

Report di fine visita presso Unità trapianti di midollo del Benjamin Mkapa Hospital (BMH) di Dodoma, Tanzania.

Partner Italiano: associazione HELP3, referente dr. Cornelio Uderzo.

Autore: Francesca Sabbatini, Infettivologa, IRCCS Ospedale San Gerardo, Monza.

Durata della missione: 20 febbraio-10 marzo 2024.

Obiettivi:

- Valutazione esplorativa del contesto
- Valutazione delle tecniche di microbiologia e virologia disponibili
- Valutazione dei protocolli in essere relativi a screening e gestione delle complicanze infettive pre e post trapianto
- Valutazione delle misure di prevenzione e controllo delle infezioni applicate nel reparto
- Stabilire contatto con figure chiave deputate alla gestione e controllo delle infezioni al BMH
- Esplorazione delle opportunità di collaborazioni future e continuative con il progetto o con le figure di riferimento locali

Osservazione del contesto:

Unità trapianti (BMTU, Bone marrow Transplant Unit): durante il periodo della mia permanenza si sono avvicinati in reparto tre pazienti, due dei quali sono stati dimessi in itinere. Uno dei due dimessi ha ricevuto trattamento antibiotico per un episodio febbrile insorto in fase post-engraftment; è stata possibile la rimozione tempestiva del CVC e anche lo shift a terapia per os in seguito all'ottima risposta alla terapia empirica con piperacillina/tazobactam; gli accertamenti colturali sono risultati negativi. Per un altro bambino con un episodio febbrile insorto in corso di neutropenia pre-engraftment, è stato necessario l'impiego di terapia antibiotica con piperacillina-tazobactam (prima linea nel protocollo di gestione della neutropenia febbrile in pazienti classificati come ad alto rischio, conta assoluta dei granulociti neutrofili, ANC<500/mmc), associata a lock therapy con vancomicina, applicata su un lume non funzionante del CVC. Stante l'ottima evoluzione clinica e la negatività degli accertamenti colturali, la terapia è stata sospesa dopo 7 giorni con mantenimento di apiressia stabile del paziente, nonostante la persistenza di ANC<500/mmc.

In generale il sostenibile carico di lavoro infermieristico e medico favorisce moltissimo la scrupolosa osservanza delle misure di prevenzione delle infezioni: il lavaggio mani, con acqua e sapone o con gel alcolico è ad esempio una pratica omogeneamente seguita dal personale e non ho osservato rotture maggiori nelle forniture relative ai materiali di consumo.

All'ingresso nel reparto è presente area di vestizione/svestizione; i dispositivi di protezione individuale quali camici monouso, mascherine, cuffie, calzari sono sempre disponibili e tutto il personale osserva un ottimo livello di compliance a queste misure.

Il livello igienico del reparto, dei materiali che entrano ed escono dalle camere dei pazienti, dei presidi dedicati (lasciati in camera), mi sono sembrati adeguati a standard di elevata qualità.

A tutti i piccoli pazienti viene posizionato un CVC tunnellizzato a due lumi che viene impiegato per infusioni e prelievi. L'ispezione e la gestione delle medicazioni per quanto concerne la mia limitata finestra di osservazione, mi è parsa rigorosa e adeguata agli standard.

Attività formativa

Su sollecito del personale medico locale abbiamo organizzato due incontri di aggiornamento su tematiche di interesse infettivologico:

-gestione della febbre nel paziente neutropenico pediatrico

-gestione delle infezioni fungine invasive nel paziente sottoposto a BMT

Mi è stato inoltre chiesto di tenere un ulteriore incontro di aggiornamento infettivologico rivolto a tutto il personale medico dell'ospedale, che si riunisce il mercoledì mattina per approfondimenti di carattere generale, scientifico o organizzativo.

L'incontro, tenuto in collaborazione con la responsabile del laboratorio di microbiologia (dr.ssa Catherine) e un rappresentante del dipartimento di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC), ha affrontato i temi della *resistenza antimicrobica e dell'uso degli antibiotici*, del problema delle infezioni ospedaliere e del ruolo della microbiologia nel supportare le attività di diagnosi, identificazione e contenimento dei batteri MDR nell'ospedale. Sono state illustrate le tecniche e i macchinari disponibili ed impiegati nel laboratorio di microbiologia ed una panoramica sul ruolo di valutazione, sensibilizzazione e monitoraggio del dipartimento di IPC. L'incontro è stato rivolto a tutto l'ospedale e mirato al rispetto e all'applicazione sistematica delle buone pratiche di sanificazione e di prevenzione e controllo delle infezioni; si è registrata grande partecipazione anche di chirurghi, internisti, pediatri, ematologi, nefrologi ecc.

Osservazioni:

È emersa da parte dei dipartimenti una consapevolezza generale dell'importanza del problema delle infezioni correlate all'assistenza, ma anche una certa impotenza nell'avviare in autonomia un programma sistematico di stewardship individualizzato per reparto o per dipartimento. Ritengo che vi sia un ampio spazio di miglioramento e collaborazione perché il Paese ha da diverso tempo raccolto l'appello dell'OMS (Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, GAP-AMR) lanciato nel 2015¹. Il GAP-AMR stabilisce le responsabilità specifiche dei governi e dei loro partners internazionali o nazionali coinvolti nella risposta all'antibiotico-resistenza. Nel GAP-AMR l'OMS propone una serie di strumenti di valutazione, misure ed interventi organizzati che i governi dovrebbero adottare per mettere in pratica un efficace sistema di lotta all'antibiotico resistenza ispirato all'approccio *ONE HEALTH* promosso dalla stessa OMS, che abbraccia in modo comprensivo i settori della salute umana, dell'agricoltura, dell'allevamento e della sanità pubblica. Il governo della Tanzania ha dunque risposto con la pubblicazione di un piano d'azione nazionale contro la resistenza antimicrobica², valido dal 2017 al 2022 (e suppongo ancora in uso), che prevede una serie di interventi o proposte di intervento per combattere la resistenza a vari livelli, da quello ospedaliero a quello politico, con introduzione di normative specifiche che vietino ad esempio l'impiego indiscriminato di antibiotici nell'agricoltura e nell'allevamento. Nel 2018 è stato poi pubblicato un primo documento che

testimonia l'impegno del governo in tal senso: il *National Antimicrobial Resistance Surveillance Network*,³ che si propone di costruire una rete di laboratori (che comprende anche quello del BMH), che raccolgano i dati relativi all'isolamento di particolari patogeni sentinella (tra cui MRSA, Pseudomonas, Acinetobacter e Klebsiella), centralizzandoli a livello nazionale e caricandoli su piattaforme internazionali (eg. GLASS, WHONET), al fine di dimostrare la reale prevalenza di questi patogeni e poter utilizzare tali dati per sensibilizzare alla modifica delle politiche nazionali, come ad esempio l'introduzione di nuove molecole antibiotiche nella lista nazionale standard dei farmaci.

Tale impianto di base rappresenta un terreno molto favorevole per l'introduzione di interventi formativi e di accompagnamento dei dipartimenti dell'ospedale nell'ottimizzazione e coordinamento delle attività di stewardship antimicrobica (es. scrittura di protocolli e SOP di terapia e profilassi antimicrobica specifici per reparto).

Dipartimento di Prevenzione e Controllo delle Infezioni

Ho chiesto ed ottenuto la possibilità di un primo colloquio con il personale del dipartimento di IPC. Le operatrici con cui ho parlato, ed il loro rappresentate nel corso dell'incontro generale tenuto in data 06/03, hanno illustrato alcune delle attività regolarmente svolte, come l'esecuzione di tamponi microbiologici di sorveglianza ambientale che vengono effettuati a rotazione nelle unità considerate a rischio maggiore (eg. Neonatologia, unità di terapia intensiva, BMTU). Dall'apertura della BMTU, all'inizio del 2023, già tre ispezioni sono state condotte, gli esiti delle quali vengono inviati ai rispettivi reparti con sottolineatura degli aspetti critici rilevati e meritevoli di miglioramento. Le griglie di valutazione utilizzate corrispondono agli strumenti standard raccomandati dall'OMS.

In ospedale esiste un *Comitato di antimicrobial stewardship*, che si riunisce a cadenza quadrimestrale per discutere della gestione delle infezioni ospedaliere all'interno dell'ospedale. Il coordinamento delle attività del comitato è normalmente in capo al responsabile della farmacia ospedaliera, che ha peraltro il mandato di monitoraggio del consumo degli antibiotici a livello ospedaliero. Del comitato fanno parte diversi rappresentanti dei dipartimenti clinici (medici ed infermieri), di quello di IPC, della farmacia e del laboratorio di microbiologia.

Laboratorio di microbiologia-sierologia-virologia:

È stato possibile visitare il laboratorio che si compone di diverse sezioni:

-Sierologia: disponibili test sierologici per HIV, HBV, HCV, VDRL, HSV1, TOXO, test Quantiferon TB, che sono tutti correttamente inseriti nello screening pre-trapianto di donatore e ricevente.

-Parassitologia: il laboratorio è attrezzato per ricerca routinaria di Malaria, (test Ag rapido, striscio sottile e goccia spessa), tripanosomiasi africana e test parassitologico delle feci mediante osservazione a fresco.

-Micobatteriologia: il laboratorio effettua in loco ricerca microscopica diretta ed in biologia molecolare dei BAAR prevalentemente su espettorato. Il GeneXpert è in grado di fornire informazioni relative alla conferma della diagnosi e alla presenza di resistenza alla Rifampicina. Solo i campioni positivi al microscopico/GeneXpert vengono inviati al laboratorio regionale di riferimento

per esame colturale (che in loco non viene eseguito). I campioni vengono correttamente processati sotto cappa. Su richiesta è possibile effettuare ricerca BAAR anche su altri materiali come pus o liquor.

-Microbiologia: il laboratorio sembra seguire standard più che accettabili per un contesto a risorse limitate pur di livello avanzato. Per le emocolture sono disponibili due tecniche per effettuare l'incubazione: quella manuale e quella in sistema BACTEC. Purtroppo, la rottura di stock dei materiali di consumo del BACTEC sembra essere molto frequente, pertanto durante la mia permanenza i flaconi per questo tipo di incubatore non erano disponibili. Con l'incubazione manuale l'operatore deve controllare giornalmente il possibile intorbidimento visibile del campione nella bottiglia, che corrisponde alla crescita di un qualche tipo di batterio sul sangue. Per affinare la sensibilità del metodo, anche in assenza di intorbidimento visibile ad occhio nudo, a 48 ore il campione viene comunque insemato sulle piastre (cosiddetta coltura cieca), per evidenziare un'ipotetica crescita di batteri presenti a bassa carica. Come di prassi in questi contesti, i flaconi sono solo quelli idonei alla crescita dei batteri aerobi. La relativa scarsa rilevanza clinica delle batteriemie da anaerobi e la difficoltà di ottenere un ambiente di incubazione in anerobiosi (che richiede specifiche giare), porta a sacrificare del tutto la possibilità di identificare batteri anaerobi. Sono invece identificabili i lieviti (eg. *Candida spp*), che crescono normalmente sui flaconi per aerobi, anche se non è possibile l'identificazione di specie, né tantomeno è possibile effettuare il test di sensibilità agli antifungini. Dopo i necessari ed imprescindibili tempi di crescita delle emocolture (in genere 24-48 ore, o tempi maggiori in caso di basso inoculo o specie a lenta crescita), viene effettuato un vetrino sottoposto a colorazione di GRAM che consente di fornire al clinico questa importante informazione preliminare. Il laboratorio dispone poi di una macchina per identificazione ed esecuzione automatizzata della MIC (BD Phoenix TMM50), tuttavia le responsabili hanno denunciato una cronica carenza di reagenti per quest'ultima. Questo costringimento è determinante nella identificazione, ma soprattutto nell'esecuzione degli antibiogrammi di batteri come enterococchi o stafilococchi, che rivestono un ruolo cruciale nello scenario di infezioni che possiamo prevedere nei nostri piccoli pazienti della BMTU. In assenza della possibilità di identificazione automatizzata (evenienza estremamente frequente), vengono utilizzate le classiche reazioni enzimatiche per l'identificazione fenotipica della specie isolata (fermentazione del lattosio, prova delle coagulasi, emolisi ecc...).

All'identificazione segue l'esecuzione dell'antibiogramma che normalmente avviene mediante disco-diffusione o e-test. Purtroppo, alcuni antibiotici (es. vancomicina, colistina ecc.) non sono disponibili come dischetti impregnati, o non si prestano all'esecuzione del test di sensibilità mediante disco-diffusione. Nel caso della vancomicina, pertanto, l'unica possibilità di testarla e di calcolarne le MIC nei batteri Gram +, è l'impiego della macchina automatica, che come precisato prima, è molto di frequente a corto di reagenti e dunque, inutilizzata.

Osservazioni:

La cronica mancanza di consumabili (cartucce per la macchina di identificazione e flaconi da emocolture per l'incubatore automatizzato), limitano molto la sensibilità diagnostica della microbiologia, influenzando sia sulla qualità che sui tempi delle risposte fornite ai clinici. Ad esempio, non è possibile ottenere i tempi di crescita differenziali tra campioni raccolti da CVC e venipuntura

periferica (limitando una opportunità diagnostica in merito alle infezioni CVC correlate ed in generale la sensibilità delle emocolture), e così pure l'impossibilità di testare molecole antibiotiche fondamentali (es. vancomicina), preclude l'esecuzione di antibiogrammi aggiornati che diano un attendibile quadro dei meccanismi di resistenza albergati dai vari isolati.

La mancanza di tecniche di biologia molecolare per la ricerca di specifici meccanismi di resistenza è un gap importante (ma difficilmente risolvibile al momento) anche in ottica di monitoraggio dei colonizzanti a livello rettale. Sarebbe infatti raccomandabile effettuare i tamponi rettali dei pazienti all'ingresso e durante la degenza; tuttavia, l'esame colturale standard potrebbe fornire risposte confondenti evidenziando la crescita di patogeni multisensibili, caratterizzati da una fitness maggiore, senza essere in grado di isolare ed identificare la presenza di colonie di germi MDR.

-Virologia: Il laboratorio effettua in loco la carica virale di HIV e HBV; pertanto, dispone virtualmente della possibilità di amplificare ed identificare altre forme virali di interesse.

Osservazioni:

In tal senso mi è purtroppo parso inefficiente il sistema di rilevazione di CMV DNA. Il test quantitativo per determinare le copie di CMV su sangue non viene effettuato in loco: per tale esame l'ospedale si affida ad un service esterno che fa capo ad un laboratorio privato. Purtroppo, i tempi di risposta variano da una a due settimane, e alle volte si verificano incomprensioni (es. sangue inviato insufficiente all'analisi) e ritardi nelle comunicazioni che inficiano pesantemente la tempestività dei risultati. Tali tempistiche non sono compatibili con una gestione efficace della strategia di pre-emptive therapy che è stata scelta. Il mio suggerimento è che l'ospedale si doti della possibilità di effettuare il test in loco al BMH, sfruttando ad esempio il supporto e le necessità di altri dipartimenti, come l'unità di trapianto renale o la banca del sangue, che certamente si gioverebbero della possibilità di effettuare tale esame.

-Micologia: La diagnostica delle infezioni fungine invasive è molto carente.

Come prima accennato è possibile identificare la crescita di lieviti su sangue (tipo Candida), ma non identificarne la specie né effettuare un test di sensibilità agli antifungini disponibili. Le molecole a disposizione per il trattamento si limitano ad Amfotericina B liposomiale, Voriconazolo (solo formulazione orale) e Fluconazolo, mentre non sono disponibili le echinocandine, posaconazolo o isavuconazolo.

Per quanto concerne la diagnosi di aspergillosi invasiva è disponibile un solo test indiretto, FungiXpert®, prodotto e commercializzato dall'azienda cinese Genobio Pharmaceutical Co,Ltd. Il test è basato su una metodica ELISA per la rilevazione qualitativa dell'antigene al galattomannano.

Osservazioni:

La sensibilità delle emocolture è drammaticamente bassa, in particolare per i lieviti. Poiché i bambini sottoposti a BMT ricevono profilassi con fluconazolo, la necessità di effettuare il test di sensibilità agli azoli è inoltre virtualmente aumentata.

Per quanto concerne la diagnosi di aspergillosi, sebbene sulla carta il test impiegato sia illustrato come molto sensibile e molto specifico⁴ (sensibilità su siero del 92.7% e specificità su siero del 95.1%), i colleghi lamentano un numero spropositato di risultati positivi, che potrebbero essere interpretati come falsi positivi (eventualità non specificata sul flyer di illustrazione del kit), ma che nella pratica clinica di gestione di pazienti così delicati, ingenerano confusione e dubbio, supportando pochissimo la decisione clinica e verosimilmente conducendo ad un overtreatment dei pazienti.

Farmacia

Durante la mia permanenza ho potuto effettuare una lunga conversazione con un rappresentante della farmacia ospedaliera che ha dimostrato una ottima comprensione del problema della resistenza antibiotica. Come accennato la gestione del comitato di controllo delle infezioni ospedaliere è coordinato dalla stessa farmacia e si riunisce a cadenza quadrimestrale. La farmacia, per l'acquisto e la gestione delle terapie antibiotiche, segue le raccomandazioni OMS (adottate a livello nazionale) che classifica gli antibiotici secondo le categorie AWARE (Access, Watch and Reserve).

Osservazioni:

Il farmacista si è detto disponibile ed aperto all'acquisto di un piccolo stock di farmaci mirati al trattamento delle infezioni MDR, ma in definitiva l'unica opzione ricompresa di fatto dalla lista nazionale è Colistina. Tigeciclina, sebbene virtualmente acquistabile in loco, non è mai stata realmente disponibile. Al momento non abbiamo dati microbiologici che supportino l'acquisto di tali farmaci; tuttavia, è importante impostare un monitoraggio sistematico dell'epidemiologia del reparto (inviando ad esempio tamponi rettali di sorveglianza oltre agli esami colturali di altri liquidi biologici effettuati in caso di necessità clinica), che ci consenta di agire tempestivamente in caso di necessità.

Direzione generale ospedaliera

Durante la mia permanenza abbiamo avuto l'opportunità di incontrare il direttore dell'ospedale Dr. Chandika, e prima di lui siamo state presentate al suo facente funzione. Il dr. Chandika ha dimostrato disponibilità ed apertura massima alla collaborazione ed al confronto, mostrando una grande sensibilità al problema delle infezioni ospedaliere da germi resistenti, che possono gravemente compromettere il buon esito delle attività dell'ospedale, alcune delle quali innovative e di eccellenza come i trapianti di rene o di midollo. Ho sollevato pertanto la necessità di potenziare quantitativamente e qualitativamente le attività del laboratorio di microbiologia, garantendo ad esempio la regolare fornitura dei consumabili indispensabili allo sfruttamento delle tecnologie disponibili ed attualmente sotto-utilizzate (Bactec e BD PhoenixTMM50).

Il dr. Chandika ha confermato la possibilità di collaborazioni e partnership coinvolgenti l'Università di Dodoma, sia con finalità cliniche che a scopo formativo e di ricerca.

Suggerimenti e conclusioni:

L'assetto generale del reparto trapianti di midollo del BMH mi ha impressionata molto favorevolmente. Nonostante l'impatto quantitativo dei trapianti effettuati sia attualmente irrilevante rispetto alla diffusione delle malattie ematologiche nel Paese anche rispetto all'anemia a cellule falciformi, il programma avviato rappresenta un incredibile segno di progresso e realizzabilità di procedure avanzate e di gestione di pazienti ad alto rischio in un contesto in corso di rapida evoluzione.

La minaccia delle infezioni ed in particolare delle infezioni multiresistenti è tuttavia incombente e non può trovarci impreparati, col rischio tangibile di invalidare ogni sforzo fatto fino ad ora sia dalle associazioni che supportano il progetto, sia dal motivato e competente personale locale.

È necessario che venga potenziata la qualità, la continuità e l'efficienza dei servizi già disponibili come il laboratorio di microbiologia e la farmacia, monitorando l'efficacia degli interventi migliorativi proposti ed il coinvolgimento continuo della direzione in tal senso.

Alcuni piccoli interventi migliorativi mi sembrano facilmente realizzabili sin da ora:

- Sorveglianza epidemiologica mediante tampone rettale effettuato all'ingresso e settimanalmente nei bambini ricoverati.

- Introduzione in loco della tecnica di rilevazione di CMV DNA, eliminando la necessità di ricorrere al service esterno

- Sollecitazione e supporto al rifornimento dei consumabili indispensabili del laboratorio di microbiologia

- Inclusione di uno o più rappresentanti dell'BMTU, medici e infermieri, nel comitato di gestione e controllo delle infezioni ospedaliere, al fine di rimanere aggiornati e direttamente coinvolti nel controllo delle infezioni e delle politiche ospedaliere di gestione delle stesse

Per quanto concerne le collaborazioni future, diverse opzioni mi sembrano percorribili:

1 invio di personale specializzato, possibilmente con esperienza in realtà a risorse limitate e in grado di operare con tecniche standard non automatizzate.

Mi riferisco a microbiologi, per standardizzare la qualità degli antibiogrammi e ottimizzare la resa delle pratiche di laboratorio, ed infettivologi specialisti, per affiancare nella coordinazione di eventuali programmi di stewardship antimicrobica, ancora attualmente in fase embrionale a livello ospedaliero.

2 invio di personale medico in formazione specialistica (ematologi, ematologi pediatrici, infettivologi): in ottica di formazione ed apprendimento, la realtà del BMH offre diversi spunti incredibilmente stimolanti. È mandatorio che il personale in formazione non sia tuttavia inviato in veste di mentore, ma di mentorando ed a questo proposito vanno chiaramente stabiliti limiti e responsabilità, con scelta di un tutor locale che abbia riconosciuto potere di controllo e gestione delle attività degli specializzandi ed a cui essi possano fare capo.

3 collaborazione a pubblicazioni scientifiche e ricerche in loco (molto interessanti gli aspetti delle complicazioni infettivologiche del BMT e del monitoraggio epidemiologico, così come opportunità descrittive di sistemi organizzativi complessi in realtà a risorse limitate).

4 opportunità di formazione a distanza, con proposta di approfondimenti regolari online tenuti da esperti del settore; journal club ecc.

¹ WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015.

² The United Republic of Tanzania, Ministry of Health Community Development Gender Elderly and Children. National Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2017-2022. April 2017.

³ The United Republic of Tanzania. National Antimicrobial Resistance Surveillance Framework. August 2018.

⁴ Genobio Pharmaceutical Co,Ltd. FungiXpert® Aspergillus Galactomannan Detection Kit (CLIA), product flyer.