

La fragilità multidimensionale e le sovrainfezioni batteriche nella popolazione geriatrica affetta da Covid-19

Le infezioni sono tra le cause più comuni di ospedalizzazione nelle persone anziane. Gli autori, attraverso i risultati di alcuni studi internazionali e la propria esperienza nelle UOC Medicina Interna e Geriatria del Policlinico Paolo Giaccone di Palermo, propongono un approfondimento sulla relazione tra fragilità e infezioni nelle persone anziane affette da Covid-19 ed evidenziano l'importanza della valutazione multidimensionale per indentificare lo stato di fragilità e attuare percorsi di cura mirati, evitando l'uso improprio di antibiotici nonché costi sanitari ingiustificati.

Di Francesco Saverio Ragusa (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*), Nicola Veronese. (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*), Giuseppe Bianco (*Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone, Palermo*), Davide Mariani (*Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone, Palermo*), Antonio Terranova (*Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone, Palermo*), Luisa Solimando (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*), Caterina Mandalà (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*), Roberta Masnata (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*), Gregorio Ciulla (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*), Stefano Ciriminna (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*), Diego Lalicata (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*), Mario Barbagallo (*Dipartimento di attività integrata di medicina UOC Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi di Palermo*)

Le infezioni sono tra le cause più comuni di ospedalizzazione nelle persone anziane. Il grande volume di antibiotici prescritti, spesso anche in occasioni non necessarie, ha contribuito alla comparsa di agenti patogeni altamente resistenti tra i pazienti geriatrici come lo *Staphylococcus Aureus* meticillino-resistente, lo *Streptococcus Pneumoniae* penicillino-resistente, enterococchi resistenti alla vancomicina e bacilli gram-negativi resistenti a più farmaci (Yoshikawa *et al.*, 2002). Tutto ciò ha portato alla creazione del fenomeno della **multiresistenza ai farmaci** (MDR), intesa come la non suscettibilità acquisita ad almeno un agente in tre o più categorie antimicrobiche (Magiorakos *et al.*, 2012).

Allo scopo di approfondire l'**associazione tra fragilità e infezioni nelle persone anziane affette da Covid-19**, nel contributo vengono proposti i risultati di uno studio basato sulla somministrazione della valutazione multidimensionale nella forma dell'Indice Prognostico Multidimensionale o *Multidimensional Prognostic Index* (MPI) con l'obiettivo di verificare come, attraverso questo strumento, sia possibile individuare i pazienti più fragili e quindi più esposti all'insorgenza di sovrainfezioni batteriche. Si è inoltre osservata la prevalenza di malattie infettive, la presenza di patogeni MDR e la spesa sanitaria per gli antibiotici.

Fragilità e patogeni multi-resistenti

L'elevata prevalenza di MDR in ospedale potrebbe condurre i medici in una nuova era, nella quale potrebbero non essere più disponibili antibiotici efficaci: è infatti ormai abbastanza comune, ad esempio, che i pazienti più anziani con polmonite da

stafilococco mostrino resistenza ai comuni antibiotici. In una società in cui la popolazione invecchia sempre di più, tornare all'era pre-antibiotici potrebbe rivelarsi molto pericoloso, anche considerando la percentuale di anziani ricoverati negli ospedali o residenti nelle strutture residenziali. Uno studio sulla resistenza antimicrobica ha stimato che essa potrebbe comportare la perdita globale di 10 milioni di vite all'anno entro il 2050, con conseguenze economiche inimmaginabili (Murray *et al.*, 2022).

Fragilità e invecchiamento

Nelle persone anziane la fragilità è particolarmente diffusa. Tale condizione è di solito definita come una sindrome geriatrica associata a una ridotta riserva funzionale per la capacità di reagire di fronte ad eventi acuti: tra questi eventi sono ovviamente incluse le infezioni (Fried *et al.*, 2001). Nelle persone anziane una sindrome subclinica di **"fragilità omeostatica"** predisporrebbe alla debilitazione immunitaria e probabilmente all'infiammazione cronica di basso grado (*inflammaging*), una delle cause verosimili dello sviluppo incontrollato di malattie croniche e degenerative. Questo stato di sviluppo incontrollato di malattie croniche e degenerative potrebbe essere correlato all'aumento del tasso di infezioni intraospedaliere, come osservato negli anziani fragili nei reparti chirurgici.

Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti più fragili, durante il periodo post-operatorio, sono più suscettibili alle infezioni, ad esempio la polmonite (Ewan *et al.*, 2017). Non si fa chiaramente riferimento solo a queste condizioni: la fragilità infatti può aumentare il rischio di eventi avversi anche in pazienti con altre patologie come il cancro o con femore fratturato, situazioni molto comuni in età geriatrica. Tutto quanto detto finora si traduce in un aumento dei tempi di ricovero, dell'assistenza infermieristica domiciliare e della mortalità.

Fragilità e Covid-19: alcuni dati

Lo stato funzionale al momento del ricovero risulta essere predittivo per l'insorgenza di una complicanza acquisita in ospedale soprattutto tra coloro che provengono da strutture di lungodegenza, probabilmente già maggiormente predisposti a una condizione di fragilità. Ciò evidenzia l'importanza, ai fini del processo decisionale clinico, di effettuare una valutazione geriatrica multidimensionale per stimare il reale stato di fragilità negli anziani affetti da malattie infettive, spesso causate da patogeni MDR. A sostegno di ciò, una recente meta-analisi dimostra che i pazienti fragili con Covid-19 hanno un rischio maggiore di mortalità a breve termine rispetto ai pazienti non fragili con Covid-19 (Fernandes *et al.*, 2022), evidenziando quindi l'impatto della fragilità negli anziani ricoverati con Covid-19. Inoltre, un'ampia meta-analisi che ha incluso 3.834 pazienti di 30 studi diversi ha indicato che il 7% dei pazienti Covid-19 ospedalizzati presentava una co-infezione batterica, infezione che aumenta al 14% negli studi che includevano solo pazienti in terapia intensiva (Lansbury, *et al.*, 2020). Inoltre, uno studio trasversale su 29.802 pazienti ricoverati con Covid-19, mostra la predominanza di infezioni gravi supportate da patogeni Gram-negativi e da Candida (Senok *et al.*, 2021).

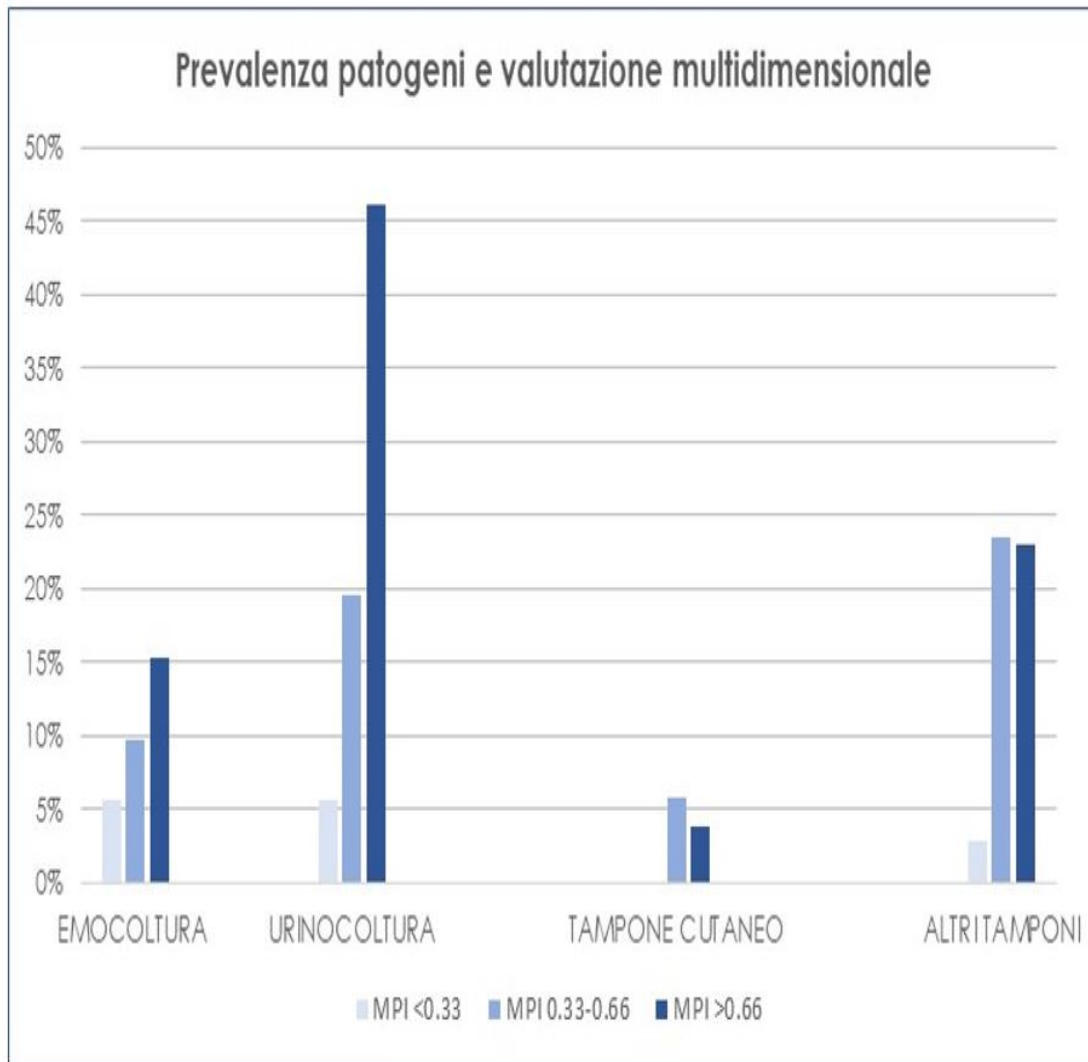
Una recente review ha mostrato che, nel contesto del Covid-19, gli anziani fragili rappresentavano circa il 51% dei pazienti ospedalizzati e a rischio elevato di mortalità in ospedale (Fernandes *et al.*, 2022). Una ricerca americana basata su 50.419 campioni respiratori dimostra come, nonostante l'età media complessiva dei pazienti positivi a SARS-CoV-2 fosse di 45 anni, le co-infezioni batteriche erano significativamente più alte nella fascia di età più avanzata (60+ anni) rispetto a qualsiasi altra fascia di età (Singh *et al.*, 2021).

Fragilità e Covid-19: l'esperienza dell'Unità Operativa Complessa di Medicina Interna e Geriatria del Policlinico Paolo Giaccone di Palermo

Presso la ns Unità Operativa Complessa di Medicina Interna e Geriatria del **Policlinico Paolo Giaccone di Palermo**, nei quasi

due anni di riconversione come reparto Covid-19 circa il 65% dei pazienti ricoverati per Covid-19 erano di età superiore ai 75 anni e molti di essi, alla valutazione multidimensionale, risultavano identificabili come pazienti fragili (Ragusa *et al.*, 2023). Nello specifico, dopo la somministrazione di MPI il 70% dei pazienti ricoverati si sono rivelati pazienti pre-fragili/fragili: le persone più fragili erano significativamente più anziane, senza differenza di sesso. Nel corso dei mesi di operatività all'interno del reparto convertito per la cura dei pazienti affetti da Covid-19, abbiamo potuto condurre osservazioni e analisi sui pazienti ricoverati, ottenendo informazioni utili.

Innanzitutto si è resa evidente una **forte associazione tra fragilità¹ e malattie infettive**: approfondire la conoscenza di tale associazione potrebbe essere utile nella gestione dei reparti geriatrici al fine di prevenire le infezioni nosocomiali, causa spesso di prolungamento della durata del ricovero e allo scopo di stratificare meglio il rischio complessivo di morte per i pazienti più anziani con Covid-19, con decisioni supportate e basate sui diversi rischi prognostici. Abbiamo inoltre riscontrato una **maggiore prevalenza di urinocolture (soprattutto) ed emocolture positive nei soggetti più fragili** rispetto ai più robusti (figura 1): in tali indagini, tra i test microbiologici più praticati, di solito si trovano patogeni più pericolosi. Inoltre, come è mostrato in letteratura, molti fattori di rischio associati alla fragilità – la disidratazione, la mobilità ridotta e il deterioramento cognitivo, così come altre anomalie anatomiche o funzionali – possono rendere fragili pazienti soggetti a infezioni del tratto urinario (Kostakopoulos *et al.*, 2021).



Fonte: elaborazione degli autori. Risultati dello studio, UOC Medicina Interna e Geriatria del Policlinico Paolo Giaccone di Palermo

Figura 1 – Prevalenza patogeni e valutazione multidimensionale

Un altro dato emerso dall'osservazione dei pazienti accolti è l'elevata presenza di patogeni MDR nei pazienti anziani ospedalizzati: più di 2 pazienti su 3, risultati positivi ai test di laboratorio di microbiologia, avevano infatti nel sangue microrganismi MDR: questi erano più frequentemente *Klebsiella Pneumoniae*, produttore di carbapenemasi (KPC), ed *Escherichia Coli* con beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)²³.

Le persone fragili sono solitamente più esposte a questo tipo di infezioni: la fragilità è infatti l'espressione più problematica dell'invecchiamento della popolazione e in genere è associata anche a un importante peggioramento del funzionamento del sistema immunitario. Inoltre nei pazienti anziani è più probabile osservare il fenomeno dell'immunosenescenza, inteso come processo di disfunzione immunitaria che si verifica con l'età e che include il rimodellamento degli organi linfoidi, portando a cambiamenti nella funzione immunitaria degli stessi pazienti, con una stretta correlazione allo sviluppo di infezioni, malattie autoimmuni e tumori maligni.

Le malattie infettive rappresentano una sfida importante nella medicina geriatrica sia perché la suscettibilità alle infezioni aumenta con l'età (e quando si verificano infezioni spesso si presentano atipicamente) sia per l'incertezza

diagnostica, che è molto più pronunciata nella popolazione anziana. Per questo è importante analizzare come gli antibiotici vengano utilizzati evitandone le prescrizioni improprie. In due mesi⁴ si è visto come sono stati spesi circa 86.000 euro per gli antibiotici. Più della metà dei pazienti ha ricevuto almeno un antibiotico, alcuni addirittura quattro, a causa di infezioni sovrapposte o ripetute. L'uso sbagliato degli antibiotici da parte della popolazione è dimostrato anche da un'indagine trasversale asiatica sulla mancanza di conoscenza del ruolo degli antibiotici: più della metà degli intervistati credeva che gli antibiotici potessero trattare le infezioni virali con sintomi quali raffreddori e tosse (Kong *et al.*, 2019).

Conclusioni

In conclusione, appare quindi possibile affermare il **fondamentale ruolo della valutazione multidimensionale per lo screening dei pazienti più fragili** in quanto maggiormente esposti all'insorgenza di eventi negativi quali i ricoveri ospedalieri, istituzionalizzazione o addirittura la morte. **Individuare il paziente fragile consente inoltre di prevedere un potenziale maggior rischio di sovra-infezioni batteriche e agire di conseguenza.** Tale strumento, a costo zero e con un tempo di applicazione relativamente breve, qualora utilizzato ordinariamente consentirebbe di individuare i pazienti più fragili, ossia coloro che più frequentemente occupano i posti letto nei nostri ospedali e attuare piani di cura maggiormente mirati alla valutazione emersa, riducendo la spesa sanitaria per gli antibiotici.

BIBLIOGRAFIA

- Di Pilato V., Errico G., Monaco M., Giani T., Del Grosso M., Antonelli A., David S., Lindh E., Camilli R., Aanensen D.M., Rossolini G.M., Pantosti A. (2021), *The changing epidemiology of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in Italy: toward polyclonal evolution with emergence of high-risk lineages*, in Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 76(2):355-361, Jan.
- Ewan V., Hellyer T., Newton J., Simpson J. (2017), *New horizons in hospital acquired pneumonia in older people*, in Age and Ageing, 46(3):352-358, Maj.
- Fernandes A.L., Pereira R.M.R. (2022), *Frailty in the context of Covid-19 pandemic: a life-threatening condition*, in Frontiers in Medicine, 9:965562, Aug.
- Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., McBurnie M.A. (2001), *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*, in The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 56(3):M146-157, Mar.
- Kong L.S., Islahudin F., Muthupalaniappen L., Chong W.W. (2019), *Knowledge and expectations on antibiotic use among older adults in Malaysia: a cross-sectional survey*, in Geriatrics, 4(4):61, Oct.
- Kostakopoulos N.A., Karakousis N.D., Moschotzopoulos D. (2021), *Frailty associated urinary tract infections (FaUTIs)*, in Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls, 6(1):9-13, Mar.
- Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. (2020), *Co-infections in people with Covid-19: a systematic review and meta-analysis*, in Journal of Infection, 81(2):266-275, Aug.

Magiorakos A-P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. (2012), *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*, in *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3):268-281, Mar.

Mestrovic T. et al. European Antimicrobial Resistance Collaborators (2022), *The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis*, in *The Lancet. Public Health*, 7(11):e897-e913, Nov.

Murray C.J. et al, Antimicrobial Resistance Collaborators (2022), *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*, in *The Lancet*, 399(10325):629-655, Feb.

Ragusa FS, Solimando L, Mandalà C, Masnata R, Ciulla G, Ciriminna S, La Blasca F, Mansueto P, Veronese N, Barbagallo M; COMEPA study authors (2023), *Association between multidimensional prognostic index (MPI) and infections in a population of older people affected by COVID-19*, in *Aging Clin Exp Res.*, 35(5):1139-1143, May.

Senok A., Alfaresi M., Khansaheb H., Nassar R., Hachim M., Al Suwaidi H., Almansoori M., Algaydi F., Afaneh Z., Mohamed A., Qureshi S., Ali A., Alkhajeh A., Alsheikh-Ali A. (2021), *Coinfections in patients hospitalized with Covid-19: a descriptive study from the United Arab Emirates*, in *Infection and Drug Resistance*, 14:2289-2296, Jun.

Singh V., Upadhyay P., Reddy J., Granger J. (2021), *SARS-CoV-2 respiratory co-infections: incidence of viral and bacterial co-pathogens*, in *International Journal of Infectious Diseases*, 105:617-620, Apr.

Yoshikawa T.T. (2002), *Antimicrobial resistance and aging: beginning of the end of the antibiotic era*, in *Journal of the American Geriatrics Society*, 50:S226-229, Jul.