

Terapia delle infezioni associate alla Covid-19. I rischi di un impiego incontrollato degli antibiotici

Clancy CJ, Hong Nguyen M

Coronavirus disease 2019, superinfections, and antimicrobial development: what can we expect?

Clin Infect Dis 2020 May 1; ciaa524

Rawson TM et al

Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing

Clin Infect Dis 2020; 10.1093/cid/ciaa530

Fra le innumerevoli problematiche di salute pubblica originate dalla pandemia da Covid-19 vi è la gestione delle infezioni che, principalmente in ambiente ospedaliero, possono sovrapporsi a quella originaria e complicare il quadro clinico condizionando gravemente l'esito delle cure e la prognosi del malato.

Storicamente, durante la pandemia influenzale del 1918, mortalità e morbilità della popolazione furono pesantemente condizionate dal sopraggiungere di polmoniti da *Streptococcus pneumoniae*, contro il quale non erano disponibili efficaci terapie di contrasto. Ma anche nel corso delle più recenti epidemie influenzali è stata segnalata la presenza non infrequente di complicanze derivanti dalla sovrapposizione di temibili infezioni fungine, per esempio l'aspergillosi.

Dal punto di vista teorico, la malattia da Covid-19 può predisporre all'insorgenza di una "superinfezione" sia per effetto della ventilazione meccanica cui molti pazienti vengono sottoposti nei reparti di terapia intensiva, almeno nelle fasi più critiche, sia attraverso la ben nota alterazione dei meccanismi immunitari che, attraverso la produzione di molecole pro-infiammatorie, rende i polmoni particolarmente suscettibili all'insorgenza di infezioni, sia batteriche che fungine.

I primi studi epidemiologici pubblicati sull'argomento non forniscono tuttavia risultati univoci, anche se il continuo e quasi 'torrenziale' aggiornamento dei dati non permette al momento di trarre conclusioni certe. Secondo una prima revisione dell'argomento, basata su dati ottenuti in Cina nel mese di febbraio, la percentuale di infezioni secondarie osservata in diversi ospedali di Wuhan oscillava fra il 5% e il 27% dei pazienti adulti colpiti da Covid-19 e fra il 13,5% e il 44% di quelli ricoverati in terapia intensiva. Inoltre, il tempo mediano intercorrente tra i primi sintomi, il ricovero in terapia intensiva e l'insorgenza dell'infezione secondaria era di 10-17 giorni, mentre il tempo mediano fra primi sintomi e l'eventuale decesso era di 19 giorni, suggerendo che le superinfezioni rappresentavano spesso l'evento terminale. Parallelamente i dati ricavati da oltre 500 ospedali distribuiti su tutto il territorio cinese

indicavano che quasi il 60% dei pazienti Covid-19 era stato trattato con antibiotici, ma tale percentuale poteva salire all'80-100% nei malati giunti in terapia intensiva.

Una seconda ampia review pubblicata successivamente da un gruppo di ricercatori inglesi sembra ridimensionare parzialmente il problema, poiché riporta un'incidenza di superinfezione batterica o fungina nei malati affetti da Coronavirus (inclusa la SARS-1 e la MERS) oscillante fra l'8 e l'11%. Tuttavia, anche questo studio conferma che quasi i 2/3 dei pazienti sono stati trattati con antibiotici. In definitiva, tutti i dati pubblicati a partire dall'inizio dell'emergenza convergono nel mostrare un aumento vertiginoso dell'utilizzo di antibiotici, prevalentemente ad ampio spettro (cioè attivi verso un gran numero di batteri), spesso adoperati in prima istanza senza evidenze preliminari di sovrainfezioni batteriche o fungine.

Questi dati hanno alimentato inevitabilmente le preoccupazioni degli esperti su un altro possibile effetto devastante della pandemia, legato all'aggravamento del fenomeno della resistenza ai farmaci antimicrobici (AMR), cioè della selezione di superbatteri in grado di resistere all'azione dei farmaci tradizionali assumendo caratteri di estrema pericolosità.

L'AMR viene da tempo considerata uno dei maggiori pericoli per la salute e l'economia mondiale. Si stima infatti che essa sia responsabile ogni anno di 25.000 decessi in Europa e di circa 700.000 decessi in tutto il mondo. Cifre che, in assenza di adeguate contromisure, potrebbero salire a 110 milioni entro il 2050. Oltre all'impatto sulla salute, l'AMR è responsabile dell'aumento dei costi dei trattamenti, così come di una riduzione della produttività lavorativa. Solo nell'UE si stima che essa abbia un impatto economico pari a 1,5 miliardi di euro all'anno, sia per i costi sanitari sia in relazione alla perdita di produttività.

In questo contesto, fortunatamente, non ha perso tempo l'OMS, le cui linee guida scoraggiano l'impiego di antibiotici nei casi di Covid lieve, riservandone attualmente l'uso ai pazienti che sono fortemente a rischio di infezioni secondarie e di morte.

Si profila dunque, in primo luogo, l'urgenza di ampi studi epidemiologici, clinici e microbiologici in grado di chiarire la reale prevalenza delle superinfezioni nosocomiali in corso di pandemia, specie in alcune categorie a rischio come i trapiantati e i pazienti immunocompromessi, allo scopo di implementare un'efficace strategia di gestione delle risorse che delimiti l'uso razionale dei farmaci antimicrobici ad ampio spettro e contrasti la diffusione del fenomeno della resistenza.

Ma, in secondo luogo, appare sempre più necessaria una riforma del mercato e dello sviluppo di nuovi farmaci. Il gap fra i superbatteri resistenti e gli antibiotici a disposizione per combatterli rischia infatti di allargarsi pericolosamente se i decisori politici non troveranno adeguata soluzione ad alcuni problemi, fra cui gli investimenti necessari per la sperimentazione di nuove molecole da parte delle aziende e le dinamiche correnti che regolano il rimborso dei costi da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

Giancarlo Bausano