

Penicilline: aspetti generali, attività e resistenza

Paolo Faccendini, Carla Fontana, Marina Selleri, Silvia D'Arezzo, Schinina Cecilia
INMI Lazzaro Spallanzani

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione all'argomento trattato

Riassunto

Le penicilline sono antibiotici appartenenti alla classe dei betalattamici di ampio utilizzo: secondo i dati del rapporto AIFA OsMed 2023, le penicilline in associazione con gli inibitori delle betalattamasi continuano a essere la classe di antibiotici con il maggior consumo in Italia, con un aumento del 6,3% rispetto all'anno precedente. Le penicilline sono particolarmente usate nella popolazione pediatrica e geriatrica, con una variabilità nelle prescrizioni a livello geografico. A livello ospedaliero, le penicilline rappresentano un terzo del consumo totale di antibiotici, seguite dalle cefalosporine di terza generazione.

Il fenomeno dell'antibiotico resistenza è in continua espansione, con l'emergere di ceppi batterici multiresistenti che complicano il trattamento delle infezioni; l'uso inappropriato e l'abuso di penicilline hanno favorito lo sviluppo di questa resistenza batterica. I batteri sviluppano resistenza attraverso vari meccanismi: produzione di betalattamasi, modifiche del sito attivo (*Penicillin Binding Protein*, PBP) e riduzione della permeabilità della membrana cellulare. Il fenomeno dell'antibiotico resistenza richiede politiche sanitarie globali per promuovere l'uso razionale degli antibiotici, riducendo l'uso empirico e migliorando la precisione terapeutica tramite diagnosi microbiologiche accurate.

Giugno 2025

© 2025 COSIsiFA

Questo documento è stato prodotto nell'ambito del progetto COSIsiFA (Cittadini e Operatori Sanitari sempre in-formati sul Farmaco) finanziato con i fondi regionali di farmacovigilanza gestiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le informazioni e le opinioni contenute in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente l'opinione ufficiale dell'AIFA. L'AIFA non garantisce l'accuratezza dei dati inclusi in questo documento e declina ogni responsabilità per l'uso che potrebbe essere fatto delle informazioni qui contenute.

Introduzione

Le penicilline sono una classe di antibiotici il cui capostipite è stato scoperto nel 1928 dal medico e microbiologo premio Nobel Alexander Fleming: era il primo antibiotico in assoluto, il primo farmaco capace di contrastare le infezioni batteriche.

Le penicilline appartengono alla famiglia degli antibiotici betalattamici, cosiddetti perché caratterizzati dalla presenza di un anello betalattamico nella loro struttura chimica, che è essenziale per la loro attività antibatterica.¹ Le penicilline sono efficaci contro una vasta gamma di batteri (sono antibiotici cosiddetti ad ampio spettro), in particolare contro i Gram positivi, e agiscono interferendo con la sintesi della parete cellulare batterica, un processo vitale per la sopravvivenza del microbo: inibiscono le proteine leganti la penicillina (*Penicillin Binding Protein*, PBP) che sono essenziali per la formazione dei legami crociati nel peptidoglicano della parete cellulare, in questo modo causano la morte dei batteri.²

L'ampio uso degli antibiotici betalattamici ha portato alla selezione di batteri resistenti. La resistenza a questi antibiotici, in particolare quella causata dalla produzione di enzimi come le betalattamasi che distruggono l'anello betalattamico delle penicilline, come detto indispensabile per la loro attività, è in continuo aumento, minacciando l'efficacia di questi farmaci. Per questo col tempo sono state sviluppate formulazioni che associano all'antibiotico un'altra molecola capace di inibire l'azione delle betalattamasi batteriche.

Nonostante i problemi di resistenza, le penicilline rimangono tra gli antibiotici più utilizzati e studiati al mondo. Negli ultimi decenni, sono stati sviluppati nuovi derivati della penicillina, proprio con l'intento di migliorarne l'efficacia contro i batteri resistenti, e gli studi in corso mirano a cercare soluzioni per contrastare la crescente resistenza.

I dati

I dati di consumo più aggiornati per il nostro Paese forniti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sono relativi all'anno 2023.³

Uso degli antibiotici nell'assistenza convenzionata: le penicilline con inibitori delle betalattamasi sono la classe più utilizzata (40%), seguite da macrolidi, cefalosporine di terza

generazione e fluorochinoloni. Rispetto al 2022, si osserva un ulteriore aumento dei consumi (+6,3%); le categorie che hanno maggiormente contribuito a questa tendenza sono state le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle betalattamasi) e le cefalosporine di terza generazione, mentre si sono ridotti i consumi dei macrolidi e dei fluorochinoloni.

Prescrizione nella popolazione pediatrica: Importanti differenze si rilevano anche in termini di classi di antibiotici prescritte dove al Nord vi è un maggior uso di penicilline rispetto al Sud, dove vi è un maggior ricorso a cefalosporine e macrolidi. In particolare al Nord si ricorre più spesso alla formulazione in associazione: il rapporto amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico è di 0,61 al Nord, di 0,28 al Centro e di 0,20 al Sud.

Prescrizione nella popolazione geriatrica: le associazioni di penicilline, inclusi gli inibitori delle betalattamasi, sono la categoria terapeutica più utilizzata nella popolazione ultrasessantacinquenne, seguono i macrolidi, i fluorochinoloni e le cefalosporine di terza generazione. Considerando l'indicatore costituito dal rapporto tra i consumi di antibiotici ad ampio spettro (ossia efficaci contro una vasta gamma di batteri, sia Gram positivi sia Gram negativi) e i consumi di quelli a spettro ristretto (ovvero farmaci che agiscono principalmente su un numero limitato di batteri), nel 2023 è stato riscontrato un ulteriore incremento rispetto al 2022 (32,0 rispetto a 28,6), con le regioni del Sud che mostrano il rapporto più elevato.

Uso degli antibiotici in regime di assistenza ospedaliera: i consumi degli antibiotici sono espressi in DDD – la dose definita giornaliera, in inglese *Defined Daily Dose*, DDD, è la dose di mantenimento giornaliera media di un farmaco utilizzato per la sua indicazione principale nell'adulto. In termini di DDD le associazioni di penicilline (inclusi gli inibitori delle betalattamasi) sono la classe a maggior consumo nel 2023 rappresentando un terzo (24,4 DDD die) del totale dei consumi ospedalieri a livello nazionale; seguono le cefalosporine di terza generazione, i fluorochinoloni e i macrolidi. Anche nel 2023, le categorie terapeutiche più prescritte in ospedale sono state le penicilline associate a inibitori delle betalattamasi (6,6 DDD/1.000 abitanti die), i macrolidi (3,5 DDD/1000 abitanti die), le cefalosporine di terza generazione (2,3 DDD/1000 abitanti die) e i fluorochinoloni (1,7 DDD/1000 abitanti die), che insieme costituiscono oltre l'80% del totale dei consumi a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Le penicilline associate a inibitori delle betalattamasi e le cefalosporine di terza generazione hanno registrato importanti incrementi rispetto all'anno precedente, rispettivamente, del 15,8% e del 15,0%; sono aumentati anche i consumi dei derivati nitrofuranici (+8,2% rispetto al 2022)

rappresentati prevalentemente dalla nitrofurantoina, farmaco di prima scelta nel trattamento delle infezioni non complicate delle basse vie urinarie.

La questione

Negli ultimi anni, il fenomeno dell'antimicrobico resistenza è aumentato notevolmente e ha reso necessaria una valutazione dell'impatto in sanità pubblica, specifica per agente patogeno, per antibiotico e per area geografica. I microrganismi multiresistenti infatti possono causare malattie molto differenti tra loro per sito di infezione, per gravità, per incidenza, possono essere sensibili a un numero più o meno ampio di farmaci e possono essere contrastati con diverse strategie di prevenzione. La resistenza nei batteri può verificarsi come un processo adattivo, cioè non legato alla struttura di un antibiotico, oppure svilupparsi a seguito della selezione di ceppi resistenti di microrganismi proprio sotto l'influenza degli antibiotici.

Dalla letteratura

I batteri sviluppano resistenza alle penicilline principalmente attraverso tre meccanismi:

1. produzione di betalattamasi
2. modifica delle proteine leganti la penicillina (PBP)
3. riduzione della permeabilità della membrana batterica.

La produzione di betalattamasi, la cui azione è stata descritta in precedenza, è uno dei meccanismi di resistenza più comuni e sta diventando sempre più diffusa.⁴

La modifica delle proteine leganti la penicillina è comune nei batteri Gram positivi come *Staphylococcus aureus*: le penicilline agiscono legandosi alle PBP, enzimi coinvolti nella sintesi della parete cellulare del batterio, se la struttura di queste proteine batteriche cambia il germe riduce o impedisce in tal modo alla penicillina la possibilità di legarsi e di svolgere la propria azione, rendendola inefficace.⁴

Alcuni batteri infine sviluppano una minore permeabilità della propria membrana cellulare, impedendo così l'ingresso al loro interno delle penicilline. Ciò può essere dovuto a

mutazioni nei pori della membrana, con il risultato finale di ridurre la capacità del farmaco di raggiungere il suo bersaglio.

Ricadute pratiche

L'incremento della resistenza agli antibiotici rappresenta una delle problematiche più gravi nel trattamento delle infezioni. Gli antibiotici betalattamici, tra i più utilizzati in ambito clinico, non sono esenti dal rischio di resistenza. L'uso eccessivo o inappropriato di questi farmaci contribuisce alla selezione di batteri resistenti, complicando il trattamento delle infezioni comuni e aumentando la morbilità e la mortalità.

Le politiche sanitarie globali promosse dall'Organizzazione Mondiale della Sanità si focalizzano sull'uso razionale degli antibiotici al fine di prevenire il fenomeno della resistenza, grazie a politiche di *antimicrobial stewardship*, cioè di interventi coordinati che hanno lo scopo di promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e che indirizzano nella scelta ottimale del farmaco, della dose, della durata e della via di somministrazione della terapia, a loro volta guidate dalla *diagnostic stewardship*, ossia un approccio volto a ottimizzare l'utilizzo dei test diagnostici per migliorare la cura dei pazienti e la gestione delle risorse sanitarie.

Il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico Resistenza (PNCAR), elaborato dal Ministero della Salute, interviene a promuovere una serie di attività utili a contrastare l'antimicrobica resistenza in ambito umano, animale e ambientale. Inoltre, le società scientifiche hanno prodotto linee guida o *position paper*, basati su evidenze scientifiche, che mirano a fornire indicazioni per migliorare l'uso appropriato degli antibiotici nella pratica clinica. I medici devono essere informati sulle precise indicazioni per gli antibiotici betalattamici, bilanciando efficacia e rischio di resistenza. È, inoltre, fondamentale basare la terapia empirica iniziale sui dati di epidemiologia microbica a livello locale, che derivano dalle attività dei laboratori di microbiologia, così come è importante rivedere la terapia, riducendo o sostituendo l'antibiotico prescritto a fronte dei risultati microbiologici colturali o, ancor più, dei test diagnostici rapidi. Solo attraverso un approccio integrato si può ridurre l'uso non appropriato degli antimicrobici e contrastare efficacemente il fenomeno dell'antimicrobica resistenza.

Bibliografia

1. Egorov A, Ulyashova M, et al. Bacterial enzymes and antibiotic resistance. Acta Naturae 2018;10:33-48. ○○○
2. Ealand C, Machowski E, et al. β -lactam resistance: the role of low molecular weight penicillin binding proteins, β -lactamases and Id-transpeptidases in bacteria associated with respiratory tract infections. IUBMB Life 2018;70:855-68. ○○○
3. AIFA. L'uso degli antibiotici in Italia Rapporto Nazionale Anno 2023, https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2766777/Rapporto_Antibiotici_2023.pdf ○○○
4. Sauvage E, Terrak M. Glycosyltransferases and transpeptidases/penicillin-binding proteins: valuable targets for new antibacterials. Antibiotics 2016;DOI:10.3390/antibiotics5010012. ○○○

Legenda

- assenza di conflitti di interesse
●○○ presenza di lievi conflitti di interesse
●●○ presenza di conflitti d'interesse dichiarati e/o fondi da aziende farmaceutiche
●●● presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)
ND conflitti non dichiarati