

come scampare all'apocalisse del mondo senza antibiotici

ROBERTA VILLA

■ Forse riusciremo a scampare all'apocalisse di quello che potrebbe essere un mondo senza antibiotici, così come lo descriveva solo tre anni fa Margaret Chan, direttore generale dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms):

Nel periodo 1983-87 in America ne sono nati 16 nuovi tipi. Tra il 2008 e il 2012 appena due

«Un'era post antibiotica significa, di fatto, la fine della medicina moderna così come la conosciamo. Evenienze comuni come un mal di gola da streptococco o la sbucciatura al ginocchio di un bambino potrebbero tornare a uccidere. Alcuni interventi sofisticati come le protesi d'anca, i trapianti d'organo, la chemioterapia contro il cancro o le cure per i neonati prematuri diventerebbero assai più difficili o perfino troppo pericolose da intraprendere».

La prospettiva che si chiude l'era antibiotica aperta nel 1929 da Alexander Fleming con la scoperta della penicillina può sembrare allarmistica, ma non è inverosimile, né a tutt'oggi si può dire sventata: in tutto il mondo continuano a emergere ceppi di superbatteri resistenti agli antibiotici, e la loro diffusione, soprattutto negli ospedali, nelle case di riposo e nelle strutture per lungodegenti, va di pari passo con l'abuso che di questi farmaci si fa in Paesi come l'Italia.

«Esiste una resistenza naturale, tipica di una determinata specie batterica, e una acquisita, che si basa su diversi meccanismi e in genere si associa a una precedente esposizione all'antibiotico», spiega Pierluigi Viale, professore ordinario di Malattie Infettive all'Università di Bologna. «Per un meccanismo evolutivo di tipo darwiniano, secondo il quale in un ambiente ostile vengono selezionati gli organismi che hanno caratteristiche più adatte per sopravvivere, i ceppi di batteri resistenti all'azione del farmaco aumentano di numero, in quanto si riproducono di più, e diventano dominanti».

Da qui le campagne per un uso prudente e intelligente di questi medicinali da parte di dottori e cittadini, e le iniziative per migliorare il controllo delle infezioni, in particolare negli ospedali, dove basterebbe il semplice gesto di lavarsi spesso e bene le mani per ridurre in misura sostanziale il rischio di trasmissione.

Di pari passo con l'aumento delle resistenze dovuto principalmente all'uso massiccio di antibiotici in tutto il mondo, con l'inizio del nuovo millennio si sono però drasticamente ridotte anche le armi per affrontarle, che fino agli anni Ottanta venivano invece via via aggiornate: «A fronte di 16 nuovi antibiotici

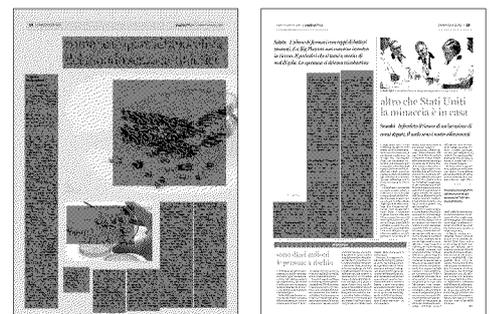
approvati dall'agenzia regolatoria statunitense, la Food and Drug Administration, nel periodo 1983-87, solo due sono stati registrati nel quinquennio 2008-2012», afferma Viale.

Da quasi trent'anni non abbiamo poi antibiotici veramente innovativi, con nuovi meccanismi d'azione, e da oltre quarant'anni non ne escono in particolare contro i batteri detti *Gram negativi*, tra i quali le resistenze stanno aumentando vertiginosamente.

Le grandi multinazionali del farmaco un tempo impegnate nel settore hanno infatti dismesso, l'una dopo l'altra, i loro rami dedicati alla ricerca in questo campo, perché poco remunerativi. Da venti, sono rimaste in quattro. «Gli antibiotici sono utilizzati per brevi periodi, e tradizionalmente hanno bassi costi», spiega Gianmaria Rossolini, professore ordinario di microbiologia clinica presso le Università di Firenze e Siena. «Per le aziende è molto più conveniente quindi investire sulla ricerca di nuovi trattamenti antitumorali o su prodotti contro patologie croniche come quelle respiratorie o cardiovascolari».

La situazione sembrava senza via d'uscita: da un lato si conducono campagne per ridurre l'uso degli antibiotici, dall'altro si chiede alle aziende di investire milioni di euro per trovare e sviluppare nuove molecole, ma di venderle con il contagocce.

Per cercare di superare questo paradosso, e incoraggiare Big Pharma a ritrovare interesse nel settore, sono state prese diverse iniziative: negli Stati Uniti nel 2010 la Infectious Disease Society of America (Idsa) ha lanciato l'iniziativa 10X20, che contava di portare sul mercato dieci nuovi antibiotici entro il 2020, e nel 2012 Barack Obama ha firmato una legge, il *Generating Antibiotic Incentives Now (Gain) Act*, che allunga di cinque anni il periodo in cui antibiotici per trattare le infezioni gravi possono essere venduti al riparo dalla concorrenza dei generici. Nel frattempo anche la Commissione europea, alla fine del 2011, aveva lanciato un piano d'azione per affrontare questa crescente minaccia. Il piano, tra le altre cose, comprendeva un programma chiamato *New drugs for bad bugs (Nuovi farmaci contro i germi cattivi)*, da realizzare tra-



mite sette diversi progetti di ricerca. In gioco ci sono circa 800 milioni di euro, da assegnare tramite l'Imi (Innovative Medicines Initiative), una partnership tra l'Unione europea stessa e la Federazione europea delle aziende e associazioni farmaceutiche (Efpia).

Un ulteriore premio di un miliardo di euro è inoltre stato messo in palio quest'anno dalla Commissione per chi proporrà un test rapido per individuare con facilità chi davvero necessita dell'antibiotico, in modo da ridurre gli abusi.

«Questi finanziamenti alla ricerca non risolvono però il problema delle aziende», interviene il professor Luigi Martini, del Dipartimento di Farmacia e scienze forensi

del King's College di Londra, tra i firmatari di una lettera al *Financial Times* con cui esperti e associazioni affiancano Astra Zeneca – uno dei pochi colossi del farmaco ancora impegnati nel settore – nel chiedere al governo britannico un meccanismo di rimborso completamente innovativo, basato sul modello delle assicurazioni: «Dal momento che si chiede all'industria farmaceutica di trovare nuovi medicinali non per venderli, ma per tenerli da parte, invece di un meccanismo di compenso basato sul volume di vendita si potrebbe ricorrere a un modello assicurativo, con un finanziamento anticipato che garantisca la disponibilità dei farmaci nel momento del bisogno».

Qualunque sarà l'incentivo vincente, è chiaro ormai che le istituzioni non posso-

.....

Usa e Europa stimolano la sperimentazione con incentivi economici. Finora senza successo

.....

no più ignorare la minaccia, considerata tra le più gravi per la salute globale, e dovranno quindi ricompensare chi troverà nuove soluzioni. «Al momento al lavoro sono soprattutto piccole e medie startup», dice Rossolini, «che poi cedono i risultati delle loro scoperte alle grandi aziende perché procedano con la sperimentazione clinica e le complesse pratiche di approvazione». Secondo le statistiche BioPharma, il 73% degli antibiotici in fase di sviluppo è in mano a piccole e medie imprese. Un'indagine di Pew Charitable Trusts a marzo 2015 aveva individuato 36 molecole attual-

mente oggetto di sperimentazione clinica negli Stati Uniti, solo otto delle quali in fase 3, cioè abbastanza vicine all'approvazione definitiva. In tutto il mondo, le sostanze in studio sarebbero 41, contro le 800 circa in lizza come anticancro.

«Ci sono essenzialmente due approcci possibili», prosegue Rossolini: «Disegnare i farmaci al computer e poi realizzarli per sintesi chimica in laboratorio, sulla base delle strutture del germe resistente che vogliamo aggredire, oppure passare al setaccio i microrganismi per trovare gli antibiotici che essi producono naturalmente, come strumenti di competizione ambientale».

Appartiene a questa seconda categoria la *teixobactina*, una sostanza che per la prima volta in tanti decenni sembra segnare una svolta, e che è stata selezionata con un metodo innovativo tra gli antibiotici naturali prodotti dai batteri del terreno da un gruppo della Northeastern University di Boston. «Ma ci vorranno alcuni anni prima che passi i test e arrivi sul mercato», precisa Rossolini. «Intanto sono però già in arrivo tre nuovi farmaci contro gli stafilococchi resistenti (uno dei quali già in commercio in Italia) e due attivi rispettivamente contro *Pseudomonas aeruginosa* e contro le temute *Klebsiella pneumoniae* resistenti agli antibiotici della classe dei carbapenemi, che oggi rappresentano l'archetipo del super batterio», racconta Viale.

Qualcosa comincia a muoversi, insomma. Ma per evitare di farci trovare impreparati, occorre pensare a nuove strategie. E, nel nostro piccolo, pensarci due volte prima di insistere col medico per farsi dare l'antibiotico per il raffreddore o l'influenza.

