



Francesco Menichetti,
Ordinario di Malattie Infettive, UNIFI
Direttore UOC Malattie Infettive, AOUP
Presidente GISA PI, Tsunami-Italia

AMR e COVID-19: una pericolosa sinergia

AMR e COVID-19

- La recente ondata epidemica di COVID-19, ora riattivatasi con estremo vigore, è causa evidente **dell'amplificazione del fenomeno della AMR**
- L'ospedalizzazione dei malati COVID-19, specie in TI, è occasione per loro di contrarre **gravi infezioni da germi MDR**
- Le infezioni sono per lo più causate da **gram-negativi CRE (KPC, NDM, etc)**, e da **non fermentanti (*Acinetobacter spp.*, *Ps. aeruginosa*)**
- L'attenzione da parte degli operatori, spesso inesperti, alla protezione individuale, può compromettere l'adesione alle buone pratiche assistenziali (infection control)

AMR e COVID-19

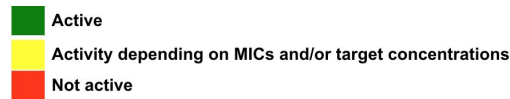
- Le complicanze infettive (batteriemie, polmoniti, sepsi urinarie, etc.) risultano quindi gestite:
- con un approccio diagnostico che, nel paziente isolato, spesso rinuncia ad accertamenti diagnostici radiologici od invasivi (BAL)
- con carenza di diagnostica microbiologica rapida genotipica (inclusi tamponi di sorveglianza)
- con sostanziale **abuso di trattamenti antibiotici empirici** che utilizzano vecchi farmaci e rinunciano alle nuove opzioni terapeutiche.
- cio' si traduce in un **management subottimale e probabilmente espone i pazienti ad una più elevata letalità**

VECCHI ANTIBIOTICI

- Le terapie antibiotiche hanno utilizzato sino ad oggi molecole **datate**, con **PK/PD modesto** (colistina), con **indice terapeutico non elevato** (gentamicina), con **tossicità multi-organo** (colistina, aminoglicosidi), **dosaggio** non registrato o non definito (tigeciclina a dose doppia, fosfomicina, colistina), in **schemi di associazione a due-tre farmaci, sulla base di evidenze scarse e meramente retrospettive.**
- Nelle infezioni da CRE gli schemi terapeutici includono spesso il meropenem utilizzandolo ad HD e ad infusione prolungata o continua, contribuendo a perpetuare il circolo vizioso resistenza-pressione selettiva-resistenza.

Old antibiotics for MDR *Enterobacterales* and non-fermenting GNB depending on genotype

	Enterobacteriaceae					<i>P. aeruginosa</i> (except for MBL)	<i>A. baumannii</i>
	ESBL	AmpC	KPC	OXA-48	IMP/VMP/NDM		
Piperacillin-tazobactam	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red	Red
Imipenem/meropenem	Green	Green	Yellow	Yellow	Red	Red	Red
Cefepime	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red
Ceftazidime	Yellow	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red
Aztreonam	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Red
Colistin	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Tigecycline	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow
Aminoglycosides	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow



I NUOVI ANTIBIOTICI

- Associazione di un vecchio antibiotico (ceftazidime, meropenem, imipenem, aztreonam) con un nuovo inibitore delle betalattamasi (avibactam, vaborbactam, relebactam) che contrasta meccanismi di resistenza specifici
- Nuovi antibiotici (ceftolozane) con un vecchio inibitore (tazobactam)
- Nuovi composti di famiglie note (eravaciclina, omadaciclina, plazomicina)
- Antibiotici con nuovo meccanismo d'azione (Cefiderocol)
- Non sono classificati come farmaci innovativi
- Studi registrativi prevalentemente sindromici

I NUOVI ANTIBIOTICI

Gene-oriented antibiotic therapy for Enterobacterales

- Molecolare ATBG

CTX -
OXA 48 -
KPC -
NDM

Piperacillin/
tazobactam

CTX +
OXA 48 -
KPC -
NDM -
VIM -
IP -

Meropenem
or
Ceftolozane/
tazobactam
3 g TID (*E. coli*)
o Ceftazidime/
avibactam (*K. Pneumoniae*)

CTX -
OXA 48 +
KPC -
NDM -
VIM -
IP -

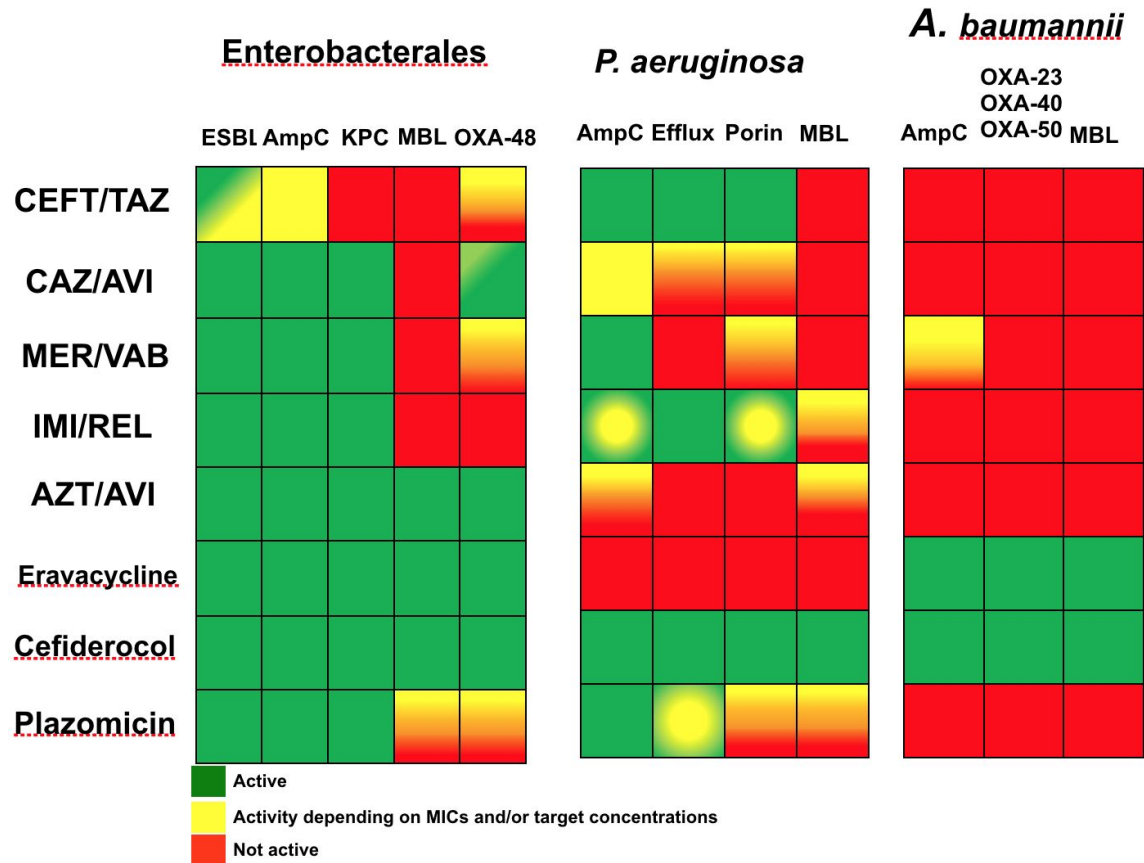
Ceftazidime/
avibactam
or
Meropenem +/-
Tigecycline +/-
Fosfomicin

CTX -
OXA 48 -
KPC +
NDM -
VIM -
IP -

Ceftazidime/
avibactam +
Fosfomicin
or
Colistin +/-
Tigecycline +/-
Fosfomicin

CTX -
OXA 48 -
KPC -
NDM +
VIM -
IP -

Aztreonam +
Ceftazidime/
avibactam
or
Colistin +
Fosfomicin +/-
Tigecycline



Nuovi antibiotici: problematiche d'uso

- **La prescrizione di tali farmaci è di competenza specialistica** (infettivologo od altro specialista identificato dal CIO)
- **La scheda AIFA** va compilata in accordo alle **indicazioni registrative** che definiscono gli ambiti di utilizzo e la posologia
- Le indicazioni registrative si riferiscono prevalentemente a **quadri sindromici e non eziologici**
- **L'uso empirico da parte di altri specialisti in pazienti critici, con fattori di rischio, setting epidemiologico, colonizzazione intestinale, non è al momento previsto nè consentito**

Possibili proposte operative per la PRESCRIVIBILITÀ IN URGENZA PER TERAPIA EMPIRICA

- L'estensione della prescrivibilità di molecole "salvavita" ad altri specialisti, con competenze specifiche sull'uso degli antibiotici (intensivisti, ematologi), può essere considerata **nell'ambito di progetti di stewardship antimicrobica**, definiti e condivisi sulla base dell'epidemiologia locale, i fattori di rischio e la colonizzazione intestinale.
- Nel contesto di **precise raccomandazioni terapeutiche** si potrebbe pensare ad una **"finestra di accesso libero e regolamentato"** che permetta così ai pazienti di ricevere tempestivamente il trattamento necessario per le prime decisive ore.

PROPOSTE OPERATIVE

- La struttura della scheda AIFA prevista per i singoli nuovi antibiotici rimane immutata
- Si potrebbe inserire un'integrazione, in margine alla nota asteriscata a fondo pagina che specifica: "la prescrivibilità è riservata allo specialista infettivologo.....etc."
- L'integrazione potrebbe essere la seguente:
- ***"LA PRESCRIVIBILITA' E' ANCHE CONSENTITA AI MEDICI CHE HANNO IN CARICO IL PAZIENTE, SULLA BASE DI SPECIFICHE RACCOMANDAZIONI EMANATE DAL GRUPPO AZIENDALE PER LA STEWARDSHIP ANTIMICROBICA"***

CONCLUSIONI

- Per contrastare l'amplificazione delle infezioni da MDR che il COVID-19 sta producendo è necessario quindi:
- Lavorare per ottimizzare l'adesione alle regole delle buone pratiche assistenziali (infection-control)
- Costruire o rivedere ASP che prevedano PDT con l'utilizzo della microbiologia rapida, lo studio della colonizzazione intestinale, la definizione dell'epidemiologia locale.
- Sulla base del profilo di rischio del paziente considerare quindi l'utilizzo dei nuovi antibiotici secondo raccomandazioni certe ma con regole prescrittive meno restrittive
- Misurare con accuratezza l'impatto sulla morbilità e mortalità delle infezioni da MDR nel COVID-19 e quello delle misure di contenimento adottate