

Antibiotici: l'utilizzo inappropriato e il rischio di inefficacia clinica

Il termine antibiotico, o chemioantibiotico, identifica sostanze naturali o di sintesi/semisintesi in grado di inibire la crescita di altri microrganismi di tipo batterico¹. A partire dalla scoperta della penicillina (attribuita ad Alexander Fleming nel 1928, premio Nobel per la medicina nel 1945), milioni di vite umane sono state salvate grazie all'uso di questi farmaci². Tuttavia, l'uso inappropriato degli antibiotici rischia di vanificarne, in modo irreversibile, l'efficacia.

In Europa il principale organismo responsabile della sorveglianza sul consumo di antibiotici è l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Agenzia dell'Unione Europea, il cui fine è quello di intervenire nel controllo e nella prevenzione delle malattie infettive.

La diffusione dell'antibioticoresistenza ha dato origine all'attivazione di numerosi sistemi di sorveglianza, basati sulla raccolta dei dati di laboratorio a livello locale o nazionale. Per rendere omogenei e interpretabili i dati rilevati da questi sistemi e favorire in modo particolare il confronto tra varie realtà, nel 1998 l'Unione Europea ha deciso di finanziare una rete di sorveglianza denominata EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System).

L'EARSS collega i sistemi di sorveglianza nazionali e fornisce dati di suscettibilità e resistenza agli antibiotici da parte dei batteri invasivi di maggior interesse. In Europa l'antibioticoresistenza produce ogni anno circa 25.000 decessi e il suo impatto economico, tra spese sanitarie e perdita di produttività, è stato valutato in circa 1,5 miliardi di euro^{3,4}. I dati provenienti da 114 Paesi, tra cui l'Italia, confermano il trend di crescita di resistenza antimicrobica (fino al 50% verso batteri comuni)³.

Genesi multifattoriale dell'antibioticoresistenza

Il problema della resistenza agli antibiotici è complesso e ha una genesi multifattoriale: l'aumentato uso di questi farmaci (incluso l'utilizzo non appropriato), la diffusione delle infezioni ospedaliere da microrganismi antibioticoresistenti (e il limitato controllo di queste infezioni), un aumento dei viaggi internazionali e quindi una maggiore diffusione dei ceppi. Molti patogeni risultano resistenti contemporaneamente a più antibiotici (*multidrug resistance*). Dal punto di vista strettamente microbiologico la colonizzazione e l'infezione sono due momenti diversi con significato clinico-biologico differente. Per colonizzazione microbica si intende la presenza del germe senza invasione, moltiplicazione

e/o risposta dell'ospite. La colonizzazione non richiede trattamento antibiotico, che può, paradossalmente nel lungo termine, favorire la comparsa di resistenza. L'infezione (ovvero invasione-moltiplicazione del batterio, risposta dell'ospite e sviluppo di segni e/o sintomi di malattia infettiva) necessita invece l'instaurarsi di un adeguato trattamento farmacologico.

La resistenza dei batteri nei confronti degli antibiotici può essere suddivisa in due tipi:

- a. resistenza naturale (o innata);
- b. resistenza acquisita.

Quest'ultima, che rappresenta il risultato di una selezione clonale dovuta alla pressione selettiva esercitata dal farmaco, può essere distinta in:

1. cromosomica, che rappresenta circa il 10-15% di tutte le resistenze;
2. extracromosomica, che costituisce circa il 90% di tutte le resistenze ed è mediata da sequenze geniche presenti su plasmidi o trasposoni (elementi genici mobili)⁵.

Antibioticoresistenza e infezioni nosocomiali

Vengono definite nosocomiali le infezioni che si manifestano dopo 48 ore dal ricovero, contratte in ambiente ospedaliero, assenti al momento dell'ingresso in ospedale. Esse rappresentano un rilevante problema clinico e ambientale. In Europa si stima che ogni anno si verifichino circa 4 milioni di casi e 37.000 decessi a causa di un'infezione contratta in ambiente ospedaliero⁵. Le infezioni nosocomiali sono spesso sostenute da microrganismi resistenti agli antibiotici. I batteri resistenti sono trasmessi tra i pazienti e i fattori di resistenza si trasferiscono l'un l'altro; entrambe queste evenienze si manifestano con maggiore frequenza in ambiente ospedaliero. Tra gli agenti più temibili in ambito di infezioni nosocomiali si ricordano *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* MRSA.

La *Klebsiella pneumoniae*, produttore di carbapenemasi KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*), enzima che inattiva gran parte degli antibiotici, è causa di infezioni polmonari (di solito associate a ventilazione meccanica e tracheotomia), infezioni delle vie urinarie (da catetere) e sepsi correlate all'uso di cateteri venosi centrali. Le opzioni terapeutiche sono molto limitate; tigeciclina, gentamicina, colistina e fosfomicina sono gli antibiotici che l'antibiogramma indica come attivi, ma alcuni di essi comportano il verificarsi di effetti collaterali ed altri sono di non facile reperibilità.

Lo *Staphylococcus aureus* MRSA (*S. Aureus* meticillino-resistente) è responsabile di infezioni ospedaliere che rappresentano un'altra delle principali cause di diffusione di ceppi resistenti

alla vancomicina VRSA (Vancomycin-Resistent *S. Aureus*). In questo ultimo decennio si è assistito infatti all'insorgenza di ceppi con piena resistenza (VRSA) o con ridotta sensibilità (VISA: stafilococchi con resistenza intermedia alla vancomicina).

Consumo di antibiotici in Europa e in Italia

In Europa la situazione relativa al consumo di antibiotici varia notevolmente nei diversi Paesi. In alcuni Stati, tra cui la Svezia, si è registrato un calo nell'utilizzo di questi farmaci, cui corrisponde una ridotta insorgenza di ceppi batterici resistenti; in Italia e in altri Paesi dell'Europa meridionale, al contrario, si è osservato, un progressivo aumento del consumo di antibiotici. L'Italia, infatti, insieme alla Grecia, è una tra le nazioni in cui la resistenza agli antibiotici è maggiormente diffusa⁶⁻⁸.

Nel nostro Paese nel 2013 il consumo di antibiotici ha fatto registrare un incremento del +3,5%⁶. I maggiori consumi sono stati rilevati in Campania, Puglia, Calabria e Sicilia, mentre nella Provincia Autonoma di Bolzano, in Liguria, Friuli-Venezia Giulia e Veneto si registrano i consumi più bassi. Le categorie di antibiotici maggiormente impiegate sono state le associazioni di penicilline, particolarmente l'amoxicillina + acido clavulanico, macrolidi e lincosamidi e chinoloni. In età pediatrica, da quanto rilevato dall'Osservatorio ARNO⁹, gli antibiotici vengono utilizzati nel 42% dei bambini di età inferiore a un anno, nel 66% di quelli di un anno, nel 65% nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, nel 41% di quelli tra i 6 e gli 11 anni.

Il consumo di antibiotici in questa fascia di età arriva al 38% circa in Italia, al 28,5% in Portogallo e al 37,7% in Spagna. I tassi di maggior consumo sono stati registrati in Grecia, con un utilizzo che raggiunge anche il 40%.

Conclusioni

L'uso razionale di un antibiotico consiste nell'utilizzo del farmaco appropriato per quella determinata patologia nelle dosi e nei tempi adeguati. Un buon uso di queste molecole non può prescindere, dunque, da una corretta, accurata, preliminare valutazione clinico-anamnestica ed epidemiologica. Al fine di arginare e contenere il dilagante fenomeno della resistenza, risulta necessario che il medico ponga in essere tutte le regole di una buona pratica clinica.

Alla scelta dell'antibiotico, anche su base empirica, deve seguire la prescrizione di una posologia corretta; bisogna tener presente, infatti, che dosi eccessive possono provocare forme di tossicità, mentre dosi troppo basse possono comportare la selezione di microrganismi resistenti.

La prescrizione medica deve essere adeguata ed appropriata, basata sulle norme della *evidence-based medicine*. La tendenza all'aumento dell'antibioticoresistenza può essere, dunque, invertita solo da una combinazione di interventi efficaci il cui cardine è

rappresentato dalla promozione di un utilizzo prudente per bloccare la diffusione di batteri multiresistenti.

In passato il problema dell'antibioticoresistenza è stato affrontato attraverso la disponibilità di farmaci sempre più innovativi e potenti, ma il futuro riserva un rallentamento nello sviluppo di nuovi antibiotici¹⁰.

Gli investimenti dell'industria farmaceutica nella ricerca sono drasticamente diminuiti a causa degli scarsi successi e del basso ritorno economico. Gli antibiotici non rappresentano più dunque un settore tra i più convenienti per gli investimenti delle aziende farmaceutiche, a differenza di quanto accade con i farmaci utilizzati per trattare patologie croniche che vengono utilizzati per terapie di lunga durata o per l'intera vita del paziente. L'ultimo antibiotico di nuova classe ad essere stato scoperto è la daptomicina, un lipopeptide che agisce contro la membrana della cellula batterica, per l'approvazione del quale si è dovuto attendere il 2003¹¹.

A partire dagli anni Novanta si è reso chiaro il concetto che la resistenza nei confronti degli antibiotici si diffonde più velocemente rispetto allo sviluppo di nuovi farmaci. Una risposta efficace al problema dell'antibioticoresistenza potrà venire solamente da un'azione concertata che coinvolga la politica, l'industria farmaceutica, le istituzioni di salute pubblica, i mezzi di informazione e la collettività dei consumatori.

Antonio Santangelo¹, Valentina Isgrò², Paola M Cutroneo²

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina;

²UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico G. Martino di Messina

BIBLIOGRAFIA

1. La Placa M. I farmaci antibatterici, in Principi di microbiologia medica, Società Editrice Esculapio, Bologna 2006.
2. Goodman and Gilman's. Pharmacological basis of therapeutics, XII edizione, McGraw-Hill, 2011.
3. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. <http://www.who.int>.
4. ECDC/EMA joint working group. Technical report, The bacterial challenge time to react. Stockholm, September 2009. <http://www.ecdc.europa.eu>.
5. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance world-wide: cause, challenges and responses. *Nat Med* 2004; 10 (12 Suppl): S122-129.
6. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2013. Luglio 2014. <http://www.agenziafarmaco.gov.it>.
7. Piras C. Uso e abuso di antibiotici in Svezia e in Italia. Anno 2013. <http://science.italianembassy.se>
8. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet n. 194. Updated April 2014. <http://www.who.int>.
9. Cineca, Dipartimento SISS - Sanità. Osservatorio ARNO bambini: i profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica. Rapporto 2011, volume XVI. <http://sip.it>.
10. Albiger B, Knisely J. Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance: progress report May 2014. <http://www.cdc.gov/>.
11. Hawkey PM. Pre-clinical experience with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 3): iii7-14.