

Terapia anti-infettiva

Tempo raccomandato per il completamento: 3 giorni

Frederick S. Southwick, MD



POLMONITI ACUTE

DOMANDE GUIDA

1. Siamo realmente giunti alla fine dell'era antibiotica?
2. Perché i "superbatteri" continuano ad aumentare nei nostri ospedali?
3. In che modo i batteri sviluppano resistenza agli antibiotici?
4. Come si può prevenire la selezione progressiva di microrganismi altamente resistenti?
5. Il trattamento antibiotico rappresenta sempre la scelta terapeutica più opportuna?
6. Un singolo antibiotico può essere efficace contro tutte le infezioni?
7. Quali strategie regolano un uso ottimale degli antibiotici?
8. Come si distingue la colonizzazione dall'infezione, e perché questa distinzione è clinicamente rilevante?

Nonostante gli allarmi lanciati negli anni '90 circa l'approssimarsi della fine dell'era antibiotica, l'incidenza dei batteri resistenti agli antibiotici ha continuato ad aumentare. I tassi di *Streptococcus pneumoniae* resistenti alla penicillina e ai macrolidi, di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente acquisito in ambito ospedaliero (MRSA), e di *S. aureus* meticillino-resistente acquisito in comunità (cMRSA), così come i ceppi di enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), continuano a crescere in modo costante in molti ospedali. La colite da *Clostridium difficile* ha raggiunto proporzioni epidemiche e ceppi multiresistenti di *Acinetobacter* e *Pseudomonas* rappresentano una realtà quotidiana nella maggior parte delle strutture sanitarie.

L'industria farmaceutica è stata lenta nello sviluppo di nuovi agenti anti-infettivi in grado di contrastare questi microrganismi altamente resistenti e, quando è riuscita, i prezzi dei nuovi

farmaci immessi sul mercato si sono rivelati sistematicamente elevati. Più che mai, è fondamentale che gli operatori sanitari comprendano i principi di una corretta terapia anti-infettiva e utilizzino questi agenti con giudizio. Questi farmaci devono essere riservati al trattamento di infezioni effettivamente curabili, e non impiegati con lo scopo di rassicurare il paziente o la sua famiglia. Troppo spesso, infatti, i sanitari iniziano una terapia antibiotica al primo segno di febbre, e nonostante l'evidenza indichi un'infezione virale e colture batteriche negative, molti continuano il trattamento antibiotico per periodi prolungati.

I medici che non possiedono una formazione approfondita nei principi della microbiologia tendono a utilizzare gli agenti anti-infettivi come se fossero farmaci appartenenti ad altre classi terapeutiche, come gli antinfiammatori, gli antipertensivi o i farmaci cardiovascolari. Ricorrono a uno o due antibiotici ad ampio spettro

tro per trattare indiscriminatamente tutti i pazienti con sospetta infezione, senza consultare uno specialista in malattie infettive né attenersi a linee guida consolidate per la gestione corretta della terapia antimicrobica.

Molti antibiotici ad ampio spettro attualmente disponibili sono in grado di trattare efficacemente la maggior parte delle infezioni batteriche, anche in assenza di una diagnosi eziologica precisa. Tuttavia, l'uso eccessivo e non mirato di questi farmaci ha favorito la selezione di patogeni altamente resistenti. Un approccio semplicistico alla terapia antimicrobica, basato su un insieme fisso di regole generiche, è inadeguato e si è dimostrato dannoso per i pazienti. Questo approccio trascura l'eccezionale capacità di adattamento di batteri, funghi e virus.

Non è un caso se queste forme di vita primitive siano sopravvissute per milioni di anni, molto più a lungo della specie umana.

PUNTI CHIAVE sulla terapia anti-infettiva

1. Troppo spesso, gli antibiotici vengono prescritti per soddisfare le aspettative del paziente, piuttosto che per trattare un'autentica infezione batterica.
2. Un singolo antibiotico non può soddisfare tutte le esigenze in caso di malattie infettive.
3. I medici ignorano la straordinaria capacità di adattamento di batteri, funghi e virus a proprio rischio e pericolo.
4. La terapia anti-infettiva è dinamica e richiede una solida comprensione della microbiologia.
5. L'approccio "a tappeto" (shotgun) nella gestione delle malattie infettive deve essere abbandonato, altrimenti rischiamo davvero di assistere alla fine dell'era antibiotica.

Le regole che governano l'uso degli agenti anti-infettivi devono essere dinamiche e considerare la straordinaria capacità di adattamento dei patogeni alle pressioni selettive esercitate dall'abuso di agenti antibatterici, antifungini e antivirali. L'era del trattamento infettivologico empirico "a tappeto" (*shotgun therapy*) deve essere superata, poiché un numero sempre maggiore di pazienti rischia di contrarre infezioni da microrganismi multiresistenti non più trattabili. In risposta a questa emergenza, i programmi di *antibiotic stewardship* (uso responsabile degli antibiotici), che limitano l'accesso agli antibiotici ad ampio spettro più costosi, sono ora obbligatori in tutti gli ospedali statunitensi.

Solo mediante un uso oculato della terapia antimicrobica, integrato con misure efficaci di controllo delle infezioni, potremo sperare di rallentare l'avvento della fine dell'era antibiotica.

RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

MODIFICAZIONI GENETICHE CHE LA DETERMINANO

Per comprendere perché gli antibiotici debbano essere utilizzati con giudizio, il medico deve prima conoscere i meccanismi attraverso cui i batteri riescono ad adattarsi al loro ambiente. Durante la replicazione, possono insorgere mutazioni puntiformi nel DNA batterico. Queste mutazioni, insieme a numerosi geni di resistenza, sono presenti nei batteri dell'ambiente naturale da milioni di anni; tuttavia, tali geni non conferiscono alcun vantaggio selettivo finché i batteri non vengono sottoposti a pressione selettiva.

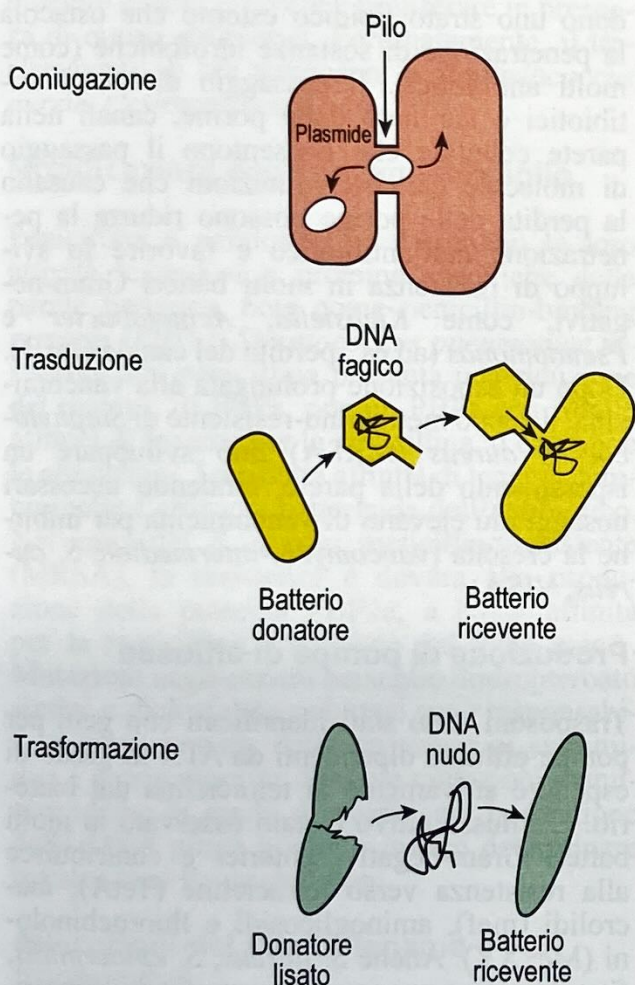
Nel caso di una mutazione che rende un batterio resistente a un determinato antibiotico, l'esposizione a tale antibiotico consente la proliferazione del clone batterico portatore della mutazione, mentre i batteri privi della mutazione muoiono e non competono più per le risorse nutritive. Di conseguenza, il ceppo resistente diventa predominante nella flora batterica.

I batteri ambientali non patogeni, così come quelli patogeni, possono trasferire geni di resistenza agli antibiotici tramite tre meccanismi principali:

1. **Coniugazione:** molti batteri possiedono strutture circolari di DNA a doppio filamento chiamate plasmidi, esterne al genoma batterico. I plasmidi possono contenere geni di resistenza (geni "R"). Mediante coniugazione, i plasmidi possono essere trasferiti da un batterio donatore a uno ricevente tramite un pilus (una struttura proteica esterna) che funge da ponte per il passaggio del materiale genetico.
2. **Trasduzione:** i batteriofagi (virus che infettano i batteri) possono iniettare DNA contenente geni di resistenza direttamente all'interno della cellula batterica. Questi elementi virali fungono da vettori per la diffusione della resistenza tra più batteri.
3. **Trasformazione:** i batteri donatori possono rilasciare frammenti lineari di DNA cromosomico che vengono successivamente captati da altri batteri e integrati nel loro genoma. Questo processo è chiamato "trasformazio-

ne”, e coinvolge DNA libero (nudo) capace di integrarsi nel genoma del batterio ricevente, sotto forma di trasposone o di sequenza di inserzione (*insertion sequence*) (vedi Figura 1-1). La trasformazione naturale si verifica più comunemente nei generi *Streptococcus*, *Haemophilus* e *Neisseria*.

I trasposoni e le sequenze di inserzione sono in grado di trasferire contemporaneamente più geni di resistenza agli antibiotici in un singolo evento, e si è dimostrato che sono responsabili della comparsa di elevati livelli di resistenza alla vancomicina negli enterococchi.



▲ **Figura 1-1.** Meccanismi attraverso i quali i batteri trasferiscono geni di resistenza agli antibiotici.

In sintesi, i batteri dispongono di molteplici modalità per trasferire il proprio DNA e condividono promiscuamente l'informazione genetica. Praticamente qualsiasi parte del genoma batterico può essere trasferita, e questa "promiscuità genetica" conferisce un chiaro vantaggio selettivo, permettendo ai batteri di adattarsi rapidamente al loro ambiente.

PUNTI CHIAVE sui meccanismi genetici della resistenza batterica agli antibiotici

1. I batteri possono acquisire resistenza attraverso mutazioni spontanee o mediante il trasferimento di geni di resistenza da altri batteri.
2. geni di resistenza si diffondono tramite tre meccanismi principali: coniugazione, trasduzione e trasformazione.
3. I plasmidi, i batteriofagi e i trasposoni giocano un ruolo chiave nella trasmissione genica.
4. I trasposoni possono trasferire contemporaneamente più geni di resistenza in un singolo evento.
5. La capacità dei batteri di scambiarsi materiale genetico consente loro di adattarsi rapidamente agli antibiotici e sopravvivere anche in ambienti ostili.
6. La comprensione di questi meccanismi è essenziale per lo sviluppo di strategie efficaci di controllo delle infezioni e di uso mirato della terapia antimicrobica.

MECCANISMI BIOCHIMICI DELLA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

Quali proteine codificano i geni di resistenza batterica, e come agiscono?

I meccanismi attraverso cui i batteri sviluppano resistenza agli antibiotici possono essere classificati in tre categorie principali:

- Degradazione o modificazione dell'antibiotico
- Riduzione della concentrazione intracellulare dell'antibiotico
- Modificazione del bersaglio molecolare dell'antibiotico

► Degradazione o modificazione dell'antibiotico

β-lattamasi

Molti batteri sintetizzano uno o più enzimi chiamati β-lattamasi, in grado di inattivare gli antibiotici rompendo il legame ammidico dell'anello β-lattamico. Il trasferimento dell'attività β-lattamasica avviene principalmente tramite plasmidi e trasposoni.