

11. La problematica delle infezioni “multiresistenti” nel paziente con emopatie maligne

a cura di L. Pagano, M. Criscuolo – Istituto di Ematologia, Polo di Onco-Ematologia, Fondazione Policlinico Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Le neoplasie ematologiche sono un gruppo di patologie oncologiche caratterizzate da molte peculiarità che le rendono sotto molti aspetti differenti dalle altre neoplasie oncologiche, sia per il tipo di trattamento sia per il tipo di complicanze a cui i pazienti possono andare incontro. È importante sottolineare che alcune di queste emopatie, quali ad esempio il Linfoma di Hodgkin o la Leucemia Linfoblastica in età pediatrica, sono caratterizzate da percentuali elevatissime di guarigione. In altri casi, come nella Leucemia Mieloide Cronica o nel Mieloma Multiplo, sono state ottenute sopravvivenze libere da malattia molto lunghe. Tuttavia il percorso terapeutico per ottenere questi risultati non è privo di ostacoli. La maggior parte dei farmaci che noi utilizziamo in questi pazienti ha la caratteristica della mielotossicità, cioè della riduzione della funzione del midollo osseo: un effetto parzialmente voluto allo scopo di debellare la malattia, “spazzando” dal midollo osseo le cellule malate per favorire l’espansione del clone cellulare sano. Questo tipo di trattamento è portato all’estremo nel caso del trapianto di midollo osseo allogenico, dove il midollo malato del paziente è sostituito completamente con quello di un donatore.

La tipologia ed il rischio relativo di una complicanza infettiva vanno correlati alla malattia ematologica di base. I trattamenti chemioterapici, convenzionali e ad alte dosi, a cui la maggior parte dei pazienti va incontro producono una condizione “fisiopatologica” di neutropenia (conta dei granulociti neutrofili $<1000/\text{mmc}$), di durata ed intensità variabili, che particolarmente nel paziente anziano può essere ulteriormente accentuata dalla difficoltà di recupero della normale crasi ematica, in relazione alla naturale progressiva sostituzione del midollo osseo emopoietico con tessuto adiposo. Tale condizione, associata a una rilevante riduzione dei fenomeni di chemiotassi e di fagocitosi, costituisce una delle cause principali del rischio aumentato di una complicanza infettiva batterica o fungina, che in una percentuale relativamente frequente di casi può condurre all’exitus del paziente. Oltre alla condizione di neutropenia, si possono rilevare altri consistenti fattori di immunodepressione, transitoria o permanente: una condizione di deficit dell’immunità umorale, ad esempio in relazione ad una ipogammaglobulinemia, tipica di alcune forme di Mieloma multiplo e di Linfoma, oppure un deficit dell’immunità cellulo-mediata, situazione clinica frequente nelle malattie linfoproliferative croniche che richiedono prolungate terapie corticosteroidi.

La terapia antinfettiva è fondamentale in queste situazioni, ma sono assolutamente mandatorie tutte le procedure di prevenzione. È sicuramente più vantaggioso per i pazienti evitare di incorrere in una complicanza infettiva piuttosto che necessitare di un trattamento antinfettivo, per cui risultano fondamentali tutte le procedure atte ad evitare le fonti di infezione quali l’uso di mascherine che proteggono le vie aeree (più necessarie ai sanitari e parenti piuttosto che ai pazienti stessi), camici sterili e, se possibile, anche isolamento in camere singole. Le complicanze infettive possono verificarsi in tutti i pazienti, ma sono più pericolose se insorgono nei pazienti anziani. La leucemia mieloide acuta e le sindromi mielodisplastiche sono tra le neoplasie più frequenti nei pazienti di età superiore ai 65 anni e il loro trattamento comporta spesso delle complicazioni anche di notevole complessità. Queste sono legate essenzialmente alla bassa tollerabilità nei confronti dei trattamenti chemioterapici aggressivi, alla concomitanza di altre patologie croniche non di rado debilitanti (solo il 5-8% dei pazienti anziani con diagnosi di leucemia non ha altri fattori di comorbidità) e che spesso distruggono le barriere naturali (i.e. BPCO), ed a una naturale minore capacità di recupero post-chemioterapia del midollo, che li espone a periodi ancora più prolungati di neutropenia rispetto ai soggetti più giovani. Questo aspetto è oggi di particolare rilevanza, poiché spesso tali complicanze possono influenzare in maniera decisiva il decorso clinico e la prognosi

del paziente onco-ematologico e impattare drammaticamente sulle possibilità di effettuare un trattamento che rispetti le tempistiche di somministrazione dei farmaci. Da non sottovalutare anche l'impatto economico dell'insorgenza di queste complicanze, che possono prolungare in maniera importante la durata della degenza ospedaliera con un intollerabile aumento dei costi legati sia agli esami diagnostici che ai farmaci antifettivi.

La prolungata ospedalizzazione e i concomitanti trattamenti antibiotici determinano inoltre una problematica che coinvolge non solo i pazienti anziani ma tutta la categoria dei pazienti onco-ematologici. Nel corso degli ultimi decenni l'aver a disposizione molteplici antibiotici in grado di debellare le infezioni batteriche e fungine ha portato spesso a un uso sconsiderato di questi farmaci, somministrati in alcuni casi in maniera troppo affrettata o addirittura inutile. Da questo è derivata l'insorgenza di "resistenze" a molti dei farmaci antifettivi a nostra disposizione, in conseguenza del fatto che gli agenti patogeni, per sopravvivere all'ambiente "ostile" creato dalle terapie farmacologiche, sono andati incontro a mutazioni che bypassano l'azione degli antibiotici. Questo ha causato l'insorgenza di quelli che i media, spesso in maniera terroristica ed eccessivamente semplicistica, definiscono "batteri killer". Ma quali sono questi agenti? Correttamente si tratta di batteri, poiché il problema delle resistenze di funghi e virus ai farmaci antifettivi riguarda solo marginalmente la popolazione ematologica italiana. Sono batteri Gram negativi, quali *Escherichia coli* ESBL+, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase+, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, e Gram positivi come *Staphylococcus aureus* MRSA+: fra questi, i Gram negativi sono quelli gravati da un più alto tasso di mortalità.

Studi epidemiologici multicentrici condotti in Italia presso le divisioni di ematologia sia in pazienti adulti che pediatrici (*Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey*. Trearichi et al. Clin Microbiol Infect. 2015 Apr;21(4):337-43) hanno chiaramente dimostrato che la problematica è prettamente legata ai germi Gram negativi. Un report ancora più recente ha analizzato i fattori di rischio di mortalità legata a quello che è considerato il batterio resistente più aggressivo, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase positivo (KPC+). In una popolazione di oltre 250 pazienti ematologici che avevano sviluppato una setticemia legata a questo stesso agente, ma con differente tipo di sensibilità agli antibiotici, è stato visto che rispetto ai soggetti infettati dal batterio non caratterizzato da resistenza agli antibiotici, nei soggetti infettati dal batterio resistente il tasso di mortalità è stato più che triplo, riguardando più del 50% della popolazione con infezione resistente (*Bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey*. Trearichi et al. Am J Hematol. 2016 Nov;91(11):1076-1081).

Questo scenario è veramente drammatico perché mentre in passato le complicanze infettive occorrevoano maggiormente nei pazienti affetti da leucemia acuta e in particolar modo nelle fasi finali della malattia, quando il paziente non più responsivo alla chemioterapia presentava un'irreversibile e inarrestabile progressione della malattia ematologica, al giorno d'oggi questi ceppi resistenti si riscontrano sempre più frequentemente e in tutte le fasi di malattia, a volte anche all'esordio della malattia. Una complicanza infettiva di questo genere può compromettere il trattamento dell'emopatia non solo per il rischio di mortalità ma anche perché può causare ritardi nel trattamento o riduzione dei dosaggi dei farmaci chemioterapici, che possono incidere negativamente sulla prognosi del paziente. Inoltre, non sono solo i pazienti anziani a essere a rischio: questo tipo di complicanze sono osservate in soggetti di tutte le età e, dato veramente drammatico, in tutte le fasi di trattamento.

Il problema della resistenza agli antibiotici non riguarda solo gli ospedali italiani: in effetti, subiamo le conseguenze di una pratica iniziata alcuni decenni fa negli Stati Uniti, dove in conseguenza dell'uso incontrollato di profilassi e terapie antibiotiche sono stati selezionati i primi ceppi resistenti, particolarmente di KPC+. In seguito le specie resistenti si sono propagate seguendo i flussi migratori: i germi hanno attraversato l'Atlantico arrivando in Israele e poi con un percorso mappato cronologicamente dall'ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) attraverso Libano-Turchia-Grecia-Albania sono giunti in Italia. I primi casi di infezione da germi resistenti in ambito ematologico, infatti, sono stati osservati a Bari intorno al 2010 in concomitanza con gli sbarchi di migranti provenienti dall'Albania e poi da lì hanno risalito la penisola [n.d.r.: sul sito <http://ecdc.europa>].

eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf è possibile consultare l'ultimo report relativo al 2015 sulla incidenza delle infezioni dovute a germi resistenti nei vari paesi in Europa].

Di là da queste considerazioni speculative, le maggiori preoccupazioni riguardano i pazienti che subiscono gli attacchi, purtroppo a volte fatali, da parte di questi agenti infettivi. Se a volte nelle situazioni a esito infausto vengono riversati tutti i sentimenti negativi sui medici direttamente coinvolti nella cura del paziente, spesso sono gli stessi medici i primi a sentirsi frustrati dal dover affrontare con "armi spuntate", vale a dire antibiotici non efficaci, le complicità infettive dei loro pazienti. In alcuni casi si arriva a somministrare ai pazienti anche 3 o 4 antibiotici differenti contemporaneamente, nella speranza che uno di questi possa essere efficace o che combinandoli ci sia un'azione sinergica. A volte è utilizzato un antibiotico "suicida", il cui ruolo è solo quello di bloccare i recettori che causano la resistenza sulla superficie dei batteri in modo da permettere agli altri di poter agire. Questi tipi di approccio ovviamente non sono privi di effetti collaterali, legati principalmente alla tossicità propria dei farmaci somministrati. Un altro approccio prevede l'utilizzo di fattori di crescita granulocitaria (G-CSF), che sono in grado di aiutare il midollo a recuperare dall'aplasia post-chemioterapia favorendo la ripresa dei valori dei globuli bianchi in tempi leggermente più brevi. Purtroppo, soprattutto nel caso delle leucemie mieloidi acute e delle sindromi mielodipastiche, i fattori di crescita granulocitaria possono rivelarsi un'arma a doppio taglio, poiché è possibile una stimolazione della proliferazione anche delle cellule leucemiche vanificando la chemioterapia precedente. In alcuni casi è messa in atto anche la trasfusione granulocitaria, procedura non standardizzata che necessita di donatori sani motivati provenienti dall'entourage familiare del paziente e che solleva delle considerazioni di carattere etico non banali. Il donatore sano deve essere sottoposto a stimolazione con fattore di crescita granulocitario, per reclutare quanti più neutrofili possibili da poter trasfondere al paziente, e in seguito sottoposto alla procedura di raccolta dei suddetti neutrofili mediante circolazione extracorporea.

Da quanto detto finora è chiaro che le infezioni batteriche da germi resistenti sono un gravoso problema nei pazienti onco-ematologici, e causano un'elevata morbilità e mortalità. Senza un impegno serio per lo sviluppo di farmaci attivi contro questi batteri da parte degli enti di ricerca farmaceutica, le prospettive future possono diventare ancor più drammatiche per tutti i pazienti immunocompromessi. In una ottica di ottimizzazione della spesa e di una corretta gestione delle risorse non illimitate del Sistema Sanitario Nazionale, questo tipo di infezioni rappresenta un macigno pesantissimo sia per il costo specifico delle misure preventive (isolamento del paziente; uso di materiale come camici, mascherine per il viso, guanti monouso; effettuazione continua e costante di tamponi microbiologici di sorveglianza), sia per il costo delle indagini microbiologiche e radiologiche e della terapia antibiotica, sia per le spese di degenza media dei pazienti, che viene a volte raddoppiata se non triplicata rispetto alla media, per poi essere non infrequentemente vanificata dal fallimento delle terapie antinfettive. Purtroppo chi paga il prezzo più alto di questa complessa e multifattoriale problematica clinica è il paziente, il quale non raramente va incontro a una complicità infettiva difficilmente evitabile e strettamente legata al trattamento della sua malattia oncologica di base.