



## Gli antibiotici di ultima linea si stanno rivelando inefficaci: opzioni possibili per affrontare questa minaccia imminente per i pazienti e i sistemi sanitari

### Sintesi

L'insorgenza e la diffusione di batteri estremamente resistenti, in particolare quelli resistenti agli antibiotici «di ultima linea» come i carbapenemi e la colistina, rappresentano un grave problema per la salute pubblica e una minaccia per la sicurezza dei pazienti e le economie a livello europeo e mondiale. Quando gli antibiotici di ultima linea non sono più efficaci, ciò significa che non sono più disponibili antibiotici con i quali curare un paziente e, di conseguenza, le infezioni diventano potenzialmente fatali per i bambini e gli adulti; inoltre la resistenza agli antibiotici di ultima linea compromette l'efficacia di interventi medici salvavita come la terapia oncologica e il trapianto di organi. Perciò è fondamentale contenere subito la diffusione di questi batteri estremamente resistenti, soprattutto se si considera che la pipeline degli antibiotici è sterile, non prevedendo lo sviluppo di nuovi antibiotici, e probabilmente rimarrà tale per anni.

I pazienti infettati da batteri resistenti agli antibiotici sono più propensi a sviluppare complicazioni e presentano un rischio di morte fino a tre volte maggiore a causa dell'infezione [1]. Secondo le stime, se non si prendono provvedimenti il numero complessivo di decessi potrebbe raggiungere i 10 milioni annui entro il 2050<sup>1</sup> [2]. Ciò comporta gravi problemi per il funzionamento dei sistemi sanitari e implica costi elevati per la società.

Questa informativa mira a richiamare l'attenzione dei responsabili politici su alcuni esempi di misure adottabili a livello nazionale e locale per arrestare la diffusione di questi batteri ad alta resistenza. Saranno evidenziati anche casi studio che mostrano una valida attuazione di tali misure, con esiti positivi.

### Il problema

L'insorgenza e la rapida diffusione globale di batteri estremamente resistenti, in particolare quelli resistenti agli antibiotici di ultima linea, rappresentano una minaccia rilevante per i pazienti, i sistemi sanitari e l'economia. Antibiotici come carbapenemi e colistina sono considerati «di ultima linea» perché sono i soli antibiotici che ancora agiscono contro le infezioni provocate da batteri resistenti a tutti gli altri antibiotici.

La diffusione di questi batteri ad alta resistenza sta attraversando fasi molto diverse nei vari paesi europei (figure 1 e 2) e sono stati segnalati focolai di batteri resistenti ai carbapenemi in numerosi Stati membri dell'UE [3, 4]. La colistina è l'antibiotico di elezione quando i carbapenemi non sono più efficaci e in Europa il suo consumo umano è quasi raddoppiato fra il 2010 e il 2014, soprattutto nei paesi che registrano alti livelli di resistenza ai carbapenemi [6]; attualmente si sta diffondendo anche la resistenza alla colistina.

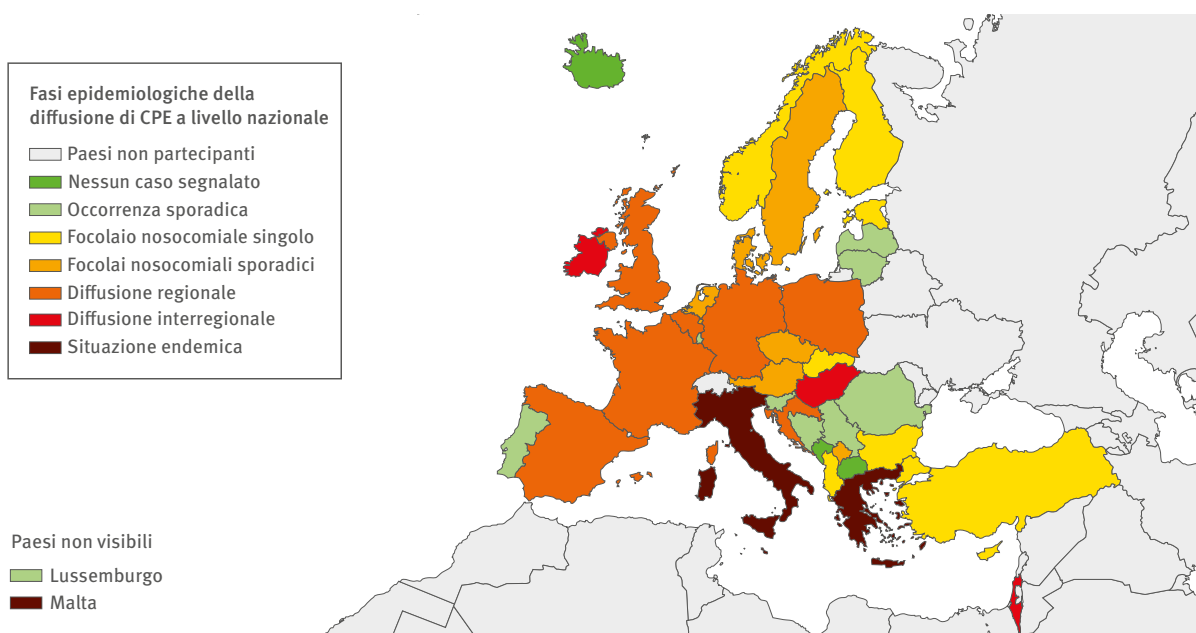
Solo misure concertate a livello mondiale, che prevedano un miglioramento della prevenzione e del controllo delle infezioni in ospedali e altre strutture sanitarie, nonché un uso più prudente degli antibiotici, possono offrire una soluzione nel lungo termine.

### Implicazioni dell'inazione

Alle infezioni causate da batteri ad alta resistenza si associano esiti negativi per i pazienti, un aumento della morbilità e della mortalità, nonché dei costi e della durata dei soggiorni ospedalieri. Questi batteri rappresentano dunque una minaccia per la sicurezza dei pazienti [5]. Tassi di mortalità elevati, variabili dal 26 % al 44 % [6,7], sono associati direttamente alla presenza di un'infezione dovuta a questi

<sup>1</sup> Le stime di morbilità e mortalità relative all'impatto della resistenza si basano su proiezioni che riguardano tutti gli agenti antimicrobici, senza limitarsi agli antibiotici.

**Figura 1. Frequenza di enterobatteriacee che producono carbapenemasi<sup>2</sup> in 38 paesi europei, valutata con una scala epidemiologica che indica il livello di diffusione nazionale, 2013**



batteri estremamente resistenti. Secondo uno studio israeliano, i pazienti infettati da tali batteri correvano un rischio quattro volte maggiore di morire a causa dell'infezione rispetto ai pazienti infettati da batteri non resistenti [8].

In Europa e nell'America del Nord gli ospedali spendono in media da 10 000 a 40 000 EUR in più per curare ogni paziente infettato da batteri resistenti. È probabile che l'impatto associato alla perdita di produzione economica imputabile a una ridotta efficienza della forza lavoro, malattie prolungate e decessi equivalga al doppio di tale cifra [1].

A livello mondiale, si stima che circa 700 000 decessi all'anno<sup>3</sup> siano attribuiti a infezioni resistenti, un dato che comprende non solo i ceppi di comuni infezioni batteriche, ma anche l'HIV, la tubercolosi e la malaria [9]. Si è ipotizzato che, qualora non si invertano le tendenze attuali in materia di infezione e resistenza, il numero globale dei decessi potrebbe raggiungere i 10 milioni annui entro il 2050 [2]. Questo inciderebbe anche sull'economia europea e potrebbe causare, entro lo stesso anno, una riduzione compresa tra l'1 % e il 4,5 % del PIL europeo [10].

## Che cosa si può fare?

È importante adottare una strategia a più livelli per frenare la comparsa e la diffusione di questi batteri estremamente resistenti negli ospedali, come afferma la raccomandazione del Consiglio dell'Unione europea (UE) sulla sicurezza dei pazienti, comprese la prevenzione e il controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria [5]. Esempi di misure per prevenire la diffusione di batteri ad alta resistenza:

1. è fondamentale istituire una task force multidisciplinare costituita da esperti in materia che goda di sostegno politico e sia incaricata di creare una strategia, raccogliere dati e intervenire ove necessario a livello nazionale e ospedaliero;

2. garantire che gli ospedali dispongano di un rapporto adeguato tra i medici opportunamente addestrati al controllo delle infezioni (ICP, ossia Infection Control Practitioner) e i posti letto. Un rapporto di 1 ICP ogni 250 posti letto [11] è un tasso standard; studi più recenti suggerirebbero la presenza di 1 ICP ogni 100 posti letto [12,13]. Negli ospedali d'Europa si riscontra un'ampia oscillazione di questo dato [14];

3. uno screening attivo dei pazienti «a rischio» dopo il loro ricovero ospedaliero è un metodo efficace per sapere se siano portatori o meno di batteri estremamente resistenti. Si tratta di un aspetto d'importanza cruciale per prevenire la diffusione negli ospedali [15] perché, quando si scopre che un paziente è un portatore di tali batteri, si possono adottare immediatamente misure di prevenzione [16,17]. Ciò è possibile solo se tale screening viene integrato da una segnalazione tempestiva dei risultati positivi ottenuti dal laboratorio microbiologico. Questa è una misura particolarmente pertinente per gli Stati membri dell'UE perché è attualmente in aumento la mobilità dei pazienti da un paese all'altro per beneficiare di assistenza sanitaria [18];

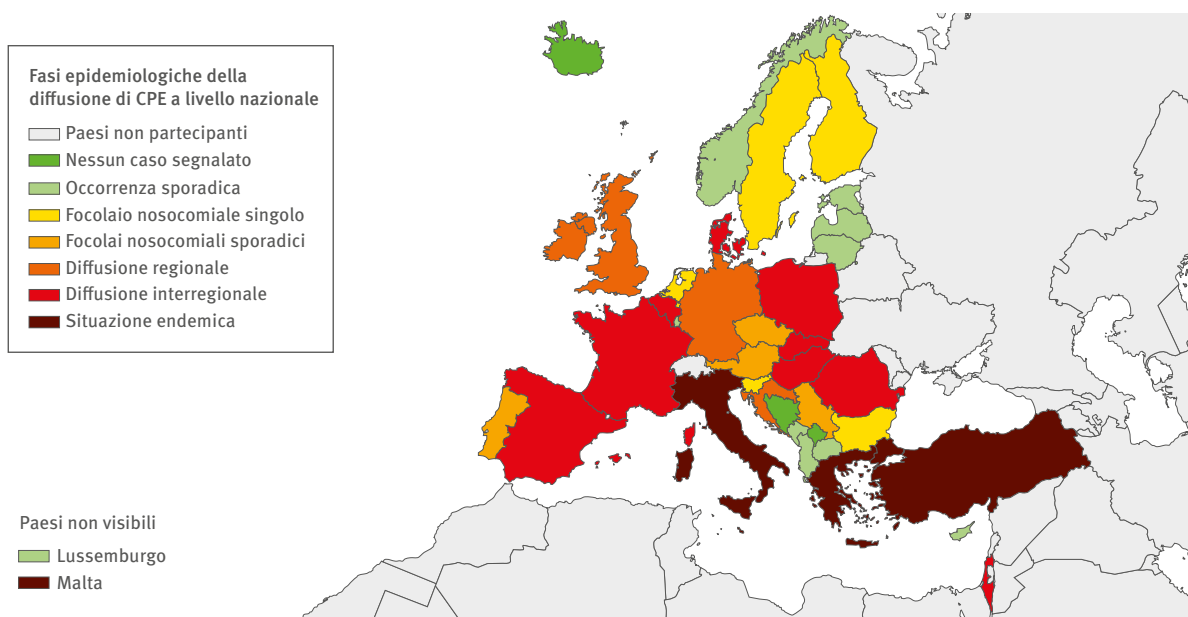
«Occorre eseguire uno screening attivo di tutti i pazienti a rischio di essere portatori di questi batteri estremamente resistenti. Al fine di contrastare la resistenza agli antibiotici occorre concentrarsi sia sul controllo del contagio che sul corretto impiego degli antibiotici negli ospedali e nelle strutture di assistenza a lungo termine», Andreas Voss (MD, PhD) professore specializzato nel controllo delle infezioni, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Paesi Bassi.

4. l'isolamento dei pazienti portatori di batteri ad alta resistenza (idealmente in stanze singole o, alternativamente, in aree di sistemazione in coorte) rappresenta un provvedimento importante per contenere la propagazione di questi batteri [14,16]. Nel 2012 la percentuale mediana dei letti ospedalieri presenti in stanze singole era solo del

<sup>2</sup> Le enterobatteriacee che producono carbapenemasi sono batteri estremamente resistenti ai carbapenemi per via della produzione di un enzima (la carbapenemasi).

<sup>3</sup> Le stime di morbilità e mortalità relative all'impatto della resistenza si basano su proiezioni che riguardano tutti gli agenti antimicrobici, senza limitarsi agli antibiotici.

**Figura 2. Frequenza delle enterobatteriacee che producono carbapenemasi in 38 paesi europei, valutata con una scala epidemiologica che indica il livello di diffusione nazionale, 2015**



9,9 % in media per l'Europa e inferiore al 5 % negli otto paesi UE/SEE [6];

5. l'igiene delle mani è la «misura più importante» per prevenire la trasmissione di batteri negli ospedali secondo l'Organizzazione mondiale della sanità [19,20]. Il costo che comporta la promozione dell'igiene delle mani è inferiore all'1 % di quello relativo alla cura dei pazienti con infezioni nosocomiali [19]. Negli ospedali europei si riscontra un'ampia oscillazione del consumo di alcool per la disinfezione delle mani [14]. Occorre monitorare e sostenere costantemente, attraverso l'istruzione e le verifiche, il rispetto di una corretta igiene delle mani.

La raccomandazione del Consiglio dell'UE sull'uso prudente degli agenti antimicrobici nella medicina umana [21] ha sottolineato che il controllo della resistenza agli antibiotici è possibile solo grazie a una combinazione di misure di prevenzione e di controllo delle infezioni, nonché a un uso prudente degli antibiotici. Un approccio «One Health» è importante per garantire una stretta cooperazione tra la medicina umana e veterinaria al fine di ridurre l'uso degli antibiotici di ultima linea negli animali destinati alla produzione alimentare [22] [23].

Risorse utili dell'ECDC:

Rapida valutazione dei rischi: enterobatteriacee resistenti ai carbapenemi [4]

Rapida valutazione dei rischi: resistenza alla colistina mediata da plasmidi nelle enterobatteriacee [23]

Revisione sistematica dell'efficacia delle misure di controllo delle infezioni per prevenire la trasmissione di CPE mediante il trasferimento transfrontaliero di pazienti. Stoccolma: ECDC, 2014

## Casi studio

### 1. Screening attivo per controllare un vasto focolaio ospedaliero nei Paesi Bassi [24]

In un ospedale dei Paesi Bassi, un vasto focolaio di batteri estremamente resistenti che per due anni non è stato controllato adeguatamente ha dato origine alla creazione di una strategia di contenimento dei focolai nosocomiali, che prevedeva tra l'altro:

- la definizione di categorie di pazienti che rischiano di essere portatori di batteri ad alta resistenza;
- uno screening attivo dei pazienti a rischio;
- un isolamento preventivo di tali pazienti post-ricovero;
- un'assistenza immediata, in caso di focolai epidemici, da parte dell'Istituto neerlandese per la salute e l'ambiente e del Dipartimento di microbiologia medica.

In questo ospedale l'attuazione di uno screening attivo dei pazienti a rischio ha costituito una misura basilare per il controllo adeguato di questo focolaio epidemico. Inoltre, altre strutture sanitarie della regione sono state informate ed esortate a effettuare uno screening per rilevare eventuali portatori di batteri ad alta resistenza tra i pazienti ricoverati nell'ospedale interessato durante il periodo di insorgenza del focolaio.

### 2. Misure adottate per controllare un focolaio locale in un reparto ospedaliero in Grecia [25]

Nel reparto di un ospedale greco è stato realizzato un programma articolato di controllo delle infezioni della durata di tre anni per contrastare la diffusione di batteri ad alta resistenza.

Il programma prevedeva:

- uno screening attivo di tutti i pazienti ricoverati nel reparto per rilevare la presenza di questi batteri estremamente resistenti;
- uno screening settimanale di tutti i pazienti risultati negativi al momento del ricovero;

- l'inserimento di tutti i pazienti portatori in stanze singole o in aree di sistemazione in coorte;
- personale infermieristico dedicato;
- l'adozione di precauzioni da contatto;
- il monitoraggio della corretta igiene delle mani.

Quest'intervento ha propiziato un calo significativo delle infezioni causate da batteri ad alta resistenza. Diciotto mesi dopo la sua attuazione, la frequenza dei pazienti portatori di tali batteri era precipitata dal 12,3 % allo 0 %. Il successo dell'intervento a livello locale dimostra che si possono ottenere dei risultati anche in un paese con livelli di resistenza generalmente elevati.

### 3. Una strategia per controllare un focolaio nazionale in Israele [26]

In Israele il Ministero della Sanità ha avviato un intervento articolato a livello nazionale per frenare la diffusione di batteri estremamente resistenti negli ospedali del paese.

Questo intervento di portata nazionale constava di tre elementi principali:

- la segnalazione obbligatoria alle autorità sanitarie pubbliche di tutti i pazienti portatori di batteri ad alta resistenza;
- l'isolamento obbligatorio dei portatori ospedalizzati in stanze singole o in un'area di sistemazione in coorte;
- la creazione di una task force multidisciplinare professionale che riferisse direttamente al ministero della sanità. Questa task force era munita dell'autorità ex lege di raccogliere dati direttamente dagli ospedali e di intervenire nel controllo dei focolai. In tale quadro è stato chiesto a tutti i laboratori microbiologici di aderire alle linee guida per l'uniformazione degli standard di rilevamento e segnalazione.

Nei reparti ospedalieri israeliani di terapia intensiva, l'incidenza mensile delle infezioni da batteri estremamente resistenti è scesa da 55,5 a 11,7 casi ogni 100 000 pazienti/giorni all'anno. Inoltre, la corretta realizzazione di questo intervento ha prevenuto l'insorgere di nuovi casi.

L'impegno al più alto livello politico, la dedizione e la cooperazione dei responsabili politici e degli operatori sanitari hanno determinato il successo dell'intervento.

## Fonti

Il presente articolo è basato su informazioni tratte dalle relazioni, dagli articoli e dalla letteratura scientifica riportati di seguito:

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond: Economic Issues, Policies and Options for Action. Paris: OECD; 2015.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. London: The Review on Antimicrobial Resistance; 2016.
3. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Euro Surveill. 2015;20(45).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae-8 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016.
5. Council of the European Union. Council Recommendation of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Official Journal of the European Union (OJ C 151, 3.7.2009, p. 1).
6. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1170-5.
7. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Oct;30(10):972-6.
8. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1028-33.
9. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. London: The Review of Antimicrobial Resistance; 2014.
10. KPMG LLP. The global economic impact of anti-microbial resistance. London: KPMG; 2014. Available from: <https://www.kpmg.com/UK/en/IssuesAndInsights/ArticlesPublications/Documents/PDF/Issues%20and%20Insights/amr-report-final.pdf>
11. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. Am J Epidemiol. 1985 Feb;121(2):182-205.
12. O'Boyle C, Jackson M, Henly SJ. Staffing requirements for infection control programs in US health care facilities: Delphi project. Am J Infect Control. 2002 Oct;30(6):321-33.
13. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):212-24.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
15. Lerner A, Romano J, Chmelintsky I, Navon-Venezia S, Edgar R, Carmeli Y. Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1474-9.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
17. Lowe CF, Katz K, McGeer AJ, Muller MP. Efficacy of admission screening for extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. PLoS ONE. 2013;8(4).
18. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. Official Journal of the European Union (OJ L 88, 4.4.2011, p. 45-65).
19. World Health Organization. Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014. Available from: [http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO\\_literature-review.pdf](http://www.who.int/gpsc/5may/MDRO_literature-review.pdf)
20. World Health Organization. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. Geneva: WHO; 2009. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf)
21. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). Official Journal of the European Communities. 2002 (45):13-6.
22. European Medicines Agency. Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: EMA; 2016.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Plasmid-mediated colistin resistance in Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016.
24. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Kraker ME, van der Zee A, van Burgh S, de Greeff SC, et al. Successful control of a hospital-wide outbreak of OXA-48 producing Enterobacteriaceae in the Netherlands, 2009 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(9).
25. Spyridopoulou K, Psychogiou M, Sypsa V, Goukos D, Miriagou V, Markogiannakis A, et al. Successful control of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance. 25th ECCMID: Copenhagen, Denmark; 2015.
26. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. 2011 Apr 1;52(7):848-55.

Le informative programmatiche dell'ECDC sono documenti concisi che mettono in luce un determinato problema di salute pubblica e offrono orientamenti basati su fatti concreti per affrontarlo. Sono indirizzati all'attenzione dei responsabili delle politiche e degli interlocutori influenti a livello europeo, nazionale e regionale.

I file di progetto sono pubblicati insieme al PDF per far sì che il documento possa essere adattato per l'uso nei singoli Paesi, ad esempio attraverso la traduzione del testo in altre lingue.

Citazione suggerita: Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie. Gli antibiotici di ultima linea si stanno rivelando inefficaci: opzioni possibili per affrontare questa minaccia imminente per i pazienti e i sistemi sanitari. Stoccolma: ECDC, 2016.

Numero catalogo: TQ-06-16-176-IT-N  
ISBN: 978-92-9498-006-9  
DOI: 10.2900/812862

Immagine di copertina: Eric Bridiers, US Mission Geneva. Creative Commons (CC BY 2.0)

© Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie, 2016.  
Riproduzione autorizzata con citazione della fonte.