

Annali

*dell'Istituto
Superiore
di Sanità*

Volume 20, N. 2-3, 1984



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ - VIALE REGINA ELENA, 299 - ROMA

Contenuto

<i>EDITORIALE</i> – Cefalosporine di terza generazione e resistenza – A. Cassone	Pag. 123
 <i>RASSEGNE</i>	
Dibenzo-furani policlorurati (PCDF): aspetti ambientali e tossicologici – A. Jori	Pag. 127
La biodisponibilità negli alimenti di alcuni elementi in tracce: ferro, zinco, rame, selenio, cromo, piombo, cadmio, mercurio – A. Bocca, R.C. Di Fava e A. Gaudiano	» 149
Immunolocalizzazioni in microscopia elettronica – A. Molinari, G. Arancia e G. Donelli	» 171
 <i>RICERCHE E METODOLOGIE</i>	
Valutazione statistica dell'affidabilità diagnostica della misura della renina venosa renale nelle malattie ipertensive di interesse chirurgico – P. Cugini, C. Letizia, G. Murano, P. Lucia e D. Scavo	Pag. 193
Strategia vaccinale anti epatite B nel Regno Unito, Francia e Italia – T. Stroffolini	» 201
An outbreak of human gastrointestinal anthrax – D.G.K. Ndyabahinduka, I.H. Chu, A.H. Abdou and J.K. Gaifuba	» 205
Epidemiologia della meningite meningococcica in Italia – T. Stroffolini e C.M. Curianò	» 209
The case of diethylstilbestrol treated veal contained in homogenized baby-foods in Italy. Methodological and toxicological aspects – A. Loizzo, G.L. Gatti, A. Macri, G. Moretti, E. Ortolani and S. Palazzesi	» 215
L'auxonogramma di <i>Neisseria gonorrhoeae</i> come sistema di indagine epidemiologica – F. Caprilli, E. Crescimbeni, G. Prignano e C. Latella	» 221
 <i>NOTE BREVI</i>	
Focolaio epidemico di epatite virale da virus A a trasmissione interumana – A. Mele, P. Piersante, P. Cavalcanti, A. Cristiani, C. Curianò e D. Greco	Pag. 227
Isolamento di <i>Neisseria meningitidis</i> da maschi omosessuali – F. Caprilli, G. Gentili, G. Palamara, G. Prignano, E. Crescimbeni e M. Belardi	» 231
 <i>RICORDO DI</i> Peter Beaconsfield – A. Carpi de Resmini	Pag. 235
 <i>RECENSIONI, COMMENTI E SEGNALAZIONI</i>	Pag. 239

EDITORIALE

CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE E RESISTENZA

Negli ultimi anni, sono entrati nell'uso nuovi antibiotici del gruppo delle cefalosporine capaci di penetrare la barriera ematoencefalica, spesso a lunga emivita, in grado di esercitare attività battericida su un largo numero di specie batteriche, sia Gram-positive sia Gram-negative, e capaci, soprattutto, di resistere all'idrolisi enzimatica indotta dai fattori di resistenza batterica [1].

Lo sviluppo di queste cefalosporine era basato sul concetto che la resistenza clinicamente rilevante alle cefalosporine delle precedenti generazioni era essenzialmente dovuta ad enzimi β -lattamici idrolizzanti, e che la sintesi di molecole che accoppiassero ad un ampio spettro di azione un'elevata efficacia battericida e la resistenza all'inattivazione enzimatica, rappresentava un'arma vicina alla perfezione, un goal antibatterico quasi definitivo. L'esperienza ed il ragionamento di molti supportavano questa assunzione e l'industria farmaceutica più consapevole del problema ha investito anni di lavoro e molta moneta per raggiungere questo obiettivo, incoraggiata anche dalla speranza che un'arma di questo tipo, che richiedeva tecnologia fine, alta scienza di cosmetica molecolare ed intelligenza biochimica, sarebbe stata anche assai rewarding dal punto di vista economico.

In realtà, niente come la storia del rapporto tra antibiotici antibatterici e batteri ci insegna come il diavolo faccia le pentole e non i coperchi: questa volta il vero diavolo è rappresentato dalla capacità, che hanno sviluppato alcuni batteri, di resistere anche a queste nuove cefalosporine con dei meccanismi che sembrano talmente efficienti e variegati, da costituire un serio motivo di allarme, anche perché la resistenza si manifesta verso quasi tutta la classe delle β -lattamine ed anche, talvolta, verso gli aminoglicosidi, antibiotici di grande importanza, non correlati chimicamente e come meccanismo d'azione alle cefalosporine. E' anche particolarmente frustrante che questi meccanismi di espansa resistenza siano soprattutto espressi da quei batteri Gram-negativi opportunisti (tipo *Serratia*, *Enterobacter* e *Pseudomonas* ma anche *Morganella*, *Providencia* e *Citrobacter*), che rappresentano una larga fetta delle infezioni ospedaliere d'origine batterica, contro cui in particolare furono sviluppati questi stessi antibiotici destinati ad essere i farmaci di prima scelta, al posto dei più tossici aminoglicosidi [2]. E' anche assai interessante quello che è stato postulato quale principale meccanismo della resistenza che così si instaura [3].

Il contatto tra cefalosporina e batterio indurrebbe una derepressione della sintesi di enzimi idrolitici e/o una selezione di mutanti cromosomiali iperproduttori di β -lattamasi, enzimi i quali, pur non idrolizzando la molecola dell'antibiotico, si legano fortemente ad essa e le impediscono il raggiungimento del target (le proteine di membrana la cui inibizione produce l'effetto tossico dell'antibiotico). Con questo meccanismo, detto effetto "spugna" [4], il batterio raggiunge due scopi: il primo è quello, già detto, di impedire alla cefalosporina resistente all'idrolisi di raggiungere comunque il suo bersaglio; il secondo è quello di inattivare rapidamente qualunque altro antibiotico β -lattamasi sensibile. E' anche interessante che i migliori induttori di effetto spugna siano le cefalosporine più resistenti all'idrolisi [4]. In realtà, questo meccanismo proposto da Sanders et al. [3] appare essere ad un'analisi più approfondita, solo una parte dell'intera storia. Vu e Nikaido [5] hanno recentemente dimostrato che, se è vero che un mutante derepresso costitutivamente alla sintesi di β -lattamasi ne forma nella misura del 4% circa dell'intero bagaglio proteico e che questa è una quantità teoricamente sufficiente ad intrappolare nel periplasma una quota di molecole di cefalosporine a bassa penetrazione, è altresì evidente che queste stesse β -lattamasi hanno una componente idrolitica ad alta affinità, a concentrazioni basse di cefalosporina "non-substrato", verosimilmente vicine a quelle ottenibili in vivo. Se questo meccanismo venisse confermato ed esteso da ulteriori ricerche, ciò dimostrerebbe che la tanto decantata resistenza delle cefalosporine di terza generazione all'idrolisi da β -lattamasi, è un fatto parziale che probabilmente non riflette la reale situazione in vivo. Anche Neu e Chin [6] indicano nella idrolisi enzimatica a basse concentrazioni di substrato il più probabile meccanismo della resistenza. Problemi di permeabilità alla membrana parietale [7] e cambiamenti di affinità delle proteine target delle cefalosporine [8] sono altri fattori che completano il quadro delle resistenze alle cefalosporine di terza generazione.

Quale che sia la combinazione dei fattori di resistenza e la loro interconnessione, ciò che conviene cominciare a chiedersi è quale sia l'impatto di questa resistenza nella reale pratica clinica. Si tratta di una valutazione assai difficile da fare per la scarsità delle osservazioni, dato anche il piccolo periodo di tempo da quando questi composti sono entrati nell'uso clinico. Tuttavia, la casistica finora disponibile suggerisce che la resistenza alle cefalosporine di terza

generazione si instaura con una significativa frequenza durante la terapia. Peraltro la correlazione fra emergenza di resistenza alla cefalosporina adoperata, l'espressione crociata di tale resistenza ad altre cefalosporine e l'insuccesso clinico è assai stringente [9]. Inoltre, nonostante esistano differenze tra cefalosporina e cefalosporina nell'indurre β -lattamasi e/o nel selezionare mutanti iperproduttori stabili di enzimi, ci sono segnalazioni significative d'insorgenza di resistenza, ad ognuna di esse, inclusi i monobattamici [10]. Tale resistenza è soprattutto evidente nei pazienti immunocompromessi, incapaci di montare risposte immunitarie che aiutino l'antibiotico a sbarazzarsi rapidamente dell'agente infettante, oppure in infezioni localizzate in siti difficili, dove un'elevata raccolta moltiplicativa di batteri rende operanti i meccanismi di selezione di mutanti cromosomiali. D'altro canto, non erano forse queste tra le principali indicazioni delle cefalosporine di terza generazione?

Due altri punti di rilievo emergono da queste considerazioni: 1) la diffusione di germi con derepressione genica stabile della β -lattamasi è potenzialmente un grave fattore di rischio per epidemie d'infezioni ospedaliere; 2) i meccanismi sopra esposti rendono praticamente improponibile un'associazione di antibiotici β -lattamici, di cui uno sia un potenziale od attuale induttore di β -lattamasi. Esempi clinici di antagonismo tra β -lattamici sono già evidenti [11].

In conclusione, nonostante le esperienze cliniche e microbiologiche diverse, i diversi metodi e le diverse situazioni sperimentali, vari autori hanno portato evidenza per cui l'insorgenza di resistenza (dei tipi sopra discussi) alle cefalosporine di terza generazione è un fenomeno reale, sia pure non quantificabile al momento, con un possibile significativo impatto nella pratica clinica. Esso merita la giusta attenzione dei ricercatori e dei medici, dove per giusta attenzione si intende l'informazione, assunta dalla letteratura scientifica internazionale qualificata, sull'esistenza e le caratteristiche del fenomeno, l'esecuzione di studi mirati a comprenderne sempre di più i meccanismi e l'impatto clinico, una sorveglianza e una cautela clinica da parte della classe medica nel loro uso. E' chiaro che sarebbe imprudente, in attesa di saperne di più, un ampio, generalizzato uso di queste cefalosporine nella terapia empirica o, peggio, nella chemiopprofilassi, mentre un uso mirato, accompagnato da un serrato monitoraggio microbiologico in un ambiente qualificato è assai desiderabile. In realtà, questi criteri devono applicarsi ad ogni nuovo potente antibiotico, non dimenticando che, a differenza degli altri farmaci, con gli antibiotici (in generale con tutte le sostanze antinfettive) la partita non si gioca in due ma in tre (l'antibiotico, il batterio, l'ospite) e pertanto la definizione del rapporto rischio/beneficio è talvolta assai complessa e difficile. Essa può richiedere tempi lunghi d'osservazione e di esperimenti e deve poter guardare non solo all'intervento terapeutico immediato, ma anche al futuro dei rapporti uomo-antibiotico-agenti infettanti, cioè alle modalità con cui si possono evitare o minimizzare i fenomeni di resistenza, "salvando" la molecola attiva.

Credo che nessuno possa negare ragionevolmente che lo sviluppo delle cefalosporine di terza generazione, con il loro ampio spettro e la potente azione battericida, sia un progresso nella chemioterapia antibiotica. I problemi che questi nuovi antibiotici pongono vengono valutati criticamente, accumulando tutti gli elementi che servono alla definizione del rapporto rischio-beneficio ed analizzandoli con accuratezza. La ricerca di sempre nuove, fini ed attive molecole antibiotiche, è un fatto necessario per tenere elevato il controllo delle malattie infettive, un controllo che è stato forse il maggior successo della moderna medicina, come dimostra la tremenda riduzione della mortalità per malattie infettive avvenuta nel quarantennio d'uso degli antibiotici. E' discutibile se la "velocità" con cui si cercano nuove molecole sia proporzionale ai reali bisogni di esse, ma sta di fatto che di molecole attive ed innovative si ha bisogno. Il problema della resistenza delle cefalosporine dovrebbe servire a stimolare una coscienza ed una attenzione critica più generale ai problemi dell'uso e dell'abuso di antibiotici nel nostro e in altri paesi, ed ai modi, non settaristici e demonizzanti ma basati sulla scienza e la ricerca, per ovviare ad essi.

Ricevuto il 29 dicembre 1984.

A. Cassone
Redattore Capo degli Annali

BIBLIOGRAFIA

1. NEU, H.C. 1982. The *in vitro* activity, human pharmacology and clinical effectiveness of new β -lactam antibiotics. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22: 599-642.
2. SANDERS, C.C. 1983. Novel resistance selected by the new expanded-spectrum cephalosporins: a concern. *J. Infect. Dis.* 147: 585-589.
3. SANDERS, C.C. & SANDERS, E.W. 1982. Emergence of resistance during therapy with the newer β -lactam antibiotics: role of inducible β -lactamases and implications for the future. *Rev. Infect. Dis.* 5: 639-648.
4. LIVERMORE, D.M., WILLIAMS, J.D. & DAVY, K.W.M. 1985. Cephalosporin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, with special reference to the proposed trapping on antibiotics by Beta-lactamase. *Chemotherapy* 4: 28-35.

5. VU, H & NIKAIIDO, H. Mechanism of resistance of β -lactamase-constitutive *Enterobacter cloacae* strains to the third generation β -lactams: trapping or hydrolysis? *Antimicrob. Ag. Chemother.* (in corso di stampa).
6. NEU, H.C. & CHIN, N.H. 1985. A perspective on the present contribution of Beta-lactamases to bacterial resistance with particular reference to induction of Beta-lactamase and its clinical significance. *Chemotherapy* 4: 63-70.
7. SYKES, R.B. & MATTHEW, M. 1976. The Beta-lactamases of Gram-negative bacteria and their role in resistance to Beta-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2: 115-157.
8. FONTANA, R., CANEPARI, P., SATTI, G. & COYETTE, J. 1980. Identification of the lethal target of benzylpenicillin in *Streptococcus faecalis* by *in vivo* penicillin binding studies. *Nature* 287: 70-72.
9. WEINSTEIN, R.A. 1985. Occurrence of cephalexin-resistant *Enterobacter* during therapy of cardiac surgery patients. *Chemotherapy* 4: 110-112.
10. MURRAY, P.R. 1985. *In vitro* selection of Beta-lactam resistance by exposure to second, third and fourth generation cephalosporins. *Chemotherapy* 4: 78-82.
11. KUCK, N.A., TESTA, R.T. & FORBES, M. 1981. *In vitro* and *in vivo* antibacterial effects of Beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 634-638.