

CAPITOLO IX

Uso degli antimicrobici e resistenza

Dopo la scoperta e l'ampia diffusione nell'uso dei sulfamidici e della penicillina alla metà del 20° secolo, gli anni fra il 1950 ed il 1970 hanno vissuto un "periodo d'oro" per la scoperta degli antimicrobici (Tabella 1).

Molte infezioni che in passato presentavano andamenti gravi e potenzialmente fatali possono ora essere trattate e curate.

Questi successi hanno comunque incoraggiato un utilizzo eccessivo ed errato degli antibiotici.

Attualmente molti microrganismi sono divenuti resistenti ad agenti antimicrobici diversi, ed in alcuni a quasi tutti quelli disponibili.

I batteri resistenti possono causare incrementi della morbilità e della mortalità, in modo particolare fra pazienti con malattie di base o che sono immunodepressi.

La resistenza agli agenti antimicrobici è un problema che coinvolge la comunità e le strutture sanitarie, ma negli ospedali, la possibilità di trasmissione è amplificata per l'elevata suscettibilità della popolazione.

La resistenza e la sua diffusione nel mondo microbico è di solito il risultato di una pressione selettiva dell'antibiotico (1,2).

I batteri resistenti sono trasmessi fra i pazienti, ed i fattori di resistenza sono trasferiti fra i batteri; entrambe queste evenienze si manifestano con maggiore frequenza negli ambienti di cura.

L'uso continuativo degli agenti antimicrobici aumenta la pressione selettiva favorendo l'emergere, la moltiplicazione, e la diffusione dei ceppi resistenti. Contribuiscono a favorire questo fenomeno l'utilizzo inappropriato ed incontrollato degli agenti antimicrobici, incluse anche la sovra prescrizione, i dosaggi sub ottimali, l'insufficiente durata del trattamento e gli errori di diagnosi che conducono a scelte inappropriate di farmaci.

Nelle strutture sanitarie, la diffusione di microrganismi resistenti è facilitata quando non sono approntati in modo ottimale i lavaggi delle mani, le barriere cautelative e la pulizia della strumentazione. L'emergenza della resistenza è pure favorita dal sottodosaggio degli antibiotici di recente proposizione, ove la carenza dei laboratori di microbiologia porta a prescrizioni empiriche, e la mancanza di composti alternativi si associa al rischio di fallimento terapeutico

TABELLA 1.
Antibiotici di uso comune suddivisi in classi

Classe	Antibiotici
Aminoglicosidi	Streptomina, kanamicina, tobramicina, gentamicina, neomicina, amikacina
Beta-lattamici	
• Penicilline	Benzilpenicillina (penicillina G), procaina-benzil-penicillina, benzatin-benzil penicillina, fenossimetilpenicillina (penicillina V), ampicillina, amoxicillina, meticillina, cloxacillina
• Penicilline/inibitori delle beta-lattamasi	Amoxicillina/acido clavulanico, Piperacillina/tazobactam
• Cefalosporine	1° generazione: cefalexina, cefalotina 2° generazione: cefuroxime, cefoxitin, cefaclor 3° generazione: cefotaxime, ceftiazidime, ceftazidime
Altri beta-lattamici	Aztreonam
• Carbapenemici	Imipenem, meropenem
• Glicopeptidi	Vancomicina, teicoplanina
• Macrolidi/azolidi	Eritromicina, oleandomicina, spiramicina, claritromicina, azitromicina
• Macrolidi/azolidi	Tetraciclina, clortetraciclina, minociclina, doxiciclina, oxitetraciclina
• Chinolonici	Acido nalidixico, ciprofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, sparfloxacina, fleroxacin, ofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina
• Oxalidone	Linezolid
• Streptogramine	Quinupristina/dalfopristina
• Altri	Bacitracina, cicloeserina, novobiocina, spectinomina, clindamicina, nitrofurantoina
• Sulfamidici e trimethoprim	Trimethoprim, trimethoprim/sulfametossazolo

9.1 Uso appropriato degli antimicrobici

Ogni struttura sanitaria dovrebbe disporre di un programma per l'uso degli antimicrobici (3,4).

L'obiettivo è quello di assicurare una prescrizione efficace ed economica per ridurre al minimo la selezione dei microrganismi resistenti. Questo indirizzo deve essere realizzato tramite il Comitato per l'Uso degli Antibiotici.

- L'uso di qualsiasi antibiotico deve essere giustificato sulla base di una diagnosi clinica per una nota o attesa infezione da microrganismi.
- Devono essere prelevati campioni biologici idonei per gli accertamenti microbiologici prima dell'inizio del trattamento, per ottenere la conferma che il trattamento è appropriato.
- La selezione dell'antibiotico deve avvalersi non solo della tipologia della malattia e di quella dell'agente patogeno(i), da anche del tipo di sensibilità del paziente, della sua tolleranza, e dei costi
- I medici dovrebbero ricevere a scadenze, informazioni dettagliate sulla prevalenza della resistenza riscontrabile nella struttura sanitaria.
- Dovrebbe essere utilizzato un composto con uno spettro d'azione il più limitato possibile.
- Dovrebbero essere evitate, se possibile, le associazioni di antibiotici.
- L'uso degli antibiotici con caratteristiche selettive dovrebbero essere limitato.
- Deve essere somministrata una dose corretta. Bassi dosaggi possono risultare inefficaci per il trattamento dell'infezione, ed incoraggiare lo sviluppo di ceppi resistenti. D'altra parte dosi eccessive possono aumentare gli effetti indesiderati, e non prevengono lo sviluppo delle resistenze.
- In termini generali, un ciclo di terapia antibiotica dovrebbe essere di durata limitata (5-14 giorni), in funzione del tipo di infezione. Esistono indicazioni specifiche per trattamenti più prolungati. Di solito, se un antibiotico non risulta efficace dopo tre giorni di terapia, si dovrebbe interrompere la sua somministrazione e riconsiderare la situazione clinica del paziente.

9.1.1 Terapia

La terapia empirica si deve avvalere di una attenta valutazione clinica e dei dati locali di tipo epidemiologico che riguardano i potenziali patogeni e la loro sensibilità agli antibiotici.

Prima dell'inizio della terapia, devono essere prelevati campioni idonei per la colorazione di Gram, l'esame colturale e, se possibile per le prove di sensibilità.

La terapia prescritta deve essere efficace, di tossicità

limitata, con spettro d'azione il più limitato possibile.

La scelta della via di somministrazione, parenterale, orale o topica dei preparati antimicrobici si avvale della espressione clinica (luogo e gravità dell'infezione). Quando possibile si preferisce la somministrazione orale.

Le associazioni di antibiotici devono essere utilizzate in modo selettivo e solo per specifiche condizioni quali l'endocardite enterococcica, tubercolosi, ed infezioni miste.

Il medico deve decidere se la terapia antibiotica è sicuramente necessaria. Nei pazienti con febbre, devono essere considerate diagnosi di tipo non infettivo.

Lo scopo della terapia antibiotica è quello di scegliere un farmaco che sia attivo in modo selettivo nei confronti della maggior parte dei presunti patogeno(i) e che solo in minimo grado produca effetti indesiderati o promuova la resistenza batterica

9.1.2 Chemoprofilassi

La profilassi antibiotica è usata solo quando è stata documentata la sua efficacia rispetto all'entità dei rischi. Alcune delle indicazioni accettate includono:

- Profilassi per chirurgia selettiva (Tabella 2)
- Profilassi dell'endocardite

Nei casi in cui la profilassi è appropriata, gli antibiotici devono essere somministrati per via endovenosa durante l'ora precedente l'intervento.

Spesso risulta più vantaggioso somministrare la terapia al momento della richiesta di invio del paziente da parte della sala chirurgica od al momento dell'induzione dell'anestesia.

Nella maggior parte dei casi risulta sufficiente la profilassi con una singola dose pre-operatoria.

Le scelte programmate dipendono dalla prevalenza del patogeno(i), dallo spettro di resistenza sviluppato nel servizio di chirurgia, tipo di chirurgia, emivita serica dell'antibiotico, costo del farmaco.

La somministrazione di una profilassi per un lungo periodo prima dell'intervento è controproducente, in quanto sorge il rischio di infezione da batteri resistenti.

La profilassi antibiotica non è sostitutiva di una asepsi chirurgica appropriata.

9.2 Resistenza antimicrobica

Le infezioni nosocomiali sono spesso causate da microrganismi resistenti agli antibiotici.

Quando si manifesta la trasmissione di questi microrganismi nei reparti di degenza, si devono intraprendere specifiche misure di controllo (Tabella 3 e Tabella 4).

Anche la limitazione dell'uso degli antibiotici rappresenta un valido intervento.

TABELLA 2.
Raccomandazioni per la profilassi antibiotica in chirurgia

Tipo di chirurgia	Profilassi
Gastrointestinale Esofagea, gastrica, duodenale	Dose singola cefalotina/cefazolina 2 g o cefuroxime 1.5 g o piperacillina 4 g o
Tratto biliare	Come prima e doxiciclina 200 mg
Pancreatica, intestinale	Uno dei precedenti e metronidazolo 1 g o tinidazolo 800 mg
Urologia Prostatectomia	Dose singola cefuroxime 1.5 g o ciprofloxacina 500 mg o norfloxacina 500 mg o TMP/SMX* 160/800 mg
Sostituzioni enteriche	come per intestino
Impianto di protesi	cefuroxime 1.5 g
Biopsia prostata transrettale	ciprofloxacina 500 mg o norfloxacina 400 mg
Ginecologica/ ostetrica Isterectomia totale	Dose singola: cefuroxime 1.5 g o cefazolina 2 g o piperacillina 4 g
Ortopedica Sostituzione articolazioni Osteosintesi di fratture del trocantere femorale	3-4 dosi nelle 24 ore cloxaciclina/nafcillina 1-2 g/dose
Amputazioni	cefalotina/cefazolina 1-2 g/dose o clindamicina 600 mg/dose
Vascolare Ricostruttiva	cefuroxime 1.5 g ogni 8 ore per 24 ore o
Amputazioni	ciprofloxacina 750 mg ogni 12 ore per 24 ore o
Protesi aortiche	**vancomicina 1 g ogni 12 ore per 24 ore
Toracica Cardiaca Impianti pacemaker/ defibrillatore (2 dosi)	3-4 dosi nelle 24 ore cefalotina/cefazolina 2 g o cloxaciclina/nafcillina 2 g o clindamicina 600 mg o ***vancomicina 1 g EV
Polmonare	cefalotina/cefazolina 2 g o cefuroxime 1.5 g o benzilpenicillina 3 g o clindamicina 600 mg

* TMP/SMX: Trimethoprim/sulfametossazolo

** Solo per pazienti allergici

TABELLA 3.
Misure di controllo per il contenimento di epidemie da
microrganismi resistenti agli antimicrobici

Identificazione delle fonti

Pazienti colonizzati e infetti
Contaminazione ambientale

Interruzione della trasmissione

Migliorare il lavaggio delle mani e dell'asepsi
Isolare i pazienti colonizzati ed infetti
Eliminare qualsiasi sorgente usuale; disinfezione ambientale
Separare i soggetti suscettibili dai pazienti infetti e colonizzati
Chiudere l'accettazione per nuove immissioni, se necessario

Modificazione del rischio per l'ospite

Modificazione dei rischi di compromissione quando possibile
Controllare l'uso degli antibiotici (rotazione, contenimento, utilizzo discontinuo)

TABELLA 4.
Controllo delle resistenze endemiche degli antibiotici

- Assicurare un uso appropriato degli antibiotici (ottimizzazione della scelta, dosaggio e durata della terapia antimicrobica e chemoprofilassi basate su una precisa politica ospedaliera, monitoraggio delle resistenze agli antibiotici, ed aggiornamento delle linee guida per la terapia antibiotica).
- Istituzione di protocolli (linee guida) per il controllo sistematico delle infezioni e fornire mezzi e risorse adeguate, specialmente per il lavaggio delle mani, barriere di protezione (isolamento), e misure di controllo ambientale.
- Migliorare la prescrizione di antimicrobici con metodi di educazione sanitaria ed amministrativa.
- Limitare l'uso topico degli antibiotici

9.2.1. MRSA (*Staphylococcus aureus* Meticillino-resistente)

Alcuni ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillina-resistenti (MRSA) possiedono una particolare facilità alla trasmissione in ambiente nosocomiale. I ceppi MRSA sono spesso resistenti ad altri antibiotici, oltre alle penicilline ed alle cefalosporine penicillosi resistenti, occasionalmente sono sensibili solo alla vancomicina e teicoplanina. Le infezioni da MRSA sono simili a quelle causate dai ceppi sensibili di *S. aureus*, come le infezioni delle ferite, basse vie respiratorie, tratto urinario, setticemie, infezione dei siti di dispositivi invasivi, piaghe da decubito, ustioni e ulcere.

Le infezioni gravi sono più frequenti nelle unità di terapia intensiva con pazienti a suscettibilità elevata (quali unità per ustionati e cardiocirurgiche). Si può manifestare una diffusione epidemica di MRSA; i ceppi altamente trasmissibili tendono a diffondersi a molti ospedali a livello regionale e nazionale. I fattori che aumentano la possibilità di acquisizione dei ceppi resistenti sono riportati nell'illustrazione seguente (9).

Fattori di rischio dei pazienti per MRSA

- Possibili siti di colonizzazione o di infezione: naso, gola, perineo, pieghe inguinali, meno frequentemente vagina o retto; la cute nella zona delle natiche nei pazienti immobilizzati (lesioni cutanee superficiali, piaghe da decubito, ulcere, dermatiti); ferite chirurgiche e ustioni; dispositivi invasivi (cateteri intravascolari e delle vie urinarie, orifici con cannule, tubi di tracheostomi).
- Soggiorni prolungati in ospedale
- Pazienti anziani, particolarmente quelli con mobilità ridotta, immunosoppressione o precedente terapia antibiotica.
- Pazienti degenti in unità speciali di terapia (quali terapia intensiva e per ustionati ed ospedali di riferimento).
- Trasferimenti frequenti di pazienti ed operatori sanitari nei reparti od ospedali
- Abuso di antibiotici nei reparti
- Sovraffollamento di pazienti
- Mancanza di personale sanitario
- Disponibilità inadeguate per il lavaggio delle mani e per l'isolamento

9.2.2 Enterococchi

Alcuni enterococchi sono attualmente resistenti a tutti gli antibiotici tranne la vancomicina (VRE). La combinazione delle resistenze alla penicillina e glicopeptidi per l'*Enterococcus faecium* causa infezioni che non possono essere efficacemente trattate. Fortunatamente la maggior parte dei ceppi vancomicina resistenti causa colonizzazione, non infezione. Quando l'infezione non si manifesta, non deve essere instaurata terapia antibiotica.

9.3 Politica di controllo degli antibiotici

9.3.1 Utilizzo del Comitato degli antimicrobici

L'uso appropriato degli agenti antimicrobici è facilitato dal Comitato per l'Uso degli Antibiotici (3,10). Questo comitato provvede alla disponibilità degli antibiotici nel formulario, alle linee di indirizzo delle prescrizioni, rivede ed approva le linee guida pratiche, sovrintende l'uso di antibiotici, sovrintende all'educazione, ed interagisce con i rappresentanti farmaceutici. Il comitato deve avere rappresentanza multidisciplinare e dovrebbe comprendere: medico delle malattie infettive, chirurgo infermiere professionali per il controllo delle

infezioni, farmacisti, microbiologi, ed amministrazione come pure altre figure professionali di rilievo.

Ciascun ospedale deve sviluppare una propria politica di utilizzo degli antibiotici, includente la classificazione degli agenti antimicrobici nelle seguenti categorie:

- non limitata (efficace, sicuro ed economico, quale la benzil penicillina)
- limitata o riservata (da utilizzare solo in situazioni particolari da medici selezionati e dotati di esperienza, per infezioni gravi, con particolari spettri di resistenza, ecc.)
- esclusi (preparati senza benefici addizionali, alternative meno dispendiose)

Il Comitato per l'Uso degli Antibiotici deve di consuetudine essere un sottocomitato del Comitato Farmaceutico e Terapeutico.

L'ospedale deve avere disporre di una politica di prescrizione degli antibiotici semplice, flessibile e regolarmente aggiornata su basi specifiche di malattia, che si avvale possibilmente su aspetti conoscitivi dell'entità della prevalenza delle sensibilità e di un controllo dell'uso delle scorte di antibiotici. Questa deve includere le linee guida di indirizzo pratico

9.3.2 Ruolo del laboratorio di microbiologia

Il laboratorio di microbiologia assume il ruolo principale nella definizione delle resistenze agli antimicrobici. Questo include:

- esecuzione delle prove di sensibilità su appropriati microrganismi isolati riferite a modelli standard
- determinazione di quali antimicrobici saggiare in riferimento a ciascun tipo di microrganismo
- determinazione di prove addizionali per le prove di altri antimicrobici per ceppi resistenti selezionati, come richiesto
- partecipazione alle attività del Comitato per l'Uso degli Antibiotici
- monitoraggio e documentazione dell'andamento della prevalenza delle resistenze batteriche agli antimicrobici
- disponibilità del supporto microbiologico per le ricerche di agglomerati di microrganismi resistenti.
- Pronta notifica al gruppo di controllo delle infezioni di qualsiasi spettro di resistenza microbica inusuale di isolati da campioni clinici

Una delle funzioni più importanti del laboratorio di microbiologia è quello di determinare la sensibilità agli antibiotici dei microrganismi isolati da pazienti infetti, con l'obiettivo di aiutare il clinico nella scelta del trattamento

9.3.3 Monitoraggio dell'uso degli antimicrobici

L'uso degli antibiotici nelle strutture sanitarie deve essere monitorato. Questo compito è di solito a carico del dipartimento di farmacia, e dovrebbe essere inviato ad intervalli regolari al Comitato per l'Uso degli Antimicrobici ed al Comitato Consultivo Medico. Gli elementi specifici del monitoraggio includono il consumo dei diversi antibiotici utilizzati in un determinato periodo e l'andamento dell'utilizzo degli antibiotici utilizzati nel tempo. Inoltre, devono essere verificati gli antimicrobici utilizzati in determinate aree quali le terapie intensive o un'unità di cura di ematologia/oncologia.

Oltre al monitoraggio dell'uso degli antimicrobici, devono essere intraprese verifiche di tipo intermittente per accertare l'appropriatezza dell'utilizzo degli antimicrobici. Le verifiche devono essere intraprese sotto gli auspici del Comitato per l'Uso degli Antimicrobici. L'utilizzo degli antimicrobici deve essere verificato sulla base dei cambiamenti osservati nel loro consumo, resistenza antimicrobica dei microrganismi, ed in riferimento agli eventi sfavorevoli per i pazienti. I medici che sono responsabili dell'assistenza ai pazienti devono partecipare alla predisposizione delle verifiche ed all'analisi dei risultati. Prima di intraprendere la verifica di una serie di linee guida appropriate per l'utilizzo degli antimicrobici ne dovrebbe essere sviluppata una nuova approvata dal gruppo medico. E' poi predisposto un documento di verifica per determinare a quali antibiotici estendere i criteri prescritti che soddisfino questi indirizzi. Se tutte queste procedure non saranno rispettate, si verificherà un uso inappropriato degli antimicrobici.

Bibliografia

1. World Health Organization. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. WHO/CDS/ CSR/DRS/2001.2.
2. Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital-acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ*, 1998, 317:652–654.
3. Shlaes DM et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1997, 18:275–291.
4. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Hospital antibiotic control measures in the UK. *J Antimicrob Chemother*, 1994, 34:21–42.
5. Swedish-Norwegian Consensus Group. Antibiotic prophylaxis in surgery: Summary of a Swedish-Norwegian consensus conference. *Scand J Infect Dis*, 1998, 30:547–557.
6. Dellinger EP et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis* 1994, 18:422–427.
7. Martin C, the French Study Group on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery, the French Society of Anesthesia and Intensive Care. Antimicrobial prophylaxis in surgery: General concepts and clinical guidelines. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1994, 15:463–471.
8. Page CP et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds: Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993, 128:79–88.
9. Ayliffe GAJ. *Recommendations for the control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*. WHO/EMC/LTS/96.1.
10. Weekes LM, Brooks C. Drugs and therapeutic committees in Australia: Expected and actual performance. *Brit J Clin Pharmacol*, 1996, 42:551–557.