

ECOSISTEMA BATTERICO E CORRELATI GINECOLOGICI AMBIENTE BATTERICO NELL'ERA DELL'ANTIBIOTICOTERAPIA : VANTAGGI E SVANTAGGI

Matteo Tortora Della Corte

PO M. Scarlato – Scafati – ASL SA1 – UO di Ostetricia e Ginecologia

I Batteri sono stati la prima forma di vita apparsa sulla terra circa 3,5 miliardi di anni fa.

La loro evoluzione è stata continua e ha permesso loro di sopravvivere a numerose condizioni ambientali sia sulla terra che nell'acqua ed essere le uniche forme di vita in ambienti impossibili per ogni altra forma di vita a tal punto da essere considerati una forma di vita quasi immortale (1).

Sicuramente la loro evoluzione nel corso di miliardi di anni è stata lenta e progressiva ma questa lunga e lenta maratona è diventata all'improvviso una corsa breve ma rapidissima.

Infatti nel lontano 1928 un medico britannico osservò quasi per caso che un tipo di muffa, il *Penicillium notatum*, produceva una sostanza capace di inibire la crescita batterica. Nasceva il primo antibiotico (la penicillina) che ha permesso di salvare milioni di vite umane. Da quel momento in poi la vita dei batteri divenne più difficile e la loro evoluzione dovette accelerare tantissimo per permettere loro la sopravvivenza. All'inizio fu dura ma poi, grazie all'uso indiscriminato che l'uomo ha cominciato a fare degli antibiotici, i batteri hanno conosciuto meglio i loro nemici ed hanno cominciato a mettere in atto tutte quelle difese che ne impedivano la distruzione. A poco a poco è nata l'antibioticoresistenza. Anche l'ambiente naturale può svolgere un ruolo importante nella diffusione, nel mantenimento e nell'amplificazione dell'antibiotico-resistenza. Uno studio irlandese ha dimostrato per la prima volta la presenza di *Escherichia Coli* resistenti in uscita da un impianto di trattamento delle acque di scarico secondarie. Secondo il prof. Cornaglia (Presidente Società Europea di Microbiologia e Malattie Infettive) questi risultati riflettono un fenomeno che si ritiene essere molto diffuso, suggerendo un ruolo importante per la contaminazione batterica del nostro ambiente"(2).

Se si considera la diffusione dell'antibiotico-resistenza, la mancanza di nuovi farmaci antimicrobici ad ampio spettro e la diffusione ubiquitaria dei ceppi resistenti (che contaminano uomini, animali, acqua, alimenti e ambiente), emerge la necessità di cambiare le nostre abitudini sull'uso degli antibiotici stessi. "La forte pressione istituzionale per la limitazione del numero di prescrizioni di antibiotici è certamente corretta, ma a volte porta molti pazienti e medici a considerare gli antibiotici come farmaci da evitare, e questo è sbagliato - ha affermato il prof. Cornaglia - Gli agenti antimicrobici devono essere considerati come uno strumento essenziale nella pratica medica giornaliera, la cui crisi sta gravemente indebolendo l'efficacia del trattamento di molte infezioni, anche di quelle che comportano rischi per la vita. Il problema è che spesso gli antibiotici sono utilizzati in modo scorretto e sproporzionato". Ma c'è un altro dato da considerare per capire la sempre maggior diffusione dell'antibioticoresistenza. Infatti esattamente 4 anni fa la Commissione Europea ha lanciato l'allarme: una buona parte dell'enorme quantità di antibiotici che uomini e animali assumono non viene assimilata e finisce nell'ambiente dove è solo lentamente degradata. Si può incrementare così la nascita di batteri resistenti a queste medicine, che perdono l'efficacia (3).

Solo nel Vecchio continente ogni anno da almeno una decade vengono consumate 12.500 tonnellate di antibatterici metà per uso clinico metà per uso veterinario e per l'acquacoltura, per curare cioè gli animali, prevenirne le malattie e favorirne la crescita. Tre studi europei, che hanno coinvolto 13 Paesi, hanno dimostrato che gli antibiotici si ritrovano nel suolo che è concimato o irrigato, nelle acque in uscita dei depuratori, in quelle di superficie e anche di falda e persino nelle fonti di acqua potabile.

L'"Antibioticoresistenza" è l'emergenza (e la propagazione) di fattori di resistenza batterica agli antibiotici ed è innescata dalla pressione selettiva esercitata sulle popolazioni microbiche attraverso l'uso di questi farmaci.

In medicina umana il fenomeno dell'antibiotico-resistenza sta raggiungendo proporzioni preoccupanti per frequenza e per rapidità di diffusione, creando seri problemi di terapia e mettendo in pericolo la sopravvivenza stessa dei pazienti colpiti. Le infezioni da batteri resistenti provocano costi sanitari stimati per circa 4 miliardi di dollari/anno soltanto negli USA, con aumento di morbilità, mortalità e costi associati a malattia (4,6).

Le infezioni nosocomiali sono uno degli aspetti più importanti dell'antibiotico-resistenza.

Gli **agenti eziologici** più frequentemente responsabili di tali infezioni sono: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), enterococco vancomicina-resistente (VRE), ed *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente. Negli ultimi anni i batteri gram-negativi, particolarmente *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ed enterobatteri che producono β lattamasi a spettro allargato (ESBL) sono emersi quali importanti patogeni nosocomiali associati a significativa morbilità e mortalità.

Più nel dettaglio i tre principali patogeni gram positivi (*S. aureus*, stafilococchi coagulasi-negativi ed enterococchi) sono stati responsabili del 34% delle infezioni nosocomiali, e i quattro principali patogeni gram negativi

(*E. Coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *K. Pneumoniae*) del 32% (4,5).

Sulle motivazioni che hanno portato alla refrattarietà dei batteri agli antimicrobici è stato ampiamente discusso citando il fatto dell'uso improprio degli antibiotici in sedi diverse dalla clinica (1, 4). Altrettanta responsabilità è senz'altro da attribuire alla grande quantità di principi attivi che è stata utilizzata per la profilassi ed il trattamento dei quadri infettivi comunitari.

Fino allo scorso ventennio i batteri resistenti agli antibiotici erano facilmente messi in evidenza in tutti i laboratori data la netta differenza tra la minima concentrazione di farmaco inibente la crescita dei ceppi refrattari e quella manifestata dai ceppi sensibili, mentre oggi nuovi meccanismi di resistenza hanno reso possibile l'evenienza di microrganismi la cui risposta al farmaco appare dubbia (8,15). Pertanto, accanto a batteri che in un solo evento genetico divengono completamente resistenti ad uno o più antibiotici, si trovano sempre più facilmente ceppi che, attraverso più eventi genetici successivi, mostrano un fenotipo così detto "borderline", più difficile da individuare.

In molti casi, inoltre, i dati del laboratorio, facilmente influenzabili dalle condizioni sperimentali, possono risultare di difficile interpretazione a causa di eventuali alterazioni della fisiologia del batterio, quale, per esempio, il tasso di crescita, causate dalla mutazione che determina la resistenza. Il patogeno può, quindi, sembrare fenotipicamente sensibile alla sostanza saggiata celando la presenza di mutazioni che rappresentano un'evoluzione verso la refrattarietà, individuabile solo con prove mirate. I batteri che possiedono meccanismi genetici di resistenza in corso di evoluzione possono diventare totalmente refrattari ad un farmaco qualora ne incontrino concentrazioni sub-inibenti la crescita, note per favorire la selezione dei ceppi resistenti e facilmente presenti *in vivo* in particolari distretti corporei.

La scelta inconsapevole di un antibiotico dotato di attività "borderline" nei confronti di un ceppo batterico può causare un gravissimo danno non solo al paziente attraverso un fallimento terapeutico, ma anche alla comunità favorendo la sopravvivenza e la diffusione di ceppi in evoluzione o francamente resistenti (12,13,14).

Anche gli oggetti usati nella pratica di tutti i giorni possono essere contaminati da patogeni pericolosi. La contaminazione batterica è stata evidenziata sul 95% dei cellulari del personale sanitario ospedaliero ed è noto che la maggior parte può causare infezioni nosocomiali o determinare antibiotico-resistenza. Considerando la forte relazione dimostrata tra la contaminazione degli oggetti e delle mani, il lavaggio delle stesse potrebbe diminuire la percentuale di infezioni associate all'ambiente sanitario, anche se la diffusione epidemica dei nuovi ceppi batterici richiede precauzioni più specifiche. "Per questo - ha affermato Goossens - sono necessarie misure di controllo intensive, che includano il rafforzamento del lavaggio delle mani, l'uso dei guanti, la pulizia dell'ambiente con candeggina e l'isolamento dei casi in stanze singole. Adottando queste misure e limitando l'uso dei fluorochinoloni, tra il 2003 e il 2006 le autorità sanitarie dei Paesi Bassi sono riuscite a combattere la diffusione epidemica dello 027 *Clostridium difficile* negli ospedali. "Le autorità sanitarie pubbliche devono prevedere risorse adeguate al controllo delle infezioni

nosocomiali, come la 027CDAD, che richiede una sorveglianza ben pianificata, organizzata e intensiva".

Negli ospedali e nelle case di cura sono stati trovati ceppi batterici resistenti, come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), in particolar modo sui guanti o sugli indumenti del personale sanitario. Tra di essi i fisioterapisti sono il gruppo più frequentemente soggetto a contaminazione (quasi il 100%), seguiti dagli infermieri (60%), dai medici (50%) e dal personale addetto alle pulizie (20%). L'uso di disinfettanti, come l'ipoclorito di sodio al posto dei detergenti standard, può ridurre il rischio di infezioni nosocomiali da MRSA, ma non eliminarlo. Nonostante l'antibiotico-resistenza vi è comunque un ruolo principe degli antibiotici; basti pensare alla rivalutazione della terapia antibiotica in corso di influenza, in particolar modo nell'eventualità di una pandemia. Se è vero che l'azione degli antibiotici non è mai efficace nei confronti dei virus, è anche vero che gli antibiotici, se utilizzati tempestivamente, possono evitare o risolvere le sovrainfezioni batteriche che rappresentano la principale complicazione dei gravi episodi di influenza.

Studi recenti hanno dimostrato il ruolo potenziale degli antibiotici in caso di pandemia, rifacendosi ai dati raccolti nel corso di episodi precedenti dello stesso tipo. In caso di una pandemia che colpisse il 50% dell'intera popolazione mondiale, nel 10% dei casi si diagnosticherebbero complicazioni batteriche. Di questi il 20% sarebbe ospedalizzato e l'85% richiederebbe una terapia combinata con antibiotici.

Senza antibioticoterapia, si può ipotizzare che fino al 30% dei pazienti con complicazioni batteriche, necessiterebbe di cure nei reparti di terapia intensiva. Oggi vi è una maggiore attenzione alla ricomparsa della tubercolosi e di altre malattie, che si pensavano quasi completamente debellate, e sulla lotta contro la diffusione di nuove infezioni provenienti dall'Asia, dall'Africa e dal Sud America. I microbiologi hanno individuato alcuni ceppi di *mycobacterium tuberculosis* che sono mutati in forme più pericolose, che hanno sviluppato antibiotico-resistenze più insidiose. Questa nuova forma di tubercolosi è conosciuta come "XDR-TB" (tubercolosi a estesa farmacoresistenza), che mostra una percentuale di incidenza tra il 3 e l'11% in Francia, Belgio o Regno Unito, mentre in Portogallo raggiunge il 50%. L'aumento dell'incidenza della XDR-TB è un aspetto preoccupante in particolare per i pazienti affetti da HIV, perchè in questo caso la percentuale di mortalità è quasi del 100% e la co-infezione con il virus dell'HIV generalmente è presente nel 17% di tutti i pazienti con diagnosi di tubercolosi (15,16).

Ambiente batterico vaginale

L'ambiente vaginale è un complesso sistema anatomico-funzionale caratterizzato da una mucosa che, insieme alla flora batterica e al pH vaginale, offre un'importante barriera alle infezioni. Il muco, con la sua azione lubrificante, ostacola l'adesione di germi patogeni sulla superficie interna della vagina. La mucosa vaginale, in condizioni normali, è colonizzata da microrganismi non patogeni (innocui, non causanti infezioni) tra cui si osserva la netta prevalenza dei *Lactobacilli*.

Il livello di acidità della vagina è controllato da questa famiglia di batteri, detti anche bacilli di Doderlein, che si nutrono di uno zucchero complesso (il glicogeno) contenuto in notevoli quantità nelle cellule vaginali. In seguito alla "digestione" del glicogeno da parte di questi batteri, viene prodotto acido lattico necessario per mantenere l'acidità vaginale. L'acidità dell'ambiente vaginale può variare nelle diverse fasi della vita della donna: nell'età fertile è generalmente compreso tra 4.5 e 5.5, grazie all'azione di stimolo che gli ormoni estrogeni esercitano sulla produzione di glicogeno da parte delle cellule. In queste condizioni i germi patogeni (possibili responsabili delle infezioni vaginali), non riescono a vivere e a moltiplicarsi con una conseguente minore probabilità di sviluppare infezioni vaginali. La salute vaginale dipende dall'equilibrio fisiologico di tutti i microrganismi presenti: l'ambiente acido è il risultato di tale buon equilibrio e rende molto difficile l'insediamento di germi patogeni.(17, 18).

Mantenere efficiente il complesso sistema dell'ambiente vaginale è un presupposto fondamentale nella prevenzione delle infiammazioni e delle infezioni vaginali. Qualsiasi agente responsabile dell'alterazione dei comuni meccanismi di difesa può favorire l'impianto e lo sviluppo si

microrganismi patogeni. Nel determinare la causa di una patologia infettiva o altre condizioni su base infiammatoria che colpiscono la mucosa vaginale occorre non tralasciare un particolare importante: l'età della donna incide su differenti livelli di estrogeni e nell'attività sessuale.

Nelle donne in età feconda, in presenza di normali tassi di estrogeni, le infiammazioni della mucosa vaginale sono generalmente riconducibili a infezioni. Una perdita di aspetto lattescente, acquoso o mucoso deriva essenzialmente dalla secrezione o desquamazione fisiologica delle cellule vaginali. La quantità e il tipo di perdite varia in funzione della fase del ciclo mestruale, della stimolazione sessuale: generalmente, la secrezione vaginale è scarsa quando vi è poca stimolazione ormonale estrogenica, come avviene prima della pubertà e dopo la menopausa, è più abbondante a seguito di stimolazione sessuale o emotiva, in corrispondenza dell'ovulazione o in corso di gravidanza, quando la quota di estrogeni circolanti è elevata. Una condizione particolare di aumento della secrezione vaginale in senso patologico è rappresentata dall'assunzione di contraccettivi orali.

Una perdita vaginale si deve considerare patologica quando è caratterizzata da cattivo odore, quando compaiono prurito, irritazione o dolore o quando la quantità sia tale da provocare fastidio alla paziente. Il tipo di perdite generalmente può essere un utile mezzo per la diagnosi. I sintomi fondamentali di una infezione vaginale (vaginite) sono bruciore, perdite vaginali, bruciore, dolore nei rapporti sessuali...

Le vaginiti batteriche producono perdite di colore biancastro, grigio o giallo torbido caratterizzate da un odore sgradevole, ci può essere prurito o irritazione vulvare, ma in genere l'arrossamento e il gonfiore non sono marcati. La vaginite batterica è la forma più frequente di infezione vaginale nella popolazione; un tampone vaginale può sicuramente confermare la diagnosi.

Percentuale di microrganismi presenti normalmente in vagina

| | |
|------------------------|------------|
| Corynebacterium | 84% |
| Lactobacillus | 82% |
| S.Epidermidis | 66% |
| S.Faecalis | 41% |
| Micrococcus | 37% |
| Lieviti | 24% |
| M. Hominis | 11% |
| Candida A. | 10% |

Tabella n.2
Percentuale agenti responsabili vaginiti

| | |
|---------------------|---------------|
| Candida | 25-35% |
| Trichomonas | 5-10 % |
| Batteri | 40-50% |
| Chlamydia T. | 2-10% |

Tabella n.3
Percentuale agenti responsabili vaginosi (germi prevalentemente anaerobi)

| | |
|-----------------------------------|---------------|
| Gardnerella | 50-80% |
| Streptococco P. | 10-35% |
| Stafilococco A. | 5% |
| E.Coli-Pseudomonas-Proteus | 5-10% |

La somministrazione di antibiotici può influenzare l'ambiente vaginale rendendolo più recettivo alle infezioni da candida.

Venere ha dato il nome alle malattie trasmesse mediante contatti o rapporti sessuali.

Tali malattie sono esistite fin dai primordi dell'umanità. Sono stati rilevati segni su reperti ossei risalenti a millenni fa. Narrano che Cleopatra fosse affetta da papillomavirus (condilomi). Storicamente le patologie veneree hanno avuto periodi di recrudescenza drammatici come l'epidemia di sifilide dopo il 1494, conseguente alla calata di Carlo VIII in Italia, nel cui esercito l'infezione fu probabilmente portata da soldati spagnoli.

Malattie sessualmente trasmesse oggi

Tornate all'attenzione, quando non all'allarme generale con l'avvento dell'AIDS, le malattie a trasmissione sessuale hanno sempre costituito un pesante (ma non inevitabile) corollario del sesso. In epoca preantibiotica le allora cosiddette malattie 'veneree' sono state una importante causa di mortalità per la popolazione: da qualche decennio il ruolo maggiore è rivestito invece dalle infezioni virali, a fronte di quelle batteriche, alle quali siamo ormai in grado di far fronte con gli attuali strumenti terapeutici.

E' possibile fare una prima distinzione in due gruppi riguardo a queste patologie: quelle ad esclusiva trasmissione sessuale (sifilide, gonorrea, herpes genitale, clamydia trachomatis, condilomatosi genitale) e quelle che si trasmettono anche con altre modalità (epatite B e C, AIDS).

Sono sempre state considerate numericamente poche e l'attenzione dei medici era posta prevalentemente su lue, gonorrea, ulcera molle, condilomatosi.

Sembrava che dopo la seconda guerra mondiale, con l'avvento della penicillina tali problemi sarebbero divenuti obsoleti.

In verità dopo un periodo di progressiva diminuzione si è assistito negli ultimi decenni ad un progressivo e costante aumento epidemiologico. Vediamo alcuni dati:

Dati blenorragia in Italia: 0,57 su 100.000 casi all'anno

Dati Sifilide in Italia: 1.39 su 100.000 casi all'anno

In questi dati non dobbiamo omettere l'apporto degli immigrati basti pensare che in Piemonte nel 2004 su 33 casi di Sifilide ben 23 erano dovuti a pazienti extracomunitari.

Se si pensa che nel 1948 solo in Italia si contavano circa 800.000 casi di Sifilide le conclusioni si traggono da sole.

La tendenza italiana ,che rispecchia quella mondiale, è però di un raddoppio dei casi e a dirlo è l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), una tendenza che già si intravedeva nei primi anni del secolo in corso.

Cinquanta casi di sifilide negli anni '90, 100 nel 2001, 200 nel 2002,300 nel 2004.

Conclusioni: Certamente per chi come noi è vissuto nell'epoca dell'antibiotico-terapia le possibilità di vita sono sicuramente aumentate come durata e come qualità (pensiamo a quanto fosse invalidante una sifilide al terzo stadio solo per fare un esempio).

Siamo saltati dalla preistoria della terapia al futuro in pochissimi anni e malattie che prima erano vere e proprie pandemie non solo si sono attenuate ma addirittura quasi scomparse rappresentando meno dell'1% delle patologie che ci attanagliano.

Sembra quasi impossibile che per patologie oggi considerate normalmente guaribili morivano milioni di persone appena un secolo fa.

E pensiamo agli oltre 2 milioni di bambini al di sotto dei 5 anni che nei paesi poveri muoiono per polmoniti (19) che potrebbero tranquillamente essere guariti con i comuni antibiotici che queste popolazioni sfortunate non si possono permettere.

Sono sicuramente dati che ci fanno rabbrivire ma che nel contempo ci devono far rendere conto della grande utilità dell'antibiotico-terapia.

Ovviamente l'abuso, come tutti gli eccessi, è negativo e comporta rischi di antibiotico-resistenza e ricomparsa (anche se in minima misura di patologie considerate quasi scomparse).

Forse se ognuno di noi usasse meno gli antibiotici e magari li regalasse a chi ne ha veramente bisogno forse faremmo qualche giorno di febbre in più ma soprattutto salveremmo vite umane.

Bibliografia

1. www.terra.unimo.it
2. www.saluteeuropa.it/news/2007/04/04.
3. Barza M, Gorbach SL. The need to improve antimicrobial use in agriculture: ecological and human health consequences. *Clin Infect Dis* 34, S71-S144 (2002).
4. Chopra I, O'Neill AJ, Miller K. The role of mutators in the emergence of antibiotic-resistant bacteria. *Drug Resist Updat* 6, 137-145 (2003).
5. Cockerill FR., Smith T.F. Response of the Clinical Microbiology laboratory to emerging and reemerging infectious diseases. *J Clin. Microbiol* 2004, 42:2359-2365.
6. Davies J. Inactivation of antibiotics and dissemination of resistance genes. *Science* 1994, 264: 375-382.
7. Deguchi T, Yasuda M, Asano M, et al. DNA gyrase mutations in quinolone-resistant clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Ant. Agents Chemother* 39, 561-563 (1995).
8. Diekema D. J. et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. *Clin Infect Dis* 38, 78-85 (2004).
9. Farmer J.J. *Enterobacteriaceae*: introduction and identification. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen J.H., Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. P. 636-653. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003.
10. Hall-Stoodley L., Costerton J.W. P. Stoodley. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004. 2: 95-108.
11. Jorgensen JH, Weigel LM, Ferraro MJ, et al. Activities of newer fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates including those with mutations in *gyrA*, *parC*, and *parE* loci. *Antimicrob Agents Chemother* 43, 329-334 (1999).
12. Kiska, D.L. and P.H. Gilligan. *Pseudomonas*. In Murray PR, Baron EJ, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. P. 517-526 Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2003.
13. Laible G., Spratt B.G., Hakenbeck R. Interspecies recombinational events during the evolution of altered PBP 2X genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1991, 5:1993-2002.
14. Levy SB, Marshall Bonnie. Antibacterial resistance worldwide: cause, challenges and responses. *Nature Med* 10, S122-S129 (2004).
15. Morens D. M., Folkers G. K., Fauci A. S. The challenge of emerging and re-emerging infectious disease. 2004, *Nature* vol. 430.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and Laboratory Standard Institute, Fifteenth informational supplement: M100-S15 Vol. 25. Wayne, PA. 2005.
17. *Manuale Merck di Diagnosi e Terapia*
18. www.ecogin.it
19. www.savethechildren.it