i compartimenti.

### Il momento unitario della resistenza

Pur nella sua globalità trasversale, la selezione di microrganismi resistenti e quindi la resistenza agli antimicrobici ha un suo fondamentale momento unitario: l'uso di antimicrobici su larga scala nell'uomo e negli animali.

Per una valutazione quantitativa del problema si tenga presente che negli USA sono prodotte circa 23.000 tonnellate di antibiotici all'anno (15.700 tonnellate nel 1980) (14), la metà per impiego terapeutico nell'uomo (solo per la metà ritenuto appropriato) (15) e l'altra metà per la promozione della crescita di animali e per il trattamento con aerosol di alberi da frutto.

Su 10.493 tonnellate di antibiotici consumati in Europa nel 1997, circa il 52% è stato utilizzato per uso umano, il 33% in medicina veterinaria ed il 15% come additivo per la produzione animale (16).

### I momenti di acquisizione della resistenza

Analizzando i grandi settori di utilizzo indicati si rileva che, prescindendo dall'impiego terapeutico (giustificato o meno) in molteplici affezioni ad eziologia batterica dell'uomo, altri due momenti sono essenziali nella determinazione della resistenza agli antimicrobici: il trattamento su larga scala con questi di animali destinati ad entrare nella catena alimentare umana, con il diretto trasferimento di patogeni all'uomo (17,18), la possibilità di diffusione di determinanti della resistenza tra patogeni animali ed umani, e l'impiego di taluni antimicrobici come promotori della crescita della produzione animale, capaci di interessare la flora intestinale e la digeribilità del materiale edibile. I due momenti detti spesso si confondono perché, nell'intento di evitare infezioni a rapida diffusione in allevamenti intensivi con un gran numero di giovani animali ristretti in aree limitate, piuttosto che migliorare le condizioni igieniche di allevamento si procede ad impiego massiccio di antimicrobici che esercitano una pressione di selezione per lo sviluppo di patogeni resistenti e batteri commensali.

Batteri resistenti ad antimicrobici possono esser presenti nel tratto gastrointestinale di una gran parte di animali destinati all'alimentazione (19-21). Poiché è difficile prevenire la contaminazione di carcasse durante la macellazione e le successive tappe, batteri resistenti derivati dal tratto intestinale di animali produttori di alimenti possono essere trasmessi all'uomo attraverso questi ultimi. Ad es., gli enterococchi negli animali da allevamento portano geni di resistenza ad antibatterici usati in medicina umana, ed il potenziale

impatto di questo *pool* di geni di resistenza sulla salute umana ha causato di recente molti problemi. È interessante rilevare che l'emergenza e la diffusione di resistenza ad antimicrobici, ad es. *Salmonella* e *Campylobacter*, resistenti ai fluorochinoloni negli allevamenti, è un fenomeno che va di pari passo con i medesimi fenomeni rilevati negli ospedali, e antimicrobici simili sono utilizzati in ambedue gli ambienti.

L'uso veterinario di antimicrobici può costituire un pericolo per la salute umana, ma l'impatto della resistenza tra i batteri zoonotici ed il rischio di trasferimento di determinanti della resistenza fra batteri animali resistenti e patogeni umani resta ancora un pericolo non quantificato.

Situazioni di resistenza pericolose si sono verificate per impiego di antibiotici ai fini di controllare la crescita batterica e fungina in orticoltura: ad es. *Burkholderia cepacia*, usata per le sue proprietà antifungine per il trattamento delle discariche, per l'aumento di raccolti e per impedire il deterioramento di frutta e vegetali, può esser responsabile, come patogeno, di gravi infezioni in pazienti con fibrosi cistica ed essere resistente a tutti gli antibiotici (3).

Per la protezione di verdure e alberi da frutto, in alcune aree, ai convenzionali pesticidi chimici (vietati in Italia dal 1971) si preferisce l'uso di antimicrobici che agiscono su microrganismi simili a pericolosi patogeni umani, come *Pseudomonas* e *Burkholderia*; nel nostro Paese, comunque, non sussistono problemi di trasferimento della resistenza legati all'utilizzo di tali antimicrobici. Invece, è vivo al presente il dibattito circa il possibile impatto sulla salute dell'uomo di organismi geneticamente modificati utilizzati come alimenti per l'uomo e per animali destinati alla catena alimentare umana. In realtà, un aumento della resistenza batterica non sembra possa derivare da tecniche di bioingegneria che permettano di ottenere organismi (piante e vegetali inclusi) geneticamente modificati (GMO, GMP)\* e nei quali sono incorporati indicatori per valutare se la modificazione genetica ha avuto successo (3,22-24). Questi indicatori sono rappresentati da geni di resistenza per gli antibiotici, ad es. *marker* di resistenza contro kanamicina e neomicina (npt II)\* e  $\beta$ -lattamasi per l'ampicillina (61a TEM1)\*; la preoccupazione che ne è derivata è la possibilità di trasferimento, nell'intestino, di tali geni di resistenza dai GMO o GMP a microrganismi, con conseguenti possibili rischi per la salute dell'uomo.

Gli interrogativi che sono stati posti a riguardo (ed ai quali al presente è stata data risposta negativa) sono se l'enzima possa agire direttamente sugli antibiotici e se la resistenza possa essere trasferita a microrganismi da GMO o GMP.

\* Per il significato delle sigle si veda glossario in calce all'articolo.

L'eventuale trasferimento di geni da vegetali geneticamente modificati a microrganismi può in effetti solo verificarsi in tempi assai lunghi e deve essere considerato solo nei casi in cui l'antibiotico è somministrato per via orale e vi è una pressione di selezione (23,25,26).

Antimicrobici escreti dall'uomo e dagli animali così largamente esposti ad essi, sfuggendo alla biotrasformazione, si ritrovano immutati nelle acque di scolo e possono lentamente degradarsi, esercitando una continua pressione di selezione. Così, gli antimicrobici impiegati per la protezione delle piante possono riversarsi al suolo e passare nelle acque sotterranee, dove si possono selezionare batteri resistenti. Nell'ambiente la maggior parte dei geni di resistenza è ristretta a batteri Gram-negativi che spesso hanno geni derivati da plasmidi localizzati su trasposoni codificanti per enzimi modificatori degli aminoglicosidi.

La resistenza antimicrobica tra patogeni implicati in infezioni ospedaliere e acquisite in comunità è, come già rilevato, crescente e per molteplici motivi: sovraffollamento, aumento della popolazione anziana, mobilità della popolazione, uso aumentato ed inappropriato di antibiotici, disponibilità (in alcuni paesi) di antimicrobici come prodotti da banco, mancanza di aderenza al trattamento, minori risorse per l'educazione sanitaria e per il controllo di infezioni, riduzione dei mezzi a disposizione per la salute pubblica. Non è possibile al presente quantificare in modo scientifico l'importanza di tali fattori. In realtà, sebbene ospedale e comunità possano apparire come ambienti separati, vi è un considerevole potenziale di trasferimento di patogeni resistenti da e per entrambe le direzioni.

## L'impatto della resistenza

La resistenza antimicrobica, che alcuni considerano una vera e propria azione sfavorevole dei farmaci antimicrobici da valutare in farmacovigilanza (5), ha un profondo impatto sulla salute della popolazione che deve essere considerato sotto diversi punti di vista:

- a) il trattamento di infezioni;
- b) la diffusione di infezioni;
- c) l'impedimento di interventi terapeutici di rilievo;
- d) il problema della resistenza nei paesi in via di sviluppo;
- e) il controverso impegno dell'industria per nuovi antimicrobici;
- f) i costi.

### a) Il trattamento di infezioni

La resistenza antimicrobica aumenta la gravità e la durata di infezioni (14,27), sofferenze, periodi di ospedalizzazione, fallimenti di interventi chirurgici anche delicati, sequele (ad es. sordità per otite media da pneumococchi multiresistenti) (4), e crea la necessità di indagini aggiuntive. Si tenga presente che, dato che i test di sensibilità antibatterica richiedono ore o giorni per la scelta di un antibiotico mirato, possono verificarsi, in caso di resistenza dell'organismo infettante ad una terapia antimicrobica generalmente accettata, serie conseguenze per mancata cura della malattia (caso di soggetti trattati con cloramfenicolo per infezioni da *Salmonella typhi*) (28).

La possibile maggiore virulenza di ceppi batterici resistenti è un problema largamente dibattuto (2,15); in ogni caso, morbilità e mortalità da malattie causate da

## Alcune azioni del medico e del paziente per limitare la resistenza (2)

### Medico

- Lavarsi a fondo le mani dopo ogni visita.
- Non soddisfare la richiesta dei pazienti per antibiotici non necessari.
- Evitare l'uso di antimicrobici ad ampio spettro non necessari e comunque le prescrizioni di antimicrobici per infezioni autolimitanti ad eziologia non batterica (ad es. infezioni virali dell'albero respiratorio).
- Quando possibile, effettuare una prescrizione di antimicrobici mirata.
- In ospedale, isolare pazienti con infezioni resistenti a molti antimicrobici.
- Familiarizzare con i dati locali circa le resistenze agli antibiotici.

### Paziente

- Non richiedere antimicrobici.
- Assumere gli antimicrobici come prescritto, completare il ciclo di trattamento, non conservare compresse o capsule per uso futuro.
- Lavare a fondo frutta e vegetali, evitare uova crude e carne poco cotta, specie in forma macinata.
- Usare saponi e altri prodotti con antibatterici chimici soltanto per proteggere una persona ammalata le cui difese sono indebolite.

microrganismi resistenti risultano aumentate per il ritardo o l'impossibilità di una terapia efficace per infezioni specifiche, ad es. da VRE, *Mycobacterium tuberculosis* (29) o pneumococchi. In pazienti con meningiti da pneumococchi altamente resistenti o elaboratori di penicillinasi, la scarsa penetrazione di penicilline nel liquor rende impossibile raggiungere in questo le elevate concentrazioni necessarie (8-10 volte le concentrazioni minime battericide per il germe infettante non resistente) per una terapia efficace consentita dalla buona tollerabilità del farmaco, con necessità di ricorrere a più costosi antibiotici a largo spettro (6).

Il fenomeno dell'aumentata morbilità e mortalità è particolarmente rilevante nei paesi in via di sviluppo, in cui la maggioranza della popolazione non ha i mezzi per utilizzare antibiotici alternativi e facilmente somministrabili.

#### b) La diffusione di infezioni

Una delle conseguenze più importanti della resistenza antimicrobica è rappresentata da periodi più prolungati di infettività, con possibile aumento della diffusione dell'infezione da ceppi resistenti tra la popolazione, ospedaliera e non (8,27,30). Ciò si verifica soprattutto quando il trattamento di soggetti infetti o portatori è un'importante strategia per la prevenzione di ulteriori casi di malattia: si pensi alla diffusione, da parte di portatori di infezione tubercolare ovvero di gonorrea multiresistenti, dei rispettivi microrganismi nell'ambiente.

Conseguenze sfavorevoli nel senso detto possono anche verificarsi quando soggetti portatori di microrganismi potenzialmente infettanti o colonizzanti ricevono l'antimicrobico cui questi microrganismi sono già resistenti. In tal caso l'antimicrobico può distruggere microrganismi competitivi a quelli resistenti, conferendogli una potente pressione di selezione con persistenza nell'ospite per più lungo periodo, maggiore possibilità di diffusione della malattia o anche comparsa di questa (situazioni del genere possono ad es. riguardare *Salmonellae*).

#### c) L'impedimento di interventi terapeutici di rilievo

Un impatto particolarmente preoccupante della resistenza antibatterica deriva dal fatto che essa viene pesantemente, e negativamente, ad interferire - fino ad impedirli - con progressi terapeutici resi finora possibili proprio da un rilevante numero di antimicrobici efficaci (4). È il caso di lunghe e complicate procedure chirurgiche (ad es., in campo cardiologico) spesso eseguite in pazienti immunosoppressi, anziani o gravemente ammalati, trapianti d'organo, impiego di strumentazioni invasive complesse, chemioterapia antiblastica.

Questo aspetto potrebbe vanificare decenni di strepitosi successi della biomedicina.

#### d) Il problema della resistenza nei paesi in via di sviluppo

Nei paesi in via di sviluppo, la disponibilità e l'impiego di antibiotici sono scarsamente controllati.

Ciò ha portato ad un elevato grado di resistenza, soprattutto agli antibiotici più vecchi (31). Il fatto

preoccupante è che questi paesi vengono ogni anno visitati da un elevato numero di turisti provenienti da ogni parte del mondo, il che implica una probabile globalizzazione dei geni di resistenza (12). Sono diversi i motivi per cui l'impatto della resistenza antimicrobica nei paesi in via di sviluppo è particolarmente devastante (32). L'aumentata morbilità e mortalità, associate alla resistenza batterica sono più difficili da controllare in questi paesi, dove i più recenti antibiotici alternativi sono assai costosi (8,33,34). Inoltre, molti di questi antibiotici vengono somministrati per via iniettiva, il che comporta spese aggiuntive per siringhe, attrezzature per l'infusione endovenosa, assistenza infermieristica, ecc. (5).

#### e) Il controverso impegno dell'industria per nuovi antimicrobici

L'ultima nuova classe di farmaci antimicrobici, con un nuovo target, risale al lontano 1971. Nel contempo i clinici, nella universale tendenza all'impiego dell'ultimo antimicrobico posto sul mercato, anche se sostanzialmente poco differente da altri già esistenti, sono stati sempre largamente fiduciosi che l'immissione di nuovi farmaci attivi da parte dell'industria non finisse mai (35). In realtà negli anni '80 gli investimenti industriali per nuovi antimicrobici sono stati relativamente pochi (36). I motivi di questo interesse relativamente scarso possono essere identificati nel continuo aumento dei costi per la scoperta, sperimentazione e sviluppo di nuovi antimicrobici (calcolati da 100 a 350 milioni di dollari) (6), i tempi (6 - 7 anni almeno) per la commercializzazione (27,37) e, successivamente, il pericolo di azioni sfavorevoli inattese e possibilità di insuccesso nel diffuso impiego clinico. La possibile e rapida insorgenza di resistenza, associata alla breve durata di vita di un nuovo farmaco molto costoso, ha rappresentato un disincentivo all'impegno dell'industria in questo settore, dovuto anche ad un insufficiente ritorno economico (35). E' indubbio che oggi l'industria non è più al passo con la resistenza agli antimicrobici ed è questo un altro impatto negativo della resistenza antimicrobica stessa.

La situazione peraltro sembra stia mutando (3,38): la resistenza antimicrobica dilagante comincia a rappresentare una pressione di mercato e, d'altro canto, l'esplosione di informazioni derivanti dalla genetica batterica apre altre vie a farmaci con nuovi meccanismi di azione, eventualmente capaci di non dare resistenza, di revertirla ovvero ancora di potenziare antimicrobici divenuti poco o per nulla attivi. Si è tuttavia rilevato che anche il sequenziamento del genoma (raggiunto per il *Mycobacterium tuberculosis*) non significa trovare nel breve periodo farmaci attivi su di esso.

#### f) I costi

I costi derivanti dalla resistenza antimicrobica sono considerati assai elevati in rapporto ai prolungati tempi di ospedalizzazione, con conseguente riduzione del turnover dei pazienti, indagini di laborato-

rio addizionali, necessità di farmaci costosi alternativi, complicazioni e sequele invalidanti. Negli USA, i costi per una setticemia da VRE sono stati calcolati in 18.000 \$/ospedalizzazione; in Europa, i costi per trattare un'infezione di microrganismi resistenti in terapia intensiva per una settimana ammontano a circa 12.000 \$ (5).

Per risolvere l'infezione si adoperano abitualmente antimicrobici iniettivi fra i più potenti (imipenem e consimili, fluorochinoloni, cefalosporine di III e IV generazione, aminoglicosidi ed associazioni) il cui impiego comporta ulteriori costi per siringhe, linee per somministrazione endovenosa, personale infermieristico.

Nei paesi in via di sviluppo questi costi impediscono l'impiego, per infezioni da microrganismi multiresistenti, di pochi antimicrobici ancora efficaci, di regola iniettabili, costosi e non disponibili per la maggioranza della popolazione.

I costi precedentemente esposti sono considerati diretti. Costi indiretti di infezioni da microrganismi resistenti sono il tempo maggiore trascorso lontano dalla famiglia e l'eventuale riduzione o perdita di entrate economiche.

In terminologia economica, la resistenza antimicrobica è considerata una "esternalità" negativa nel trattamento delle infezioni, per le conseguenze sfavorevoli sull'intera società (40,41). Ciò significa che è improbabile che gli effetti dell'impiego di antimicrobici in termini di resistenza siano sentiti direttamente dal consumatore o dal fornitore del trattamento (che non hanno incentivi per ridurre l'uso di antimicrobici), ma si ripercuotono sul benessere globale della comunità.

E' chiaro che l'esternalità non è associata di per sé con la produzione di antimicrobici, ma con il loro consumo (come parte della produzione di salute) ed è negativa perchè comporta azioni sfavorevoli per l'intera società. Il solo modo per combatterla è, al presente, una riduzione dell'impiego di antibiotici, perseguibile con varie strategie.

### Si può contrastare la resistenza? (1,34,35,39,42,43)

Tutti i problemi inerenti alla resistenza cui si è fatto cenno trovano un unico momento comune: l'entità del consumo di antimicrobici. Difatti l'uso esteso di antimicrobici nell'uomo e negli animali (e nei vegetali) è un fattore di primo piano nel determinare la selezione di microrganismi resistenti. Paesi con le più alte percentuali di resistenza antibatterica tra patogeni umani, e con il più elevato consumo pro capite di antibiotici (44), hanno documentato che vi è un livello critico di consumo di farmaci antimicrobici oltre il quale si scatena l'emergenza di resistenza.

Lo scopo fondamentale degli interventi che da oggi possono essere attuati è impedire che la resistenza agli antimicrobici divenga un problema di dimensioni ancora maggiori e conservare l'utilità degli antimicrobici oggi disponibili. Va inoltre tenuto presente che, nell'ultimo

decennio, non è stato introdotto alcun antibatterico con nuovo meccanismo d'azione, sebbene ve ne siano alcuni di recente o prossima commercializzazione per scopi selettivi in terapia, come everninomicine e ossazolidoni.

Bisognerebbe pertanto intraprendere azioni capaci di ridurre l'uso degli antimicrobici in tutti i settori di impiego: medicina umana e veterinaria, produzione animale e protezione di piante. La restrizione nell'uso degli antimicrobici esistenti in tutti gli attuali settori di applicazione dovrebbe portare al controllo ed al contenimento della resistenza.

L'uso di antimicrobici in produzione animale dovrebbe essere totalmente abbandonato e, comunque, al più presto sostituito con quello di composti che non abbiano alcuna possibile relazione con antimicrobici impiegati in medicina umana e veterinaria, per evitare il rischio di selezionare microrganismi con resistenza crociata ai farmaci usati per trattare le infezioni batteriche.

Le condizioni di stabulazione degli animali destinati all'alimentazione umana dovrebbero essere migliorate in modo da evitare il diffondersi di epidemie e il conseguente ricorso ad antimicrobici di impiego anche in medicina umana.

Gli antimicrobici usati in terapia e quelli che possono presentare resistenza, anche crociata, con questi non dovrebbero essere utilizzati in GMO. I geni marcatori di resistenza agli antimicrobici dovrebbero essere rimossi dai vegetali transgenici prima della commercializzazione.

Nell'uomo dovrebbe essere evitato l'uso di antimicrobici a largo spettro non necessari (ad es. nelle infezioni urinarie). Inoltre, l'uso di antimicrobici in molte infezioni dell'albero respiratorio non dovute a batteri può influenzare il decorso della malattia, eccetto in pazienti che abbiano o nei quali siano possibili superinfezioni batteriche.

Ridotte permanenze ospedaliere, trattamento domiciliare (ove possibile) di pazienti con malattie serie o complicate, aumentato trasferimento ad ospedali per acuti ovvero a strutture per degenze prolungate, intensificazione degli schemi di pulizia e ricorso a stanze singole, sono tutti fattori che possono ridurre in assoluto l'insorgenza ed il trasferimento di resistenze in ospedale e nel rapporto ospedale-territorio.

Negli ospedali americani si tenta di tener separati pazienti con VRE o MRSA per evitare che, per scambio di materiale genetico, si passi da un ceppo di *Staph. aureus* a resistenza intermedia alla vancomicina ad un ceppo pienamente resistente a tale antibiotico (42).

È necessario poi cercare di ottimizzare l'approccio prescrittivo abituale degli antimicrobici. Ciò può essere ottenuto in diversi modi: nel medio periodo, migliorando e rendendo più sensibili e con risultati più rapidi possibili i test diagnostici per le malattie infettive, onde instaurare in tempi brevi una terapia con antimicrobici mirati; nel lungo periodo, rivisitando totalmente con inventiva gli schemi terapeutici finora adottati per i trattamenti con antimicrobici di malattie infettive, senza seguire soltanto quelli derivanti dai trial clinici finanziati dalle industrie produttrici per soddisfare le autorità regolatorie.

Potrebbero derivarne utili indicazioni per ottimizzare le dosi, l'intervallo tra queste e la durata del trattamento.

Infine, dovrebbero essere adottate note di indirizzo e guide terapeutiche che tendano a razionalizzare il più possibile l'impiego almeno dei più importanti antimicrobici nel trattamento di malattie dell'uomo e degli

animali e a scoraggiare la pratica di prescrivere antimicrobici inutili o superflui per infezioni autolimitanti ad eziologia non batterica.

Si dovrebbero poi identificare nuove vie per controllare e contenere la resistenza e valutare quanto velocemente, e con quale intensità, la resistenza sia reversibile quando l'uso dell'antimicrobico si riduce.

## DA RICORDARE

- *L'entità del consumo di antimicrobici è strettamente correlata alla resistenza batterica.*
- *La restrizione nell'uso degli antimicrobici (in medicina umana e veterinaria, nella produzione animale e nella protezione delle piante) è un fattore essenziale per il contenimento della resistenza batterica.*
- *L'uso di antibiotici in produzione animale dovrebbe essere totalmente abbandonato e sostituito con composti senza alcuna relazione con antimicrobici usati in medicina umana e veterinaria.*
- *Le condizioni di stabulazione negli allevamenti degli animali destinati all'alimentazione umana dovrebbero essere migliorate in modo da evitare il diffondersi di epidemie trattate su larga scala con antimicrobici corrispondenti o strettamente correlati a quelli di impiego in campo umano o veterinario.*
- *I geni marcatori di resistenza agli antimicrobici dovrebbero essere rimossi dai vegetali transgenici prima della commercializzazione.*
- *È necessario adottare note di indirizzo e guide terapeutiche che tendano a razionalizzare il più possibile l'impiego almeno dei più importanti antimicrobici nel trattamento di malattie dell'uomo e degli animali.*

## Piccolo glossario

Antimicrobico:	qualsiasi composto che, a basse concentrazioni, esercita un'azione contro microrganismi patogeni e mostra tossicità selettiva verso essi
Antibiotico:	una sostanza prodotta o derivata da un microrganismo che distrugge selettivamente altri microrganismi o inibisce la loro crescita
Batterio:	un microrganismo che è più semplice e di regola più piccolo dei protozoi, con un singolo cromosoma rappresentato da DNA circolare a doppia elica
b1a TEM1:	gene di resistenza alle betalattamasi per l'antibiotico ampicillina
Commensale:	un membro della normale flora batterica
Gene:	parte del DNA, è l'unità di base del materiale genetico; a ciascun gene è legata una determinata funzione
GMO:	organismo modificato geneticamente
GMP:	piante modificate geneticamente
Npt II:	neomicinfosfotrasferasi II; gene che codifica la resistenza nei riguardi di antibiotici amiglicosidici quali kanamicina e neomicina
Plasmide:	un pezzo di materiale genetico (DNA) che si ritrova spesso nei batteri indipendente da cromosoma
Transposone:	un pezzo di DNA (spesso contenente geni per la resistenza) che può muovere da una molecola di DNA ad un'altra

1. Péchère JC. Antibiotic resistance is selected primarily in our patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;**15**:472-7.
2. Levy SB. The challenge of antibiotic resistance. *Sci Am* 1998;**278**:46-53.
3. (Parliament) House of Lords. Select Committee on Science and Technology. Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents. London, The Stationery Office Ltd, 7th report Session 1997-98, 16, 1998.
4. Cohen FL, Tartasky D. Microbial resistance to drug therapy: a review. *Am J Infect Control* 1997;**25**:51-64.
5. Opinion of the Section for Protection of the Environment Public Health and Consumer Affairs on the "Resistance to antibiotics as a threat to public health", ENVI/471.
6. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;**335**:1445-53.
7. Goossens H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;**19**:546-51.
8. *Weekly epidemiological record* 1997;**72**:333-40, WHO Geneva.
9. Jawetz E. Principles of antimicrobial drug action. In: Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology, 6<sup>th</sup> ed. Lange Med, Book, 1998:671-9.
10. Hill KE, Top EM. Gene transfer in soil systems using microcosms. *FEMS Microbiol Ecol* 1998;**25**:319-29.
11. Wellington EM, van Elsas JD. Genetic interactions among micro organisms in the natural environment. Pergamon Press, London, UK 1992.
12. Shanahan PMA et al. The global impact of antibiotic-resistant bacteria: their sources and reservoirs. *Rev Med Microbiol* 1994;**5**:174-82.
13. Levy SB. Antibiotic-resistant bacteria in food of man and animals. In Antimicrobials in Agriculture, Ed. M. Woodbine, Butterworth, London, 1984:521-31.
14. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. *N Engl J Med* 1997;**337**:491-2.
15. Levy SB. Multidrug resistance - a sign of the times. *N Engl J Med* 1998;**338**:1376-7.
16. FEDESA. Animal Health Dossier 15: European Federation of Animal Health. 1997.
17. Gustafson RH, Bowen RE. Antibiotic use in animal agriculture. *J Appl Microbiol* 1997;**83**:531-41.
18. Hinton MH. Antibiotics, poultry production and public health. *Worlds Poult Sci J* 1988;**44**:67-9.
19. Nijsten R et al. Antibiotic resistance among *Escherichia coli* isolated from faecal samples of pig farmers and pigs. *J Antimicrob Chemother* 1996;**37**:1131-40.
20. van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Time to ban all antibiotics as animal growth-promoting agents? *Lancet* 1996;**348**:619.
21. van den Bogaard AE. Antimicrobial resistance - relation to human and animal exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1997;**40**:453-4.
22. Fry JC, Day MJ. Release of genetically engineered and other microorganisms. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1992.
23. Schlüter K et al. "Horizontal" gene transfer from a transgenic potato line to a bacterial pathogen (*Erwinia chrysanthemi*) occurs - if at all - at an extremely low frequency *Biotechnology (NY)* 1995;**13**:1094-8.
24. Nordic Seminar on antibiotic resistance marker genes and transgenic plants, Norwegian Biotechnology Advisory Board, P.O. Box 8027 Dep., N-0030, Oslo, Norway, 1997.
25. Atlas R et al. Persistence and survival of genetically modified micro-organisms released into the environment. The release of genetically modified micro-organisms Ed. D.E.S. Stewart-Tull and M. Sussman, Plenum Press, New York, 1992.
26. Miller RV. Bacterial gene swapping in nature. *Sci Am* 1998;**278**:66-71.
27. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;**257**:1050-5.
28. National MDR-TB Task Force, National Action Plan to Combat Multidrug-Resistant Tuberculosis (Centers for Disease Control, Atlanta, GA, 1992) p. 8.
29. Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: commentary on a reemerging killer. *Science* 1992; **257**:1055-64.
30. WHO Fact sheet n. 194, May 1998. Antimicrobial resistance.
31. Kunin C.M. Resistance to antimicrobial drugs- a worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993;**118**:557.
32. Hart C A, Karinki S. Antimicrobial resistance in developing countries. *BMJ* 1998;**317**:647-50.
33. WHO Antimicrobial resistance monitoring programme, WHO/EMC/LTS 97.3.
34. Williams RJ, Heymann DL. Containment of antibiotic resistance. *Science* 1998;**279**:1153-4.
35. Goldmann DA et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996;**275**:234-40.
36. Shlaes DM et al. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host *Clin Inf Dis* 1993;**17**:2, 5527-34.
37. Billstein SA. How the pharmaceutical industry brings an antibiotic drug to market in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;**38**:2679-82.
38. Carbon C, Bax RP. Regulating the use of antibiotics in Community. *BMJ* 1998;**317**:663-5.
39. Coast J et al. Superbugs: should antimicrobial resistance be included as a cost in economic evaluation? *Health Economics* 1996;**5**:217-26.
40. Coast J et al. An economic perspective on policy to reduce antimicrobial resistance. *Soc Sci Med* 1998;**46**:29-38.
41. Copenhagen Recommendations. Report from the EU Conference on the Microbial Threat. Ministry of Health and Ministry of Food, Agriculture and Fisheries, Copenhagen, 9<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> September 1998.
42. Chaix C et al. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999;**282**:1745-51.
43. The Path of Least Resistance, Standing Medical Advisory Committee - Sub-group on Antimicrobial resistance, Main Report Dept. Of Health, United Kingdom, 1998.
44. Austin DJ et al. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Nat Acad Sci* 1999;**96**:1152-6.