

L'ALTRA PANDEMIA ANTIBIOTICORESISTENZA, EMERGENZA GLOBALE

Nel primo Novecento nasce l'era antibiotica (sulfamidici e antibiotici) che ha dato la speranza di eliminare tutte le infezioni. Si è trattato però di una illusione; infatti, come precisa l'articolo, per selezione naturale si sono sviluppati dei «superbatteri», resistenti a qualsiasi antibiotico noto; ciò anche per un talora indiscriminato uso dei medicinali, che ha favorito la comparsa di mutanti resistenti. C'è quindi il rischio di un'era post-antibiotica che farebbe ripiombare nella situazione precedente l'introduzione degli antibiotici. Nella parte finale l'articolo espone le strategie, alcune già in corso, per la soluzione a breve e a lungo termine del problema dell'antibioticoresistenza.

* Docente di Storia della medicina e della sanità e di Antropologia medica. Direttore del Centro studi sulla storia del pensiero biomedico (www.cespeb.eu) Università di Milano Bicocca

Non solo Covid-19. Una pandemia «nascosta», più subdola e insidiosa di quella che stiamo ora vivendo, minaccia la salute degli uomini. Un'emergenza globale, paragonabile o forse ancora più grave rispetto a quella del clima che tanto preoccupa l'umanità, la cui soluzione non può essere rimandata. È andato emergendo lentamente, crescendo poi «sotterranea» in misura esponenziale negli ultimi decenni e divenendo un serio problema medico, «oscurata» in questi ultimi due anni dalla pandemia di Covid-19. Si tratta della «resistenza batterica» (più conosciuta con il termine di *antibioticoresistenza*), espressione con la quale in ambito sanitario si indica il fatto che molti germi patogeni che provocano infezioni nell'uomo non sono più sensibili ai farmaci antimicrobici oggi disponibili. Essi si trasformano così in «superbatteri», microrganismi potenzialmente mortali per i malati, come accadeva prima della scoperta e dell'impiego degli antibiotici.

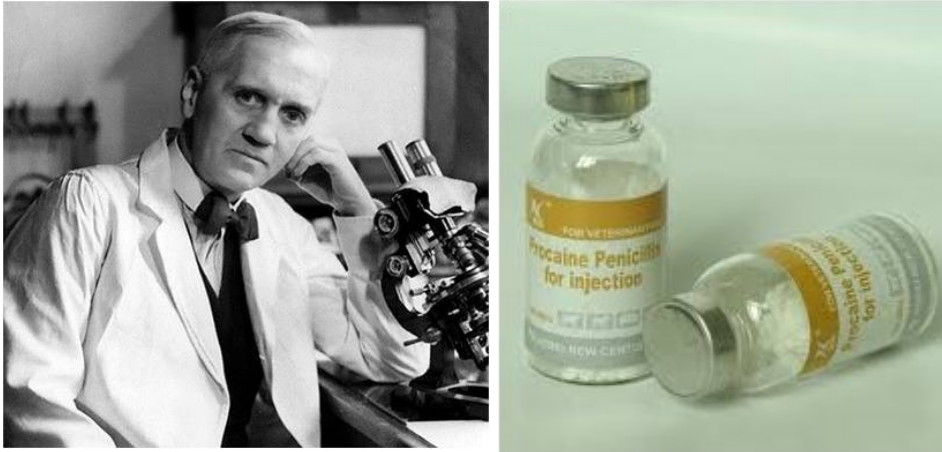


Era antibiotica: l'illusione di eliminare le infezioni

Per secoli le malattie infettive sono state la principale causa di malattia e di morte.

Con l'avvento della pratica vaccinale a fine Ottocento – potenziata e incrementata nel secolo successivo –, la successiva messa a punto dei sulfamidici nei primi anni del Novecento e poi con la scoperta e l'uso sempre più diffuso degli antibiotici a partire dal secondo dopoguerra, le infezioni si sono drasticamente ridotte nel giro di qualche decennio. Azzerate quasi, ma

non eliminate completamente, dando l'illusione che il problema delle malattie infettive, nei paesi del mondo occidentale, fosse finalmente risolto, al punto tale che, come ha affermato recentemente lo storico Frank M. Snowden, «l'errore più grande commesso nel XX secolo è stato credere che le malattie infettive stavano per essere eliminate».



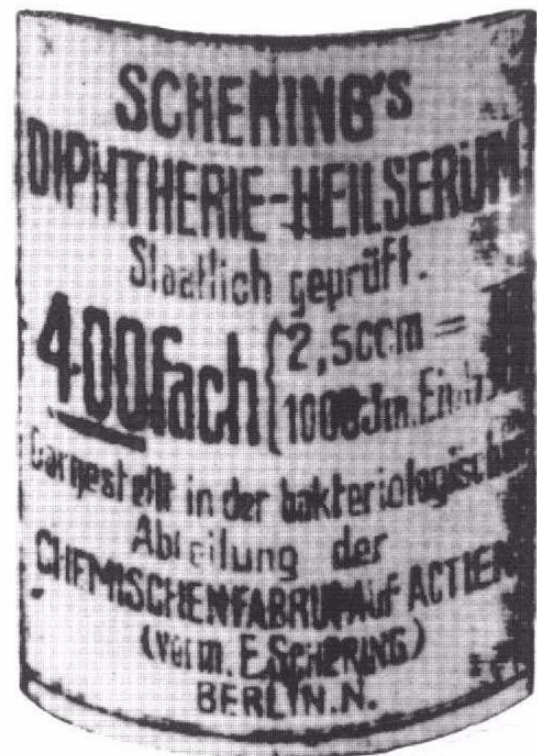
Alexander Fleming

In questi ultimi anni lo scenario sanitario è rapidamente cambiato mettendoci di fronte a una situazione infettivologica alla quale non eravamo più abituati. Le ragioni sono molteplici: in parte «oggettive», legate ai meccanismi naturali dell'evoluzione biologica e culturale, ma in parte anche «soggettive», dovute a interventi poco virtuosi e ad atteggiamenti irrazionali dell'uomo.

Sul piano evolutivo i batteri patogeni (cioè i microrganismi che causano le infezioni) col tempo hanno imparato a «difendersi» dagli antibiotici che li uccidevano, sviluppando ceppi in grado di resistere a questi «assalti farmacologici». È nata così l'antibioticoresistenza, cioè il fatto che un batterio non viene più distrutto da un farmaco antimicrobico e quest'ultimo diventa di fatto un'arma spuntata, non più in grado di guarire l'infezione. Si tratta di un fenomeno naturale, ma favorito e accentuato negli ultimi anni da un uso improprio degli antibiotici (cioè il loro impiego superfluo o inadeguato) in ambito medico e veterinario. Al punto tale che nel 2017 l'ONU non ha esitato a definire l'antibioticoresistenza un'emergenza globale non meno importante di quella climatica.

Proprio i cambiamenti climatici, insieme alla globalizzazione, giocano un ruolo rilevante nel determinare la «migrazione» di agenti infettanti (batteri e virus) e dei loro possibili vettori (le zanzare), che viaggiano e circolano nel mondo come le persone, insediandosi – se trovano le condizioni adatte – anche in ambienti nei quali prima non erano presenti, come accaduto recentemente in Italia.

In questo nuovo scenario sanitario dobbiamo imparare a utilizzare razionalmente le strategie più efficaci per tenere testa alle infezioni. Accanto alla terapia farmacologica che, nonostante la citata farmacoresistenza, se usata razionalmente e consapevolmente, consente oggi di guarire la maggior parte dei pazienti infetti, il metodo più efficace è quello di mettere l'organismo in grado di difendersi autonomamente, anche senza l'uso di antimicrobici. Lo si può fare attraverso la vaccinazione, che è in grado di prevenire la malattia.



Abbiamo vaccini attivi contro molte infezioni e altri sono in fase di avanzato sviluppo. Non usare questa pratica sanitaria quando disponibile significa sprecare un'opportunità di tutela individuale e collettiva della salute. È un comportamento irrazionale e antiscientifico, che favorisce l'incremento e la diffusione delle infezioni, condannando alla malattia (e talvolta alla morte) i soggetti più deboli della società. Le recenti vicende dei *no-vax* legate all'attuale pandemia di Covid-19 ne sono l'esempio più eclatante.

Inoltre dobbiamo renderci conto che è ormai inevitabile rivedere il paradigma interpretativo della medicina e modificare la stessa concezione di salute. Quest'ultima non può che essere una e globale (in ambito medico, in ambito veterinario, in ambito ecologico) in una visione complessiva di una dimensione che connette tra loro uomini, animali, piante e ambiente (*one health*) e gli antibiotici, con le altre strategie antimicrobiche, devono essere utilizzati all'interno di questa logica.

Verso un'era post-antibiotica?

Se non si attueranno adeguate strategie di contenimento e di difesa si rischia di trovarsi di fronte a una drammatica svolta storica: l'inizio di un'era post-antibiotica che ci farebbe ripiombare in una condizione sanitaria non dissimile da quella presente nell'epoca pre-antibiotica. Gli scenari ipotizzati sono sconvolgenti: 10 milioni di morti all'anno in tutto il mondo per infezioni resistenti ai farmaci nel 2050 – più del cancro – se non si invertirà rapidamente nei prossimi anni questa tendenza.

«Il problema dell'antibiotico-resistenza non può essere trascurato», aveva ammonito tempo fa Margaret Chan, direttore generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. È una minaccia grave di cui si è finalmente preso coscienza e l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite lancia l'allarme. Nel corso di un'apposita riunione plenaria svoltasi a New York il 21 settembre 2018, è stato approvato un documento ufficiale sottoscritto da tutti i 193 stati membri che li vincola a mettere in atto tutte le strategie possibili per superare questa emergenza. I firmatari s'impegnano ad aumentare la consapevolezza del pubblico sulla minaccia, a sviluppare sistemi di regolamentazione e sorveglianza sull'uso e sulla vendita di farmaci antimicrobici per uso umano e animale e a favorire l'innovazione nello sviluppo di antibiotici.

I batteri sono comparsi sulla faccia della Terra tre miliardi di anni fa, quindi molto prima di noi uomini, e hanno colonizzato estesamente tutto il pianeta con i suoi viventi. Sono animali unicellulari semplici, ma proprio per questo in grado di adattarsi rapidamente ai cambiamenti dell'ambiente, trovando sempre nuove modalità di sopravvivenza. Il che spiega la loro facile capacità di mutazione che li rende atti a resistere con successo al «bombardamento antibiotico». L'antibioticoresistenza si sviluppa per due ragioni: la prima è un uso eccessivo e inadeguato degli antibiotici in medicina umana e in ambito veterinario, la seconda è la mancanza di nuovi farmaci.

Spesso vengono impiegati antibiotici per la terapia di patologie febbrili di origine virale, come l'influenza: non servono per guarire queste malattie, ma diventano un *boomerang* per la tutela della salute. La persistenza di grandi quantità di antibiotico nel corpo di un malato seleziona ceppi di batteri che diventano resistenti al farmaco utilizzato, rendendolo così inefficace per un suo eventuale uso successivo. La grande velocità riproduttiva dei batteri – alcuni si moltiplicano in decine di migliaia di esemplari nel giro di pochi minuti – amplifica ulteriormente il fenomeno. Spesso, soprattutto in ambiente ospedaliero, ci si trova di fronte a patologie infettive causate da «superbatteri» resistenti che sovente diventano letali per il malato.

Il problema della resistenza batterica è stato ulteriormente acuito negli ultimi decenni dall'indiscriminato uso di antibiotici in ambito veterinario – soprattutto per i bovini e negli allevamenti intensivi di polli e conigli – per motivi non terapeutici, solo per favorire un incremento ponderale. Una pratica ora ufficialmente proibita, ma ancora sovente impiegata.

Questa massiccia diffusione di antibiotici nell'ambiente (dispersi con i liquidi biologici degli animali) e nella popolazione (inconsapevolmente ingeriti con le carni delle bestie trattate) ha determinato una «bomba ecologica» incontrollata, destabilizzando rapidamente il delicato equilibrio biologico tra ambiente, genere umano e germi (patogeni e non patogeni) stabilitosi nel corso dell'evoluzione. Questo rende oggi più difficile respingere gli «assalti» dei germi patogeni, agenti infettivi contro i quali la medicina aveva saputo trovare efficaci difese.

Il fenomeno della resistenza batterica, inizialmente tipico dei paesi industrializzati dove l'uso degli antibiotici in terapia umana è esploso subito dopo il secondo dopoguerra, è andato poi interessando anche il resto del mondo man mano che si è diffuso l'uso terapeutico di questi farmaci. Oggi è un problema globale, reso ancora più grave dalla facilità di viaggiare che espone al rischio di una diffusione in tempi rapidissimi dei «superbatteri».

Strategie per soluzioni a breve e lungo termine

Come affrontare questa emergenza sanitaria? Quali le strategie per arginare questo esplosivo problema? Un più consapevole uso degli antibiotici sul territorio e dentro gli ospedali rappresenta la strada maestra. Ugualmente è fondamentale interrompere l'indiscriminato impiego non terapeutico degli antibiotici in ambito veterinario. Ma, nonostante tutto, ciò potrebbe non bastare. Di fronte all'avanzata dei «superbatteri» resistenti dobbiamo approntare nuove armi per contrastarli e mettere a punto nuove tecniche per riconoscerli.

L'assenza di nuovi antibiotici (da diversi decenni non vengono immesse sul mercato nuove molecole) preoccupa globalmente le istituzioni sanitarie. Il venire meno di interesse da parte dell'industria farmaceutica alla produzione di questi farmaci è legata in buona parte a ragioni economiche. Sono prodotti che «non pagano» in termini di mercato. Dalla fine degli anni Ottanta infatti non sono state più inventate nuove classi di antibiotici.

Quelli che ora usiamo, anche i più recenti, sono molecole messe a punto dall'industria farmaceutica parecchi decenni fa, dalla metà degli anni Quaranta agli inizi degli anni Ottanta. Da allora lo sviluppo di nuovi antibiotici si è di fatto arenato: da un lato perché si pensava che ormai il campo fosse saturo, dall'altro perché l'industria ha preferito percorrere vie economicamente più vantaggiose, «dimenticandosi» dei bisogni dei malati (soprattutto quelli dei paesi poveri). Tutto questo mentre molti germi diventavano resistenti ai farmaci disponibili. Per superare questo vuoto occorre che l'industria farmaceutica riprenda – e possa essere, se necessario, incentivata a farlo – la ricerca per scoprire e produrre nuovi antibiotici, tenendo conto che prima dell'arrivo in ambito terapeutico di un nuovo farmaco passano non meno di 15-20 anni dall'inizio della ricerca. Se si incominciasse a lavorare ora, gli antibiotici per gli attuali «superbatteri» non saranno disponibili prima del 2030.

Durante l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite del 21 settembre 2017, tredici tra le maggiori case produttrici di farmaci al mondo (tra cui Sanofi, Pfizer, Merck, Novartis, GlaxoSmithKline e Allergan) hanno ribadito la promessa di contribuire attivamente a ridurre il fenomeno della resistenza batterica. Per raggiungere questi obiettivi, le aziende lavoreranno per fissare nuovi standard di ricerca e rivedere i tempi dei processi produttivi. L'impegno dell'industria in questo settore era già stato formalizzato in precedenza durante il *World Economic Forum* tenutosi a Davos, in Svizzera, il 20 gennaio del 2016: 85 industrie farmaceutiche di 18 paesi avevano sottoscritto un documento con il quale dichiaravano la loro disponibilità a combattere il fenomeno dell'antibiotico-resistenza attraverso tre strategie: incoraggiare un uso appropriato dei vecchi e dei nuovi antibiotici sensibilizzando medici e pazienti per un più responsabile impiego; ridurre i tempi per la ricerca e la produzione di nuove molecole, favorendo la collaborazione tra industria, università e istituzioni pubbliche, così da arrivare

entro pochi anni alla commercializzazione di nuovi antibiotici; favorire l'accesso ai futuri farmaci a chiunque ne abbia bisogno in tutto il mondo.

Dopo queste prese di posizione ultimamente qualcosa muove: in questi ultimi mesi sono state intraprese da parte di alcune industrie farmaceutiche sperimentazioni cliniche riguardanti nuove molecole potenzialmente in grado di combattere efficacemente i superbatteri consentendo la guarigione di infezioni altrimenti letali.

Le biotecnologie possono poi darci un aiuto prezioso per riconoscere questi infidi germi e accelerare la ricerca di nuovi rimedi. Alcuni scienziati britannici sono riusciti a ottenere la prima mappa completa del DNA di uno dei «superbatteri» più diffuso negli ospedali, lo *Stafilococco aureo* resistente alla meticcillina. L'analisi del genoma ha permesso di identificare 125 mutazioni genetiche responsabili della sua tossicità, rendendo possibile riconoscere i tipi di microbo con la variante che induce farmacoresistenza. Questa metodica, applicata alla clinica, consentirà due vantaggi: da un lato di facilitare all'industria la strada per realizzare nuovi antibiotici efficaci su germi mutati; dall'altro di consentire al medico di personalizzare la terapia antibiotica del malato ottenendo, con un semplice tampone salivare, la tipizzazione del germe all'origine dell'infezione in modo da evitare il rischio di farmacoresistenza. Queste strategie potranno salvarci da quella che potrebbe essere in futuro una vera e propria apocalisse post-antibiotica.

L'allarme dell'ONU, anticipato nel 2015 dalla presa di posizione da parte degli Stati Uniti, della Gran Bretagna e dell'Unione Europea, che hanno elaborato documenti ufficiali miranti a fornire precise linee d'indirizzo operativo in ambito sanitario per superare il problema, sembra avere sortito l'effetto desiderato. Nel 2017 anche il Ministero della salute italiano ha proposto un analogo piano pluriennale contro. S'inizia a intravedere una strategia vincente che permette di essere più ottimisti.

Accendere l'interesse dell'industria per la produzione di nuovi antibiotici, insieme a un uso sostenibile da parte degli operatori sanitari di quelli ora disponibili, è certamente una delle vie da percorrere. Così come utilizzare metodiche biotecnologiche per evidenziare i punti deboli dei «superbatteri» può darci nuove armi per riconoscerli e combatterli. Ma la resistenza batterica è un problema più complesso, che mette a dura prova le capacità «creative» della medicina.

La vera arma vincente in futuro potrebbe essere quella di cambiare strategia nella lotta alle infezioni: la battaglia contro i germi patogeni resistenti deve assomigliare più a una competizione tra rivali (in cui «vince» il più agile e il più abile) che a una guerra tra specie (in cui chi sopravvive può successivamente scatenare nuovi letali attacchi). Occorre favorire i «germi buoni» che stazionano nel nostro organismo per fare in modo che essi contendano con successo il territorio ai «germi cattivi». Una «astuzia evolutivistica» già impiegata con ottimi risultati in alcuni centri pilota e che potrebbe rappresentare la vera arma vincente del futuro, portando una ventata di sano ottimismo sulle reali capacità della medicina di riuscire a contenere e anche a sconfiggere le malattie infettive presenti e future.

Vittorio A. Sironi

(Docente di Storia della medicina e della sanità e di Antropologia medica. Direttore del Centro studi sulla storia del pensiero biomedico (www.cespeb.eu) - Università di Milano Bicocca)

Indicazioni bibliografiche

Davies J., Davies D., *Origins and evolution of antibiotic resistance*, "Microbiology and Molecular Biology Reviews", 2010;74(3):417-433. doi:10.1128/MMBR.00016-10.

Fong I., Shales D., Drlica K. (eds), *Antimicrobial Resistance in the 21st Century*, Springer, Berlin & Heidelberg 2018.

Sironi V.A., *Antimicrobial resistance: considerations on present and future strategies*, "European Journal of Public Health", Volume 30, Issue Supplement_5, September 2020, ckaa166.405, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa166.405>.

Wax R.G., Lewis K., Salvers A.A., Taber H. (eds), *Bacterial Resistance to Antimicrobials*, CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton 2019.