

# Chi cerca trova

A cura di Giulia De Angelis

## ■ A proposito di trapianto fecale: allerta del Food and Drug Administration su trasmissione di batteri gram negativi MDR attraverso trapianto fecale

Il 13 giugno 2019 il Food and Drug Administration (FDA) americano ha divulgato una comunicazione su due casi di infezione da *Escherichia coli* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) in due pazienti immunocompromessi a seguito di trapianto fecale dallo stesso donatore. Uno dei due pazienti è deceduto a causa dell'infezione. Per confermare la responsabilità del trapianto, le feci del donatore sono state riesaminate e sono risultate positive per lo stesso ceppo di *E. coli* ESBL positivo riscontrato nei due pazienti. A seguito di queste segnalazioni, l'FDA si è espresso chiaramente a favore delle seguenti raccomandazioni.

- Lo screening dei donatori deve includere domande che riguardino specificamente i fattori di rischio per la colonizzazione da microrganismi resistenti e gli individui a più alto rischio di colonizzazione devono essere esclusi dalla donazione. Esempi di persone a più alto rischio di colonizzazione includono: operatori sanitari; persone recentemente ricoverate o dimesse da strutture di lungodegenza; persone che frequentano regolarmente ambulatori medici o chirurgici; persone recentemente impegnate nel turismo medico.
- Le feci dei donatori, sia di nuova valutazione che campioni conservati per uso successivo, non possono essere somministrati prima di aver escluso la presenza di microrganismi multiresistenti, cioè almeno enterobatteriacee produttori di beta-lattamasi a spettro esteso, enterococchi resistenti alla vancomicina, enterobatteriacee resistenti ai carbapenemi e *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA). La coltura di tamponi nasali o peri-rettali

è un'alternativa accettabile ai test delle feci solo per MRSA.

- Il consenso informato ai riceventi deve contenere adeguate informazioni sul rischio di trasmissione e infezione da batteri multiresistenti e sulle procedure messe in atto per lo screening del donatore.

Questa allerta FDA mette in luce un potenziale, importante effetto avverso del trapianto di microbiota fecale, procedura finora considerata scevra di rischi per il ricevente.

Fecal Microbiota for Transplantation: Safety Communication- Risk of Serious Adverse Reactions Due to Transmission of Multi-Drug Resistant Organisms  
<https://www.fda.gov/safety/medwatch-safety-alerts-human-medical-products/fecal-microbiota-transplantation-safety-communication-risk-serious-adverse-reactions-due>

## ■ Lotta alle infezioni ospedaliere: l'esperienza di un grande ospedale tedesco

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) sono tra le principali complicanze nei pazienti ospedalizzati e sono associate ad elevati morbilità, mortalità e costi ospedalieri. Aumentare gli sforzi per prevenire le ICA è fondamentale per ridurre l'incidenza. In letteratura sono disponibili numerosissimi studi su strategie di controllo, con variabili risultati di efficacia sulle ICA. In particolare, la maggior parte di questi studi hanno valutato strategie rivolte solo a specifici settori ospedalieri, determinati tipi di infezioni o patogeni specifici. Non è tuttavia chiaro se i programmi di controllo delle infezioni implementati a livello dell'intero ospedale ed indirizzati ad una vasta gamma di ICA e di microrganismi

siano più efficaci delle strategie di controllo più specifiche. Per questo tipo di strategie, più complesse e onerose dal punto di vista sia organizzativo che economico, i dati in letteratura sono limitati.

Sulla rivista *Clinical Microbiology and Infection* sono stati recentemente pubblicati i risultati di un nuovo studio prospettico che valutava l'impatto di un programma ospedaliero per la prevenzione delle ICA in un grande ospedale tedesco. Lo studio è stato svolto in 32 reparti, di cui 5 terapie intensive. In una prima fase (durata 12 mesi), è stata eseguita una sorveglianza delle ICA e stabilito il valore di incidenza di base, la cui modifica dopo introduzione della strategia di intervento rappresentava l'obiettivo primario dello studio. Successivamente è stato applicato il programma di intervento sulle ICA (durata 16 mesi), che era così composto:

- implementazione dell'igiene delle mani (tramite educazione obbligatoria del personale, miglioramento dell'accessibilità al gel a base alcolica e feedback periodico dell'aderenza ai momenti dell'igiene delle mani) secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità;
- implementazione di pacchetti ("bundles") per la prevenzione delle più comuni ICA, quali polmoniti da ventilatore (VAP), batteriemie associate a catetere vascolare, infezioni del sito chirurgico e infezioni urinarie associate a catetere urinario.

Nello studio sono stati inclusi 62.154 pazienti, 26.943 nella fase pre-intervento e 35.211 in quella di intervento. In totale sono state osservate 1.568 ICA nel periodo pre-intervento e 2.336 ICA nel periodo di intervento. Gli autori non hanno riscontrato differenze significative nei tassi di incidenza di ICA complessivi tra i periodi pre-intervento e di

intervento né nei reparti generali [adjusted incidence rate ratio (aIRR) 1.29, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.78-2.15] né in terapia intensiva (aIRR 0.59, IC 95% 0.27-1.31). Tuttavia, in terapia intensiva nel periodo post-intervento sono stati osservati una riduzione delle ICA più severe (aIRR 0.13, IC 95% 0.05-0.32) ed una minore probabilità di decessi ospedalieri associati a ICA (aHR 0.56, IC 95% 0.31-0.99).

Hagel S, Ludewig K, Pletz MW, Frosinski J, Moeser A, Wolkewitz M, et al. Effectiveness of a hospital-wide infection control programme on the incidence of healthcare-associated infections and associated severe sepsis and septic shock: a prospective interventional study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(4):462-8.

#### ■ Antibiotic stewardship e strategie in campo: effetto dell'introduzione di un premio per la buona pratica

In Inghilterra dal 2015 è stato introdotto un premio (chiamato Quality Premium) per incentivare la qualità dei servizi medici offerti sul territorio. Uno degli obiettivi del Quality Premium è la riduzione dell'uso di antibiotici a largo spettro, quali amoxicillina-clavulanato, cefalosporine e fluorochinoloni. I risultati di un'analisi interrupted time-series effettuata su un periodo di 42 mesi (da aprile 2013 a febbraio 2017) ha dimostrato i risultati di questo intervento. Durante il periodo di studio sono state prescritte più di 140 milioni di terapie antibiotiche, di cui il 10% ad ampio spettro. Prima dell'introduzione del Quality Premium, il numero medio di prescrizioni è aumentato di circa il 2%, in particolare da 3.051.822 (intervallo di confidenza [IC] 95% 2.870.381-3.233.263) nel 2013/2014 a 3.108.827 (IC 95% 2.873.893-3.343.760) nel 2014/15, mentre si è osservata una riduzione del 3,2% nella prescrizione di terapia ad ampio spettro.

In seguito all'introduzione del Quality Premium (biennio 2015/16) si è osservata una riduzione delle prescrizioni medie totali del 5,4% rispetto agli anni 2013/14. In particolare, il numero di prescrizioni di antibiotici ad ampio spettro

è diminuito del 18,5%, equivalenti a 750.000 prescrizioni in meno rispetto al periodo pre-intervento.

I risultati di questo studio sembrano confermare che un incentivo di tipo economico possa essere efficace nel ridurre l'utilizzo di antibiotici in comunità, soprattutto di quelli ad ampio spettro. Purtroppo, non sono stati contestualmente valutati i potenziali effetti avversi di questo intervento, cioè la mancata prescrizione antibiotica quando indicata. D'altra parte, uno studio satellite effettuato dagli stessi autori nel medesimo periodo di tempo sulle diagnosi di ingresso in Pronto Soccorso e le diagnosi dei medici di base non ha evidenziato alcuna associazione significativa tra il Quality Premium e conseguenze cliniche inattese. Si ritiene comunque che siano necessari ulteriori studi per verificare che questo tipo di strategia non possa rivelarsi nociva per i pazienti.

Balinskaite V, Johnson AP, Holmes A, Aylin P. The Impact of a National Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Prescribing in Primary Care: An Interrupted Time Series Analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69(2):227-32.

Balinskaite V, Bou-Antoun S, Johnson AP, Holmes A, Aylin P. An Assessment of Potential Unintended Consequences Following a National Antimicrobial Stewardship Program in England: An Interrupted Time Series Analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69(2):233-42.

#### ■ Capire le infezioni con l'intelligenza artificiale

Da qualche tempo si sente sempre più parlare di "machine learning". Questo termine descrive algoritmi di apprendimento automatico che utilizzano la statistica e la matematica per trovare pattern e correlazioni significative tra enormi quantità di dati. L'uso del machine learning è già presente in molti servizi che utilizziamo (ad esempio motori di ricerca e piattaforme social) ed in campo scientifico si stanno sempre più riconoscendo le potenzialità di questa tecnologia.

In un recente numero della rivista *Journal of the American Medical Association (JAMA)* è stato pubblicato uno studio che ha utilizzato la tecnologia machine

learning per identificare dei fenotipi associati alla sindrome "sepsi" nella nuova definizione che della stessa è stata data (Sepsis-III, tab. 1) ed alla rispettiva evoluzione clinica e prognostica. Ventimilacentoottantanove pazienti rispondenti ai criteri Sepsis-3 entro 6 ore dall'ospedalizzazione in 12 ospedali americani sono stati inseriti in un algoritmo e da essi sono stati derivati 4 fenotipi basati su 29 variabili, a severità crescente.

- Il primo fenotipo (alfa) era il più frequente (33% del totale) e meno severo infatti associato ad un raro utilizzo di vasopressori;
- il secondo fenotipo (beta), che rappresentava il 27% dei pazienti, era caratterizzato da età più avanzata rispetto al fenotipo alfa e da una maggiore frequenza di patologie croniche di base e insufficienza renale;
- il terzo fenotipo (gamma) era caratterizzato da un maggiore stato di flogosi sistemica e disfunzione polmonare;
- il quarto fenotipo (delta), con il 13% di frequenza, era quello caratterizzato da maggiore disfunzione epatica e shock settico.

Tra i 4 fenotipi la differenza dei comuni biomarcatori era significativa. Il modello è stato poi validato in un'ampia coorte prospettica oggetto di studio di tre trials randomizzati controllati ed ha dimostrato di correlare con la mortalità a 28 e 365 giorni e con la risposta alla terapia (il fenotipo delta era associato alla mortalità più elevata, seguito da gamma, beta e alfa). Ulteriori studi saranno necessari per delineare l'utilità clinica di queste informazioni, ma aprono indubbiamente nuove possibilità alla ricerca in campo medico, e, più specificamente, infettivologico.

Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA* 2019.

**Tabella 1** – Concetti Chiave della Sepsis secondo la III definizione.

- La **sepsi** è la causa principale di morte per infezione, specialmente se non riconosciuta e trattata prontamente. Il suo riconoscimento richiede attenzione obbligatoria e precoce.
- La **sepsi** è una sindrome causata da fattori legati al patogeno e fattori legati all'ospite (per es.: sesso, popolazione di appartenenza ed altri determinanti genetici, età, comorbidità, ambiente) con caratteristiche che evolvono nel tempo. Ciò che differenzia la sepsi dall'infezione è una risposta dell'ospite aberrante o disregolata e la presenza di disfunzione d'organo.
- La **disfunzione d'organo** provocata dalla sepsi può essere occulta; quindi la sua presenza deve essere considerata in ogni paziente che si presenta con un'infezione. Inoltre un'infezione non riconosciuta può essere la causa di una disfunzione d'organo di nuova insorgenza. Ogni disfunzione d'organo non spiegata dovrebbe far sospettare la possibilità di una sottostante infezione.