

Scheda informativa sulla resistenza alla colistina

La colistina è un antibiotico. Da diverso tempo è utilizzata nella medicina veterinaria soprattutto nel trattamento di gruppo per via orale degli animali da reddito. A causa dei suoi effetti collaterali che possono rivelarsi dannosi per i reni e il sistema nervoso, la colistina non è invece quasi più utilizzata per curare le persone. Continua tuttavia a essere impiegata come antibiotico di ultima scelta per alcune infezioni gravi, contro le quali gli altri antibiotici non hanno più alcun effetto. Recentemente è stata dimostrata l'esistenza di tre geni denominati *mcr-1*, *mcr-2* e *mcr-3* su elementi genetici mobili (plasmide) che sviluppano una resistenza alla colistina. Vi è il timore che questa resistenza plasmidica alla colistina sia inoltre trasferibile su agenti patogeni che hanno già sviluppato una multiresistenza. In tal caso diventerebbe nettamente più difficile curare persone e animali ammalati per aver contratto simili agenti patogeni.

1. In quali casi la colistina è impiegata in medicina umana?

In **medicina umana** la colistina non è praticamente quasi più utilizzata, in quanto in caso di somministrazione sistemica esplica effetti nefro- e neurotossici. Tuttavia è un cosiddetto antibiotico di ultima scelta per infezioni gravi provocate da batteri gram-negativi multiresistenti, contro le quali nessun altro antibiotico dimostra la propria efficacia e che, se non trattate, possono portare a una degenza lunga o addirittura alla morte.

La colistina è utilizzata per via inalatoria anche contro le infezioni delle vie respiratorie di pazienti affetti da fibrosi cistica e, in alcuni casi, di pazienti di rianimazione. Inoltre il principio attivo è somministrato sempre più spesso per via orale per la decontaminazione selettiva del tratto digerente di pazienti immunosoppressi, allo scopo di evitare infezioni, sebbene questo utilizzo sia molto discusso.^{1,2}

2. In quali settori della medicina veterinaria è utilizzata la colistina e quali potrebbero essere le alternative?

La colistina è utilizzata nella **medicina veterinaria** da più di 50 anni, in particolare nel trattamento di gruppo per via orale di animali da reddito (soprattutto di suinetti) in caso di diarrea.

In Svizzera la colistina è ammessa per la terapia di maiali (suinetti e scrofe madri) e pollame affetti da malattie del tratto digerente causate da batteri gram-negativi, in particolare *E. coli*. Questa terapia è somministrata attraverso il mangime. Esistono inoltre preparati combinati a base di colistina ammessi per il trattamento intramammario delle mastiti delle vacche da latte. La maggior parte della colistina impiegata in Svizzera viene somministrata ai suini.

¹ *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).* <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>

² *Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014.* DOI: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.42.20939 PMID: 25358041



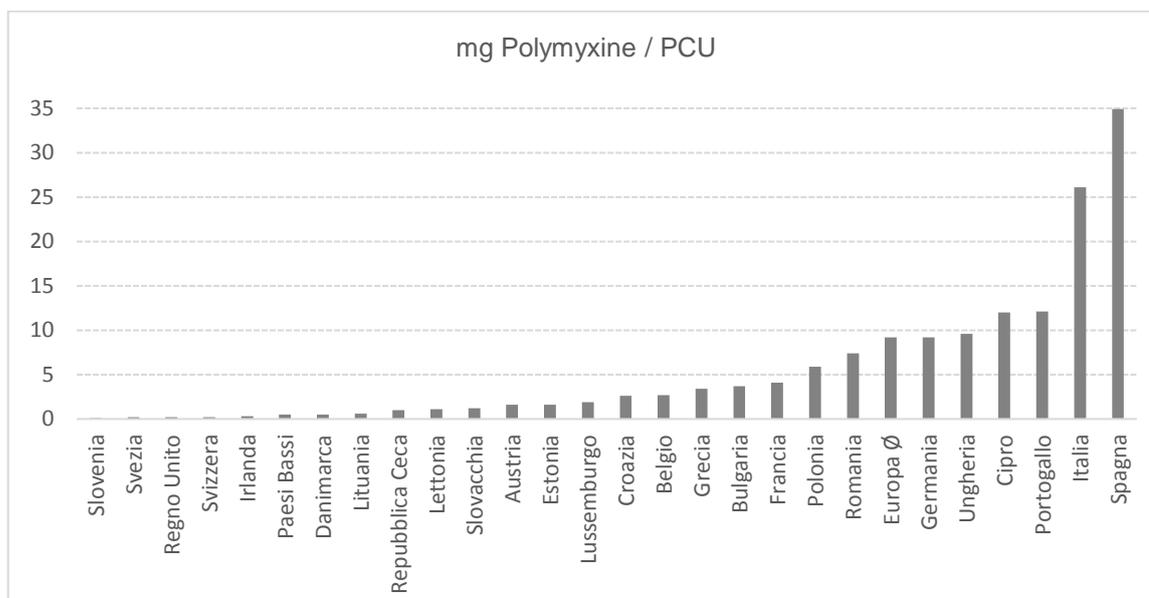
In alternativa alla colistina, per il trattamento della diarrea degli animali da reddito sono disponibili unicamente i cosiddetti antibiotici di importanza critica, fondamentali per curare le persone.

In seguito alla scoperta del nuovo meccanismo di resistenza, l'Agenzia europea per i medicinali (AEVM) ha rielaborato il suo parere sull'impiego della colistina sugli animali.³ L'Agenzia rileva che l'impiego di questo principio attivo nella medicina veterinaria deve limitarsi al trattamento di malattie gastrointestinali esistenti, come terapia di seconda intenzione. L'impiego per la profilassi è escluso.

Per profilassi s'intende il trattamento di un animale o di un gruppo di animali prima della comparsa dei sintomi clinici di una malattia, in modo da impedirne l'insorgenza. Nessuno dei preparati a base di colistina disponibili in Svizzera è omologato per la profilassi delle malattie degli animali da reddito.

3. Quanta colistina è impiegata in Svizzera nel settore della medicina veterinaria?

Dal 2008 il volume di vendita di colistina è diminuito del 76 per cento e nel 2016 era pari a 372 kg. In Svizzera, sono stati venduti 0,5 mg di colistina per kg di animale da reddito prodotto (Population Correction Unit PCU = kg di popolazione di animali da reddito). Questa quantità è inferiore alla media europea e rispecchia l'esigenza dell'UE di ridurre la colistina a meno di 1mg/PCU, al fine di mantenere l'efficacia del trattamento di gravi infezioni negli esseri umani.⁴



Fonte: 5° rapporto della ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption); le cifre risalgono al 2015.

4. Qual è la situazione della resistenza alla colistina negli animali da reddito?

Nonostante l'impiego pluriennale della colistina, finora è stato possibile dimostrare solo la presenza di pochi casi di resistenza in isolati provenienti da animali da reddito. Nel quadro del monitoraggio delle resistenze, negli anni 2014/2015 non è stato possibile isolare batteri dell'E. coli resistenti tra suini e pollame da ingrasso sani, ma un isolato del batterio è stato prelevato da un vitello da ingrasso. La verifica della resistenza alla colistina non è stata eseguita secondo uno

³ 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 EMA/CVMP/CHMP/231573/2016

⁴ European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2017. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015. (EMA/184855/2017)

screening sistematico, ma attraverso un controllo a campione di colonie selezionate; le percentuali delle resistenze effettive potrebbero quindi essere più elevate. Sono stati invece identificati alcuni isolati di salmonella resistenti alla colistina nel materiale clinico proveniente da pollame e bovini.⁵ Le percentuali di resistenza alla colistina nell'*E. coli* proveniente da suini e vitelli da ingrasso sono basse anche nell'UE (0,4% risp. 0,9%)⁶. Nell'UE, i tassi di resistenza alla colistina nelle salmonelle provenienti da vitelli da ingrasso si situano attorno al 2,2 per cento.

Se somministrata per via orale, la colistina non viene assorbita in modo sistemico e pertanto raggiunge concentrazioni elevate nel tratto gastrointestinale, dove si sviluppa un effetto battericida.

5. Qual è il significato della scoperta della trasferibilità della resistenza alla colistina?

Finora si presumeva che le resistenze alla colistina non fossero trasferibili da batteri di natura diversa. Nel 2015, un gruppo di ricercatori cinesi è riuscito a dimostrare l'esistenza di un nuovo gene denominato *mcr-1*, che trasmette ai batteri del tratto intestinale una resistenza all'antibiotico colistina.⁷ Questo gene è stato localizzato su un plasmide (un elemento genetico mobile) che permette la trasmissione da batteri intestinali innocui ad agenti patogeni e ostacola la terapia contro questi ultimi (trasferimento orizzontale di geni). In Cina il gene *mcr-1* è stato rinvenuto nelle persone, negli animali e nelle derrate alimentari (carne di pollame). I ricercatori hanno ricondotto questa presenza all'impiego frequente della colistina nell'allevamento di animali in Cina.

Nel frattempo, la presenza di *mcr-1* ha potuto essere dimostrata in vari continenti su isolati provenienti da fonti diverse (animali destinati alla produzione di alimenti, diversi campioni di carne provenienti dal commercio al dettaglio, ambiente [acque], verdura, persone ammalate asintomatiche).

All'inizio di dicembre 2015 le autorità danesi hanno comunicato di avere localizzato il gene *mcr-1* in campioni di carne di pollame provenienti dalla Germania. Verifiche con esito positivo sono state registrate anche in Inghilterra, Francia, Germania e Paesi Bassi.

Tutti gli studi più recenti, svolti con lo scopo preciso di analizzare la presenza del gene *mcr-1*, ne attestano la presenza in Europa da almeno dieci anni, anche se con una diffusione molto limitata.⁸ L'isolato più vecchio è stato individuato in pollame da ingrasso cinese e risale al 1980.⁹ In Europa, l'isolato meno recente appartiene al genere dell'*E. coli* proveniente da un manzo colpito da diarrea in Francia nel 2005.¹⁰ Pertanto il problema non è nuovo ma è stato scoperto solo recentemente. Nel frattempo, ricercatori belgi hanno dimostrato la presenza del gene *mcr-2* mentre colleghi cinesi hanno fatto altrettanto per il gene *mcr-3*.^{11,12} In Svizzera, la diffusione del gene *mcr* nell'essere umano, negli animali e nelle derrate alimentari è stata analizzata in uno studio approfondito

⁵ ARCH-Vet. Rapporto sulla vendita di antibiotici in medicina veterinaria e sul monitoraggio della resistenza agli antibiotici negli animali da reddito in Svizzera (in francese)

⁶ *The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015*. doi: 10.2903/j.efsa.2017.4694

⁷ *Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study*. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

⁸ *Colistin in animals: a high risk for resistance selection in Europe?* <http://veterinaryrecord.bmj.com/> on January 21, 2016

⁹ *Early emergence of mcr-1 in Escherichia coli from food-producing animals* DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00061-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00061-X)

¹⁰ *Co-occurrence of extended spectrum β lactamase and MCR-1 encoding genes on plasmids* DOI: [10.1016/S1473-3099\(16\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00007-4) PMID: [26774244](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774244/)

¹¹ Xavier BB, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Eurosurveillance, Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistant gene *mcr-2* in *Escherichia coli*. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22525>

¹² Yin et al. 2017. Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. [mBio 8:e00543-17](https://doi.org/10.1093/mbe/mby001).

pubblicato nel 2017.¹³ Negli isolati delle persone sane non sono stati rinvenuti geni *mcr*. Allo stesso modo, finora in Svizzera non sono stati identificati isolati portatori di geni *mcr* negli animali da reddito (suini, vitelli e pollame), negli animali domestici e nella carne di pollame locale.

Tuttavia, nello studio si indica che il gene *mcr-1* è stato rinvenuto negli isolati di tre persone malate: una di esse soffriva di un'infezione alle vie urinarie e due di diarrea. Queste ultime avevano soggiornato in Asia prima che si manifestasse la malattia. Inoltre, isolati del gene *mcr-1* hanno potuto essere rilevati nell'acqua di un fiume svizzero, nella verdura importata dalla Thailandia e dal Vietnam, come pure nella carne di pollame importata dalla Germania e dall'Italia^{14,15}.

Gli autori dello studio giungono alla conclusione che attualmente in Svizzera la diffusione dei batteri portatori del gene *mcr* nell'essere umano e negli animali da reddito è molto bassa. Tuttavia non si può escludere una lenta diffusione in atto del gene *mcr* soprattutto nella carne di pollame importata.

6. Da dove proviene il gene *mcr*?

Non è noto quali siano i fattori responsabili della mobilitazione del gene *mcr-1*. Il frequente utilizzo a livello mondiale della colistina nella popolazione degli animali da reddito è oggetto di discussione. Un'analisi pubblicata delle coresistenze di molti ceppi *mcr* dimostra che in molti casi questi ceppi non sono multiresistenti agli antibiotici.

7. Che cosa significa questo per la Svizzera?

Sulla base dei risultati degli studi, specialisti in medicina umana e veterinaria hanno proceduto a una nuova valutazione della situazione insieme agli uffici federali interessati e sono giunti alle seguenti conclusioni:

- È necessario verificare se determinati pazienti dovranno sottoporsi a uno screening secondo direttive unitarie e come potranno essere definiti i gruppi (a rischio) da esaminare. Attualmente è in corso un'inchiesta presso gli ospedali svizzeri relativa alle pratiche di screening dei pazienti portatori di batteri multiresistenti all'ammissione;
- Si raccomanda di sottoporre a una verifica sistematica della resistenza alla colistina tutti gli isolati resistenti ai carbapenemi e, in caso di esito positivo, di testarne l'eventuale contenuto di ceppi *mcr*;
- Occorre ridurre ulteriormente la pressione di selezione che favorisce la manifestazione di resistenze alla colistina. Invece di raccomandare un antibiotico critico in alternativa alla colistina, bisogna creare le condizioni per un utilizzo molto prudente di tutti gli antibiotici. Nel quadro della Strategia nazionale contro le resistenze agli antibiotici (StAR) sono previste numerose misure in merito, come ad esempio la promozione della prevenzione e direttive per un impiego opportuno degli antibiotici.

¹³ Stephan R., Widmer A. und Nordmann P. (2017). Project: *Mcr-1 based colistin resistance: filling knowledge gaps in view of the spread of plasmid-mediated colistin resistance in Switzerland. Final Report. Funded by the Swiss Federal Office of Public Health*

¹⁴ Occurrence of the plasmid-borne *mcr-1* colistin resistance gene in ESBL-producing Enterobacteriaceae in river water and imported vegetable samples in Switzerland. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Feb 16. pii: AAC.00066-16

¹⁵ Stephan R., Widmer A. und Nordmann P. (2017). Project: *Mcr-1 based colistin resistance: filling knowledge gaps in view of the spread of plasmid-mediated colistin resistance in Switzerland. Final Report. Funded by the Swiss Federal Office of Public Health*