

Antibioticoresistenza: un'emergenza assoluta

A colloquio con **Pierluigi Viale**

Direttore UO Malattie Infettive, AOU Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna; Professore ordinario di Malattie Infettive, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Quali meccanismi inducono il fenomeno dell'antibioticoresistenza?

Il termine antibioticoresistenza definisce la capacità dei microrganismi di mettere in atto meccanismi di evasione dagli antibiotici. Come sappiamo, i microrganismi hanno la capacità di replicarsi assai velocemente e questo induce un'elevata probabilità di generare nella propria progenie forme secondarie di ceppi mutanti. La percentuale di mutazioni spontanee è molto più significativa quando i microrganismi sono sottoposti a situazioni stressanti: in questi casi infatti le mutazioni aumentano come meccanismo di difesa del microrganismo. Uno dei fattori più stressanti per un microrganismo è l'esposizione ad antibiotici, specie se costante, prolungata e a basse dosi: semplificando al massimo, se gli antibiotici non uccidono rapidamente il batterio, i ceppi che sopravvivono diventano resistenti. Il secondo meccanismo maggiore di induzione di resistenza è lo scambio di frammenti genetici da un microrganismo all'altro. I batteri possiedono piccole sequenze del loro genoma che possono 'saltare' da uno all'altro, i cosiddetti *jumping genes*, di cui esistono tante forme; una, in particolare, la più efficiente, è rappresentata dai plasmidi, piccole pallottole di DNA sparate letteralmente da un microrganismo all'altro che possono provocare una multiresistenza.



Perché l'antibioticoresistenza è considerata un'emergenza mondiale?

L'antibioticoresistenza è un fenomeno pericoloso. Ricordiamo che i batteri sono naturalmente attrezzati per difendersi dagli antibiotici e il contatto con questi farmaci accelera questo fisiologico processo. Pochi anni fa, studiando reperti animali e vegetali conservati nel ghiaccio eterno, sono stati scoperti determinanti genetici di resistenza agli antibiotici che usiamo oggi. Questo significa che i batteri posseggono già nel loro patrimonio genetico i determinanti di resistenza, evidenza che spiega perché i microrganismi fanno più in fretta a trovare vie di fuga dagli antibiotici che i ricercatori a trovarne di nuovi. Per questo motivo più le terapie antibiotiche sono aggressive, mirate, prescritte per il tempo necessario e alle dosi corrette, meno facile è per le popolazioni batteriche la selezione di specie resistenti. Al contrario, terapie inutili, troppo lunghe o sottodosate, rappresentano un formidabile strumento di selezione. Oggi per alcune specie batteriche siamo davvero a un passo dal baratro, molto prossimi all'era post-antibiotica. È una situazione di emergenza assoluta, tanto che nelle loro proiezioni i CDC di Atlanta prefigurano scenari apocalittici con milioni di morti correlate ad infezioni da ceppi microbici multiresistenti. Dobbiamo essere consapevoli che i medici che saranno sul campo tra venti o trent'anni potrebbero essere costretti loro malgrado a gestire molte infezioni in assenza di antibiotici efficaci. Pertanto dobbiamo evitare ad ogni costo che questa deriva continui o che si acceleri, per evitare l'incubo che il super-bug diventi una realtà.

Perché l'antimicrobial stewardship contribuisce a contrastare il fenomeno dell'antibioticoresistenza?

Antimicrobial stewardship è un termine anglosassone che indica un approccio di sistema alla terapia antibiotica. Questo significa che il medico, quando prescrive un antibiotico, deve garantire al paziente non solo che la terapia prescritta sia la migliore possibile per lui ma anche la più virtuosa per l'ecosistema in cui paziente vive. Insomma, il medico ha il dovere di rispettare una sorta di doppio contratto terapeutico, con il paziente e con l'ambiente. L'*antimicrobial stewardship* è, dunque, un complesso di interventi finalizzati a garantire il miglior trattamento del paziente senza danni collaterali sull'ecosistema. Si tratta di mettere in atto alcune regole che puntano a contrastare l'abuso, le cattive prescrizioni, le prescrizioni inutili, la medicina difensiva, etc. Quel che è urgente è la formazione per i nuovi medici: occorre in tal senso un enorme sforzo per instaurare un reale cambio di mentalità rispetto al concetto che gli antibiotici non sono farmaci alla portata di tutti e per tutti, ma che invece vanno gestiti oculatamente da esperti.

L'*antimicrobial stewardship* è fondamentale perché cerca di farci usare bene quello che oggi abbiamo a disposizione e di introdurre le novità in percorsi di uso corretto. L'antibiotico invulnerabile

non esiste; quindi anche i nuovi farmaci dovranno essere usati con estremo giudizio, altrimenti tra 5-10 anni potremmo perdere anche l'innovazione di oggi.

Quali sono le evidenze a sostegno dell'efficacia di ceftolozano/tazobactam, nuovo antibiotico disponibile anche in Italia? Perché rappresenta una nuova importante opzione contro le resistenze?

Due studi hanno dimostrato che ceftolozano/tazobactam è efficace quanto altri antibiotici nella cura di specifiche infezioni. Il primo è un trial clinico su 1083 pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie, nel quale ceftolozano/tazobactam è stato confrontato con levofloxacina: ceftolozano/tazobactam ha eliminato l'infezione nell'85% dei pazienti trattati rispetto al 75% dei casi trattati con la terapia di confronto. Il secondo trial clinico è stato condotto su 993 pazienti con infezioni complicate intrad-

dominali: ceftolozano/tazobactam è stato confrontato con meropenem, entrambi hanno portato a guarigione il 94% dei pazienti trattati. Avendo a disposizione due trial clinici idonei a garantire la commercializzazione, adesso inizia un'ulteriore fase di ricerca sul campo dove il farmaco si dovrà confrontare con ulteriori problematiche cliniche. Ceftolozano/tazobactam è sicuramente un 'superfarmaco' contro la *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente e nei confronti delle *Enterobacteriaceae*, produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL). Per questo dovrà essere usato da medici esperti rispetto a precise necessità, che potrebbero andare anche oltre i risultati dei trial clinici. Ceftolozano/tazobactam è il primo di una serie di nuovi antibiotici con uno spettro molto mirato, quasi chirurgico, nei confronti di specifici profili di resistenza, e rappresenta una prima risposta della ricerca alle problematiche di chi si occupa di infezioni 'difficili' e alle necessità di pazienti e operatori sanitari, per cui il suo uso, così come quello dei farmaci che seguiranno, non deve essere assolutamente banalizzato o lasciato in mani inesperte. ■ ML

Un'iniziativa sul valore insostituibile degli antibiotici

A colloquio con **Claudio Viscoli**

Presidente SITA (Società Italiana Terapia Antinfettiva)
e Direttore Clinica Malattie Infettive, Università di Genova,
IRCCS San Martino-IST, Genova

Quali sono gli obiettivi dell'iniziativa di sensibilizzazione "Antibiotici - La nostra difesa numero 1"?

"Antibiotici, la nostra difesa n.1" è un'iniziativa di sensibilizzazione che ha come obiettivo primario quello di far capire ai cittadini il valore degli antibiotici, un'arma molto potente, ma che oggi sta rischiando di perdere la sua efficacia. Gli antibiotici sono entrati nella storia dell'umanità circa 70 anni fa, rivoluzionando la medicina moderna e facendola progredire in modo straordinario. Basti pensare che ogni volta che si ha una malattia batterica o un problema per cui occorre recarsi in ospedale per sottoporsi a un'operazione chirurgica è necessario assumere antibiotici per combattere l'infezione a cui si è esposti.

Questo bene di valore inestimabile oggi è a rischio perché negli anni i batteri hanno dimostrato di avere un'incredibile capacità di resilienza, riuscendo di volta in volta ad adattarsi alla presenza del nuovo 'veleno' e a diventare ad esso resistenti. Fino ad ora l'industria farmaceutica e la ricerca indipendente sono sempre riuscite a parare il colpo, mettendo a disposizione dei medici nuovi antibiotici in grado di vanificare i nuovi meccanismi di resistenza

messi in atto dai batteri. Purtroppo da qualche anno non è più così. Per vari motivi sembrerebbe che i batteri stiano riuscendo a riprendere il sopravvento. Senza dubbio la causa principale della resistenza microbica è l'uso incongruo di antibiotici: dal 1945 in poi ne abbiamo usati troppi e male. L'Italia è il Paese dove si usano di più e dove si prescrivono antibiotici per forme non batteriche, spesso a dosaggi troppo bassi, per cui i germi non muoiono e si selezionano ceppi resistenti; inoltre, in ambiente nosocomiale non si fa un uso appropriato dei guanti che servono a proteggere il paziente, molti operatori si lavano poco le mani e non usano gli specifici gel disinfettanti. C'è anche un problema strutturale degli ospedali, gran parte dei quali sono stati costruiti in anni lontani, con criteri che non rispondono a quelli attuali per contrastare la diffusione delle infezioni.

Qual è lo scenario in Italia e perché è importante rivolgersi direttamente ai cittadini?

In Italia il fenomeno è particolarmente sentito, perché ci troviamo di fronte a infezioni dovute a microrganismi in parte o in tutto resistenti agli antibiotici con conseguenze facilmente comprensibili. Il problema non riguarda solo le infezioni che si sviluppano in ospedale, ma comincia a riguardare anche quelle che si sviluppano fuori dagli ospedali e quindi interessa da vicino tutti i cittadini. Il nostro Paese ha la prerogativa di avere un'elevata percentuale di *Klebsiellae Pneumoniae*, la cui diffusione – iniziata in Grecia – segue un gradiente est-sud-nord; alti i livelli anche di *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*. Questi germi sono