

ECCMID 2023: sintesi delle presentazioni selezionate

2023 / Agosto

Condividiamo con voi una selezione delle presentazioni del congresso ECCMID 2023 sui temi delle infezioni associate all'assistenza sanitaria, della disinfezione dell'ambiente ospedaliero, del controllo della tubercolosi, della selezione delle resistenze e della contaminazione da farmaci da parte di batteri multiresistenti.

Multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial of combination vancomycin and cefazolin surgical antibiotic prophylaxis in joint arthroplasty surgery: the Australian surgical antibiotic prophylaxis (ASAP) trial

T. Peel et al, Monash University – Melbourne (Australia)

Il beneficio dell'aggiunta di vancomicina alla profilassi chirurgica a base di cefalosporine nel ridurre il tasso di infezioni del sito chirurgico nell'artroplastica articolare rimane poco chiaro.

Si tratta di uno studio australiano multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo. Sono stati inclusi 4239 pazienti adulti sottoposti ad artroplastica. Oltre alla profilassi standard con cefazolina, sono stati somministrati 1,5 g di vancomicina o placebo.

Nel gruppo placebo, 72/2069 (3,5%) pazienti hanno sviluppato un'infezione del sito chirurgico entro 90 giorni, rispetto a 91/2044 (4,5%) nel gruppo vancomicina (hazard ratio 1,28; intervallo di confidenza al 95% da 0,94 a 1,73; p-value 0,11).

Lo *Staphylococcus aureus* è stato l'organismo più comune che ha causato infezioni del sito chirurgico. È stato isolato nel 44,4% dei campioni microbiologici dei pazienti trattati con placebo e nel 51,4% di quelli trattati con vancomicina. Tutti gli isolati di *S. aureus* tranne uno (del gruppo vancomicina) erano sensibili alla meticillina.

In conclusione, l'aggiunta di vancomicina alla profilassi standard con cefazolina non è stata più efficace del placebo nella prevenzione delle infezioni del sito chirurgico nell'artroplastica.

Un'altra conclusione dello studio è che, dato l'alto tasso di *S. aureus*, l'enfasi dovrebbe essere posta sulla decolonizzazione preoperatoria dello *S. aureus* piuttosto che sull'aggiunta di altri antibiotici.

Commento editoriale di Swissnoso: in Svizzera, i tassi di infezione dopo PTH o PTG sono rispettivamente dell'1,2 e dello 0,9% (National Comparative Report, Surgical Site Infection (SSI) Surveillance Programme, Swissnoso/ANQ, giugno 2022), inferiori ai tassi ottenuti in questo studio multicentrico australiano. Alla luce di quanto sopra e dei risultati di questo studio, non vi è motivo di modificare le attuali raccomandazioni di una cefalosporina in dose singola.

Prevention of early ventilation-acquired pneumonia (VAP) in comatose brain-injured patients by a single dose of ceftriaxone: PROPHY-VAP study protocol, a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Claire Dahyot-Fizelier et al., University Hospital of Poitiers, Poitiers, France, for the PROPHY-VAP group and ATLANREA group

I pazienti sottoposti a ventilazione meccanica nelle unità di terapia intensiva sono ad alto rischio di sviluppare polmonite associata alla ventilazione. Questo studio ha cercato di determinare se la somministrazione di una singola dose di ceftriaxone nel primo giorno di ventilazione potesse ridurre il rischio di tale polmonite.

Lo studio è stato condotto in diversi centri in Francia e ha incluso 319 pazienti che avevano una riduzione della coscienza a causa di una lesione cerebrale neurologica ed erano quindi sottoposti a supporto ventilatorio. Nel gruppo che ha ricevuto l'antibiotico ceftriaxone il primo giorno di ventilazione, sono state osservate 23 (14%)

polmoniti precoci associate alla ventilazione. In confronto, nel gruppo placebo sono state osservate 51 (33%) polmoniti associate alla ventilazione (p-value 0,090, HR 0,60 (0,38-0,95, 95% CI)). Il gruppo ceftriaxone ha avuto anche meno polmoniti a 28 giorni (33 (20%) contro 57 (36%), HR 0,53 (0,31-0,92 95% CI), p-value= 0,004). Inoltre, questo gruppo di pazienti è stato ventilato per meno tempo, ha ricevuto meno altri antibiotici e ha avuto una minore mortalità in terapia intensiva (25 (15%) contro 39 (25%), HR 0,62 (0,39-0,97 95%CI), p-value 0,036). Non si è registrato un aumento della polmonite dovuta a patogeni resistenti agli antibiotici. Anche le altre infezioni erano meno frequenti nel gruppo ceftriaxone (43 [27%] contro 68 [43%]).

Commento dell'editore Swissnoso: Lo studio PROPHY-VAP ha dimostrato una riduzione della polmonite associata al ventilatore dopo la somministrazione di una singola dose di ceftriaxone rispetto al placebo in pazienti con coscienza ridotta affetti da danno cerebrale. Tuttavia, prima di introdurre questo tipo di intervento, sono necessari dati affidabili sull'emergenza di patogeni multiresistenti con questo intervento e studi sul suo utilizzo in una popolazione di pazienti più ampia.

Novità : disinfezione con la luce Far-UVC-222nm paragonata all'UVC-254nm

Narita K. et al. 222-nm UVC inactivates a wide spectrum of microbial pathogens. J Hosp Infect (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.030>, PMID: 32243946

Buchan A. G., Yang L., Welch D., Brenner D. J. & Atkinson K. D. Improved estimates of 222 nm far-UVC susceptibility for aerosolized human coronavirus via a validated high-fidelity coupled radiation- CFD code. Sci Rep 11, 19930 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99204-0>, PMID: 34620923

Buonanno M. et al. Germicidal Efficacy and Mammalian Skin Safety of 222-nm UV Light. Radiat Res 187, 483–491 (2017). <https://doi.org/10.1667/RR0010CC.1>, PMID: 28225654

222-nm far UVC exposure results in DNA damage and transcriptional changes to mammalian cells. Qunxiang Ong, Winson Wee, Joshua Dela Cruz, J. W. Ronnie Teo, Weiping Handoi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.22.481471>, (MedRx prepublication)

I raggi UVC con una lunghezza d'onda di 254 nm si sono affermati nelle cliniche ospedaliere per la disinfezione delle superfici: questa tecnologia si è affermata come ulteriore elemento di sicurezza per la disinfezione delle superfici, in particolare per gli agenti patogeni che aderiscono particolarmente bene alle superfici, come gli enterococchi resistenti alla vancomicina, la *Candida auris* e altri. Tuttavia, questa tecnica presenta un grosso inconveniente: la sua efficacia si basa sulle rotture del DNA indotte, che uccidono batteri e virus, ma portano anche alla morte cellulare. Questo spiega anche perché gli esseri umani non dovrebbero essere esposti ai raggi UVC.

I Far-UVC 222 nm sono un tipo particolare di radiazione ultravioletta con una lunghezza d'onda di 222 nanometri (nm). Questo tipo di radiazione è chiamato «lontano» perché, rispetto ad altri tipi di radiazioni UV, ha un'energia maggiore e quindi una lunghezza d'onda più corta.

I Far-UVC 222 nm sono battericidi e virucidi, ma sono in gran parte innocui per l'uomo e gli altri mammiferi perché non penetrano abbastanza in profondità nella pelle da causare danni cellulari. Una bassa dose di 1,2-1,7 mJ/cm² di luce a 222 nm inattiva il 99,9% dei virus dell'aria ambiente, tra cui il SARS-CoV-2. Numerosi studi hanno dimostrato che la pelle e gli occhi sono ben tollerati quando vengono esposti, a differenza dei raggi UVC 254 nm, che possono essere definiti cancerogeni. Questo metodo potrebbe quindi essere utilizzato nelle stanze di isolamento,

in particolare per i virus respiratori. Nei pazienti altamente immunosoppressi, l'irradiazione 24 ore su 24 e 7 giorni su 7 consentirebbe di mantenere un basso livello di contaminazione da germi nella stanza.

Questa nuova applicazione dell'UVC è promettente: sebbene numerosi studi abbiano dimostrato la sua tolleranza, ci sono anche studi che la sconsigliano. Anche l'Ufficio Federale Svizzero per la Protezione dalle Radiazioni consiglia cautela con i dispositivi con sorgente Far-UV-C,

tenendo conto dei requisiti di sicurezza sul posto di lavoro. I costi ammontano attualmente a diverse migliaia di franchi svizzeri.

Commento della redazione di Swissnoso: si tratta di una nuova tecnologia che potrebbe integrare l'attuale disinfezione UVc se si riuscisse a eliminare il rischio di lesioni cutanee, improbabile ma non ancora definitivamente valutato.

Nuove strategie di trattamento per la tubercolosi

Turkova A, Wills GH, Wobudeya E, et al. Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. N Engl J Med 2022;386(10):911-922. doi: 10.1056/NEJMoa2104535. (Equivalence Trial. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2104535?articleTools=true>

La tubercolosi rimane una delle malattie infettive più diffuse al mondo. È associata a un'elevata morbilità e mortalità. Oltre all'isolamento dei pazienti affetti, una diagnosi precoce accurata e l'inizio tempestivo di un trattamento efficace sono le pietre miliari della prevenzione. Tuttavia, il trattamento dura in genere 6 mesi, o anche molto di più nel caso della tubercolosi resistente, quindi i problemi di compliance sono comuni. Sono quindi necessarie nuove strategie.

Una durata di trattamento più breve per i bambini affetti da tubercolosi: un ciclo di trattamento di 16 settimane è altrettanto efficace di un ciclo 24 settimane per i bambini con tubercolosi «non complicata».

Ogni anno, più di un milione di bambini contrae la tubercolosi. Questo studio randomizzato, che ha coinvolto bambini in India e in Africa, ha confrontato un trattamento di 16 o 24 settimane per la tubercolosi. 1204 bambini con esame diretto negativo sono stati sottoposti a un ciclo standard di 8 settimane di isoniazide, rifampicina e pirazinamide (combinazione giornaliera a dose fissa) con o senza etambutolo. A questo sono seguite 16 settimane di combinazione standard isoniazide/rifampicina a dose fissa nel gruppo di controllo e 8 settimane nel gruppo di intervento.

Novantacinque bambini (8%) hanno manifestato eventi avversi di grado 3 o superiore, tra cui 15 eventi avversi correlati ai farmaci (11 eventi epatici, tutti tranne 2 verificatisi durante le prime 8 settimane, quando il trattamento era identico in entrambi i gruppi).

I risultati di questo studio dimostrano che un ciclo di trattamento antitubercolare di 16 settimane è efficace quanto un ciclo di 24 settimane nei bambini affetti da tubercolosi sensibile ai farmaci e negative all'esame diretto.

Commento della redazione di Swissnoso: la riduzione della durata del trattamento in alcune situazioni è un fattore che potrebbe contribuire a un migliore controllo di questa malattia.

Rifaximin prophylaxis causes resistance to the last-resort antibiotic daptomycin

Turner, A.M. et al. MedRxiv Preprint 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.03.01.23286614>

La daptomicina è il trattamento di scelta per le infezioni da *Enterococcus faecium* (VRE) resistenti alla vancomicina, ma una resistenza è stata segnalata in modo sorprendente e allarmante.

Eine Forschungsgruppe aus Australien hat gezeigt, dass die Verwendung von Rifaximin, einem Antibiotikum, welches prophylaktisch zur Vorbeugung einer hepatischen

Enzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose eingesetzt wird, bei VRE eine Resistenz gegen Daptomycin herbeiführt.

Un gruppo di ricerca australiano ha dimostrato che l'uso di rifaximina, un antibiotico utilizzato a scopo profilattico per prevenire l'encefalopatia epatica nei pazienti con cirrosi epatica, porta alla resistenza alla daptomicina nei VRE.

L'analisi genomica e fenotipica ha concluso che la resistenza alla daptomicina può emergere de novo nei VRE in seguito all'esposizione alla rifaximina. Questa resistenza indotta dalla rifaximina è legata alla presenza di mutazioni nella regione del gene RpoB che determina la resistenza alla rifampicina. L'ipotesi che la rifaximina sia all'origine

della resistenza alla daptomicina nei VRE è stata quindi dimostrata in tre modi: i) dal punto di vista filogenetico, le mutazioni corrispondenti si sono diffuse solo dopo l'introduzione della rifaximina, ii) l'assunzione di rifaximina ha indotto le mutazioni corrispondenti nel modello murino, e quindi la resistenza alla daptomicina, iii) in uno studio caso-controllo, l'assunzione di rifaximina è risultata fortemente associata alla resistenza alla daptomicina con un OR di 25.

Commento editoriale di Swissnoso: Questo studio evidenzia un nuovo importante meccanismo globale per lo sviluppo della resistenza agli antibiotici nei VRE sotto forma di resistenza incrociata con un antibiotico non utilizzato contro i VRE. L'uso profilattico della rifaximina dovrebbe essere basato su un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi.

Contaminated dicloxacillin capsules as the source of an NDM-5/OXA-48-producing *Enterobacter hormaechei* ST79 outbreak, Denmark and Iceland, 2022 and 2023

Agergaard, C.N. et al. *Euro Surveill.* 2023 Mar; 28(9):2300108. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2023.28.9.2300108>

Nel gennaio 2023, l'ospedale universitario di Odense (Danimarca) ha trovato *Enterobacter hormaechei* che produceva carbapenasi NDM-5/OXA-48 nelle urine di tre pazienti nell'arco di una settimana. Un'indagine epidemiologica condotta mediante interviste telefoniche non ha rivelato alcuna causa epidemiologica comune, ad eccezione dell'uso di capsule di dicloxacillina (un antibiotico non commercializzato in Svizzera) dello stesso produttore.

Il ceppo produttore di carbapenasi è stato successivamente coltivato da due capsule prelevate dalle scatole di antibiotici dei pazienti interessati. Un'allerta internazionale e un'analisi hanno identificato un totale di 11 pazienti tra il 2020 e il gennaio 2023 contaminati dallo stesso ceppo in Danimarca e Islanda, portando al ritiro delle capsule di antibiotici in questione.

Si consiglia ai medici di essere vigili e di indagare sui pazienti con risultati inattesi di specie di *Enterobacter* complex produttrici di carbapenasi per l'esposizione alle capsule di dicloxacillina. I laboratori di microbiologia clinica devono essere consapevoli delle difficoltà di identificazione del ceppo del focolaio, in quanto potrebbe essere segnalato come appartenente a diverse specie di *Enterobacter* complex.

Commento della redazione di Swissnoso: i focolai causati da farmaci e dispositivi medici contaminati possono diffondersi a livello nazionale e internazionale e possono essere difficili da identificare, spesso grazie a un attento monitoraggio da parte dei centri di riferimento o del team locale di controllo delle infezioni. In questa epidemia, le capsule di antibiotici erano paradossalmente portatrici di un batterio resistente, il che è preoccupante ma di per sé non sorprendente, dato che i farmaci sono prodotti in Paesi dove i ceppi produttori di carbapenasi sono altamente endemici.

Le sintesi sono state realizzate in collaborazione con:

Dr. Andrea Büchler
Dr. Marcus Eder
Dr. Philipp Jent
Dr. Alike Metsini
PD Dr. Laurence Senn
Prof. Rami Sommerstein
Prof. Andreas Widmer

Swissnoso Bulletin

è pubblicato con il sostegno dell'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP), dell'associazione svizzera di igiene ospedaliera (SSIO) e della società svizzera di infettivologia (SGInf).

Redazione

Carlo Balmelli (Lugano), Jonas Marschall (Berna), Alexander Schweiger (Zugo), Laurence Senn (Losanna), Rami Sommerstein (Lucerna), Danielle Vuichard-Gysin (Turgovia), Andreas F. Widmer (Basilea)

Impaginazione

Franziska Rüttschi

Corrispondenza Internet

PD Dr. Laurence Senn, CHUV, CH-1011 Lausanne VD
bulletin@swissnoso.ch
www.swissnoso.ch

Swissnoso controlla accuratamente i testi pubblicati per assicurarsi che la scelta e il dosaggio di medicinali e altri prodotti siano conformi alle raccomandazioni e alle prassi ufficiali. In considerazione dei progressi della ricerca e dello stato delle conoscenze scientifiche, come pure di eventuali modifiche a regolamenti, Swissnoso declina ogni responsabilità per eventuali conseguenze in relazione a errori nel dosaggio e l'utilizzo di medicinali o altri prodotti.