

Vecchi e nuovi concetti di profilassi e terapia farmacologica

I. Versace

L'antibiotico-resistenza rappresenta un grave problema a livello mondiale con un importante impatto sia a livello epidemiologico che a livello economico. Al momento vengono riportati 50,000 decessi/anno in Europa ed USA e si stimano per il 2050 10 milioni di morti all'anno nel mondo per infezioni sostenute da germi multiresistenti (MDR).

A livello economico è prevista una perdita economica cumulativa compresa tra 20 e 35 miliardi di dollari dovuta a vari fattori quali prolungamento della degenza, numero di procedure diagnostiche richieste ed uso di antibiotici costosi.

Nello sviluppo delle resistenze giocano un ruolo fondamentale gli antibiotici, sia a livello umano che veterinario, esercitando una pressione selettiva su quei cloni di batteri che presentano mutazioni che li rendono insensibili a tali molecole. Le mutazioni possono poi essere trasmesse sia a batteri della stessa specie sia a specie diverse attraverso la via cromosomica o lo scambio di plasmidi grazie a pili di coniugazione.

Tra i batteri che hanno sviluppato resistenza agli antibiotici, quelli che rappresentano maggior problema in quanto possono causare gravi infezioni sono lo *Stafilococco aureo* (sia resistente alla oxacillina MRSA che ai glicopeptidi VRSA), gli *Enterococchi* resistenti ai glicopeptidi (VRE), lo *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBL e carbapenemasi.

In particolare l'Italia rispetto ai restanti paesi Europei rappresenta un fanalino di coda in quanto si attesta ad alti livelli di prevalenza di diffusione specie per MRSA (>25%) e di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (> 33%).

Da più di 20 anni a livello mondiale l'Organizzazione Mondiale della Sanità ed a livello europeo gli ECDC hanno promosso iniziative al fine di contrastare la diffusione dell'antibiotico resistenza, tuttavia in Italia solo di recente si iniziano ad applicare correttivi e promuovere progetti con tale fine.

In particolare il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico Resistenza (PNCAR) ha come obiettivo primario nel triennio 2017-2020 di ridurre la frequenza di infezioni da germi MDR e di infezioni correlate all'assistenza, puntando a ridurre l'utilizzo di antibiotici sistemici sia a livello territoriale che ospedaliero, specie di fluorchinoloni (> 10%), la prevalenza in emocolture di MRSA e CPE del 10%.

È chiaro che, a tal fine, riveste un ruolo centrale l'antimicrobial stewardship intesa come la scelta migliore, il dosaggio e la durata del trattamento ottimale minimizzando tossicità per il paziente e riducendo i costi.

Numerose sono le strategie per contenere la diffusione delle resistenze tra cui il monitoraggio dei germi MDR attraverso esami colturali di sorveglianza e report periodici di prevalenza/incidenza di infezione-colonizzazione, il monitoraggio del consumo di antibiotici (DDD), consentendo l'uso di antibiotici "particolari" solo a specialisti infettivologi.

La diffusione di batteri multiresistenti ha stimolato la ricerca di nuove molecole ancora più efficaci (es.: Ceftolozano+ tazobactam e Ceftazidime+ avibactam) che tuttavia devono essere utilizzati con oculatezza.

Anche in merito alla antibiotico profilassi è necessario ricordare alcuni concetti fondamentali per evitare un uso errato degli antibiotici.

La molecola che si usa in profilassi deve avere uno spettro di azione che garantisca l'efficacia nei confronti dei germi contaminanti, in genere si predilige una cefalosporina di I generazione (cefazolina) prevedendo delle alternative in caso di pazienti allergici ai betalattamici. Il farmaco deve essere somministrato per via endovenosa 30-60 minuti prima dell'incisione cutanea. Si può valutare una dose aggiuntiva solo per gli interventi la cui durata è pari al doppio dell'emivita del farmaco o quando la perdita di sangue è superiore a 1500 ml.

Non è necessario prolungare la profilassi oltre le 24 ore se non in casi particolari le cui motivazioni dovrebbero sempre essere specificate nella cartella clinica.

Anche nella prevenzione dell'endocardite infettiva (EI) solo poche condizioni patologiche richiedono una profilassi prima di una procedura invasiva in particolare i pazienti portatori di protesi valvolari incluse le valvole transcatetere o con difetti valvolari corretti con materiale protesico, pazienti con precedenti di EI, con cardiopatia cianogena anche riparata con materiale protesico nei primi 6 mesi dall'intervento o indefinitamente in caso di shunt o insufficienza valvolare residua. Per quel che concerne le procedure invasive, soltanto i trattamenti odontoiatrici che comportano manipolazione di tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti e la perforazione della mucosa orale richiedono profilassi.

In conclusione, vista la preoccupante diffusione dei batteri MDR con il conseguente impatto in termini di vite umane e costi è fondamentale sottolineare che l'uso inappropriato degli antimicrobici pone questioni di natura clinica ma anche etica per le conseguenze negative che può avere sul paziente e sulla collettività.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Aufenacker TJ, Koelemay MJ, Gouma DJ, Simons MP. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. *Br J Surg* 2006; 93: 5-10.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394- e434.

Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. The reduction of surgical wound infections by prophylactic parenteral cephaloridine. A controlled clinical trial. *Br J Surg* 1973; 60: 434-7.

Bricard H, Deshayes JP, Sillard B, et al. Antibiotic prophylaxis in surgery of the esophagus. *Ann Fr Anaesth Reanim* 1994; 13: 161-8.

Carignan A, Allard C, Pépin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L. Risk of *Clostridium difficile* Infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1838-43.

Cars O, Odenholt-Tornqvist I. The post-antibiotic sub-MIC effect in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 159-66.

Catarci M, Mancini S, Gentileschi P, Camplone C, Sileri P, Grassi GB. Antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. Lack of need or lack of evidence? *Surg Endoscopy* 2004; 18: 638-41.

Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Brit Med J* 1995; 310: 452-4.

Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005; 91: 715-8.

Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. The Second National Prevalence Survey of infection in hospitals - overview of the results. *J Hosp Infect* 1996; 32: 175-90.

Goldfaden A, Birkmeyer JD. Evidence-based practice in laparoscopic surgery: perioperative care. *Surgical Innov* 2005; 12: 51-61.

Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.

Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1035-42.

Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 124-30.

Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916-21.

Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-76.

Kato D, Maezawa K, Yonezawa I, Iwase Y, Ikeda H, Nozawa M, Kurosawa H Randomized prospective study on prophylactic antibiotics in clean orthopedic surgery in one ward for 1 year. *J Orthop Sci.* 2006 Jan; 11: 20-7.

Kolben M, Mandoki E, Ulm K, Freitag K. Randomized trial of cefotiam prophylaxis in the prevention of postoperative infectious morbidity after elective cesarean section. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 40-2.

Lewis RT, Allan CM, Goodall RG, Lloyd-Smith WC, Marien B, Wiegand FM. Discriminate use of antibiotic prophylaxis in gastroduodenal surgery. *Am J Surg* 1979; 138: 640-3.

- Lorian V. Some effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on bacteria. *Bull NY Acad Med* 1975; 51: 1046-55.
- Mangram AJ, Horam TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 250-78. Traduzione italiana: P Colombini e PL Viale (a cura di) Linee guida per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico dei Centers for Disease Control and Prevention, 1999. *Giornale italiano delle Infezioni Ospedaliere* 1999; 6: 157-195.
- Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49.
- Moss F, McNicol MW, McSwiggan DA, Miller DL. Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital. I. Pattern of use. *Lancet* 1981; 2: 349-52.
- Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008; 189: 301-2.
- Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 615-6.
- Namias N, Harvill S, Ball S, McKenney MG, Salomone JP, Civetta JM. Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 225-30.
- Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 118: 887-96.
- Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S19-31.
- Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated Diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254-60.
- Petrosillo N, Drapeau CM, Nicastrì E, et al. Surgical site infections in Italian Hospitals: a prospective multicenter study. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 34.
- Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastrò G, Nicolini R, de Lalla F. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonisation and disease following single dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 208-10.
- Prospero E, Cavicchi A, Bacelli S, Barbadoro P, Tantucci L, D'Errico MM. Surveillance for Surgical Site Infection After Hospital Discharge: A Surgical Procedure-Specific. *Perspect Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27; 12: 1313-7.
- Sanchez-Manuel FJ, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003769. Update in *Cochrane Database of Syst Rev* 2004; 4: CD003769
- Tornqvist IO, Holm SE, Cars O. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. *Scand J Infect Dis* 1990; 74: 94-101.

Valentini L, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino F, Uberti-Foppa C, Broggi G. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients *Neurosurgery* 2008; 62: 88-96.

Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1996; 34: 23-30.

Wilcox MH, Smyth ET. Incidence and impact of *Clostridium difficile* infection in the UK, 1993-1996. *J Hosp Infect* 1998; 39: 181-7.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.

Zadik PM, Moore AP. Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1998; 39: 189-93.

Dott.ssa Ilaria Versace, U.O. Generale Medicina, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: iversace@alice.it