



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

[Endonasal mupirocin in the prevention of nosocomial pneumonia].

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

[Endonasal mupirocin in the prevention of nosocomial pneumonia] / Di Filippo A; Simonetti T. - In: MINERVA ANESTESIOLOGICA. - ISSN 0375-9393. - STAMPA. - 65:(1999), pp. 109-113.

Availability:

This version is available at: 2158/782247 since:

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

Mupirocina endonasale nella prevenzione delle polmoniti nosocomiali

A. DI FILIPPO, T. SIMONETTI*

Mupirocin nasal drops in the prevention of nosocomial pneumonia

Background: To evaluate efficacy of mupirocin nasal drops application in prevention of nosocomial pneumonia in intensive care (ICU) patients, we conducted a prospective double-blind, randomized, clinical trial. Patients in consecutive intensive care admitted in the intensive care unit during a three-month period, having no history of respiratory infection, were randomly randomized to application of 2.5% of mupirocin ointment three times a day for three days or saline solution or placebo. The primary end-point was the occurrence of nosocomial pneumonia. Secondary end-points were the evaluation of bacterial carriage, the mean episode in the case of symptoms of respiratory-related pneumonia.

Results and conclusions: Relative risk of nasal carriage by pathogens of bacterial strains is 7.2 times in hospitalized patients more than in home patients. In 25% of ICU nasal carriage a strain of *S. aureus* is reduced 67% by Mupirocin application but is reduced only of 50% by placebo application ($p < 0.05$). In Group A, the more frequent incidence of VAP in Group B is due to

nosocomial pneumonia. Primary end-point was the occurrence of nosocomial pneumonia. The secondary end-points were the evaluation of bacterial carriage, the mean episode in the case of symptoms of respiratory-related pneumonia.

nosocomial pneumonia ($p < 0.05$) and it is related to

nosocomial pneumonia. Primary end-point was the occurrence of nosocomial pneumonia. The secondary end-points were the evaluation of bacterial carriage, the mean episode in the case of symptoms of respiratory-related pneumonia.

nosocomial pneumonia. Primary end-point was the occurrence of nosocomial pneumonia. The secondary end-points were the evaluation of bacterial carriage, the mean episode in the case of symptoms of respiratory-related pneumonia.

Estratto da MINERVA ANESTESIOLOGICA
Vol. 65 - N. 3 Pag. 109-113 (Marzo 1999)

EDIZIONI MINERVA MEDICA - TORINO

Mupirocina endonasale nella prevenzione delle polmoniti nosocomiali

A. DI FILIPPO, T. SIMONETTI*

Mupirocin nasal ointment in the prevention of nosocomial pneumonia.

Background. To evaluate efficacy of mupirocin ointment nasal application in prevention of MRSA ventilatory associated pneumonia (VAP). **Methods. Design:** prospective, double-blind, randomized, clinical trial. **Patients:** 48 consecutive intubated patients admitted in the Intensive Care Unit during a three month period. **Setting:** University of Florence; Intensive Care. **Interventions:** Randomized application of 2 ml of Mupirocin ointment three times a day for three days (Group A; n=24) or placebo (Group B n=24). **Statistic:** χ^2 or Fisher exact test. **Measurements:** Bacteriological evaluation of nasal carriage at admission in ICU, and after 3 days of prevention; evaluation of bacteriology of bronchial aspirate in the case of symptoms of ventilatory associated pneumonia.

Results and conclusions. Relative risk of nasal carriage by pathological bacterial strains is 7.2 times in hospitalized patients more than in home patients (18/25 vs 7/23); MRSA nasal carriage is present at admission on 20% of hospitalized patients. Nasal carriage of Staphylococcus strains is reduced of 90% by Mupirocin application but is reduced only of 50% by placebo application ($p<0.05$). In Group B, VAP occurred in 5 patients vs 3 of Group A; the more frequent incidence of VAP in group B is due to

Università degli Studi - Firenze
Istituto di Anestesiologia e Rianimazione
(Direttore: Prof. G. P. Novelli)

*Azienda Ospedaliera di Careggi - Firenze
Laboratorio di Microbiologia e Virologia
(Primario: Dott. P. Nicoletti)

MRSA infection ($p<0.01$) and it is related to MRSA nasal carriage.

Key words: Mupirocin - Staphylococcal infections prevention and control - Pneumonia etiology - Respiration artificial adverse effects - Nose microbiology.

La colonizzazione delle prime vie respiratorie da parte di germi Gram positivi come *Staphylococcus aureus* può essere causa di vere e proprie epidemie intraospedaliere¹ ma può essere riscontrata anche nella popolazione².

La prevenzione della colonizzazione delle prime vie aeree da parte di questi germi Gram positivi e del più pericoloso mutante meticillino-resistente nei pazienti ospedalizzati può essere effettuata attraverso la somministrazione locale di Mupirocina 2% unguento che ha una specifica attività antibatterica verso questi ceppi patogeni³.

Esperienze cliniche dimostrano l'efficacia del prodotto se utilizzato su pazienti sottoposti a dialisi⁴ e nei bambini⁵; inoltre sembra efficace anche nel ridurre la possibilità di infezioni crociate trasmesse dalle mani del personale⁶.

Pervenuto il 9 febbraio 1998.
Accettato l'11 novembre 1998.

Indirizzo per la richiesta di estratti: A. Di Filippo - Università di Firenze, Istituto di Anestesiologia e Rianimazione, c/o Azienda Ospedaliera di Careggi - Viale Morgagni, 85 - 50134 Firenze.

Staphylococcus aureus è al primo posto nell'eziologia delle polmoniti insorte in terapia intensiva ⁷.

La colonizzazione delle prime vie aeree da parte di germi presenti nell'ambito ospedaliero rappresenta certamente un fattore di rischio grave per lo sviluppo di polmoniti nei reparti di terapia intensiva nei pazienti che vengono sottoposti a ventilazione meccanica.

Abbiamo quindi voluto, con uno studio prospettico randomizzato, valutare sia l'incidenza del fenomeno della colonizzazione delle prime vie aeree nei pazienti ospedalizzati che vengono ricoverati nelle terapie intensive, sia, grazie ad uno studio condotto in doppio cieco, verificare l'efficacia di mupirocina endonasale nella prevenzione delle infezioni respiratorie da stafilococchi.

Materiali e metodi

Quarantotto pazienti consecutivamente ricoverati presso la nostra Terapia Intensiva nel periodo 15/05/1997-15/08/1997 che erano intubati già all'ingresso, o venissero intubati nella prima ora dal ricovero, sono stati sottoposti a prelievo di materiale delle cavità nasali con tampone nasale immediatamente dopo l'ingresso (o l'intubazione), (T1) e a distanza di 4 giorni (T2) e ad analisi batteriologica del broncoaspirato prelevato con catetere protetto al momento della insorgenza dei sintomi e segni di polmonite.

In base ad una lista di numeri casuali relativa all'ordine di ingresso in reparto i pazienti venivano successivamente assegnati a due diversi gruppi di studio:

Gruppo A. — (n. 24 pazienti) ai quali venivano somministrati 2 ml di unguento di mupirocina endonasale tre volte al giorno per tre giorni.

Gruppo B. — (n. 24 pazienti) ai quali venivano somministrati 2 ml di unguento non medicale per via endonasale con la medesima frequenza.

Il personale veniva tenuto all'oscuro della natura dell'unguento.

Criteri di inclusione. — A) Consenso informato. B) Intubazione orotracheale.

Criteri di esclusione. — A) Gravidanza accertata o sospetta. B) Ipersensibilità accertata o sospetta ad uno dei farmaci. C) Pazienti che partecipavano ad altre ricerche cliniche. D) Neutropenia (<500 cell/mm³). E) Pazienti con elevata probabilità di exitus in base alla classificazione SAPS II (p.ti>57).

Venivano annotati, inoltre per ogni paziente, l'età, il valore del punteggio SAPS II, il numero di giorni trascorsi dal paziente, precedentemente al ricovero in Terapia Intensiva, nella struttura ospedaliera.

Per ciascun gruppo sono stati ricercati quotidianamente fino alla dimissione i dati clinici che consentono di porre diagnosi di polmonite che sono rappresentati da uno o più dei classici segni di sepsi (tachicardia, ipocapnia o elevata frequenza respiratoria, temperatura superiore a 38°C o elevazione dei globuli bianchi superiore a 12.000 cell/mm³) associato alla presenza di espettorato mucopurulento e/o di una nuova immagine di infiltrazione parenchimale polmonare evidenziata dalla radiologia del torace.

Al momento dell'insorgenza dei segni e sintomi di polmonite, venivano prelevati, con metodica sterile e catetere «protetto» (che consente di ridurre al minimo le eventuali contaminazioni) campioni di secreto bronchiale.

I campioni prelevati di tamponi nasali e broncoaspirati sono stati inoculati sui seguenti terreni:

- agar cioccolato arricchito (per microrganismi emofili);
- agar sangue (per tutti gli altri);
- agar sale mannite (stafilococchi);
- agar sabouraud (miceti);
- agar cetrimide (piociano).

La lettura dei terreni è stata eseguita dopo 48 ore di incubazione e le colonie batteriche isolate sono state identificate con il sistema meccanizzato Vitek (Bio-Merieux) ad esclusione degli stafilococchi che sono stati identificati mediante test della coagulasi.

Sono state confrontate le frequenze di positività dei prelievi batteriologici nei pazienti trattati con mupirocina o con placebo ed inoltre sono state confrontate le frequenze e la batteriologia dei prelievi in rapporto alla durata di degenza precedente al ricovero in Terapia Intensiva.

L'analisi statistica è stata eseguita con test χ^2 per frequenze superiori a 5 o con Fisher exact test per frequenze inferiori. Per i risultati riportati come media \pm deviazione standard è stato usato il confronto con test «t» di Student.

Risultati

Dei 48 pazienti arruolati nello studio 25 risultavano ricoverati da più di 24 ore e venivano considerati ospedalizzati mentre 23 pazienti provenivano dal pronto soccorso o dal domicilio oppure erano ricoverati da meno di 24 ore e venivano considerati domiciliari.

In tabella I sono riportati ceppi batterici e le frequenze riportate nel tampone nasale per ciascun gruppo.

La frequenza di tamponi nasali positivi nei pazienti precedentemente ospedalizzati è del 72% contro il 24% dei pazienti domiciliari ($p=0,0000004$); l'indice di rischio relativo è 7,2.

TABELLA I. — Ceppi batterici riscontrati nei tamponi nasali prelevati all'ingresso dei pazienti arruolati suddivisi fra pazienti precedentemente ospedalizzati (da più di 24 ore) e non.

Ceppi batterici di pazienti ospedalizzati	N. casi
Flora batterica residente	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente	5
<i>Staphylococcus coagulasi-negativo</i>	5
Proteus	2
Pseudomonas	1
Ceppi batterici di pazienti domiciliari	N. casi
Flora batterica residente	17
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i> coagulasi-negativo	1
Proteus	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1

TABELLA II. — Caratteristiche fisiopatologiche dei due gruppi di pazienti arruolati per lo studio. Gruppo A: n. 24 pazienti a cui veniva somministrata mupirocina unguento intranasale 2 mlx3 volte al giorno per tre notti. Gruppo B: n. 24 pazienti a cui veniva somministrato placebo con le stesse modalità.

Parametri	Gruppo A (n.24)	Gruppo B (n. 24)	P
Età	64 \pm 12	67 \pm 15	NS
Sesso	10/14	14/10	NS
SAPS II	30,4 \pm 8	31,1 \pm 6,4	NS
Pazienti ospedalieri/domiciliari	12/12	13/11	NS

I ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente sono il 20% di tutti i tamponi dei pazienti precedentemente ospedalizzati mentre sono assenti nei pazienti domiciliari.

Le caratteristiche fisiopatologiche dei due gruppi di studio relativi alla somministrazione di mupirocina o placebo sono descritte dalla tabella II.

Non sussistono differenze nell'età dei pazienti appartenenti ai due gruppi né nella distribuzione dei sessi all'interno dei gruppi stessi.

Inoltre i due gruppi risultano omogenei riguardo all'indice di gravità ed alla provenienza dei pazienti.

I risultati dell'analisi batteriologiche dei tamponi nasali prelevati in I giornata sono riportate in tabella III.

La distribuzione dei ceppi batterici e delle frequenze di colonizzazione da parte di ceppi di *Staphylococcus* è omogenea nei due gruppi.

L'analisi dei tamponi nasali in IV giornata ha evidenziato che dei 10 pazienti appartenenti al Gruppo A che, a T1, presentavano colonizzazione da parte di ceppi di *Staphylococcus* (sensibili alla mupirocina), solo 1 l'ha mantenuta a T2 (10%), mentre nel Gruppo B ben 4 pazienti su 8 hanno mantenuto la loro colonizzazione da parte di *Staphylococcus* ($p=0,0035$), (50%).

Se si verificano le frequenze di polmonite, il Gruppo B presenta un maggior numero di polmoniti associate alla ventilazione meccanica che insorgono durante il ricovero in Terapia Intensiva (tab. IV).

La maggior presenza di polmoniti nel Gruppo B è da addebitare alla maggiore presenza di infezioni da *Staphylococcus* meticillino resistente.

Queste avvengono nei pazienti che hanno mantenuto la loro colonizzazione nasale da

parte di staphylococcus meticillino-resistente. I pazienti all'ingresso non colonizzati non hanno presentato infezione polmonare.

Discussione e conclusioni

Le infezioni respiratorie da MRSA sono senz'altro le più importanti fra quelle riscontrabili in Terapia Intensiva in relazione alla loro elevata frequenza ⁷; alla possibilità di insorgenza di sepsi e shock settico che porta facilmente a morte il paziente, ed all'impegno economico che comporta la loro cura.

Inoltre il numero degli antibiotici attivi sullo MRSA è basso.

Le infezioni da MRSA sono quindi particolarmente pericolose per i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva.

In un recente articolo Rumbak e Cancio ⁸ hanno verificato con uno studio retrospettivo l'impatto di un protocollo di prevenzione delle infezioni respiratorie basato sulla somministrazione di mupirocina unguento nelle vie nasali, sull'incidenza di polmoniti causate da MRSA.

La prevenzione di queste infezioni si avvale dell'uso di mupirocina endonasale che consente di ridurre la colonizzazione delle prime vie aeree da parte di batteri del genere Staphylococcus.

Non esistono in letteratura, peraltro, studi prospettici, randomizzati e controllati che verifichino l'efficacia dei protocolli di prevenzione delle infezioni da MRSA e la loro applicazione alla Terapia Intensiva.

Abbiamo quindi voluto verificare sui nostri pazienti l'efficacia di questo metodo di prevenzione.

Il nostro studio si avvale di una metodica di applicazione della mupirocina che riduce al minimo la possibilità di insorgenza di resistenza a questo antibiotico, recentemente segnalata ⁹. Infatti l'applicazione viene eseguita per un periodo complessivo di soli 3 giorni a dosaggi pieni e poi sospesa.

Questa metodica di applicazione previene l'invasione delle prime vie aeree da parte dei microrganismi sensibili per il tempo necessario per valutare l'efficacia di una terapia di supporto respiratorio.

I nostri risultati iniziali evidenziano come la colonizzazione delle prime vie aeree sia, spesso, già avvenuta al momento dell'ingresso del paziente nella Terapia Intensiva; ciò indica che l'infezione da MRSA non sia tanto da attribuire all'ambiente della rianimazione, quanto all'internalizzazione del malato nell'ospedale.

TABELLA III. — Ceppi batterici riscontrati nei tamponi nasali prelevati all'ingresso dei pazienti arruolati suddivisi nei due gruppi A e B.

Gruppo A	N. casi
Flora batterica residente	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
MRSA	2
Staphylococcus coagulasi-negativo	4
Proteus	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Gruppo B	N. casi
Flora batterica residente	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
MRSA	3
Staphylococcus coagulasi-negativo	2
Proteus	2
<i>Haemophylus influenzae</i>	1
Pseudomonas	1

MRSA=Staphylococcus meticillino-resistente

TABELLA IV. — Positività dei broncoaspirati in corso di polmonite nei pazienti arruolati nello studio.

Polmoniti (Fisher)	Gruppo A (n. 24)	Gruppo B (n. 24)	p
Associate alla ventilazione controllata	3	5	ns
Causate da STF Aureus (MRSA/MSSA)	1 (0/1)	4 (3/1)	0,0049
Causate da STF coagulasi-negativo	1	-	ns
Causate da <i>Candida albicans</i>	1	-	ns
Causate da <i>Haemophylus</i>	-	1	ns

STF=Staphylococcus; MRSA=Staphylococcus meticillino-resistente; MSSA=Staphylococcus meticillino-sensibile.

È necessario, quindi, considerare il paziente ospedalizzato, particolarmente a rischio per l'insorgenza di infezioni da MRSA.

Un'analisi delle caratteristiche del nostro campione di popolazione consente di giungere ad alcune conclusioni:

— il numero dei pazienti ospedalizzati è non significativamente diverso nei due gruppi di studio;

— la nostra casistica è, inoltre, tutta rappresentata da pazienti intubati; quindi, il fattore di rischio principale per l'insorgenza di polmonite è presente ugualmente nei due gruppi;

— la distribuzione di colonizzazione nasale da *Staphylococcus* è, ugualmente, non significativamente diversa nei due gruppi.

I risultati dell'applicazione della mupirocina sono verificati sulla base della frequenza di colonizzazione nasale dopo il ciclo di applicazione e dalla successiva insorgenza di polmonite.

La mupirocina riduce in modo significativo la colonizzazione delle prime vie aeree (riduzione del 90% vs del 50%) che abbiamo visto essere presente già all'ingresso.

Nel nostro studio, questo appare efficace anche nel ridurre la possibilità di insorgenza di infezioni respiratorie da *Staphylococcus aureus*, nel sottogruppo di pazienti sottoposti a ventilazione controllata.

Questa riduzione appare essere a carico delle infezioni da MRSA.

La mupirocina appare prevenire la polmonite da MRSA nei pazienti intubati eliminando la colonizzazione nasale che essi presentano all'ingresso; peraltro il numero esiguo del campione, seppur fornendoci dati statisticamente significativi, non ci consente di giungere a conclusioni definitive; studi multicentrici con maggior numero di pazienti sono necessari per raggiungere questo obiettivo.

Riassunto

Obiettivo. Valutare l'efficacia dell'unguento nasale di mupirocina nella prevenzione delle polmoniti associate alla ventilazione meccanica in Terapia Intensiva.

Metodi. Disegno dello studio: trial clinico randomizzato prospettico eseguito in doppio cieco.

Metodo: 48 pazienti consecutivi, tutti intubati ed in ventilazione controllata o assistita, sono stati sot-

toposti all'applicazione di 2 ml di mupirocina unguento (Gruppo A; n=24) o di placebo (Gruppo B; n=24) per tre volte al giorno e per tre giorni, in maniera randomizzata.

Sono stati valutati, con tampone nasale, la colonizzazione delle narici ed il germe colonizzante all'ingresso e dopo 3 giorni; inoltre è stata valutata la batteriologia dei broncoaspirati in caso di insorgenza di polmonite.

Statistica: χ^2 e Fisher exact test.

Risultati e conclusioni. Il rischio relativo di colonizzazione nasale da parte di germi patogeni è 7,2 volte superiore nei malati precedentemente ospedalizzati rispetto ai domiciliari (18/25 vs 7/23); la colonizzazione da parte di MRSA è presente nel 20% dei pazienti già ospedalizzati. La colonizzazione nasale da parte di stafilococchi è ridotta del 90% dall'applicazione di mupirocina e si riduce solo del 50% con l'applicazione del placebo ($p < 0,05$). Nel gruppo B la polmonite associata alla ventilazione (VAP) si manifesta in 5 pazienti contro i 3 del gruppo A; la maggior frequenza di VAP nel gruppo B è dovuta ad infezione da MRSA ($p < 0,01$).

Parole chiave: Mupirocina - Polmonite associata alla ventilazione - Colonizzazione nasale.

Bibliografia

- Hill RLR, Duckworth GJ, Casewell MW. Elimination of nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* with Mupirocin during a hospital outbreak. J Antimicrob Chemother 1988;22:377-84.
- Casewell MW, Hill RLR. The carrier state: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1986;18(S):1-12.
- Ward A, Campoli-Richards DM. Mupirocin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 1986;32:425-44.
- Boelaert JR, De Smedt RA, De Baere YA, Godard CA, Matthys EG, Schurgers ML *et al*. The influence of Calcium Mupirocin nasal ointment on the incidence of *Staphylococcus aureus* infections in Haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1989;4:278-81.
- Frank U, Lenz W, Damrath E, Kappstein I, Daschner FD. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* treated with topical mupirocin in a children's hospital. J Hosp Infect 1989;13:117-20.
- Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA, Sheetz CT, Houston AK, Hallis RJ *et al*. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of Mupirocin Calcium ointment. Ann Intern Med 1991;114:101-6.
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas Chanoin MH *et al*. (Epic International Advisory Committee). The prevalence of nosocomial infection in ICU in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in ICU (EPIC). JAMA 1995;274:639-44.
- Rumbak MJ, Cancio MR. Significant reduction in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ventilator associated pneumonia associated with the institution of a prevention protocol. Crit Care Med 1995;23:1200-3.
- Eltringham I. Mupirocin resistance and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). J Hosp Infect 1997;35:1-8.