

## **ACNE, TERAPIA ANTIBIOTICA E ANTIBIOTICO-RESISTENZA: LA POSIZIONE DEI DERMATOLOGI ITALIANI**

Lo sviluppo di resistenza dei batteri agli antibiotici è un problema che nasce parallelamente all'utilizzo degli antibiotici stessi. In tutti i paesi del mondo, da vari anni, si osserva un suo preoccupante crescendo. Il numero di infezioni batteriche causa di decesso o di rilevante e prolungata inabilità, come conseguenza dello sviluppo di resistenza batterica agli antibiotici, ha raggiunto livelli tali da allarmare le autorità sanitarie a livello internazionale.

Basti pensare come la WHO, nel marzo 2015, ha reso pubblico il draft del “*global actionplan on antimicrobial resistance*” (<sup>1</sup>), da cui chiaramente si evince la necessità che tutti i paesi sviluppino in tempi rapidi *actionplans* in linea con quello della WHO.

I batteri, sottoposti alla pressione selettiva esercitata dagli antibiotici, rispondono sviluppando modalità di resistenza che riducono, in modo più o meno marcato, l'efficacia terapeutica dell'antibiotico stesso. Sviluppare resistenza ad un antibiotico è, per il batterio, una reazione naturale di sopravvivenza e di adattamento ad una situazione ambientale mutata per la presenza del farmaco: si tratta quindi di un processo fisiologico e prevedibile.

Gli aspetti più significativi di questo evento biologico sono: rapidità di sviluppo, entità (percentuale di ceppi batterici che diventa insensibile all'antibiotico), durata della sopravvivenza dei ceppi divenuti resistenti (la resistenza può essere reversibile), ma soprattutto rilevanza clinica dell'evento, cioè quanto questo possa influire sull'induzione di infezioni batteriche.

Entrando nel merito della problematica in ambito dermatologico, l'acne può essere considerata una dermatite infiammatoria che si sviluppa a livello dei follicoli pilo-sebacei e che si presenta clinicamente con comedoni, papule, pustole, noduli e cicatrici diffuse al volto, torace, dorso e spalle di individui di tutte le età, ma con ampia prevalenza nell'adolescenza. Nel determinismo della dermatite intervengono numerosi fattori, tra i quali un batterio Gram positivo, anaerobio-facoltativo, chiamato *PropionibacteriumAcnes* (*P.acnes*). Questo batterio, che vive nei follicoli pilo-sebacei e sulla cute di tutti gli esseri umani, abitualmente come commensale, induce nei pazienti acneici processi infiammatori che portano allo sviluppo delle lesioni sopra descritte.

È importante però sottolineare come l'acne, pur avendo tra i vari fattori eziopatogenetici anche questo batterio, non sia una malattia infettiva bensì una dermatite infiammatoria.

Tra le varie opzioni terapeutiche nell'acne, compaiono anche gli antibiotici. L'obiettivo prioritario di un trattamento antibiotico nell'acne, sia topico che sistemico, è la riduzione della carica di *P.acnes*, anche se a questi farmaci è riconosciuto in aggiunta un effetto antiinfiammatorio.

Tra gli antibiotici per uso topico vanno ricordati il benzoile perossido, la clindamicina, che è considerata ad oggi il trattamento più utilizzato e l'eritromicina, che ha visto ridursi progressivamente, nel corso degli anni, la sua efficacia. <sup>(2)</sup>

Tra gli antibiotici sistemici, invece, la prima scelta è costituita dalla categoria delle tetracicline, come doxiciclina, limeciclina, metaciclina e minociclina, mentre i macrolidi sono utilizzati solo nei casi in cui, per motivi vari, le tetracicline sono controindicate.

Le linee guida internazionali suggeriscono una durata massima del trattamento antibiotico di tre mesi e la sospensione anticipata a 6-8 settimane nel caso in cui non si ottengano i risultati attesi. <sup>(3, 4)</sup>

Il punto focale del problema della resistenza batterica all'antibiotico nell'acne è però correlato al fatto che una evoluzione può comportare una ridotta risposta terapeutica del batterio nei confronti del quale si è instaurata la terapia (*P.acnes* nel caso dell'acne) e/o l'induzione di resistenza in batteri diversi dal *P.acnes*, (es. Stafilococchi e Streptococchi), sia per un loro contatto diretto con l'antibiotico sia per acquisizione di materiale genetico proveniente dal *P.acnes*, ed eventuali infezioni indotte da questi ultimi.

Per analizzare nel dettaglio gli aspetti pratici che correlano la terapia antibiotica nell'acne ed il problema dell'antibiotico-resistenza è necessario considerare separatamente:

1) Rapporti tra *P.acnes* ed acne: in un paziente acneico l'utilizzo di un antibiotico, al quale un numero significativo di ceppi di *P.acnes* è resistente, può indurre una riduzione dell'effetto terapeutico.

2) Infezioni sistemiche indotte da *P.acnes*: il *P.acnes*, in casi particolari, quali ad esempio pazienti immunodepressi che utilizzano dispositivi intracardiaci o *devices* vascolari, oppure sottoposti a chirurgia protesica, si può comportare come patogeno occasionale causando infezioni, sia locali che sistemiche, talvolta gravi e potenzialmente fatali. *P.acnes* può al tempo stesso essere implicato anche in osteomieliti, artriti, spondilodisciti ed infezioni protesiche. Per trattare questi casi gli antibiotici di scelta sono  $\beta$ -lattamine, fluorchinolonici, rifampicina, glicopeptidi,

oxazolidinoni e lipopeptidi, diversi quindi da quelli prescritti solitamente per l'acne. Ne consegue che un'eventuale resistenza acquisita da *P.acnes* agli antibiotici utilizzati nell'acne, in particolare le tetracicline, non sembra compromettere il risultatoterapeutico in tali infezioni sistemiche.

### 3) Rapporti tra antibiotico, *P.acnes* ed altri batteri(non *P.acnes*): modifica della carica batterica e induzione di resistenza.

Quando si utilizza l'antibiotico per l'acne, inevitabilmente questo viene a contatto con batteri diversi da *P.acnes* presenti sulla superficie cutanea e/o all'interno del corpo umano (es. cavità nasale ed orale, trattogastro-intestinale). Gli antibiotici topici agiscono sulla flora batterica presente nell'area di applicazione e nelle vicinanze, mentre i sistemici possono venire a contatto con qualsiasi batterio presente nel corpo. È dimostrato come un trattamento antibiotico per l'acne possa modificare la carica batterica e la sensibilità antibiotica di batteri quali stafilococchi (aureo e coagulasi negativi), streptococchi (beta-emolitico gruppo A, pneumoniae, viridanti) e batteri della flora intestinale. Tuttavia, i dati a supporto di questo non sempre concordano. Sono inoltre disponibili altri dati che dimostrano come l'acquisizione di resistenza batterica all'antibiotico sia un fenomeno potenzialmente reversibile.

### 4) Correlazione tra antibiotici nell'acne, antibiotico-resistenza ed eventuale incremento del rischio infettivo (non da *P.acnes*).

Non sono disponibili dati certi a dimostrazione del fatto che i pazienti acneici, trattati con antibiotici topici o sistemici, manifestino infezioni batteriche (non da *P.acnes*) più frequentemente di soggetti acneici non trattati con antibiotici o disoggetti non acneici. Si deve inoltre tenere conto delle caratteristiche epidemiologiche della popolazione acneica: soggetti di giovane età, spesso privi di comorbidità di accompagnamento o di condizioni di rischio infettivo. Non vi sono a tutt'oggi studi che documentino con certezza un'aumentata incidenza di infezioni nei vari distretti corporei.

Tra le infezioni batteriche di più frequente osservazione nell'uomo si ritrovano le infezioni delle alte e basse vie respiratorie, quelle complicate di cute e tessuti molli, delle vie urinarie ecc. Le linee guida terapeutiche di queste infezioni contemplano come prime scelte:  $\beta$ -lattamine, fluorchinoloni, macrolidi, furantoina e cotrimossazolo. Tutti antimicrobici, ad eccezione dei macrolidi, che non trovano indicazione nel trattamento antibatterico dell'acne.

Alla luce di quanto sopra, dei dati disponibili, dei possibili effetti collaterali correlati all'impiego dei farmaci potenziali sostituiti e dei benefici che notoriamente si possono osservare con gli antibiotici nell'acne, si ritiene che, al momento, non sia giustificato sospenderne l'utilizzo.

In ogni caso, per ottenere dalla terapia antimicrobica gli effetti clinici più soddisfacenti e ridurre al minimo il rischio di effetti indesiderati, come suggerito dalle linee guida internazionali, è ragionevole rispettare le seguenti norme prescrittive:

- 1) Evitare l'uso dell'antibiotico, sia topico che sistemico, in monoterapia;
- 2) Combinare un retinoide topico, base della terapia antiacne, con l'antimicrobico;
- 3) Associare anche il benzoile perossido per il suo effetto antimicrobico e per la capacità di non favorire antibiotico resistenza;
- 4) Utilizzare l'antibiotico per una durata preferibilmente non superiore ai 3 mesi;
- 5) Evitare preferibilmente l'uso combinato di antibiotico topico e sistemico;
- 6) Valutare l'andamento clinico dopo 6-8 settimane di terapia. In caso di assenza di risposta clinica sospendere l'antibiotico e passare ad un altro trattamento. Nel caso in cui si fosse già ottenuta la scomparsa dell'acne si consiglia il passaggio alla terapia di mantenimento;
- 7) Considerare, come terapia di mantenimento, il retinoide topico ed associare il benzoile perossido quando si ritenga necessario evitando invece l'uso dell'antibiotico.

Bettoli V (Ferrara), Antonioli P\* (Ferrara), Barbareschi M (Milano), Bellosta M (Pavia), Cammarata S.M (Roma) \*\*\*\*Di Pietro A (Milano), Drago L\*\* (Milano), Libanore M\*\*\*\* (Ferrara), Pelfini C (Pavia), Petraglia S (Roma) \*\*\*\* Pravettoni C (Milano), Rossi R\*\* (Ferrara), Skroza N (Roma), Veraldi S (Milano), Virgili A (Ferrara).

\*Direzione Sanitaria \*\* Microbiologo \*\*\*Infettivologo \*\*\*\*AIFA

I presenti in rappresentanza di: Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani (ADOI), Società Italiana di Dermatologia e Malattie a Trasmissione Sessuale (SIDeMaST), Associazione Italiana Dermatologi Ambulatoriali (AIDA), Società Italiana di Dermatologia Plastica (ISPLAD), Italian Acne Board (IAB), Donne Dermatologhe Italiane (DDI).

1. WHO- Antimicrobial resistance - Draft global action plan on antimicrobial resistance  
Marzo 2015
2. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol*. 2005 Aug;153(2):395-403. Review.
3. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, Ganceviciene R, Haedersdal M, Layton A, López-Estebarez JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien NK, Zivković MV, Zouboulis CC, Gollnick H; European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Feb;26 Suppl 1:1-29.
4. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Kang S, Leyden JJ, Shalita A, Torres V; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol*. 2014 May-Jun;24(3):330-4. doi: 10.1684/ejd.2014.2309. Review.