

Combattere l'antibiotico resistenza: guerra agli errori

Vitalia Murgia

Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)

Indirizzo per corrispondenza: vitalia.murgia@tin.it

L'editoriale di Isaac e Andresen pubblicato su *Archives Disease in Childhood* di febbraio 2013¹ è veramente interessante e offre numerosi spunti di riflessione sulle strategie possibili per migliorare l'uso degli antibiotici e porre un freno al fenomeno dell'antibiotico resistenza. Gli autori esordiscono esprimendo la loro convinzione che ci siano ben poche chance di vincere la "guerra all'antibiotico resistenza" con un'escalation nell'utilizzo di farmaci sempre più potenti e a più ampio spettro. Se guerra ci deve essere questa andrebbe dedicata a correggere gli errori umani ed in particolare l'erronea convinzione che la soluzione all'antibiotico resistenza sia rappresentata dalla scoperta di nuovi antibiotici. Si dovrebbe ridurre e non intensificare l'uso degli antibiotici potenziando i sistemi di diagnostica, assicurandosi che gli ospedali non si trasformino in "amplificatori di resistenze" e prevenendo le infezioni. Gli autori ci ricordano che molti antibiotici sono derivati da prodotti naturali di origine microbica. Batteri ambientali ritrovati in cave isolate dal mondo esterno per 4 milioni di anni possiedono geni di resistenza multipla agli antibiotici moderni. Questi geni si sono evoluti per proteggere i batteri nei confronti di altri organismi, e dei loro prodotti, durante millenni di coesistenza e di competizione per guadagnarsi delle nicchie ecologiche. Questo meta-genoma della resistenza (*meta-resistome* per gli autori) è un pool di geni presenti in batteri commensali e liberi. Rappresenta una ricca risorsa su cui i batteri patogeni possono contare quando devono affrontare nuovi agenti antibatterici. La resistenza sarebbe una forma di selezione darwiniana, per cui l'espressione e la trasmissione di geni della resistenza è selezionata dall'uso e dal cattivo uso degli antibiotici da parte dell'uomo, un evento che Isaac e Andresen definiscono "selezione innaturale". A questo proposito citano l'esempio dello *Stafilococco aureo*, batterio sensibile alla penicillina prima che questa venisse usata in maniera estesa, verso cui si sono selezionati successivamente ceppi produttori di beta-lattamasi (penicillasi-). Da quel momento in poi l'antibiotico resistenza è diventata un problema rilevante. Il gene che codifica questo meccanismo di autodifesa batterico è spesso situato in elementi genetici mobili in "co-location" con altri determinanti di resistenza. Questo fa sì che usando un antibiotico di una determinata classe si selezionino resistenze nei confronti di antibatterici non appartenenti a quella classe. Quando un batterio resistente si diffonde, o i medici temono che possa farlo, spesso si

tende a utilizzare antibiotici più potenti cosa che scatena ulteriori resistenze. Una volta che la resistenza batterica si è instaurata per espressione genica del *meta-resistome* o per una mutazione "de novo" questa viene spesso amplificata dalle pratiche mediche moderne. Da un punto di vista darwiniano i batteri con geni della resistenza hanno un vantaggio selettivo forte in un ambiente in cui l'uso degli antibiotici è comune. L'uso ospedaliero di antibiotici ad ampio spettro (cefalosporine di terza generazione, penicilline ad ampio spettro come piperacillina + tazobactam e i carbapenemi) crea un ambiente che facilita la rapida evoluzione dei batteri. La tendenza ad aggiungere antibiotici a spettro più ampio quando un neonato rimane sintomatico anche in assenza di segni provati di sepsi, la scarsa fiducia nella negatività dei risultati della coltura, il timore di scalare il livello degli antibiotici anche quando è stato isolato un batterio suscettibile, sembrerebbero essere tra i fattori che possono facilitare l'uso estensivo di antibiotici ad ampio spettro. A questo proposito sarebbe molto utile poter disporre in una data area geografica dei livelli di suscettibilità dei batteri agli antibiotici per le infezioni batteriche acquisite in comunità e per quelle ospedaliere. Ciò permetterebbe di intuire le possibilità di successo di un determinato regime antibiotico in quel momento e per quell'area. Ci sono evidenze in letteratura che i livelli di antibiotico resistenza possono essere invertiti usando antibiotici a spettro ristretto piuttosto che ampio nelle unità neonatali e nelle comunità. Quando i livelli di resistenza locali richiedono per i neonati con sospetta sepsi l'uso empirico di antibiotici ad ampio spettro questi devono essere sospesi entro 2-3 giorni se non c'è conferma diagnostica di sepsi. L'uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro non solo seleziona batteri resistenti ma è associato a maggior rischio di mortalità e di enterocolite necrotizzante (presumibilmente per alterazione della flora batterica) in neonati di età gestazionale estremamente bassa (22-25 settimane). Ma allora cosa si può fare per bloccare l'escalation del fenomeno dell'antibiotico resistenza? Gli autori pur riconoscendo che potrebbe essere preferibile un intervento formativo propongono l'adozione di leggi nazionali che limitino l'uso inappropriato degli antibiotici in comunità. Ricordano l'importanza di utilizzare programmi di sorveglianza delle resistenze locali, nazionali e internazionali che usino metodologie di laboratorio ed epidemiologiche molto accurate, ai fini di monitorare il successo delle strategie adottate per ridurre le resistenze e per definire raccomandazioni di terapia adeguate. E infine ricordano che molte delle infezioni neonatali nei paesi in via di sviluppo possono essere prevenute con semplici misure quali l'igiene delle mani, l'allattamento al seno, la cura del cordone ombelicale, il metodo delle madri-canguro. Andrebbero anche studiate strategie preventive basate sull'alimentazione, l'ambiente fisico, il controllo delle infezioni, gli agenti immunomodulatori, i probiotici e i vaccini. Insomma occorre tenere presente che i batteri possiedono già geni della resistenza. Un'escalation nell'uso de-

gli antibiotici con l'aumento contemporaneo dell'uso di antibiotici ad ampio spettro e lo sviluppo di nuovi e sempre più potenti agenti antimicrobici è destinato a fallire perché porterà inevitabilmente alla selezione di ceppi che possiedono geni resistenti a quei farmaci. Isaac e Andresen concludono **“non possiamo vincere la guerra nei confronti dell'antibiotico resistenza. Invece abbiamo bisogno di vincere la pace usando gli antibiotici già noti con responsabilità e prevenendo le infezioni attraverso l'implementazione di strategie già note e ricercando nuovi approcci preventivi”**. *Dobbiamo imparare a convivere con la consapevolezza che la resistenza antibiotica è insita nella natura dei batteri, è antica, strettamente legata al pangenoma microbico e non si può combattere con nuovi antibiotici sempre più aggressivi e potenti, anzi più prescriviamo più contribuiamo a favorire l'espressione di geni silenti che senza il nostro contributo avrebbero continuato a dormire sonni beati. Acquisita questa consapevolezza dal sapore “epigenetico” siamo proprio sicuri di poter dormire con la coscienza a posto tutte le volte che in futuro e solo perché è venerdì sera, o per paura di eventuali conseguenze legali, o perché non ci fidiamo del risultato di un test o per un qualunque “non razionale motivo”, dentro e fuori dall'ospedale, ci lasceremo trascinare a prescrivere un antibiotico?*

Bibliografia

- Isaacs D, Andresen D. Combating antibiotic resistance: the war on error. Arch Dis Child 2013;98:90-1.