

## Antimicrobial stewardship

### UNA PREMESSA PER CAPIRE MEGLIO

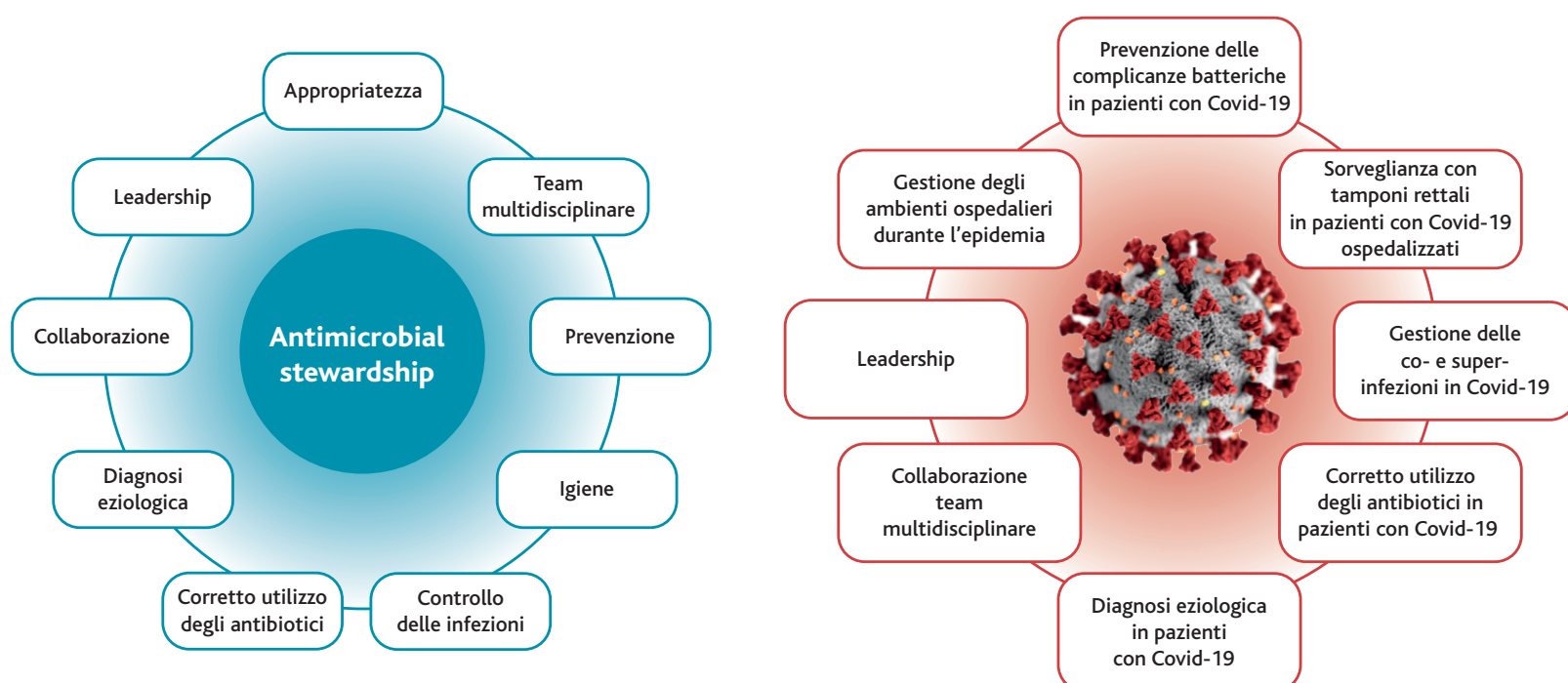
Il termine *antimicrobial stewardship*, diventato familiare ai clinici italiani negli ultimi anni, indica un insieme coordinato di azioni volto al buon “governo”, ovvero alla buona gestione, della terapia antibiotica. La preoccupante realtà epidemiologica italiana, caratterizzata da elevato consumo di antibiotici ed elevato livello di resistenza antimicrobica, è stata al centro dell’attenzione di importanti organi scientifici e gestionali, quali l’European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Nel nostro Paese, infatti, la diffusione di germi multiresistenti ha destato preoccupazione in quanto ad essa si associa un aumento del rischio di complicanze infettive in pazienti ospedalizzati, un maggior rischio di esito clinico sfavorevole nonché un aumento dei costi sanitari correlati al prolungamento dell’ospedalizzazione e all’utilizzo di antibiotici di ultima frontiera. La diffusione di germi multiresistenti in ospedale, inoltre, rappresenta una sfida non indifferente per il clinico, in quanto spesso non esistono opzioni terapeutiche capaci di favorire il processo di guarigione e, nel caso di infezioni gravi e/o di pazienti fragili, tutto ciò può condurre a gravi complicanze, anche letali per la vita del paziente. Questa problematica sembra lontana dalla vita quotidiana, appannaggio del solo contesto ospedaliero e dei soli pazienti più fragili. In realtà così non è. La diffusione di germi multiresistenti non interessa solo l’ambito ospedaliero, ma sta via via coinvolgendo sempre più anche la comunità e i pazienti che si recano in ospedale saltuariamente per essere sottoposti a trattamenti dialitici o a medicazioni

periodiche. Le conseguenze che la diffusione di questi batteri può avere su qualsiasi tipo di soggetto possono essere notevoli e pertanto l’intera comunità scientifica si sta adoperando per contrastare la diffusione dei germi multiresistenti.

### LE CONSEGUENZE DI UN’INADEGUATA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Al fine di comprendere meglio quale possa essere l’impatto della diffusione di batteri resistenti e quali gli sforzi per limitarla, si riferisce un esempio tanto recente quanto indicativo delle enormi conseguenze che questa problematica comporta. Non da molto tempo, più precisamente all’inizio del 2019, la Regione Toscana è stata coinvolta da un’epidemia provocata da un germe denominato *Klebsiella pneumoniae* produttore di New-Delhi metallo-beta-lattamasi (NDM), ribattezzato batterio killer. Contro questo batterio, che presenta un particolare profilo di antibiotico-resistenza, le opzioni terapeutiche sono limitatissime e i vecchi antibiotici ancora attivi nei confronti di questo germe sono tossici. La mortalità associata alle infezioni severe che questo germe può causare è elevata e la lotta a questo germe ha impegnato medici, infermieri e dirigenti, che stanno adempiendo a continui sforzi per contenere la sua diffusione. Alcuni pazienti hanno presentato infezioni recidivanti, in quanto il batterio è in grado, se non completamente eradicato, di ripresentarsi in presenza di specifici fattori di rischio clinici. Dal punto di vista clinico, il

### ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP DURANTE LA PANDEMIA DI COVID-19



gruppo di ricerca di Pisa è recentemente riuscito a identificare una nuova combinazione di antibiotici che sembra migliorare la sopravvivenza di questi pazienti. D'altro canto, nell'ultimo anno nel nostro ospedale si è promossa una stretta sorveglianza di tutti i pazienti colonizzati a livello intestinale mediante esecuzione del tampone rettale già in Pronto Soccorso e periodicamente durante l'ospedalizzazione. Ciò ha permesso di identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di diffondere il germe e a più elevato rischio di infezione.

L'esempio dell'epidemia da *Klebsiella pneumoniae* produttore di NDM sottolinea quali siano le conseguenze della diffusione di batteri multiresistenti e quale sia l'entità degli sforzi necessari a combatterla. Allora come fare ad evitare tale diffusione? La parola chiave è *antimicrobial stewardship*. Le pratiche di *antimicrobial stewardship* sono cruciali in quanto hanno l'obiettivo di prevenire la diffusione di germi multiresistenti e tutto ciò che ne consegue. Saper gestire la terapia antibiotica, utilizzando l'antibiotico solo quando necessario e per il tempo necessario, limitare l'utilizzo della profilassi antibiotica, utilizzare gli antibiotici in maniera appropriata, con la giusta indicazione e al giusto dosaggio sono pratiche cruciali al fine di evitare la selezione di germi multiresistenti.

### LE PAROLE CHIAVE DELL'ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

Collaborazione, consapevolezza, presa in carico, leadership, appropriatezza, formazione sono le parole chiave dell'*antimicrobial stewardship*.

L'*antimicrobial stewardship* è una gestione coordinata e multidisciplinare di diversi aspetti della terapia antibiotica. Non vuol dire solo scegliere l'antibiotico giusto, ma attuare una serie di pratiche integrate che abbiano l'obiettivo comune di contenere la diffusione di germi multiresistenti. La prevenzione delle infezioni tramite la promozione di campagne vaccinali, il controllo dell'uso di antibiotici negli animali, la diagnostica rapida per la diagnosi eziologica precoce, il dialogo tra clinico, farmacologo, microbiologo ed igienista e la presa in carico da parte dei dirigenti e delle istituzioni sono solo alcuni dei punti cruciali affinché l'*antimicrobial stewardship* raggiunga i suoi obiettivi. Ma ciò non basta, un aspetto cruciale ad esempio è rappresentato dalla formazione di personale medico ed infermieristico e dalla periodica valutazione dell'esito della pratiche poste in essere.

### L'IMPORTANZA DI PARLARE DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP DURANTE L'EPIDEMIA DI COVID-19

Si potrebbe erroneamente pensare che parlare di *antimicrobial stewardship* durante l'epidemia di Covid-19, la malattia causata dal coronavirus SARS-CoV-2 (un virus appunto), sia fuori luogo. Non c'è niente di più sbagliato. I motivi che rendono l'*antimicrobial stewardship* attuale anche e soprattutto durante l'epidemia di Covid-19 sono diversi. In primo luogo, l'utilizzo di antibiotici in pazienti Covid-19 è stata una pratica effettuata dai clinici in specifici soggetti al fine di scongiurare il rischio di coinfezioni e superinfezioni batteriche, che avrebbero potuto aggravare ulteriormente le condizioni cliniche di pazienti con polmonite da SARS-CoV-2. Purtroppo ad oggi non è ancora noto quale sia il rischio di co- o superinfezione batterica in pazienti con Covid-19. Da qui, la do-

manda: è stato corretto utilizzare antibiotici in questi pazienti? Al momento non esiste una risposta univoca. Sono in corso degli studi che hanno l'obiettivo di valutare quale sia l'impatto delle concomitanti infezioni batteriche in pazienti con Covid-19. In secondo luogo, i pazienti con polmonite da SARS-CoV-2 più gravemente compromessi e che necessitano di intubazione sono ad altissimo rischio di sviluppare complicanze infettive di ogni genere: polmoniti batteriche, infezioni correlate a dispositivi quali cateteri venosi centrali, infezioni complicate delle vie urinarie, sepsi. Pertanto, anche in questi pazienti la corretta gestione della terapia antibiotica assume un ruolo cruciale al fine di evitare la selezione di germi multiresistenti con tutte le conseguenze che questi potrebbero avere su pazienti già così compromessi. Non da ultimo, va considerato un altro aspetto. L'incremento esponenziale di casi di Covid-19 ha posto clinici e dirigenti ospedalieri di fronte a nuove sfide, portando all'apertura di nuovi reparti medici e nuove unità di terapia intensiva destinati a pazienti con Covid-19 in isolamento respiratorio e, talvolta, alla riorganizzazione intra-ospedaliera degli spazi a disposizione. Non è noto quanto tutto ciò possa aver influito sulle pratiche di *infection control* e sulla diffusione di germi multiresistenti in ambito ospedaliero. Da osservazioni preliminari sembra che diversi pazienti ospedalizzati per Covid-19 abbiano poi sviluppato infezioni da germi multiresistenti, evento che ha complicato ulteriormente la loro gestione. Per tornare all'esempio del batterio killer, sarebbe interessante valutare quale sia stato l'andamento della diffusione di questo batterio durante l'epidemia Covid-19, come l'epidemia virale abbia influenzato l'epidemia da *Klebsiella* produttrice di NDM e viceversa. Un recente studio ha mostrato che i pazienti con Covid-19 potrebbero presentare un'alterazione del microbioma intestinale, ulteriore aspetto che potrebbe influenzare il rischio di colonizzazione da parte di germi multiresistenti. Tutte queste considerazioni conducono ad una importante riflessione: la gestione dei pazienti ospedalizzati per Covid-19 non può prescindere dalla corretta gestione della terapia antibiotica e dalle pratiche di controllo dell'infezione. Le vecchie problematiche spesso si sommano alle nuove, senza sostituirsi ad esse: pertanto l'attenzione del clinico deve sempre restare alta e la collaborazione interdisciplinare e inter-professionale rappresentano sempre le pietre miliari per affrontare sfide vecchie e sfide nuove.

Giusy Tiseo e Francesco Menichetti

UOC Malattie Infettive, AOUP-UNIP

### BIBLIOGRAFIA

1. Menichetti F, Falcone M, Lopalco P, et al. The GISA call to action for the appropriate use of antimicrobials and the control of antimicrobial resistance in Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 127-134.
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56-66.
3. Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, et al. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi metallo-β-lactamase-producing enterobacteriales during a regional outbreak. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan 21;7(2):ofaa011.
4. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing enterobacteriales. *Clin Infect Dis* 2020; ciaz586.
5. Gu S, Chen Y, Wu Z et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2020; ciaz709.