



## Batteri antibiotico-resistenti nel 21° secolo

**Data** 26 ottobre 2009  
**Categoria** infettivologia

Oggi è più difficile che mai eradicare infezioni da “supermicrobi” antibiotico-resistenti e il problema è esacerbato dalla carenza di nuovi antimicrobici con attività battericida contro i gram-negativi e gli enterococchi.

Gli autori di questo Perspective pubblicato sul N Engl J Med, affermano che a 66 anni dalla scoperta della penicillina la comparsa di infezioni da batteri multi-resistenti realizza una situazione simile a quella dell'era pre-antibiotica, a causa della mancanza di un adeguato strumento terapeutico: non esiste la “pallottola magica”. Tra i gram-positivi lo *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e l'*Enterococcus faecium*, ad es. vancomicina-resistente (VRE), rappresentano le più grandi sfide terapeutiche.

Lo *S. aureus* ha sviluppato velocemente resistenza nei confronti dei  $\beta$ -lattamici e, dal 2003, più del 50% dei ceppi isolati negli ospedali USA sono MRSA. Questi ultimi hanno acquisito resistenza anche nei confronti dei glicopeptidi e, in particolare, della vancomicina, a causa di un processo evolutivo del batterio che, a partire dall'ispessimento della parete cellulare (resistenza di basso livello), ha portato allo sviluppo di *S. aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina (VISA) e quindi di ceppi ad alto livello di resistenza (*S. aureus* vancomicina-resistente, o VRSA) per l'acquisizione del gruppo genico del *vanA*. Da un lato, ciò ha portato alla necessità di nuovi test di screening per i VISA, di difficile identificazione da parte dei laboratori clinici e, dall'altro, a mettere in discussione l'utilità della vancomicina nel trattamento di infezioni gravi da MRSA. Inoltre, i VRSA pongono il problema della resistenza multipla a farmaci quali clindamicina, aminoglicosidi, trimetoprim-sulfametossazolo, rifampicina e fluorochinoloni.

Gli autori sottolineano come il problema delle infezioni da MRSA non sia solo ospedaliero, rappresenta infatti la causa principale di infezioni della pelle e dei tessuti molli acquisite in comunità. Questi MRSA causano frequentemente gravi infezioni simili a morsi di ragno, fascite necrotizzante grave, polmoniti e producono tossine come la leucocidina di Panton-Valentine e peptidi citolitici. Un singolo clone, l'USA300, è ritenuto responsabile delle maggiori infezioni da MRSA acquisite in comunità negli USA. Sebbene questo sia comunemente suscettibile ad antibiotici orali quali clindamicina, fluorochinoloni, trimetopim-sulfametossazolo, tetracicline e rifampicina, stanno emergendo alcuni ceppi con resistenza multipla.

Gli enterococchi, la terza causa al mondo di endocardite infettiva, pur essendo meno virulenti degli MRSA hanno a lungo rappresentato problemi terapeutici, inizialmente a causa della loro tolleranza alla penicillina e alla vancomicina (che li inibisce ma non li uccide). L'effetto della tolleranza alla penicillina sugli outcome terapeutici è emerso a partire dalla fine degli anni '40, quando la terapia combinata penicillina + aminoglicoside per il trattamento dell'endocardite infettiva è diventata routine. Inoltre, negli anni, è aumentata la resistenza verso tutti gli aminoglicosidi così che l'attività sinergica e battericida della combinazione di un agente attivo sulla parete cellulare e un aminoglicoside non è più efficace contro alcuni enterococchi isolati nell'endocardite. Più preoccupante è l'aumento dell'incidenza di infezioni da *E. faecium*, dal momento che la maggioranza dell'*E. faecium* isolato nelle Unità di Terapia Intensiva è resistente alla vancomicina (>90% di VRE isolati negli USA sono *E. faecium*) e all'ampicillina (circa il 100% degli isolati sono resistenti). Inoltre, alcuni ceppi hanno sviluppato resistenza agli antibiotici più nuovi.

L'emergere di *E. faecium* con resistenza multipla si correla alla predominanza nel mondo di un solo lignaggio genetico; membri di questo lignaggio hanno acquisito determinanti che sembrano aumentare la loro diffusione in ambito ospedaliero e alcuni hanno sviluppato resistenza a praticamente tutti gli antibiotici disponibili. Gli autori a questo proposito ricordano che non è stata definita nessuna appropriata terapia per l'endocardite VRE, e nessun farmaco è stato approvato dall'FDA per quest'indicazione.

Nonostante la riduzione nella ricerca antibiotica da parte delle industrie farmaceutiche, diversi composti sono stati sviluppati o recuperati per trattare infezioni da gram-positivi. Tuttavia, i farmaci disponibili hanno importanti limiti: nessuno ha dimostrato una superiorità verso la vancomicina contro gli MRSA. Quinupristin-dalfoprist e linezolid hanno importanti effetti tossici, ed è stata osservata resistenza a ciascuno di questi (inclusi VRE resistenti al linezolid in pazienti che non hanno mai ricevuto il farmaco). La daptomicina ha talvolta fallito contro gli MRSA e gli enterococchi hanno sviluppato resistenza nei suoi confronti. Esigui sono i dati sulla tegiciclina nelle infezioni da enterococchi, i suoi bassi livelli plasmatici fanno dubitare sul suo uso nelle batteremie. Tra i farmaci nelle ultime fasi dello sviluppo clinico, è già noto che le nuove cefalosporine (ceftobiprole e ceftalorine) non saranno clinicamente utili contro l'*E. faecium* ampicillina-resistente. Dalbavancina, telavancina e oritavancina avranno importanti limitazioni per il trattamento dei patogeni vancomicina-resistenti e sebbene l'iclaprim potrebbe avere un ruolo nelle infezioni da MRSA, la sua utilità clinica contro gli enterococchi non è stata dimostrata.

Questa situazione è ancora più urgente quando si tratta di infezioni nosocomiali da gram-negativi; al momento nessun nuovo antibiotico contro gram-negativi che abbiano sviluppato resistenza multipla ai farmaci è in stadio avanzato di sviluppo clinico. Sebbene lo *Pseudomonas aeruginosa* e gli acinobatteri con resistenza multipla ai farmaci costituiscono la sfida terapeutica più conosciuta tra i batteri gram-negativi (ad es. specie acinobatteriche con resistenza multipla stanno causando enormi problemi in soldati di ritorno dall'Iraq e dall'Afghanistan), la resistenza ai più potenti antibiotici è stata recentemente estesa ai membri della famiglia delle enterobatteriacee, inclusi ceppi ospedalieri di *Klebsiella*, *E. coli*



e enterobatteri.

Ugualmente preoccupante è il fatto che gram-negativi con resistenza multipla ai farmaci sono stati trovati anche in pazienti non ospedalizzati ad es. nel caso di infezioni del tratto urinario da *E. coli* resistente al trimetoprim-sulfametossazolo, fluorochinoloni o entrambi e che produce  $\beta$ -lattamasi ad ampio spettro (enzimi capaci di distruggere le più potenti cefalosporine) e intossicazioni alimentari da salmonella con resistenza multipla ai farmaci.

Fino ad oggi, i carbapenemi, così come l'imipenem, erano quasi uniformemente attivi contro i gram-negativi resistenti, ma alcuni ceppi hanno sviluppato resistenza verso di essi, ed es. con la produzione di  $\beta$ -lattamasi specifiche (carbapenemasi), con variazioni nelle porine della membrana esterna che bloccano l'entrata di questi antibiotici, con il pompaggio attivo degli antibiotici al di fuori della cellula usando complesse pompe di efflusso.

La situazione è ulteriormente complicata dal fatto che la permeabilità della barriera e i meccanismi di efflusso influenzano anche altre classi di antibiotici (ad es. chinoloni, aminoglicosidi, tigecicline). Inoltre, la presenza dei geni per queste  $\beta$ -lattamasi in elementi mobili trasferibili implica che questi geni possono raggiungere virtualmente qualsiasi batterio gram-negativo e diventare una maggiore minaccia in futuro. Pertanto, il riconoscimento della presenza di una carbapenemasi in un gram-negativo è di estrema importanza per evitare epidemie ospedaliere e la disseminazione di questi geni ad altre specie gram-negative.

Gli autori concludono che i medici del 21° secolo devono optare per composti sviluppati decenni fa e precedentemente abbandonati a causa della tossicità, testare qualsiasi farmaco ritenuto utile.

Le polimixine (ad es. colistina con o senza rifampicina) sono spesso l'unica alternativa disponibile per alcuni gram-negativi pan-resistenti, in particolare gli acinobatteri, sebbene la tossicità (principalmente renale) sia ancora un problema e stiano emergendo report di resistenza.

Oggi è più difficile che mai eradicare infezioni da "supermicrobi" antibiotico-resistenti e il problema è esacerbato dalla carenza di nuovi antimicrobici con attività battericida contro i gram-negativi e gli enterococchi. Pertanto sarebbe necessario un maggiore sforzo in tal senso da parte di ricercatori accademici e delle loro istituzioni, delle industrie e dei governi.

### Conflitto di interesse

Gli autori hanno ricevuto finanziamenti da diverse aziende farmaceutiche.

**Dottorisse Elisa Benetti e Arianna Carolina Rosa**

### Riferimenti bibliografici

Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge. *N Engl J Med* 2009; 360: 439-43.

Questo Perspective si inserisce nel contesto di un interesse globale nei confronti dell'antibiotico-resistenza che ha portato ad istituire in data 18 novembre 2008 la prima giornata europea per sensibilizzare al corretto uso degli antibiotici.

Il rapporto annuale del Sistema Europeo di Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza (EARSS) [[url](http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202006%20Def_tcm61-44176.pdf)] conferma l'allarmante perdita di efficacia degli antibiotici: i fluorochinoloni sono gli antibiotici che hanno perso più rapidamente efficacia. Anche i carbapenemi, considerati spesso l'ultima risorsa disponibile per il trattamento di alcune infezioni da gram-negativi, sono minacciati dalla nascita e dalla diffusione di nuovi meccanismi di resistenza, come le metallo-beta-lattamasi.

Gli unici cambiamenti positivi si sono verificati in Slovenia e Francia, dove la frequenza di *S. aureus* MRSA è diminuita. Gli agenti patogeni sotto sorveglianza EARSS sono: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [[url](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)]