

# ANTIBIOTICI: STRATEGIE DI ATTACCO PER UN URGENTE PROBLEMA DI SALUTE PUBBLICA

Nel mondo, nel 2050, le infezioni batteriche causeranno circa 10 milioni di morti l'anno, superando ampiamente i decessi per tumore (8,2 ml/anno), diabete (1,5 ml/anno) o incidenti stradali (1,2 ml/anno) con un impatto negativo — secondo recenti stime del Fondo Monetario Internazionale — di circa il 3,5% sul PIL mondiale. In Europa, oltre 4 milioni di persone l'anno vengono colpite da infezioni batteriche ospedaliere, con 25.000 morti stimate per infezioni provenienti da germi resistenti. Nel nostro Paese, ogni anno, dal 7% al 10% dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente. Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) colpiscono annualmente circa 284.000 pazienti, causando dai 4500 ai 7000 decessi.

Sono due le principali misure da mettere in campo:

1. l'adozione dei principi della antimicrobial stewardship;
2. la promozione di incentivi all'introduzione di terapie innovative in grado di far fronte ai ceppi resistenti.

Anche l'Italia si sta muovendo nella lotta all'antibiotico-resistenza: il rilancio della copertura vaccinale in calo e l'adozione di rigorosi protocolli di igiene negli ospedali saranno parte integrante del Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza, coordinato dal Ministero della Salute e ispirato al piano di azione globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

In questo dossier un approfondimento sul fenomeno e sulle prospettive future per contrastarlo.

## Antibiotici: una scoperta epocale

A colloquio con **Vittorio A Sironi**

Professore di Storia della Medicina e della Sanità,  
Università di Milano Bicocca

**Professor Sironi, vuole spiegare in sintesi il significato della scoperta degli antibiotici e ripercorrerne la storia?**

La scoperta degli antibiotici ha letteralmente cambiato la storia dell'umanità, tanto è che oggi parliamo di un'era preantibiotica e di una antibiotica. Lo scenario di domani potrebbe essere diverso, perché a queste due ere potrebbe aggiungersene una postantibiotica, forse malauguratamente simile a quella preantibiotica. Cosa è capitato e cosa sta capitando? I batteri esistono da sempre e da sempre accompagnano la nostra vita. Quando, alla fine dell'Ottocento, si è scoperto che erano la causa delle patologie infettive, si è finalmente pensato di utilizzare delle armi, i cosiddetti 'proiettili magici', che inseriti e sparati nell'organismo — potevano elettivamente uccidere le cause della patologia infettiva, cioè i germi. È così che Paul Ehrlich ha creato i primi chemioterapici antimicrobici. Questa scoperta aveva lasciato in parte in ombra le osservazioni sull'impiego di alcune muffe con effetto 'antibiotico', cioè in grado di competere selettivamente con i microbi e quindi anche con quelli che creano malattia. Si erano così aperte chiaramente delle prospettive nuove e, quando la penicillina ha iniziato a essere usata in modo sistematico nel secondo dopoguerra, l'impatto di questo antibiotico e delle molecole scoperte in seguito sulla società e sulla medicina è stato sconvolgente in senso positivo. Purtroppo, il fatto che questi antibiotici siano stati usati male e

in modo eccessivo li ha resi delle armi spuntate rispetto a molte patologie. Il rischio è quindi che si apra una fase postantibiotica con tutte le caratteristiche negative di quella preantibiotica. Che cosa si potrebbe fare per evitare questa emergenza globale paragonata per gravità addirittura a quella dei cambiamenti climatici? Da un lato utilizzare in modo più intelligente e mirato gli antibiotici, dall'altro incentivare anche l'industria, che ormai ha meno interesse a scoprire nuovi antibiotici, a ritornare a lavorare su queste molecole in modo che nel giro di una decina d'anni possiamo averne a disposizione di nuove, che ci consentano di superare questa fase di stallo e addirittura di recessione. ■ ML

## Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza

A colloquio con **Maurizio Sanguinetti**

Professore di Micologia Medica e Diagnostica, Istituto di Microbiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore

**Professor Sanguinetti, come si sviluppano i meccanismi di resistenza agli antibiotici?**

Come premessa bisogna innanzitutto ricordare che gli antibiotici sono, nella gran parte dei casi, sostanze di origine naturale, ossia sono prodotti da batteri. Quindi già in natura altri batteri si difendono dall'attacco di queste sostanze sviluppando dei sistemi di resistenza, cioè dei sistemi che permettono loro di eludere l'azione degli antibiotici.

Questi sistemi possono essere basati sull'inattivazione dell'antibiotico, sulla modificazione del bersaglio dell'antibiotico o sulla riduzione della capacità del microrganismo di accumulare il farmaco all'interno della cellula batterica. È da notare che questi sistemi sono trasferibili geneticamente, quindi questi determinanti – che sono geni – possono passare da un batterio all'altro sia per via verticale cioè da cellula madre a cellula figlia, sia – cosa che ci interessa molto di più per la disseminazione delle resistenze – per via orizzontale, cioè da batterio a batterio anche quando il microrganismo non si riproduce. Questo determina la possibilità di una diffusione molto ampia e purtroppo molto veloce di queste resistenze. Un altro sistema di resistenza è quello che definiamo di 'resistenza fenotipica'. In questo caso la resistenza non è legata a specifici geni ma alle caratteristiche di vita del microrganismo. Noi siamo abituati a pensare ai batteri come a esseri singoli. In realtà sono in grado di vivere in comunità e sono in grado di formare delle comunità microbiche che modificano completamente le loro caratteristiche. Queste comunità vengono dette biofilm. Una delle caratteristiche più importanti dei biofilm è quella di essere più resistenti all'azione degli antibiotici.

Il problema della resistenza si basa quindi sia su caratteristiche legate a determinanti genetici che i batteri possono scambiarsi l'uno con l'altro e che determinano un'inefficacia dell'azione degli antibiotici, sia sulla modificazione della popolazione dei microbi che diventano meno sensibili alle stesse molecole. ■ ML

## Nuove molecole per affrontare le sfide del domani

A colloquio con **Nicoletta Luppi**

Presidente e Amministratore Delegato MSD Italia

**Dopo parecchi decenni finalmente delle nuove molecole in antibiotico-terapia. Vuole descriverci questa novità?**

Finalmente dopo parecchi decenni arrivano nuovi antibiotici ad arricchire l'armamentario dei medici per combattere l'antibiotico-resistenza ed avere a disposizione una soluzione laddove gli antibiotici attuali non funzionano più. Sempre più spesso, infatti, accade di osservare infezioni batteriche sostenute da patogeni che mostrano all'antibiogramma una resistenza a tutte le molecole antibiotiche testate.

MSD vanta una lunga storia per quanto riguarda l'innovazione terapeutica nel trattamento delle malattie infettive ed è uno dei pochi gruppi farmaceutici ancora attivi nel sostenere e favorire l'adozione di una vera "stewardship antimicrobica", non solo at-

traverso lo sviluppo e la commercializzazione di nuovi antibiotici e nuovi antifungini, ma anche attraverso la ricerca di nuovi vaccini per uso umano e gli investimenti in campo della salute animale, grazie alla divisione *Animal Health*.

Siamo orgogliosi del nostro impegno centenario contro le malattie infettive e della capacità di essere sempre al fianco di pazienti, medici e Istituzioni nella lotta alla antibiotico-resistenza.

In particolare, è proprio di questi giorni la bella notizia della rimborsabilità di una cefalosporina di nuova generazione (ceftolozano-tazobactam) dalla spiccata attività anti-Pseudomonas aeruginosa, formulata insieme ad un inibitore delle beta-lattamasi che ne estende l'attività a patogeni Gram-negativi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso, efficace nelle infezioni complicate intra-addominali e delle vie urinarie e in valutazione nelle polmoniti nosocomiali e da ventilatore. L'utilizzo di questo nuovo farmaco garantirà una cura più appropriata di queste infezioni, consentendo, al contempo, di limitare l'impiego dei carbapenemici, che costituiscono una terapia a più ampio spettro molto utilizzata contro questo tipo di batteri multiresistenti. In questo modo, i carbapenemici potranno preservare la loro importante funzione e continuare ad esplicare la loro azione estremamente efficace nella lotta ai Gram negativi.

Inoltre da pochi mesi "è tornata a casa" la daptomicina, antibiotico di ormai comprovata efficacia, diretto contro le infezioni gravi da batteri Gram positivi multiresistenti in pazienti adulti e pediatrici (da 1 a 17 anni) con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, e in pazienti adulti con endocardite infettiva del cuore destro o con batteriemia da *Staphylococcus aureus*.

E sempre per combattere i batteri Gram positivi, MSD ha messo a punto un nuovo oxazolidinone (tedizolid) efficace contro lo stafilococco meticillino-resistente, da utilizzare nelle infezioni della cute e dei tessuti molli in monosomministrazione giornaliera con l'ulteriore vantaggio di cicli terapeutici più brevi (soli 6 giorni di terapia): un grande alleato nelle strategie di lotta alla resistenza batterica, perché poco farmaco significa soprattutto minore esposizione al farmaco stesso e, quindi, minore probabilità di sviluppare resistenza offrendo all'antibiotico la possibilità di essere efficace per un tempo più lungo. Soltanto sei giorni di terapia costituiscono un vantaggio importante anche per il paziente, che potrà arrivare in un tempo minore rispetto all'attuale standard di cura alla guarigione, con tempi di ospedalizzazione più brevi e, quindi, minore possibilità di acquisire ulteriori infezioni nosocomiali. Ci auguriamo che anche questa nuova opportunità terapeutica sia presto a disposizione della sanità pubblica.

E non finisce qui. Siamo determinati a proseguire il nostro impegno contro le malattie infettive, non solo continuando a ricercare nei nostri laboratori innovazioni tecnologiche, ma anche collaborando con tutti gli stakeholder coinvolti nella lotta all'antibiotico-resistenza attraverso partnership trasparenti e di valore e sempre a fianco della sanità pubblica. ■ ML