

Antidepressivi e antibiotico resistenza: la strana coppia

Maria Cristina Caroleo¹, Luca Gallelli¹, Brunella Piro², Emilio Russo¹, Antonio Leo¹

¹ Dipartimento di Scienze della Salute-Università "Magna Graecia" di Catanzaro
Unità Operativa di Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza Azienda Ospedaliero-Universitaria "Renato Dulbecco" Catanzaro

² Centro Regionale Farmacovigilanza Calabria, Catanzaro

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

Riassunto

L'interesse verso il contributo dei farmaci non antibiotici alla resistenza antimicrobica si è esteso anche a molecole di uso cronico, tra cui gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), oggi ampiamente prescritti per la cura della depressione. Sebbene progettati per modulare la neurotrasmissione serotoninergica, questi farmaci mostrano *in vitro* diverse azioni sui batteri, che coinvolgono i meccanismi chiave dell'antibiotico resistenza. Tali effetti non trovano ancora conferma clinica o epidemiologica, ma l'elevata esposizione cumulativa agli SSRI, sia individuale sia ambientale, suggerisce che eventuali interazioni potrebbero influenzare le dinamiche evolutive microbiche. Alla luce di queste prove preliminari, è necessario promuovere studi traslazionali e indagini di popolazione per chiarire la reale rilevanza biologica e clinica di tali osservazioni e valutare il potenziale contributo degli SSRI nei processi di selezione della resistenza antimicrobica.

Ottobre 2026

© 2026 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

La resistenza batterica agli antibiotici è uno specchio fedele dell'evoluzione: mostra, in modo rapido e misurabile, come la vita si adatti quando è sottoposta a pressioni selettive intense. In questo processo compaiono con chiarezza i meccanismi fondamentali dell'evoluzione: variabilità, selezione naturale, adattamento e interazione con l'ambiente.

Le popolazioni batteriche possiedono un'ampia eterogeneità genetica, generata da mutazioni che insorgono spontaneamente durante la replicazione del DNA. La maggior parte di queste è neutra, ma alcune possono conferire un vantaggio in presenza di antibiotici.¹ Questa variabilità precede sempre l'azione selettiva: è il "materiale grezzo" su cui la selezione naturale opera. Quando un antibiotico viene introdotto in un ambiente microbico, esercita una pressione selettiva intensa e immediata: i batteri sensibili vengono rapidamente eliminati, mentre sopravvivono e si espandono quelli che hanno mutazioni o meccanismi di resistenza preesistenti.² In questo modo la struttura della popolazione batterica cambia in tempi molto brevi: le varianti resistenti aumentano di frequenza fino a diventare predominanti, ridefinendo il nuovo assetto evolutivo del ceppo. È l'essenza del processo evolutivo darwiniano resa osservabile in tempi brevissimi.

Un ulteriore elemento che rende la resistenza batterica un modello evolutivo particolarmente istruttivo è il trasferimento genico orizzontale: plasmidi, virus batterici o DNA libero permettono ai batteri di condividere geni di resistenza tra individui e perfino tra specie diverse.³ Questo crea reti evolutive complesse e accelerazioni adattative impossibili negli organismi pluricellulari. A completare il quadro c'è il ruolo dell'ambiente antropico. Non solo l'uso eccessivo o improprio degli antibiotici aumenta la pressione selettiva, ma anche l'impiego combinato di antibiotici con altre classi di farmaci può contribuire ad amplificare il problema. Alcune associazioni farmacologiche inattese, come con gli antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), possono modificare il modo in cui i batteri rispondono agli antibiotici, favorire percorsi adattativi alternativi o aumentare la probabilità che varianti resistenti emergano e si stabilizzino nella popolazione.⁴ Si tratta di effetti complessi e indiretti, ma con implicazioni evolutive rilevanti che si traducono in ricadute cliniche molto precise, sulla gestione delle infezioni, sull'efficacia delle terapie e sull'organizzazione dei sistemi sanitari.

I dati

Negli ultimi anni, l'espansione della resistenza agli antibiotici si è accompagnata a un incremento altrettanto costante del consumo di antidepressivi, in particolare degli SSRI.

Secondo le stime dell'OMS e dell'ECDC, nel 2023 circa un'infezione batterica su sei risultava resistente al trattamento, con un aumento dei livelli di resistenza in oltre il 40% delle combinazioni patogeno-antibiotico monitorate tra il 2018 e il 2023, e con oltre 35.000 decessi l'anno attribuibili alle infezioni resistenti nell'UE/SEE.

Parallelamente, in Italia il consumo di SSRI ha mostrato un incremento costante: nel periodo 2008-2022 l'uso è passato da 25,9 a 31,7 DDD/1.000 abitanti/die, pari a un aumento complessivo del 22,4%, con un incremento medio annuo pari all'1,46%. Questi dati si inseriscono in una tendenza europea ancora più marcata: in 18 Paesi dell'UE il consumo medio di antidepressivi è più che raddoppiato, passando da 30,5 DDD/1.000/die nel 2000 a oltre 75,3 DDD/1.000/die nel 2020.

Il rapporto OsMed 2024 conferma un consumo ancora elevato di antibiotici, soprattutto nel Sud Italia, dove il 46,3% della popolazione ne ha assunto almeno uno nell'ultimo anno. Nella popolazione pediatrica gli antibiotici restano tra i farmaci più prescritti, ma ciò che colpisce è il dato sui consumi di psicofarmaci: dal 2016, il loro utilizzo, inclusi gli antidepressivi, è più che raddoppiato.⁵ In questo scenario dati sperimentali recenti indicano come gli SSRI possano introdurre ulteriori forze selettive nel microambiente batterico innescando meccanismi, analoghi a quelli osservati durante l'esposizione a basse concentrazioni di antibiotici.⁶

La questione

La concomitante crescita della resistenza agli antibiotici e dell'impiego degli SSRI solleva una questione rilevante sul piano evolutivo e clinico. Nonostante le strategie di buona gestione degli antibiotici (*stewardship*), la resistenza antimicrobica continua ad aumentare, suggerendo l'esistenza di pressioni selettive aggiuntive nel microambiente batterico.

Le evidenze sperimentali disponibili mostrano che antidepressivi SSRI, come fluoxetina e sertralina, possono indurre nei batteri risposte fisiologiche associate alla comparsa di resistenze. Tali osservazioni suggeriscono che l'ambiente farmacologico complessivo dell'ospite possa costituire una fonte aggiuntiva di pressione selettiva. Questa prospettiva amplia l'interpretazione tradizionale della resistenza antimicrobica e rende necessario

l'approfondimento del potenziale contributo degli SSRI alle dinamiche evolutive delle popolazioni batteriche.

Dalla letteratura

La letteratura che esplora il possibile legame tra SSRI e antibiotico resistenza, pur ancora limitata, mostra una notevole convergenza dei risultati sperimentali. Diversi studi hanno evidenziato che l'esposizione prolungata di *Escherichia coli* alla fluoxetina può favorire l'emergere di fenotipi multiresistenti attraverso un incremento dello stress ossidativo, un aumento della frequenza mutazionale e una modulazione dei regolatori trascrizionali coinvolti nei sistemi di efflusso.⁴ Anche la sertralina è stata oggetto di numerose indagini, che ne hanno documentato l'interazione con i sistemi di efflusso in *E. coli*, con conseguenti alterazioni nell'espressione di geni associati alla multiresistenza.⁷

Effetti simili sono stati osservati anche in *Helicobacter pylori*, dove l'antidepressivo SSRI sembra interferire con la funzionalità delle pompe di efflusso, contribuendo alla modificazione dei profili di sensibilità antibiotica.⁸ È stato inoltre osservato che gli SSRI, ma anche gli antidepressivi triciclici come amitriptilina e clomipramina, sono in grado di potenziare il trasferimento genico orizzontale, facilitando l'acquisizione di geni di resistenza attraverso meccanismi di trasformazione naturale.^{6,9} A tale riguardo, è stato visto come alcuni antidepressivi, compresa l'amitriptilina, possano favorire la comparsa di fenotipi resistenti in patogeni opportunisti come *Acinetobacter baumannii*.¹⁰

Questa combinazione di effetti, che comprende mutagenesi, persistenza e aumento della mobilità genetica, suggerisce un potenziale ruolo degli antidepressivi come fattori in grado di ampliare le opportunità evolutive dei batteri sotto pressione antibiotica, avvalorando l'ipotesi che gli antidepressivi possano agire come pressioni selettive supplementari nell'ambito di una esposizione multifarmaco.¹¹

Ricadute pratiche

Sebbene le prove sul ruolo degli SSRI nei processi di antibiotico resistenza provengano quasi esclusivamente da studi *in vitro*, le possibili ricadute pratiche di tale fenomeno potrebbero essere rilevanti e meritano considerazione. Se confermato da studi clinici ed epidemiologici, l'effetto degli antidepressivi sulle dinamiche adattative batteriche potrebbe influenzare diversi ambiti della pratica medica. In primo luogo, la capacità degli SSRI di incrementare la mutagenesi,

modulare l'attività delle pompe di efflusso o favorire il trasferimento genico orizzontale, suggerisce un potenziale impatto sulla risposta ai trattamenti antibiotici in pazienti che assumono antidepressivi in modo cronico. Ciò potrebbe tradursi in un rischio maggiore di fallimenti della terapia antibiotica, necessità di schemi farmacologici più aggressivi o prolungati, aumento dei ricoveri e maggiore ricorso ad antibiotici di riserva più costosi e con profili di sicurezza meno favorevoli.

Dal punto di vista microbiologico, una pressione selettiva aggiuntiva esercitata dagli SSRI potrebbe contribuire alla persistenza o all'espansione di ceppi multiresistenti all'interno del microbioma del paziente, con potenziali ripercussioni sulla colonizzazione e sulla trasmissione a livello comunitario e ospedaliero. Inoltre, il largo impiego degli antidepressivi nella popolazione generale implica che tali molecole potrebbero agire come fattori selettivi diffusi e cronici sul microbiota ambientale, in particolare attraverso acque reflue e superfici contaminate, con possibili ricadute a lungo termine sulla diffusione dei determinanti di resistenza tra nicchie ecologiche diverse.

Sul piano della salute pubblica, l'eventuale contributo degli antidepressivi all'antibiotico resistenza richiederebbe una revisione delle strategie di *stewardship* antibiotica, integrando nella valutazione del rischio non solo l'uso degli antibiotici, ma anche l'esposizione prolungata a farmaci non antimicrobici. Inoltre, alla luce dei dati del rapporto OsMed 2024 che mostrano un elevato consumo di antibiotici e un aumento significativo dell'uso di psicofarmaci in età pediatrica, l'infanzia rischia di diventare il crocevia in cui si plasma la futura geografia della resistenza antimicrobica. Per questo, studi futuri dovrebbero esplorare in modo mirato gli effetti dell'uso contemporaneo di antibiotici e SSRI nei bambini in relazione alla resistenza batterica.

In conclusione, pur non permettendo inferenze cliniche definitive, l'insieme delle prove attuali pone le basi per una riflessione più ampia sul ruolo delle terapie non antibiotiche nel modellare l'evoluzione della resistenza batterica, evidenziando un ambito di ricerca emergente che merita un'attenzione sistematica.

Bibliografia

1. Andersson D, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? Nat Rev Microbiol 2010; DOI:10.1038/nrmicro2319. [ooo](#)
2. Melnyk A, Wong A, et al. The fitness costs of antibiotic resistance mutations. Evol Appl 2015; DOI:10.1111/eva.12196. [ooo](#)
3. von Wintersdorff C, Penders J, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. Front Microbiol 2016; DOI:10.3389/fmicb.2016.00173. [ooo](#)
4. Jin M, Lu J, et al. Antidepressant fluoxetine induces multiple antibiotics resistance in Escherichia coli via ROS-mediated mutagenesis. Environ Int 2018; DOI:10.1016/j.envint.2018.07.046. [ooo](#)
5. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2024;
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/3159201/AIFA_Rapporto_OsMed_2024.pdf [ooo](#)
6. Ding P, Lu J, et al. Antidepressants promote the spread of antibiotic resistance via horizontally conjugative gene transfer. Environ Microbiol 2022; DOI:10.1111/1462-2920.16165. [ooo](#)
7. Wang Y, Yu Z, et al. Antidepressants can induce mutation and enhance persistence toward multiple antibiotics. Proc Natl Acad Sci USA 2023; DOI:10.1073/pnas.2208344120. [ooo](#)
8. Krzyżek P, Franiczek R, et al. In vitro activity of sertraline, an antidepressant, against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant Helicobacter pylori strains. Pathogens 2019; DOI:10.3390/pathogens8040228. [ooo](#)
9. Lu J, Ding P, et al. Antidepressants promote the spread of extracellular antibiotic resistance genes via transformation. ISME Commun 2022; DOI:10.1038/s43705-022-00147-y. [ooo](#)
10. Gürpınar S, Kart D, et al. The effects of antidepressants fluoxetine, sertraline, and amitriptyline on the development of antibiotic resistance in Acinetobacter baumannii. Arch Microbiol 2022; DOI:10.1007/s00203-022-02853-6. [ooo](#)
11. Munoz-Bellido J, Munoz-Criado S, et al. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors. Int J Antimicrob Agents 2000; DOI:10.1016/S0924-8579(99)00154-5. [ooo](#)

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