Update infettivologia 2019

PD. Dr. med. Luigia Elzi

Caposervizio ORBV & ODL

Sommario

- Prevenzione: vaccini
- Germi multiresistenti
- Antibiotici: nuove strategie

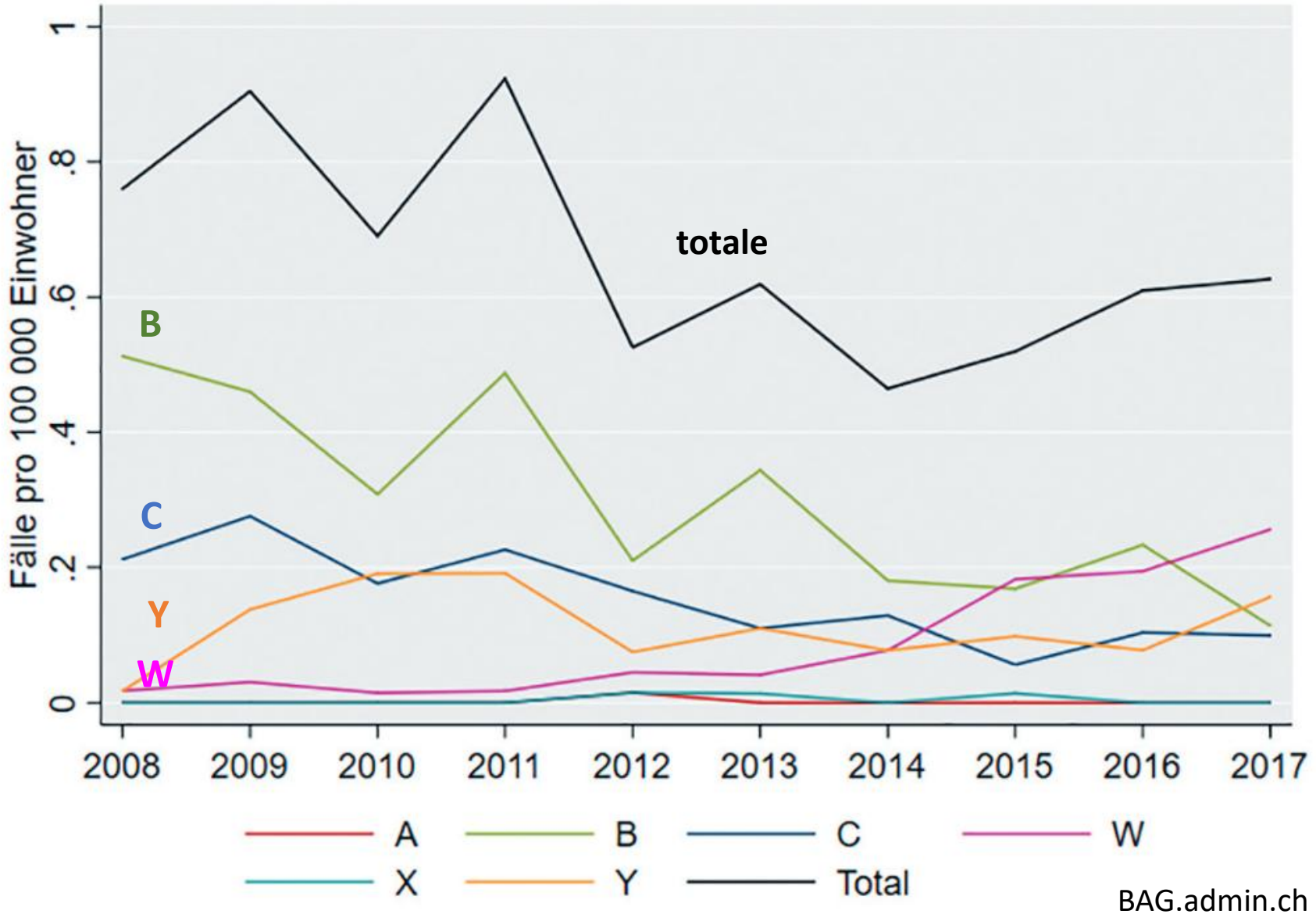
Calendario vaccinale svizzero 2019

	Vaccinazioni di base									Vaccinazioni complementari		
Età *	**DTP**	**Polio** [2]	**Hib**	**HBV** [5]	**Pneumo-cocchi** [10]	**MOR**	**HPV**	**VZV**	**Influenza**	**Meningo-cocchi**	**HPV**	**HZV**
Nascita				[6]								
2 mesi	DTP_a	IPV	Hib	HBV [7]	PCV13							
4 mesi	DTP_a	IPV	Hib [4]	HBV [7]	PCV13							
9 mesi						MOR [12]						
12 mesi **	DTP_a	IPV	Hib [4]	HBV [7]	PCV13	MOR [12]						
24 mesi					[11]					MCV-ACWY [17]		
4-7 anni	DTP_a / dTp_a	IPV				[13]						
11-14/15 anni	dTp_a	[3]		(HBV) [7] [8]		[13]	HPV [14] (ragazze)	VZV [15]		MCV-ACWY [18]	HPV [19] (ragazzi)	
25 anni	dTp_a [1]	[3]		[9]		[13]		[15]			HPV [20]	
45 anni	dT [1]	[3]		[9]		[13]						
≥ 65 anni	dT [1]	[3]		[9]					Influenza [16]			HZV [21]

Epidemiologia meningococco - Svizzera

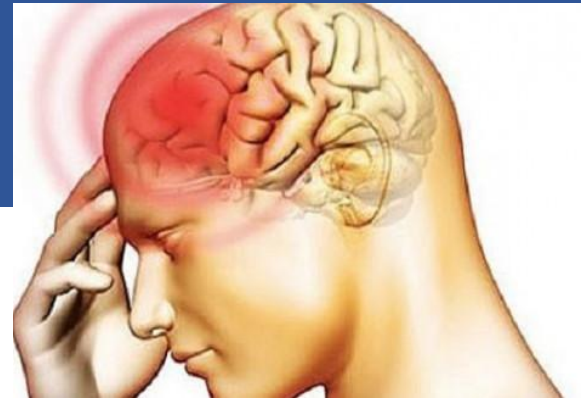
- 15% della popolazione è colonizzato dal meningococco
- **Incidenza: ca. 50 casi/anno** (ca. 0.7 casi pro 100,000 abitanti)

Sierotipo	2008	2017
B	67%	18%
C	28%	16%
W	2%	42%
Y		20%



BAG.admin.ch

Menveo® (ACWY)

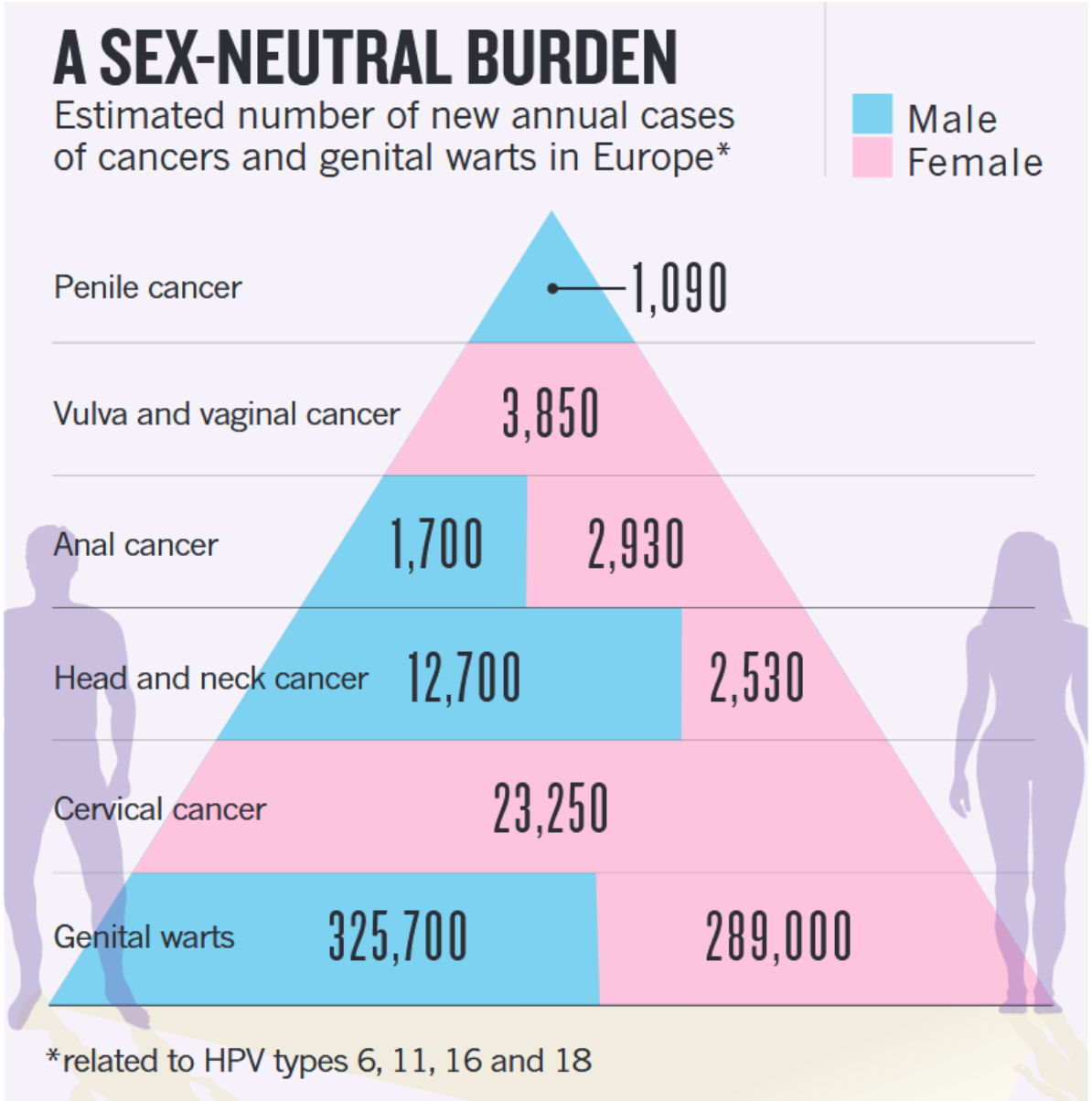


Efficacia: 83-98% tra 1-4 anni di età, 93-96% tra 11-18 anni

Indicazioni:

- Bambini 2-5 anni di età: **1 dose**
- Adolescenti 11-15 anni (*catch up fino a 20 anni*):**1 dose**
- Rischio elevato di complicazioni (asplenia, deficit proteina S, C): **2 dosi** (intervallo 4-8 settimane), **booster ogni 5 anni**
- Rischio elevato di esposizione o contagio (personale di laboratorio, viaggi in zone endemiche, recrute (se non vaccinati negli ultimi 5 anni), contatto stretto con persona con infezione acuta invasiva, llievi e insegnanti se nella classe 2 casi di meningococco in 3 mesi: **1 dose**

Human Papilloma Virus (HPV)



- In Europa il 5% dei tumori è causato da HPV !
- I tumori HPV-correlati aumentano nei maschi!

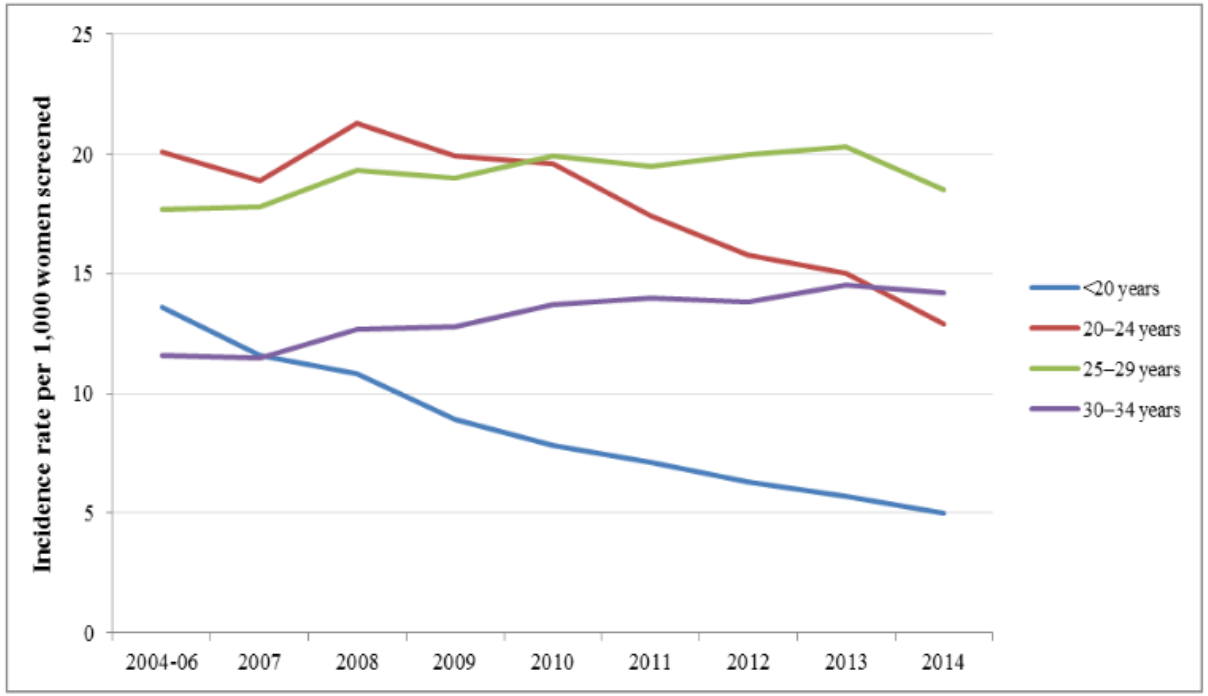
Vaccinate boys too !!

M. Stanley, Nature, 2012

Efficacia del vaccino contro HPV

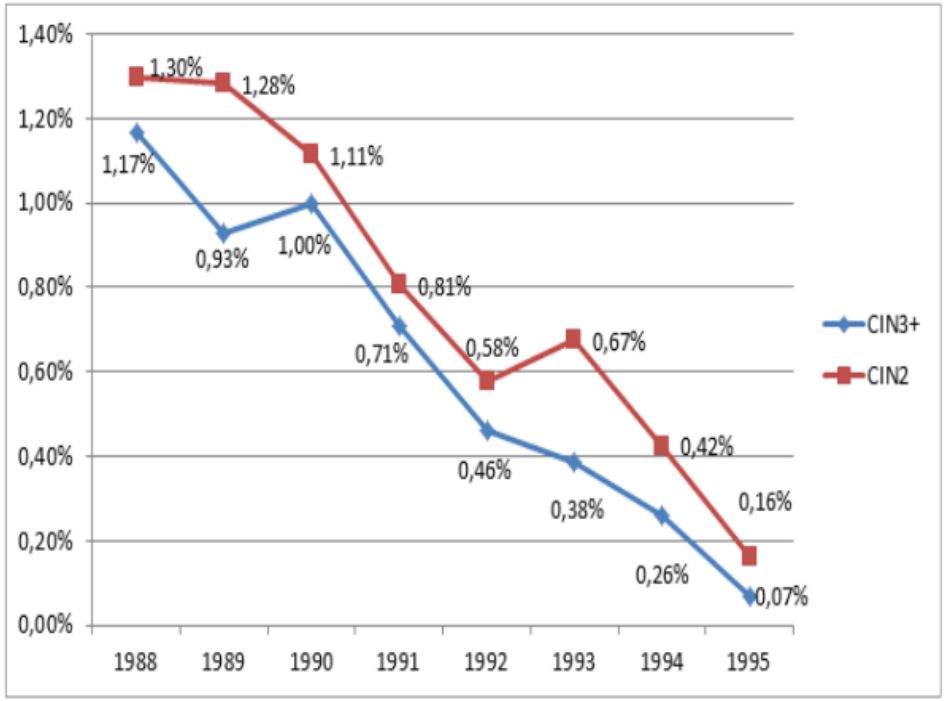
- Diminuzione delle neoplasie intraepiteliali cervicali (CIN)

Trends in prevalence rates of high-grade histologically confirmed cervical abnormalities diagnosed in Victorian women, by age group, 2004-2014



Brotherton et al. Med J Aust 2016;204:184-184e1.

Percentage of 20-year old women diagnosed with CIN2/CIN3+ by birth cohort year in UK



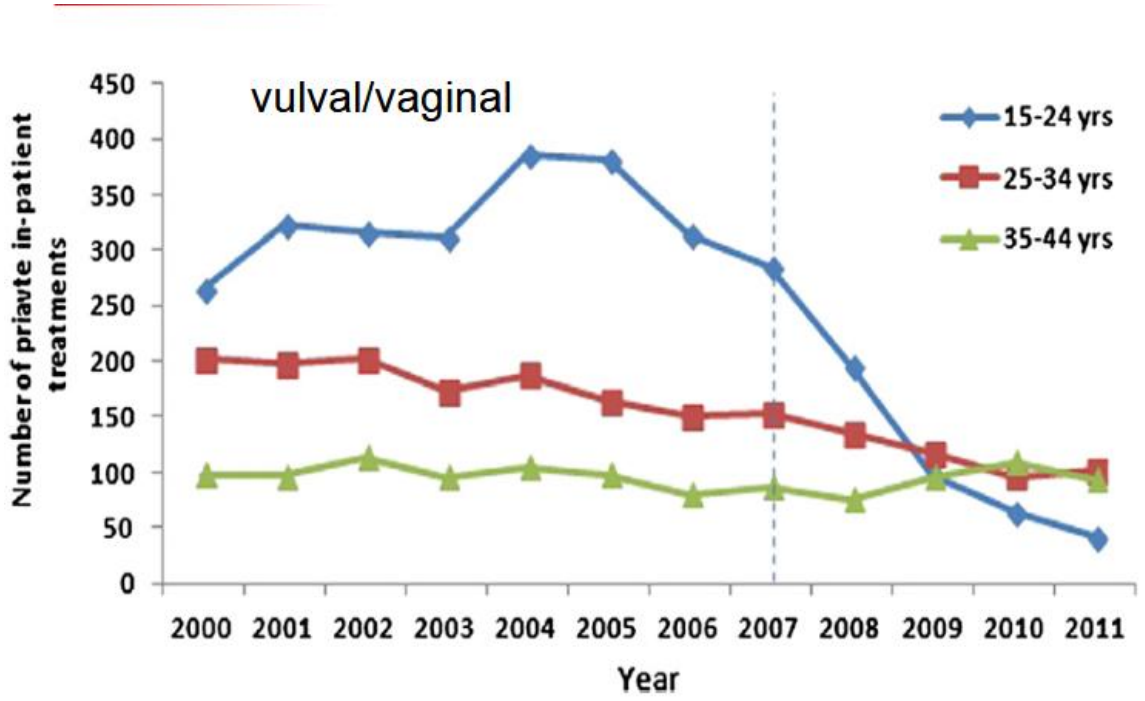
Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point—registry-based follow-up of *three cohorts from randomized trials*

Birth cohort yea
Vaccine uptake

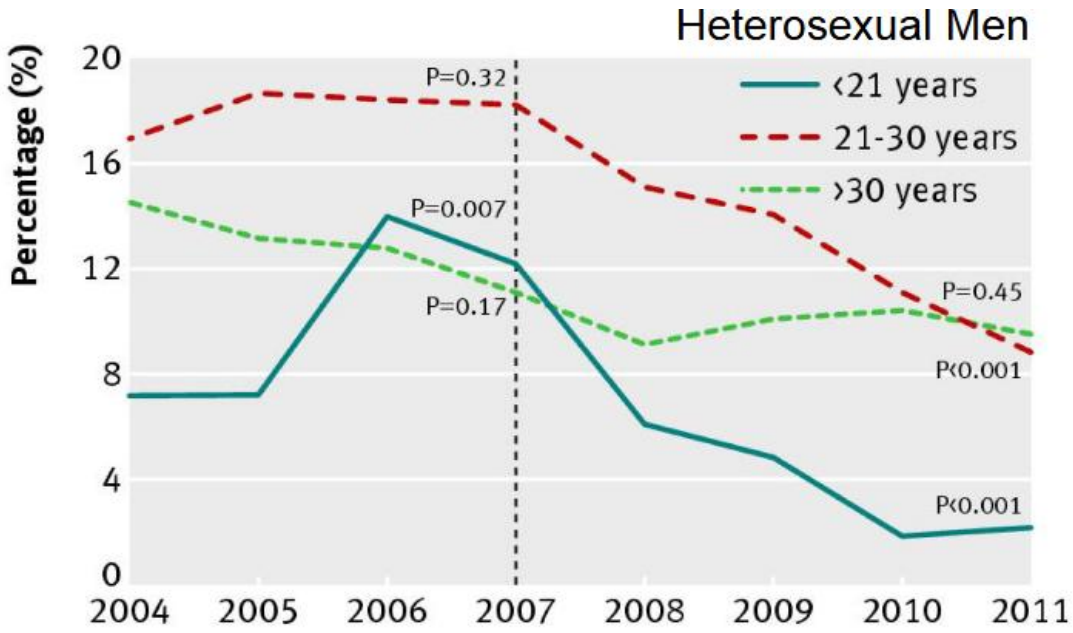
BMJ Open 2017;7:e015867

Efficacia del vaccino contro HPV

- Diminuzione dei condilomi acuminati sia nelle donne che negli uomini

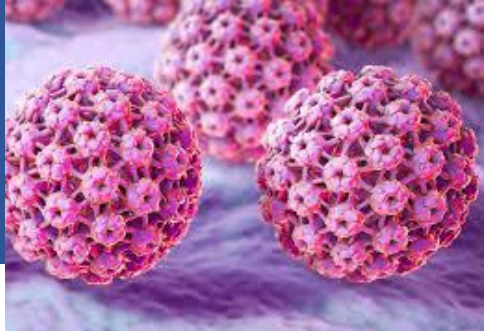


BMC Infectious Diseases 2013, **13**:140



BMJ 2013;346:f2032

Gardasil-9®



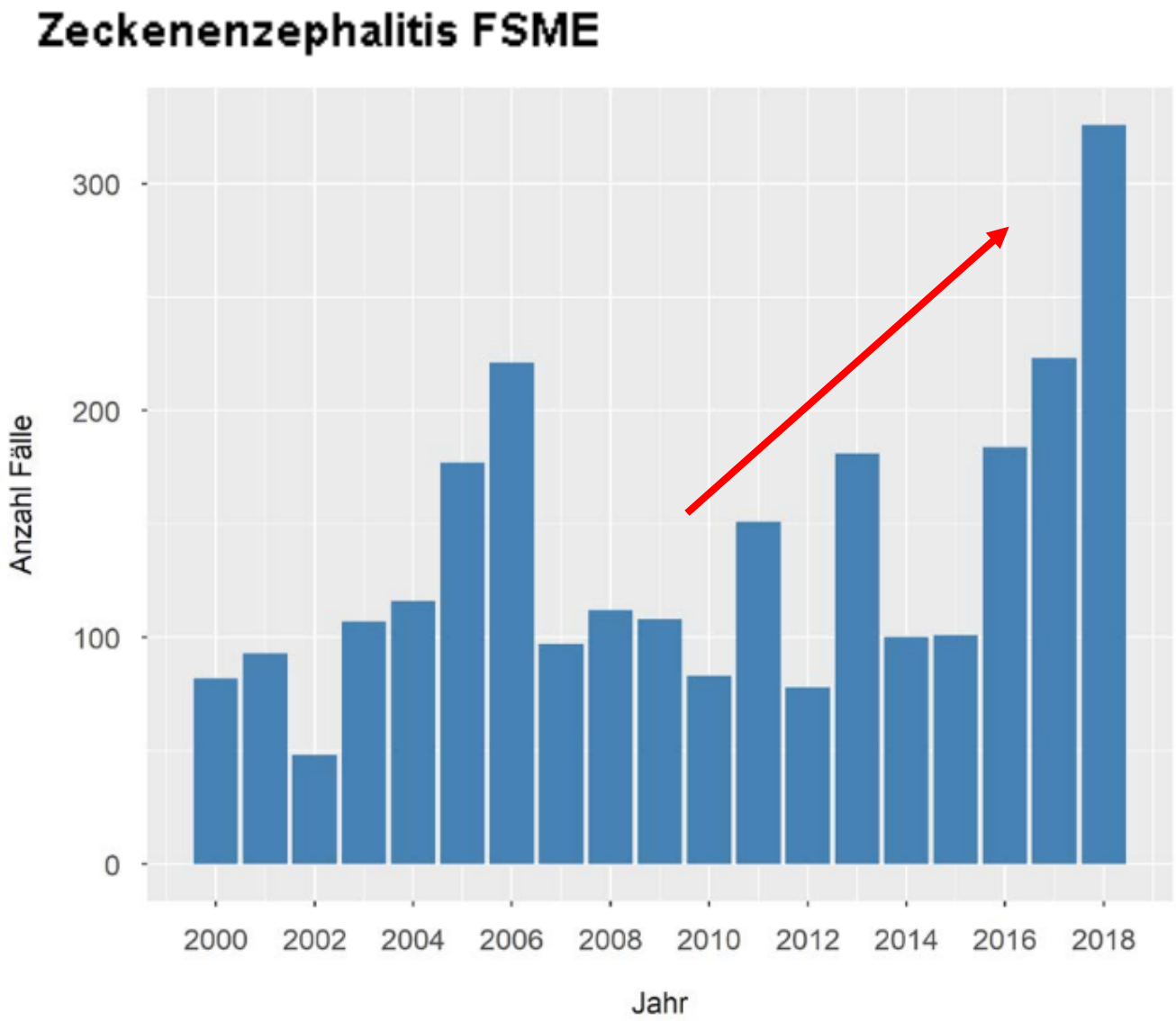
- Copertura dei tipi 6,11,16,18,31,33,45,51,58: neoplasie e condilomi acuminati → prevenzione del 90% dei carcinomi associati a HPV
- Sostituisce il vaccino bivalente (Cervarix®, copertura 16,18) e il quadrivalente (Gardasil®, copertura 6,11,16,18)

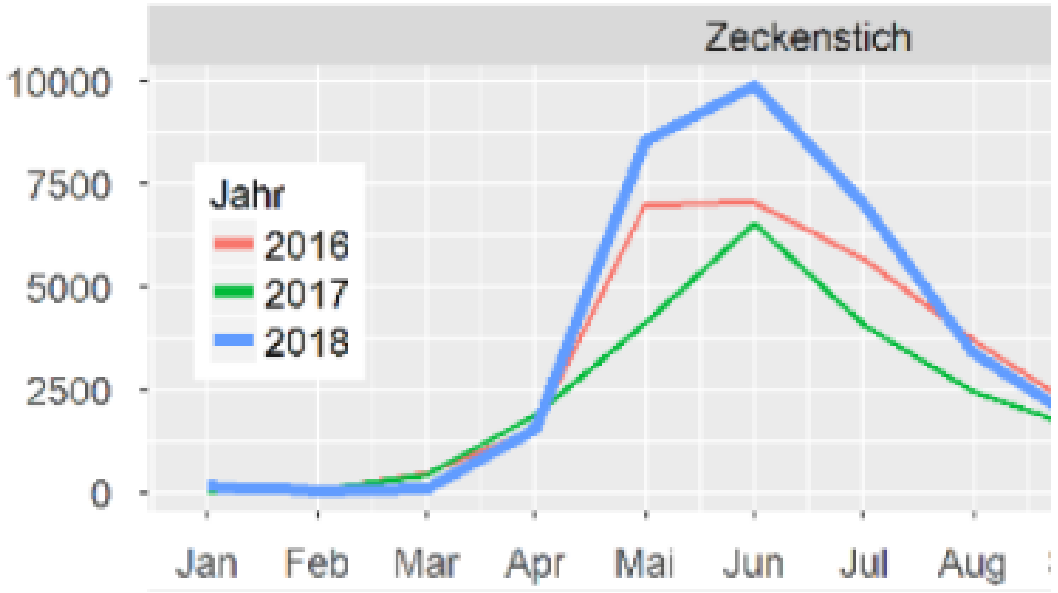
Indicazioni:

- Maschi + femmine 11-14 anni: **2 dosi** (0, 6 mesi)
- Maschi e femmine tra 15-25 anni: **3 dosi** (0, 1-2 mesi, 6 mesi)

* *Programma cantonale*

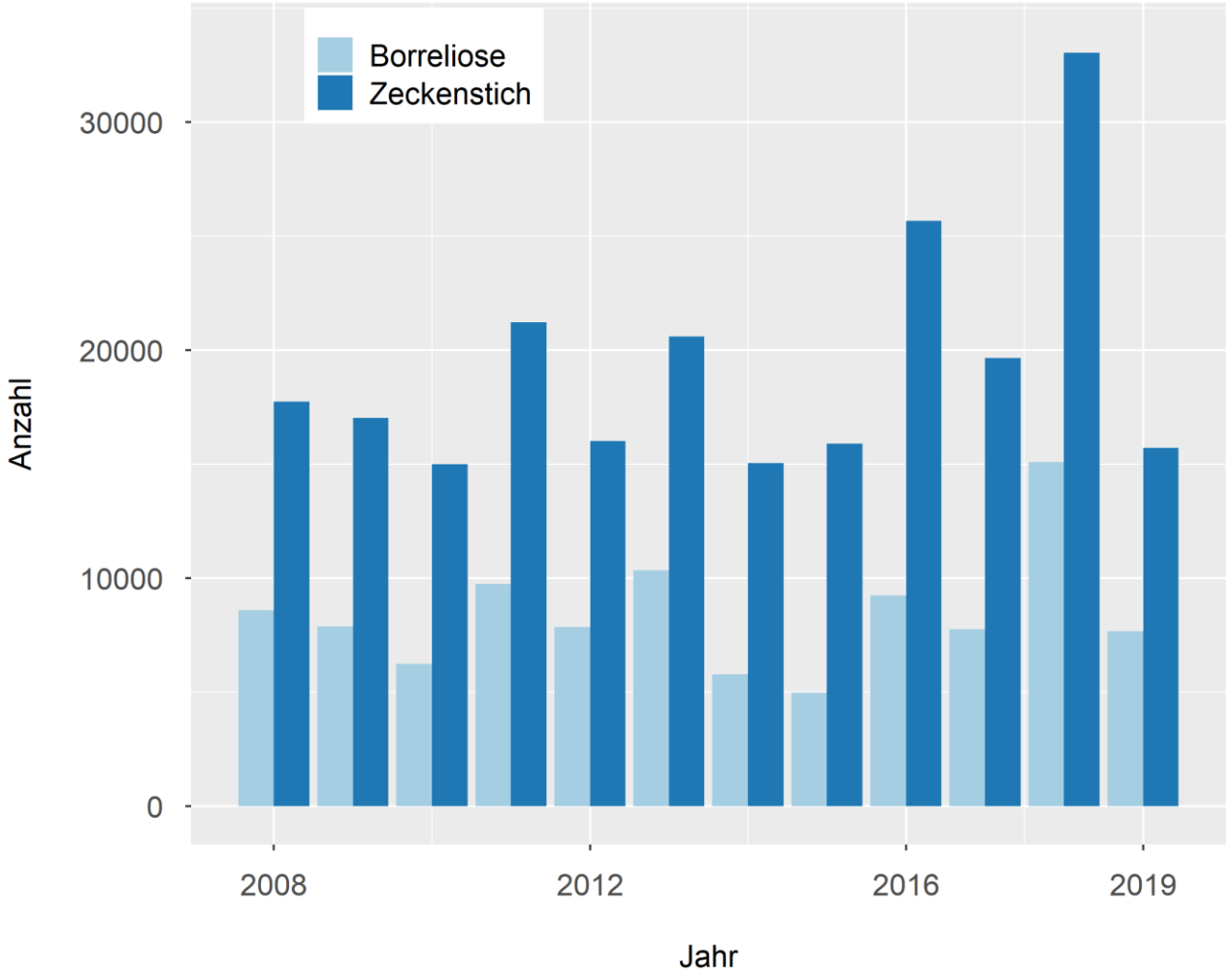
Epidemiologia meningite da zecca (FSME), CH

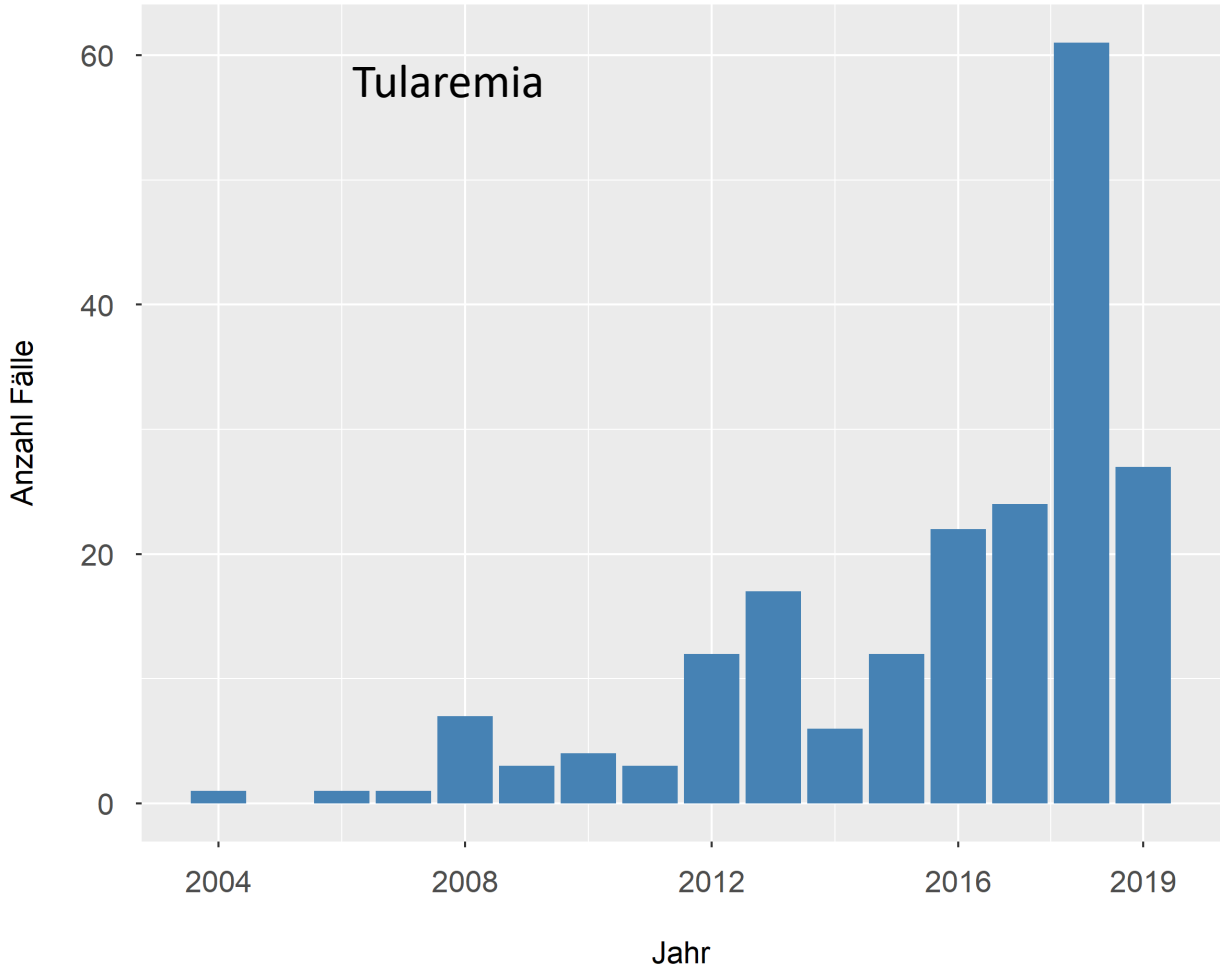




www.bag.admin.ch

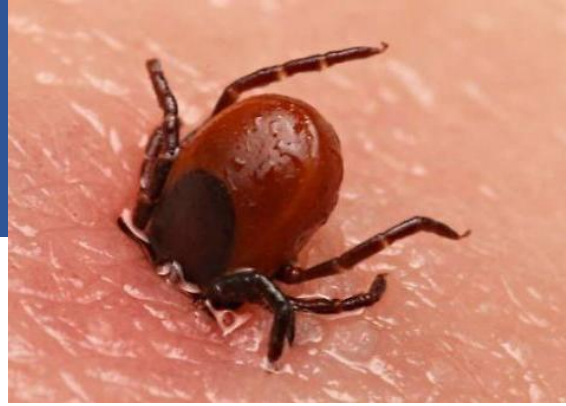
Altre infezioni trasmesse dalle zecche in CH…





www.bag.admin.ch

FSME – meningoencefalite da zecche



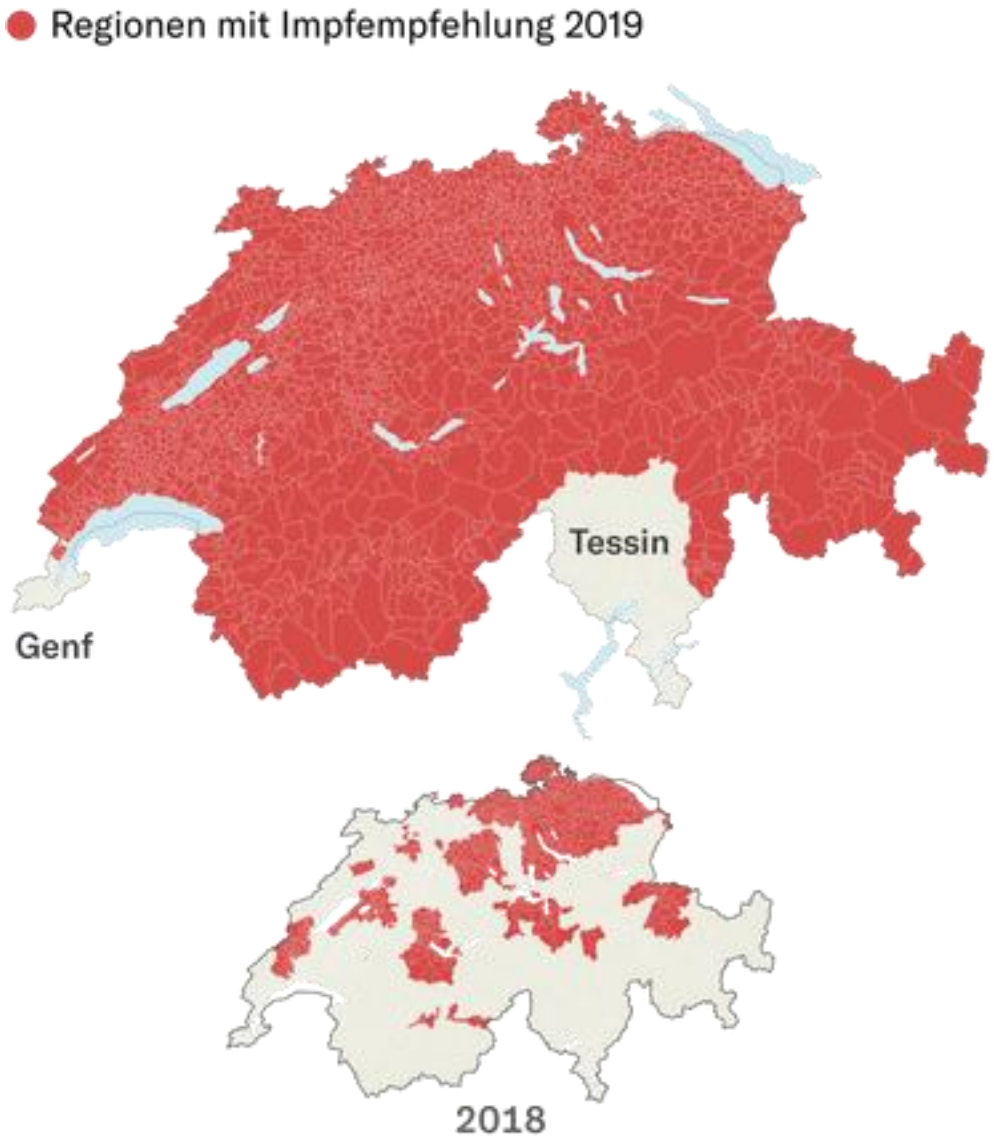
- **Agente patogeno**: famiglia dei flavivirus
- **Contagio:** tramite zecche infette (Ixodes ricinus)
- **Incubazione:** 7-14 giorni (2-28)
- **Clinica:** 2/3 asintomatici; 1/3: sintomi influenzali per ca. 1 settimana, poi intervallo senza sintomi, in 5-10% nuovamente febbre e meningoencefalite (o radiculite, meningite, encefalomielite),
- mortalità 1-2%
- **Diagnosi:** sierologia!
- **Complicanze**: deficit neurologici permanenti

Vaccino contro FSME

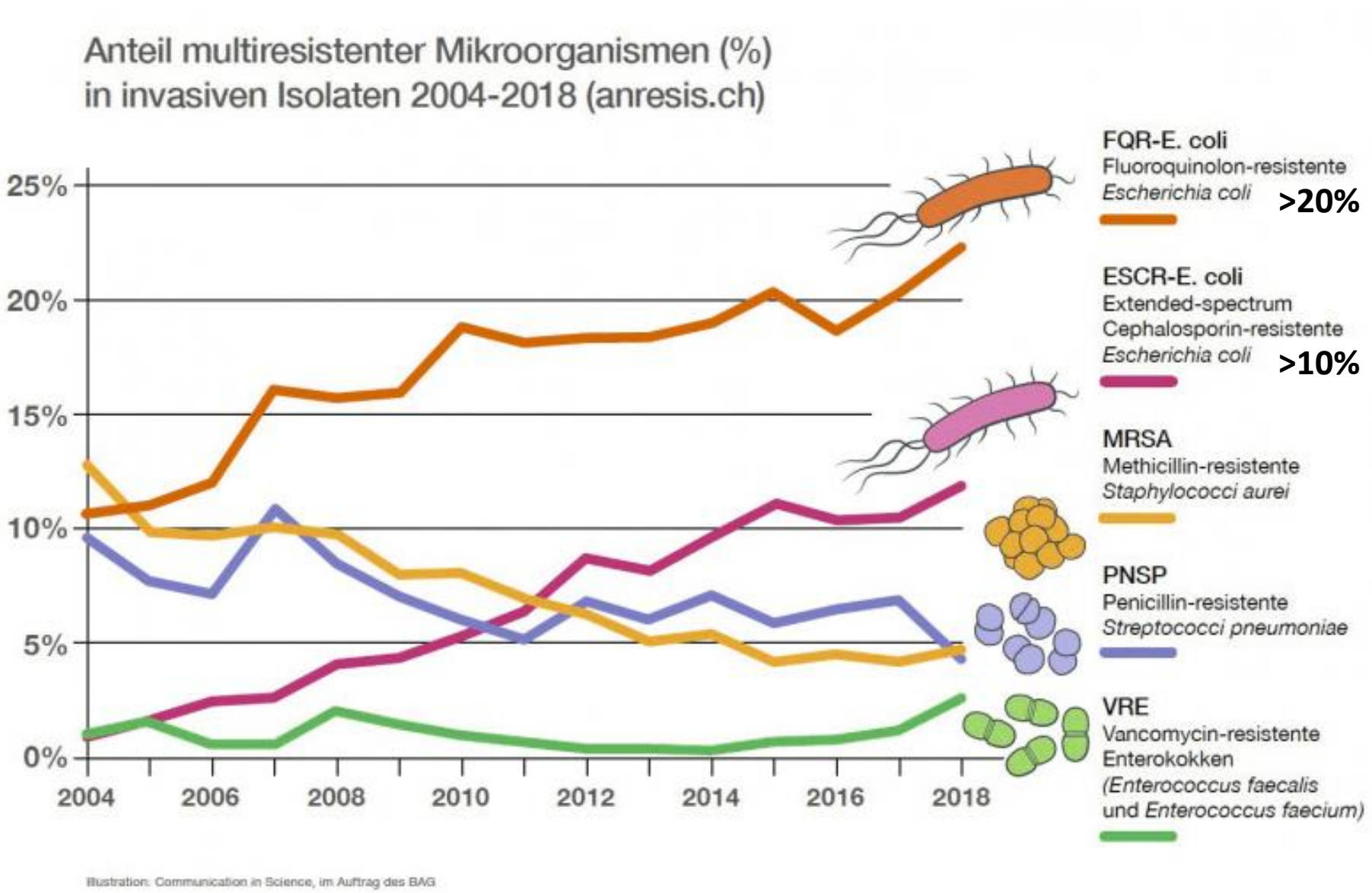
- Encepur®, 3 dosi (0,1,10 mesi)
- FSME-Immun CC®(0,1,6 mesi)
- Ev. Schema veloce (1,7,21 giorni)
- Booster ogni 10 anni

Indicazioni:

- Residenti in una regione endemica per FSME (cartina):
- **Tutta la Svizzera, tranne Ticino e Ginevra**



Germi multiresistenti in CH



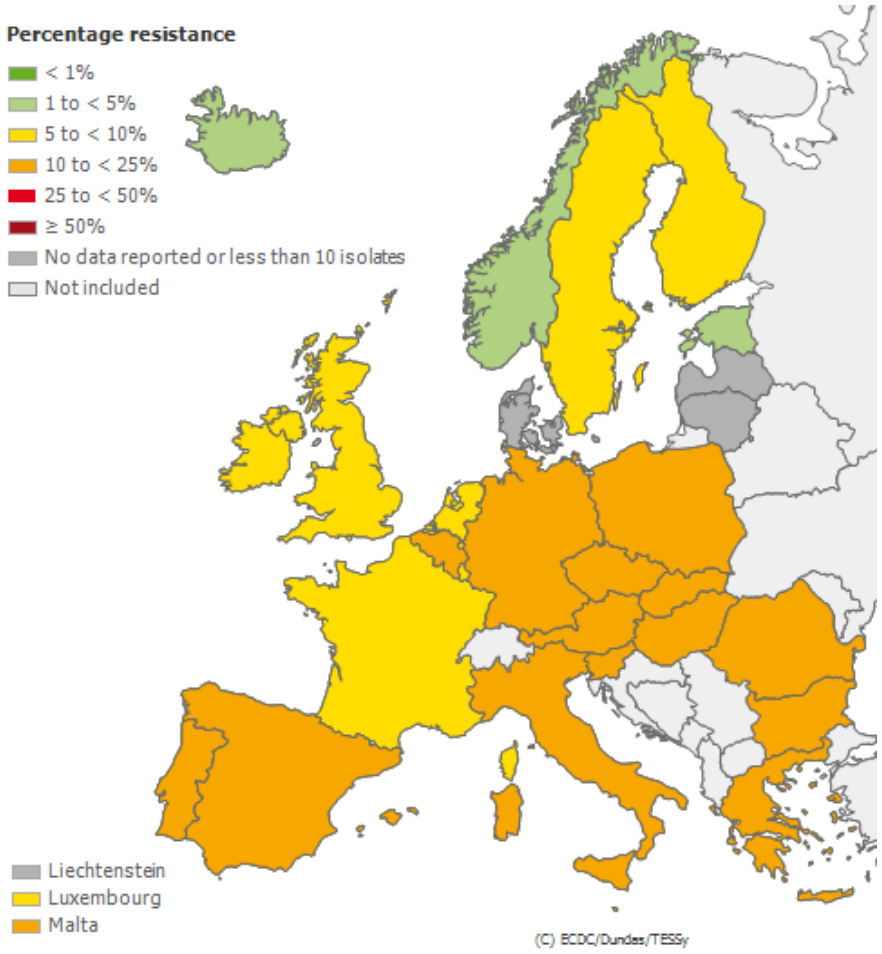
In CH: Ca. 300 decessi /anno per infezioni causate da germi multiresistenti

In EU: Ca. 33,000 decessi /anno per infezioni causate da germi multiresistenti

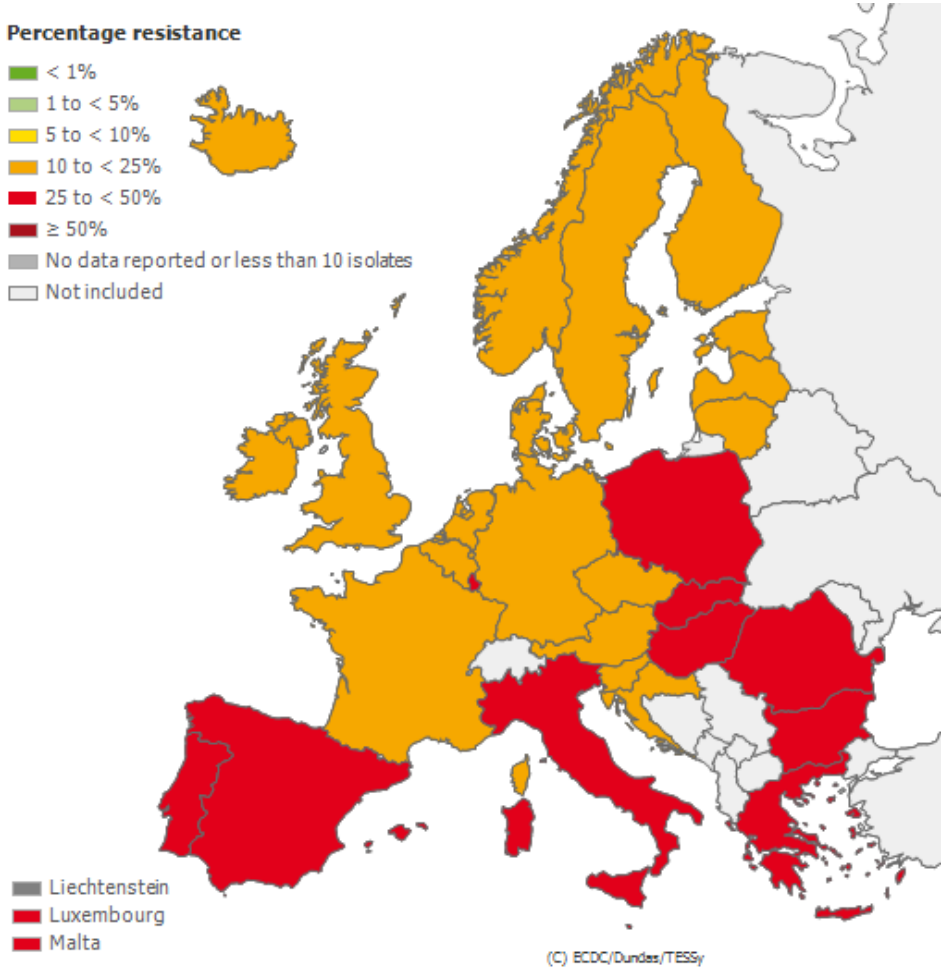
www.anresis.ch

E. coli – Resistenza Chinoloni in Europa

2002



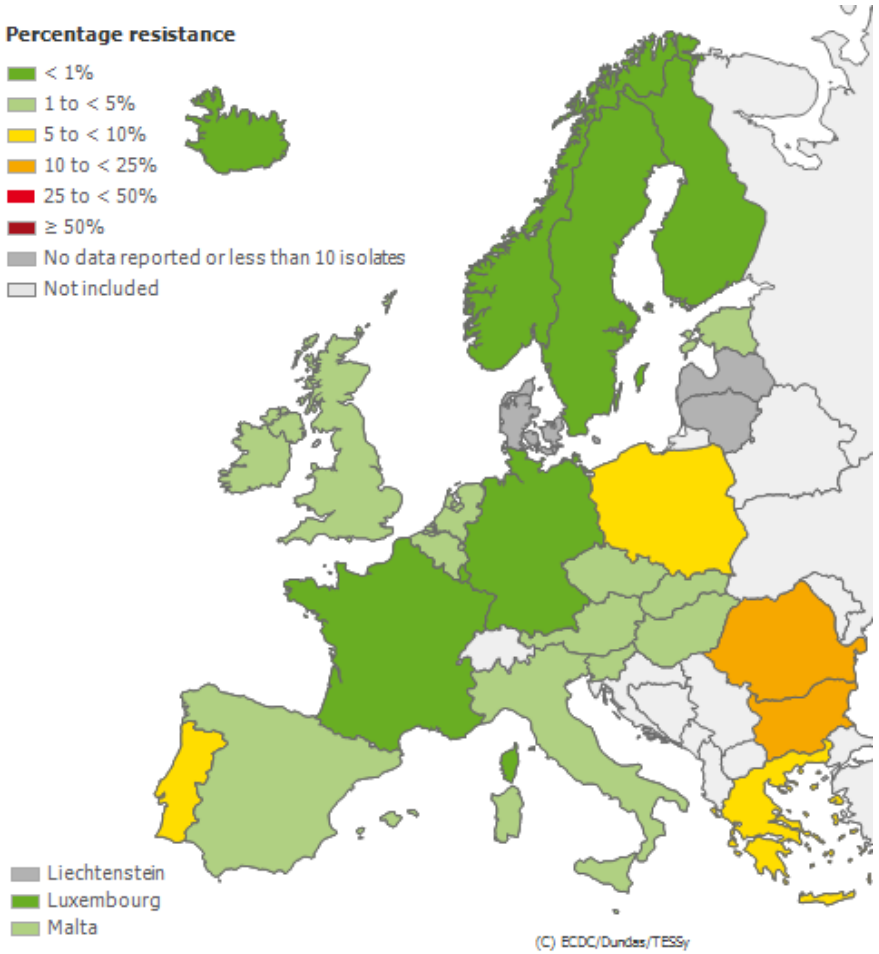
2013



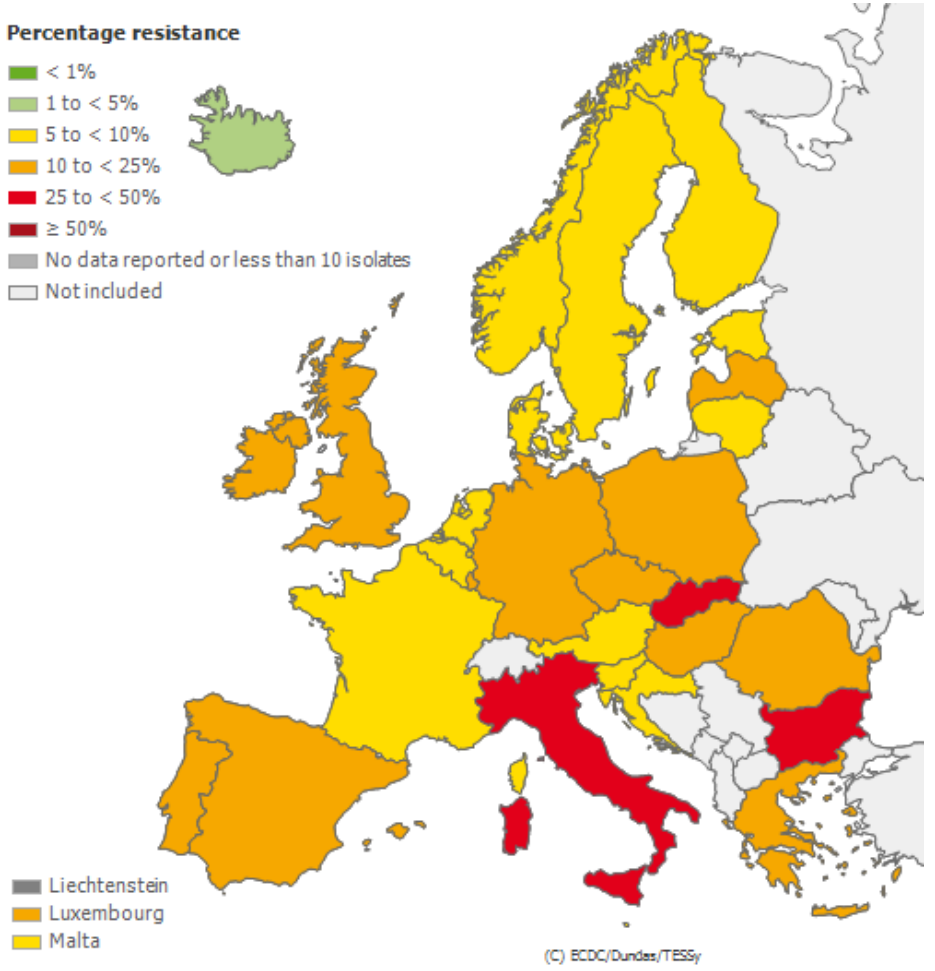
www.ecdc.europa.eu

ESBL - *E. coli* in Europa

2002



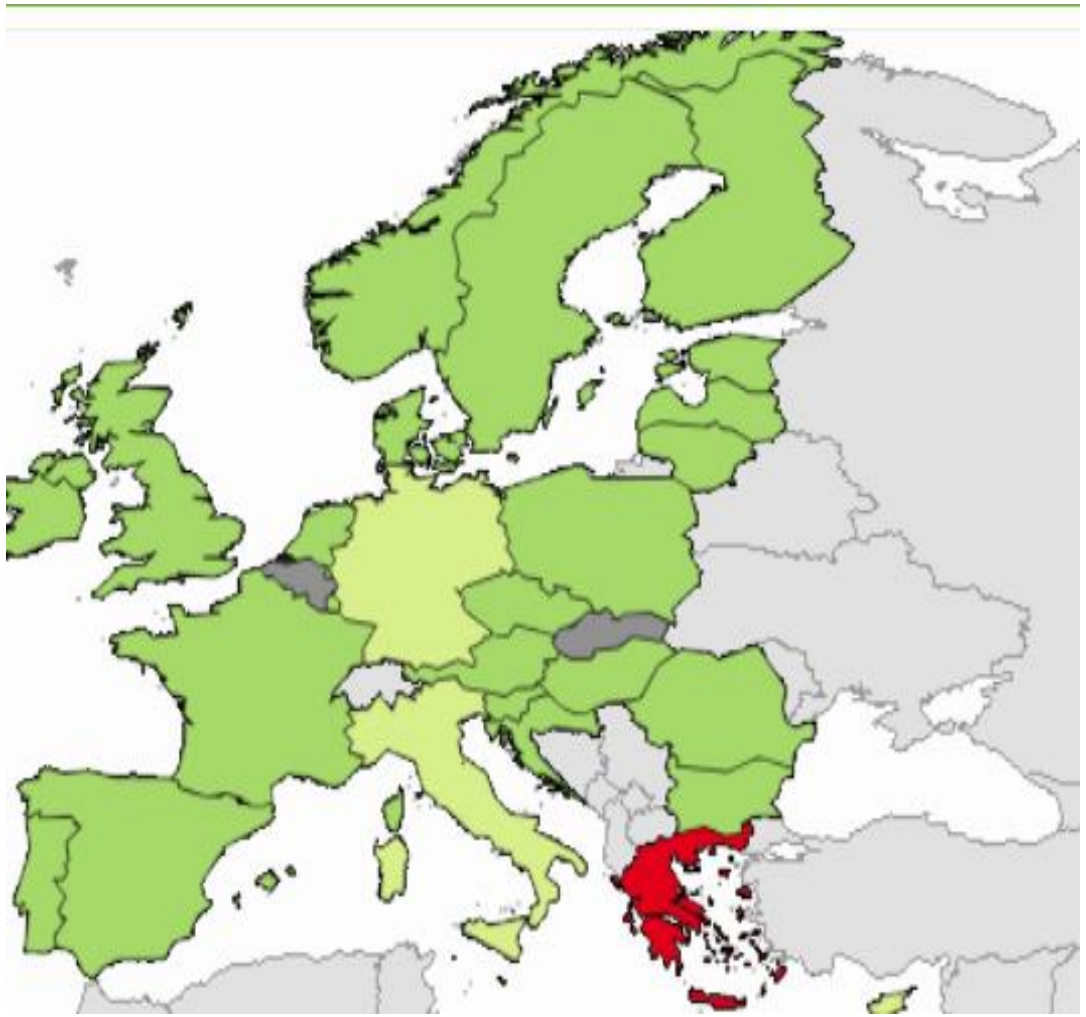
2013



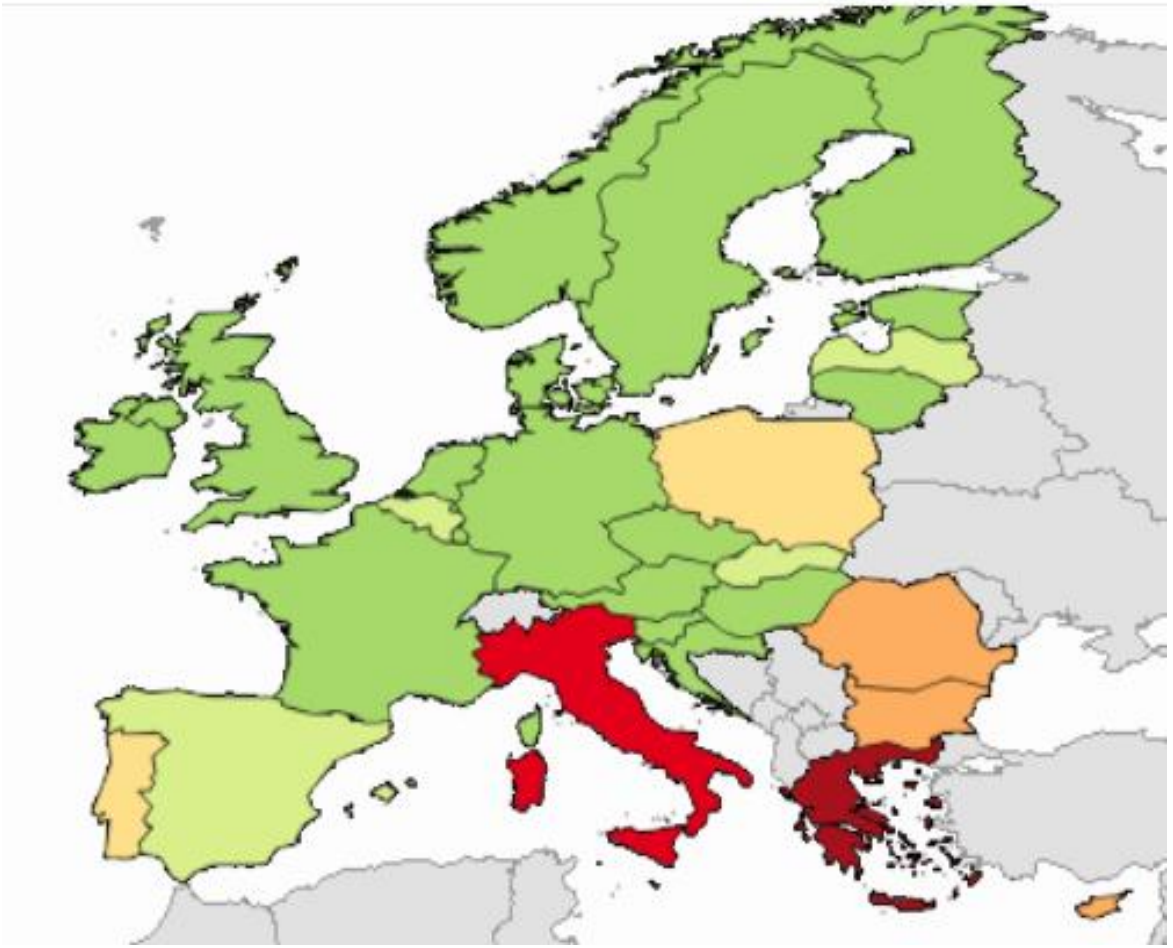
www.ecdc.europa.eu

Klebsiella pneumoniae CRE

2007

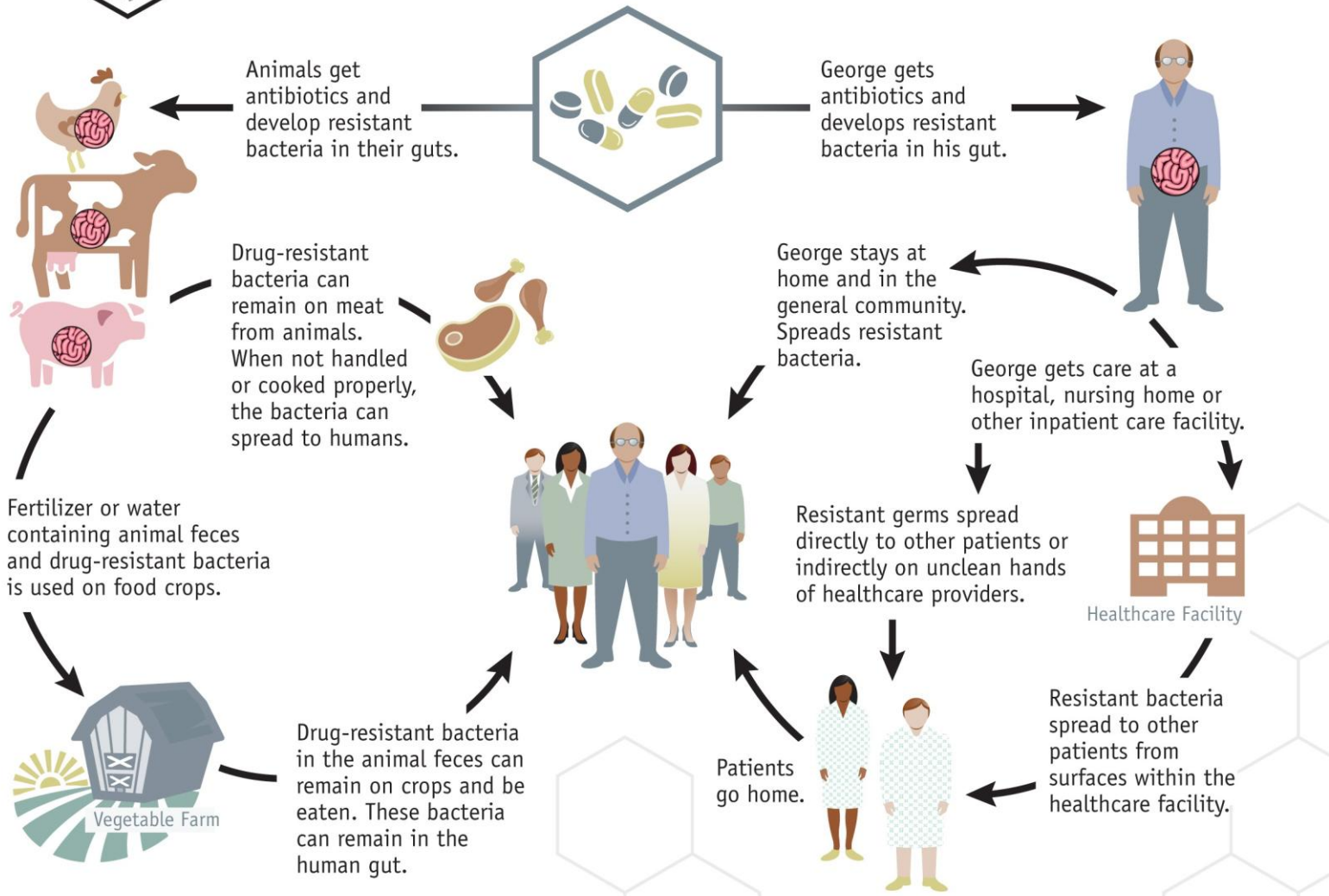


2017



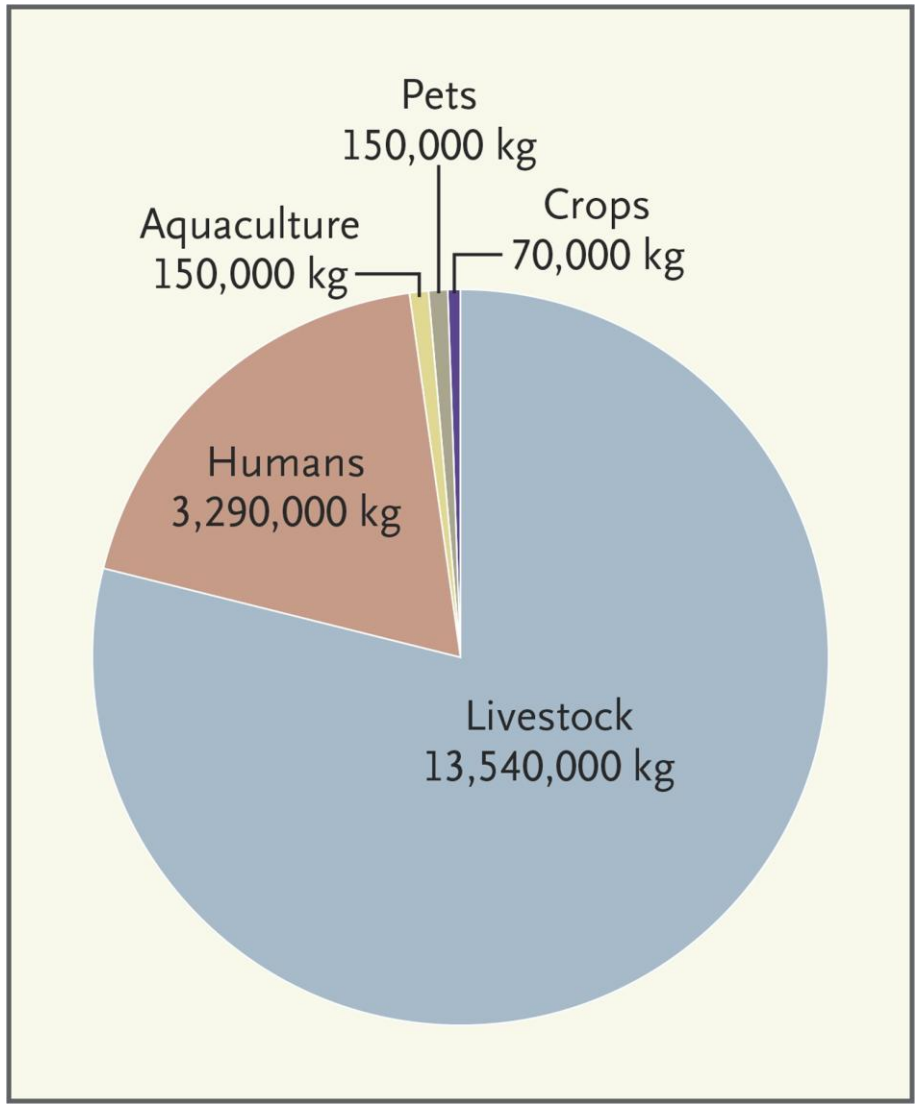
www.ecdc.europa.eu

Examples of How Antibiotic Resistance Spreads



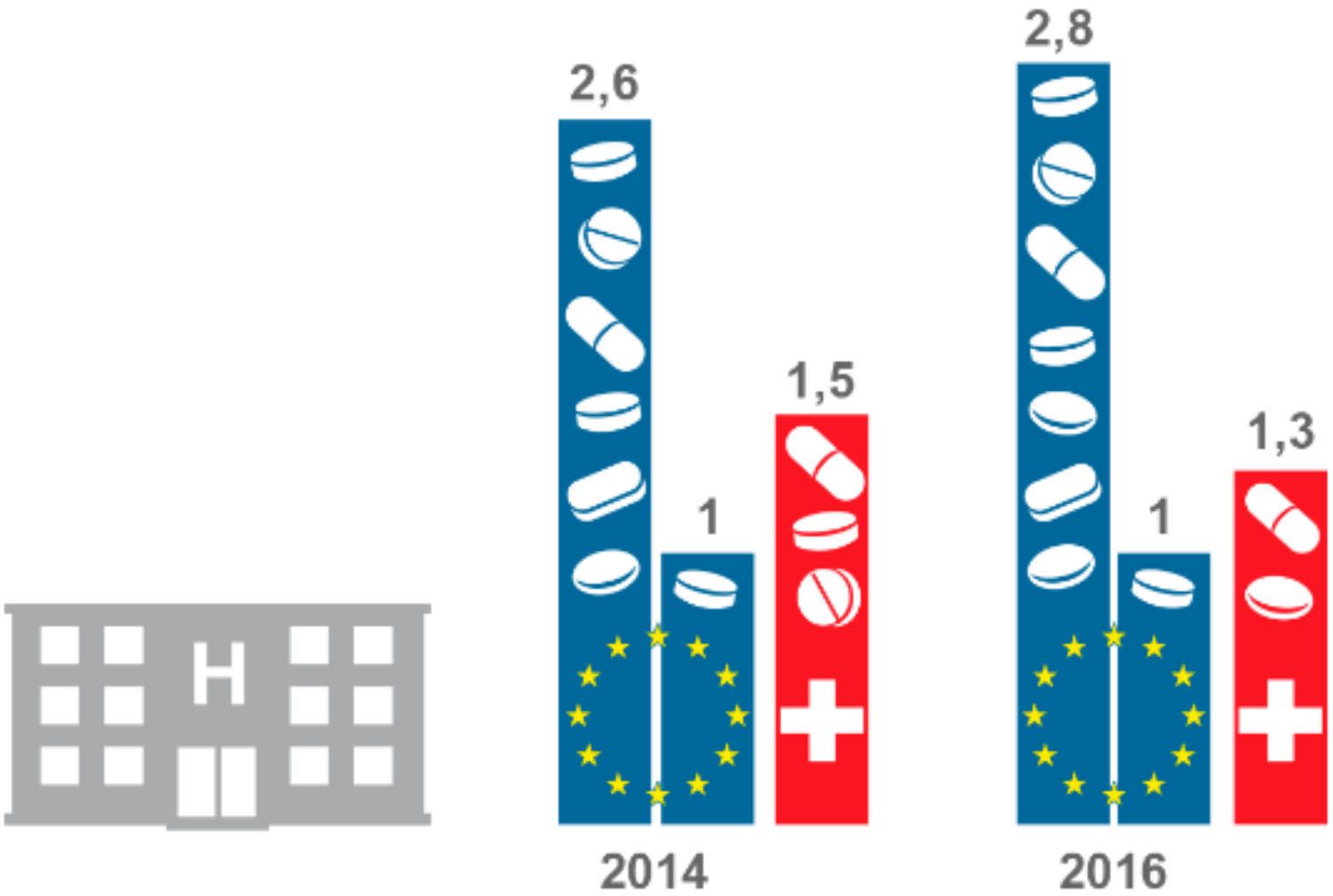
Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.

Consumo di antibiotici, USA



Hollis, NEJM, 2013

Consumo di antibiotici in ospedale, CH vs EU



Strategia resistenze agli antibiotici

StAR

Infezioni da *Clostridium difficile*

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

L. Clifford McDonald,[1] Dale N. Gerding,[2] Stuart Johnson,[2,3] Johan S. Bakken,[4] Karen C. Carroll,[5] Susan E. Coffin,[6] Erik R. Dubberke,[7] Kevin W. Garey,[8] Carolyn V. Gould,[1] Ciaran Kelly,[9] Vivian Loo,[10] Julia Shaklee Sammons,[6] Thomas J. Sandora,[11] and Mark H. Wilcox[12]

- C. Difficile rimane la causa principale di diarrea associata al sistema sanitario
- Infezione da C.difficile definita da diarrea + esame delle feci positivo per tossina da C.difficile oppure colite pseudomembranosa alla colonoscopia

Clin Infect Dis, 66(7):e1-e48, 2018

Terapia delle infezioni da *Clostridium difficile*

Episodio iniziale			
Non severo	**1. Vancomicina**	**125mg x4 per os**	**10 giorni**
	2. Fidaxomicin	200mg x2 per os	10 giorni
	3. Metronidazol	500mg x 3 per os	10 giorni
Severo	1. **Vancomicina**	**125 mg x4 per os**	**10 giorni**
	2. Fidaxomicin	200mg x2 per os	10 giorni
Prima recidiva			
	Vancomicina	125mg x4 per os	10 giorni
	Fidaxomicin	200mg x2 per os	10 giorni
≥ 2 recidive			
	Vancomicina	Schema di riduzione	8 settimane
	Fidaxomicin	200mg x2 per os	10 giorni
	Trapianto fecale		

Trattamento per os dell'endocardite ?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D., Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D., Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D., Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc., Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc., Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D., Emil L. Fosbøll, M.D., Ph.D., Flemming Rosenvinge, M.D., Henrik C. Schønheyder, M.D., D.M.Sc., Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., Jannik Helweg-Larsen, M.D., D.M.Sc., Niels Tønder, M.D., D.M.Sc., Claus Moser, M.D., Ph.D., and Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.

Obiettivo:

Efficacia di terapia per os dopo almeno 10 giorni di trattamento iv nella endocardite ; durata complessiva della terapia: 6 sett.

Metodo:

Studio randomizzato, Non placebo-controllato, criteri di non-inferiorità

NEJM 2019

1954 PAZIENTI (arruolati tra il 15 luglio 2011 ed il 30 agosto 2017)

-INSODDISFAZIONE DEI CRITERI DI DUKE
-- PREGRESSA ENDICARDITE (ultimi 12 mesi)
-ENDOCARDITE COMPLICATA (ascessi, sepsi
-ENDICARDITE DA ALTRI PATOGENI
- ALTRE INFEZIONI IN CORSO
- (richiedenti tp antibiotica ev)
-- IMMUNODEPRESSI ED OBESI (MNI > 40)
- TTE (nelle precedenti 48 ore)
- PROBLEMATICHE DI ASSORBIMENTO GASTRINTESTINALE
-- PROGRAMMATA CARDIOCHIRURGIA

400 PAZIENTI (randomizzazione 1:1)

TERAPIA ANTIBIOTICA ENDOVENOSA (selezione del regime secondo linee guida ESC) PER 6 SETTIMANE

TERAPIA ANTIBIOTICA ENDOVENOSA (per almeno 10 gg) SEGUITA DA TERAPIA ANTIBIOTICA PER OS (selezione sulla base della MIC del patogeno secondo linee guida EUCAST) FINO A 6 SETTIMANE

Terapia orale

Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphyl

1) Dicloxacillin 1 g x 4 and fusidic acid 0.75 g x 2
2) Dicloxacillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
3) Linezolid 0.6 g x 2 and fucidic acid 0.75g x 2
4) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

Methicillin resistant coagulase-negative staphylococci

1) Linezolid 0.6 g x 2 and fusidic acid
2) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x2

Enterococcus faecalis:

1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
2) Amoxicillin 1 g x 4 and moxifloxacin 0.4 g x 1
3) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2

Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of <1 mg/L:

1) Amoxicillin 1 g x 4 and rifampicin 0.6 g x 2
2) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
3) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x1

Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of ≥1 mg/L:

1) Linezolid 0,6 g x2 and rifampicin 0.6 g x 2
2) Linezolid 0.6 g x 2 and rifampicin 0.6 g x 2
3) Linezolid 0.6 g x 2 and moxifloxacin 0.4 g x1

Streptococci with a minimal inhibitory concentration for penicillin of ≥1 mg/L:

1) Linezolid 0,6 g x2 and rifampicin 0.6 g x 2
2) Moxifloxacin 0.4 g x 1 and rifampicin 0.6 g x 2
3) Moxifloxacin 0.4 g x 1 and clindamycin 06 g x3

Table 2. Distribution of the Four Components of the Primary Composite Outcome.*

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI
	number (percent)		*percentage points (95% CI)*	
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (−1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (−3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (−2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (−3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to

* Six patients, three in each group, had two outcomes.
† For details about relapse of the positive blood culture, see the Supplementary Appendix.

LA TERAPIA ANTIBIOTICA ORALE "PARZIALE" NON RISULTA INFERIORE ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA ENDOVENOSA

POTENZIALE RIDUZIONE DEI COSTI GESTIONALI
(antibiotici ev, ospedalizzazione ecc)
E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' DI VITA DEI PAZIENTI

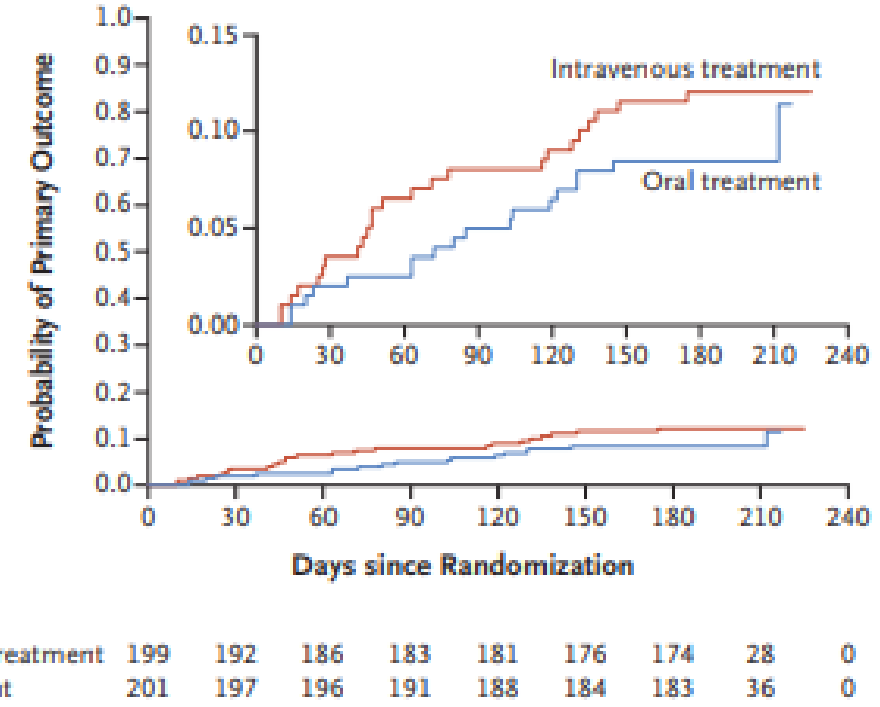


Figure 2. Kaplan–Meier Plot of the Probability of the Primary Composite Outcome.

The primary composite outcome was all-cause mortality, unplanned cardiac surgery, embolic events, or relapse of bacteremia with the primary pathogen, from randomization until 6 months after antibiotic treatment was completed. The oral treatment group shifted from intravenously administered antibiotics to orally administered antibiotics at a median of 17 days after the start of treatment. The inset shows the same data on an enlarged y axis.

LIMITI DELLO STUDIO

- MANCANZA DI UN'ANALISI STRATIFICATA DEGLI ENDPOINT PER SOTTOGRUPPI (es sulla base del patogeno)

- ESCLUSIONE DI CASI DI ENDOCARDITE SOSTENUTA DA ALTRI PATOGENI (25-30%) O NON IDENTIFICATI ALLE EMOCOLTURE E DI MICROGANISMI MULTIRESISTENTI
- (es MRSA)

- RANDOMIZZAZIONE DI SOLO IL 20% DEI PAZIENTI SCREENATI

- DURATA DELL' OSPEDALIZZAZIONE E TIMING DELLA DIMISSIONE OSPEDALIERA (nel braccio terapia orale) CONDIZIONATA DALLE PREFERENZE DEL PAZIENTE E DAL GIUDIZIO DELL' OPERATORE
- (la mediana di degenza era stimata in 17 giorni).