

Sensibile o resistente?

Le infezioni respiratorie sotto i riflettori: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*

Erik Lagolio, Alessandro Rossi

SIMG

Mario, 69 anni, accanito fumatore, ha una bronchite acuta da 4 giorni: decido per una ciprofloxacina 500 mg bid (bis in die) per 6 giorni.

La terapia è appropriata? E se fosse affetto da BPCO vi sarebbero differenze?

*Pietro, 12 anni, lo visito in un turno di continuità assistenziale, diagnostico una faringite batterica sulla base dei criteri di Centor e prescrivo claritromicina 500 mg bid per 7 giorni. Ipotizzando un'eziologia da *Streptococcus pyogenes*, il macrolide è la scelta corretta? La terapia prescritta che influenza avrà sulla selezione di batteri resistenti?*

Giovanna, 72 anni, i sintomi e i segni clinici propendono per una diagnosi di polmonite comunitaria (CAP) a basso rischio clinico (valutata con lo score DS-CRB65). Imposto quindi una terapia con cefalosporina iniettiva 1 g intramuscolo per 6 giorni.

La terapia è conforme alle evidenze? Quali sono le raccomandazioni delle ultime linee guida sul trattamento della CAP nell'*out-patient* a basso rischio clinico?

Per ora ci limiteremo a dire che queste tre prescrizioni non sono appropriate. Ragionare sulla terapia antibiotica significa anzitutto analizzare i comportamenti dei ceppi batterici più frequentemente coinvolti nelle infezioni che quotidianamente diagnosticiamo in ambulatorio. Senza considerare il fatto che gran parte delle infezioni respiratorie sono in realtà ad eziologia virale.

Sensibile o resistente? In questo articolo affronteremo insieme, con il supporto delle evidenze, le più frequenti situazioni cliniche con l'obiettivo di costruire una difesa comune contro l'avanzata dell'antibiotico-resistenza.

1. Il problema, le soluzioni

L'uso appropriato degli antibiotici è una priorità di rilevanza mondiale. Lo scenario che si profila è altrimenti inquietante: nel 2050 circa 10 milioni di persone al mondo moriranno per infezioni da germi resistenti agli antibiotici, superando i decessi per

tumori, diabete e incidenti con una previsione di costi che supera i 100 trilioni di dollari. Queste le conclusioni della "Review on Antimicrobial Resistance" (AMR 2016) a firma di Jim O'Neil¹, economista ed allora ministro britannico del commercio. Dopo due anni di analisi e coinvolgimento di diversi *stakeholders* il report, oltre a rilevare le criticità esistenti da un punto di vista sociale ed economico, si proponeva di produrre proposte concrete da attuare a livello internazionale (Fig. 1).

Il documento apre dieci fronti di azione, che spaziano dal migliore impiego delle vaccinazioni allo sviluppo di nuovi farmaci fino alla necessità di maggiore sorveglianza dell'antibiotico resistenza e del consumo degli antibiotici nel campo umano e animale. Conoscere un problema è il primo passo per risolverlo. Occorre quindi uno sforzo ulteriore per approfondire un tema complesso come l'antibiotico resistenza, tale sforzo ha il nome di **antimicrobial stewardship**. Vediamone insieme il significato. L'*antimicrobial stewardship* è un processo che si sviluppa su 3 piani:

Conflitto di interessi

Alessandro Rossi dichiara nessun conflitto di interesse.

How to cite this article: Lagolio E, Rossi A. Sensibile o resistente? Le infezioni respiratorie sotto i riflettori: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Rivista SIMG 2020;27(1):13-20.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.Decalogo per contrastare l'antimicrobico-resistenza ¹.

1. Una campagna massiva di sensibilizzazione pubblica globale
2. Migliorare le condizioni igieniche e prevenire la diffusione delle infezioni
3. Ridurre l'uso non necessario di antimicrobici in agricoltura e la loro diffusione nell'ambiente
4. Migliorare la sorveglianza globale della resistenza ai farmaci nell'uomo e negli animali
5. Promuovere nuovi e rapidi strumenti diagnostici per ridurre l'uso non necessario di antibiotici
6. Promuovere lo sviluppo e l'impiego delle vaccinazioni
7. Migliorare il numero, la retribuzione e il riconoscimento delle persone che lavorano nel campo delle malattie infettive
8. Istituire un fondo di innovazione globale per la ricerca *early-stage* non commerciale
9. Migliori incentivi per promuovere gli investimenti per nuovi farmaci e migliorare quelli esistenti
10. Costruire una coalizione globale per un'azione reale - tramite il G20 e le Nazioni Unite

1 - "le 4 D": il giusto farmaco (Drug), alla Dose corretta, De-escalation con una terapia mirata al patogeno e giusta Durata.

2 - prevenire il mal-uso e l'abuso: il mal-uso consiste nel prescrivere antibiotici per infezioni ad alta probabilità di eziologia virale o per infezioni batteriche che non richiedono l'antibiotico (piccoli ascessi cutanei risolvibili con incisione e drenaggio) o per colonizzazioni batteriche (paziente asintomatico portatore di catetere vescicale con urinocoltura positiva). L'abuso consiste invece nella prescrizione di antibiotici a largo spettro d'azione quando non necessari o la non tempestiva sostituzione sulla base degli esami colturali.

3 - ridurre lo sviluppo di resistenze: ogni utilizzo di antibiotici modifica il livello di suscettibilità sia a livello del singolo paziente che di comunità, come dimostra il fatto che pazienti esposti a terapia antibiotica hanno un rischio aumentato fino a 20 volte di sviluppare infezioni da batteri resistenti ^{2,3}.

Una revisione sistematica Cochrane del 2005 dimostrava che non esiste un unico intervento in grado di ridurre l'antibiotico-resistenza, ma sia bensì necessario un **approccio multi-faceted** (che potremmo definire pluri-sfaccettato) ossia che combini

su più livelli l'educazione del medico, del paziente e della popolazione ⁴.

A tale scopo è anzitutto fondamentale poter disporre di **linee guida locali di profilassi e terapia** dove l'atto prescrittivo possa essere guidato dai dati clinici ed epidemiologici locali di antibioticoresistenza individuati da studi di sorveglianza specifici per ogni regione ⁵.

2. Lo scenario Europeo

In quest'ottica meritano attenzione i risultati degli studi SOAR (*Survey Of Antibiotic Resistance*) che dal 2002 raccolgono dati sull'antibioticoresistenza in 35 Paesi tra Medio-Oriente, Asia, America latina, Africa e nelle ex Repubbliche Sovietiche. L'analisi dei risultati delle più recenti survey SOAR (Fig. 2) condotte in Turchia (2011-13), Bulgaria, Romania, Serbia, Croazia, Repubblica Ceca, Grecia e Russia (2014-16) mostrano la sensibilità ai diversi antibiotici dei due più frequenti patogeni respiratori: *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, agenti eziologici della polmonite acquisita in comunità rispettivamente nel 9,2 e 14,2%. Gli esami colturali sono stati eseguiti su campioni provenienti da secrezioni auricolari, espettorato, aspirato endotracheale, lavaggio bronchiolo-alveolare e sangue di

pazienti con diagnosi di polmonite acquisita in comunità (CAP). La popolazione esaminata è eterogenea e varia a seconda del Paese, troviamo infatti pazienti con età inferiore a 12 anni nel 29,4-83%, dai 12 ai 64 anni nel 15-51,7% e > 65 anni nell'1.118,9%. La relativa numerosità del campione non consente di rilevare differenze significative nella resistenza antimicrobica nei diversi sottogruppi di età. L'analisi dei dati relativa ai macrolidi e cefalosporine inoltre è complicata da una significativa discrepanza emergente nella sensibilità agli antibiotici a seconda dei differenti breakpoint utilizzati (EUCAST o CLSI). Per fare un esempio la sensibilità dell'*H. influenzae* all'azitromicina è del 94,2-100% secondo i criteri CLSI, mentre varia dallo 0 al 3,8% secondo i criteri EUCAST, questi ultimi, in uso nei laboratori italiani, sono infatti più restrittivi avvalendosi spesso di breakpoint inferiori. È nostro compito sottolineare come, di fatto, i criteri CLSI non siano mai utilizzati in Italia ed in Europa. L'utilizzo dei criteri CLSI negli studi SOAR è motivato dal fatto che negli anni in cui sono stati condotti non erano disponibili per alcune molecole (ad es. amoxicillina e amoxicillina/ac clavulanico) i criteri EUCAST.

EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) è un comitato scientifico organizzato congiuntamente da ESCMID, ECDC e comitati di breakpoint nazionali europei. EUCAST dal 1997 ha lo scopo di definire le linee guida per l'interpretazione della resistenza antimicrobica.

CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) è un'organizzazione internazionale senza fini di lucro con sede negli Stati Uniti che riunisce la comunità globale dei laboratori per lo sviluppo e l'implementazione di standard di test clinici.

E la bronchite di Mario, la faringite di Pietro e la polmonite di Giovanna?

Non li abbiamo dimenticati! Le risposte, che troverete nel corso dell'articolo, richiedono prima un passo indietro.

Prima di continuare l'analisi degli studi SOAR

FIGURA 2.

Risultati dello studio SOAR⁶⁻¹¹.

SOAR	Sensibilità CLSI/EUCAST								<i>S. pneumoniae</i>										
	Penicillina		Levofloxacina		Azitromicina		Claritromicina		Amoxicillina		Amoxi/clav		Cefuroxima		Ceftriaxone		Bambini < 12	Adulti 12-64	Anziani > 65
	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST			
Bulgaria	86,6	86,6	100	100	75,6	74,4	75,6	75,6	100	x	100	x	93,9	92,1	100	95,1	64	28,8	7,2
Romania	22,3	22,3	100	100	27,1	27,1	27,5	27,5	73,4	x	76,9	x	43,2	33	82,1	46,3	64	28,8	7,2
Serbia	21,8	21,8	100	100	34,5	34,5	34,5	34,5	60,9	x	66,7	x	40,2	33,3	82,8	40,2	64	28,8	7,2
Croazia	57	57	100	100	55,9	55,9	55,9	55,9	73,1	x	74,2	x	66,7	60,2	90,3	66,7	64	28,8	7,2
Rep. Ceca	91,5	91,5	99,5	99,5	89,5	89,5	89,5	89,5	97,5	x	97,5	x	95,5	94	98	95,5	47,5	44,5	7,5
Grecia	36,4	36,4	100	100	49,5	49,5	49,5	49,5	94,9	x	94,9	x	69,7	51,5	99	68,7	61,6	31,3	7,1
Russia	67	67	100	100	68,8	68,5	68,8	68,8	92,8	x	95	x	85	78,5	94,6	84,2	83	15	1,1
Turchia	38,1	38,1	98,2	98,2	-	-	-	-	-	-	91,3	x	64,6	46,9	97,3	76	29,4	51,7	18,9
SOAR	Sensibilità CLSI/EUCAST								<i>H. influenzae</i>										
	Levofloxacina		Azitromicina		Claritromicina		Amoxicillina		Amoxi/clav		Cefuroxima		Ceftriaxone		Bambini < 12	Adulti 12-64	Anziani > 65		
	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST					
Bulgaria		100	100	100	0	58,9	0	x	95,9	100	100	100	0	100	100	47	41,4	11	
Romania		100	100	99,3	0	59,4	0	x	81,8	x	94,4	99,3	0	100	100	47	41,4	11	
Serbia		100	100	100	0	53,3	0	x	90	x	93,3	100	0	100	100	47	41,4	11	
Croazia		100	100	98	1	43,4	1	x	88,9	100	97	99	1	100	100	47	41,4	11	
Rep. Ceca		100	99,5	99	0,5	37,1	1	x	82,7	100	98	98	1,5	100	99,5	20,8	48,2	29,4	
Grecia		96,2	96,2	94,2	3,8	61,5	0	x	84,6	100	96,2	98,1	0	100	96,2	3,8	65,4	30,8	
Russia		99,6	98,6	99,3	2,2	53,4	4	x	81	100	97,5	98,2	0,4	100	100	61	32	5,7	
Turchia		96,5	96,2	99,6	x	-	-	-	-	90	82,9	89,1	13	98,8	97,9	22,4	56,6	20,9	

è opportuno infatti ricordare lo scenario Europeo di riferimento. L'ultimo "Report di Sorveglianza Europeo" dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), riferito al 2018 e basato sui dati europei di antibiotico-resistenza di 8 patogeni invasivi, mostra che per *S. pneumoniae* la resistenza alla penicillina e ai macrolidi è rimasta stabile seppur con significative variazioni tra i diversi Paesi, con un gradiente crescente da Nord a Sud e da Ovest a Est (dallo 0,1 al 40% per la penicillina e dal 2,5 al 32,3% per i macrolidi) (Fig. 3).

Attenzione! Il caso di Giovanna sta per essere chiarito ...

Confrontando i dati dell'ECDC con gli studi

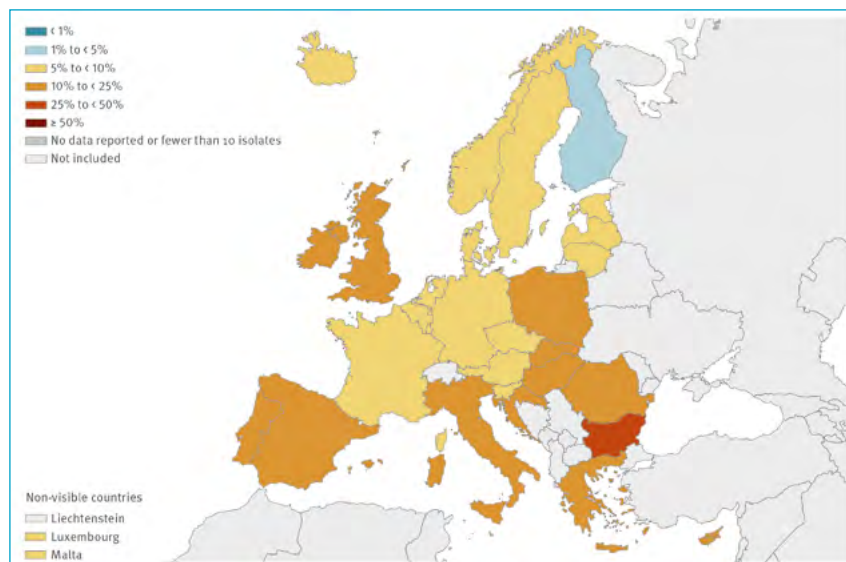
di sorveglianza SOAR, specifici per pazienti con polmonite comunitaria, troviamo risultati solo in parte sovrapponibili: negli studi SOAR la sensibilità ai macrolidi dello *S. pneumoniae* rispetto ai dati dell'ECDC è infatti più bassa in Romania (28%), Serbia (34,5%) e Croazia (55,9%), mentre è analoga in Bulgaria (75%) e Repubblica Ceca (89,5%). **Considerando pertanto l'alta prevalenza di resistenza ai macrolidi dello *S. pneumoniae* e la ridotta attività della claritromicina nei confronti dell'*H. influenzae* è evidente come questi antibiotici non siano consigliabili in monoterapia nei pazienti con polmonite acquisita in comunità.** Occorre tuttavia sottolineare che nelle ultime linee guida¹³

rimane l'indicazione alla terapia con macrolide, in assenza di comorbidità, laddove le resistenze locali del pneumococco siano inferiori al 25%.

Ci preme richiamare inoltre un dato di farmacovigilanza che sta emergendo in questi ultimi anni e che si riferisce alla sicurezza dei macrolidi. In modo particolare, uno studio pubblicato dimostra un aumento del rischio di eventi cardiovascolari acuti del 68% per i soggetti con CAP trattati con macrolidi. Se questi dati venissero confermati, indurrebbero ad una ulteriore cautela nell'utilizzo di tale classe di antibiotici¹⁴. Minori variazioni e maggiori sensibilità (fatta eccezione per la Serbia), si osservano per lo *S. pneumoniae* sia all'amoxi-

FIGURA 3.

Escherichia coli. Percentuale (%) di isolati invasivi con resistenza agli aminoglicosidi, per paese, paesi UE/SEE, 2018 (da <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>)¹².



cillina (73,1-100%) che all'amoxicillina/clavulanato (74,2-100%). Stesso dicasi nei confronti dell'*H. influenzae*, rispettivamente 81-95,9% per l'amoxicillina e 82,9-100% per l'amoxicillina/clavulanato (AMC). **Questi dati confermano l'affidabilità dell'amoxicillina come terapia di prima linea in**

monoterapia nella CAP nel paziente senza comorbidità, a basso rischio clinico e in assenza di fattori di rischio per MRSA e *P. aeruginosa* (recenti ospedalizzazioni o terapie antibiotiche parenterali negli ultimi 90 giorni) al regime di 1000 mg ogni 8 ore.

FIGURA 4.

Strategie iniziali di trattamento per pazienti ambulatoriali con CAP (da Metlay et al., 2019, mod.)¹⁵.

	Regime standard
Nessuna comorbidità o fattore di rischio per MRSA o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	Amoxicillina o doxiciclina o macrolide (se la resistenza pneumococcica locale è < 25%) [†]
Con comorbidità [‡]	Terapia combinata con amoxicillina/clavulanato o cefalosporina e macrolidi o doxiciclina [§] o monoterapia con fluorochinolone respiratorio

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.
 * I fattori di rischio includono il precedente isolamento respiratorio di MRSA o *P. aeruginosa* o il recente ricovero e la ricezione di antibiotici parenterali (negli ultimi 90 giorni).
 † Amoxicillina 1 g/3 die, doxiciclina 100 mg/2 die, azitromicina 500 mg il primo giorno, quindi 250 mg/die, claritromicina 500 mg/2 die o claritromicina ER 1.000 mg/die.
 ‡ Le comorbidità comprendono malattie croniche del cuore, polmoni, fegato o renali; diabete mellito; alcolismo; malignità; o asplenia.
 § Amoxicillina/clavulanato 500 mg/125 mg/3 die, amoxicillina/clavulanato 875 mg/125 mg/2 die, 2.000 mg/125 mg/2 die, cefpodoxime 200 mg/2 die o cefuroxima 500 mg/2 die; e azitromicina 500 mg il primo giorno, quindi 250 mg/die, claritromicina 500 mg/2 die, claritromicina ER 1.000 mg/die o doxiciclina 100 mg/2 die.
 || Levofloxacin 750 mg/die, moxifloxacin 400 mg/die o gemifloxacin 320 mg/die.

Viceversa nel paziente con comorbidità è indicata la terapia combinata con amoxicillina/clavulanato o cefalosporina e macrolide (Fig. 4).

Le sensibilità alla levofloxacin si mantengono sempre elevate (98,2-100% per lo *S. pneumoniae* e 96,2-100% per l'*H. influenzae*) ma va attentamente considerata la restrizione d'uso nelle infezioni lievi e moderate emanata il 16 novembre 2018 dalle Agenzie Europea (EMA) e Italiana (AIFA) per il rischio di effetti indesiderati invalidanti. I primi dati mostrano una riduzione statisticamente significativa del consumo osservato rispetto al consumo atteso, dimostrazione che l'informativa ha prodotto una modifica delle abitudini prescrittive^{16,17}. Come già anticipato le differenze della sensibilità a seconda dei breakpoint utilizzati possono confondere il clinico, come nel caso del cefuroxime che presenta resistenze molto elevate per l'*H. Influenzae* secondo il metodo EUCAST, ma non con il CLSI. Ribadiamo che l'EUCAST è il metodo di riferimento nel nostro Paese. Se consideriamo infine che salvo specifiche indicazioni il medico dovrebbe sempre privilegiare la somministrazione per via orale, possiamo dire di aver dato nel testo sufficiente risposta al quesito clinico di Giovanna, 72enne affetta da CAP a basso rischio..

3. Lo scenario Italiano

E per Mario e Pietro quale strategia è più opportuna? Per trovare una risposta affrontiamo insieme lo scenario italiano.

Dei 33.000 decessi che ogni anno avvengono in Europa per infezioni da germi resistenti agli antibiotici, oltre 10.000 si registrano in Italia, il che ci consente di poter vantare un triste primato.

Come rilevato dall'Istituto Superiore di Sanità i valori italiani di antibiotico-resistenza così come del consumo di antibiotici, seppur con un trend in lieve calo, si mantengono più alti rispetto alla media Europea. Tuttavia è incoraggiante osservare come in Italia la resistenza dello *S. pneumoniae* alla penicillina e ai macrolidi abbia mantenuto una costante e significativa diminuzione, tale risultato è in buona parte conseguen-

FIGURA 5.

S. pneumoniae: resistenza a penicillina ed eritromicina, Italia 2012-2018 (da AR-ISS, 2018. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss/rapporto-1-dati-2018.pdf>)¹⁸.

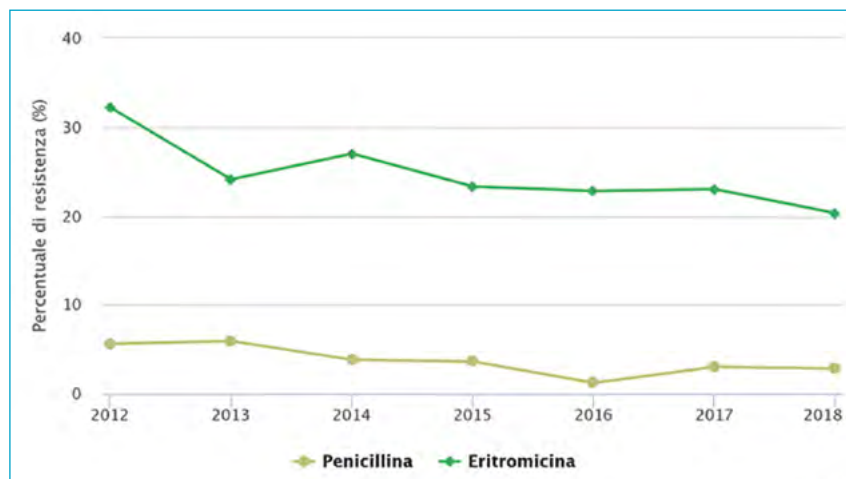


FIGURA 6.

Prevalenza d'uso inappropriato di antibiotici tra i soggetti affetti da patologie infettive (da OsMed 2018. www.aifa.gov.it)¹⁹.

	Prevalenza d'uso inappropriato (%)			
	Antibiotici (qualsiasi categoria) Influenza, raffreddore, laringotracheite acuta	FLU, CEF e MAC* Faringite e Tonsillite acuta	CEF-I e FLU* Bronchite acuta*	FLU Cistite non complicata^
Analisi geografica				
Nord	27,6	28,6	19,8	32,6
Centro	35,1	29,2	29,2	36,8
Sud e isole	40,7	34,5	42,1	34,3
Analisi per genere				
Maschi	30,7	30,4	29,3	
Femmine	35,0	31,3	30,2	34,2
Analisi per età				
≤24	32,1	30,7	12,1	28,4
25-34	27,0	27,5	20,3	32,3
35-44	28,4	29,6	22,1	32,9
45-54	29,2	30,3	26,7	34,6
55-64	33,1	33,4	30,3	38,0
65-74	45,1	33,5	33,0	-
≥75	45,6	34,1	37,1	-
Totale	33,1	30,9	29,8	34,2

* FLU: fluorochinoloni; CEF: cefalosporine; MAC: macrolidi; CEF-I: cefalosporine iniettive
 * senza diagnosi di BPCO/asma registrata nel periodo precedente alla diagnosi di bronchite acuta
 ^ solo donne età <65 anni e senza diabete mellito tipo 2
 La prevalenza di uso inappropriato di fluorochinoloni per Cistite non complicata per pazienti donne età <50 anni e senza diabete mellito tipo 2 è 32,3% (Nord: 31,2%, Centro: 33,6%, Sud e Isole: 32,6%)

za dell'elevata copertura vaccinale pneumococcica nell'infanzia e dell'inserimento nel PNPV (Piano nazionale di prevenzione vaccinale) di tale vaccinazione nell'adulto (Fig. 5).

Per quanto riguarda l'*H. influenzae* inve-

ce, già nel 2008 uno studio di sorveglianza Europeo fissava al 79,4% la sensibilità dell'amoxicillina sui campioni provenienti dal nostro Paese (media Europea 75,2%), motivo per cui **nelle forme gravi di otite media, rinosinusite o nei pazienti con**

fattori di rischio per germi resistenti (ad es. trattamenti antibiotici nei 3 mesi precedenti) è opportuna l'associazione con acido clavulanico.

Se queste sono le evidenze in campo microbiologico cosa sappiamo dai dati di consumo?

Fino al 90% degli antibiotici a carico del SSN è erogato in seguito a prescrizioni del Medico di Medicina Generale o del Pediatra di Libera Scelta. Dall'analisi dei dati sulle prescrizioni ambulatoriali per specifiche patologie infettive, ottenuti grazie ai dati di Health Search (Istituto di Ricerca della SIMG), è emersa una **prevalenza di uso inappropriato che supera il 30% per quasi tutte le condizioni cliniche studiate** (influenza, raffreddore comune, laringotracheite, faringite e tonsillite, cistite non complicata e bronchite acuta), è evidente pertanto come sia quanto mai opportuna una presa di coscienza di un problema che va urgentemente affrontato (Fig. 6).

È necessario uno sforzo congiunto che coinvolga tanto le Istituzioni quanto gli operatori sanitari affinché le prescrizioni antibiotiche diventino un atto sempre più responsabile. Considerando le infezioni acute delle vie respiratorie nel loro insieme (IAR), che costituiscono una delle principali cause di morbilità e mortalità nel mondo, possiamo individuare alcuni **comportamenti da debellare** come ad esempio la prescrizione di fluorochinoloni in pazienti con diagnosi di faringite e tonsillite acuta così come l'impiego in prima linea di macrolidi (seppur indicati nel trattamento delle faringiti batteriche) a causa dell'elevato rischio di sviluppare resistenze. L'azitromicina possiede un'emivita di 68 ore, pertanto la persistenza nei tessuti e le basse concentrazioni spiegano la capacità di selezionare streptococchi macrolide-resistenti. Viceversa la claritromicina, seppur a minore emivita (5-7 ore), induce un aumento della frequenza del gene erm (B) che codifica per una mutasi che modifica il sito di legame sul ribosoma batterico, conferendo un alto grado di resistenza²⁰.

Analoga considerazione d'inappropriatezza può essere fatta per l'impiego delle cefalosporine iniettive e dei fluorochinoloni nei pazienti con bronchite acuta a causa dell'eziologia prevalentemente virale. Nel caso

FIGURA 7.

Uso corretto degli antibiotici in ambito umano: obiettivi (da PNCAR, 2017-2020. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)²¹.

OBBIETTIVO/I GENERALE/I

- Promuovere l'uso appropriato e consapevole degli antimicrobici con conseguente riduzione delle resistenze associate

OBBIETTIVI A BREVE TERMINE (2017-2018)

- Armonizzare a livello nazionale le strategie per l'uso appropriato di antibiotici in ambito umano, integrandole con quelle di controllo delle infezioni correlate all'assistenza, a livello ospedaliero, residenziale e comunitario, tenendo conto delle indicazioni dell'ECDC e di altre linee guida nazionali/internazionali di riferimento
- Rendere specifici e sostenibili i programmi di *antimicrobial stewardship* nei diversi ambiti assistenziali.
- Migliorare le conoscenze e il livello di consapevolezza sull'uso appropriato di antibiotici in tutti gli ambiti assistenziali e per tutte le figure assistenziali (vedere capitolo sulla formazione)
- Promuovere nei cittadini la consapevolezza dell'importanza di un uso responsabile di antibiotici (vedere capitolo sulla comunicazione)
- Assicurare meccanismi di governo dei nuovi antibiotici al momento della loro introduzione sul mercato

OBBIETTIVI A MEDIO/LUNGO TERMINE (2017-2020)

- Migliorare e adeguare costantemente alle evidenze scientifiche disponibili le indicazioni nazionali sull'uso appropriato di antibiotici per la profilassi e il trattamento delle infezioni, che tengano conto della epidemiologia delle antibiotico-resistenze in comunità, strutture residenziali per anziani, ospedale
- Promuovere e supportare la prescrizione appropriata anche mediante potenziamento della diagnostica microbiologica per le infezioni da patogeni antibiotico-resistenti
- Promuovere interventi utili a ridurre il fenomeno dell'utilizzo di antibiotici "avanzati" a domicilio
- Armonizzare a livello nazionale le strategie di intervento su temi prioritari (infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni urinarie, utilizzo inappropriato di fluorochinoloni, ecc.

FIGURA 8.

La formazione: gli obiettivi (da PNCAR, 2017-2020. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)²¹.

OBBIETTIVO/I STRATEGICO

- Promuovere interventi di formazione nei settori dell'uso prudente di antibiotici e della prevenzione e controllo delle infezioni, comprese le ICA, ingaggiando tutti gli attori coinvolti, in un approccio omnicomprensivo.

OBBIETTIVI A BREVE TERMINE (2017-2018)

- Promuovere la formazione degli operatori in tutti gli ambiti appropriati su AMR e prevenzione delle infezioni, comprese le ICA
- Definire le competenze necessarie per il personale addetto al controllo delle infezioni e a programmi di *antimicrobial stewardship*

OBBIETTIVI A LUNGO TERMINE (2017-2020)

- Promuovere la formazione su questi temi nei diversi ambiti della formazione di base
- Promuovere l'*empowerment* dei cittadini attraverso la formazione
- Promuovere lo scambio di buone pratiche di formazione su questi temi

invece il paziente con bronchite acuta sia affetto da BPCO la terapia antibiotica (beta-lattamico o fluorochinoloni a seconda del grado di severità) può essere indicata per prevenire lo sviluppo di complicanze.

Negli ultimi paragrafi abbiamo trovato una risposta ai quesiti clinici di Mario e Pietro, affetti rispettivamente da faringite e bronchite acuta.

Armonizzare le strategie di intervento e potenziare la diagnostica microbiologica sono solo alcuni degli obiettivi del **Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020** (Fig. 7).

Delle azioni previste a livello regionale è di particolare interesse il voler migliorare i sistemi di monitoraggio dell'uso di antibiotici con una **restituzione dei dati ai singoli prescrittori** al fine di individuare le aree di miglioramento e le relative azioni necessarie per una maggiore appropriatezza prescrittiva. Dai primi dati di sorveglianza emersi dal PNCAR (e di cui è nostra intenzione occuparci in futuro), emergono infatti differenze di sensibilità interregionali italiane imprevedute e, per certi versi, sorprendenti.

Per il raggiungimento degli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Contrasto all'A.R. è indiscutibile il ruolo centrale che svolgeranno, grazie anche alle iniziative delle Società Scientifiche, le **attività di Formazione** sia a livello nazionale che locale, nelle quali dovranno emergere e diffondersi strategie di antimicrobial stewardship tramite l'inserimento di queste tematiche nei **curricula formativi** dei corsi universitari e di formazione post-laurea, nella formazione continua ECM nonché nella formazione degli insegnanti delle scuole primarie e secondarie (Fig. 8).

4. Conclusioni

L'Italia ed il mondo sanitario italiano si sono accorti da relativamente poco tempo del gravoso problema dell'antimicrobico-resistenza e dell'appropriato uso di antibiotici, in tutti i settori, umano ed animale.

D'altra parte, l'ECDC ha diffuso i risultati di un sondaggio condotto tra il personale sanitario. Il documento, dal titolo *"Survey of healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours on antibiotics, antibiotic use*

and antibiotic resistance in the EU/EEA", rappresenta la prima indagine multilingue e multiprofessionale, lanciata a gennaio 2019 e terminata a febbraio 2019, sulle conoscenze e l'attitudine in merito all'uso degli antibiotici e all'antibiotico-resistenza degli operatori sanitari. Il sondaggio evidenzia come la maggior parte degli intervistati sia consapevole che gli antibiotici non hanno effetti sulle forme virali di influenza (97%) ma, al contrario, non è preparata sui rischi legati alle infezioni antibiotico-resistenti (75%) e sulla possibilità che persone sane possano essere portatori di specie batteriche resistenti agli antibiotici (88%).

Occorre quindi concentrare il massimo degli sforzi da parte di tutti i soggetti, pubblici e privati, perché questo diventi un obiettivo di sanità pubblica e di buona pratica clinica diffuso e condiviso. I dati della sorveglianza microbiologica sono indispensabili per il clinico che deve far buon uso della terapia antimicrobica, come dimostrato anche in questo articolo dalla analisi critica di un importante studio, praticamente unico nel suo genere, quale il SOAR.

Questi dati ci forniscono infatti:

1. le evidenze per una corretta politica di stewardship;
2. le basi per linee guida di antibioticoterapia;
3. le informazioni per i clinici che si occupano di terapia delle infezioni.

Anche la Cure Primarie devono sentirsi coinvolte a pieno titolo in questa sfida, non solo perché, come abbiamo visto, ad esse è attribuita la responsabilità della gran parte delle prescrizioni di antibiotici ma anche perché esistono dati a supporto del fatto che *"antibiotici prescritti ad un paziente nelle cure primarie sono fortemente associati allo sviluppo di batteri resistenti nei tratti respiratorio ed urinario, che possono perdurare in quello stesso paziente fino a 12 mesi successivi. E che il numero e la durata degli antibiotici prescritti sono direttamente correlati allo sviluppo di tali forme resistenti"*²².

Per l'insieme di questi motivi, i dati discussi nel nostro articolo mostrano come sia essenziale promuovere lo sviluppo di una costante sorveglianza nazionale per le resistenze antimicrobiche, auspicando che

vengano impiegati maggiori sforzi per un monitoraggio ancora più capillare e per armonizzare i breakpoint internazionali.

Nessuna strategia avrà però successo se non si incentiva un **cambiamento culturale diffuso** sia nella popolazione sia nella comunità medica che porti a ridurre l'abuso degli antibiotici e a favorirne un impiego cauto ed appropriato.

Bibliografia

- 1 O'Neill J, chaired by. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations The Review On Antimicrobial Resistance. May 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 2 Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-106. <https://doi.org/10.1086/592412>
- 3 Doron S, Davidson LE. Antimicrobial Stewardship. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1113-23. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>
- 4 Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003539. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003539.pub2>
- 5 Elias C, Moja L, Mertz Det al. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open* 2017;7:e016264. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016264>
- 6 Torumkuney D, Nica M, Nistor I, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Bulgaria, Romania, Serbia and Croatia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2275. <https://doi.org/10.1093/jac/dky219>
- 7 Torumkuney D, Zemlickova H, Maruscak M, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in the Czech Republic. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v22-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dky067>
- 8 Torumkuney D, Papaparaskevas J, Morrissey I. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v36-42. <https://doi.org/10.1093/jac/dky068>
- 9 Torumkuney D, Pertseva T, Bratus E, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014-16 in Ukraine and the Slovak Republic. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v28-35. <https://doi.org/10.1093/jac/dky069>
- 10 Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M, et al. Results from the Survey of Antibiotic

- Resistance (SOAR) 2014-16 in Russia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 5):v14-21. <https://doi.org/10.1093/jac/dky065>
- ¹¹ Ieven M, Coenen S, Loens K, et al.; GRACE consortium. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1158-63. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.004>
- ¹² Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf
- ¹³ Ellison III RT, MD reviewing Metlay JP, et al. Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 Oct 1.
- ¹⁴ Postma DF, Spitoni C, van Werkhoven CH, et al. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for CAP: posthoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC Infectious Disease* 2019;19, article number 17.
- ¹⁵ Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e45-67.
- ¹⁶ Antibiotici chinolonici e fluorochinolonici per uso sistemico e inalatorio. Rischio di effetti indesiderati invalidanti, di lunga durata e potenzialmente permanenti e restrizioni d'uso. Nota Informativa Importante Concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (Aifa). Aprile 2019.
- ¹⁷ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2019.
- ¹⁸ AR-ISS, Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. I dati 2018. www.epicentro.iss.it/resistenza_antibiotici/ar-iss/rapporto-1-dati-2018.pdf
- ¹⁹ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2019.
- ²⁰ Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy in pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369:482-90.
- ²¹ Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR). 2017-2020 - 24 ottobre 2017.
- ²² Costelloe C1, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096.