



LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI IN EUROPA

Streptococcus pneumoniae

Lo *Streptococcus pneumoniae* (SP) è una comune causa di malattia, soprattutto tra i bambini, gli anziani e i pazienti con compromissione delle funzioni immunitarie. Il quadro clinico varia da infezioni delle vie aeree, come sinusite, otite media acuta e polmonite, a infezioni invasive, tra cui la meningite.

Dato che lo SP è la causa più comune di polmonite in tutto il mondo, la morbilità e la mortalità sono elevate e ogni anno circa 3 milioni di persone muoiono a causa di questo tipo di infezione. Sono stati descritti circa 80 sierotipi diversi di SP. La distribuzione dei sierotipi varia con l'età, il tipo di malattia e la distribuzione geografica. È interessante notare che i sierotipi più coinvolti nella malattia pneumococcica o nella colonizzazione nei bambini sono più frequentemente associati alla resistenza antimicrobica.

I meccanismi della resistenza

Gli antibiotici beta-lattamici si legano agli enzimi della parete cellulare di sintesi, le cosiddette proteine leganti la penicillina (PBP), e interferiscono con la biosintesi e il rimodellamento della parete cellulare dei batteri durante la crescita e la divisione cellulare. Il meccanismo di resistenza alla penicillina dello SP è costituito da alterazioni nelle PBP, che danno luogo a ridotta affinità con questa classe di antibiotici. Alterazioni PBP sono dovute a un processo di continua mutazione che causa diversi gradi di resistenza provenienti da ridotta sensibilità attraverso un grado di resistenza di basso livello clinico - convenzionalmente chiamati intermedia (I) - alla piena resistenza clinica (R). Le infezioni dovute ai ceppi con resistenza intermedia sono spesso trattate con successo con alte dosi di penicillina o con beta-lattamici "correnti" (amoxicillina).

Le classi dei macrolidi, della lincosamide e della streptogramina (MLS) sono chimicamente distinte, ma tutti si legano a una subunità ribosomiale inibendo il legame con il mRNA e quindi agiscono come inibitori della sintesi proteica. Per lo SP due meccanismi di resistenza contro gli antibiotici MLS sono stati riportati:

- l'acquisizione di una metilazione del gene ribosomiale eritromicina (ERM) si traduce in una modificazione post-trascrizionale della subunità 23S del RNA ribosomiale, che blocca il legame dei macrolidi al ribosoma. Una volta che l'espressione del gene è indotta, questa si traduce spesso in un alto livello di resistenza (MIC > 128 mg/l) per macrolidi, lincosamide e streptogramina B, resistenza chiamata MLSB;
- l'acquisizione del gene di efflusso dei macrolidi che riduce l'efficacia intracellulare dell'eritromicina, azitromicina e claritromicina per sub-concentrazioni inibitorie.

Al contrario della resistenza ai beta-lattamici quella ai macrolidi è responsabile di MIC molto elevate, e non può essere superata aumentando le dosi di antibiotici.

Dato che lo SP è la causa più frequente di polmonite acquisita in comunità, il suo trattamento empirico deve prevedere l'utilizzo di un antibiotico efficace nei confronti dello SP e dovrebbe tenere in considerazione la prevalenza locale di resistenza antimicrobica. La doppia resistenza ai beta-lattamici e macrolidi di alcuni ceppi di SP, soprattutto tra i sierotipi che

si trovano comunemente nei bambini, nella pratica indica che l'uso di una di queste classi di antibiotici aumenta la resistenza ai principi attivi dell'altra classe e quindi l'uso esteso dei macrolidi viene considerato come una delle principali cause dell'aumento della resistenza ai beta-lattamici.

I dati sulla resistenza alle penicilline e ai macrolidi nel 2010

Ventisette Paesi hanno riportato 11.389 ceppi isolati di SP, di cui 1056 (9,3%) non erano sensibili alla penicillina; 418 dei 1056 sono stati identificati come resistenti. Una significativa diminuzione della resistenza è stata osservata per cinque Paesi: Belgio, Regno Unito, Italia, Ungheria e Francia, con proporzioni di non suscettibilità alla penicillina dello 0,4%, 3,1%, 9,2% (IC 95%: 6-14), 15% e 27,6%, rispettivamente (Figura 1). Per l'Italia i ceppi con completa resistenza alla penicillina sono pari al 5,2%.

Ventisette Paesi hanno riportato 11.439 ceppi isolati di SP, di cui 1778 (15,5%) non sono sensibili ai macrolidi. Per l'Italia la resistenza ai macrolidi è pari al 29% (IC 95%: 24-34) (la seconda in Europa, dopo la Francia) (Figura 2).

I ceppi di SP non sensibili sia alla penicillina che ai macrolidi sono superiori al 10% in 19 Paesi su 27. Le percentuali più basse di SP non sensibili alla penicillina e/o ai macrolidi sono state riportate nei Paesi dell'Europa centrale e settentrionale. In Italia la percentuale di SP non sensibili nei confronti delle penicilline e macrolidi è pari al 6,3% (IC 95%: 3-10).

Tratto e adattato da:
Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2010 - http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_AMR_data.pdf

Il commento

In questo momento i sistemi di sorveglianza tempestivi sulla resistenza dei batteri agli antibiotici giocano un ruolo fondamentale per l'identificazione dei nuovi focolai e per monitorare l'andamento degli interventi di controllo. Alcune Regioni italiane come Emilia Romagna, Toscana e Lombardia hanno già attivato dei sistemi di sorveglianza regionali dedicati a questo problema. È questa una significativa presa di coscienza del rischio che l'antibiotico-resistenza comporta per la salute pubblica.

L'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2010 è uno dei pochi esempi di reti europee che adottano un metodo comune di valutazione, con la produzione annuale di rapporti molto interessanti su un problema emergente, quello della resistenza agli antibiotici, di cui Medico e Bambino ha parlato recentemente (2011;30:415-7).

I dati fanno riferimento a tutta la popolazione e non solo a quella pediatrica.

Abbiamo scelto di riportare i dati relativi alle resistenze dello SP, in quanto si tratta del principale batterio responsabile delle infezioni delle vie respiratorie in età pediatrica.

I dati di resistenza alle penicilline sono per l'Italia molto rassicu-

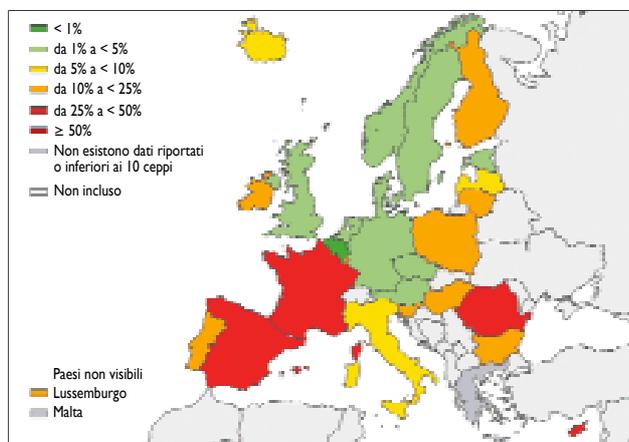


Figura 1. *Streptococcus pneumoniae*: percentuale dei ceppi invasivi non sensibili alla penicillina (PNSP) nel 2010.

Nota: le percentuali riportate nelle figure si riferiscono sia ai ceppi con resistenza intermedia che a quelli con resistenza completa.

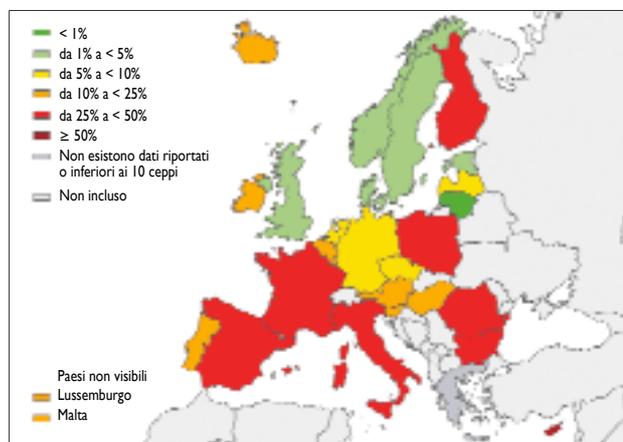


Figura 2. *Streptococcus pneumoniae*: percentuale dei ceppi invasivi non sensibili ai macrolidi nel 2010.

ranti e stabili nel corso di questi ultimi anni, al contrario di quanto osservato per la resistenza osservata nei confronti dei macrolidi. Il monitoraggio eseguito dal Network europeo non tiene in considerazione il problema della resistenza dello SP nei confronti delle cefalosporine in quanto hanno lo stesso meccanismo delle penicilline, utilizzando anche loro il recettore PBP e possiamo dire "non pertinente" nell'ambito di una razionalità di prescrizione. Sappiamo di fatto che le cefalosporine orali di III generazione sono meno efficaci rispetto all'amoxicillina nel trattamento delle comuni patologie nelle quali è implicato come possibile patogeno lo SP.

I dati recenti del rapporto ARNO 2011 (http://sip.it/wpcontent/uploads/2011/10/ARNO_bambini_rapporto_2011.pdf) sulla prescrizione pediatrica evidenziano che il tasso di utilizzo degli antibiotici non ha avuto un decremento atteso (o sperabile) negli ultimi 10 anni e che i principi attivi più prescritti risultano essere: l'amoxicillina + acido clavulanico (prevalenza del 24%); la classe dei macrolidi (18%), delle cefalosporine (13%) e infine

l'amoxicillina (12%), con poche differenze rispetto ai dati osservati negli anni precedenti.

È forse superfluo ricordare che l'utilizzo di un inibitore della beta-lattamasi non ha nessun ruolo per combattere il fenomeno della resistenza dello SP nei confronti delle penicilline, che semmai può essere superato con l'aumento della dose, al fine di "superare" la resistenza intermedia alla penicillina che, come abbiamo visto, riguarda circa il 4% dei ceppi di SP.

Una ennesima riflessione collettiva sul profilo di prescrizione osservato andrebbe pertanto fatta, alla luce anche del problema della resistenza e magari della lista dei farmaci essenziali che, con periodicità annuale, viene proposta dal WHO. Si badi bene, la logica non è quella di una prescrizione "imposta" o che tiene unicamente conto di un aspetto di farmacoeconomia, ma di un principio di razionalità della prescrizione in termini di "efficacia" in primis.

Federico Marchetti

CASI INDIMENTICABILI IN PEDIATRIA AMBULATORIALE

Vicenza, Vergilius Hotel - venerdì 3 febbraio 2012

- 8.00 **Prima sessione** (15 casi)
Moderatori: M. Bellellato, A. Ventura
- 11.15 *Coffee break*
- 11.30 **Seconda sessione** (15 casi)
Moderatori: G. Longo, G. Maggiore
- 13.00 *Colazione di lavoro*
- 14.00 **Terza sessione** (15 casi)
Moderatori: M. Rabusin, A. Lambertini
- 16.45 *Coffee break*

- 17.00 **I casi ambulatoriali visti dagli specialisti**
Moderatori: F. Fusco, D. Sambugaro
 - di Endocrinologia (G. Tonini)
 - di Neuropsichiatria Infantile (A. Skabar)
 - di Gastroenterologia e di Epatologia (G. Maggiore)
 - di Pediatria d'Urgenza (E. Barbi)
 - di Chirurgia Pediatrica (J. Schleef)
 - di Allergologia (G. Longo)
- 19.30 *Fine dei lavori*

AL CONGRESSO SONO STATI ASSEGNATI 5 CREDITI FORMATIVI ECM

COMITATO SCIENTIFICO

Fabrizio Fusco, Isabella Giuseppin, Giorgio Longo, Daniela Sambugaro, Alessandro Ventura



SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline Traduzioni&Congressi

via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737 Fax 040 7606590 Cell. 335 7773507
e-mail: casi@quickline.it Sito web: <http://www.quickline.it>

