

CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI

Dal momento che attualmente molte molecole vengono prodotte per via sintetica o semisintetica è più corretto utilizzare il termine di **Chemioantibiotico**.

Esistono diversi sistemi di classificazione in considerazione del notevole numero di molecole utilizzate nella pratica clinica:

- ❖ Classificazione in Famiglie (molecole con caratteristiche simili, es. penicilline, cefalosporine, tetracicline...)
- ❖ Classificazione secondo l'origine (estrattiva, semisintetica o per sintesi chimica)
- ❖ Classificazione secondo il tipo d'azione (batteriostatica o battericida)
- ❖ Classificazione in base al meccanismo d'azione (inibitori sintesi proteica, inibitori sintesi parete cellulare, inibitori della replicazione e trascrizione degli acidi nucleici)
- ❖ Classificazione secondo lo spettro d'azione (ampio, medio o ristretto)

Una volta effettuata la classificazione generale, possiamo ora ad analizzare nel dettaglio le singole classi di antibiotici attualmente più utilizzate nella profilassi antibiotica preoperatoria.

ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

Gli antibiotici beta-lattamici o beta-lattamine, rappresentano il gruppo più numeroso, più noto e maggiormente utilizzato. Comprendono: **Penicilline**, **Cefalosporine** e **beta-lattamine non penicilline e non cefalosporine** (Carbapenemici, Monobattamici ed inibitori delle beta-lattamasi, come ad es. Sulbactam).

Hanno tutte lo stesso meccanismo d'azione, ovvero inibiscono la crescita batterica interferendo con la sintesi della parete batterica. In particolare interferiscono con il processo di formazione del peptidoglicano, impedendo la formazione dei legami crociati della parete cellulare, andando ad inibire l'azione delle PBP (penicillin binding proteins) mediante un meccanismo competitivo. Poiché somigliano al dimero D-ala D-ala i beta-lattamici sono erroneamente riconosciuti come veri substrati dagli enzimi, pertanto si scinde il legame betalattamico e l'antibiotico scisso si fissa covalentemente all'enzima formando un complesso acil-enzima assai stabile. Gli enzimi, così bloccati, non sono più in grado di catalizzare le reazioni di sintesi del peptidoglicano.

Tutte le **Penicilline** date per via orale devono essere assunte lontane dai pasti, per ridurre i problemi dovuti al pH dello stomaco. Le penicilline ad ampio spettro, Ampicillina, Amoxicillina e Piperacillina sono attive contro Gram + e Gram -, ma non sono resistenti alle beta-lattamasi e pertanto spesso date in associazioni ad inibitori di questo enzima, come Acido Clavulanico, Sulbactam, Tazobactam. Vengono utilizzate in determinate situazioni nella profilassi antibiotica preoperatoria, ma solo come seconda scelta terapeutica.

Le **Cefalosporine** hanno tutte lo stesso spettro d'azione, con differenze unicamente di tipo farmacologico. Esse hanno tutte una buona efficacia nei confronti dei cocci gram + (con l'eccezione degli enterococchi e degli stafilococchi meticillino-resistenti) e nei confronti della maggior parte dei ceppi di *E. coli*, *P. mirabilis* e *K. pneumoniae*. Si suddividono in Cefalosporine di prima, seconda, terza e quarta generazione. Quelle maggiormente utilizzate a scopo profilattico, in più ambiti specialistici, sono la **Cefazolina** (prima generazione) e la **Cefuroxima** (seconda generazione), impiegate in chirurgia toracica, vascolare, cardiaca, ortopedica o in interventi che riguardano il fegato, il colon, l'intestino, la mammella, etc.

I **Carbapenemici**, appartenenti al gruppo delle beta-lattamine non penicilline e non cefalosporine, sono i farmaci che esprimono il più ampio spettro antibatterico in vitro non solo nell'ambito dei β -lattamici, ma anche includendo le altre classi di antibiotici. Essi infatti inibiscono molti cocchi aerobi ed anaerobi nonché un gran numero di specie gram-. Sono invece considerati resistenti *E. faecium*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, gli stafilococchi resistenti all'oxacillina (meticillina), corinebatteri e i patogeni intracellulari.

La potenza in vitro dei carbapenemici si osserva nei confronti dei microorganismi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso o che mostrano resistenze multiple ad altri antibiotici; su questi patogeni i carbapenemici dimostrano attività antibatterica. La selezione spontanea di microorganismi resistenti ai carbapenemici appare inoltre un evento molto raro. Sono dotati di una veloce capacità di ingresso nei batteri ed una immediata ed alta affinità con il bersaglio.

AMINOGLICOSIDI

Gruppo piuttosto numeroso di farmaci antibatterici dotati di struttura chimica simile, costituiti da aminosuccheri uniti con legame glucosidico ad un nucleo aminociclitolo. Impediscono la sintesi proteica batterica per azione diretta sui ribosomi; ciò nonostante non hanno un'azione batteriostatica, bensì un'azione battericida. Il principale sito d'azione degli aminoglicosidi è sulla proteina S12 della subunità 30S dei ribosomi, con formazione di peptidi aberranti non funzionali.

Spettro d'azione discretamente vasto, comprendente molti Gram- e molti Gram+ (stafilococchi, listerie, micobatteri). Assenza di attività verso spirochete, anaerobi, micoplasmi, clamidie e streptococchi; tipo di attività antibatterica rapidamente battericida. Hanno scarso assorbimento intestinale, basso legame con le sieroproteine, distribuzione tissutale variabile.

In base all'origine, gli aminoglicosidi vengono classificati in:

- ❖ estrattivi (streptomicina, kanamicina, tobramicina, gentamicina, paranomicina, sisomicina etc.)
- ❖ semisintetici (amikacina, dibekacina, netilmicina, isepamicina etc.).

Lo spettro antibatterico prevede:

- ❖ Sono sensibili: enterobatteri, brucelle, yersinie, *pseudomonas*, *acinetobacter*, stafilococchi MS
- ❖ Sono resistenti: streptococchi, enterococchi, anaerobi ed i batteri a localizzazione intracellulare

Gli aminoglicosidi sono utilizzati maggiormente nel trattamento delle infezioni nosocomiali.

Nella pratica extraospedaliera le indicazioni sono rare, spesso utilizzati in associazione con altri antibiotici. Le indicazioni principali sono:

- ❖ trattamento delle sepsi e delle endocarditi da: bacilli Gram negativi, streptococchi, enterococchi
- ❖ trattamento delle infezioni da: *Pseudomonas* e *Acinetobacter*
- ❖ infezioni polmonari nosocomiali da Gram negativi
- ❖ profilassi e terapia delle infezioni in chirurgia addominale e pelvica causate da flora mista

La Gentamicina viene adoperata nella profilassi antibiotica preoperatoria in associazione alla Clindamicina nella chirurgia colonrettale o esofagea, od anche in interventi sulla vescica, oppure nei casi in cui il paziente risulta essere allergico agli antibiotici beta-lattamici.

MACROLIDI

Sono caratterizzati dalla presenza di un *anello macrociclolattonico* contenente 14, 15 o 16 atomi di carbonio, al quale sono legate una o più molecole di differenti zuccheri (deossizuccheri, deossiaminozuccheri).

Vengono classificati secondo il numero di atomi di carbonio presenti nell'anello lattonico:

- ❖ 14 atomi di carbonio: Eritromicina, Roxitromicina, Claritromicina, etc;
- ❖ 15 atomi di carbonio: Azitromicina (unico composto del gruppo);
- ❖ 16 atomi di carbonio: Spiramicina, Josamicina, Rokitamicina, etc.

Il meccanismo d'azione dei macrolidi si fonda sulla capacità di inibire la sintesi proteica nei batteri legandosi alla subunità ribosomiale 50S ed inibendo lo stadio di traslocazione, durante il quale una molecola di tRNA neosintetizzata si muove sul ribosoma dal sito accettore (sito A) al sito donatore o peptidilico (sito P), provocando in tal modo l'arresto della riproduzione batterica.

Il loro spettro d'azione è molto simile e comprende vari cocci, bacilli ed anaerobi sia gram+ che gram-, rickettsie, clamydie, mycoplasma pneumoniae, spirochete, ma non presentano attività su enterobatteri. Spettro d'azione di tipo medio, con attività prevalente sui batteri Gram positivi; attività antibatterica ottimale a pH alcalino.

Le principali indicazioni cliniche dei composti appartenenti a questa classe comprendono:

- ❖ infezioni delle alte e basse vie respiratorie, come tonsilliti, faringiti, bronchiti, polmoniti sostenute da germi sensibili;
- ❖ trattamento della legionellosi, della toxoplasmosi, della difterite e della scarlattina;
- ❖ infezioni da micobatteri atipici;
- ❖ infezioni ginecologiche sostenute da gonococco, *Chlamydia* e *Mycoplasma*.

Nel gruppo dei macrolidi, i due farmaci utilizzati nella profilassi antibiotica preoperatoria sono:

- 1. l'Azitromicina, utilizzata in pazienti allergici all'Ampicillina a rischio elevato di sviluppare una endocardite quando sottoposti a manovre/interventi sul cavo orale e sulle vie respiratorie;**
- 2. l'Eritromicina usata in chirurgia ostetrica, in caso di aborto, in alternativa alla Doxiciclina, appartenente alla famiglia delle Tetracicline.**

GLICOPEPTIDI

I Glicopeptidi sono una classe di antibiotici con struttura chimica complessa (peptidi macromolecolari traciclici), di peso molecolare molto elevato. I due glicopeptidi attualmente usati in clinica, la *vancomicina* (che si ottiene da: *Streptomyces orientalis*) e la *teicoplanina* (che si ottiene da: *Actinoplanes teichomyceticus*) vengono impiegati mediante somministrazione parenterale nel trattamento delle gravi infezioni causate da cocchi Gram positivi multiresistenti e delle infezioni da *Clostridium difficile*.

Sono antibiotici battericidi che inibiscono la formazione della parete batterica, interferendo con la polimerizzazione del peptidoglicano, un suo costituente fondamentale. Il meccanismo della **Vancomicina** è triplice:

- ❖ inibizione della polimerizzazione del peptidoglicano, bloccando l'azione dell'enzima transglicosilasi;
- ❖ inibizione della sintesi dell'RNA;
- ❖ alterazione della permeabilità della membrana.

La **Teicoplanina** agisce solo mediante inibizione della formazione della parete batterica (peptidoglicano).

Lo spettro d'azione è simile per entrambe le molecole e di tipo ristretto, ed include:

- ❖ Cocchi Gram positivi: stafilococchi compresi i meticillinoresistenti, streptococchi, enterococchi (meno sensibili)
- ❖ Bacilli Gram positivi: *Listeria*, *Corynebacterium*
- ❖ Anaerobi Gram positivi: *Clostridium*

I bacilli Gram negativi sono naturalmente resistenti per l'incapacità di tali molecole, piuttosto voluminose, di attraversare la membrana lipidica esterna di tali microrganismi.

Vengono impiegati mediante somministrazione parenterale nel trattamento delle gravi infezioni causate da cocchi Gram positivi multiresistenti (batteriemia, polmoniti, endocarditi, peritoniti, osteomieliti, meningiti in quanto passano la barriera emato encefalica se le meningi sono infiammate) e delle infezioni da *Clostridium difficile*.

Solo la Vancomicina viene adoperata nella profilassi antibiotica preoperatoria ed in particolare in quei pazienti che risultano essere allergici ai beta-lattamici. Viene utilizzata in chirurgia del cranio e spinale, chirurgia ortopedica, cardiaca, vascolare, toracica (in caso di impianto protesico), in interventi di artroprotesi ed in pazienti politraumatizzati.

CHINOLONI

I Chinoloni sono antibiotici a struttura biciclica o triciclica il cui capostipite è l'Acido Nalidixico. Si riconoscono tre generazioni che in ordine crescente portano all'ampliamento dello spettro antibatterico e delle indicazioni terapeutiche e ad un'azione battericida più rapida. Si distinguono in 3 generazioni:

- ❖ Prima generazione: chinoloni urinari in quanto impiegati esclusivamente nelle infezioni delle vie urinarie;
- ❖ Seconda generazione: chinoloni sistemici in quanto caratterizzati da un'ottima diffusione tissutale;
- ❖ Terza generazione: Fluoroquinoloni (sistemici) con ampio spettro d'azione, migliorate proprietà farmacocinetiche, penetrazione tissutale elevata, prolungate emivite e limitati effetti collaterali.

Chinoloni e Fluoroquinoloni si legano alla subunità A della DNA girasi (topoisomerasi II), enzima preposto al mantenimento della superspiralizzazione dell'elica del DNA batterico, con conseguente azione battericida. A dosi molto elevate si osserva anche l'inibizione della RNA polimerasi e, quindi, l'inibizione della sintesi di RNA messaggero.

Lo spettro antibatterico dei **chinoloni** è ristretto agli enterobatteri: E. coli, Proteus, Enterobacter, Klebsiella, Citrobacter, Salmonella, Shigella, Yersinia e, pertanto, le indicazioni cliniche includono le infezioni delle basse vie urinarie e intestinali.

Per i **fluorochinoloni** lo spettro si amplia ed include, oltre agli enterobatteri, Neisseria, Haemophilus, Pseudomonas, anaerobi, Mycobatteri.

La generazione più importante a livello clinico è sicuramente quella dei Fluorochinoloni, utilizzati nella pratica clinica per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie, causate da P. aeruginosa, delle infezioni delle vie respiratorie e gastrointestinali ed anche nel trattamento di malattie trasmesse sessualmente (gonorrea).

Tra i vari Fluorochinoloni, la Ciprofloxacina è attualmente utilizzata nella profilassi antibiotica preoperatoria in pazienti allergici agli antibiotici beta-lattamici, sottoposti ad interventi di chirurgia urologica e ostetrica, in situazioni quali intervento sul testicolo, sulla prostata, sulla vescica ed anche sul rene (nefrotomia o nefrostomia o nefrectomia).

ANTIBIOTICO-RESISTENZA

Con questo termine si indica, in generale, il fenomeno per cui i batteri possono sopravvivere e moltiplicarsi in presenza di un farmaco antibiotico e quindi, dal punto di vista clinico, si parla di chemioresistenza quando i batteri patogeni non sono inibiti nella sede d'infezione e il farmaco risulta di conseguenza inefficace.

L'abuso e l'utilizzo inappropriato degli antibiotici hanno contribuito alla comparsa di batteri resistenti. Il problema è ulteriormente aggravato dalla auto-prescrizione di antibiotici da parte di individui che ne assumono senza la prescrizione di un medico qualificato, e dall'uso non terapeutico degli antibiotici come promotori della crescita in agricoltura.

La resistenza può essere naturale o acquisita: *naturale*, come quella dei micoplasmi che, non avendo parete cellulare, hanno una resistenza verso gli antibiotici che hanno la parete come target specifico (vedi penicilline, cefalosporine ecc.) ed *acquisita*, che è generalmente scatenata da una precedente esposizione del patogeno all'antibiotico, e si attua secondo diversi meccanismi.

I principali meccanismi di antibiotico-resistenza sono:

- ❖ *Ridotta affinità per il bersaglio*: il gene che produce il bersaglio dell'antibiotico subisce una mutazione piccola, tale per cui il bersaglio continua a funzionare, anche se con una funzionalità drasticamente ridotta, ma non interagisce più con l'antibiotico;
- ❖ *Iperproduzione del bersaglio*: il gene che produce il bersaglio dell'antibiotico subisce una mutazione tale per cui viene sovra espresso;
- ❖ *Inattivazione intracellulare dell'antibiotico* provocata dalla produzione di enzimi che inattivano l'antibiotico, come ad es. beta lattamasi, cloramfenicolo acetil-transferasi
- ❖ *Diminuita penetrazione dell'antibiotico* nella cellula batterica dovuta alla produzione di trasportatori di membrana che riconoscono ed estrudono l'antibiotico dalla cellula;
- ❖ *Sostituzione del bersaglio*: il bersaglio di un antibiotico viene sostituito da un'altra molecola che svolge le medesime funzioni ma con cui l'antibiotico non interagisce.

Diventa dunque fondamentale somministrare il corretto antibiotico per la specifica infezione e per far ciò l'unica arma a nostra disposizione è l'Antibiogramma.

ANTIBIOGRAMMA

L'antibiogramma (ABG) è un esame in vitro che permette di valutare se un batterio è sensibile a un determinato antibiotico. In particolare si può calcolare la resistenza o la sensibilità del microrganismo all'antibiotico.

Si tratta di un esame molto utile per determinare la terapia più adatta per determinati processi infettivi a partire da materiale biologico prelevato dal paziente (ad esempio urine, escreato o muco), dal momento che esso permette la scelta dell'antibiotico più adatto al caso analizzato. Se infatti sulla piastra utilizzata per il test si genera un alone bianco e trasparente attorno al punto in cui viene seminato l'antibiotico, allora il microrganismo responsabile dell'infezione è sensibile ad esso. Se, invece, le colonie del microrganismo continuano ad estendersi, ciò significa che esso è resistente all'antibiotico utilizzato.

Solo così è possibile somministrare al paziente una Terapia Antibiotica Mirata.

Il test di sensibilità agli antibiotici o agenti antibatterici serve non solo per orientare la terapia antibiotica, ma anche per monitorare l'evoluzione della resistenza batterica e dare quindi le basi del trattamento empirico delle infezioni batteriche.

TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

La *terapia empirica* viene adoperata, nella normale pratica clinica, quando vi è la necessità di dover iniziare una terapia antibiotica tempestivamente, quando l'attesa della documentazione dell'agente etiologico (ABG) o dell'infezione (accertamenti strumentali) risulta inaccettabile per i tempi troppo lunghi richiesti a fronte di un quadro clinico suggestivo di infezione, fastidioso per il paziente e potenzialmente grave se non trattato con tempestività: ad es. in assenza di trattamento una "banale" infezione complicata delle vie urinarie può evolvere verso uno shock settico od anche una polmonite in un quadro batteriemico o di insufficienza respiratoria.

Vanno individuati i fattori in grado di orientare la scelta verso la migliore terapia empirica, ovvero la più efficace, meno tossica e, a parità di dette caratteristiche, meno costosa. Si può facilmente dimostrare come una attenta analisi delle caratteristiche dell'infezione, del paziente, della epidemiologia prevalente e dei farmaci disponibili consenta di individuare con ragionevole probabilità gli agenti etiologici responsabili, le situazioni più a rischio, nonché la terapia ottimale.

Una terapia antibiotica empirica è giustificata solo quando i vantaggi che apporta sono maggiori dei rischi.

Per il buon esito del trattamento stesso vanno garantiti alcuni presupposti indispensabili:

- ❖ la necessità di seguire comportamenti prescrittivi suggeriti da studi clinici controllati che avvalorino l'efficacia della terapia empirica messa in atto;
- ❖ il rispetto delle procedure diagnostiche essenziali (cliniche, strumentali e microbiologiche) volte a precisare sede e agente etiologico, da compiere prima di iniziare il trattamento empirico;
- ❖ il possesso di una adeguata conoscenza delle varie sindromi infettive per quanto riguarda quadro clinico, patogeni prevalenti, fattori di rischio individuali;
- ❖ il possesso di una adeguata conoscenza dei pregi e limiti degli antibiotici a disposizione.

Il non soddisfare questi presupposti significa mettere a grande rischio il buon esito di qualsiasi terapia empirica.

CONCLUSIONI

L'uso corretto degli antibiotici costituisce una strategia fondamentale e prioritaria per contenere lo sviluppo e la diffusione delle resistenze batteriche. Il controllo sull'uso dei farmaci antinfettivi rappresenta un intervento sempre più urgente, dato che le resistenze a questi farmaci non solo danneggiano i pazienti che li utilizzano, ma anche chi li circonda.

Per conseguire i migliori risultati in questo ambito è indispensabile un intervento multifattoriale e multidisciplinare. La stewardship antibiotica si propone di favorire l'uso appropriato degli antibiotici (scelta del farmaco, durata della terapia, dosaggio, via di somministrazione) per migliorare l'esito clinico, limitare lo sviluppo di resistenze batteriche, ridurre gli effetti collaterali, minimizzare il rischio di patologie iatrogene.

Dal punto di vista economico, l'attuazione di un programma di stewardship antibiotica non solo si autofinanzia, ma comporta una drastica riduzione dei costi delle malattie infettive, specie in termini di minor uso di farmaci e riduzione della durata delle degenze, in particolare nei reparti ad alta intensità di cura.

Proporre un programma di lavoro comune per obiettivi da parte di categorie professionali diverse si ritiene sia l'unico modo per conseguire risultati positivi su base allargata.