

Valutazione di un sistema integrato di prevenzione delle infezioni da *alert organism* in ospedale

Tesi di Dottorato

Dottorato di Ricerca in Malattie Infettive, Microbiologia e Sanità Pubblica - 29° CICLO

Coordinatore: Prof. Stefano D'Amelio

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive
Sapienza Università di Roma

Struttura di svolgimento della ricerca: Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma

Candidata

Dott.^{ssa} Alessandra Marani

367214

Tutor

Ch.^{mo} Prof. Gianfranco Tarsitani

Anno accademico 2016/2017

INDICE

Indice	2
Abstract	4
Ringraziamenti	5
Premessa	6
Principali abbreviazioni utilizzate	7
Glossario dei termini più rilevanti	8
I. INTRODUZIONE	9
1.1 La resistenza antibiotica e l' <i>antimicrobial stewardship</i>	9
1.2 Gli <i>alert organism</i>	16
1.2.1 <i>Acinetobacter baumannii</i>	19
1.2.2 Enterobatteri	22
1.2.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26
1.2.4 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	28
1.2.5 <i>Clostridium difficile</i>	30
1.2.6 <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>faecium</i>	32
1.2.7 <i>Staphylococcus aureus</i> resistente alla <i>meticillina</i>	33
1.3 Epidemiologia delle infezioni correlate all'assistenza (ICA)	35
1.3.1 <i>Alert organism</i> e ICA	40
1.4 Sorveglianza delle infezioni in ospedale	42
1.5 Sorveglianza ICA e <i>alert organism</i> : il modello organizzativo dell'Ospedale Sant'Andrea nella gestione del rischio infettivo	54
1.5.1 Le indagini sulle ICA	55

1.5.2 La sorveglianza dei microrganismi sentinella	56
1.5.3 La produzione di documentazione amministrativa	62
1.5.4 Attività di formazione del personale sanitario	64
1.6 Il ruolo della comunicazione nella prevenzione delle ICA	66
II. OBIETTIVI DELLO STUDIO	71
III. MATERIALI E METODI	72
3.1 Descrizione del <i>setting</i> ospedaliero	72
3.2 Sistemi informatici del laboratorio di Microbiologia	73
3.3 <i>Audit</i> valutativi sugli <i>alert organism</i> nei reparti	78
3.4 Formazione del personale sanitario	79
IV. RISULTATI	81
4.1 Epidemiologia degli <i>alert organism</i> nell'Ospedale Sant'Andrea	81
4.2 Distribuzione degli <i>alert organism</i> nelle unità operative	86
4.3 Analisi dei <i>pattern</i> di resistenza	93
4.4 <i>Audit</i> valutativi degli <i>alert organism</i>	103
4.5 ICA da <i>alert organism</i>	107
4.6 Formazione del personale sanitario	110
4.7 Consumo e spesa antibiotici	111
V. DISCUSSIONE	115
VI. CRITICITÀ E LIMITI DELLO STUDIO	124
VII. CONCLUSIONI	125
VIII. BIBLIOGRAFIA	129
IX. ALLEGATI	140

Abstract

Il fenomeno dell'antibioticoresistenza (AR) è crescente in Italia, dovuto in parte ad un utilizzo eccessivo ed inappropriato di antibiotici, soprattutto ad ampio spettro, e al protrarsi di profilassi pre-operatorie, in parte al carente sviluppo di nuove molecole antimicrobiche e alla scorretta applicazione di norme e precauzioni igieniche.

L'attuale presenza di microrganismi multiresistenti agli antibiotici isolati in pazienti degenti risulta essere un problema per il carico ulteriore di malattia che comporta sui pazienti più fragili, per la difficoltà di trovare terapie efficaci, per la difficoltà di riduzione di circolazione in ambiente ospedaliero ed infine per l'eventuale apertura di contenzioso verso le strutture di ricovero e cura.

Nelle strutture sanitarie la gestione di pazienti con positività microbiologica ad un *alert organism* richiede necessariamente l'adozione di specifici comportamenti assistenziali atti a ridurre, quanto più possibile, la circolazione e la trasmissione di tali microrganismi che sono conseguenza di notevoli rischi quali:

- aumento della probabilità di fallimento terapeutico;
- aumento del rischio di morbilità e mortalità;
- aumento della durata della degenza ospedaliera.

Gli obiettivi della presente tesi di dottorato di ricerca sono di valutare l'efficacia di un sistema di sorveglianza integrata di *alert organism* in un ospedale universitario romano.

Sarebbe necessario che ogni operatore sanitario fosse sensibilizzato al tema e a considerare di conseguenza ogni infezione contratta in ospedale come un evento avverso non tollerabile mettendo in atto misure per la prevenzione di tutte le infezioni.

Valutare colonizzazioni e isolamenti di *alert organism* consente di prevenire o identificare precocemente eventi epidemici. Attivare rapidamente le misure di contenimento garantisce una migliore gestione delle risorse strutturali organizzative ed economiche relative a questi microrganismi, favorendo la cultura della cura di pazienti fragili a rischio infettivo.

I risultati presentano una valutazione del sistema di sorveglianza integrata: l'epidemiologia e il profilo di AR degli isolati microbiologici ospedalieri, i consumi di antibiotici e lo svolgimento di *audit* valutativi per verificare l'applicazione delle procedure d'isolamento dei pazienti colonizzati o infetti.

Ringraziamenti

Prof. Gianfranco Tarsitani - Tutor - già Responsabile UOS Igiene e Tecnica Ospedaliera

Prof. Giovanni Battista Orsi - Responsabile UOS Igiene e Tecnica Ospedaliera

Prof.^{ssa} Iolanda Santino - Responsabile UOD Microbiologia

Lorenzo Sommella - Direttore Sanitario

Assunta De Luca - Dirigente medico Direzione Sanitaria

Stefania Berdini - Coordinatrice infermieristica UOS Igiene e Tecnica Ospedaliera

Marzietta Montesano - Infermiera epidemiologa UOS Igiene e Tecnica Ospedaliera

Filippo Ferretti - Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva

Alessandro Rinaldi - Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva

Riccardo Orioli - Medico in formazione specialistica

Filippo Di Ninno- Medico in formazione specialistica

Anna Cocca - Medico in formazione specialistica

Maria Chiara Petruccioli - Tecnico della prevenzione

Daniela Martinelli - Tecnico di laboratorio UOD Microbiologia

Gabriella Martini - Farmacista UOC Farmacia

Claudio Palmieri - Specialist *Becton Dickinson*

Premessa

Presso l'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea (AOSA) di Roma la prevenzione dell'insorgenza delle complicanze infettive evitabili nel corso dell'assistenza sanitaria e socio-sanitaria rappresenta uno dei principali obiettivi di miglioramento della qualità del servizio e delle cure proposte ai pazienti nell'ottica della prevenzione del rischio clinico. Da anni è presente nella struttura un Comitato per il Controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (CC-ICA) al quale sono presentati a scadenze regolari anche i dati di sorveglianza degli *alert organism*.

Gli obiettivi della presente tesi di dottorato di ricerca sono di valutare l'efficacia di un sistema di sorveglianza integrata di *alert organism* in un ospedale universitario. Gli indicatori identificati sono stati: il numero e tipo di *alert* isolato per campione biologico e per reparto, il numero di pazienti con più di un *alert*, lo studio dell'epidemiologia dei profili di antibiotico resistenza degli *alert* isolati, il numero ed il tempo dedicato agli *audit* valutativi effettuati presso i reparti di degenza.

Le attività di questa ricerca, condotte in collaborazione con il personale dell'AOSA, riguardano la raccolta di dati epidemiologici locali di base e la verifica del sistema integrato di prevenzione delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) da *alert organism*. Esso è costituito da: monitoraggio di laboratorio degli *alert*, svolgimento di *audit* valutativi nei reparti di degenza con sorveglianza sull'attuazione delle misure di isolamento del paziente e compilazione di schede. Tutte le suddette attività affiancano la produzione di documentazione amministrativa sul tema delle ICA, dalla revisione delle Procedure aziendali in caso di isolamento di microrganismo sentinella, all'ampliamento delle documentazioni aziendali con la pubblicazione di procedure per la profilassi antibiotica in chirurgia e la redazione di un documento sulla corretta scelta di terapia antibiotica da somministrare in ospedale. L'altra strategia di prevenzione delle ICA sostenuta presso l'ospedale universitario romano consiste in corsi di formazione e aggiornamento degli operatori sanitari, con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza del personale medico, infermieristico ed ausiliario delle unità operative di degenza sull'argomento, di sostenere i processi di condivisione, messa in atto e comunicazione delle informazioni contribuendo ad elevare la qualità assistenziale. Per la mia attività di ricerca ho collaborato strettamente con medici, infermieri, biologi e tecnici afferenti alle UOS di Igiene e Tecnica Ospedaliera (ITO), UOD Microbiologia, UOC Farmacia e Direzione Sanitaria nonché con il personale dei reparti di degenza dell'AOSA. Nella rassegna della letteratura presente nel lavoro questo sistema di sorveglianza è stato confrontato con altre esperienze aventi la medesima finalità per indicare possibili integrazioni e ampliamenti al modello.

Principali abbreviazioni utilizzate

AOSA: Azienda Ospedaliera Sant'Andrea
AR: antibiotico resistenza
ARIs: antimicrobial resistant infections
AR-ISS: antibiotic resistance surveillance dell'Istituto Superiore di Sanità
AS: Antimicrobial Stewardship
ATC: Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica
CCICA: Comitato per il Controllo delle infezioni correlate all'assistenza
CD: *Clostridium difficile*
CPC: Carbapenemase Producing Coliform
CPE: Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae
CRE: Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae
CV: catetere vescicale
CVC: catetere venoso centrale
CVP: catetere venoso periferico
DDD: Defined Daily Dose
DNA: acido desossiribonucleico
DPI: dispositivi di protezione individuale
EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
EFSA: European Food Safety Authority
EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility
ICA: Infezioni correlate all'assistenza
ISC: infezioni del sito chirurgico
ISS: Istituto Superiore di Sanità
ITO: Igiene e Tecnica Ospedaliera
IVU: infezioni delle vie urinarie
MDRO o MDR: microrganismi multi-resistenti
MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino resistente
MSSA: *Staphylococcus aureus* meticillino sensibile
NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance System
OMS: Organizzazione mondiale della sanità
OSS: operatore socio sanitario
OTA: operatore tecnico all'assistenza
PTOR: Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale
UO: unità operativa
UOC: unità operativa complessa
UOD: unità operativa diagnostica
UOS: unità operativa semplice
VMA: ventilazione meccanica assistita

Glossario dei termini più rilevanti

Alert organism: batteri patogeni antibiotico-resistenti rilevanti dal punto di vista clinico e del controllo delle infezioni.

Antimicrobial Stewardship: programma o interventi diretti al monitoraggio e all'orientamento dell'uso di antibiotici, soprattutto ma non solo in ospedale, che contribuisce all'ottimizzazione delle terapie antibiotiche in termini di: appropriatezza della cura dei pazienti, riduzione di resistenze batteriche, diminuzione di effetti collaterali e contenimento dei costi.

Audit clinico: metodologia di analisi strutturata e sistematica per migliorare la qualità dei servizi sanitari, applicata dai professionisti attraverso il confronto sistematico con criteri espliciti dell'assistenza prestata, per identificare scostamenti rispetto a standard conosciuti o di best practice, per attuare le opportunità di cambiamento individuato ed il monitoraggio dell'impatto delle misure correttive introdotte.

Clinical governance: rappresenta l'impegno delle organizzazioni sanitarie nel creare e nel rendere conto (*accountability*) di un sistema centrato sui bisogni del paziente, dove la sicurezza e la qualità delle cure e dei servizi forniti raggiungano i massimi livelli rispetto alle risorse disponibili.

Colonizzazione: presenza di microrganismi su superfici cutanee o mucose in assenza di invasione e segni clinici del paziente.

Defined Daily Dose: dose media di mantenimento, assunta quotidianamente, per un farmaco utilizzato per la prescrizione principale nell'adulto

Dispositivi di protezione individuale: nella tematica in oggetto sono monouso e rappresentati da guanti, camici, mascherine, cuffiette, calzari.

Infezione: presenza di microrganismo e segni clinici locali o sistemici del paziente affetto.

Intranet: è una rete aziendale privata, in questo documento è relativa all'azienda ospedaliera.

Isolamento di coorte: inserimento di pazienti con stesso microrganismo nella medesima camera.

Isolamento spaziale o funzionale: zona di isolamento in camera a degenza multipla, ricavata ponendo, ove possibile, un paravento mobile tra i posti letto.

Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight (MALDI-TOF): una tecnica di ionizzazione usata in spettrometria di massa, permette di identificare i microrganismi (batteri, micobatteri, lieviti e funghi) in tempi molto più rapidi rispetto ai metodi tradizionali tra cui le prove biochimiche.

I. INTRODUZIONE

1.1 La resistenza antibiotica e l'*antimicrobial stewardship*

La capacità di alcuni microrganismi di sopravvivere o di potersi moltiplicare alla presenza di concentrazioni di antibiotici, che in altri casi dovrebbero inibire o uccidere quei microrganismi è definita resistenza agli antibiotici. I farmaci antibiotici possono essere classificati in battericidi, cioè capaci di uccidere i batteri oppure batteriostatici, atti ad inibire la loro crescita, stordendoli senza ucciderli completamente (Tabella 1).

Tabella 1. Esempio di alcuni antibiotici battericidi e batteriostatici

ANTIBIOTICI BATTERICIDI	ANTIBIOTICI BATTERIOSTATICI
Aminoglicosidi	Lincosamidi
Cefalosporine	Macrolidi
Daptomicina	Sulfamidici
Fluorochinoloni	Tetracicline
Penicilline	Trimetoprim

L'inappropriato ed abnorme uso di antibiotici è la causa maggiore di insorgenza di antibiotico resistenza (AR) nell'essere umano (Ferri et al., 2015). L'AR è un fenomeno multifattoriale ed è strettamente legato alle caratteristiche del farmaco, del microrganismo e dell'ambiente in cui essi si incontrano ma è comunque noto che se si prescrivono troppo facilmente antibiotici ad ampio spettro d'azione e non si eseguono ricerche colturali per capire quale sia l'agente batterico responsabile dell'infezione, non si fa altro che favorire l'AR e quindi il consumo stesso di antibiotici aumenta proporzionalmente l'AR (Ferri et al., 2015).

L'AR può essere: naturale o acquisita. Quella naturale o intrinseca dipende da caratteristiche fisiologiche, genetiche oppure strutturali di un microrganismo, ed è propria dei ceppi che fanno parte di un certo gruppo, di una specie oppure di uno specifico genere batterico; conoscendo quindi l'identità del microrganismo si può facilmente prevedere questo tipo di resistenza (Holmes et al., 2016). Quella acquisita deriva da modificazioni dell'assetto genetico normale, deriva da trasformazioni fisiologiche e strutturali; essa è poco prevedibile poiché presente solo in alcuni ceppi di un gruppo o di una specie batterica; l'acquisizione di tale tipo di resistenza è legata

a mutazioni genetiche e/o all'acquisizione di nuovi geni attraverso lo scambio di materiale genetico fra i microrganismi stessi (Holmes et al., 2016; Rice et al., 2003).

Alcuni autori distinguono invece la resistenza endogena e quella esogena, la prima è conseguente a mutazioni di geni cromosomici di struttura o di regolazione, essa è rara ed ereditata solo dalla progenie in maniera verticale, attraverso la duplicazione cromosomica; è tipica di batteri intracellulari obbligati, che non possono scambiare DNA in condizioni naturali. La resistenza esogena invece è legata ad elementi genetici accessori, mobili, come plasmidi e trasposoni, che possono trasferire i determinanti di resistenza, spesso nei confronti di più molecole antibiotiche, tra diversi batteri, anche appartenenti a generi e specie diverse (Courvalin, 2008).

L'AR si sviluppa quindi seguendo diverse vie: alcuni batteri si arricchiscono di geni di resistenza ereditandoli, altri invece li acquisiscono a seguito di mutazioni spontanee o rafforzano un carattere genetico preesistente (Holmes et al., 2016). La capacità di resistenza può essere anche data da un virus capace di captare un gene di resistenza da un batterio e di trasferirlo in un altro oppure viene passata da una cellula batterica vicina oppure può capitare che un batterio, una volta disintegrato, possa fornire ad altri il proprio materiale genetico che conferisce resistenza (Jawetz, 1998). Bisognerebbe considerare tale resistenza come un fenomeno di ecologia genetica globale, infatti, è noto quanto l'ambiente possa influenzare direttamente le resistenze perché è capace di alterare la risposta fisiologica dei batteri verso gli antibiotici. Infatti, vari fattori ambientali, quali pH, condizioni di anaerobiosi, concentrazione di Ca^{++} o Mg^{++} o di certi metaboliti e nutrienti, possono trasformare i principi attivi e le risposte antibatteriche (Rice et al., 2003). Per esempio la resistenza può essere trasferita all'uomo anche dalle piante e dai vegetali trattati con antimicrobici e fertilizzanti addizionati a residui animali o umani (Holmes et al., 2016; European Commission Special Eurobarometer 2016).

L'utilizzo ingente di antibiotici nell'uomo e negli animali ha poi esercitato nel corso di vari decenni una forte pressione di selezione per lo sviluppo di patogeni resistenti e di batteri commensali (European Commission Special Eurobarometer 2016). In particolare il documento ECDC/EFSA "The European Union Summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and

food in 2014”, pubblicato nel 2016, riporta analisi su campioni umani, animali e cibo su microrganismi che causano zoonosi e l'uso di antibiotici. Infatti l'EFSA si occupa di analizzare il consumo di antibiotici e le resistenze in campo veterinario in Europa.

È ormai noto che l'uso prolungato di antibiotici causi un indebolimento delle difese immunitarie naturali dei pazienti aumentando la probabilità di acquisizione di infezioni dopo esposizione a patogeni per effetto competitivo dei batteri commensali nei confronti della colonizzazione da parte di quelli non commensali. Quando si somministrano terapie antibiotiche per periodi prolungati, l'effetto selettivo della resistenza provoca nei pazienti un incremento di almeno tre volte della predisposizione alle infezioni da microrganismi antibiotico-resistenti.

Uno dei paesi europei in cui si consumano più antibiotici è la Spagna: gli anziani con età maggiore di 60 anni e i bambini di età compresa tra 0 e 9 anni sono i principali consumatori di terapie antibiotiche in Aragona, Spagna (Malo et al., 2014). Circa un terzo (34%) degli europei sia nella precedente rilevazione nel 2013 sia in quella del 2015 riferisce di aver assunto almeno un antibiotico per os (European Commission Special Eurobarometer 2016).

L'uso di antibiotici varia a seconda del paese: è più alto a Malta (48%) e in Spagna (47%) e più bassa in Svezia (18%) e nei Paesi Bassi (20%). L'Italia (43%) si pone al quarto posto (European Commission Special Eurobarometer 2016). La percentuale di chi assume antibiotici è aumentata in Spagna di 9 punti percentuali rispetto al 2013 e in Italia di 7 punti percentuali invece le maggiori diminuzioni si trovano in Romania con una diminuzione di 9 punti percentuali e in Lettonia, Danimarca e Paesi Bassi, nei quali il consumo è sceso di 8 punti percentuali (European Commission Special Eurobarometer 2016). Le donne sono più propense degli uomini a consumare antibiotici, e l'uso è più elevato tra quelle con bassi livelli di istruzione e con meno disponibilità economica (European Commission Special Eurobarometer 2016). Bronchite, influenza e mal di gola sono i motivi più comunemente citati per l'assunzione di antibiotici (European Commission Special Eurobarometer 2016).

Chiaramente più si sviluppano ceppi multiresistenti e più si limita la scelta terapeutica contro le infezioni, per esempio sembra che gli operatori sanitari che sono esposti

per lavoro agli antibiotici potrebbero sviluppare resistenza dei batteri appartenenti alla propria normale flora batterica commensale (Malo et al., 2014).

Non tutte molecole antibiotiche prescritte o assunte sono necessarie: ad esempio per quantificare il problema è stata pubblicata una ricerca che ha valutato che negli Stati Uniti sono prodotte 23.000 tonnellate all'anno di antibiotici di cui la metà utilizzate per terapie umane e di cui solo il 50% sono utilizzate appropriatamente (Swartz, 1997, Levy, 1998).

Intorno al 1950 è stata riconosciuta in clinica la prima AR degli stafilococchi nei confronti della penicillina e dei gonococchi verso i sulfamidici: da quel momento in avanti c'è stato un continuo sviluppo di nuove resistenze antibiotiche (Antonelli et al., 2008). La conseguenza è stato un aumento di frequenza di alcuni eventi avversi come la gravità e la durata di infezioni, le sofferenze, i tempi di degenza, i fallimenti di interventi chirurgici e i reinterventi (Antonelli et al., 2008).

Il tema dell'*Antimicrobial Stewardship* (AS) è molto dibattuto da tanti anni a livello europeo, il termine definisce programmi complessi di ottimizzazione della prescrizione antibiotica. L'AS dovrebbe favorire l'appropriatezza dell'utilizzo di terapie antibiotiche, ridurre l'insorgenza di importanti effetti collaterali (nefrotossicità, epatotossicità e ototossicità) legati ad alcuni antibiotici in particolare, diminuire le resistenze batteriche e contenere i costi per gli stati, le nazione e il cittadino.

L'AS si pone come obiettivi: il miglioramento dell'*outcome* clinico con la riduzione della mortalità attribuibile ed il calo di selezione e diffusione di MDR. Le attività che possono essere ricondotte all'AS sono: esecuzione di esami colturali rapidi della Microbiologia (per esempio MALDI-TOF o biologia molecolare), monitoraggio dei consumi degli antibiotici da parte della Farmacia, adozione di linee guida di profilassi e terapia a livello sanitario locale, formazione del personale medico ed infermieristico, sviluppo di gruppi di lavoro multidisciplinari, svolgimento di consulenze infettivologiche nei reparti di degenza, dosaggio plasmatico di alcune molecole (Aminoglicosidi, Teicoplanina, Vancomicina, Daptomicina, Linezolid), restrizioni di prescrizione antibiotica vincolata dalla consulenza infettivologica (Tabella 2).

Tuttavia spesso è stato indicato che questi programmi siano poco sostenibili, sia dal punto di vista economico, a causa delle carenze di fondi dedicati o di esiguità di personale, sia dal punto di vista concettuale, considerata da alcuni medici come una politica troppo restrittiva e ostile alla libertà dello svolgimento della professione.

Tabella 2. Diretrici principali dell'antibioticoresistenza (AR)

DETERMINANTE	OBIETTIVO	STRUMENTO
Pressione selettiva antibiotici	Contenere l'utilizzo	<i>Antimicrobial Stewardship</i>
Diffusione crociata MDR	Gestire gli isolamenti	<i>Infection Control</i>
CRITICITÀ	OBIETTIVO	STRUMENTO
Carenza nuovi farmaci	Rilanciare la ricerca	Nuove regolamenti, metodiche di identificazione microbiologica rapida, incentivi economici
Carente ricerca clinica autonoma	Sviluppare strategie terapeutiche	Stanziamanti economici e regole per la ricerca autonoma

Su questo tema tuttavia le autorità europee hanno stabilito di aumentare la sorveglianza sulla antibiotico resistenza già nel 1998 in occasione della conferenza "The Microbial Threat" a Copenaghen, proseguendo poi nel 2001 con le "Raccomandazioni del Consiglio Europeo sull'uso prudente degli antibiotici in medicina nell'uomo" per arrivare alle documentazioni degli ultimissimi anni.

I dati della sorveglianza della AR sono raccolti annualmente da una rete europea (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network EARS-Net) e mostrano grandi variazioni di percentuali di AR in Europa a seconda di microrganismo e regione geografica (EARS-Net ECDC 2017). Il *trend* di AR per Gram- è in aumento e tale peggioramento è oggi una vera emergenza di Sanità pubblica, perché correla con un altro rischio di morte in particolare modo nelle unità di terapia intensiva ospedaliera, anche se in Europa si dimostra un fenomeno con ampia variabilità in termini geografici, di microrganismo e di agenti eziologici (EARS-Net ECDC 2014-2017). Dai dati a disposizione risulta che in Europa tra il 2010 e il 2014 sia cresciuta grandemente la resistenza alle cefalosporine di terza generazione di *Klebsiella pneumoniae* ed *Echerichia coli* e la resistenza ai carbapenemi di *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp (Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013). Dal 2010 c'è stata una significativa tendenza all'aumento della resistenza

combinata a molteplici antibiotici sia di *Escherichia coli* che di *Klebsiella pneumoniae* in più di un terzo dell'Unione Europea (ECDC 2015, ECDC 2017). Secondo i dati ECDC l'Italia è uno dei Paesi con maggiore AR con ampia variabilità tra nord, centro e sud della nazione (European Commission Special Eurobarometer 2016).

L'AR tra germi implicati nello sviluppo delle ICA è legato ad alcuni fattori di rischio, quali il sovraffollamento, l'aumento dell'età media dei ricoverati, la presenza di numerose e gravi comorbidità, la somministrazione spesso inappropriata di antimicrobici, l'aderenza scorretta alla terapia, il poco impegno per l'educazione sanitaria e per il controllo e la prevenzione delle infezioni. Inoltre aumenta anche la mortalità specifica poiché i microrganismi multiresistenti che sostengono infezioni aggravano il quadro clinico, indipendentemente dalle cause che hanno determinato lo sviluppo della patologia. Dopo molti anni di scarso interesse, dopo vecchie campagne sul corretto uso degli antibiotici in Italia, solo nel 2014 il Ministero della Salute ha investito grandemente in una nuova campagna informativa rivolta al personale sanitario e alla popolazione generale sulla corretta prescrizione e assunzione di terapie antibiotiche.

Nel documento di marzo 2015 sono indicate le strategie OMS per la prevenzione dell'AR. Infatti all'interno di "Draft global action plan on antimicrobial resistance" sono contenuti i cinque obiettivi per la prevenzione delle malattie infettive. ESCMID ha scritto una linea guida per la prevenzione e il controllo delle infezioni per la diminuzione della trasmissione (Tacconelli 2014).

L'Osservatorio sull'impiego dei medicinali conferma una crescita nel periodo 1999-2007 del consumo di antibiotici del 13%, dove risulta che le classi di antibiotici principalmente utilizzate in Italia sono penicilline (15 DDD/1000 ab die), macrolidi (5 DDD 1000/ab die), chinoloni (4 DDD 1000/ab die) e cefalosporine (3 DDD 1000/ab die). Queste quattro categorie costituiscono da sole il 90% del consumo totale di farmaci antibiotici in Italia (AIFA 2016). In Italia il consumo di antibiotici sistemici appare sempre in crescita, con forti variabilità regionali, dal 1999 al 2007 è aumentato del 13%, andando in controtendenza rispetto ad altri Paesi dell'Europa (Cangini et al., 2010). L'Italia mostra inoltre un impiego elevato di specifiche classi di antibiotici (Allegato 6), come cefalosporine e chinoloni, molto meno utilizzate in altri

paesi, in quanto il loro uso è limitato al trattamento di infezioni gravi o resistenti ad altre classi di antibiotici. In particolare, sempre secondo Rapporto AIFA sull'uso dei farmaci antibiotici 2015, il 2/3 dell'uso degli antibiotici in formulazione iniettabile è costituito da cefalosporine di III generazione con la prevalenza del Ceftriazone.

Anche il governo inglese ha risposto alla problematica investendo il gruppo di lavoro internazionale della Review on Antimicrobial Resistance nella elaborazione di una revisione pubblicata a maggio 2016 "Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations" che ha redatto un gruppo di soluzioni che dovrebbero essere attuate per limitare l'uso degli antibiotici e aumentare i nuovi antibiotici.

Nel 2016 è stato pubblicato dal Consiglio dell'Unione Europea il "Council conclusions on the next steps under a One Health approach to combat antimicrobial resistance", documento, a carattere politico e strategico, con il quale si invitano gli stati membri ad assumere maggiore responsabilità istruendo prima della metà del 2017 un piano d'azione nazionale contro l'AR, seguendo gli obiettivi del piano d'azione mondiale dell'OMS. Sarebbero necessarie azioni in tutti gli ambiti, sviluppando cooperazione tra i diversi enti, non solo pubblici ma anche privati, includendo misure specifiche per la riduzione del rischio di resistenza anche in medicina veterinaria.

In risposta alla diffusione di microrganismi multiresistenti, l'Unione europea ha messo in atto un piano d'azione contro l'AR per il periodo 2011-2016, che ha lo scopo di prevenire la diffusione di infezioni microbiche, garantire l'uso appropriato degli antimicrobici con l'impegno di escogitare nuove strategie efficaci per combattere il fenomeno della resistenza (Communication 2011; European Commission Special Eurobarometer 2016). Nel contesto attuale, contro l'AR e dato l'improprio uso di antimicrobici, l'utilizzo eccessivo alla nascita e la diffusione della AR, la Commissione europea ha chiesto pertanto all'ECDC di elaborare progetti di orientamento sull'uso prudente degli antimicrobici nella medicina umana, compresi i principi generici di buona pratica sull'uso appropriato degli agenti antibiotici nella pratica clinica perciò è stato redatto nel 2016 il documento ECDC "Draft Technical Report Proposals for draft EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in human medicine", contributo fondamentale per sostenere la Commissione europea nel suo obiettivo di produrre un documento finalizzato alla produzione di linee guida dell'UE (ECDC 2016).

1.2 Gli *alert organism*

Classicamente i microrganismi vengono classificati secondo il metodo di colorazione di Gram, mediante il quale vengono evidenziate le caratteristiche della parete cellulare dei batteri visibili al microscopio: i Gram-negativi (Gram-), sono batteri costituiti da una parete sottile, ricca di lipopolisaccaridi e lipoproteine, che trattiene poco colorante ed appaiono quindi di colore rosato; i Gram-positivi (Gram+), sono batteri con parete più spessa, costituita da amminozuccheri N-acetilglucosamina e acido N-acetilmuramico con catene corte di aminoacidi, che trattiene bene il colorante basico ed appaiono pertanto viola (Tabella 3).

I microrganismi più frequentemente isolati in ospedale hanno spesso un profilo di rischio diverso e attualmente di particolare rilevanza, nei confronti del paziente rispetto a quelli comunitari.

Tabella 3. Principali batteri ospedalieri classificati secondo la reazione alla colorazione di Gram

Gram (-)
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter (cloacae/aerogenes)</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Gram (+)
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococchi coagulasi negativi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus spp.</i>

I patogeni sentinella, o *alert organism* (di seguito nominati semplicemente *alert*), sono microrganismi di specie diverse accomunati dalla elevata probabilità di diffusione in ambiente ospedaliero (o in altre strutture sanitarie), unita spesso ad un difficile approccio terapeutico, appunto l'AR. I germi multiresistenti o MDRO (*Multi-*

Drug Resistant Organisms) o MDR sono microrganismi (per lo più batteri) resistenti a una o più classi di agenti antimicrobici, spesso a tutti eccetto uno o due antimicrobici disponibili in commercio (Siegel et al., 2007). La crescente diffusione di infezioni da germi resistenti a più classi di antibiotici degli ultimi anni è documentata da molti autori e ha comportato delle risposte concrete in termini di controllo (Siegel et al., 2007). Gli *alert* che sono microrganismi potenzialmente responsabili di infezioni gravi, soprattutto in pazienti più vulnerabili, di rilievo epidemiologico, per i quali è necessaria un'attivazione tempestiva di misure di controllo sia a carattere generale sia specifico. Quasi la metà degli isolamenti microbiologici su tutti i campioni biologici è rappresentata da un *alert*.

Le infezioni da essi sostenute possono assumere caratteri di notevole pericolosità per la difficoltà del loro trattamento e per la particolare virulenza di alcuni di essi (stafilococchi, *Pseudomonas*, *Enterobacter*) o, per i germi dotati di minore virulenza (*Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, altre enterobacteriaceae, enterococchi), perché colpiscono pazienti con ridotti poteri di difesa immunitaria o di barriera (Tacconelli et al., 2014; Siegel et al., 2007; Köck et al., 2014; Ferri et al., 2015). In particolare, alcuni germi acquisiscono maggior rilevanza in quanto resistenti alla maggioranza degli antibiotici disponibili come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e quello con sensibilità intermedia alla vancomicina (VISA) si parla allora di MDR. Secondo i criteri EUCAST i principali microrganismi sui quali porre particolare attenzione sono gli MDR, inclusi *S. aureus* (MRSA), Enterococchi vancomicina resistenti ed alcuni bacilli Gram- oltre ai microrganismi con resistenza intrinseca (EUCAST 2013).

Già prima dell'anno 2000 era scattato l'allarme per i multiresistenti. *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Acinetobacter baumannii* ed altri Gram-, enterococchi, stafilococchi, pneumococchi, hanno ottenuto un tale grado di multiresistenza da diventare intrattabili anche con i più recenti antimicrobici (Lewy, 1998).

In Europa circa 25.000 pazienti muoiono ogni anno a causa di infezioni da MDR. In Italia sono quasi 6.000 i morti per contagi contratti in sala operatoria o in reparto, quasi sempre per batteri resistenti o MDR, contro i 3.400 nel 2013 dei morti per incidenti stradali (ECDC 2009). La maggior parte delle strutture sanitarie ha un

elenco di microrganismi posti sotto sorveglianza simile al seguente: *Acinetobacter* spp resistente a β -lattamici e Aminoglicosidi, *E.coli* resistente a cefalosporine di terza generazione e fluorochinoloni (per esempio Ciprofloxacina), *Klebsiella* spp resistente a cefalosporine di terza generazione, *Pseudomonas* spp resistente a carbapenemi (per esempio Imipenem), cefalosporine di terza generazione (per esempio Ceftazidime), penicilline (per esempio Piperacillina), fluorochinoloni (per esempio Ciprofloxicina), Enterococco spp resistente a glicopeptidici (per esempio Vancomicina), *Stafilococcus* spp resistente a penicilline (per esempio Oxacillina), ma anche glicopeptidici (per esempio Vancomicina), e *Clostridium difficile* produttore di tossine. Solo in alcune strutture sanitarie sono posti sotto sorveglianza anche *Stenotrophomonas maltophilia* e *Streptococcus pneumoniae* o altri tra i microrganismi menzionati in Tabella 3 secondo l'epidemiologia locale.

1.2.1 *Acinetobacter baumannii*

Gli Acinetobatteri sono cocco-bacilli, Gram-, aerobi, ossidasi-negativi, non fermentativi appartenenti alla famiglia delle Neisseriacee (Bergogne-Berezin e Towner 1996), si presentano come batteri immobili probabilmente per la presenza di fimbrie (Peleg et al., 2008). La temperatura ottimale di crescita di questo genere batterico varia tra 33°C e 35°C. Al momento dell'identificazione attraverso metodi biochimici si osserva la positività alla catalasi mentre una reazione negativa all'ossidasi (Peleg et al., 2008). Il genere *Acinetobacter* è ampiamente diffuso in natura, si ritrova nel suolo e nelle acque. Questi batteri possiedono una resistenza relativa, infatti, sono in grado di sopravvivere per giorni o settimane in condizioni di essiccamento. Può sopravvivere quindi su varie superfici, sia asciutte che umide ed è stato descritto in ambito ospedaliero e occasionalmente isolato sulla cute dei pazienti (Tacconelli et al., 2014; Blossom e Srinivasan 2008).

Quello che è scientificamente conosciuto come *A. calcoaceticus-baumannii complex* (ABC) è un genere a cui appartengono 31 specie o sottospecie, anche se comunemente nella pratica è indicato come *Acinetobacter baumannii*, dal nome dei batteriologi americani P. e L. Baumann che lo hanno studiato. Alcuni sistemi automatici per l'identificazione microbiologica dei laboratori non sono in grado di distinguere tra specie o sottospecie dell'*Acinetobacter* (*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Acinetobacter haemolyticus*) poiché hanno caratteristiche microbiologiche molto simili e generalmente viene riportato nel referto come *A. baumannii* oppure a volte come *complex*. Clinicamente, gli organismi *A. baumannii* sono responsabili della maggior parte delle infezioni che si verificano nell'uomo.

Tra le più gravi infezioni nosocomiali dovute ad *Acinetobacter* spp. ci sono quelle alle vie respiratorie e le batteriemie. Molte sue infezioni sono classificabili tra le ICA: polmoniti associate a ventilazione meccanica, infezioni del tratto urinario (IVU) da catetere, infezioni del sito chirurgico (ISC), batteriemie, infezioni associate a catetere vascolare, infezioni dei tessuti molli (infatti solitamente l'infezione interessa gli organi ad alto contenuto di fluidi) (Bergogne-Berezin e Towner 1996). Un'infezione da parte di questo genere batterico può comportare complicazioni quali setticemie, meningiti,

polmoniti, ascessi cerebrali ed altre manifestazioni cliniche più deboli (Bergogne-Berezin e Towner 1996). Inoltre, tali microrganismi possono colonizzare la cute umana, e le mucose di alte e basse vie respiratorie (Blossom e Srinivasan 2008). *Acinetobacter* è un patogeno opportunisto emergente che colpisce individui con sistema immunitario compromesso, soprattutto pazienti ospedalizzati, immunodepressi, lungodegenti, sottoposti a prolungate terapie antibiotiche o a procedure invasive (Blossom e Srinivasan 2008).

La trasmissione avviene semplicemente e prevalentemente per contatto diretto o indiretto attraverso superfici contaminate: una buona parte delle persone sane sono colonizzate e lo trasportano sulla superficie cutanea senza saperlo. I batteri possono tuttavia persistere sulla cute senza causare alcuna malattia ed essere trasferiti da persona a persona (Blossom e Srinivasan 2008).

Così, nelle strutture sanitarie, questi batteri possono contaminare l'ambiente e la diffusione tra i pazienti colonizzati o infetti direttamente dalle apparecchiature biomedicali o attraverso le mani di operatori sanitari, soprattutto quando ci sono cali di pratiche di controllo delle infezioni (Blossom e Srinivasan 2008).

La semplicità di trasmissione, insieme alla sua lunga resistenza su vestiario, lenzuola e coperte ed altre superfici ambientali, compresi lavabi e maniglie delle porte e la persistenza negli ambienti ospedalieri, consente al batterio di sviluppare resistenza verso moltissimi antibiotici comportando un rischio elevato nel causare eventi epidemici in ambiente assistenziale poiché è anche difficile poter utilizzare terapie efficaci.

Anche se la conoscenza sulla patogenicità di questo germe è finora parziale, i quadri clinici sicuramente attribuibili al germe sono stati descritti principalmente in pazienti non affetti da fibrosi cistica. In questi casi il batterio può essere responsabile di infezioni a carico dell'apparato respiratorio (pazienti sottoposti a ventilazione meccanica) o di cateteri intravascolari, soprattutto in pazienti lungodegenti. Il germe è anche una ben nota causa di ICA.

La gravità dell'infezione da *Acinetobacter* dipende dalla presenza di patologie pregresse, che già compromettono la salute del paziente. La mortalità è infatti di solito alta, sebbene non sempre sia facile stabilire una stretta relazione di causa-

effetto tra infezione e decesso, poiché l'esito fatale molto spesso riguarda proprio pazienti con elevata co-morbidità ed un notevole grado di compromissione generale (Tripathi et al., 2014).

Durante gli ultimi 10- 20 anni, alcuni ceppi di *Acinetobacter* hanno sviluppato resistenza verso uno o più antibiotici. Questi sono talvolta definiti come *Acinetobacter* antibiotico resistente o multiantibiotico resistente (Peleg et al., 2008). Tali resistenze sono più frequenti nelle strutture ospedaliere, rispetto ai ceppi presenti in generale nella popolazione in comunità.

Le infezioni da *Acinetobacter* resistente a volte richiedono un minor ricorso ai comuni antibiotici ed è quindi necessario privilegiare specifiche attività di prevenzione a tutela degli altri pazienti e degli operatori sanitari (Maragakis e Però, 2008).

I ceppi di provenienza ospedaliera sono classicamente descritti come MDR. La resistenza a β -lattamine, chinoloni, cefalosporine e gentamicina oscilla nelle varie casistiche dal 20% al 90% (Tripathi et al., 2014).

Tra gli isolamenti di *Acinetobacter* spp in Europa sono state registrate percentuali di resistenza più elevate nei Paesi del sud dell'Europa rispetto al nord (ECDC 2013). Oramai la resistenza ai carbapenemi è diffusa e nella maggior parte dei casi è associata alla resistenza ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi (Maragakis e Però, 2008).

In Italia nel 2013 la percentuale di isolamenti *Acinetobacter* spp resistente ai fluorochinoloni o agli aminoglicosidi è mediamente dell'83% dei campioni invasivi. Circa 80% i ceppi resistenti ai carbapenemici nel 2013 (ECDC 2013).

1.2.2 Enterobatteri

Gli Enterobatteri, detti anche *Enterobacteriaceae* sono batteri Gram-, mobili o immobili, asporigeni, provvisti di pili, comunemente capsulati, aerobi/anaerobi, hanno come habitat naturale l'intestino umano. La loro virulenza è dovuta a caratteristiche biochimiche e antigeniche comuni a tutta la famiglia. Le prime sono rappresentate da: utilizzo di carbonio, presenza di enzimi caratteristici, specifici prodotti metabolici, capacità di fermentare gli zuccheri. Le seconde sono: polisaccaridi superficiali, endotossine, fimbrie e tossine proteiche. Gli enterobatteri possono avere tre tipi di antigeni: antigeni flagellari H, somatici O, capsulari K (Di Gerard et al., 2008).

Degli enterobatteri fanno parte: *Klebsiella*, *Shigella*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens* etc (Di Gerard et al., 2008).

La diffusione di enterobatteri resistenti ai carbapenemi (*Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae* – CRE), in particolare se produttori di carbapenemasi (*Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae* – CPE), rappresenta un serio problema di Sanità Pubblica.

Le carbapenemasi sono enzimi appartenenti al gruppo delle β -lattamasi, che idrolizzano penicilline, nella maggior parte dei casi cefalosporine, e riescono ad inattivare molti antibiotici β -lattamici, tra cui i carbapenemici e i monobattamici, facendo diventare i microorganismi resistenti alla maggior parte di questi antibiotici (EUCAST 2016).

Gli Enterobatteri possono produrre diversi tipi di carbapenemasi, tra cui le più diffuse sono quelle a serina di tipo KPC ed OXA-48 e le metallo- β -lattamasi di tipo VIM e NDM (Circolare Ministero della Salute 2013). Tra gli enterobatteri multiresistenti destano particolare interesse e preoccupazione gli Enterobatteri ESBL positivi e gli Enterobatteri carbapenemi resistenti (*Klebsiella pneumoniae* KPC).

Gli Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) inoltre hanno spesso acquisito resistenze verso altri antibiotici non β -lattamici, rimanendo spesso sensibili soltanto a pochi antibiotici, quali: la tigeciclina, le polimixine, la fosfomicina e la nitro-furantoina. Tra gli enterobatteri produttori di β -lattamasi a spettro esteso, extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) ci sono *E. coli* e *K. pneumoniae*. La produzione di β -lattamasi

a spettro esteso (Extended Spectrum Beta-Lactamases, ESBL) da parte di batteri Gram- rende inefficaci tutte le penicilline, le cefalosporine e l'aztreonam nel trattamento delle infezioni gravi causate da questi patogeni (EUCAST 2013). Un incremento dei batteri produttori di carbapenemasi (CPE) si è sviluppato globalmente circa nell'ultimo decennio con differenze di entità e rilevanza in alcune aree, in particolare negli Stati Uniti d'America, in Israele, Porto Rico e Colombia, Grecia, e sub-continente indiano (Circolare Ministero Salute 2013).

Le infezioni da enterobatteri produttori di carbapenemasi sono difficili da trattare, comportano alti livelli di rischio e sono stati associati a tassi di mortalità dal 20% al 50% (Patel et al., 2008) fino al 70% nei pazienti più fragili come nelle batteriemie-sepsi nei pazienti sottoposti a trapianto o nei pazienti oncologici o ematologici (Gudiol et al., 2013; Billington et al., 2014).

La ***Klebsiella pneumoniae*** (*K. pneumoniae*), è facilmente riscontrata nelle vie respiratorie, nell'intestino e nelle vie urogenitali. Può essere tuttavia causa di gravi infezioni in persone con un sistema immunitario compromesso, in particolare condizioni debilitanti ed in pazienti con dispositivi medici a permanenza.

Le infezioni da *Klebsiella* sono dovute a uno sviluppo infettivo della flora endogena o a penetrazione del germe dall'esterno e sono rappresentate soprattutto da IVU, infezioni delle vie respiratorie e infezioni del sangue. *K. pneumoniae* può diffondersi rapidamente tra i pazienti in ambito sanitario ed è una causa frequente di epidemie ospedaliere.

La crescente percentuale di resistenti agli antibiotici *K. pneumoniae* è un problema di salute pubblica di importanza crescente sia in Europa che nel resto del mondo. La maggior parte dei microrganismi di questa specie isolati, segnalati ad EARS-Net nel 2012, erano resistenti ad almeno uno degli antimicrobici sotto sorveglianza, ed era comune la resistenza combinata a diversi antimicrobici. Alte percentuali di *K. pneumoniae* antimicrobico-resistenti sono state riportate da paesi dell'Europa meridionale, centrale e orientale (ECDC 2014-2017).

Tra il 2009 e il 2012 si è registrato in Europa un *trend* in aumento anche della resistenza di *K. Pneumoniae* alle cefalosporine di terza generazione, che

rappresentava quasi il 26% degli isolamenti. Negli ultimi anni, 2010-2013, la percentuale di isolamenti in campioni invasivi in Italia di ceppi di *K. Pneumoniae* ha evidenziato un *trend* in aumento nell'ultimo anno: la percentuale di ceppi resistente ai fluorochinoloni, che oscilla tra il 39% e il 54% circa, la percentuale di ceppi resistenti alle cefalosporine di terza generazione, che va dal 46% al 55%, la percentuale di ceppi resistenti agli aminoglicosidi, compresa tra il 29% circa e il 45%, la percentuale di ceppi resistenti ai carbapenemi, che oscilla tra 15% e 34%, secondo gli ultimi dati a disposizione (ECDC 2013).

La specie ***Escherichia coli*** (*E. coli*) è quella più comune presente nell'intestino, il suo nome si deve allo scopritore Escherich (Di Gerard et al., 2008). Tale germe è la causa più frequente di gastroenteriti, setticemie e IVU associate al catetere urinario.

L'AR in *E. coli* richiede molta attenzione, siccome le percentuali di isolati resistenti agli antimicrobici comunemente utilizzati continuano ad aumentare in tutta Europa. La maggior parte degli isolati segnalati EARS-Net nel 2012 erano resistenti ad almeno uno degli antimicrobici sotto sorveglianza.

Il genere ***Proteus*** è ossidasi negativo e catalasi positivo e, a differenza delle altre enterobatteriacee non è in grado di fermentare lattosio, carattere che ne permette l'identificazione sul terreno di coltura agar *McConkay*. Il principale patogeno è *Proteus mirabilis* di frequente riscontro in IVU recidivanti in pazienti anziani o portatori di catetere. Il *Proteus* ha un particolare tropismo per l'apparato urinario poiché ha l'enzima ureasi (Di Gerard et al., 2008).

Il Ministero della Salute ha istituito un sistema di Sorveglianza Nazionale delle batteriemie da *K. pneumoniae* e *E. coli* produttori di carbapenemasi (Circolare Ministero Salute 2013). Al sistema nazionale devono essere segnalati tutti i pazienti con una o più emocolture positive (batteriemie) per la *K. pneumoniae* o *E. coli* non sensibili ai carbapenemi e/o produttori di carbapenemasi, in cui quindi il microrganismo isolato presenti una o entrambe le seguenti caratteristiche: non sensibilità a Imipenem e/o Meropenem (categoria interpretativa R o I nell'antibiogramma) e produzione di carbapenemasi dimostrata mediante test di conferma fenotipica e/o genotipica.

A seguito della suddetta circolare, a livello centrale, sono stati raccolti i dati di notifica e durante la scrittura di questa tesi sono già stati presentati in anteprima i risultati relativi al periodo 1 aprile 2013- 31 luglio 2016 da parte dell'Istituto Superiore di Sanità e dal Ministero della Salute mediante un Rapporto che a breve sarà pubblicato. La sorveglianza italiana degli enterobatteri produttori di carbapenemasi comunica un'incidenza di 2,5-3,3 casi per 100.000 abitanti e un'incidenza del 7,8 per 100.000 giornate di degenza, la seconda più elevata in Europa.

In Italia negli ultimi anni, 2010-2013, le percentuali di isolamenti in campioni invasivi di ceppi di *E. coli* che registrano un calo sono quelle dei ceppi resistenti alle aminopenicilline, che oscillano tra il 64% e il 68% circa e di quelli resistenti agli aminoglicosidi, con valori tra circa il 16% e il 21%. Mentre si evidenzia un *trend* in aumento negli ultimi anni la percentuale di ceppi resistente ai fluorochinoloni, che oscilla tra il 39% e il 41% circa e di quelli resistenti alle cefalosporine di terza generazione, che va dal 20% al 26% ECDC (ECDC 2013).

1.2.3 *Pseudomonas aeruginosa*

Il nome *Pseudomonas* significa falsa-unità, dal greco pseudo-(dal greco: ψευδο, falso) e monas (dal greco: μονος, singola unità). In passato questo batterio era chiamato *Bacillus pyocyaneus* per il colore blu del pus che si forma nelle ferite infettate, dovuto alla presenza del pigmento antibiotico piocianina che poi fu ribattezzato così all'inizio del XX secolo.

Pseudomonas aeruginosa è un batterio Gram- non fermentante ubiquitario in natura e quindi facilmente isolabile dal suolo e dalle acque, inoltre può essere presente come commensale in soggetti sani. Esso può causare molti tipi di infezioni: polmoniti, setticemie, infezioni cutanee oppure delle IVU (Lister et al., 2009) ma anche congiuntiviti, riniti, cistiti, meningiti, di natura anche cronica e in molti casi estremamente resistenti agli antibiotici, soprattutto nel caso di ceppi di origine ospedaliera.

Essa ha caratteri intrinseci, rappresentati da pompe di flusso e β -lattamasi e permeabilità di membrana alterata che gli conferiscono maggiore resistenza ed inoltre sono stati scoperti diversi meccanismi che hanno reso questo microrganismo resistente come la produzione di β -lattamasi a spettro esteso (ESBLs), β -lattamasi AmpC (ABLs) e metallo-beta lattamasi (MBLs) (Khan et al., 2008).

Solitamente è trasmesso da personale sanitario o pazienti nell'ambiente ospedaliero. Infatti la sopravvivenza di *Pseudomonas aeruginosa* è favorita in ospedale dalla presenza, l'uso di disinfettanti e il grande utilizzo di antibiotici ad ampio spettro, la compromissione delle difese immunitarie dei pazienti, la durata maggiore della degenza, in particolare la terapia respiratoria ed infine ha come serbatoi preferiti: i lavandini, i bagni, le superfici umide ed in particolare gli apparecchi respiratori e di emodialisi.

I soggetti più a rischio sono infatti i pazienti più debilitati o con condizioni mediche critiche: pazienti immunodepressi, sottoposti a respirazione assistita, dializzati, ustionati, affetti da fibrosi cistica, diabetici, tossicodipendenti o traumatizzati.

I fluorochinoloni oggi disponibili, ciprofloxacina e levofloxacina presentano un certo potere terapeutico verso *P. aeruginosa* e in particolare la levofloxacina è superiore

rispetto agli altri antibiotici (Bonfiglio, 2001). D'altra parte, però, l'importanza dei fluorochinoloni nel trattamento di infezioni da Gram- rende necessaria una continua ed attenta valutazione della sensibilità a questa classe di antibiotici.

Recenti studi epidemiologici hanno evidenziato che questo microrganismo sta iniziando a presentare importanti percentuali di isolati resistenti a questi farmaci, con sensibili differenze nelle varie parti del mondo (De Vecchi et al., 2003).

La percentuale di isolamenti di *P. aeruginosa* resistente ai fluorochinoloni è mediamente del 29% nei campioni di sangue o liquor. I ceppi resistenti sono in continua crescita: quelli resistenti a Ceftazidime dal 18% circa (nel 2010) al 24% circa (nel 2013), quelli resistenti ad aminoglicosidi circa dal 23% al 27% come anche quelli resistenti ai carbapenemi, circa dal 22% al 26% (ECDC 2013).

Oramai vengono isolati in Europa molti *Pseudomonas* resistenti agli Aminoglicosidi, Ceftazidime, Fluorochinoloni, Piperacillina/Tazobactam e Carbapenemi (ECDC 2014).

1.2.4 *Stenotrophomonas maltophilia*

Il suo nome *Stenotrophomonas maltophilia*, cioè "unità che necessita di pochi substrati", deriva da *stenus* (stretto), da *τροφος* (quello che nutre) e da *μνός* (unità). Si tratta di un batterio Gram-, aerobico, non sporigeno, di dimensioni da 0.5 a 1.5 μm, mobile con diversi flagelli polari (Brooke, 2012). Cresce a 35 °C. Tra il 1960-1961 fu classificato come *Pseudomonas maltophilia* da Hugh e Ryschenkow poi divenne *Xanthomonas maltophilia* nel 1983. Successivamente, dopo dieci anni divenne *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pseudomonas maltophilia* e *Xanthomonas species* furono erroneamente classificati sotto lo stesso nome generico di *Xanthomonas*, in quanto esistono numerose differenze nelle proprietà di base delle due specie (Brooke, 2012).

Il genere *Stenotrophomonas* include attualmente due specie: *S. maltophilia* e, più recentemente, *S. africana*. *S. maltophilia* produce degli enzimi extracellulari, come DNasi, RNasi, fibrinolisine, lipasi, ialuronidasi, proteasi ed elastasi, che hanno un ruolo nella sua patogenicità (VanCouwenberghe et al., 1997).

Per molto tempo *S. maltophilia* è stato un microrganismo poco virulento ma oramai da diversi anni sono comparsi molti ceppi resistenti e MDR, ad antibiotici quali: trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX), β-lattamici, macrolidi, cefalosporine, fluorochinoloni, carbapenemi, aminoglicosidi, cloramfenicolo, tetracicline (Brooke, 2012).

Questo microrganismo ha poche esigenze nutrizionali, può essere riscontrato nelle acque, nel suolo, negli animali, nelle piante e a livello della flora batterica dell'uomo e per quest'ultimo motivo può essere trasferito accidentalmente mediante contatto diretto mediante mani contaminate degli operatori sanitari.

La resistenza di *S. maltophilia* è legata ai seguenti fattori: la produzione di due β-lattamasi cromosomali inducibili, L1 e L2 che contrastano alcuni antibiotici e la presenza di una membrana esterna assai poco permeabile. In particolare: L1 è in grado di idrolizzare l'Imipenem così come altri carbapenemi, e anche l'Ampicillina, la carbenicillina e il cefotaxime. L1 non è sensibile all'acido clavulanico, ma lo è debolmente a altri inibitori quali il sulbactam o il tazobactam. L2 è nettamente meno

efficace con le penicilline, ma idrolizza molto bene l'aztreonam. Per contro, L2 è sensibile all'acido clavulanico (Brooke, 2012).

La presenza di *S. maltophilia* è legata ad alta morbilità e mortalità, come per gli altri MDRO, soprattutto per pazienti sottoposti a cure intensive con elevato rischio infettivo con patologie gravi o immunosoppressione (Brooke, 2012).

È frequente l'isolamento di *S. maltophilia* insieme ad altri microrganismi (co-isolamenti), in particolare con *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Escherichia coli*, *Candida* (Samonis et al., 2012).

S. maltophilia sembra essere l'agente più comunemente coinvolto nelle infezioni gravi nei reparti di terapia intensiva. Il ricorso a ventilazione meccanica di lunga durata, la tracheotomia, il catetere venoso centrale, il catetere arterioso, la sonda urinaria, l'effettuazione di broncoscopia o l'emodialisi rappresentano tutti fattori di rischio che possono predisporre ad una colonizzazione o ad una infezione, i meccanismi di acquisizione della resistenza agli antibiotici, così come le modalità di trasmissione di questo germe (Brooke, 2012, VanCouwenberghe et al., 1997).

Inoltre *S. maltophilia* viene spesso isolato in pazienti portatori di cateteri intravenosi o arteriosi o sonde endotracheali probabilmente perché esso possiede capacità di aderire, soprattutto alla plastica, al vetro e al teflon (Brooke, 2012).

Questi microrganismi, anche se meno comuni sono importanti a causa del loro potenziale epidemico o della loro resistenza intrinseca agli antimicrobici (ECDC 2013). *S. maltophilia*, insieme a *Serratia* e *Aspergillus* spp, sono meno comunemente agenti eziologici delle ICA e rappresentano l'1% di tutti i microrganismi secondo le stime pubblicate sulla Surveillance Report ECDC 2013.

1.2.5 *Clostridium difficile*

Il *Clostridium difficile* è un bacillo Gram+, anaerobio, sporigeno. Esso colonizza circa il 3% degli adulti sani. Esistono diversi ceppi di *C. difficile*, alcuni produttori tossine, di rilevanza clinica e altri non patogeni. Il *Clostridium* può provocare *C. difficile*-associated disease (CDAD) o infezione da *C. difficile* (CDI) di diversa gravità (SIMPIOS 2009).

Nello storico testo "Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus Difficilis*", gli studiosi I. Hall e E. O'Toole, nel 1935, descrissero il batterio nel materiale fecale di neonati e lo denominarono *Bacillus difficilis*, per la difficoltà incontrata nell'isolamento e per la sua estrema lentezza di crescita sul terreno colturale. Nel 1970 fu rinominato con l'attuale denominazione di *Clostridium difficile*.

I ceppi tossinogenici sono produttori di due potenti tossine: A e B. La tossina A è una enterotossina con attività citotossica che provoca danno lieve alla mucosa intestinale, inizialmente distruggendo gli orletti a spazzola della membrana dei villi intestinali, poi comportando un insulto più marcato che può arrivare fino all'erosione della mucosa stessa. La tossina B è una citotossina ad effetto citopatico, più potente rispetto alla tossina A grazie ad una azione 1000 volte più patogena, che agisce distalmente dall'intestino, oltrepassando la mucosa intestinale danneggiata. I principali effetti citotossici sono: perdita di potassio intracellulare, inibizione della sintesi proteica e degli acidi nucleici.

Nella CDAD l'infezione si può manifestare come diarrea lieve, ma può anche giungere a determinare colite pseudomembranosa, megacolon tossico e perforazione intestinale. Le manifestazioni cliniche gravi, che possono esitare in morte del paziente, sono più frequenti se l'infezione è sostenuta dai nuovi ceppi che sembrano essere più virulenti. L'infezione da *C. difficile* è tipicamente di origine ospedaliera e si manifesta con discreta frequenza anche con carattere epidemico (Lo Vecchio et al., 2012; Khanna et al., 2012).

In passato l'infezione da *C. difficile* non era neppure considerata una malattia infettiva bensì una condizione fastidiosa determinata dalla diarrea (SIMPIOS 2009).

Successivamente intorno all'anno 2000, invece, le infezioni da *C. difficile* oltre ad essere aumentate notevolmente, sono anche diventate più gravi. L'incremento delle infezioni da *C. difficile* si fa risalire ai cambiamenti delle procedure, al diverso profilo di rischio dei pazienti e alla diffusione di nuovi ceppi ipervirulenti.

In particolare, il ceppo ipervirulento NAP 1 Ribotipo 027, comparso inizialmente in Nord America ed in Europa, deve la sua ipervirulenza ad una iperproduzione di oltre 16 volte della tossina A e di ben 23 volte della tossina B, dovute ad una delezione del gene *Tcdc* deputato alla *down-regulation* della sintesi di tossina, tuttavia questo da solo potrebbe non essere sufficiente a spiegare il suo comportamento epidemico (Kuijper et al., 2007). Sono stati considerati implicati nel meccanismo la resistenza e l'uso dei fluorochinoloni, ma sono stati evidenziati focolai epidemici anche in reparti di degenza con modesto consumo di tali antibiotici. In generale, questi reparti avevano utilizzato altri tipi di antibiotici, come le cefalosporine a spettro esteso (Health Protection Agency, England, 2008).

Il 20/30% dei pazienti ospedalizzati ed il 50% dei ricoverati in una lungodegenza è colonizzato da *C. difficile*. Diversi fattori, quali i cambiamenti in procedure sanitarie, l'aumentata attenzione alla diagnosi, il diverso profilo di rischio dei pazienti con l'aumento dei soggetti anziani, incremento di patologia acquisita in comunità, hanno sicuramente contribuito ad incrementare la frequenza di infezioni da *C. difficile* (SIMPIOS 2009).

1.2.6 *Enterococcus faecalis* e *faecium*

Gli enterococchi, della famiglia dei Lattacidi, sono microrganismi Gram+ e catalasi-negativi di forma tondeggianti che si dispongono sotto forma di diplococchi oppure in corte catene (Billington et al., 2014). Le specie più diffuse, commensali dell'intestino, sono *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*.

È dimostrato che gli enterococchi siano una causa frequente, soprattutto tra i pazienti ospedalizzati, di batteriemie, di IVU, soprattutto in pazienti portatori di catetere, endocarditi e meningiti ed ISC e che mostrino un ampio spettro di resistenza a diverse molecole antibiotiche (Billington et al., 2014). *E. faecium* in sepsi è stato associato con severità maggiore e alti tassi di AR mentre sepsi da *E. faecalis* si correlano con maggior rischio di mortalità (Noskin et al., 1995).

Per la prima volta nel 1986 è stata riscontrata nelle specie *E. faecalis* e *E. faecium* la resistenza, mediata da plasmidi, nei confronti di antibiotici glicopeptidici (vancomicina e teicoplanina) con stima della mortalità per questi microrganismi intorno al 25-50% (Noskin et al., 1995). Tale resistenza è dovuta all'acquisizione di geni (VanA-VanB) attraverso transposoni coniugativi che, alterando la parete cellulare del batterio, lo rendono resistente ai glicopeptidi (Rice et al., 2003, Gudiol et al., 2013). Il fenotipo VanA, di solito "vancomicina-resistente" presenta resistenza inducibile ad alto livello a teicoplanina e vancomicina, e il fenotipo VanB è resistente alla vancomicina. L'effetto competitivo esercitato dagli antibiotici sulla normale flora intestinale, sembrerebbe favorire la colonizzazione dei ceppi vancomicina resistenti, aumentando il rischio di trasmissione tra pazienti (Rice et al., 2003, Gudiol et al., 2013). Sono microrganismi intrinsecamente resistenti agli antibiotici β -lattamici e spesso anche le specie precedentemente sensibili alla vancomicina o gentamicina hanno sviluppato altre resistenze (Arias e Murray, 2012).

Negli ultimi anni, 2010-2013, la percentuale di isolamenti in campioni invasivi in Italia di ceppi di *E. faecalis* ad alta resistenza agli aminoglicosidi, evidenziano un *trend* in lieve flessione negativa: da circa il 50% (nel 2010) a circa il 46% (nel 2013) (ECDC 2013). Invece, per quanto concerne *E. faecium* resistente alla vancomicina esso vede un andamento altalenante 3,9% (2010), 4,2% (2011), 6% (2012) e 4,4% (2013) (ECDC 2013).

1.2.7 *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA)

MRSA è l'acronimo usato per indicare *Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus* che fu creato quando si dimostrarono resistenti alcuni ceppi del germe al primo antibiotico, la meticillina. Quando i ricercatori compresero che la resistenza di tali ceppi era rivolta anche verso le altre penicilline e le cefalosporine, il termine MRSA era ormai entrato nel gergo comune e non venne più cambiato.

Fino alla metà degli anni 80, *S. aureus* era il primo germe responsabile delle batteriemie nosocomiali, ora c'è un aumento significativo delle batteriemie ospedaliere legate a *S. aureus*, ma anche da Enterococchi e da *Candida* spp. attualmente *S. aureus* è al secondo posto ma rimane un'importante agente eziologico di batteriemie secondarie come complicazione di infezioni del tratto respiratorio, delle ferite postoperatorie, dei cateteri endovenosi o endoarteriosi, così come delle fistole artero-venose nei pazienti emodializzati (Ippolito et al., 2010).

L'attenzione sulle infezioni da MRSA nasce dal fatto che spesso causano infezioni gravi, con elevata diffusione in ambiente sanitario e limitate alternative terapeutiche. I pazienti defedati, anziani e/o con patologie concomitanti sono quelli più a rischio di sviluppare temibili infezioni invasive. In particolare il numero e la gravità delle infezioni sostenute da *S. aureus* sono in continuo aumento già da alcuni anni. A volte si tende alla loro sottovalutazione tuttavia esse costituiscono un costo ingente sia in termini di salute sia economico: annualmente si presentano circa 450-700 ICA (soprattutto le IVU, seguite dalle ISC, le polmoniti e le sepsi), che tendono ad incrementare in media di 7 giorni la degenza del paziente, e nell'1% dei casi si stima che esse siano la causa diretta della sua morte (ISS, 2009). I pazienti con MRSA hanno un aumento dei giorni di degenza di circa 26 giornate in più e richiedono speciali misure di isolamento e sorveglianza (Goetghebeur et al., 2007).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) esegue un continuo monitoraggio e allerta sull'aumento della prevalenza di MRSA, segnalando con preoccupazione il problema della meticillino-resistenza negli stafilococchi. I dati dell'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), relativamente ai Paesi dell'Europa centrale anche hanno rilevato un aumento negli isolamenti di MRSA

dall'1,7% nel 1990, al 20,3% nel 2001, al 22,6% nel 2005, mentre per il 2010 in alcuni Paesi dell'Unione Europea (UE) la prevalenza è attorno al 25%. In altri Paesi dell'UE si assiste invece a una stabilizzazione o a una riduzione degli isolamenti in ambito umano (Austria, Cipro, Estonia, Francia, Grecia, Irlanda e Inghilterra), anche se il problema resta pressante (Dati WHO, 2004; EARSS, 2010).

Il significato del costo delle ICA è molteplice: quando viene calcolato bisogna decidere prima e tener sempre presente quale sia il punto di vista del danno economico che il ricercatore vuole evidenziare. Infatti i costi legati alle ICA sono sia diretti che indiretti e comportano spese aggiuntive al paziente, alla sua famiglia, alla struttura sanitaria oppure al sistema sanitario nazionale. Ovviamente, a seconda del punto di vista è necessario applicare una diversa metodologia di calcolo delle conseguenze economiche (Stone et al., 2005). Le manifestazioni morbose più pericolose sono quelle che coinvolgono l'ambiente ospedaliero perché lì c'è una concentrazione più alta di microrganismi e di ospiti vulnerabili.

1.3 Epidemiologia delle infezioni correlate all'assistenza (ICA)

Si considerano infezioni correlate all'assistenza e socio-sanitaria (ICA) quelle non clinicamente manifeste o in incubazione al momento dell'inizio dell'episodio assistenziale e comunque correlate all'episodio assistenziale acquisite in ospedale o in altri ambiti assistenziali come per esempio day-surgery, ambulatorio, struttura residenziale di lungodegenza, residenze sanitarie assistite per anziani, centro di dialisi, assistenza domiciliare. Questa definizione più ampia rispetto alla più datata di infezioni nosocomiali od ospedaliere deriva dal cambiamento dell'assistenza che si è svolto nel corso del tempo infatti prima il luogo in cui si svolgeva la maggior parte degli interventi assistenziali erano gli ospedali successivamente, a partire dagli anni Novanta sono aumentati i pazienti ricoverati in luoghi di cura extra-ospedalieri.

Le ICA possono essere considerate come errori all'interno delle pratiche assistenziali (PSN 2002-2004) e allo stato attuale la loro diminuzione rappresenta il principale obiettivo dei documenti sanitari relativi alla gestione del rischio clinico e dei programmi di *risk management* e pertanto il loro controllo e la loro severa sorveglianza sono considerati di primaria importanza per le direzioni sanitarie di presidio, di ospedale e delle altre strutture assistenziali.

Le ICA includono quindi una grande varietà di complicanze infettive accomunate sempre ovviamente dalla comprovata associazione con uno specifico episodio assistenziale (IVU, polmonite, intervento chirurgico etc). La classificazione si basa quasi esclusivamente sul rapporto temporale esistente tra l'infezione e l'episodio di assistenza. Per esempio devono insorgere almeno 48 ore dopo l'ingresso in ospedale, entro 30 giorni in caso di intervento chirurgico, entro 365 giorni in caso di impianto protesico e quindi spesso in certi casi segni e/sintomi di infezione si evidenziano soltanto dopo la dimissione dall'ospedale.

Le ICA includono infezioni esogene (trasmesse dall'esterno) ed infezioni endogene (flora endogena del paziente stesso) e non includono le semplici colonizzazioni (presenza di microrganismi sulle superfici cutanee o mucose in assenza di segni clinici di malattia o di risposta immunologica).

I determinanti delle ICA sono molteplici. Tra quelli modificabili vi sono eventuali pratiche assistenziali non adeguate, carenze di risorse o di struttura. Si attuano pratiche assistenziali non efficaci alla riduzione del rischio di infezione ogni volta che non sono applicate le precauzioni standard o quelle specifiche per malattia infettiva, quando non si presta l'adeguata assistenza a pazienti con presidi invasivi o quando si utilizzano in modo non appropriato gli antibiotici. Per carenze di risorse si intendono: un numero esiguo di personale o un basso rapporto pazienti/personale (fortemente associato ad un aumento del rischio di infezioni) oppure poca disponibilità di risorse tecnologiche, come dispositivi medici o presidi efficaci per ridurre la trasmissione di infezioni. Le carenze della struttura riguardano l'architettura dell'ospedale, la non versatilità o la mancanza di efficienza, per esempio, relative agli impianti di ventilazione o di filtraggio dell'aria o quelli idraulici.

Le ICA rappresentano un problema gravoso per i degenti e non solo, poiché anche il personale medico, infermieristico, socio-assistenziale o ausiliario può esserne colpito, anche se in una percentuale di casi nettamente inferiore. Le ICA hanno una incidenza annua di circa 2 milioni di casi ed inoltre si stimano circa 90.000 casi di morti attribuite ad esse, che rappresentano la quinta causa di morte acuta in ospedale. Per ciascun giorno di degenza il 5,7% dei pazienti, uno su 18 pazienti, sviluppa un'ICA (ECDC 2013). Su un totale di 15.000 ICA, i tipi più frequentemente riportati sono stati le infezioni del tratto respiratorio (polmoniti: 19,4 %; infezioni delle alte vie respiratorie: 4,1%), ISC (19,6%), IVU (19%), infezioni del sangue (10,7%), e infezioni gastro-intestinali (7,7%) (ECDC 2013).

Il rischio di contrarre un'infezione per giornata di degenza in ospedale era del 7,2 su 1000 giornate di degenza nel 1975, passato al 9,8 nel 1995 negli Stati Uniti con un andamento epidemiologico in aumento (Ministero della Salute 2012). In Europa le ICA provocano 16 milioni di giornate aggiuntive di degenza/anno e 37.000 decessi attribuibili e 110.000 decessi per i quali ICA e concausa (ECDC 2014). I costi totali attribuibili alle ICA, negli Stati Uniti, sono molto variabili, e vanno dai 3.500 ai 40.000 dollari (Stone et al., 2005). Il costo legato alle infezioni del sangue è quello più alto, mediamente 36.441 dollari con un *range* di 1.822-107.156 dollari (Stone et al., 2005). Il fenomeno delle ICA è in aumento e preoccupa anche per i costi elevati che

gravano sulla Sanità pubblica. Per alcuni Paesi risolverlo è un'azione prioritaria e perciò hanno sviluppato nuove strategie politiche ed investito mezzi finanziari cospicui per una loro diminuzione.

Parlando dell'evenienza più drammatica come la sepsi, essa può originare per esempio nel punto di inserzione dei dispositivi intravascolari dove i microrganismi che colonizzano il catetere all'interno dei vasi sanguigni possono produrre batteriemia senza evidenza di segni di infezione all'esterno. La flora cutanea, residente o transitoria, rappresenta la sorgente dell'infezione, i maggiori fattori di rischio sono rappresentati dalla maggiore durata della permanenza del catetere, dello scarso livello di asepsi all'inserzione e del carente controllo continuativo del catetere venoso. Soprattutto nelle terapie intensive si riscontrano infezioni del sangue, correlate all'utilizzo del catetere venoso centrale (CVC), con alto tasso di mortalità (Paula et al., 2012). Il 90% delle batteriemie è associato a CVC, fino all'80% dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva ha un CVC e la frequenza di infezione correlata a CVC è del 5,3 su 1000 giorni/catetere in Terapia Intensiva con una mortalità attribuibile del 18% (SHEA/IDSA 2014).

Alcuni studi hanno dimostrato che modificare la routine, fare grande pratica e aumentare misure educative, relative all'inserimento e al mantenimento delle linee venose centrali, anche a basso costo e bassa tecnologia, sono sistemi che vanno sostenuti perché risultano efficaci. Dagli stessi studi emerge che dopo l'implementazione di programmi adeguati il tasso di infezioni del sangue legate a catetere può diminuire significativamente (Pronovost et al., 2006, Weber et al., 2010, Parra et al., 2010, Gastmeier e Geffer, 2006).

In media il 20-30% di tutte le ICA che si verificano nelle condizioni sanitarie attuali potrebbero essere prevenute e quindi evitate attuando misure correttive. Se si considerano le sole infezioni del sangue periferico questa percentuale può superare anche il 50%; ad esempio alcuni studi hanno valutato l'impatto positivo di interventi multimodali e delle segnalazioni che sembrano aver ridotto le infezioni catetere correlata dal 29% al 95% dei casi (Gastmeier 2006, Pronovost et al., 2006).

La letteratura documenta come gli operatori sanitari sono veicoli della trasmissione di MDR (Gomes et al., 2014). La trasmissione di batteri resistenti attraverso guanti e

camici è provata e avviene rispettivamente nel 30% e 60% dei casi (Morgan et al., 2011). L'adesione alle procedure soprattutto il lavaggio delle mani aumenta e diminuisce il tasso di incidenza all'acquisizione di batteri resistenti: l'applicazione di un programma *ad hoc* comporta un aumento dell'adesione del 25% per l'igiene delle mani e del 100% sull'uso di clorexidina e diminuzione dell'acquisizione di MRSA fino al 6%. Le misure di isolamento non hanno portato a riduzione statisticamente significativa del tasso di acquisizione di MDR (Derde et al. 2014).

Si può prevenire circa il 30% delle ICA: il grande studio Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SENIC), cond otto negli anni Settanta del secolo scorso dai Centers for Disease Control and Prevention, aveva dimostrato che l'adozione di programmi efficaci di controllo possono prevenire fino al 32% delle ICA, mentre in ospedali privi di questi sistemi il tasso di infezioni crescerebbe fino al 18% (Hughes, 1988).

I fattori che possono favorire il manifestarsi di complicanze infettive sono rappresentati da procedure invasive diagnostiche o terapeutiche o dalla presenza di malattie che si associano a deficit del sistema immunitario. Infatti, è noto che le procedure invasive consentono ai microrganismi l'accesso diretto a siti dell'individuo normalmente sterili e la presenza di cateteri, valvole cardiache o protesi possono aiutare a moltiplicarsi i batteri adesi alle loro superfici (Tacconelli et al. 2014).

Circa il 5% di pazienti ricoverati in reparti per malati acuti, contrae almeno un'infezione che spesso è causata da patogeni opportunisti MDR e di queste circa la metà è prevenibile. Alcune ricerche hanno rilevato che più della metà delle ICA sono attribuibili a batteri Gram+ e che i responsabili sono principalmente stafilococchi coagulasi negativi, *Stafilococcus aureus* ed Enterococchi.

Il carico dato dalle ICA è stato anche recentemente misurato in *disability-adjusted life year* (DALYs), cioè una misura di salute composita calcolata stimando anni vissuti con disabilità a seguito della comparsa di una malattia e di anni di vita persi a causa di mortalità prematura rispetto ad un'aspettativa di vita standardizzata e ogni anno iù di 2,5 milioni di casi di ICA si verificano nel territorio europeo corrispondenti a circa 2,5 milioni di DALYs (Cassini et al, 2016).

Per quanto riguarda il consumo di antibiotici, questo può essere calcolato in diversi modi, per esempio: consumo grezzo, *Prescribed Daily Dose* (PDD) oppure *Defined Daily Dose* (DDD). Esprimere tale consumo in termini di DDD, cioè la dose media giornaliera di un farmaco impiegato secondo l'indicazione terapeutica principale, significa usare uno standard di misura con cui sommare e confrontare i consumi riguardanti i principi attivi e le classi farmacologiche diverse.

Per la spesa farmaceutica in Italia è calcolato un consumo di antibiotici sistemici nel 2009 di 24,22 DDD/1000 ab/die, in crescita del 2% rispetto al 2008 con grandi differenze a livello regionale. Per quanto concerne il Lazio per esempio il consumo osservato è stato di 54.728.529 DDD, pari al 26,83 DDD/1000 ab/die con un sovra consumo stimato del 55,53% (Cangini et al., 2010).

Inoltre l'Italia ha avuto un aumento del consumo di antibiotici sistemici anche a livello ospedaliero (1,48% DDD/1000 ab/die nel 2007 contro 2,27 DDD ab/die nel 2008) (Cangini et al., 2010).

1.3.1 *Alert organism* e ICA

Un elemento cruciale da considerare è l'emergenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici, visto il largo uso di questi farmaci a scopo profilattico o terapeutico. È in continuo aumento l'incidenza di ICA causate da MDRO in tutti gli ambienti assistenziali (Siegel et al., 2007).

Il rischio di contrarre un'infezione durante il ricovero è significativo: in Italia la prevalenza di infezioni (ECDC 2011-2012) è stata del 6,3 %, con punte del 15 % in Terapia Intensiva o il 13 % nei pazienti con malattia rapidamente fatale. Questo dato italiano è in linea con la media europea, tuttavia in Italia molte di queste infezioni sono sostenute da MDR: ciò potrebbe essere causato dall'elevata prevalenza di uso di antibiotici e dalla incompleta applicazione delle misure di isolamento per ostacolare la trasmissione di tali microrganismi (Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018).

I microrganismi che si possono incontrare in ambito ospedaliero hanno spesso un profilo di rischio diverso nei confronti del paziente rispetto ai microrganismi che possono essere acquisiti in ambiente extraospedaliero. Su tutti gli isolamenti microbiologici su vari campioni biologici quasi la metà sono *alert organism*. Questi ultimi sono microrganismi responsabili di infezioni gravi, facilmente trasmissibili, resistenti a più antibiotici, di rilievo epidemiologico, per i quali è necessaria un'attivazione tempestiva di misure di controllo sia a carattere generale sia specifico per far in modo di elevare i livelli di attenzione. I fattori che determinano le ICA sono molteplici e si classificano in modificabili e non. Come è noto non è possibile prevenire le ICA legate a fattori non modificabili mentre si può agire con diverse strategie su quelli modificabili. Tra questi ultimi per esempio vi sono le pratiche assistenziali che non corrispondono a quelle efficaci per ridurre il rischio di infezione, un utilizzo non appropriato di antibiotici oppure le carenze di risorse e/o della struttura.

Le ICA sostenute da MDR amplificano il problema delle ICA e rischiano di compromettere l'efficacia dei trattamenti medici più avanzati (impianti di protesi, trapianto di organo solido e di cellule staminali, terapie anti-cancro). Occorrerebbero

nuovi farmaci per le infezioni da MDR, ma allo stato attuale le uniche possibilità disponibili sono rappresentate dalla implementazione di una politica rigorosa di controllo delle infezioni e da un uso appropriato degli antibiotici.

Ogni giorno, il 5,7% dei pazienti negli ospedali europei ha almeno un'infezione correlata all'assistenza. I microrganismi più isolati sono: *E. coli*, *S. aureus*, *Enterococcus spp*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp*, *Candida spp*, *C. difficile*, *Enterobacter spp* e *Acinetobacter spp* (ECDC 2013).

Ogni anno il sistema europeo di sorveglianza European Antimicrobial Resistance Surveillance System redatto dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pubblica un documento denominato "Annual epidemiological Report", che mette a confronto i dati sulla suscettibilità antibiotica da parte di alcuni batteri provenienti attraverso le notifiche degli Stati membri sul sistema di allarme rapido e di risposta del sistema (ARR), correlando AR ed ICA.

Nell'ultimo rapporto ECDC pubblicato nel 2014, è descritto il quadro epidemiologico e le caratteristiche di resistenza dei microrganismi attualmente di maggiore interesse europeo, la variabilità dell'AR è ovviamente direttamente conseguente al diverso utilizzo di antibiotici nelle diverse aree.

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -EUCAST è un comitato permanente, fondato nel 1997, organizzato congiuntamente da ESCMID, ECDC e Comitati nazionali europei, per l'interpretazione dei saggi di sensibilità agli agenti antimicrobici in sostituzione del sistema statunitense CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), in precedenza adottato dai laboratori italiani.

EUCAST si occupa di politiche antibiotiche, di sorveglianza o di contenimento di infezioni e controllo dell'AR. Il Comitato direttivo, organo decisionale, supportato dal Comitato generale con i rappresentanti europei e di altri paesi, si consulta anche su proposte EUCAST con gli esperti nei campi delle malattie infettive e microbiologia, aziende farmaceutiche e produttori di dispositivi test di sensibilità. È possibile vedere lo stato di implementazione di EUCAST aggiornato al 2016 (Allegato 1).

1.4 Sorveglianza delle infezioni in ospedale

In generale la messa in atto di efficaci programmi di gestione del rischio infettivo è richiesta già da alcuni anni dalla normativa italiana specifica e nella pratica, in una struttura sanitaria, il contenimento delle ICA dipende da una strategia globale dell'ospedale stesso che ha bisogno di una stretta ed efficace collaborazione tra i diversi attori: degenti, pazienti ambulatoriali, visitatori, frequentatori, personale sanitario etc.

Un intervento di prevenzione e controllo di infezioni è stato definito come «un programma multidisciplinare che include un gruppo di attività per garantire che le pratiche raccomandate per la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza siano implementate e seguite dal personale sanitario» (Siegel et al. 2007).

Già nel 1996 nascevano i primi sistemi di sorveglianza basati su *alert* elettronici che notificavano il paziente colonizzato o quello infetto (Pittet et al., 1996).

Esistono diverse situazioni che si possono presentare all'attenzione del ricercatore: un paziente che ospita già al suo ingresso in ospedale un agente infettivo per una colonizzazione, infezione comunitaria oppure un paziente che lo può acquisire durante la degenza. Si parla più in generale quindi di circolazione di microrganismi in ospedale in relazione al rischio che questi possano essere trasmessi da un paziente all'altro mediante un contatto diretto o attraverso il trasferimento causato dal personale sanitario che potrebbe fungere da veicolo con mani, guanti o abbigliamento contaminato.

Sia il paziente colonizzato sia l'infetto deve essere tempestivamente individuato e sottoposto a controllo, sia per abbattere il rischio di contagio crociato fra pazienti, sia ovviamente per individuare il trattamento terapeutico più adatto.

Secondo alcune teorie bisognerebbe considerare ogni infezione come un evento avverso non tollerabile e mettere in atto misure per la prevenzione di tutte le infezioni.

Nella carta dei servizi pubblici sanitari è presente un indicatore specifico che rappresenta proprio lo strumento di verifica della lotta alle ICA. Quando si parla di qualità delle cure anche la presenza o l'assenza di ICA può essere considerato un indicatore di qualità di tutto l'ospedale; per esempio batteriemie da *S. aureus* possono considerarsi indicatore di qualità (Collignon et al., 2006) come hanno

considerato in Australia in quanto in alcuni casi le batteriemie *S. aureus* sono infezioni prevenibili con l'utilizzo di buone prassi e corretta igiene di pazienti ed operatori sanitari (Harbarth et al., 2003, Haley et al., 1995). Dovrebbe, infatti, essere abbastanza semplice raccogliere i dati in ospedale sull'incidenza di questi episodi infettivi e poi determinare quando si tratti di ICA e quando associata a scarsa attenzione nelle procedure assistenziali e la percentuale di quelle causate da MRSA potrebbe essere usata come indicatore del livello di controllo dell'antibiotico resistenza (Collignon et al., 2006). Anche un corretto utilizzo e gestione dell'emocoltura può essere considerato un parametro di qualità ospedaliera verificabile mediante la misura dei tempi di risposta del laboratorio, la percentuale di referti positivi e la individuazione delle contaminazioni dei campioni (Schinella et al., 2008).

Il Comitato per il Controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (CCICA) prima era definito Comitato per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere (CIO). I primi CIO sono stati costituiti verso la fine degli anni Cinquanta del secolo scorso quando si decise di adottare strumenti innovativi per prevenire e controllare le infezioni negli ospedali statunitensi ed inglesi a causa di una pandemia da stafilococchi meticillino-resistenti. Nacquero così nelle aree sanitarie degli ospedali i primi interventi di sorveglianza pianificati e coordinati dai Comitati Infezioni Ospedaliere. La validità e l'efficacia delle suddette attività di sorveglianza delle infezioni nosocomiali furono evidenziate nel famoso studio SENIC negli anni Settanta del secolo scorso negli ospedali statunitensi già citato in precedenza nel paragrafo 1.3.

Dagli anni Settanta ad oggi sono state emanate a livello internazionale ed europeo molte norme ed indicazioni riguardanti la sorveglianza e prevenzione delle ICA, l'importanza di un attivo CIO e di un Gruppo Operativo in tutte le strutture sanitarie.

In Italia le prime indicazioni ministeriali sulla lotta contro le ICA sono rappresentate dalle Circolari Ministeriale n. 52 del 20 dicembre 1985 "Lotta alle infezioni ospedaliere" e n. 8 del 30 gennaio 1988 "Determinazione degli standard del personale ospedaliero" che raccomandavano l'istituzione di programmi di controllo delle infezioni ospedaliere a livello regionale e a livello locale in ciascun presidio ospedaliero con i metodi di sorveglianza da adottare, indicavano i requisiti

fondamentali per la sorveglianza delle infezioni nosocomiali e strutturavano il CIO in ogni realtà ospedaliera.

In ciascun presidio ospedaliero il programma di controllo doveva prevedere l'istituzione di un Comitato multidisciplinare di controllo, la definizione di un gruppo operativo composto da medici e infermieri e l'istituzione della figura della Infermiera addetta al controllo delle infezioni ospedaliere (ICI).

Il D.M. 13 settembre 1988 "Determinazione degli standard del personale ospedaliero, istitutivo dei comitati ospedalieri" parla del Comitato di controllo delle infezioni ospedaliere, «al fine di accertare la qualità dell'assistenza sanitaria, per conferire maggiore professionalità agli atti tecnici essenziali». Il D.M. 24 luglio 1995 "Contenuti e modalità degli indicatori di efficienza nel Servizio Sanitario Nazionale. G.U. n. 263, 10 novembre 1995" inserisce poi tra gli indicatori attraverso i quali viene misurata l'efficienza e la qualità delle cure erogate, il numero di casi di infezioni ospedaliere per 1000 dimissioni.

All'inizio degli anni Novanta quando, con le leggi di riforma – Dlgs 502/1992 modificato dal Dlgs 517/1993 – fu rilanciato l'argomento delle ICA.

Il Piano Sanitario Nazionale del 1998-2000 ha incluso la prevenzione delle infezioni ospedaliere tra gli obiettivi prioritari di salute, indicando l'esistenza di un programma di controllo (basato sul Comitato, la disponibilità di personale addestrato e di protocolli e procedure scritte) quale criterio per l'accreditamento delle strutture.

Tale obiettivo è stato ripreso dai Piani Sanitari Nazionali successivi fino ad oggi.

Le Autorità europee, in occasione della conferenza "The Microbial Threat" di Copenaghen del 1998, hanno sottolineato l'importanza di adottare o implementare misure di sorveglianza sulla diffusione dei batteri resistenti agli antibiotici. La Commissione europea, inoltre, con le "Raccomandazioni del Consiglio Europeo sull'uso prudente degli antibiotici in medicina nell'uomo" del 15 novembre 2001, ha evidenziato l'importanza di rafforzare le misure di sorveglianza epidemiologica e di laboratorio e di costituire strutture per il coordinamento a livello nazionale per la prevenzione e il controllo dell'antibiotico-resistenza. Tali raccomandazioni sono poi state riprese e ripetute nel documento del 2008 del Ministero della Salute "Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto Linea Guida", aggiornato nel 2011.

Recentemente si è aggiunta anche la raccomandazione del Consiglio Europeo (Council Recommendation on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections, 2947th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs, Council meeting, Luxembourg, 9 June 2009).

L'European Center for Disease Control (ECDC) svolge sempre un ruolo attivo sul tema delle ICA e dell'AR anche con la pubblicazione delle mappe epidemiologiche dei vari microrganismi circolanti in Europa ogni anno.

Per seguire le migliori procedure, la moderna medicina basata sull'evidenza richiede il bisogno di riferirsi a Linee Guida, siano esse di diagnosi, di terapia o di ordine organizzativo. Per esempio nel campo dell'infettivologia società scientifiche o istituzioni ne scrivono. L'obiettivo delle Linee Guida è di migliorare la qualità dell'assistenza fornendo il migliore ausilio alla decisione dei clinici e migliorando soprattutto i trattamenti favorendo inoltre il rapporto costo-efficacia (Commissione terapeutica SSR Toscana). In Italia tuttavia i medici percepiscono le Linee Guida come una imposizione esterna per il contenimento dei costi anziché un utile strumento per le loro decisioni in campo clinico (Formoso et al., 2001).

Per l'individuazione di pratiche *evidence-based* in questo momento in Italia si fa riferimento ad alcuni recenti documenti nazionali: il "Compendio delle principali misure per la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza" dell'anno 2010 preparato dal CCM-Ministero della Salute con l'apporto della Regione Emilia Romagna; le "Raccomandazioni sul controllo della diffusione nosocomiale dello *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA)", pubblicato nel 2011 dalla collaborazione fra Istituto Superiore di Sanità, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, CCM e Ministero della salute; le Linee Guida sulla profilassi antibiotica perioperatoria nell'adulto del Sistema Nazionale Linee Guida presentate nel 2008 e aggiornate nel 2011.

È inoltre in corso un nuovo progetto CCM 2014 "Buone pratiche per la sorveglianza e il controllo dell'Antibioticoresistenza" che ha obiettivi in accordo con quanto definito dal Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018 che si propone proprio di fare una sintesi di tutte le esperienze fruttuose regionali o nazionali sull'argomento definendo e validando un sistema di indicatori standardizzati per monitorare l'AR e il consumo

di antibiotici in ospedale e sul territorio e poi si implementeranno dei progetti sull'appropriatezza degli antibiotici in pediatria ospedaliera.

I programmi che hanno conseguito una certa efficacia includono: miglioramento dell'igiene delle mani, uso di precauzioni da contatto, sorveglianza attiva sugli isolamenti colturali per identificare pazienti colonizzati o infetti da MDRO, educazione sanitaria, aumento della pulizia ambientale etc. (Backman et al., 2001). Tutti i suddetti interventi potrebbero essere classificati in programmi di primo e secondo livello. I programmi di primo livello sono rappresentati dalle misure di routine di prevenzione e controllo seguiti da interventi intensivi messi in atto nel caso in cui l'attuazione dei primi non fosse sufficiente o non avesse dato l'effetto sperato di riduzione della circolazione dei MDRO (Backman et al., 2001).

Inoltre tutti gli interventi si differenziano per metodologia in cinque categorie diverse (Backman et al., 2001):

1. Misure amministrative: sono costituite dalle implementazioni di politiche antibiotiche, campagne sul lavaggio delle mani, segnalazione tempestiva al medico;
2. Educazione e *training* di operatori sanitari: programmi di educazione continua sull'igiene delle mani o sul lavaggio alcolico o con clorexidina rivolti ai lavoratori, a studenti di medicina o professioni sanitarie o frequentatori, educazione dello staff sul tema ampio delle ICA;
3. Uso corretto di antibiotici: restrizioni di prescrizione da parte dei medici, scoraggiamento nell'uso di categorie specifiche di molecole antibiotiche, come ciprofloxacina e cefalosporine di seconda o terza generazione in ospedale.
4. Sorveglianza: sugli isolamenti colturali per MRSA, VRE etc;
5. Precauzioni per prevenire la trasmissione di infezioni: precauzioni standard, isolamento da contatto, installazione di distributori di clorexidina o gel alcolico.
6. Misure ambientali: audit clinici o sorveglianza dell'ambiente, prelievi ambientali, aumento delle pulizie;
7. Decolonizzazione (Backman et al., 2001).

In molti programmi regionali di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie e socio-sanitarie sono stati poi aggiunti requisiti specifici relativi al controllo delle ICA.

L'esistenza di reti collaborative di sorveglianza, sia in Europa che in Italia, e di protocolli standardizzati di sorveglianza può essere considerata un fattore favorente lo sviluppo di tali programmi di controllo.

L'obiettivo dei programmi di gestione e contenimento delle ICA è di assicurare che vengano adottate a tutti i livelli e da tutti gli operatori le pratiche assistenziali dimostrate efficaci a ridurre il rischio di trasmissione di microrganismi durante l'assistenza e che siano decisamente abbandonate le pratiche dimostrate come non sicure o non efficaci. Allo stato attuale delle conoscenze le ICA includono infezioni prevenibili e non. Tra gli elementi centrali di tale controllo c'è quello di individuare tempestivamente eventi sentinella ed epidemie mantenendo alto il livello di attenzione del personale sanitario. Rilevante è la possibilità di avere un sistema di segnalazione rapida di eventi che richiedono interventi tempestivi, quali particolari eventi sentinella è inoltre fondamentale la costruzione di sistemi informativi (Ministero della Salute 2012).

Un sistema efficace dovrebbe essere caratterizzato da una spiccata multidisciplinarietà che favorisca la collaborazione dei professionisti afferenti alle diverse unità operative, come per esempio Microbiologia, Farmacia, Igiene, Reparti di degenza e Direzione sanitaria. Esso dovrebbe essere utile a sorvegliare ed identificare tempestivamente diverse situazioni che possono presentarsi in ambiente ospedaliero: i microrganismi sentinella, gli eventi epidemici, le infezioni endemiche potenzialmente prevenibili, il consumo di antibiotici e gli eventi sentinella (Emilia Romagna DGR N° 186/2005 del 7/02/2005 e Determinazione n. 1925 del 16.2.2006).

Un metodo idoneo di sorveglianza per descrivere l'eziologia delle ICA dovrebbe individuare non solo i microrganismi sentinella o *alert* ed il loro profilo di AR ma anche segnalare gli eventi sentinella, ossia casi singoli di malattie insorte in pazienti o in operatori, incluse nelle classi II, III e V (secondo il DM 15/12/90), laddove sia possibile correlarli con l'acquisizione dell'infezione in ambiente sanitario. Quanto detto si applica in tutti i casi di assistenza sanitaria, in ospedali pubblici o privati, day-hospital, ambulatori oppure assistenza socio-sanitaria, in Residenze Sanitarie Assistenziali, case protette, comunità alloggio, residenze protette, case di riposo, residenze per recupero di tossicodipendenti e malati psichici. Le malattie infettive

soggette a notifica sono per esempio: morbillo, varicella, parotite, epatite A, epatite B, epatite C, *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium perfringens*, *Streptococco* beta emolitico di gruppo A antibiotici. (Emilia Romagna DGR N° 186/2005 del 7/02/2005 e Determinazione n. 1925 del 16.2.2006). È necessario che sia sempre informato il Dipartimento di Sanità pubblica della ASL di riferimento e della regione e il SERESMI con la segnalazione tempestiva delle malattie infettive soggette a notifica, degli eventi sentinella, degli eventi epidemici e degli *alert*.

Sarebbe necessario che un adeguato programma di controllo identificasse tempestivamente gli eventi epidemici e le infezioni endemiche potenzialmente prevenibili, tra cui vi sono le infezioni associate a specifiche procedure assistenziali, quali le ISC, le IVU nei pazienti sottoposti a catetere urinario, le batteriemie/sepsi nei pazienti sottoposti a catetere venoso centrale, le polmoniti nei pazienti ventilati. Per questo motivo gli ambiti più frequentemente interessati dalla sorveglianza sono i reparti chirurgici e le unità di terapia intensiva.

L'Institute for Healthcare Improvement (IHI) nel 2004, all'interno della campagna "100.000 Lives Campaign" ha introdotto dei *bundles*, letteralmente dei "pacchetti assistenziali" che consistono in un gruppo di pochi e semplici procedure (da 3 a 5 al massimo) con dimostrata base scientifica relativi al processo di cura. Quando essi sono attuati contemporaneamente risultano più efficaci rispetto al loro utilizzo singolo, inoltre nella routine assistenziale migliorano le qualità assistenziali e producono risultati migliori rispetto alla somma dei risultati dei singoli comportamenti.

Inizialmente furono elaborati solo *bundles* per la prevenzione della polmonite associata alla ventilazione assistita forzata, della batteriemia da catetere venoso centrale e in un secondo momento fu aggiunto quello per la prevenzione delle ISC e sono stati proposti quelli per l'IVU da catetere vescicale, le infezioni da *C. difficile* e per gestione e trattamento delle sepsi.

Gli studi sull'applicazione dei *bundles* alla prevenzione delle ICA presenti in letteratura hanno evidenziato una riduzione dei tassi di mortalità e di infezione come pure dei tempi di degenza.

Per garantire la sicurezza dei pazienti, i programmi di controllo devono considerare come obiettivo prioritario la prevenzione delle infezioni correlate alle specifiche procedure e pratiche assistenziali elencate di seguito:

- utilizzo e gestione dei cateteri vescicali a permanenza o altre procedure invasive sulle vie urinarie;
- utilizzo e gestione delle linee di accesso vascolare (ad esempio l'inserimento e la cura del catetere venoso centrale, gli accessi venosi periferici);
- terapia e supporto della funzionalità polmonare (ad esempio le procedure e le apparecchiature associate all'intubazione, alla ventilazione meccanica, alla tracheotomia);
- interventi chirurgici (le misure adottate in sala operatoria, la cura e medicazione delle ferite, la sorveglianza degli esiti);
- igiene delle mani e precauzioni di isolamento, per prevenire la diffusione di tutte le infezioni, incluse quelle sostenute da microrganismi resistenti agli antibiotici.

In alcuni casi si tratta di misure di carattere generale, che devono essere sempre intraprese e rispettate all'interno di una struttura, quali: la corretta igiene ambientale, il lavaggio delle mani, l'adeguatezza della pulizia, la sterilizzazione delle apparecchiature, l'appropriatezza della gestione della lavanderia e della biancheria, la corretta raccolta e smaltimento dei rifiuti sanitari, il corretto smaltimento di aghi e taglienti.

In altri casi si tratta di misure appropriate a ridurre il rischio di infezioni correlate a fonti ambientali, misure di profilassi per gli operatori sanitari e socio-sanitari, definite sulla base della valutazione dei rischi lavorativi, prevedendo l'offerta di vaccinazioni, nonché l'applicazione di misure restrittive, qualora necessario, a seguito di infezioni degli operatori e/o di eventi infettivi contagiosi nei pazienti.

In presenza di infezioni della cute, ascessi o ferite secernenti che non possono essere coperte o a causa di sindromi cliniche, sono richieste precauzioni supplementari, cioè aggiuntive alle standard, inizialmente empiriche, in attesa di conferma diagnostica e poi ad *hoc*, quando viene identificata la causa poiché si tratta un microrganismo importante dal punto di vista epidemiologico.

La sorveglianza ed il monitoraggio continuo degli *alert*, fondato sui database costituiti dai laboratori di microbiologia, rappresentano una fonte informativa di supporto alla sorveglianza dei Servizi di Igiene svolta appunto nei confronti ICA per diversi motivi. Innanzitutto per conoscere l'eventuale circolazione di microrganismi resistenti agli antibiotici nei singoli reparti, per la tempestiva individuazione di *cluster* ed eventi epidemici con adozione delle misure di controllo infine per avere le diverse informazioni sulle farmacoresistenze, utile come guida alla definizione di una politica degli antibiotici sia in ospedale che in reparto ed infine per avere il quadro dei possibili fattori di rischio dei pazienti.

Di solito i sistemi di monitoraggio prevedono la tempestiva segnalazione da parte del laboratorio di microbiologia alla Direzione Sanitaria o all'ufficio di Igiene ospedaliera. Gestire un paziente con positività microbiologica per un MDRO non è semplice e comporta l'adozione di specifiche norme comportamentali nell'aspetto assistenziale per ridurre la circolazione e la trasmissione di tali microrganismi. Infatti essi espongono il paziente a maggiore suscettibilità a morbilità e mortalità e aumentano la probabilità di fallimento terapeutico e di allungamento della durata della degenza ospedaliera. Inoltre la presenza di MDRO rende più complesso l'eventuale trasferimento.

In alcune strutture invece si predilige la sorveglianza attiva che sono finalizzati a prevenire la diffusione di specifici microrganismi, identificando i soggetti colonizzati (portatori) in assenza di segni e sintomi di infezione, di solito molto utili all'accesso in Pronto Soccorso, in Reparti critici o su pazienti di provenienza da lungodegenze nel momento di accesso in ospedale. Ovviamente in questi casi devono essere stabiliti a priori i criteri di frequenza e di selezione dei soggetti da sottoporre a *screening* in funzione dei diversi contesti organizzativi e epidemiologici locali.

Per mettere in atto attività sistematiche di valutazione e di miglioramento della qualità professionale nasce la *Clinical governance* che è una modalità di gestione dei servizi sanitari promossa dal documento inglese "A first class service: Quality in the new national health service" (Londra, Department of Health, 1998). Tra le raccomandazioni contenute nel documento, se pur risalenti a diversi anni fa, alcune

sembrano molto attuali ed utili particolarmente nell'argomento oggetto di questo studio:

- collaborazione multidisciplinare e promozione della formazione e del training;
- partecipazione di tutti i professionisti ad audit clinici, locali e multicentrici;
- diffusione di pratiche basate sulle evidenze scientifiche e linee guida;
- miglioramento di completezza e accuratezza nella rilevazione delle informazioni per monitorare l'assistenza clinica e valutare gli esiti (outcome);
- attuazione di un sistema di segnalazione, di indagine e di prevenzione degli eventi avversi;
- comunicazione dei reclami e coinvolgimento da parte di pazienti e familiari.

In particolare, per quanto concerne l'Audit clinico il Ministero della Salute, nel 2006, lo ha definito come: "Metodologia di analisi strutturata e sistematica per migliorare la qualità dei servizi sanitari, applicata dai professionisti attraverso il confronto sistematico con criteri espliciti dell'assistenza prestata, per identificare scostamenti rispetto a standard conosciuti o di *best practice*, attuare le opportunità di cambiamento individuato ed il monitoraggio dell'impatto delle misure correttive introdotte".

Altro metodo usato in certe strutture è l'*incident reporting*. Questo metodo, sviluppato in campo aeronautico, militare e industriale, da alcuni anni è stato trasferito, dopo opportune modifiche, nei sistemi sanitari per migliorare la sicurezza del paziente. È l'*incident reporting* è un sistema di raccolta strutturata di segnalazioni che possono avere un impatto clinico per poter predisporre strategie e azioni di correzione e miglioramento per prevenirne la ricorrenza.

Il CCICA deve svolgere invece attività di sorveglianza epidemiologica, pianificazione e controllo, gestione di programmi di prevenzione e formazione e valutazione dell'efficacia di tutto l'iter messo in atto.

La sorveglianza epidemiologica ha particolare valore poiché è alla base di tutto il resto: essa si fonda su una fase di conoscenza (determinazione di incidenza e prevalenza delle ICA) e individuazione di aree, procedure e pazienti a rischio e una fase di intervento (individuazione, pianificazione, gestione di interventi e valutazione successiva di appropriatezza ed efficacia).

La Circolare Ministeriale 52/1985 definisce il Gruppo Operativo (GO) come lo strumento operativo del CIO, cioè l'esecutore materiale delle direttive emanate dal Comitato. Deve pertanto essere costituito da un gruppo limitato di esperti, che dovrebbero addirittura essere assegnati a tempo pieno alle attività di prevenzione e controllo delle ICA e che partecipano alle riunioni del CIO. Le linee guida OMS indicano che il GO deve essere un gruppo tecnico scientifico, composto da specialisti di area sanitaria, deve avere una riconosciuta autorità nella gestione dei programmi di controllo, deve essere responsabile della effettiva sorveglianza programmata.

Per controllare e prevenire la diffusione nel tempo delle ICA e dei MDR è necessario effettuare una efficace sorveglianza facendo raccolta sistematica e analisi dei dati relativi agli isolamenti della microbiologia.

La sorveglianza degli *alert organism* può essere standardizzata per aumentare la qualità, la sicurezza e l'appropriatezza del servizio erogato dalla struttura sanitaria.

Il medico è chiamato a garantire le più idonee condizioni di sicurezza del paziente e degli operatori coinvolti, contribuendo alla promozione dell'adeguamento dell'organizzazione di attività e comportamenti professionali e contribuendo alla prevenzione e alla gestione del rischio clinico mediante la propria adesione alle buone prassi cliniche. Il medico deve prestare attenzione al processo di informazione e comunicazione anche in caso di evento indesiderato e con lo sviluppo di attività formative e valutative sulle procedure di sicurezza delle cure e la rilevazione, la segnalazione e la valutazione di eventi sentinella, errori, "quasi-errori" ed eventi avversi (Art. 14 Prevenzione e gestione di eventi avversi e sicurezza delle cure- Codice Deontologia Medica).

È opportuno promuovere l'uso responsabile di antibiotici possibilmente analizzando e distribuendo periodicamente i dati sull'utilizzo di antibiotici in ospedale e nel territorio. Per monitorare la situazione delle resistenze agli antibiotici è importante la gestione dei dati di sensibilità antibiotica. Esistono diversi programmi nazionali e internazionali per rendere omogenei e interpretabili i dati raccolti, per citare i principali: National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) statunitensi e EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) pubblicato ogni anno dall'ECDC.

L'Italia, che fa parte dell'EARS-Net, contribuisce al monitoraggio, tramite l'Istituto Superiore di Sanità che ha attivato il servizio AR-ISS che si prefigge l'obiettivo primario di studiare l'antibiotico-resistenza in un selezionato gruppo di batteri isolati da infezioni di rilevanza clinica (batteriemie o meningiti) che rappresentano ICA. Tramite l'analisi di questi dati su più anni sarà possibile delineare dei *trend* di AR, per ampliare finalmente la conoscenza sanitaria del problema e fornire un *feedback* agli ospedali.

Dal 2008 a livello nazionale esiste poi una rete di laboratori di microbiologia (Micronet), che raccolgono dati di laboratorio per la sorveglianza di microrganismi multiresistenti, sulla base della quale tutte le informazioni vengono raccolte a livello centrale per una sorveglianza ministeriale. Micronet è un progetto dell'Istituto Superiore di Sanità nato proprio per creare una sorveglianza epidemiologica sentinella delle infezioni batteriche basata sulla rilevazione e sulla trasmissione automatica dei risultati di accertamento eziologico infettivo e della loro resistenza agli antibiotici.

1.5 Sorveglianza ICA e *alert organism*: il modello organizzativo dell'Ospedale Sant'Andrea nella gestione del rischio infettivo

Presso l'AOSA il controllo delle ICA è stato da sempre svolto dalla UOS Igiene e Tecnica Ospedaliera (ITO) dapprima in ottemperanza delle già citate circolari ministeriali degli anni Ottanta del secolo scorso sia alla luce delle iniziali disposizioni nazionali di tutela della salute dei lavoratori (D.Lvo 242/96) per la prevenzione del rischio biologico. Le prime indagini di prevalenza puntuale delle ICA risalgono al 2005 (Marani et al, 2016) e sono state svolte su tutti i reparti di degenza ordinaria medici e chirurgici. Altri tipi di indagini, come quelle di incidenza o indagini epidemiologiche, controlli di un focolaio di malattia o di un episodio epidemico sono state condotte invece nei reparti di Psichiatria, nella Rianimazione, nelle Terapie intensive o nelle Sale operatorie.

Ovviamente nel rispetto della normativa nazionale è attivo da tanti anni un gruppo multidisciplinare, prima definito Comitato di Controllo Infezioni Ospedaliere (CCIO) e più recentemente ribattezzato Comitato di Controllo Infezioni Correlate all'Assistenza (CCICA) che è attualmente composto da membri afferenti alla Direzione Sanitaria, UOS Igiene e Tecnica Ospedaliera, Infettivologi, UOD Microbiologia, UOC Farmacia, UOC Risk management, qualità e accreditamento, UOS Prevenzione e gestione sicurezza sul lavoro ed energy management.

Il CCICA si riunisce regolarmente almeno quattro volte all'anno ma ulteriori incontri da parte di gruppi operativi più ristretti si svolgono ogni due mesi circa.

Attraverso il CCICA l'Azienda ha promosso, oltre alle varie iniziative di sorveglianza e controllo delle ICA, anche varie proposte formative rivolte al personale sanitario ed ausiliario nei confronti della prevenzione delle ICA.

1.5.1 Le indagini sulle ICA

L'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea (AOSA) di Roma da circa 10 anni svolge un'attività di sorveglianza e controllo su tutte le ICA nei reparti di medicina e chirurgia mediante studi di prevalenza ripetute (Marani et al., 2016; Sarlo et al., 2013; Marani et al., 2013), indagini epidemiologiche (Rossi et al., 2012; Rossi et al., 2014). Le indagini per determinare la prevalenza delle ICA nei reparti medici e chirurgici dell'AOSA sono state condotte dalla Direzione Sanitaria mediante la UOS ITO dal 2007 al 2015. I rilevamenti sono stati regolarmente eseguiti ogni anno nei reparti medici e chirurgici seguendo lo stesso protocollo. In accordo con le definizioni dei Centers for Disease Control sono state definite le ICA e sono state registrate tutte le infezioni con insorgenza dopo almeno 48 ore dal ricovero. Sono stati considerati: le caratteristiche demografiche, i segni clinici, i microrganismi isolati (per il solo periodo dal 2011 al 2015) e l'AR.

In particolare nella medesima struttura ospedaliera, nel corso degli ultimi nove anni sono stati svolti studi di prevalenza puntuale delle infezioni correlate all'assistenza arruolando un totale di 2.840 pazienti. In totale 136 pazienti (4,79%) hanno sviluppato 180 ICA (6.34%). Le ICA più frequenti sono state quelle delle vie respiratorie, che rappresentano il 35% (63 su 180 infezioni) di tutte le ICA, seguite dalle ISC 22.2%, dalle IVU 19.4%, dalle setticemie 17.2% ed altre sedi 6.1%. Inoltre sono stati valutati gli episodi infettivi in relazione alle procedure invasive. ISC/pazienti sottoposti a chirurgia 3.99%, IVU/pazienti con catetere urinario 4.17% e setticemia/pazienti con CVC 9.42%. Oltre la metà di tutti i 1.532 pazienti (53.9%) riceveva un antibiotico al momento dello studio, tra questi 892 (58.2%) per terapia, 641 (41.8%) per profilassi. Nell'ultimo gruppo, 109 (17.0%) ha eseguito una profilassi *extra-short term*, 89 (13.9%) una *profilassi short term* 443 (69.1%) ed una *profilassi long term*. Durante il periodo 2011-2015 in 71 su 110 (64.5%) episodi di ICA sono stati isolati microrganismi. In totale ne sono stati individuati 106, i batteri Gram-negativi (63.2%) sono stati isolati più frequentemente dei Gram-positivi (28.3%). La gestione delle attività di sorveglianza e controllo delle ICA presso l'AOSA è coordinata dalla Direzione Sanitaria Medica che, al proprio interno, in particolare impegna la UOS ITO (Marani et al. 2016).

1.5.2. La sorveglianza dei microrganismi sentinella

Per la sorveglianza dei microrganismi sentinella (*alert organisms*) dal marzo 2015 è stato avviato uno specifico progetto finalizzato alla sorveglianza integrata dei microrganismi sentinella che ha consolidato e reso maggiormente efficace il monitoraggio di tali microrganismi già in essere dal 2012 (quando è stata emanata la prima versione della Procedura in caso di isolamento di microrganismo sentinella, poi revisionata nel 2016). La sorveglianza integrata si fonda su due pilastri: la sorveglianza microbiologica di laboratorio e gli *audit* valutativi presso tutte le unità operative.

La sorveglianza passiva di laboratorio, cioè un sistema di allerta ogni qualvolta la UOD Microbiologia, identifica un *alert* in un qualsiasi campione biologico di pazienti ricoverati, è stata integrata con *audit* clinici indispensabili alla prevenzione della loro diffusione e alla riduzione del rischio epidemico, basata sulla gestione tempestiva delle appropriate misure di controllo e identificazione delle fonti e dei meccanismi di trasmissione e della messa in atto delle efficaci misure di isolamento del paziente.

Tale programma di controllo prevede che la UOD di Microbiologia, appena eseguito l'isolamento colturale da un paziente ricoverato di un microrganismo con determinate caratteristiche di AR incluso in una specifica lista, proceda ad un'immediata segnalazione al reparto dove il suddetto paziente è degente.

L'elenco degli *alert* presente nel protocollo aziendale dell'Ospedale Sant'Andrea, approvato nell'anno 2015 comprende: *Staphylococcus aureus* MRSA; *Enterococcus faecalis* e *faecium* VRE; *Clostridium difficile* produttore di tossine; *Acinetobacter baumannii* MDR; *Pseudomonas aeruginosa* MDR; *Stenotrophomonas maltophilia* MDR; Enterobatteri ESBL positivi; Enterobatteri carbapenemici resistenti (per es. *K. pneumoniae* KPC, *K. oxytoca*, *K. ozanae*).

In un primo momento l'allerta della UOD Microbiologia determinava a campione un sopralluogo dell'infermiera epidemiologa, in seguito si è passati ad una mini equipe della UOS ITO. Poi, con la revisione della Procedura nel 2015, l'*audit* valutativo è diventato un'attività quotidiana volta a favorire la formazione sul campo degli operatori sanitari, la verifica dell'attuazione delle previste misure di isolamento del paziente e la prevenzione della diffusione del microrganismo. Oltre ad effettuare un

sopralluogo in caso di primo isolamento di un alert sul paziente si sono aggiunte successive verifiche in caso di altri isolamenti colturali sul medesimo paziente già posto in isolamento.

Il flusso informativo inizia quando il Microbiologo:

- individua un microorganismo alert che viene segnalato nel referto con il seguente messaggio di allerta: "!!!ATTENZIONE MICRORGANISMO SENTINELLA!!!", valida e firma il referto (firma elettronica);
- invia un report giornaliero con i dati del paziente a un indirizzo di posta elettronica dedicato, che è quotidianamente controllato dal personale dell'UOS ITO.

Il medico dell' U.O. dove è ricoverato il paziente con microorganismo sentinella:

- acquisisce l'informazione sull'*alert* mediante la lettura del referto e pone in atto le misure di isolamento necessarie coinvolgendo il personale di assistenza;
- informa il paziente e i suoi familiari sulle motivazioni che hanno determinato tali misure di isolamento e, se presente nella stessa stanza un altro paziente, o i suoi familiari, provvede ad educarli sulle norme igieniche da adottare;
- definisce ed attua la terapia adeguata, eventualmente con la consulenza di un infettivologo;
- compila la scheda di notifica malattia infettiva di cui una copia deve essere conservata in cartella clinica;
- inoltra richiesta alla Direzione Sanitaria (o al Reperibile durante turni festivi e notturni) sull'eventuale riduzione di posto letto conseguente all'isolamento per la relativa autorizzazione alla chiusura.

Il Coordinatore Infermieristico dell'U.O., o in sua assenza, il personale infermieristico di reparto, dove è ricoverato il paziente con microorganismo sentinella:

- predisporre il materiale "dedicato" per l'assistenza del paziente o dei pazienti con microorganismo sentinella (fonendoscopio, sfigmomanometro, termometro, contenitori rifiuti, DPI, ecc);
- affigge all'esterno della camera la segnalazione che induce all'adozione dei dispositivi di protezione individuale e il poster con le relative indicazioni sulle procedure di vestizione e svestizione e fornisce ai visitatori un *depliant* informativo (Allegati 7-9);

- organizza idoneo piano di pulizia quotidiano e settimanale avvalendosi della ditta esternalizzata di pulizia e del personale aziendale nei restanti orari. Il piano di pulizia va svolto secondo le indicazioni presenti nella procedura aziendale (P/919/33). Per necessità di pulizie straordinarie (sanificazione stanza post-dimissione) il coordinatore del reparto dovrà avvalersi del personale di supporto interno;
- indica e/o fornisce al personale ausiliario che è deputato al trasporto del paziente infetto i dispositivi di protezione individuale che deve utilizzare durante l'attività;
- avvisa i Servizi (radiologia, ambulatori ecc) e/o i Blocchi Operatori della situazione microbiologica del paziente e concordare (ove possibile) l'esame/intervento chirurgico in modo che sia a fine lista (l'ultimo della giornata) per permettere una più accurata disinfezione ambientale.
- informa tutto il personale sanitario e il personale dei servizi esternalizzati (cucina e pulizia) che deve prestare assistenza al paziente (es: consulenti medici, fisioterapisti, tecnici di radiologia, ecc) circa le procedure avviate in merito all'isolamento;
- educa i familiari circa le precauzioni da adottare per evitare la diffusione (spiegare che c'è assenza di rischio per i soggetti in buona salute; eseguire l'igiene delle mani prima di lasciare la stanza o l'area di isolamento e di evitare contatti con altri pazienti ricoverati) e distribuisce la brochure con le indicazioni.

Si procede alla pulizia e alla sanificazione ambientale del locale e delle attrezzature (inclusa la barella di trasporto) dove ha stazionato il paziente per l'esecuzione della procedura sarà a carico dell'U.O. che ha effettuato la prestazione; qualora l'indagine sia effettuata in orari serali/notturni le attività di sanificazione dovranno essere effettuate dagli Ausiliari dell'Azienda secondo la procedura Aziendale di sanificazione. Nel caso in cui un paziente abbia necessità di un intervento chirurgico, prestazione radiologica o prestazione ambulatoriale, il personale sanitario (medico o infermiere) deve avvisare il servizio che il paziente è portatore di un microrganismo sentinella.

Al termine della prestazione o intervento chirurgico il personale del servizio deve svolgere una sanificazione ambientale e trattamento di eventuali dispositivi utilizzati secondo quanto previsto dalle schede di prevenzione malattie diffuse e infettive.

La UOS ITO prende visione degli *alert* dall'indirizzo email dedicato dell'*alert* dalla Microbiologia e/o dalla cartella condivisa con la Microbiologia, appena ricevuta segnalazione dell'isolamento del microrganismo sentinella procede all'invio presso il reparto di una infermiera epidemiologa e/o medici igienisti, dopo essersi accertati che l'U.O. abbia preso atto dell'*alert*.

Dal suddetto sopralluogo in reparto scaturisce la compilazione di due schede *ad hoc*: in una sono raccolti la descrizione del caso, i fattori di rischio per infezione e le terapie antibiotiche somministrate al paziente; nell'altra sono inserite le informazioni sul tipo di isolamento effettuato e sull'applicazione delle misure di prevenzione della diffusione del microrganismo. Si procede così alla raccolta dei dati epidemiologici rilevanti sul paziente e sul microrganismo compilando il modulo M/919/273 Scheda di rilevazione microrganismi sentinella (Allegati 3 e 4). Si richiede un confronto con i medici infettivologi per valutare se il caso in oggetto sia una infezione comunitaria, una colonizzazione, una ICA derivante dal ricovero presso la l'AOSA oppure una ICA acquisita nel ricovero precedente in un'altra struttura.

Lo svolgimento di un *audit* valutativo, tracciato in cartella clinica, con il personale sanitario di reparto compilando la "Scheda controllo applicazione misure aggiuntive in caso di microrganismi sentinella" intervistando il personale medico ed infermieristico del reparto di degenza e verificando che siano state messe in atto le procedure di isolamento del paziente previste per il caso specifico è motivo di sensibilizzazione del personale sanitario stesso.

In caso di microrganismi *alert* è necessario infatti adottare in aggiunta alle Precauzioni Standard anche precauzioni aggiuntive da Contatto e/o Droplet e/o Aeree, secondo quanto riportato nelle schede M/919/222 precauzioni aggiuntive pazienti con malattie trasmissibili per contatto/droplet e M/919/226 paziente con malattia trasmissibile per via aerea, secondo uno schema prestabilito (Allegato 5). Può essere attuato un isolamento di coorte ponendo nella medesima stanza di degenza due pazienti affetti da stesso *alert* soggetto a stesse precauzioni aggiuntive.

Può essere attuato un isolamento spaziale/funzionale ricoverando nel posto letto vicino al paziente colonizzato/infetto, un paziente non infetto e a “basso rischio” di contaminazione da *alert*, non in condizioni di criticità e con verosimile degenza breve e ponendo un paravento tra i due posti letto. Il Medico della UOS ITO inserisce i dati acquisiti sui casi di Microrganismi sentinella in un database (tipo Excel) con eventuale integrazione dei dati sanitari informatizzati già esistenti. Entro circa il 10°/12° giorno del mese successivo la Microbiologia estrae un database mensilmente e salvato nella "cartella condivisa" GO-CICA (con accesso da Direzione Sanitaria, UOS ITO, Microbiologia, Farmacia): al CICA sono resi noti periodicamente dei Report di sintesi sulla situazione degli isolamenti di *alert* in tutti i reparti dell'AOSA.

L'UOS ITO e l'UOD Microbiologia presentano periodicamente l'andamento epidemiologico degli *alert* al CICA ed eventualmente indagini *ad hoc* in caso di eventi con particolare rilevanza epidemiologica. Queste azioni, oltre a garantire una sorveglianza sulle ICA da MDR, coinvolgono direttamente gli specialisti con competenza diretta sul problema, promuovendo e stimolando l'attenzione ed il confronto quotidiano del personale dei reparti. La sorveglianza ed il monitoraggio degli *alert* rappresenta una importante fonte informativa nei confronti delle ICA per diversi motivi. Innanzitutto consente di conoscere l'eventuale circolazione di microrganismi resistenti agli antibiotici nei singoli reparti, di individuare immediatamente cluster ed eventi epidemici con adozione delle tempestive misure di controllo. Infine fornisce informazioni sulle farmacoresistenze, utile come guida alla definizione di una politica degli antibiotici in ospedale ed in reparto ed infine per avere il quadro dei possibili fattori di rischio dei pazienti.

La sorveglianza non può essere considerata un'attività esclusiva del laboratorio di Microbiologia, ma deve essere inquadrata in un programma aziendale di controllo delle ICA. Questo tipo di sorveglianza presenta molti aspetti positivi:

- consente la precoce individuazione dei microrganismi sentinella, previene la loro diffusione e riduce, quindi, il rischio di eventi epidemici;
- promuove l'interazione quotidiana e fattiva dei componenti del gruppo operativo di controllo delle infezioni tra di loro e con i reparti;

- stimola una maggiore attenzione al problema del rischio infettivo da parte di tutti gli operatori sanitari promuovendo l'adozione di corrette precauzioni d'isolamento;
- favorisce il corretto uso delle molecole antinfettive.

A corollario di queste due grandi attività di prevenzione e controllo di ICA e *alert*, presso l'AOSA si svolgono anche una serie di interventi ed attività finalizzati al controllo del rischio infettivo ed al rispetto degli standard strutturali.

Tali interventi, cui concorrono vari servizi dell'ospedale, sono coordinati dalla Direzione Sanitaria e consistono principalmente nello svolgimento dei monitoraggi microbiologici per la verifica della qualità ambientale di sale operatorie, reparti ad alto rischio (ematologia, oncologia, centro trasfusionale etc) e nella valutazione critica a seguito delle refertazioni sulle indagini quantitative e qualitative condotte dalla UOD Microbiologia.

Le attività di controllo ambientale normalmente comprendono il campionamento dell'aria con Surface Air System (SAS) e delle superfici (RODAC contact) in concomitanza della sostituzione dei filtri HEPA del sistema di aerazione dei due Blocchi Operatori e campionamento delle superfici. I terreni di coltura utilizzati per i campionamenti sono: TSA (Tryptic Soy Agar) per la ricerca di carica batterica totale; SDA (Sabouraud Dextrose Agar) per la ricerca di funghi e lieviti e MSA (Mannitol Salt Agar) per la ricerca di *S. aureus*. Inoltre sempre su richiesta della Direzione Sanitaria possono essere svolti campionamenti ambientali (per esempio in camere di degenza o stanze mediche per audit clinici) mediante tampone faringeo colturale.

1.5.3 La produzione di documentazione amministrativa

Nel corso di questi ultimi anni, circa dal 2008 al 2016, l'AOSA ha incoraggiato, implementato e diffuso, soprattutto tramite il sistema elettronico Intranet aziendale, protocolli operativi per la prevenzione dei rischi infettivi per pazienti e personale e numerosi documenti sulla tematica (Tabella 4).

Nella prevenzione delle ICA rientra anche una buona gestione, utilizzo e politica antibiotica, per questo motivo la AOSA ha provveduto già da alcuni anni ad intraprendere azioni a sostegno di quanto detto. Per esempio nel 2010 ha inserito in ospedale le Schede regionali per la prescrizione di antibiotici, recependo le note del PTOR della Regione Lazio (Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale, relative all'utilizzo dei farmaci appartenenti alla classe J dell'ATC (Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica, secondo lo standard dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) cioè gli antifettivi. Quindi quando un clinico si trova a voler prescrivere alcuni antibiotici, allo stato attuale per esempio Daptomicina, Ertapenem, Meropenem, Tigeciclina, Linezolid, Piperacillina/Tazobactam, Imipenem/Cilastatina, Levofloxacin, dovrà debitamente compilare ed inviare alla Farmacia la richiesta in sostituzione delle abituali richieste informatiche personalizzate per paziente, sempre nel rispetto delle note limitative dello PTOR.

Inoltre la AOSA ha avviato una revisione del protocollo antibiotico profilassi ed inoltre è in fase di scrittura un protocollo aziendale per la "Gestione dell'antibiotico-terapia per la profilassi delle infezioni correlate all'assistenza (ICA)", basato sulle attuali conoscenze scientifiche internazionali, europee ed italiane, sulla corretta gestione della terapia antibiotica per tutti i reparti di degenza, il Pronto Soccorso e le aree critiche che dovrebbe supportare tutti i medici anche sulla scorta della Nota DS/11527/16 "Modifica del piano di continuità assistenziale e pronta disponibilità degli infettivologi". All'interno di questo nuovo protocollo, il primo documento prodotto riguarda le modalità di accertamento laboratoristico delle infezioni trasmissibili più frequenti e minacciose dei pazienti in Pronto Soccorso, realizzandolo in forma di vademecum.

Tabella 4. Documenti aziendali AOSA contro il rischio infettivo pubblicati sull'Intranet aziendale negli ultimi anni

<ul style="list-style-type: none"> • Il lavaggio delle mani deve essere effettuato secondo quanto riportato nelle linee guida aziendali LG/919/01 (Lavaggio mani)
<ul style="list-style-type: none"> • Schede regionali per la prescrizione di antibiotici
<ul style="list-style-type: none"> • PN/919/06 Piano annuale di Risk Management: Gestione del rischio clinico e delle infezioni correlate all'assistenza
<ul style="list-style-type: none"> • P/919/68 Procedura in caso di isolamento microrganismo sentinella
<ul style="list-style-type: none"> √ Poster precauzioni aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> √ Poster lavaggio mani e DPI
<ul style="list-style-type: none"> √ Mod 15 scheda di notifica malattia infettiva per tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare
<ul style="list-style-type: none"> √ MI-BASE-GIUBILEO scheda di notifica malattie infettive
<ul style="list-style-type: none"> √ M/919/451 Modulo segnalazione non conformità e descrizione azione correttiva
<ul style="list-style-type: none"> √ M/919/273 scheda controllo applicazione misure aggiuntive
<ul style="list-style-type: none"> √ Brochure informativa per visitatori/familiari
<ul style="list-style-type: none"> • Schede precauzioni aggiuntive per evitare trasmissione malattie infettive e diffuse:
<ul style="list-style-type: none"> √ M/919/222 precauzioni aggiuntive paziente con malattie trasmissibili per contatto/droplet
<ul style="list-style-type: none"> √ M/919/223 precauzioni aggiuntive paziente con meningite
<ul style="list-style-type: none"> √ M/919/224 precauzioni aggiuntive paziente con morbillo
<ul style="list-style-type: none"> √ M/919/225 precauzioni aggiuntive paziente con varicella
<ul style="list-style-type: none"> √ M/919/226 precauzione aggiuntive paziente con malattia trasmissibile per via aerea (tubercolosi)
<ul style="list-style-type: none"> √ M/919/408 Precauzioni aggiuntive paziente con <i>Clostridium difficile</i>
<ul style="list-style-type: none"> • PT/919/06 Protocollo aziendale per la sorveglianza e il controllo della TBC nel personale sanitario
<ul style="list-style-type: none"> • P/919/58 Procedura per la verifica della qualità del servizio di pulizia e suoi relativi allegati
<ul style="list-style-type: none"> • PT/919/07 Protocollo per la profilassi antibiotica in chirurgia, costituito dai seguenti allegati:
<ul style="list-style-type: none"> √ allegato 1 Scheda antibioticoprofilassi Cardiochirurgia-chirurgia vascolare
<ul style="list-style-type: none"> √ allegato 2 Scheda antibioticoprofilassi ORL
<ul style="list-style-type: none"> √ allegato 3 Scheda antibioticoprofilassi chirurgia generale
<ul style="list-style-type: none"> √ allegato 4 Scheda antibioticoprofilassi Ortopedia
<ul style="list-style-type: none"> √ allegato 5 Scheda antibioticoprofilassi Ginecologia
<ul style="list-style-type: none"> √ allegato 6 Scheda antibioticoprofilassi Urologia
<ul style="list-style-type: none"> √ allegato 7 Scheda antibioticoprofilassi Neurochirurgia

1.5.4 Attività di formazione del personale sanitario

Presso l'AOSA spesso sono state offerte attività formative sul tema della prevenzione o della gestione delle infezioni in ospedale e gli argomenti trattati sono stati il governo e la gestione delle infezioni del sito chirurgico, la gestione dei pazienti con *Clostridium difficile*, i costi delle infezioni correlate all'assistenza, la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza e il comitato delle infezioni ospedaliere, il miglioramento della disinfezione e della sanificazione ambientale.

In particolare è stato organizzato per la prima volta nel 2015 un Corso di Formazione del personale per la prevenzione delle ICA con l'introduzione di una metodologia peculiare, a cui sono seguite altre edizioni nel 2016 e nel 2017 per un totale di quasi dieci edizioni.

Si è trattato di un intervento educativo per la prevenzione ICA basato su una combinazione di formazione classica, la spinta alla motivazione personale dei partecipanti e la successiva applicazione nella pratica clinica corrente di quanto deciso insieme nell'ottica del miglioramento (Rinaldi, Marani et al., 2016; Rossi et al., 2015).

La struttura dei corsi, anche se modificata in parte da un'anno all'altro in base alle verifiche e alle nuove esigenze, si compone di due incontri.

Il primo incontro è composto da sessione introduttiva composta da diverse relazioni teorico-pratiche e divisione in gruppi di lavoro. La lezione introduttiva prevede un'introduzione alle ICA e la presentazione dei dati relativi al reparto cui il corso è stato rivolto (ad ogni corso è invitato a partecipare il personale sanitario di specifici reparti). Quindi sono descritte le corrette procedure di vestizione e svestizione, la corretta gestione dei rifiuti ospedalieri, la presentazione delle principali tecniche di comunicazione (Rinaldi, Marani et al., 2016; Rossi et al., 2015).

I gruppi di lavoro sono composti da lavoratori con diversa professionalità (medici, infermieri e personale non clinico), in cui è stimolata la partecipazione attiva del personale sanitario. A tal fine, per favorire la conversazione ed il confronto tra professionisti a volte è utilizzato un metodo di facilitazione chiamato *World Cafè* che

è semplice ed efficace nel dar vita a discussioni informali vivaci e costruttive su questioni importanti nella vita di un'organizzazione (Rossi et al., 2015).

Nel secondo incontro il gruppo di lavoro definisce un chiaro cambiamento concreto da ottenere con diverse strategie di azione (Rinaldi, Marani et al., 2016).

Durante la sessione finale i gruppi di lavoro hanno presentato le principali riflessioni emerse, eventuali suggerimenti e soluzioni individuate.

In sede di CCICA è stata poi presentata una relazione sulle attività formative proposte anche con la partecipazione ed il confronto tra la Direzione Sanitaria e i rappresentanti dei partecipanti ai corsi.

1.6 Il ruolo della comunicazione nella prevenzione delle ICA

Comunicare è cercare di entrare in relazione con l'altro per arrivare a definire insieme, si tratta di un processo dinamico, non è solo informare.

Nell'alleanza terapeutica della relazione di cura, nel tempo dedicato alle cure sanitarie del paziente, deve essere considerato il tempo della comunicazione come elemento costitutivo ed efficace per il percorso terapeutico stesso, non è quindi tempo sprecato e viene specificato «considerando il tempo della comunicazione quale tempo di cura» (Articolo 20 Relazione di cura- Codice Deontologia Medica).

Risulta quindi fondamentale intraprendere una buona comunicazione nel rapporto con i pazienti e tra le diverse figure professionali (Ministero della Salute 2015).

A volte la buona comunicazione costituisce un valore aggiunto che può anche controbilanciare particolari situazioni di carenze organizzative e strutturali.

Inoltre il medico deve adeguare la comunicazione alla capacità di comprensione di pazienti considerando la sensibilità e reattività emotiva in particolar modo quando ci si trova davanti ad un caso di prognosi grave o infausta, senza escludere elementi di speranza (Articolo 33 Informazione e comunicazione con la persona assistita- Codice di Deontologia Medica).

Ovviamente anche l'infermiere deve saper sfruttare al meglio la comunicazione con il paziente, egli fornisce aiuto e sostegno al paziente e adeguando la comunicazione alla sua capacità di comprensione quando deve spiegare o dare informazioni (Articolo 24 - Codice di deontologia dell'infermiere).

L'infermiere si impegna a trovare la soluzione attraverso il dialogo (Articolo 8- Codice di deontologia dell'infermiere).

Tutto devono pertanto imparare a comunicare meglio come dovere professionale attraverso un percorso a tappe che parte dall'essere "inconsapevolmente incompetenti", fase nella quale il soggetto avverte una mancanza perché si prende coscienza pian piano dei propri limiti e diventa "consapevolmente incompetente" e poi si sviluppa il desiderio di imparare e si acquisiscono delle nozioni "consapevolmente competenti" e poi fino al raggiungimento della quarta fase di soggetto "inconsapevolmente competente" (Ministero della Salute 2015).

La comunicazione ha un ruolo fondamentale nelle attività lavorative in sanità, sia con i pazienti sia con i colleghi e gli altri stakeholder e tutti coloro che sono impegnati nelle pratica clinica devono avere specifiche competenze professionali in tale ambito, come peraltro sottolineato da tutti gli organismi nazionali e internazionali, tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'Institute of Medicine statunitense. Secondo l'OMS appunto «la competenza richiede conoscenze, appropriate attitudini e abilità osservabili meccaniche o intellettuali che insieme concorrono all'erogazione di una specifica prestazione professionale».

«Le competenze comunicative necessarie per le relazioni organizzative che un operatore sanitario deve possedere sono:

- riconoscere il valore della comunicazione per un efficace ed efficiente espletamento del proprio ruolo, in quanto membro attivo di un gruppo di lavoro e di una organizzazione;
- applicare approcci, metodi e strumenti per una efficace comunicazione, considerando il contesto e le diverse circostanze;
- riconoscere i principali problemi connessi alla comunicazione nell'affido del paziente (*handover*) per assicurare la continuità terapeutica e gli strumenti che possono aumentarne l'efficacia;
- prevenire gli eventi avversi riconducibili a criticità nella comunicazione nel gruppo di lavoro;
- utilizzare la comunicazione per sostenere la seconda vittima di un evento avverso e per il recupero del clima organizzativo;
- comunicare efficacemente per prevenire i conflitti e la loro gestione;
- impiegare strategie comunicative per lo sviluppo del gruppo di lavoro;
- valutare l'impiego della comunicazione nel gruppo di lavoro e nel rapporto con le altre unità operative» (Ministero della Salute 2016).

Elementi cruciali dei programmi di prevenzione e controllo delle ICA sono: competenze di *leadership*, principi di management di cui pochi parlano. Invece proprio la misurazione della performance del sistema e l'aumento delle competenze sono punti critici che possono pesare sulla buona riuscita o meno del progetto (Murphy 2009).

La capacità di comunicare, oltre all'acquisizione di tecniche, richiede una consapevolezza riguardante molteplici aspetti (bisogni, significati, emozioni, sentimenti, aspettative) legati a chi promuove la comunicazione e alle altre persone coinvolte nel processo (Ministero della Salute 2016).

Una volta individuato un *alert* è necessaria una corretta comunicazione dello stato di portatore/infetto al paziente e ai familiari al fine di consentire la necessaria aderenza all'applicazione delle misure di isolamento rispettando le necessità, spiegando i rischi. Una buona alleanza tra paziente ed operatore, se lo stato psico-fisico lo consente, può contribuire grandemente alla comprensione e al rispetto dell'isolamento. È necessario spiegare in modo semplice cosa comporta la presenza di un *alert* per il paziente e l'importanza di garantire un isolamento, tenendo presente il grado di conoscenze e consapevolezza raggiungibile dal paziente e dai suoi familiari e considerando che, oltre ai contenuti, è fondamentale il come vengono trasferiti, con cura ed interesse agli interlocutori.

Rispetto al contenuto di quanto si dice è maggiore la rilevanza della componente non verbale del nostro comunicare, che arriva ad essere circa il 60%. L'empatia è necessaria per costruire la relazione medico-paziente: il medico deve innanzitutto comprendere la situazione del paziente ed inoltre deve comunicare la comprensione dell'altro soggetto facendo atti concreti e clinicamente efficaci per sostenere il paziente e i suoi familiari (Ministero della Salute 2015).

Per prevenire l'insorgenza dei conflitti in un ambiente come quello ospedaliero, che li potrebbe favorire, è utile che il personale medico e sanitario, che si trova nella posizione dominante, presti attenzione a neutralizzare questa posizione di disuguaglianza favorendo la prevenzione di queste dinamiche. Il conflitto è come un'altalena in cui la persona che si ritiene meritevole della posizione di dominanza (perché si sente socialmente superiore, per il suo livello maggiore di competenza tecnica o di conoscenza, per una forma di distacco etc.) spinge se stessa verso l'alto e l'altro verso il basso (Ministero della Salute 2015).

Il Ministero della Salute ha recentemente avvalorato il concetto dell'importanza di utilizzare strategie di buona comunicazione applicate in ambito sanitario. Si può

parlare di comunicazione organizzativa, valorizzazione delle dinamiche relazionali, *team-building* e logica di lavoro per progetti possono congiuntamente promuovere, nel loro insieme, ed in una prospettiva integrata (Ministero della Salute 2015).

Le persone sviluppano le relazioni umane lavorando insieme attraverso la comunicazione possono migliorare l'ambiente di lavoro, contribuire al conseguimento degli obiettivi di cura, determinare il clima delle unità operative (Ministero della Salute 2016).

A proposito degli obiettivi di cura, la comunicazione tra operatori è risultata essere uno dei fattori contribuenti degli eventi avversi e determinanti quindi della qualità e della sicurezza del paziente come emerge nel 2013 anche dal 4° Rapporto Protocollo di Monitoraggio degli eventi sentinella (Settembre 2005-Dicembre 2011) del Ministero della Salute, nel quale emerge l'estrema criticità di una comunicazione interpersonale che risulta spesso inefficace sia tra gli operatori che tra operatori e pazienti (Ministero della Salute 2016).

Per migliorare l'organizzazione è quindi essenziale che la comunicazione venga ben gestita e condotta e per questo motivo è necessario trovare dei momenti e delle misure per facilitarla in particolare nel delicato tema del rischio clinico soprattutto nei riguardi delle categorie di pazienti più fragili. Operatori e dirigenti dovrebbero padroneggiare il comunicare correttamente poiché la comunicazione stessa favorisce l'apprendimento dall'errore e il miglioramento della pratica clinica.

Momenti chiave che favoriscono comunicazione tra operatori sanitari sono: il giro medico e le riunioni di reparto. Nel giro medico (*medical round*) c'è una consultazione tra gli operatori presenti, medici, infermieri ed eventuali altre figure e il paziente (nella prospettiva della *partnership* e dell'*empowerment*). Le riunioni per la discussione del caso clinico (*briefing*) utili perché vi si dovrebbero discutere molti aspetti con il contributo attivo multiprofessionale e multidisciplinare. L'istruttoria preliminare usata per la metodologia di discussione precisa con il supporto di sussidi quali il computer e il proiettore o la lavagna a fogli, facilitano la partecipazione. Il briefing per la sicurezza del paziente, cioè una brevissima riunione di circa 3 minuti per la comunicazione ai colleghi delle priorità da considerare per quanto concerne la gestione del rischio clinico dei pazienti in carico nella unità operativa (Ministero della Salute 2016).

La modalità con cui è gestita la comunicazione nelle situazioni connesse a eventi avversi condiziona l'andamento e i risultati per quanto riguarda i rapporti con il paziente e i familiari, il personale e gli altri membri della istituzione sanitaria, i mass media e la comunità (Ministero della Salute 2016).

Bisogna favorire la capacità di lavoro di gruppo e la comunicazione tra professionisti e tra professionisti e pazienti (Murphy 2009).

La *compliance* del paziente, cioè la collaborazione prestata dall'ammalato nel seguire le istruzioni del medico, aumenta se alla base della loro relazione esiste un buon livello di comunicazione.

Anche i contenziosi medico legali passano attraverso la comunicazione: già nell'anno 2000 è stata elaborata in Italia la "Carta della sicurezza nell'esercizio della pratica medica ed assistenziale", su iniziativa del Tribunale dei Diritti del Malato, in collaborazione con l'ANAAO-ASSOMED e la FIMMG. Tale Carta promuove diversi principi fondamentali, che rappresentano un riferimento per il monitoraggio e la registrazione di errori ed eventi avversi da instaurarsi in ogni struttura sanitaria, attraverso l'adozione delle procedure proprie del *Risk management* e promuove come principio anche la comunicazione medico/paziente è parte integrante dell'atto medico, come ripreso anche dal Codice Deontologia Medica.

In alcune particolari situazioni di salute il paziente stesso potrebbe fornire al medico maggiori informazioni indispensabili per la corretta gestione della propria malattia oppure il medico potrebbe esprimersi meglio o accogliere maggiormente aspettative o dubbi e domande del paziente. Spesso la parte razionale non è sufficiente a colmare il rapporto medico/paziente e sono necessari "solamente" maggiore capacità di ascolto, pazienza nella rassicurazione di paure ed incertezze, aumentare la soddisfazione (Magistrali 2009).

II. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Le ICA rappresentano la complicità in assoluto più frequente tra i pazienti ricoverati in ospedale e sono classificate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una delle prime dieci cause di decessi in ospedale in tutto il mondo e, per esempio in Canada, sono la più importante causa di complicanze dell'ospedalizzazione, che colpisce il 10% di tutti i pazienti negli ospedali per acuti e sono la quarta principale causa di morte (Squires et al., 2013). La mortalità correlata alle infezioni correlate all'assistenza è di almeno il 2,7% dei casi (OMS 2009). Ad esempio per sepsi e polmonite è stimato un tasso di mortalità attribuibile del 20-30% (Ministero della Salute CCM 2008).

Negli ultimi anni il tema della gestione e del contenimento delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria e socio-sanitaria oltre che a livello nazionale anche a livello regionale è sempre più all'attenzione degli Organi preposti al governo della Sanità poiché considerata importante rilevante nell'ambito delle garanzie chieste alle Strutture Sanitarie rispetto al raggiungimento degli standard assistenziali adeguati. L'incidenza delle infezioni acquisite in strutture sanitarie è quindi un importante e sensibile indicatore della qualità dell'assistenza erogata e la riduzione della loro frequenza è uno dei primari obiettivi in ambito sanitario.

Presso l'AOSA si è avviato da qualche anno un controllo della circolazione di *alert* programmando, organizzando, sviluppando e gestendo in modo appropriato un complesso sistema integrato di sorveglianza con obiettivo finale quello del contenimento e della riduzione delle infezioni associate all'assistenza.

Gli obiettivi della presente tesi di dottorato di ricerca sono di valutare l'efficacia di un sistema di sorveglianza integrata di *alert organism* in un ospedale universitario romano. Sono stati identificati degli indicatori, di processo e di esito, da utilizzare per la valutazione del sistema di sorveglianza dei patogeni sentinella:

- 1- Numero e tipo di *alert organism* isolati per campione biologico e per reparto
- 2- Numero di pazienti con più di un *alert organism*
- 3- Profili di antibiotico resistenza degli *alert organism* isolati
- 4- Numero *audit* valutativi effettuati in reparto e stima del tempo medio ad essi dedicato.

III. MATERIALI E METODI

Il capitolo si compone di quattro paragrafi: uno sul *setting* ospedaliero che illustra le caratteristiche dell'ospedale oggetto della sorveglianza, uno sui sistemi informatici per la ricerca di *alert* in Microbiologia, uno che descrive gli strumenti operativi usati dalla UOS ITO per l'*audit* valutativo, uno sul corso di formazione per operatori sanitari.

3.1 Descrizione del *setting* ospedaliero

Il *setting* di studio è l'AOSA, ospedale pubblico universitario polispecialistico, centro di riferimento sia per l'area della periferia nord di Roma che per l'area della provincia romana e non solo. Esso è un edificio unico ed autonomo, di circa 47.000 m², distribuiti su 12 piani, per un totale di 479 posti letto: 409 di degenza ordinaria, 10 letti tecnici, 60 day hospital e circa 20.000 dimissioni annue.

La struttura, accogliendo, oltre all'attività assistenziale, anche la Facoltà di Medicina e Psicologia della Sapienza Università di Roma, prevede, nella sua organizzazione, una stretta integrazione tra tre complesse funzioni: assistenziali, didattiche e di ricerca. L'area di degenza è di 37 unità cliniche distribuite distribuiti su 8 piani, dal 2° al 9° ai quali si aggiunge l'ala di Psichiatria posta al 3° piano seminterrato e la Dialisi al piano terra.

L'area di degenza ordinaria ha stanze a due letti. Sono presenti specialità mediche e chirurgiche specialistiche (Oncologia, Ematologia, Geriatria, Diabetologia, Immunologia, Ortopedia e Traumatologia etc) e aree critiche con letti tecnici (Rianimazione, Terapia Intensiva, Stroke unit, UTIPO Cardioracovascolare etc), che accolgono una grande varietà di pazienti, anche notevolmente fragili. L'ospedale è provvisto di Pronto Soccorso, DEA di I livello, con circa 48.000 accessi all'anno, pari a 130 pazienti al giorno. La piastra è formata dal piano terreno, con servizi generali, quattro piani seminterrati, con aule, aree di diagnosi e cura e i locali tecnici. Il corpo di fabbrica a Sud è formato dal piano della Direzione Sanitaria e da altri otto piani che ospitano le stanze di degenza. Il corpo di fabbrica a Nord comprende primo e secondo piano (Terapia Intensiva e Blocco Operatorio).

3.2 Sistemi informatici del laboratorio di Microbiologia

La sorveglianza *alert organism* è una delle responsabilità principali del laboratorio di microbiologia, come contributo alla sorveglianza delle ICA. Per condurre questa attività, è auspicabile disporre di un sistema informatizzato del laboratorio (LIS). I dati di monitoraggio degli *alert* sono stati valutati con il nuovo sistema di sorveglianza, elaborazione dati col nuovo sistema informativo del laboratorio di Microbiologia che genera database su cui è possibile lavorare incrociando dati provenienti da altri database e verificare antibiogrammi per singolo microrganismo per documentare il pattern di farmacoresistenza nei microrganismi isolati nei campioni biologici dei pazienti ricoverati nell'ospedale universitario oggetto dello studio.

Il sistema hardware/software gestionale utilizzato dalla Microbiologia si chiama BD Epicenter™, è appositamente progettato per essa ed è dotato di capacità di analisi e di indagini epidemiologiche perciò è un ottimo sistema di controllo con tracciabilità che riprende le regole di AR del sistema europeo EUCAST. Il sistema di gestione dati BD EpiCenter™ è una soluzione che consente ai laboratori di microbiologia di comunicare con efficienza e mantenere la tracciabilità di tutte le informazioni necessarie a ogni operatore coinvolto nel controllo delle infezioni e nel trattamento dei pazienti. BD EpiCenter™ può comunicare direttamente con BD Phoenix™, BD Phoenix AP™, i sistemi di emocultura BD BACTEC™, BD BACTEC MGIT™ 960 assicurando l'integrazione di più strumenti e l'osservazione di dati completi.

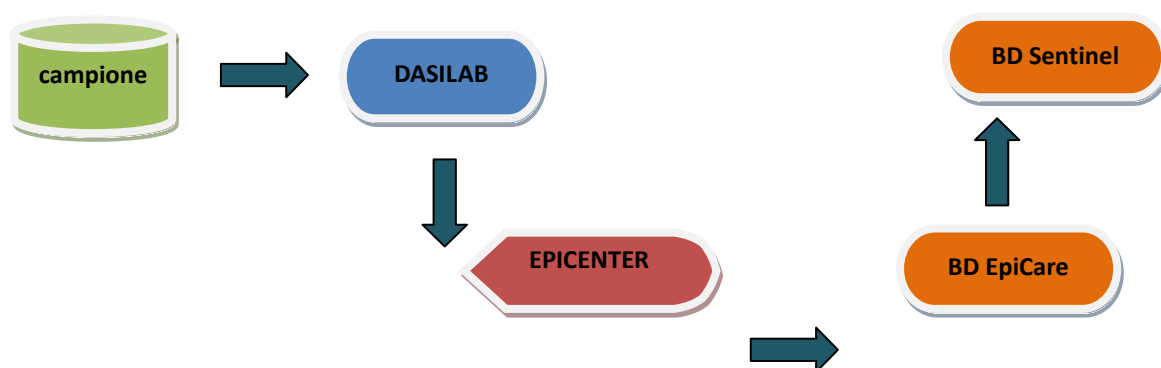


Figura 1. Descrizione del flusso di dati

Nello specifico il sistema di sorveglianza *alert* presso l'AOSA segue il flusso di dati: da Epicenter mediante BD EpiCare permette di definire i criteri per identificare se il microrganismo è un germe sentinella, si prosegue poi con la validazione e l'invio al LIS di un microrganismo sentinella a questo punto BD sentinel invia un'e.mail all'indirizzo GOCICA e contemporaneamente viene salvato un file in formato PDF in automatico nella cartella condivisa GOCICA con il referto riguardante il germe sentinella isolato nell'esame colturale.

La Direzione Sanitaria, la Farmacia e i reparti sono informati in tempo reale sulla circolazione dei germi sentinella e possono accedere a tutte le informazioni sul paziente e sul microrganismo isolato (identificazione, antibiogramma, eventuali note segnalate etc). Gli strumenti (*tools*) di Epicenter utilizzati sono due:

- BD EpiCare™: il quale consente di creare le regole per identificare nel database il microrganismo sentinella
- BD Sentinel™: il quale consente la notifica di informazioni ritenute rilevanti, tra cui le regole definite in EpiCare. Questa comunicazione può avvenire in vari modi:
 - Mail ad indirizzi di posta (per esempio la cartella condivisa tra il gruppo operativo del CCICA)
 - Stampa del referto del germe sentinella in stampante locale (per esempio presso la Microbiologia) o di rete (come in reparto)
 - Salvataggio nella cartella condivisa del PDF del referto nel momento della validazione in modo che sia consultabile da utenti di rete (es: farmacia, direzione sanitaria, reparti...)

Il modulo software opzionale BD EpiCARE™ (*Clinical Application Rules Editor*, ovvero Editor delle regole delle applicazioni cliniche) offre la possibilità di produrre elaborazioni e variazioni del Sistema Esperto e di gestire allarmi automatici. Il modulo consente di creare regole personalizzate del Sistema Esperto, in aggiunta alle regole standard BDxpert, permettendo di ampliarne le potenzialità e di facilitare la generazione e/o la gestione dei risultati di identificazione ed antibiogramma.

Il modulo EpiCARE è infatti un complemento al sistema BDxpert, usato per esempio per impostare regole appartenenti a standard diversi da quello di default (es. EUCAST) e per inserire nuove regole locali definite dall'utilizzatore. Le regole possono essere basate sui parametri paziente, campione, isolato e test.

Le azioni che possono essere realizzate da EpiCARE sono: segnalazione di fenotipi rari o impossibili, impostazione *marker* di resistenza, modifica e/o creazione di risultati e interpretazione finale, notifica immediata, creazione messaggio sistema, con eventuali allerte acustiche (es. in caso di rilevamento di germi sentinella o *marker* di resistenza), stampa automatica di referto su stampante predefinita, caricamento automatico dei risultati degli isolamenti al LIS, refertazione antibiotici, creazione di commenti personalizzati nel referto.

Il nuovo modulo software opzionale BD Sentinel™ è stato concepito per permettere la comunicazione in tempo reale di eventi sentinella o di informazioni critiche rilevanti relativamente alla sorveglianza e al controllo delle infezioni correlate all'assistenza e alle informazioni che riguardano direttamente l'assistenza e il trattamento del paziente, tramite l'invio di messaggi di allerta.

I messaggi di allerta generati da EpiCenter sono inviati da BD Sentinel, attraverso la rete ospedaliera, ai rispettivi destinatari aventi una stazione di EpiCenter predefinita: l'utente è allertato in tempo reale da un allarme acustico modulabile e dall'apparire sul monitor di EpiCenter di una finestra di "messaggi sistema" interattiva. Selezionando il messaggio che ha generato l'allarme, l'utente accede ai risultati diagnostici del paziente che hanno innescato il meccanismo dell'allerta ed alla sua cartella diagnostica con tutte le informazioni complete ad esso appartenenti, relative ad altri esami precedenti o in corso.

Le potenzialità del software BD Sentinel™ sono massimizzate dall'associazione con il modulo BD EpiCARE™, attraverso il quale il microbiologo, il responsabile del controllo delle infezioni, il clinico ed il farmacista possono creare e definire le regole utente che automaticamente determinano gli eventi sentinella e di conseguenza generano, sempre in automatico, i messaggi di allerta, e personalizzando anche il contenuto delle comunicazioni ai reparti e al CICA, ad esempio con la definizione di intestazioni, note e informazioni utili per consultare ulteriori dettagli.

Come accennato in precedenza il sistema Epicenter discrimina i microrganismi e attribuisce la dicitura di *alert* secondo i criteri EUCAST, in particolare:

- *Acinetobacter baumannii* e *Acinetobacter calcoaceticus* sono intrinsecamente resistenti ad ampicillina, amoxicillina-clavulanato, cefazolina, cefotaxime, ceftriaxone, ertapenem, trimetoprim, fosfomicina. *A. baumannii* può essere sensibile ad ampicillina-sulbactam grazie all'attività di sulbactam contro questa specie (EUCAST).
- Le Enterobatteriacee sono *alert* se resistenti a qualsiasi cefalosporina di terza generazione, sono resistenti a cefalosporine di prima e seconda generazione data la probabile presenza di potenti β -lattamasi. Se resistente a una o più cefalosporine di terza/quarta generazione, ciò può suggerire presenza di ESBL, iperproduzione di AmpC e/o altra β -lattamasi a spettro allargato. Il cefurotaxime oppure fosfomicina-trometamol per os sono indicati solo per il trattamento di infezioni non complicate delle vie urinarie (EUCAST).
- *Klebsiella pneumoniae alert* produce β -lattamasi a spettro esteso o altra β -lattamasi a spettro allargato con profilo di resistenza a ceftriaxone cefotaxime o ceftazidime o aztreonam. Il cefurotaxime oppure fosfomicina-trometamol per os sono indicati solo per il trattamento di infezioni non complicate delle vie urinarie (EUCAST).
- *Pseudomonas aeruginosa* è intrinsecamente resistente a ampicillina, amoxicilina-clavulanato, cefazolina, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, ertapenem, cloramfenicolo, trimetoprim, trimetoprim-sulfometoxazolo, tetraciclina, tigeciclina (EUCAST).
- *Stenotrophomonas maltophilia* è intrinsecamente resistente ad ampicillina, amoxicilina-clavulanato, piperacillina, piperacillina-tazobactam, cefazolina, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, ertapenem, imipenem, meropenem, aminoglicosidi, trimetoprim e fosfomicina. Tipicamente *S. maltophilia* è sensibile a trimetoprim-sulfometoxazolo (EUCAST). In particolare *S. maltophilia* è testato per trimetoprim- sulfometoxazolo e in un secondo momento per levofloxacina e cefalosporine di terza generazione.

- *Enterococcus faecalis* è intrinsecamente resistente ad acido fusidico, cefalosporine, aminoglicosidi di basso livello, eritromicina, clindamicina e sulfonamidi (EUCAST).
- Gli enterococchi resistenti a linezolid, daptomicina, tigeciclina o teicoplanina sono estremamente rari ed in caso di isolamento il ceppo deve essere conservato ed inviato ad un laboratorio di riferimento per conferme e studi del caso (EUCAST).
- *Enterococcus faecium* è intrinsecamente resistente ad acido fusidico, cefalosporine, aminoglicosidi di basso livello, eritromicina e sulfonamidi. I ceppi alert sono vancomicina resistenti. Gli isolati penicillino resistenti presentano resistenza crociata a tutti gli antibiotici β -lattamici, carbapenemi inclusi. Le combinazioni di aminoglicosidi con inibitori della parete cellulare (penicilline e glicopeptidi) sono sinergiche e battericide contro isolati sensibili agli inibitori della parete cellulare e non evidenziano resistenza ad aminoglicosidi ai alto livello. *Enterococcus* spp. Sono refertati come resistenti a trimetoprim o trimetoprim-sulfometoxazolo in quanto clinicamente inefficaci. Ciprofloxacina e levofloxacina sono indicate solo per il trattamento delle infezioni non complicate delle vie urinarie. Gli enterococchi resistenti a linezolid, daptomicina, tigeciclina o teicoplanina sono estremamente rari (EUCAST).
- Gli Stafilococchi resistenti alla meticillina sono refertati come resistenti a tutti gli antibiotici β -lattamici (EUCAST).

Come è noto i criteri interpretativi dei saggi di sensibilità ai farmaci antimicrobici si basano sulla definizione dei cosiddetti valori di *breakpoints*, stabiliti in base ai valori di MIC (Concentrazione Minima Inibente) o di diametro dell'alone di inibizione della crescita microbica che differenziano i ceppi sensibili ad una data molecola da quelli resistenti e dalla farmacocinetica del farmaco. La maggior parte dei *breakpoints* antimicrobici in Europa è stata armonizzata da EUCAST. I *breakpoints* per i nuovi agenti sono impostati come parte del processo per l'autorizzazione di nuovi agenti attraverso l'European Medicines Agency.

3.3 Audit valutativi sugli *alert organism* nei reparti

La sorveglianza integrata continua per la verifica degli *alert* è attuata mediante diversi strumenti, a partire dal controllo dei dati di laboratorio della microbiologia fino agli *audit* valutativi nei reparti.

Questi ultimi sono svolti da personale sanitario della UOS ITO, infermiere o medico, e documentati dalla compilazione di due schede di rilevamento dati (sul paziente e sulle applicazioni delle misure di isolamento) che sono anche uno strumento utile per la discussione del caso clinico con il personale di Reparto (modulo M/919/273 Scheda di rilevazione microrganismi sentinella, Allegati 3 e 4).

Le schede infatti raccolgono i dati: anagrafici del paziente, sulla diagnosi di ingresso, l'eventuale intervento chirurgico a cui il paziente è stato sottoposto, le eventuali manovre diagnostiche invasive effettuate, sul campione biologico oggetto dell'esame colturale, sul tipo di microrganismo isolato e sul suo profilo di AR, sul tipo di infezione (ipotizzando su consulenza infettivologica l'origine comunitaria, la colonizzazione o l'infezione correlata all'assistenza), sul trattamento antibiotico ed infine sulle misure di isolamento messe in atto dal personale e sul rispetto delle stesse.

La durata di tempo per lo svolgimento dell'*audit* valutativo e la raccolta dei dati relativi al paziente e al campione microbiologico è abbastanza variabile e può oscillare dai 20 ai 60 minuti a seconda della complessità del caso clinico e della collaborazione del personale di reparto.

Tutti i dati raccolti sono inseriti in database (Excel) gestiti dalla UOS ITO per il controllo della diffusione degli *alert* e l'elaborazione di report.

3.4 Formazione del personale sanitario

L'intervento di educazione mediante *Adult Learning* sulle infezioni correlate all'assistenza è stato strutturato nel seguente modo.

In un primo incontro gli operatori sanitari dovevano analizzare le principali criticità del proprio reparto, relativamente alle ICA, per sviluppare un percorso *problem solving* (Rinaldi, Marani et al., 2016). A tal fine è stato adottato il metodo di risoluzione dei problemi sviluppato dal Mental Research Institute (MRI) che prevede quattro fasi:

1. chiara definizione del problema in termini concreti;
2. esame delle soluzioni precedentemente tentate;
3. chiara definizione del cambiamento concreto da ottenere;
4. creazione ed implementazione di un piano per realizzare il cambiamento desiderato.

Questi gruppi di lavoro si sono dedicati alla chiara definizione di quali fossero i problemi riguardanti le ICA più presenti nei loro reparti ospedalieri (punto 1 del metodo MRI) (Rinaldi, Marani et al., 2016).

I problemi sono stati classificati in tre grandi categorie:

- a) di comportamento: quando l'attività del personale sanitario era direttamente responsabile dell'infezione;
- b) di organizzazione: per tutte le situazioni in cui è stato coinvolto l'organizzazione del lavoro in ospedale;
- c) di struttura: quando l'edificio ospedaliero e l'ambiente è stato collegato con l'infezione.

Poi i problemi emersi sono stati classificati con il modello della "matrice controllo-impatto" (Lachman-Doucet 2016) per la gestione delle priorità. Con l'adozione della "matrice impatto/controllo", strumento di definizione delle priorità, è stato attribuito il relativo livello di impatto (rischio nel causare o favorire le ICA) e di controllo (possibilità per operatori sanitari per prevenire le ICA).

Secondo questo modello i problemi possono essere suddivisi in base al livello di controllo che il singolo o il gruppo può avere su di essi e all'impatto che ne può scaturire dalla loro risoluzione (Rinaldi, Marani et al., 2016). Perciò, secondo questa

matrice illustrata nell'allegato, per ogni problema è possibile stabilire un livello di controllo e di impatto (Allegato 2):

- controllo alto: quando è possibile agire in maniera efficace e totalmente autonoma sul problema;
- controllo medio: quando è possibile agire in maniera indiretta, per i quali è necessaria una intermediazione;
- controllo basso o nullo: quando non è possibile esercitare alcun tipo di controllo;
- impatto alto: quando è prevista una risoluzione con guadagno elevato di conseguenze positive;
- impatto medio: quando tale guadagno è medio;
- impatto basso: quando tale guadagno è minimo.

Nel secondo incontro il gruppo di lavoro ha definito un chiaro cambiamento concreto da ottenere, creando ed implementando un piano per realizzarlo (punti 3 e 4 del metodo MRI).

Sono stati innanzitutto eliminati tutti i problemi con “controllo basso/nullo” considerando invece quelli con “controllo medio/alto” e alla fine ogni gruppo ha individuato un solo problema da risolvere (Rinaldi, Marani et al., 2016).

L'obiettivo da raggiungere è stato individuato secondo il modello SMART (obiettivo Specifico, Misurabile, Attraente, Raggiungibile, Temporizzato), come espresso nel libro di Paul J. Meyer “Attitude is everything: if you want to succeed above and beyond” del 2003 (Rinaldi, Marani et al., 2016).

IV. RISULTATI

4.1 Epidemiologia degli *alert organism* nell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea

Si è voluto analizzare il periodo di 21 mesi compreso fra il 1° marzo 2015 ed il 31 dicembre 2016 dal database di sorveglianza fornito dalla Microbiologia che delinea il seguente quadro epidemiologico da *alert organism* della struttura ospedaliera.

Tutti i microrganismi che compaiono nelle seguenti tabelle sono da intendersi MDR, secondo i criteri EUCAST.

Considerando i primi isolamenti di *alert* sui 976 pazienti degenti sono stati individuati 1664 campioni positivi per *alert organism* che, con andamento abbastanza costante, sono stati isolati nei mesi considerati. Tra i Gram negativi i più rappresentati sul totale dei microrganismi isolati sono *Klebsiella pneumoniae* MDR (30,6%), *Acinetobacter baumannii* MDR (14,4%), *Pseudomonas aeruginosa* MDR (11%) e tra i Gram positivi *Staphylococcus aureus* MDR (23,1%) e *Clostridium difficile* MDR (16,9%) (Tabella 5). Dai dati riportati si può notare che l'isolamento colturale degli altri microrganismi MDR, cioè *Escherichia coli*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium* è stato molto meno frequente ed in particolare *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella oxytoca* non erano ancora stati considerati germi oggetto di sorveglianza nei primi mesi del 2015 ed introdotti poi a seguito di decisione del CCICA (Tabella 5).

Tabella 5. Numeri di isolamenti per ciascun microrganismo *alert*

Microrganismo	Numero di isolamenti	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	509	30,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	384	23,1
<i>Clostridium difficile</i>	281	16,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	240	14,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	183	11,0
<i>Escherichia coli</i>	38	2,3
<i>Klebsiella ozaenae</i>	13	0,8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	0,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	0,2
<i>Enterococcus faecium</i>	4	0,2
Totale complessivo	1664	100,0

La maggior parte (84,6%) dei pazienti con *alert* ha uno o due isolamenti microbiologico ed in particolare, più della metà (62,8%) ha avuto un solo isolamento e un'altro gruppo di degenti (21,8%) due soli isolamenti microbiologici, mentre la restante quota di pazienti con *alert* (15,4%) ha avuto dai tre isolamenti in su secondo il grafico sotto riportato (Figura 2).

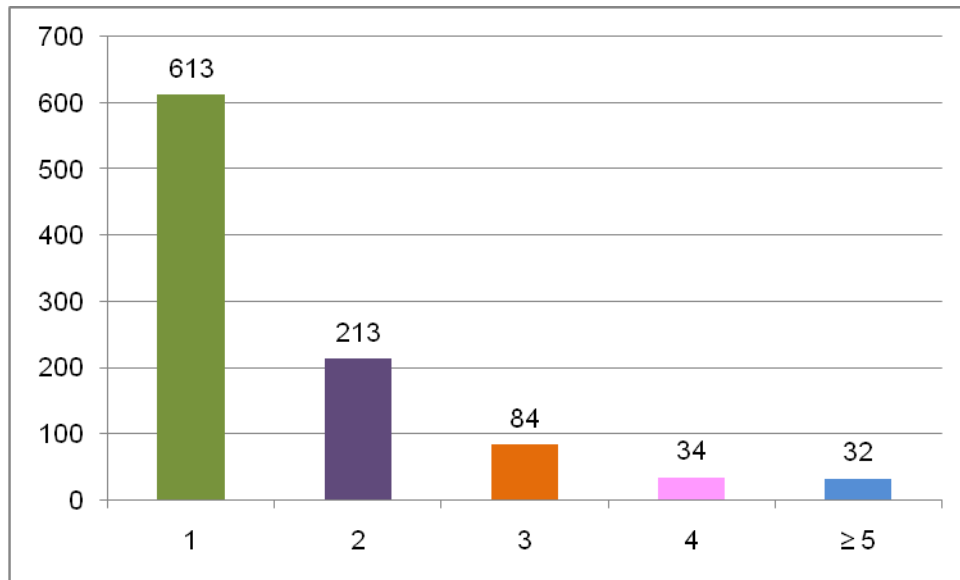


Figura 2. Numero di pazienti rispettivamente con uno, due, tre, quattro o \geq cinque *alert*

Gli *alert* sono stati isolati da diversi tipi di campioni biologici come sangue, urine, liquidi biologici delle basse o alte vie respiratorie, tamponi cutanei di ferite o ulcere, materiale protesico, dispositivi medici, quali cateteri venosi, urinari o di drenaggio, cateteri etc. Vengono descritte qui di seguito le distribuzioni per campione biologico dei primi cinque *alert* in assoluto più isolati presso l'AOSA, escludendo ovviamente *Clostridium difficile*, che viene isolato nel solo campione fecale (Tabelle 6-9).

In particolare *K. pneumoniae* MDR è stata più frequentemente riscontrata nelle urine, nell'espettorato, in emocolture, nell'aspirato bronchiale, in tamponi di ferite, liquido di drenaggio e ulcere (Tabella 6).

Tabella 6. Distribuzione *Klebsiella pneumoniae* per campione biologico

Microrganismo	Tipo di campione	Numero di isolamenti
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Urine	134
	Espettorato	65
	Sangue Intero	53
	Aspirato bronchiale	44
	Tampone Ferita	36
	Liquido di drenaggio	26
	Tampone Ulcera	21
	Catetere	20
	Punta Catetere	19
	Tampone Faringeo	15
	Tampone Rettale	12
	Aspirato Tracheale	12
	Broncolavaggio	11
	Sangue da CVC	10
	Tampone Cutaneo	7
	Altro	24
	Totale	509

S. aureus MDR è stato più frequentemente isolato nell'espettorato, in emocoltura e nei tamponi di ferite ed ulcere e nell'aspirato bronchiale (Tabella 7).

Tabella 7. Distribuzione *Staphylococcus aureus* per campione biologico

Microrganismo	Tipo di campione	Numero di isolamenti
<i>Staphylococcus aureus</i>	Espettorato	73
	Sangue Intero	60
	Tampone Ferita	64
	Tampone Ulcera	34
	Aspirato Bronchiale	27
	Urine	18
	Tampone Nasale	15
	Tampone Cutaneo	13
	Liquido Pleurico	11
	Tampone Faringeo	9
	Broncolavaggio	7
	Liquido di drenaggio	5
	Punta Catetere	5
	Aspirato Tracheale	5
	Sangue da CVC	4
	Altro	34
	Totale	384

A. baumannii MDR è stato maggiormente isolato nei tamponi di ferite, nell'espettorato e aspirato bronchiale e nei tamponi delle ulcere (Tabella 8).

Tabella 8. Distribuzione *Acinetobacter baumannii* per campione biologico

Microrganismo	Tipo di campione	Numero di isolamenti
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Tampone Ferita	36
	Espettorato	48
	Aspirato bronchiale	23
	Tampone Ulcera	22
	Urine	19
	Sangue Intero	12
	Broncolavaggio	12
	Tampone Faringeo	11
	Tampone Nasale	7
	Punta Catetere	6
	Aspirato Tracheale	6
	Tampone cutaneo	4
	Sangue da CVC	3
	Altro	31
	Totale	240

P. aeruginosa MDR è stata più frequentemente riscontrata nei tamponi di ferite, nell'espettorato e nell'aspirato bronchiale (Tabella 9).

Tabella 9 Distribuzione *Pseudomonas aeruginosa* per campione biologico

Microrganismo	Tipo di campione	Numero di isolamenti
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tampone Ferita	30
	Espettorato	26
	Aspirato Bronchiale	26
	Urine	21
	Tampone Ulcera	16
	Tampone Faringeo	12
	Aspirato Tracheale	10
	Sangue Intero	10
	Liquido di drenaggio	8
	Broncolavaggio	5
	Punta catetere	3
	Altro	16
	Totale	183

Per la maggiore gravità correlata a questo tipo di isolamento colturale, si vogliono analizzare ora i soli isolamenti su campioni di sangue, considerando il sangue intero e il sangue da CVC. Sui totali 1664 isolamenti positivi per un *alert*, 157 (9,4%) è

rappresentato da un campione di sangue, in particolare 138 di sangue intero e 19 di sangue da CVC.

Si evince inoltre che il 41,4% degli isolamenti colturali su sangue sono rappresentati da *S. aureus* MDR, il 40,1% da *K. Pneumoniae* MDR e 9,6% da *A. baumannii* MDR (Tabella 10).

Tabella 10. Alert isolati su sangue intero e sangue da CVC

Microorganismo	Numero di isolamenti		Totale
	Sangue Intero	Sangue da CVC	
<i>Staphylococcus aureus</i>	60	5	65
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53	10	63
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	3	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	1	11
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0	1
Totale	138	19	157

4.2 Distribuzione degli *alert organism* nelle unità operative

Si è voluto poi analizzare il periodo di 12 mesi compreso fra il 1° aprile 2015 ed il 31 marzo 2016 dal database di sorveglianza fornito dalla Microbiologia che delinea il seguente quadro epidemiologico da *alert organism* della struttura ospedaliera.

Tutti i microrganismi che compaiono nelle seguenti tabelle sono da considerarsi MDR, secondo i criteri EUCAST.

Nel corso dei mesi di sorveglianza presi in esame si osserva un andamento temporale costante per i microrganismi più frequentemente isolati dalla Microbiologia (Figura 3), mentre i seguenti *alert* sono riscontrati solo sporadicamente: *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* e *ozaenae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

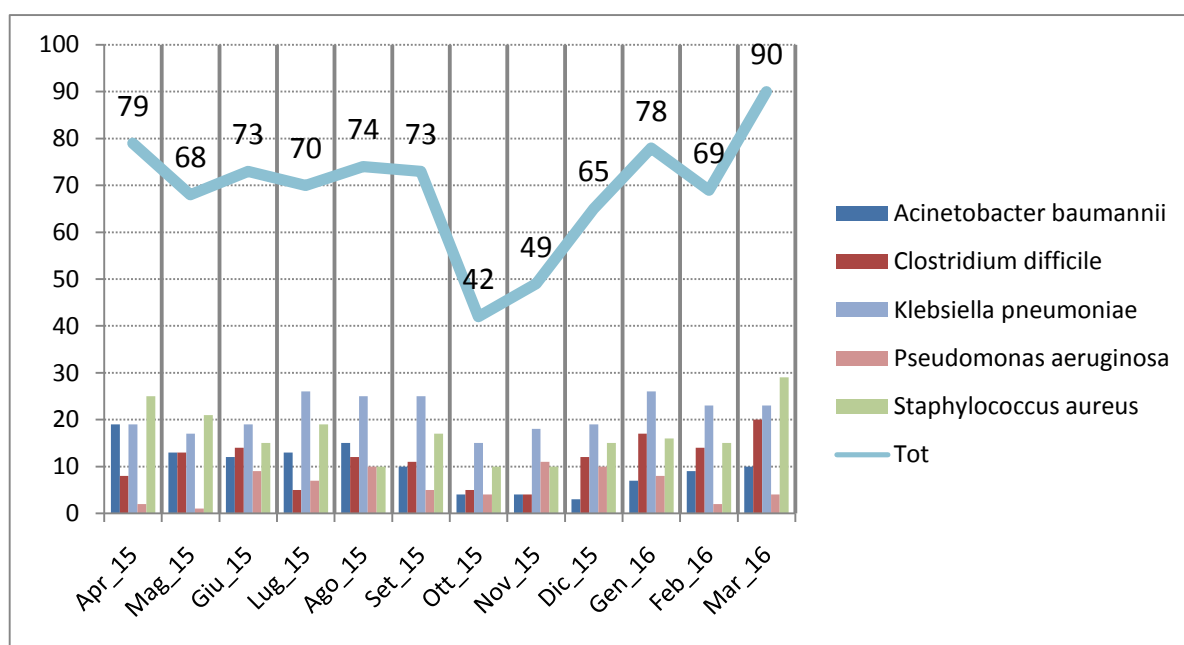


Figura 3. Il linea continua del grafico riporta l'andamento temporale di tutti gli alert isolati: nell'istogramma sono invece rappresentati solo i microrganismi di più frequente riscontro

Visti i 20.332 pazienti dimessi nel periodo, il tasso di isolamento di *alert* sul totale dei dimessi è di circa il 2,5%. La distribuzione, per reparto, di tali microrganismi è illustrata dalle tabelle seguenti (Tabelle 11- 19).

In particolare in tutte le tabelle riprodotte si nota che la maggior parte degli isolamenti microbiologici di *alert* sono relativi a pazienti ricoverati in reparti dell'area medica e critica rispetto a quelli delle aree chirurgiche.

K. pneumoniae MDR è stata isolata maggiormente in pazienti degenti in Medicina interna, Medicina d'urgenza, Ematologia, Unità di terapia intensiva, Rianimazione, Neurochirurgia ed Urologia (Tabella 11).

Tabella 11. Isolamenti di *Klebsiella pneumoniae* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Reparto	Totale
AREA MEDICA	Medicina 3	20
	Medicina d'Urgenza	17
	Ematologia	13
	Malattie Infettive	12
	Allergologia-Immunologia	11
	Gastroenterologia	9
	Nefrologia	8
	Neurologia	7
	Geriatria	6
	Cardiologia	5
	Endocrinologia	5
	Pneumologia	5
	Dialisi Peritoneale	2
	AREA CRITICA	U.T.I.P.O
Rianimazione		20
U.T.I.P.O. Cardiochirurgica		8
Pronto Soccorso		6
Astanteria-Breve Osservazione		4
Stroke Unit		3
U.T.I.C		2
Oss. Breve		1
AREA CHIRURGICA	Neurochirurgia	12
	Urologia	12
	Chirurgia Generale 3	10
	Chirurgia Vascolare	10
	Chirurgia D'urgenza	8
	Chirurgia Generale 1	7
	Oncologia	4
	Cardiochirurgia	3
	Chirurgia Toracica	2
	Ortopedia e Traumatologia	2
Oculistica	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Totale		257

S.aureus MDR è stato maggiormente isolato in pazienti ricoverati in Medicina d'Urgenza, Pneumologia, Rianimazione e Neurochirurgia oppure transitati e/o stazionati nel Pronto Soccorso (Tabella 12).

Tabella 12. Isolamenti di *Staphylococcus aureus* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Staphylococcus aureus</i>	Reparto	Totale
AREA MEDICA	Medicina d'Urgenza	24
	Pneumologia	14
	Gastroenterologia	10
	Malattie Infettive	9
	Medicina 3	7
	Nefrologia	7
	Allergologia-Immunologia	5
	Ematologia	5
	Cardiologia	4
	Geriatria	4
	Endocrinologia	3
	Neurologia	3
	Diabetologia	1
	Gastroenterologia DH	1
AREA CRITICA	Pronto Soccorso	19
	Rianimazione	12
	U.T.I.P.O. Cardiochirurgica	9
	Stroke Unit	6
	Oss. Breve	5
	U.T.I.P.O	4
	Astanteria-Breve Osservazione	2
	U.T.I.C	2
AREA CHIRURGICA	Neurochirurgia	11
	Chirurgia Toracica	9
	Chirurgia Generale 3	6
	Chirurgia Vascolare	6
	Chirurgia D'urgenza.	3
	Cardiochirurgia	2
	Chirurgia Generale 1	2
	Chirurgia Plastica	2
	Chirurgia Senologica	2
	Chirurg. Plastica DH	1
Chirurgia Pediatrica	1	
Ortopedia e Traumatologia	1	
Ortopedia e Traumatologia DH	1	
<i>Staphylococcus aureus</i> Totale		203

Anche *C. difficile* MDR è stato isolato in pazienti degenti in Medicina d'Urgenza ma anche ricoverati in Gastroenterologia o accolti in Pronto Soccorso (Tabella 13).

Tabella 13. Isolamenti di *Clostridium difficile* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Clostridium difficile</i>	Reparto	Totale
AREA MEDICA	Medicina d'Urgenza	19
	Gastroenterologia	10
	Malattie Infettive	7
	Ematologia	5
	Geriatria	5
	Nefrologia	5
	Endocrinologia	4
	Cardiologia	3
	Medicina 3	3
	Oncologia	3
	Pneumologia	3
	Dialisi Peritoneale	1
	AREA CRITICA	Pronto Soccorso
Astanteria-Breve Osservazione		6
Rianimazione		2
Stroke Unit		2
U.T.I.C		2
U.T.I.P.O		2
U.T.I.P.O. Cardiochirurgica		1
AREA CHIRURGICA	Neurochirurgia	9
	Urologia	4
	Chirurgia D'urgenza	3
	Chirurgia Toracica	3
	Chirurgia Vascolare	2
	Chirurgia Generale 1	1
	Chirurgia Generale 3	1
Ortopedia e Traumatologia	1	
Otorinolaringoiatria	1	
<i>Clostridium difficile</i> Totale		136

A. baumannii MDR invece è stato isolato maggiormente in pazienti risultati degenti in Malattie Infettive, Medicina d'Urgenza, Terapie Intensive e Rianimazione e Chirurgia vascolare (Tabella 14).

Tabella 14. Isolamenti di *Acinetobacter baumannii* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Acinetobacter baumannii</i>	Reparto	Totale
AREA MEDICA	Malattie Infettive	14
	Medicina d'Urgenza	14
	Ematologia	7
	Pneumologia	7
	Geriatria	4
	Cardiologia	2
	Diabetologia	2
	Endocrinologia	2
	Medicina 3	2
	Oncologia	2
	Gastroenterologia	1
AREA CRITICA	U.T.I.P.O	16
	Rianimazione	12
	U.T.I.P.O. Cardiochirurgica	6
	Astanteria-Breve Osservazione	5
	Pronto Soccorso	3
	Oss. Breve	1
AREA CHIRURGICA	Oss. Breve Pediatrica	1
	Chirurgia Vascolare	11
	Chirurgia Generale 3	3
	Neurochirurgia	2
	Chirurgia Pediatrica	1
	Ortopedia e Traumatologia	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> Totale		119

P. aeruginosa MDR è stata riscontrata nella maggior parte dei casi in Medicina interna e Rianimazione (Tabella 15).

Tabella 15. Isolamenti di *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Reparto	Totale
AREA MEDICA	Medicina 3	14
	Medicina d'Urgenza	5
	Neurologia	5
	Geriatria	4
	Ematologia	3
	Pneumologia	3
	Allergologia-Immunologia	2
	Gastroenterologia	2
	Oncologia	2
	Diabetologia	1
	Endocrinologia	1
	Malattie Infettive	1
	AREA CRITICA	Rianimazione
Stroke Unit		2
U.T.I.P.O		2
U.T.I.P.O. Cardiochirurgica		2
Astanteria-Breve Osservazione		2
Pronto Soccorso		1
AREA CHIRURGICA	Neurochirurgia	3
	Cardiochirurgia	2
	Chirurgia Toracica	2
	Chirurgia Vascolare	2
	Ortopedia e Traumatologia	2
	Chirurgia Plastica DH	1
	Chirurgia D'urgenza.	1
	Chirurgia Generale 3	1
	Chirurgia Maxillo facciale	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Totale		77

E. coli MDR, *K. ozaenae* MDR, *K. oxytoca* MDR ed *E. facium* MDR sono stati rinvenuti raramente nei reparti afferenti indistintamente a tutte e tre le aree (Tabelle 16-19).

Tabella 16. Isolamenti di *Escherichia coli* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Escherichia coli</i>	Reparto	Totale
AREA MEDICA	Medicina 3	3
	Ematologia	2
	Malattie Infettive	2
	Gastroenterologia	1
	Geriatria	1
	Pediatria	1
AREA CRITICA	Astanteria-Breve Osservazione	3
	U.T.I.P.O	2
	Oss. Breve	1
AREA CHIRURGICA	Chirurgia Vascolare	2
	Cardiochirurgia	1
	Chirurgia D'urgenza.	1
	Chirurgia Generale 1	1
<i>Escherichia coli</i> Totale		21

Tabella 17. Isolamenti di *Klebsiella ozaenae* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Klebsiella ozaenae</i>	Reparto	Totale
<i>Klebsiella ozaenae</i>	Neurochirurgia	5
	U.T.I.P.O	3
	Medicina d'Urgenza	2
	Medicina 3	1
	Gastroenterologia	1
	Dialisi Peritoneale	1
<i>Klebsiella ozaenae</i> Totale		13

Tabella 18. Isolamenti di *Klebsiella oxytoca* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Klebsiella oxytoca</i>	Reparto	Totale
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Malattie Infettive.	2
	Chirurgia Vascolare	1
	Neurologia	1
	Oncologia	1
<i>Klebsiella oxytoca</i> Totale		5

Tabella 19. Isolamenti di *Enterococcus faecium* in pazienti ricoverati nei seguenti reparti

<i>Enterococcus faecium</i>	Reparto	Totale
<i>Enterococcus faecium</i>	Oculistica	2
	Chirurgia Generale 3	1
<i>Enterococcus faecium</i> Totale		3

4.3 Analisi dei *pattern* di resistenza

Per quanto riguarda l'analisi dei *pattern* di resistenza di tutti gli *alert* isolati, vengono presentate le seguenti tabelle a riguardo (Tabelle 20-27) relative agli isolamenti colturali del periodo di 12 mesi compreso fra il 1° aprile 2015 ed il 31 marzo 2016.

Le *K. pneumoniae* MDR isolate hanno alte percentuali di resistenza alle seguenti classi di farmaci antibiotici: Penicilline, Cefalosporine di prima, seconda e terza generazione, Fluorochinoloni, Carbapenemi e al Trimetoprim (Tabella 20; Allegato 6).

Tabella 20. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Klebsiella pneumoniae* (n= 257)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
			Numero	%
Amikacina	244	Sensibile	72	29.5
		Intermedio	18	7.4
		Resistente	154	63.1
Amoxicillina-clavulanato	249	Sensibile	2	0.8
		Resistente	247	99.2
Ampicillina	249	Resistente	249	100
Aztreonam	140	Sensibile	8	5.7
		Intermedio	1	0.7
		Resistente	131	93.6
Cefalexina	6	Resistente	6	100
Cefalotina	10	Resistente	10	100
Cefepime	248	Sensibile	57	23
		Intermedio	2	0.8
		Resistente	189	76.2
Cefixime	16	Resistente	16	100
Cefotaxime	242	Sensibile	9	3.7
		Intermedio	2	0.8
		Resistente	231	95.4
Ceftazidime	249	Sensibile	5	2
		Intermedio	5	2
		Resistente	239	96
Ceftriaxone	10	Resistente	10	100
Cefuroxime	249	Sensibile	4	1.6
		Resistente	245	98.4
Ciprofloxacina	249	Sensibile	6	2.4
		Intermedio	2	0.8
		Resistente	241	96.8
Colistina	244	Sensibile	169	69.3
		Resistente	75	30.7
Ertapenem	249	Intermedio	1	0.4
		Resistente	248	99.6
Fosfomicina c/G6P	248	Sensibile	189	76.2
		Resistente	59	23.8

Gentamicina	249	Sensibile	88	35.3
		Intermedio	98	39.3
		Resistente	63	25.3
Imipenem	247	Sensibile	14	5.7
		Intermedio	19	7.7
		Resistente	214	86.6
Levofloxacin	244	Sensibile	7	2.9
		Intermedio	1	0.4
		Resistente	236	96.7
Meropenem	249	Sensibile	13	5.2
		Intermedio	11	4.4
		Resistente	225	90.4
Moxifloxacin	2	Resistente	2	100
Norfloxacin	9	Resistente	9	100
Piperacillina	237	Sensibile	3	1.3
		Resistente	234	98.7
Piperacillina-tazobactam	249	Sensibile	4	1.6
		Resistente	245	98.4
Ticarcillina	10	Resistente	10	100
Ticarcillina-clavulanato	9	Resistente	9	100
Tigeciclina	247	Sensibile	46	18.6
		Intermedio	162	65.6
		Resistente	39	15.8
Tobramicina	249	Sensibile	42	16.8
		Resistente	207	83.1
Trimetoprim	15	Sensibile	2	13.3
		Intermedio	1	6.7
		Resistente	12	80
Trimetoprim-sulfametoxazolo	249	Sensibile	50	20.1
		Intermedio	1	0.4
		Resistente	198	79.5

Gli *S. aureus* MDR isolati hanno alte percentuali di resistenza alle seguenti classi di farmaci antibatterici o singole molecole antibiotiche: Penicilline, Cefalosporine, Fluoroquinoloni, Carbapenemi, Tigeciclina (Tabella 21; Allegato 6).

Tabella 21. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Staphylococcus aureus* ssp (n= 203)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Staphylococcus aureus</i> ssp	
			Numero	%
Acido fusidico	201	Sensibile	187	93
		Resistente	14	7
Amoxicillina-clavulanato	201	Resistente	201	100
Ampicillina	201	Resistente	201	100
Cefoxitina	201	Resistente	201	100

Ceftaroline	89	Sensibile	39	43.8
		Resistente	50	56.2
Ciprofloxacina	199	Sensibile	11	5.5
		Resistente	188	94.5
Clindamicina	201	Sensibile	56	27.9
		Resistente	145	72.1
Cloramfenicolo	2	Sensibile	1	50
		Resistente	1	50
Daptomicina	201	Sensibile	197	98
		Resistente	4	2
Eritromicina	201	Sensibile	54	26.9
		Resistente	147	73.1
Fosfomicina c/G6P	201	Sensibile	173	86.1
		Resistente	28	13.9
Gentamicina	201	Sensibile	169	84.1
		Resistente	32	15.9
Imipenem	201	Resistente	201	100
Kanamicina	2	Resistente	2	100
Levofloxacina	3	Resistente	3	100
Linezolid	201	Sensibile	197	98
		Resistente	4	2
Moxalactam	3	Resistente	3	100
Moxifloxacina	201	Sensibile	15	7.5
		Intermedio	3	1.5
		Resistente	183	91
Mupirocina	203	Sensibile	196	96.5
		Resistente	7	3.4
Oxacillina	201	Resistente	201	100
Penicillina G	201	Resistente	201	100
Quinupristin-dalfopristin	2	Sensibile	2	100
		Resistente	0	0
Rifampicina	201	Sensibile*	189	94
		Intermedio	1	0.5
		Resistente	11	5.5
Teicoplanina	200	Sensibile	193	96.5
		Resistente	7	3.5
Tetraciclina	201	Sensibile	174	86.6
		Resistente	27	13.4
Tigeciclina	89	Sensibile	89	100
Tobramicina	112	Sensibile	65	58
		Resistente	47	42
Trimetoprim	2	Sensibile	2	100
Trimetoprim-sulfametoxazolo	200	Sensibile	189	94.5
		Intermedio	1	0.5
		Resistente	10	5
Vancomicina	201	Sensibile	199	99
		Resistente	2	1

* Le concentrazioni di Rifampicina presenti sul pannello non consentono di determinare se il ceppo è sensibile in quanto la MIC minima rilevabile è $\leq 0,25$ ug/ml e il *breakpoint* di sensibilità è $\leq 0,06$ ug/ml. Nonostante ciò, stando alle distribuzioni di MIC pubblicate da EUCAST, che non evidenziano MIC di ceppi non sensibili minori o uguali a 0,25 ug/ml, questi ceppi possono essere considerati sensibili.

Gli *A. baumannii* isolati hanno alte percentuali di resistenza a quasi tutte le molecole antibiotiche, tranne Amikacina (Tabella 22; Allegato 6).

Tabella 22. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Acinetobacter baumannii* (n= 119)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Acinetobacter baumannii</i> spp	
			Numero	%
Amikacina	108	Sensibile	25	23.1
		Intermedio	2	1.8
		Resistente	81	75
Amoxicillina-clavulanato	119	Resistente	119	100
Ampicillina	109	Resistente	109	100
Aztreonam	80	Resistente	80	100
Cefotaxime	109	Resistente	109	100
Cefuroxime	110	Resistente	110	100
Ciprofloxacina	110	Sensibile	17	14.4
		Resistente	93	84.5
Colistina	108	Sensibile	88	81.5
		Resistente	20	18.5
Ertapenem	109	Resistente	109	100
Fosfomicina c/G6P	109	Resistente	109	100
Gentamicina	110	Sensibile	20	18.2
		Resistente	90	81.8
Imipenem	108	Sensibile	15	13.9
		Intermedio	1	0.9
		Resistente	92	85.2
Levofloxacina	108	Sensibile	18	16.7
		Resistente	90	83.3
Meropenem	109	Sensibile	17	15.6
		Resistente	92	84.4
Nitrofurantoina	2	Resistente	2	100
Tobramicina	110	Sensibile	17	15.4
		Resistente	93	84.5
Trimetoprim	2	Resistente	2	100
Trimetoprim-sulfametoxazolo	110	Sensibile	23	20.9
		Intermedio	3	2.7
		Resistente	84	76.4

Gli *P. aeruginosa* isolati hanno alte percentuali di resistenza alle Penicilline, Cefalosporine di prima, seconda e terza generazione, Carbapenemi (Tabella 23; Allegato 6).

Tabella 23. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Pseudomonas aeruginosa* (n= 77)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
			Numero	%
Acido fusidico	1	Resistente	1	100
Amikacina	76	Sensibile	58	76.3
		Intermedio	4	3.9
		Resistente	14	18.4
Amoxicillina-clavulanato	77	Resistente	77	100
Ampicillina	77	Resistente	77	100
Aztreonam	39	Sensibile	2	5.1
		Intermedio	19	48.7
		Resistente	18	46.1
Cefepime	76	Sensibile	46	60.5
		Resistente	30	39.5
Cefotaxime	75	Resistente	75	100
Cefoxitina	3	Resistente	3	100
Ceftazidime	76	Sensibile	45	59.2
		Resistente	31	40.8
Ceftriaxone	2	Resistente	2	100
Cefuroxime	77	Resistente	77	100
Ciprofloxacina	76	Sensibile	34	44.7
		Intermedio	5	6.6
		Resistente	37	48.7
Clindamicina	1	Resistente	1	100
Colistina	76	Sensibile	69	90.8
		Resistente	7	9.2
Daptomicina	1	Resistente	1	100
Eritromicina	1	Resistente	1	100
Ertapenem	77	Resistente	77	100
Gentamicina	76	Sensibile	54	71
		Resistente	22	28.9
Imipenem	76	Sensibile	4	5.3
		Intermedio	2	2.6
		Resistente	70	92.1
Levofloxacina	76	Sensibile	31	40.8
		Intermedio	5	6.6
		Resistente	40	52.6
Linezolid	1	Resistente	1	100
Meropenem	76	Sensibile	5	6.6
		Intermedio	34	44.7
		Resistente	37	48.7
Nitrofurantoina	3	Resistente	3	100
Penicillina G	1	Resistente	1	100
Piperacillina	74	Sensibile	35	47.3
		Resistente	39	52.7
Piperacillina-tazobactam	76	Sensibile	46	60.5
		Resistente	30	39.5
Rifampicina	1	Resistente	1	100
Teicoplanina	1	Resistente	1	100

Tetraciclina	1	Resistente	1	100
Ticarcillina	2	Resistente	2	100
Ticarcillina-clavulanato	2	Resistente	2	100
Tigeciclina	77	Resistente	77	100
Tobramicina	76	Sensibile	53	69.7
		Resistente	23	30.3
Trimetoprim	2	Resistente	2	100
Trimetoprim-sulfametoxazolo	77	Resistente	77	100
Vancomicina	1	Resistente	1	100

Gli *E. coli* isolati, tranne l'alta percentuale di resistenza ad Ertapenem, e le resistenze di circa l'80% dei ceppi ad Ampicillina e Ciprofloxacina, hanno buone sensibilità (Tabella 24; Allegato 6).

Tabella 24. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Escherichia coli* (n= 21)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Escherichia coli</i>	
			Numero	%
Amikacina	18	Sensibile	15	83.3
		Intermedio	1	5.6
		Resistente	2	11.1
Amoxicillina-clavulanato	20	Sensibile	5	25
		Resistente	15	75
Ampicillina	21	Sensibile	4	19
		Resistente	17	80.9
Aztreonam	11	Sensibile	3	27.3
		Resistente	8	72.7
Cefalexina	3	Sensibile	1	33.3
		Resistente	2	66.7
Cefepime	21	Sensibile	5	23.8
		Intermedio	1	0.2
		Resistente	15	71.4
Cefixime	3	Sensibile	1	33.3
		Resistente	2	66.7
Cefotaxime	21	Sensibile	8	38.1
		Resistente	13	61.9
Ceftazidime	21	Sensibile	8	38.1
		Resistente	13	61.9
Cefuroxime	21	Sensibile	6	28.6
		Resistente	15	71.4
Ciprofloxacina	21	Sensibile	4	19
		Resistente	17	80.9
Colistina	18	Sensibile	15	83.3
		Resistente	3	16.7
Ertapenem	21	Sensibile	2	9.5
		Resistente	19	90.5
Fosfomicina c/G6P	21	Sensibile	18	85.7
		Resistente	3	14.3

Gentamicina	21	Sensibile	14	66.7
		Intermedio	2	9.5
		Resistente	5	23.8
Imipenem	19	Sensibile	14	73.7
		Intermedio	1	5.3
		Resistente	4	27.7
Levofloxacin	18	Sensibile	3	16.7
		Resistente	15	83.3
Meropenem	19	Sensibile	12	63.1
		Intermedio	4	21
		Resistente	3	15.8
Moxifloxacin	2	Resistente	2	100
Nitrofurantoina	3	Sensibile	3	100
Piperacillina	18	Sensibile	5	27.8
		Intermedio	1	5.6
		Resistente	12	66.7
Piperacillina-tazobactam	21	Sensibile	11	52.4
		Intermedio	1	4.7
		Resistente	9	42.8
Tigeciclina	19	Sensibile	16	84.2
		Intermedio	2	10.5
		Resistente	1	5.3
Tobramicina	21	Sensibile	13	61.9
		Intermedio	1	4.7
		Resistente	7	33.3
Trimetoprim	3	Sensibile	2	66.7
		Resistente	1	33.3
Trimetoprim-sulfametoxazolo	21	Sensibile	8	38.1
		Resistente	13	61.9

I pochi ceppi di *K. ozaenae* e *K. oxytoca*, entrate da poco tempo nell'elenco degli *alert*, si mantengono comunque abbastanza sensibili alle molecole utilizzate presso l'AOSA (Tabelle 25-26; Allegato 6).

Tabella 25. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Klebsiella ozaenae* (n=13)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Klebsiella ozaenae</i>	
			Numero	%
Amikacina	13	Sensibile	4	30.7
		Resistente	9	69.2
Amoxicillina-clavulanato	13	Resistente	13	100
Ampicillina	13	Resistente	13	100
Aztreonam	7	Resistente	7	100
Cefalotina	1	Resistente	1	100
Cefepime	13	Sensibile	2	15.4
		Resistente	11	84.6
Cefixime	1	Resistente	1	100
Cefotaxime	12	Resistente	12	100

Ceftazidime	13	Resistente	13	100
Ceftriaxone	1	Resistente	1	100
Cefuroxime	13	Resistente	13	100
Ciprofloxacina	13	Resistente	13	100
Colistina	13	Sensibile	9	69.2
		Resistente	4	30.7
Ertapenem	13	Resistente	13	100
Fosfomicina c/G6P	13	Sensibile	8	61.5
		Resistente	5	38.5
Gentamicina	13	Sensibile	1	7.7
		Intermedio	6	41.1
		Resistente	6	41.1
Imipenem	13	Intermedio	4	30.7
		Resistente	9	69.2
Levofloxacina	13	Resistente	13	100
Meropenem	13	Sensibile	1	7.7
		Intermedio	1	7.7
		Resistente	11	84.6
Norfloxacina	1	Resistente	1	100
Piperacillina	12	Resistente	12	100
Piperacillina-tazobactam	13	Resistente	13	100
Ticarcillina	1	Resistente	1	100
Ticarcillina-clavulanato	1	Resistente	1	100
Tigeciclina	13	Sensibile	6	41.1
		Intermedio	7	53.8
Tobramicina	13	Sensibile	1	7.7
		Resistente	12	92.3
Trimetoprim	1	Resistente	1	100
Trimetoprim-sulfametoxazolo	13	Sensibile	1	7.7
		Resistente	12	92.3

Tabella 26. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Klebsiella oxytoca* (n= 5)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Klebsiella oxytoca</i>	
			Numero	%
Amikacina	5	Sensibile	4	80
		Resistente	1	20
Amoxicillina-clavulanato	5	Sensibile	3	60
		Resistente	2	40
Ampicillina	5	Resistente	5	100
Aztreonam	2	Resistente	2	100
Cefepime	5	Sensibile	2	40
		Intermedio	2	40
		Resistente	1	20
Cefotaxime	5	Sensibile	4	80
		Resistente	1	20
Ceftazidime	5	Sensibile	3	60
		Resistente	2	40

Cefuroxime	5	Sensibile	1	20
		Resistente	4	80
Ciprofloxacina	5	Sensibile	4	80
		Resistente	1	20
Colistina	5	Sensibile	2	40
		Resistente	3	60
Ertapenem	5	Sensibile	1	20
		Intermedio	1	20
		Resistente	3	60
Fosfomicina c/G6P	5	Sensibile	3	60
		Resistente	2	40
Gentamicina	5	Sensibile	2	40
		Intermedio	1	20
		Resistente	2	40
Imipenem	5	Sensibile	3	60
		Intermedio	1	20
		Resistente	1	20
Levofloxacina	5	Sensibile	4	80
		Resistente	1	20
Meropenem	5	Sensibile	4	80
		Intermedio	1	20
Piperacillina	5	Sensibile	4	80
		Resistente	1	20
Piperacillina-tazobactam	5	Sensibile	4	80
		Resistente	1	20
Tigeciclina	5	Sensibile	3	60
		Intermedio	1	20
		Resistente	1	20
Tobramicina	5	Sensibile	3	60
		Resistente	2	40
Trimetoprim-sulfametoxazolo	5	Sensibile	4	80
		Resistente	1	20

I rari ceppi di *S. maltophilia* sono tuttavia resistenti a tutte le molecole antibiotiche per le quali sono satti testati (Tabella 27).

Tabella 27. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Stenotrophomonas maltophilia* (n=4)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
			Numero	%
Amikacina	4	Resistente	4	100
Amoxicillina-clavulanato	4	Resistente	4	100
Ampicillina	4	Resistente	4	100
Cefotaxime	4	Resistente	4	100
Cefotaxime	4	Resistente	4	100
Ceftazidime	4	Resistente	4	100
Cefuroxime	4	Resistente	4	100
Ertapenem	4	Resistente	4	100

Fosfomicina c/G6P	4	Resistente	4	100
Gentamicina	4	Resistente	4	100
Imipenem	4	Resistente	4	100
Meropenem	4	Resistente	4	100
Piperacillina	4	Resistente	4	100
Piperacillina-tazobactam	4	Resistente	4	100
Tobramicina	4	Resistente	4	100
Trimetoprim	4	Resistente	4	100
Trimetoprim-sulfametoxazolo	4	Resistente	4	100

I rari ceppi di *E. faecium* sono tutti resistenti a: Acido fusidico, Cefoxitina, Eritromicina, Gentamicina, Linezolid, Penicillina G Tobramicina Trimetoprim-sulfametoxazolo Vancomicina (Tabella 28).

Tabella 28. Pattern di suscettibilità antibiotica di *Enterococcus faecium* (n= 3)

Antibiotico	Numero ceppi testati	Pattern di suscettibilità antibiotica	<i>Enterococcus faecium</i>	
			Numero	%
Acido fusidico	3	Resistente	3	100
Amoxicillina-clavulanato	3	Sensibile	1	33.3
		Resistente	2	66.7
Ampicillina	3	Sensibile	1	33.3
		Resistente	2	66.7
Cefoxitina	3	Resistente	3	100
Ciprofloxacina	3	Sensibile	1	33.3
		Resistente	2	66.7
Eritromicina	3	Resistente	3	100
Gentamicina	3	Resistente	3	100
Gentamicina-Sin	3	Sensibile	1	33.3
		Resistente	2	66.7
Imipenem	3	Intermedio	1	33.3
		Resistente	2	66.7
Linezolid	3	Sensibile	3	100
Penicillina G	2	Resistente	2	100
Teicoplanina	3	Sensibile	1	33.3
		Resistente	2	66.7
Tobramicina	3	Resistente	3	100
Trimetoprim-sulfametoxazolo	3	Resistente	3	100
Vancomicina	3	Resistente	3	100

4.4 Audit valutativi degli *alert organism*

La valutazione della sorveglianza integrata quotidiana verte su un periodo di 24 mesi: nel periodo compreso tra 1° gennaio 2015 e il 31 dicembre 2016, si è provveduto ad effettuare un numero di 798 *audit* valutativi (Tabella 29) per la verifica dell'attuazione dell'isolamento del paziente al primo rilievo microbiologico di campione colturale positivo per *alert organism* sui pazienti degenti.

La maggior parte degli *audit* valutativi sono stati condotti presso il reparto di Medicina d'urgenza (12,8%) seguita dalla Rianimazione (8%).

Dagli *audit* valutativi sono stati riscontrati il 90% (718) pazienti isolati: nel 70,9% (509) isolamento spaziale funzionale, nel 25,5% (183) in stanza singola e nel 3,6% (26) di coorte (Tabella 29).

La maggioranza degli isolamenti in stanza singola sono stati scelti da unità operative/servizi forniti di camere adatte *ad hoc*, quali il reparto di Ematologia (10,4%), il Pronto Soccorso (7,6%) e l'Astanteria-Breve Osservazione (5,5%) (Tabella 29).

Tabella 29. Resoconto *audit* valutativi e descrizione tipo di isolamento del paziente per reparto di degenza effettuate in reparto dal 1° gennaio 2015 al 31 dicembre 2016

REPARTO	Tipo isolamento				Totale <i>audit</i> valutativi
	Funzionale	Stanza singola	Coorte	Non rilevato	
Medicina d'Urgenza	82	3	7	10	102
Medicina 3	35	11	1	3	50
Pneumologia	25	6	3	7	41
Gastroenterologia	28	8	2	1	39
Ematologia	11	19	3	6	39
Nefrologia	16	5	0	3	24
Allergologia/Immunologia	19	2	1	2	24
Geriatria	13	8	0	1	22
Malattie Infettive	13	5	0	1	19
Endocrinologia	14	2	0	2	18
Neurologia	12	3	0	2	17
Cardiologia	14	1	0	0	15
Oncologia	5	7	0	1	13
Diabetologia	12	0	0	1	13
Psichiatria	1	1	0	0	2
Pediatria	0	1	0	2	3
AREA MEDICA					
Rianimazione	55	3	1	5	64
Astanteria-BO	28	10	0	5	43
U.T.I.P.O.	29	4	0	2	35
Pronto Soccorso	5	14	0	5	24
U.T.I.P.O.					
Cardiochirurgica	7	6	0	1	14
Stroke Unit	6	8	0	0	14
U.T.I.C.	1	1	0	1	3
AREA CRITICA					
Neurochirurgia	18	6	3	1	28
Chirurgia Vascolare	18	7	1	1	27
Chirurgia d'urgenza	15	6	2	4	27
Chirurgia 3	4	9	0	1	14
Cardiochirurgia	4	4	0	4	12
Urologia	8	3	0	1	12
Ortopedia e					
Traumatologia	2	5	0	3	10
Chirurgia Toracica	1	5	2	1	9
Chirurgia Plastica	2	1	0	2	5
Ginecologia	1	3	0	0	4
Chirurgia 1	2	2	0	0	4
Otorinolaringoiatria	1	2	0	0	3
Chirurgia Maxillo facciale	1	1	0	0	2
Chirurgia Senologica	0	1	0	1	2
Oculistica	1	0	0	0	1
Totale complessivo	509	183	26	80	798

Nel restante 10% degli *audit* valutativi (80 casi) l'isolamento non è stato rilevato nel momento della valutazione da parte dell'*équipe* della UOS ITO per diverse motivazioni: il paziente era già dimesso (26), il paziente era già deceduta (21), non è stato considerato necessario dopo consulenza infettivologica (10), il paziente era già trasferito (3) o l'isolamento era già concluso (6) oppure non è stato attuato per altre cause tra cui difficoltà organizzative/inefficace comunicazione (5) (Figura 4).

Nei 718 pazienti isolati tuttavia si sono evidenziate le seguenti non conformità: 24,2% mancanza di tutti i presidi dedicati al paziente (176), 3,7% mancanza di segnalazione esterna alla stanza (27), 1,4% mancata vestizione corretta con DPI (10), 0,6% mancanza dei DPI (4), 0,6% mancata rimozione corretta dei DPI (4), 0,4% mancato trattamento dei presidi sanitari (3), 0,6% altre motivazioni (4).

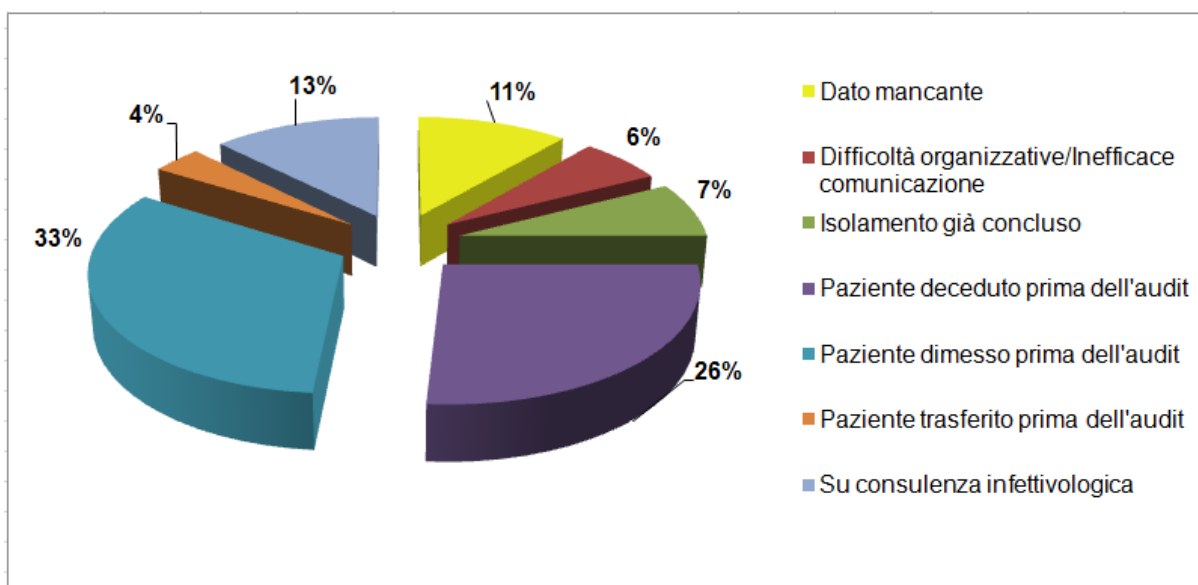


Figura 4. Motivazioni dei mancati isolamenti al momento dell'*audit* valutativo

L'andamento nel corso del tempo degli *audit* valutativi è variabile in base agli isolamenti dei pazienti e alle attività organizzative. L'attivazione della cartella condivisa tra UOS ITO e Microbiologia risale a marzo del 2015 e la sorveglianza integrata con la consulenza degli infettivologi è in corrispondenza di marzo 2016 (Figura 5).

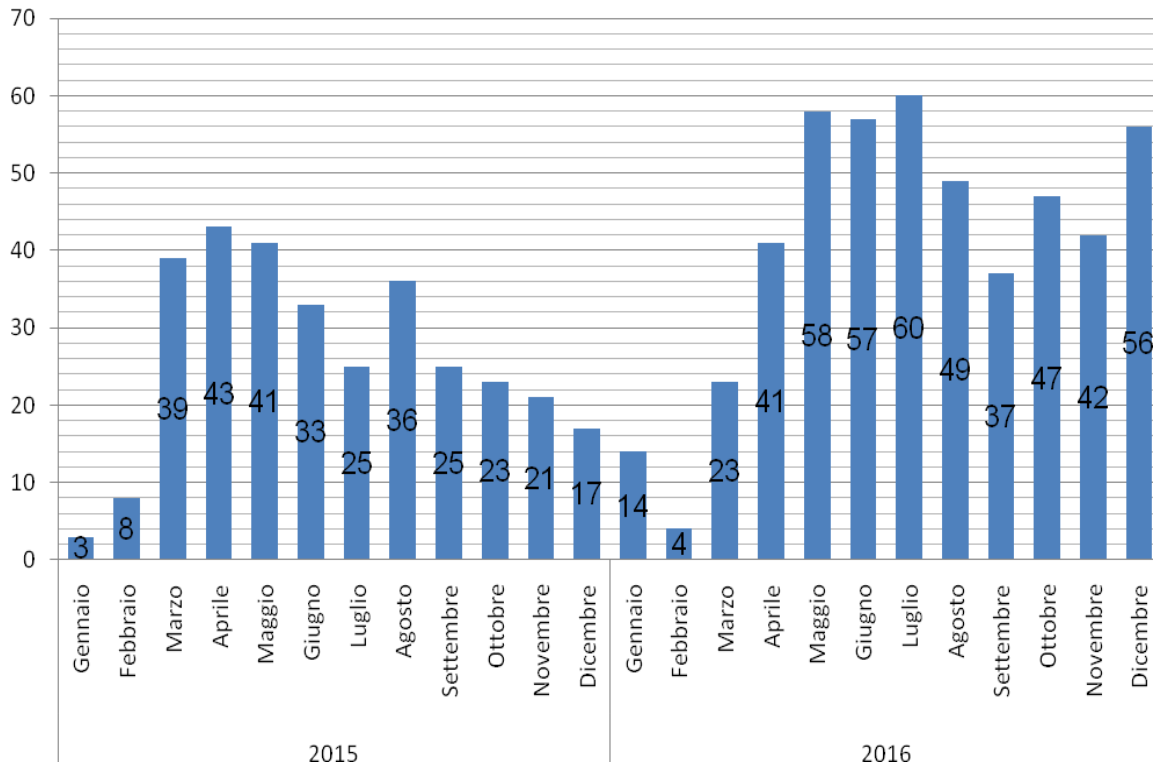


Figura 5. Andamento degli *audit* valutativi negli anni 2015 e 2016

La durata di tempo per lo svolgimento dell'*audit* valutativo e la raccolta dei dati relativi al paziente e al campione microbiologico è stata calcolata essere variabile.

I fattori che ne determinano un' maggiore durata sono rappresentati dalla complessità del caso clinico, dalla minore collaborazione del personale di reparto, dalla esiguità del personale sanitario di reparto presente al momento dell'*audit*, e può oscillare dai 20 ai 60 minuti.

4.5 ICA da *alert organism*

Sono stati poi analizzati tutti gli 802 primi isolamenti microbiologici e dalla valutazione dei casi clinici osservati è stato possibile ipotizzare una classificazione dello *status* dei pazienti considerati. Nella prima fase dello studio la valutazione è stata eseguita dall'èquipe della UOS ITO con eventuale supporto da parte dei clinici dei reparti che nella seconda parte è stato invece sostituito e reso di routine con la consulenza da parte dell'infettivologo.

Pertanto, sugli 802 casi: il 66,6% (534) è stato classificati come ICA, il 15,8% (127) come colonizzazioni, 10,3% (83) infezioni comunitarie e 7,3% (58) non classificabili. Tra le ICA: il 79,2% (423) acquisite probabilmente nella corrente struttura AOSA e il 20,8% (111) ICA di provenienza da altra struttura (Figura 6).

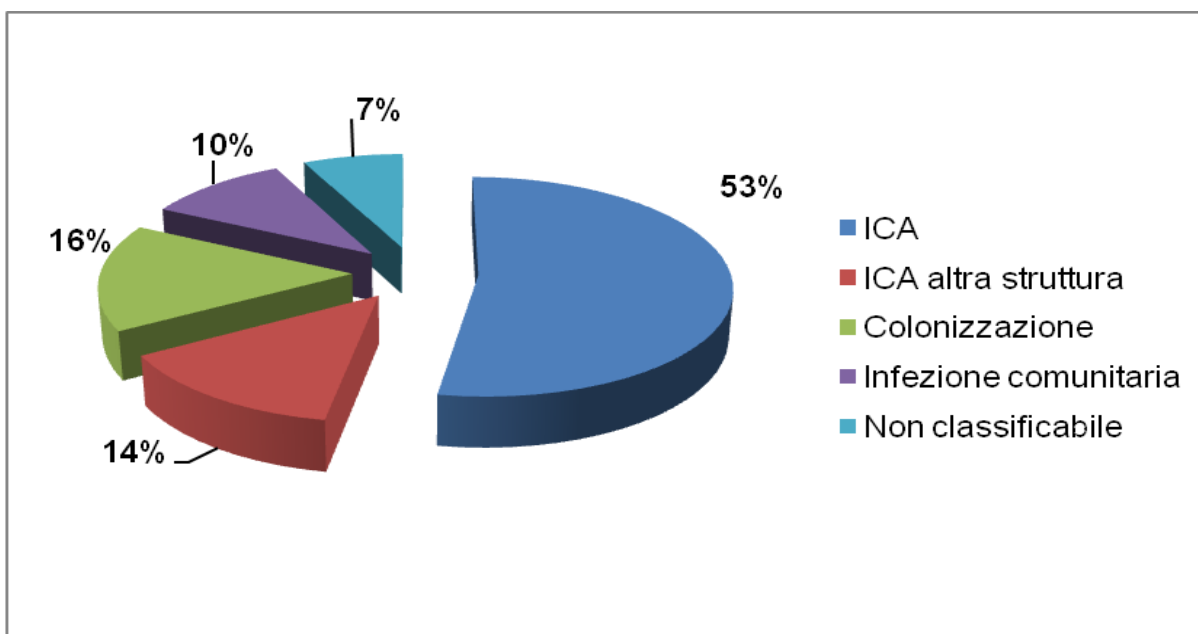


Figura 6. Classificazione dei casi

Analizzando i dati relativi alle 423 ICA si evidenziano i tipi di infezione più frequenti di infezioni attribuibili alla struttura di ricevero del paziente nel momento dell'isolamento microbiologico di *alert*. Tali ICA nella maggior parte dei casi sono rappresentate dalle diarree da *C. difficile* (28,8%), seguite dalle infezioni delle vie aeree inferiori (23,6%), dalle ISC (12,3%) dalle IVU (12%), e dalle infezioni del sangue (11,8%) (Tabella 30).

Le infezioni delle vie aeree inferiori sono state causate soprattutto da: *K. pneumoniae* (34%), *S. aureus* (28%), *A. baumannii* (25%) (Tabella 30).

Le ISC sono state causate soprattutto da: *S. aureus* (30,8%), *A. baumannii* (23%), *P. aeruginosa* (23%) (Tabella 30).

Le IVU sono state causate soprattutto da: *K. pneumoniae* (58,8%) (Tabella 30).

Le infezioni del sangue sono state causate soprattutto da: *S. aureus* (40%) e *K. pneumoniae* (38%) (Tabella 30).

Le infezioni delle vie aeree superiori sono state causate soprattutto da: *P. aeruginosa* (41,6%) e *A. baumannii* (33,3%) (Tabella 30).

Le infezioni di ulcera sono state causate in circa egual numero di casi da: *S. aureus* (54,5%) e *K. pneumoniae* (36,4%) (Tabella 30).

Inoltre sono state diagnosticate altre ICA con identificazione microbiologica da altre matrici biologiche oltre alle precedenti elencate, causate maggiormente da *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ed *Escherichia coli*.

Tabella 30. Microrganismi *alert* isolati nei casi di ICA (n= 423)

Localizzazione e microrganismo	Isolamenti colturali		Totale
	2015	2016	
Feci	79	43	122
<i>Clostridium difficile</i>	79	43	122
Vie aeree inferiori	66	34	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	11	34
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	8	28
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16	9	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	4	9
<i>Escherichia coli</i>	2	0	2
Altri	0	2	2
Sito chirurgico	33	19	52
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	5	16
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	7	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	3	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	3	9
<i>Escherichia coli</i>	2	1	3

Vie urinarie	37	14	51
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	7	30
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	2	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2	4
<i>Escherichia coli</i>	3	1	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	2
Altri	3	1	4
Sangue	36	14	50
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	7	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	6	19
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	1	6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	0	5
Vie aeree superiori	7	5	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1	5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	1
Ulcera	5	6	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0	1
Altro	21	4	25
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	1	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	0	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1
<i>Escherichia coli</i>	1	1	2

4.6 Formazione del personale sanitario

Durante i due anni di esperienza fra il 2015 e il 2016 hanno partecipato alle sette edizioni del corso di formazione 92 operatori sanitari (62,6%) fra i 147 invitati di cui: 34 medici, 43 infermieri e 15 non clinici (personale tecnico, farmacisti etc) (Tabella 31).

Tabella 31. Partecipanti ai corsi di formazione (Rinaldi, Marani et al., 2016 modificata)

	2015 I-II-III edizione	2016 I-II-III-IV edizione	Totale partecipanti/invitati
Medici	9	25	34/61
Infermieri	16	27	43/67
Personale non clinico	8	7	15/19
TOTALE	33	59	92/147

I partecipanti al corso hanno identificato 58 diversi problemi relativi alle ICA che sono stati segnalati 128 volte. I problemi più frequentemente riportati, sulla base del modello seguito (Allegato 2) sono stati divisi in:

- ad alto impatto/basso controllo: la carenza di personale sanitario e la mancanza di personale sanitario dedicato alle ICA;
- ad alto impatto/medio controllo: la pratica corretta del lavaggio delle mani, le buone prassi di medicazioni della ferita;
- ad medio impatto/medio controllo: la gestione delle visite dei parenti di pazienti in isolamento (Rinaldi, Marani et al., 2016).

4.7 Consumo degli antibiotici

Si presenta di seguito il consumo delle molecole antibiotiche soggette a monitoraggio continuo da parte della Farmacia, utilizzate nel periodo di tempo compreso tra il 1° aprile 2015 ed il 31 marzo 2016 (Tabella 32).

La maggior parte delle formulazioni antibiotiche monitorate sono rappresentate da antibiotici endovena tranne: Linezolid 600 mg, Levofloxacin emiidrato 250 mg e 500 mg, che sono formulazioni in compresse (Tabella 32).

È possibile notare che poco più del 50% del totale degli antibiotici utilizzati presso AOSA nei dodici mesi studiati sia costituito solo dalle prime due formulazioni antibiotiche più consumate in termini di quantità, cioè il Meropenem 500 mg e 1 g e la combinazione di Amoxicillina 1 g oppure 2 g + Acido clavulanico da 200 mg (Tabella 32). Questi antibiotici sono seguiti da un consumo di Tigeciclina 50 mg, Linezolid 2 mg, la combinazione di Ampicillina 1 g oppure 2 g + Sulbactam 500 mg oppure 1 g, Levofloxacin 500 mg, Amikacina 500 mg, Clindamicina 600 mg, Linezolid 600 mg Levofloxacin 250 mg etc (Tabella 32).

Tabella 32. Consumo delle principali formulazioni antibiotiche secondo il dosaggio (le quantità contrassegnate dall'asterisco sono formulazioni in compresse), nel periodo 1° aprile 2015 ed il 31 marzo 2016

Antibiotici	Quantità consumate (n° di fiale o di compresse)
Meropenem 1 g	879
Meropenem 500 mg	800
Amoxicillina + acido clavulanico 2 g+200 mg	402
Amoxicillina + acido clavulanico 1 g+200 mg	337
Tigeciclina 50 mg	320
Linezolid 2 mg	280
Ampicillina + sulbactam 1 g+500 mg	253
Ampicillina + sulbactam 2 g+1 g	220
Levofloxacin emiidrato 500 mg *	195
Amikacina solfato 500 mg	160
Clindamicina fosfato 600 mg	155
Linezolid 600 mg *	100
Levofloxacin emiidrato 250 mg *	75
Amfotericina B 50 mg	60
Cefazolina sodica 1 g	59
Imipenem + cilastatina 500 mg+500 mg	47
Claritromicina 500 mg	40
Piperacillina + tazobactam 4 g+500 mg	39

Piperacillina + tazobactam 2 g+250 mg	35
Cefotaxima sodica 2 g	34
Teicoplanina 200 mg	33
Colistimetato di sodio 1.000.000 UI	31
Ceftriaxone Disodico 2 g	25
Cefepime dicloridrato monoidrato 2 g	24
Daptomicina 500 mg	23
Amfotericina B 100 mg	20
Ceftazidima pentaidrato 2 g	20
Cefepime dicloridrato monoidrato 1 g	19
Daptomicina 350 mg	16
Ampicillina sodica 1 g	15
Oxacillina sale sodico 1 g	13
Ertapenemum sale sodico 1g	10
Ceftriaxone sale bisodico 3,5 idrato 500 mg	9
Levofloxacina emiidrato 5 mg	9
Piperacillina sale sodico 1 g	6
Ampicillina + sulbactam 1 g+2 g	6
Ceftriaxone sale bisodico 3,5 idrato 1 g	5
Tobramicina solfato 100 mg	2
Ampicillina + sulbactam 750 mg	2
Gentamicina solfato 80 mg	1
Streptomicina solfato	1
Totale	4780

Quasi il 90% del totale delle molecole utilizzate presso AOSA nei dodici mesi studiati sia costituito dalle prime dieci più consumate (Meropenem, combinazione di Amoxicillina + acido clavulanico, Ampicillina, combinazione di Ampicillina + sulbactam, Linezolid, Tigeciclina, Levofloxacina, Amikacina, Clindamicina, Piperacillina, combinazione di Piperacillina + tazobactam, Amfotericina B, Cefazolina) (Tabella 33).

Confrontando i dati degli antibiotici consumati presso AOSA e i profili di antibiotico resistenza dei microrganismi *alert* isolati nei pazienti ricoverati si evidenzia una possibile pressione selettiva sui ceppi più rappresentati.

Le *K. pneumoniae* MDR isolate hanno percentuali di resistenza dal 90% al 100% a: Amoxicillina + acido clavulanico, Ampicillina, Levofloxacina, Meropenem, Piperacillina + Tazobactam; del 63% ad Amikacina e solo del 16% a Tigeciclina (Tabella 20).

Gli *S. aureus* MDR isolati hanno percentuali di resistenza del 100% a: Amoxicillina + acido clavulanico, Ampicillina, Levofloxacina; del 72% a Clindamicina e solo del 2% a Linezolid (Tabella 21).

Gli *A. baumannii* MDR isolati hanno percentuali di resistenza dall'83% al 100% per: Amoxicillina + acido clavulanico, Ampicillina, Levofloxacina, Meropenem; del 75% ad Amikacina (Tabella 22).

Gli *P. aeruginosa* MDR isolati hanno percentuali di resistenza del 100% per: Amoxicillina + acido clavulanico, Ampicillina, Tigeciclina; del 18% ad Amikacina (Tabella 23).

Gli *E.coli* MDR isolati hanno percentuali di resistenza dal 75% all'83% per: Amoxicillina + acido clavulanico, Ampicillina, Levofloxacina (Tabella 24).

Tabella 33. Consumo delle principali molecole antibiotiche secondo il principio attivo, nel periodo 1° aprile 2015 ed il 31 marzo 2016

Molecole antibiotiche	Quantità consumate
Meropenem	1679
Amoxicillina + acido clavulanico	739
Ampicillina e Ampicillina + sulbactam	496
Linezolid	380
Tigeciclina	320
Levofloxacina	279
Amikacina	160
Clindamicina	155
Piperacillina e Piperacillina + tazobactam	80
Amfotericina B	80
Cefazolina	59
Imipenem + cilastatina	47
Cefepime	43
Claritromicina	40
Ceftriaxone	39
Daptomicina	39
Cefotaxima	34
Teicoplanina	33
Colistimetato	31
Ceftazidima	20
Oxacillina	13
Ertapenemum	10
Tobramicina	2
Gentamicina	1
Streptomicina	1
Totale complessivo	4780

Si presenta di seguito la spesa totale delle molecole antibiotiche soggette a monitoraggio continuo da parte della Farmacia, utilizzate nel periodo di tempo preso in esame, compreso tra il 1° aprile 2015 ed il 31 marzo 2016 (Tabella 34).

Tabella 34. Spesa ospedaliera per molecole antibiotiche soggette a verifica dalla Farmacia, costo totale nel periodo 1° aprile 2015 ed il 31 marzo 2016

Molecole antibiotiche	Totale spesa
Amfotericina B	€ 116.277,62
Amikacina Solfato	€ 2.558,16
Amoxicillina + Acido Clavulanico	€ 29.808,41
Ampicillina + Sulbactam	€ 6.936,45
Ampicillina Sodica	€ 439,31
Cefazolina Sodica	€ 28.842,38
Cefepime Dicloridrato Monoidrato	€ 29.958,10
Cefotaxima Sodica	€ 10.898,62
Ceftazidima Pentaidrato	€ 1.143,07
Ceftriaxone Sale Bisodico 3,5 Idrato	€ 5.438,21
Claritromicina	€ 39.312,90
Clindamicina Fosfato	€ 1.307,19
Colistimetato Di Sodio	€ 49.957,13
Daptomicina	€ 103.165,28
Ertapenemum Sale Sodico	€ 2.739,99
Gentamicina Solfato	€ 4,95
Imipenem + Cilastatina	€ 48.553,51
Levofloxacin Emidrato	€ 2.697,47
Linezolid	€ 278.635,16
Meropenem	€ 3.133,83
Meropenem Triidrato	€ 85.065,56
Oxacillina Sale Sodico	€ 780,97
Piperacillina + Tazobactam	€ 49.318,88
Piperacillina Sale Sodico	€ 113,14
Streptomicina Solfato	€ 76,27
Teicoplanina	€ 44.904,86
Tigeciclina	€ 197.327,90
Tobramicina Solfato	€ 23,58
Totale complessivo	€ 1.139.418,90

V. DISCUSSIONE

Conseguentemente alla modifica introdotta con la nuova procedura aziendale di sorveglianza dei microrganismi sentinella che ha comportato *audit* valutativi non più a campione ma in tutti i casi di isolamento colturale di *alert organism* e registrazione in cartella clinica, sono stati considerati i dati che si riferiscono ai pazienti del periodo seguente all'implementazione del sistema di sorveglianza.

Che cosa significano i risultati presentati in termini epidemiologici? Gli isolamenti colturali, indipendentemente dal campione biologico più frequenti sono rappresentati dai seguenti *alert*: *K. pneumoniae* (30,6%), *S. aureus* (23,1%), *C. difficile* (16,9%), *A. baumannii* (14,4%) (Tabella 5). Il 37,2% dei pazienti con *alert* hanno riportato isolamenti multipli (Figura 2).

In particolare sui campioni di sangue sono stati isolati soprattutto *S. aureus* MDR e *K. pneumoniae* MDR (Tabella 10) in linea con i dati dell'Emilia Romagna 2014. Rispetto all'andamento temporale di isolamento di *alert* nel corso dell'anno si evidenzia una netta diminuzione in ottobre 2015 (Figura 3) per la quale è difficile supporre una o più cause certe e per la quale si possono solo ipotizzare delle congetture tuttavia di non facile spiegazione al momento di questa valutazione (aumento pulizie ambientali di solito operate in estate, diminuzione delle richieste di esami colturali etc).

Gli *alert* sono stati isolati maggiormente in pazienti di area medica o critica rispetto all'area chirurgica e questo potrebbe spiegarsi con il tipo diverso di degenti (pazienti più defedati, di età maggiore e sottoposti a terapie antibiotiche massive).

Si segnala che più della metà (53,7%) di tutti gli *alert* isolati sono rappresentati solamente da *K. pneumoniae* MDR e *S. aureus* MDR (Tabella 5). Inoltre la maggior parte (38,9%) degli isolamenti di *C. difficile* è avvenuto in pazienti di Medicina d'Urgenza, Pronto Soccorso e Astanteria-Breve Osservazione (Tabella 13) e ciò fa comprendere quanto sia importante una diagnosi precoce ed un isolamento corretto (con precauzioni da contatto) per questi pazienti all'ingresso in ospedale per prevenire infezioni crociate ed epidemie da diareea. La maggior parte degli altri *C. difficile* sono stati isolati in pazienti degenti in Gastroenterologia, Malattie Infettive e Neurochirurgia (Tabella 13).

Dall'analisi dei *pattern* di resistenza degli *alert* isolati emerge la scarsa trattabilità da parte dei più comuni antibiotici per il profilo di AR sviluppato (Tabelle 20-27).

Per la salute pubblica la crescente percentuale di *K. pneumoniae* resistenti agli antibiotici desta grande preoccupazione in tutto il mondo (ECDC 2014). Le alte percentuali di AR in Europa si ritrovano anche presso AOSA dove le *Klebsielle* isolate presentano una quasi totalità di AR ai β -lattamici, ai fluorochinoloni (Ciprofloxacina e Levofloxacina) e agli aminoglicosidi (Tobramicina) pur mantenendo qualche percentuale di sensibilità agli altri aminoglicosidi (Amikacina e Gentamicina) (Tabella 20). Nel nostro studio le percentuali di resistenza di *K. pneumoniae* e *E.coli* sono più alte rispetto ad un recente studio italiano, CCM della Regione Emilia Romagna 2011.

Gli MRSA hanno percentuali di resistenza stabili o in diminuzione in buona parte dell'Europa tranne che in Italia (ECDC 2014). Gli MRSA hanno percentuali altissime di resistenza a Amoxicillina-clavulanato, Ampicillina, Cefoxitina, Ciprofloxacina, Imipenem, Moxifloxacina, Oxacillina e Penicillina G, fortunatamente sono sensibili a Tigeciclina. Appare una certa criticità sugli MRSA isolati presso AOSA: la resistenza alla Oxacillina appare del 100% sui 201 ceppi per essa testati (Tabella 21) contro una resistenza del 64% dello studio CCM della Regione Emilia Romagna 2011. Il dilagare di *S. aureus* fa pensare ad una possibile contaminazione cutanea. Molti studi pubblicati mostrano strategie multimodali per migliorare l'igiene delle mani o migliorare l'applicazione corretta di *bundles* e procedure o implementare l'utilizzo delle nuove tecnologie (Zingg et al., 2015). Alcuni sono specifici per il contenimento di specifici microrganismi, come lo *S. aureus* (Köck et al., 2014).

Più della metà dei *Acinetobacter* spp. isolati in Europa (ECDC 2014) nel 2012 erano resistenti a tutti gli antimicrobici dei gruppi sotto sorveglianza (carbapenemici, fluorochinoloni e aminoglicosidi) come nella nostra ricerca (Tabella 22) dove le percentuali di resistenza di *A. baumannii* a carbapenemici (Imipenem, Meropenem, Ertapenem), a fluorochinoloni (Ciprofloxacina e Levofloxacina) e ad aminoglicosidi (Amikacina, Gentamicina e Tobramicina) sono alte.

Nel 2012, sono stati segnalati da diversi paesi europei alte percentuali di isolati di *P. aeruginosa* resistenti agli aminoglicosidi, Ceftazidime, fluorochinoloni,

Piperacillina/tazobactam e carbapenemi e la resistenza ai carbapenemi è stata superiore al 10% nella maggior parte dei paesi (ECDC 2014). Gli *P. aeruginosa* isolati nella nostra ricerca hanno percentuali minori di antibiotico resistenza ad aminoglicosidi, ceftazidime, fluorochinoloni, situazione forse meno gravi rispetto al panorama europeo, tuttavia si è riscontrato una quasi totalità di resistenza di ceppi isolati all'Imipenem (Tabella 23).

Un programma multidisciplinare attuato dal personale infermieristico per ridurre le ICA da MRSA in ospedale può dare molti frutti soprattutto se si basa sulla collaborazione fra gli operatori formati sul rischio infettivo e gli altri sanitari di reparto e monitori nel tempo l'andamento di adesione alle precauzioni da contatto e il buon mantenimento dell'isolamento (Sopirala, 2014). Con tali programmi di prevenzione del rischio infettivo da contatto si può decisamente aumentare la sensibilizzazione degli operatori sanitari e incrementare l'adesione al rispetto delle precauzioni standard che può aumentare anche dell'80% e l'igiene delle mani del 90% con conseguente diminuzione del tasso di infezioni da MRSA almeno del 28% (Sopirala et al., 2014). Harris e colleghi (Harris et al., 2013) hanno valutato l'efficacia di guanti e camici nella diminuzione dell'acquisizione di MRSA da parte di pazienti degenti e nel 40% dei casi rispetto al 15% del gruppo di controllo.

Cohen e colleghi hanno eseguito per esempio una revisione sull'applicazione di isolamento valutando: cinque studi sostengono che le precauzioni da contatto non diminuiscono la diffusione di MRSA ed Enterobacteriaceae resistenti alle cefalosporine ed uno studio sostiene la diminuzione di circolazione di *A. baumannii* (Cohen et al., 2015). Sopirala e altri evidenziano un tasso di ICA da MRSA in decremento dopo aver sviluppato un programma di sorveglianza (con un tasso di applicazione del lavaggio delle mani che è passato dal 30% al 93%) e un incremento dell'80% dell'applicazione delle misure di isolamento (Sopirala et al., 2014).

Tra le priorità emerse c'è la scarsa igiene delle mani, criticità nota infatti solo il 19,4% effettua un lavaggio delle mani all'ingresso della stanza e il 48,4% quando ne esce (Clock et al., 2010). Considerando che le mani di operatori sanitari sono contaminate all'ingresso di una stanza per: il 3,2% da MRSA, il 3,4% da *Pseudomonas aeruginosa* MDR, il 5,1 % da *Acinetobacter baumannii* MDR, lo 0,6% da *Enterococci*

senza contare anche la contaminazione di abiti e guanti monouso (Morgan et al., 2012) non meraviglia il rischio di contaminazione crociata.

In base agli *audit* valutativi effettuati presso AOSA si evidenzia che tra le ICA: il 79,2% sono acquisite probabilmente nella corrente struttura e il 20,8% sono ICA di provenienza da altra struttura (Figura 6). Invece nello studio CCM Emilia Romagna 2011: sono probabilmente state acquisite nella corrente struttura il 76,2% dei casi mentre sono ICA attribuibili ad un precedente il 23,3% dei casi.

Presso AOSA le maggiori cause di ICA sono rappresentate dalla diarrea da *C. difficile* (28,8%), seguite dalle infezioni delle vie aeree inferiori (23,6%), dalle ISC (12,3%) dalle IVU (12%), e dalle infezioni del sangue (11,8%) (Tabella 30). Queste ultime sostenute perlopiù da *K. pneumoniae* e MRSA, come quanto riferito nello studio CCM 2011 della Regione Emilia Romagna.

È necessario porre l'accento su come nel corso degli anni di studi scientifici sia cambiato il panorama del tipo di ICA più frequentemente riscontrato, negli anni Ottanta del secolo scorso infatti al primo posto di solito si trovavano le IVU e le batteriemie erano rare. Attualmente c'è un costante incremento di diagnosi di infezioni delle vie respiratorie e delle batteriemie, alle quali si correla anche maggiore mortalità attribuibile (CCM 2011).

Quali metodi possono essere messi in atto per contrastare il fenomeno dilagante di circolazione di MDR? Nel 2007 sono uscite le Linee Guida per l'isolamento per aiutare il contenimento di infezioni crociate in un ospedale (Siegel et al., 2007). I CDC Centers for Disease Control and Prevention statunitensi hanno pubblicato nel 2006 delle Linee Guida per l'isolamento dei pazienti affetti da MDR ricoverati soprattutto in terapie intensive (Siegel et al., 2007). Per contenere le infezioni crociate in ospedale, e quindi le ICA, è necessario avviare dei programmi di sorveglianza per esempio come quello sviluppato presso AOSA.

È noto che i programmi di sorveglianza devono essere affiancati da altre misure atte a ridurre l'incidenza di infezioni correlate all'assistenza. Tra le altre misure potrebbe essere utile adottare procedure di igiene personale ed ambientale, con particolare riguardo al lavaggio delle mani del personale, ed all'uso di tutti i dispositivi di

protezione individuale e di contenimento della trasmissione degli agenti infettivi (mascherine, camici, guanti, sovrascarpe etc), gestire correttamente il paziente con adozione rapida, se necessario, delle procedure di isolamento; corretta scelta ed attuazione delle procedure diagnostiche, chirurgiche e terapeutiche, in conformità agli standard previsti in merito all'uso dei cateteri, degli antibiotici, dei disinfettanti e delle modalità di sterilizzazione.

Lo svolgimento degli *audit* valutativi nella AOSA ha comportato la presenza dell'infermiera epidemiologa o di un medico dell'UOS ITO nei reparti di degenza e ciò ha visto una maggiore adesione ed attenzione al rispetto delle procedure di isolamento del paziente con *alert* da parte del personale di reparto.

L'andamento nel corso del tempo degli *audit* valutativi è stato variabile ma sicuramente con l'attivazione a marzo 2016 della sorveglianza integrata con la consulenza degli infettivologi interni all'ospedale c'è stato un aumento dello svolgimento degli *audit* valutativi stessi (Figura 5).

Tuttavia è molto complesso poter mettere in stretta correlazione che un programma di prevenzione e controllo della diffusione di *alert* possa influire direttamente sulla diminuzione di isolamenti colturali.

Purtroppo la relazione certa tra prevenzione e programmi di controllo di infezioni da MDRO e il tasso di MDRO è debole, tuttavia con l'uso di interventi multipli non si può escludere tale rapporto (Backman et al., 2011). A seguito di programmi di sorveglianza, anche se non c'è stata reale diminuzione di VRE o MRSA tuttavia si è verificato un miglioramento netto dell'adesione alle procedure e alle precauzioni (Huskins et al., 2011).

I sistemi di sorveglianza possono comprendere le cosiddette misure amministrative, l'educazione e il *training* del personale, la sorveglianza attiva sulle colture, misure ambientali etc (Backman et al., 2011). La maggior parte delle strutture ospedaliere italiane ha protocolli o procedure per sistemi di sorveglianza delle malattie infettive ed in particolare delle infezioni da *alert*.

Quando si inizia una campagna di promozione dell'adesione delle precauzioni da contatto ed igiene delle mani è fondamentale continuare il follow-up e capire i fattori che si associano alle non adesione ed incrementare l'educazione continua per i professionisti e i visitatori (Clock et al., 2010).

Spesso gli operatori sanitari hanno tassi di adesione alle precauzioni più alti rispetto ai visitatori (Clock et al., 2010).

Portando avanti programmi di sorveglianza volti ad aumentare l'adesione alle precauzioni da contatto, i tassi di infezioni da MRSA, *Pseudomonas* ed *Acinetobacter* possono decrementare con il tempo, mentre è più difficile ciò nei confronti di VRE e *Clostridium* (de Toledo Piza et al., 2013). I batteri Gram negativi restano i primi microrganismi più facilmente trasmissibili.

Nella AOSA il 90% dei pazienti viene isolato come quanto indicato dalle procedure aziendali sui microrganismi sentinella, come sostenuto anche da Mawdsley e colleghi che evidenziano che durante la prima settimana di sorveglianza attiva solo il 70% dei pazienti con MDRO veniva isolato ma dopo la sedicesima settimana il 90% veniva appropriatamente messo in isolamento da contatto (Mawdsley et al., 2010).

La durata di tempo per lo svolgimento dell'*audit* valutativo presso i reparti dell'AOSA è stata variabile, tra i 20 e i 60 minuti a seconda del caso. da Mawdsley e colleghi ritengono che un sistema che implica 20 minuti circa per ciascun professionista della prevenzione delle infezioni può ritenersi sostenibile (Mawdsley et al., 2010).

Dagli *audit* valutativi presso AOSA sono stati riscontrati 718 pazienti isolati: nel 70,9% isolamento spaziale funzionale, nel 25,5% in stanza singola e nel 3,6% di coorte (Tabella 29).

Alcuni studi dimostrano che rimane incerta l'efficacia delle politiche di precauzioni da contatto per i Gram negativi MDR, come la stanza di isolamento (Ohmagari et al., 2014).

In letteratura sono state documentate diverse iniziative di prevenzione e controllo della trasmissione di MDR che hanno avuto ampio successo (Backman et al., 2011). Facendo una revisione della letteratura sono stati valutati diversi interventi di sorveglianza della durata da 1 a 18 mesi, che comprendevano molte misure diverse (isolamento del paziente, utilizzo di DPI, disinfezione, sterilizzazione, *screening* del

personale, sorveglianza, lavaggio delle mani etc, alla fine appare che ancora c'è incertezza sul ruolo dei programmi di sorveglianza sulla diminuzione diretta delle ICA, tuttavia è indubbia l'efficacia dei DPI, che se correttamente indossati e rimossi varia dall'85% al 100% (Landelle et al., 2013) nei confronti della contaminazione da MDR.

La pratica della sorveglianza colturale e dell'isolamento da contatto potrebbe essere riveduta e messa sul piatto della bilancia con altre buone pratiche per il controllo delle infezioni, come ad esempio l'incremento del lavaggio delle mani e l'adeguata disinfezione ambientale di routine (Pereira et al., 2015).

Le precauzioni da contatto sembrano essere il sistema migliore per la prevenzione della trasmissione (Landelle et al., 2013).

Giustamente l'impatto dell'isolamento da contatto si ripercuote sulla qualità del ricovero del paziente e di questo il personale deve tenere conto.

Spesso è non confortevole per i pazienti e dovrebbero essere implementato solo quando necessario. Per esempio uno studio del 2011 valuta l'impatto e l'adesione delle precauzioni da contatto ed evidenzia che c'è una bassa *compliance* in caso di polmoniti (Morgan et al., 2011).

Tra i metodi di isolamento (Siegel et al., 2007) c'è la stanza singola che separa spazialmente il paziente infetto del resto del paziente ma con la grande circolazione di MDR c'è bisogno di strategie alternative come l'isolamento da contatto. L'attuazione dello screening, qualora possibile, e l'isolamento di pazienti colonizzati o infetti cerca di rompere la catena di trasmissione dei MDR (Siegel et al., 2007).

Alcune pubblicazioni mostrano che l'isolamento non sempre diminuisce la trasmissione crociata e può causare effetti avversi (come polmonite nosocomiale, aumento del rischio tromboembolico) e problemi psicologici, come depressione, ansia ed irritabilità (Abad et al., 2010; Zahar et al., 2013; Derde et al., 2014).

Addirittura si può ripensare la pratica dell'isolamento a beneficio di altre buone pratiche (lavaggio mani e adeguata disinfezione degli ambienti quotidiani) (Pereira et al., 2015).

Ogni volta che un individuo affronta ed esplora un tema saranno messe in discussione le sue convinzioni e questo può portare ad un cambiamento del punto di vista e alla decisione di cambiare la sua pratica (Cooper 2007). Gli atteggiamenti

sono un prodotto di credenze individuali, esperienze professionali e personali di vita. Questi sono unici per ogni individuo, e non possono essere insegnati oppure valutati. Il personale deve credere che il cambiamento sia necessario, al fine di effettuare cambiamenti nella loro pratica (Farrington 2007).

Il corso di formazione proposto è stato utile perché ha sensibilizzato buona parte dell'ospedale, ripercuotendosi positivamente anche sugli *audit* valutativi effettuati dagli operatori della UOS ITO. Il corso infatti si è svolto in circa due anni per un totale di sette edizioni ed ha coinvolto 92 operatori sanitari, selezionati dai nove reparti nei quali erano stati riscontrati i maggiori isolamenti colturali di *alert*.

È stato trovato un buon livello generale di conoscenza degli operatori sanitari per quanto riguarda l'importanza e principi di controllo delle infezioni. Il personale medico ed infermieristico ha mostrato una elevata partecipazione attiva ai gruppi di lavoro, evidenziando oltre 50 questioni relative alle ICA che potrebbero essere affrontate e migliorate. Grazie ai gruppi di lavoro, i partecipanti, con diverse professionalità, esperienze e conoscenze, attraverso lo strumento di definizione delle priorità, hanno potuto discernere su cosa puntare nella pratica assistenziale e medica per operare un efficace cambiamento nel proprio comportamento.

Le non conformità evidenziate dal sistema di sorveglianza ed in particolare durante gli *audit* valutativi e cioè: la scarsità di personale, la mancanza di segnalazione esterna alla stanza, il non utilizzo corretto dei DPI, la mancata rimozione corretta dei DPI, l'assenza di presidi dedicati ed trattamento di sanificazione inadeguato dei presidi sanitari, si appaiono completamente con le criticità emerse dal corso di formazione (Rinaldi, Marani et al., 2016). Le non conformità evidenziate appaiono tuttavia superabili con ampio spazio al miglioramento.

Sarebbe importante implementare precauzioni per contrastare l'emergenza di Gram negativi MDR come per esempio lo screening colturale per tutti i pazienti sintomatici e asintomatici (Ohmagari et al., 2014). È importante verificare a scadenze le conoscenze e le attitudini degli operatori su specifici argomenti di prevenzione, come per esempio sulle procedure per la prevenzione delle infezioni legate a CVC e l'adesione alle procedure (Bianco et al., 2013). C'è un forte bisogno di continuare i

follow-up dei programmi di sorveglianza preferibilmente facendo delle dimostrazioni e considerando i fattori associati con la non adesione alle procedure (Clock et al., 2010).

Per quanto riguarda il consumo degli antibiotici presso AOSA si nota che le terapie più imponenti sono rappresentate da: Meropenem, Amoxicillina, Ampicillina, Linezolid, Tigeciclina, Levofloxacina, Amikacina, Clindamicina, Piperacillina + tazobactam, Amfotericina B, Cefazolina, Imipenem, Cefepime, Claritromicina, Ceftriaxone, Daptomicina, Cefotaxime, Teicoplanina (Tabella 32 e 33).

Le percentuali maggiori di resistenze dei ceppi isolati sono spesso sviluppate proprio alle molecole antibiotiche più consumate e questo porta proprio alla riflessione su un uso più razionale delle terapie e ad una rotazione del loro impiego.

Presso l'AOSA le classi di antibiotici principalmente utilizzate sono state Carbapenemi, Penicilline, Oxazolidinoni, Chinoloni, Aminoglicosidi, Cefalosporine come in Italia sono Penicilline, Macrolidi, Chinoloni e Cefalosporine a costituire da sole il 90% del consumo totale di farmaci antibiotici (AIFA 2016).

Conoscere l'uso ed il consumo di farmaci antibatterici, che contribuiscono in modo determinante, se utilizzati in modo inappropriato, a creare l'aumento dell'AR è fondamentale in ambito clinico.

L'abitudine alla consultazione del referto dell'esame colturale e del relativo antibiogramma, la restrizione all'uso di alcune molecole antibiotiche verso le quali i dati epidemiologici verificano che ci sia una alta percentuale di ceppi resistenti e la conseguente rotazione dell'impiego di antibiotici sono metodi per contrastare nella pratica l'AR.

Infatti è possibile combattere l'AR e farla "retrocedere" utilizzando alcune strategie, come il cosiddetto *cycling* degli antibiotici, ovvero il cambio periodico degli antibiotici prescritti, utilizzando quindi molecole antibiotiche per le quali i ceppi batterici appaiono sensibili, così facendo i ceppi resistenti alle nuove molecole potrebbero subire una selezione naturale e diminuire nel corso degli anni.

VI. CRITICITÀ E LIMITI DELLO STUDIO

Le maggiori criticità hanno riguardato gli aspetti di carattere tecnico/pratico e di carattere funzionale ed interpretativo.

In particolare il fatto che il sistema di sorveglianza fosse svolto da personale dipendente e non dipendente già assegnato ad altre funzioni ha comportato in alcuni periodi di tempo difficoltà ad essere eseguito sul 100% dei pazienti.

Inoltre il sistema ha impiegato del tempo ad entrare a pieno regime comportando disagi iniziali.

La sua continuità e la regolarità di messa in atto è stata influenzata in parte anche dalle altre attività assistenziali.

Inizialmente la classificazione ultima tra le ICA, le ICA di provenienza da altra struttura, le colonizzazioni e le infezioni comunitarie è stata affidata solamente alla UOS ITO e solo in una seconda fase alla consulenza infettivologica.

Avere a disposizione una molteplicità di informazioni registrate su diversi *database* ha reso difficili i primi monitoraggi.

È importante intendere l'oggetto di questa tesi come a carattere esplorativo, lavoro che non ha la presunzione di considerare né conclusa né esaustiva la valutazione del sistema di sorveglianza integrata descritto.

Le interpretazioni dei risultati ottenuti, presentati nella discussione sono riflessioni che contribuiranno nel tempo ad analisi più grandi e relative a periodi di tempo maggiori, più complete e confrontabili.

Le migliorie che si suggeriscono di apportare sono: utilizzo di un unico *database* contenente tutte le informazioni necessarie alle analisi, dati anagrafici del paziente, comorbidità, campione biologico microrganismo isolato, antibiogramma, terapia antibiotica assunta, sua durata e costo, criteri oggettivi per classificazione del caso.

Al momento di scrittura della presente tesi alcune delle suddette indicazioni già sono state in parte messe in atto.

VII. CONCLUSIONI

Il modo più efficace per contrastare le infezioni nosocomiali nell'era della AR è la prevenzione. La strategia *One Health*, cioè l'integrazione tra tutti gli ambiti (umano, alimentare e animale), proposta a livello europeo quest'anno, sembra l'unica strada possibile al contrasto del fenomeno dell'AR. Sarebbe di cruciale importanza che i governi varassero un piano nazionale di AR, considerare le ICA da *alert* delle malattie trascurate cui investire fondi di ricerca per sorveglianza nazionale e emanazione di chiare linee guida sulla loro gestione.

Le infezioni correlate all'assistenza sono la complicanza più frequente e grave dell'assistenza sanitaria. Non tutte le infezioni correlate all'assistenza sono prevenibili: è quindi opportuno sorvegliare selettivamente quelle che sono attribuibili a problemi nella qualità dell'assistenza, così da abbattere le infezioni crociate per migliorare la qualità assistenziale e la sicurezza dei pazienti.

A livello locale certamente l'aumento della conoscenza e della consapevolezza del personale sul tema delle ICA, degli alert organism e dell'AR, comportamenti corretti dei sanitari, efficace organizzazione del lavoro, riferimenti chiari di linee guida, sanificazione ambientale adeguata, migliore educazione del personale non sanitario, buona comunicazione con pazienti e visitatori sono tutte strategie che possono cambiare completamente la situazione per prevenire la diffusione intraospedaliera dei microrganismi, con particolare riguardo per quelli MDR. La sorveglianza continuativa dei dati microbiologici di laboratorio può costituire un'utile fonte informativa per identificare precocemente eventi sentinella, che rappresentano degli indicatori privilegiati di infezioni correlate all'assistenza, epidemie in ospedale, presenza di MDR.

Le aree assistenziali sono tutte diverse tra loro e ciascuna presenta peculiari criticità, è perciò che le attività di sorveglianza devono essere plasmate e modificate se necessario sulle esigenze specifiche oltre ad essere rese ben accette all'intero di ciascun reparto.

La chiara conoscenza dell'epidemiologia microbica locale è indispensabile per gestire terapie ottimali ed aiutare ad affrontare in modo appropriato le specifiche infezioni.

Sarebbe opportuno che medici ed infermieri dei reparti ospedalieri fossero abituato a comunicare correttamente tra di loro e con i visitatori, oltre che con i pazienti e si avvalessero dello strumento dell'*audit* clinico laddove necessario.

Il medico e l'infermiere *in primis* quindi sono tenuti ad utilizzare tutti gli strumenti a loro disposizione percorrendo un cammino di conoscenza che li formi, con riflessione tecnico-professionale, per capire l'eziologia, per identificare i rischi, per correggere le procedure e modificare alcuni comportamenti di tutto il personale sanitario e prevenire la ripetizione di un evento avverso.

Dall'inizio del 2016 presso l'AOSA è stato potenziato il sistema di sorveglianza e l'utilizzo delle schede sull'adesione alle procedure di isolamento ed inoltre è stato sviluppato e perfezionato il corso di formazione per operatori sanitari.

Queste azioni promuovono e stimolano l'attenzione ed il confronto quotidiano del personale di reparto e la maggior fiducia e collaborazione con la UOS ITO con obiettivo comune di migliorare la qualità assistenziale. Già nel 2012 infatti il Ministero della Salute ha rilevato quanto la qualità dell'assistenza, comprendente oltre alla migliore cura del paziente anche migliore organizzazione della struttura, accoglienza del paziente, gestione economica, etica e giuridica, sia ritenuta elemento fondante dei sistemi sanitari. Ritengo quindi che sia necessario fornire agli operatori sanitari la conoscenza delle tecniche e degli strumenti del governo clinico, perché solo la loro partecipazione attiva allo sviluppo strategico delle organizzazioni può garantire l'erogazione di cure efficaci e sicure.

Sono state inoltre rilevate sul campo delle criticità riguardanti le conoscenze, l'adesione ed il rispetto delle procedure di isolamento soprattutto per alcuni tipi di pazienti (bambini, anziani e altri soggetti scarsamente collaboranti) e le difficoltà di comunicazione del rischio tra operatori sanitari e visitatori di pazienti degenti in stanze con isolamento e per questo è stato importante la formazione con metodiche di insegnamento per adulti.

Con l'occasione di questa ricerca di dottorato ho proseguito un percorso già iniziato partecipando attivamente come relatrice in corsi di formazione per il personale sanitario trattando tematiche quali infezioni ospedaliere e modalità di trasmissione, ambiente, attrezzature, operatori. potenziali fonti di infezioni nelle diverse fasi dell'assistenza perioperatoria, salubrità ambientale in sala operatoria, procedure per il controllo dell'infezione da *Clostridium difficile*, la comunicazione del rischio infettivo, le procedure di gestione dei CVC.

Si propone di ampliare l'offerta formativa sul tema della prevenzione e del contenimento delle infezioni correlate all'assistenza e sull'antibioticoresistenza anche con progetti di formazione a distanza obbligatori che affianchino quelli già esistenti sulla sicurezza del lavoratore, ampliamento dell'offerta del corso con gruppi di miglioramento a studenti e specializzandi e medici frequentatori.

È molto complesso poter mettere in stretta correlazione che questo programma di prevenzione e controllo della diffusione di *alert* possa aver influito direttamente sulla diminuzione di isolamenti colturali, tuttavia è indubbia che si sia riscontrata una maggiore sensibilizzazione, adesione ed attenzione del personale dei reparti, percepita come scarsa all'inizio ed incrementata ed ora resa stabile.

I nostri risultati sono stati di notevole soddisfazione, sia per le scarse risorse economiche impiegate, sia per le future implicazioni.

Le prospettive future riguardano la prevenzione e la limitazione della AR utilizzando azioni correttive sia da parte di tutto il personale sanitario ospedaliero: intensificare il corretto lavaggio delle mani dopo le visite, usare adeguatamente i DPI, somministrare solo antibiotici quando strettamente necessario, prediligendo quelli mirati ed evitando gli antibiotici a largo spettro e tenersi aggiornati sui dati locali riguardanti le resistenze antibiotiche. Potrebbe essere utile poi inserire un segnale grafico accanto al nominativo del paziente sulla cartella informatizzata in caso di positività laboratoristica ad *alert*, utile nella gestione dei trasferimenti del paziente o in caso di spostamenti del paziente per lo svolgimento di diagnostica per immagine o interventi chirurgici. Il segnale grafico di *alert*, potrebbe essere accompagnato da breve descrizione del tipo di isolamento da attuare o mantenere.

Nel caso invece di mancata segnalazione dell'*alert*, ritardo della comunicazione, ingresso dei visitatori o del personale senza idonei dispositivi etc sarebbe utile svolgere una segnalazione spontanea e volontaria dell'evento avverso, il cosiddetto *incident reporting*.

Già durante la scrittura di questa tesi di dottorato sono state introdotte delle azioni di miglioramento al sistema di sorveglianza.

C'è stato un incremento numerico delle attività di audit valutativo, esteso anche ai successivi micorganismi *alert* dello stesso paziente. È stata creata per volere della Direzione Sanitaria, mediante particolare deliberazione, una Commissione per *l'Antimicrobial Stewardship* interna alla AOSA con medici rappresentanti dell'area medica e chirurgica e farmacisti, microbiologi, medici internisti, medici infettivologi, medici igienisti e figura infermieristica deputata al controllo delle infezioni.

Il monitoraggio degli *alert* è quindi divenuto continuo e ha permesso anche di intervenire precocemente in situazioni di rischio di infezioni crociate e *outbreak*.

Il database gestito dalla UOS ITO ha subito un notevole intervento che lo ha reso più efficace anche per la produzione di report per il CCICA, inoltre è stata resa più fine l'analisi del tipo di antibiotico somministrato (terapia empirica, preventiva, mirata), il database è stato arricchito anche con l'inserimento diretto dell'antibiogramma con le sensibilità/resistenze del microrganismo isolato.

Nel corrente anno 2017 si prevedono diverse attività. Dovrebbe avvenire la pubblicazione del nuovo protocollo aziendale sulla terapia antibiotica con schede specifiche per il trattamento di ogni tipo di infezione (ad esempio polmonare, urinaria, del sito chirurgico, sepsi etc). È in progetto anche la realizzazione di altre edizioni di Corso sulla prevenzione delle ICA, con gruppi di miglioramento continuo. La formazione come sempre sarà rivolta ai reparti che sono risultati più a rischio di infezioni, secondo i risultati del sistema integrato di sorveglianza. L'obiettivo sarà di proseguire l'opera di sensibilizzazione degli operatori sanitari sul tema, per un reale cambiamento culturale e di comunicazione, per poter raggiungere un migliore contenimento dei pazienti portatori di *alert* e una gestione più efficace della comunicazione tra operatori sanitari e pazienti e loro familiari.

VIII. BIBLIOGRAFIA

Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *Journal of Hospital Infection* 76 (2010) 97e102.

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Roma, 2016.

Alexandru V, Antibiotico-resistenza: contributo infermieristico per diminuirne la diffusione in ambito ospedaliero. Revisione di letteratura. Tesi di laurea, Università degli Studi di Padova, Anno Accademico 2014/2015.

Antonelli G, Clementi M, Pozzi G, Rossolini GM, Principi di microbiologia medica. Casa editrice Ambrosiana; 2008.

Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012;10: 266-278.

Backman C, RN, Taylor G, Sales A, Beryl Marck P. An integrative review of infection prevention and control programs for multidrug-resistant organisms in acute care hospitals: A socio-ecological perspective. *Am J Infect Control* 2011;39:368-78.

Belvisi V, Analisi degli eventi epidemici in ospedale: dalla pratica clinica alle misure di controllo. Tesi di Specializzazione, Sapienza Università di Roma, Anno Accademico 2014/2014.

Bergogne-Berezin E and Towner KJ, acinetobacter spp. As nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical microbiology reviews* 1996;9, 148-65.

Bianco A, Coscarelli P, Nobile Carmelo GA, Pileggi C, Pavia M. The reduction of risk in central line-associated bloodstream infections: Knowledge, attitudes, and evidence-based practices in health care workers. *American Journal of Infection Control* 41 (2013) 107-12.

Billington EO, Phang SH, Gregson DB, Pitout JDD, Ross T, Church DL, Laupland KB, Parkins MD. Incidence, risk factors, and outcomes for Enterococcus spp blood stream infections: a population-based study. *International Journal of Infections disease* 2014;26:76-82.

Blossom DB, Srinivasan A. Drug-Resistant Acinetobacter baumannii-calcoaceticus Complex An Emerging Nosocomial Pathogen With Few Treatment Options. *Infectious Diseases in Clinical Practice* Volume 16, Number 1, January 2008.

Bonfiglio G. Is Levofloxacin as Active as Ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*? *Chemotherapy* 2001;47:239-242.

Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jan;25(1):2-41.

Cangini A, Folino Gallo P, Rasi G. Sovraconsumo di antibiotici ed eccesso di spesa farmaceutica *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2010; 12 (3): 133-141.

Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank H-P, Ducomble T, et al. (2016) Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence- Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med* 13(10): e1002150. doi:10.1371/journal.pmed.1002150

Clock SA, Cohen B, Behta M, Ross B, Larson EL. Contact precautions for multidrug-resistant organisms: Current recommendations and actual practice. *Am J Infect Control.* 2010 Mar;38(2):105-11. doi: 10.1016/j.ajic.2009.08.008. Epub 2009 Nov 12.

Codice deontologico dell'Infermiere, versione 2009.

Codice di Deontologia medica, versione 2014, ultimo aggiornamento 2016.

Cohen CC, Cohen B, Shang J. Effectiveness of contact precautions against multidrug-resistant organism transmission in acute care: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2015 Aug;90(4):275-84. doi: 10.1016/j.jhin.2015.05.003. Epub 2015 May 15.

Collignon PJ, Wilkinson IJ, Gilbert GL, Grayson ML, Whitby RM. Health care-associated *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a clinical quality indicator for all hospitals, *Med J Aust* 2006;184(8):404-406.

Communication from the Commission to the European Parliament and the Council, Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance, COM (2011) 748, November 15, 2011 (http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf)

Cooper T. Putting educational theory into clinical practice. *Journal of Hospital Infection* (2007) 65(S2) 124–127

Courvalin P. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. *J Intern Med.* 2008;264(1):4-16.

de Toledo Piza FM, Marra AR, Silva M Jr, Sampaio Camargo TZ, de Oliveira Figueiredo RA, Edmond MB. Contact precautions in the intensive care unit setting: 12 years of surveillance. *Am J Infect Control*. 2013 Apr;41(4):371-2. doi: 10.1016/j.ajic.2012.03.031. Epub 2012 Oct 10.

De Vecchi E, Drago L, Nico L, Colombo A, Guerra A, Tocalli L, Medaglia M, Gismondo MR. Resistenza di *Pseudomonas aeruginosa* a ciprofloxacina e levofloxacina: 1998-2002. *Le Infezioni in Medicina* 2003;4:196-200.

Derde LP, Cooper BS, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Willems RJ, Gniadkowski M, Hryniewicz W, Empel J, Dautzenberg MJ, Annane D, Aragão I, Chalfine A, Dumpis U, Esteves F, Giamarellou H, Muzlovic I, Nardi G, Petrikos GL, Tomic V, Martí AT, Stammet P, Brun-Buisson C, Bonten MJ; MOSAR WP3 Study Team, Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jan;14(1):31-9. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70295-0. Epub 2013 Oct 23. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2014 Jan;14(1):11.

Di Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case, *Elementi di microbiologia*, Pearson, 2008.

EUCAST Guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 1.0 December 2013

European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.

European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections. Stockholm: ECDC; 2015.

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014.

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.

European Centre for Disease Prevention and Control. Draft technical report proposals for draft EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in human medicine. 2016.

European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of

carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm: ECDC; 2014.

European Commission Special Eurobarometer 445 Report Antimicrobial Resistance Survey requested by the European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication, 2016.

Farrington M. Infection control education: how to make an impact tools for the job. *Journal of Hospital Infection* (2007) 65(S2) 128–132.

Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial Resistance: A Global Emerging Threat to Public Health Systems. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015 Oct 13:0.

Formoso G, Liberati A, Magrini N. Practice guidelines: useful and "participative" method? Survey of Italian physicians by professional setting. *Arch Intern Med*. 2001 Sep 10;161(16):2037-42.

Gastmeier P, Geffers C. Prevention of catheter-related bloodstream infections: analysis of studies published between 2002 and 2005. *J Hosp Infect* 2006;64(4):326-335.

Goetghebeur M, Landry P-A, Han D, Vicente C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A public health issue with economic consequences. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18(1):27-34.

Gomes IM, Marlow MA, Pinheiro MG, de Freitas Mde F, Fonseca FF, Cardoso CA, Aguiar-Alves F. Risk factors for *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S aureus* colonization among health care workers in pediatrics departments. *Am J Infect Control*. 2014 Aug;42(8):918-20. doi: 10.1016/j.ajic.2014.05.009.

Gudiol C, Ayats J, Camoez M, Àngeles Dominguez M, Domínguez MÁ, García-Vidal C, Bodro M, Ardanuy C, Obed M, Arnán M, Antonio M, Carratalà J. Increase in bloodstream infection due to vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* in cancer patients: risk factors, molecular epidemiology and outcomes. *PLoS One* 2013;8(9):e74734.

Haley RW. The scientific basis for using surveillance and risk factor data to reduce nosocomial infections rates. *J Hosp Infect* 1995; 30 Suppl: 3-14.

Harbarth S, Sax H, Gastmeier P, The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports, *J Hosp infect* 2003;54(4):258-66.

Harris AD, Pineles L, Belton B, Johnson JK, Shardell M, Loeb M, Newhouse R, Demby L, Braun B, Perencevich EN, Hall KK, Morgan DJ; Benefits of Universal Glove and Gown (BUGG) Investigators, Shahryar SK, Price CS, Gadbar JJ, Drees M, Kett DH, Muñoz-Price LS, Jacob JT, Herwaldt LA, Sulis CA, Yokoe DS, Maragakis

L, Lissauer ME, Zervos MJ, Warren DK, Carver RL, Anderson DJ, Calfee DP, Bowling JE, Safdar N. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1571-80.

Health Protection Agency, Public Health England and Department of Health, *Clostridium difficile* infection: How to deal with the problem, 2008.

Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, Guerin PJ, Laura J V Piddock. Antimicrobials: access and sustainable effectiveness 2 Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial Resistance. *Lancet* 2016; 387: 176–87.

Hughes JM. Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): results and implications for the future. *Chemotherapy*. 1988;34(6):553-61.

Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, Murray P, Kopetskie H, Zimmer L, Walker ME, Sinkowitz-Cochran RL, Jernigan JA, Samore M, Wallace D, Goldmann DA; STAR*ICU Trial Investigators. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1407-18. doi: 10.1056/NEJMoa1000373.

Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 2010;14 (Suppl 4):S7-S11.

Jawetz E. Principles of antimicrobial drug action. In: Katzung, BG. *Basic and Clinical Pharmacology*, 6th ed. Lange Med, Book, 1998:671-679.

Khan MK, Thukral SS, Gaiind R. Evaluation of a modified double-disc synergy test for detection of extended spectrum beta-lactamases in AMPC beta-lactamase-producing proteus mirabilis. *Indian J Med Microbiol*. 2008 Jan-Mar;26(1):58-61.

Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The Epidemiology of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:89-95.

Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, Mielke M, Peters G, Skov RL, Struelens MJ, Tacconelli E, Witte W, Friedrich AW. Systematic literature analysis and review of targeted preventive measures to limit healthcare-associated infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Euro Surveill*. 2014;19(29):pii=20860.

Kuijper EJ, Coignard B, Brazier JS, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007;12:E1-2.

Lachman-Doucet S. How to Manage Issues Visually with an Impact/Control Matrix. Projerra, Visual perspectives in project management and business analysis, 31 gennaio 2016. Disponibile alla URL: <http://www.projerra.ca/how-to-manage-issues-visually-with-an-impactcontrol-matrix/> (ultima consultazione 10/09/2016).

Landelle C, Pagani L, Hartbarth S, Is patient isolation the single most important measure to prevent the spread of multidrug-resistant pathogens? *Virulence* 2013, 4:2, 163-171.

Levy SB. Multidrug resistance - a sign of the times. *N Engl J Med* 1998;338:1376-1377.

Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Oct;22(4):582-610. doi: 10.1128/CMR.00040-09

Lo Vecchio A, Zacur GM. Clostridium difficile infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:1-9.

Magistrali G, La comunicazione che cura, Santarcangelo di Romagna (Rimini), Maggioli, 2009.

Malo S, Rabanaque MJ, Feja C, Lallana MJ, Aguilar I and Bjerrum L, High Antibiotic Consumption: a characterization of heavy users in Spain, *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Sep;115(3):231-6. doi: 10.1111/bcpt.12211. Epub 2014 Mar 7.

Maragakis LL, Però TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1254-1263.

Marani A, Berdini S, Montesano M, MC. Petruccioli, F. Di Ninno, F. Ferretti, R. Orioli, GB. Orsi, I. Santino, A. De Luca, L. Sommella, G. Tarsitani (2016). Sorveglianza attiva integrata degli *alert organism* in ospedale. In: VII Seminario di studio. Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 giugno 2016. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016 (ISTISAN Congressi 16/C3). Presente al sito internet: www.iss.it/publ/?lang=1&id=2969&tipo=6 (ultima consultazione 25/02/2017).

Marani A, Civitelli G, Ferretti F, Renzi D, Rinaldi A, Tarsitani G, Sospetto di infezioni crociate: indagine su 77 pazienti positivi per KPC, In: Atti II Edizione Giornate degli Specializzandi in Igiene e Medicina Preventiva, Napoli 14-15 marzo 2013.

Marani A, Napoli C, Berdini S, Montesano M, Ferretti F, Di Ninno F, Orioli R, De Luca A, Sommella L, Tarsitani G, Orsi GB. Point prevalence surveys on healthcare acquired infections in medical and surgical wards of a teaching hospital in Rome. *Ann Ig* 2016; 28:274-281 doi: 10.7416/ai.2016.2106.

Marani A, Napoli C, Ferretti F, Di Ninno F, Orioli R, Tarsitani G, Orsi, GB, Studio sulla prevalenza puntuale sulle infezioni correlate all'assistenza in reparti di medicina e chirurgia di un ospedale universitario a Roma, 49° Congresso Nazionale SItI, Napoli, 16-19 novembre 2016. Presente al sito internet: <https://www.eiseverywhere.com/ehome/159652/479449/> (ultima consultazione 25/02/2017).

Marani A, Prevalenza di microrganismi alert isolati in emocolture di pazienti. Studio quinquennale nell'ospedale Sant'Andrea. Tesi di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Sapienza Università di Roma, Anno Accademico 2013/2014.

Marani A, Tarsitani G, Santino I (2015). Epidemiologia e prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza e monitoraggio degli *alert organism*. In: VI Seminario di studio, Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti. Roma, 16 aprile 2015, Roma: Istituto Superiore di Sanità, vol. 15/C2. Presente al sito internet: www.iss.it/binary/publ/cont/15_C2.pdf (ultima consultazione 25/02/2017).

Mawdsley EL, Garcia-Houchins S, Weber SG. Back to basics: Four years of sustained improvement in implementation of contact precautions at a university hospital. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2010 Sep;36(9):418-23.

Ministero della Salute, Dipartimento Della Programmazione E Dell'ordinamento Del Servizio Sanitario Nazionale Direzione Generale Della Programmazione Sanitaria Ufficio III ex D.G.PROG., Manuale di formazione per il governo clinico: la sicurezza dei pazienti e degli operatori, gennaio 2012.

Ministero della Salute, Dipartimento della qualità direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema Ufficio III, L'audit Clinico, maggio 2011.

Ministero della Salute, Dipartimento della Sanità pubblica e dell'innovazione. Circolare n. 4968 del "Sorveglianza e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)". Roma; 26.02.2013.

Ministero della Salute, Direzione Generale Della Programmazione Sanitaria Ufficio III, Comunicazione e performance professionale: metodi e strumenti I Modulo Elementi teorici della comunicazione, maggio 2015.

Ministero della Salute, Direzione Generale Delle Programmazione Sanitaria Ufficio III, Comunicazione e performance professionale: metodi e strumenti II Modulo La comunicazione medico-paziente e tra operatori sanitari, aprile 2016.

Ministero della Salute, Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018
http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf (ultima consultazione 02/09/2016).

Morgan DJ, Day HR, Harris AD, Furuno JP, Perencevich EN. The impact of Contact Isolation on the quality of inpatient hospital care. PLoS One. 2011;6(7):e22190. doi: 10.1371/journal.pone.0022190. Epub 2011 Jul 21.

Morgan DJ1, Rogawski E, Thom KA, Johnson JK, Perencevich EN, Shardell M, Leekha S, Harris AD. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. Crit Care Med. 2012 Apr;40(4):1045-51. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823bc7c8.

Murphy DM. Staffing and structure of infection prevention and control programs. Am J Infect Control. 2009 Jun;37(5):349-50. doi: 10.1016/j.ajic.2009.03.001.

Noskin GA, Peterson LR, Warren JR. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteriemia: acquisition and outcome. Clin Infect Dis 1995;20:296-301.

Ohmagari N, Kurai H, Yamagishi Y, Mikamo H. Are strict isolation policies based on susceptibility testing actually effective in the prevention of the nosocomial spread of multi-drug-resistant gram-negative rods? Am J Infect Control. 2014 Jul;42(7):739-43. doi: 10.1016/j.ajic.2014.04.003.

Parra AP, Menàrguez MC, Granda MJP, Tomey MJ, Padilla B, Bouza E. A Simple Educational Intervention to Decrease Incidence of Central Line– Associated Bloodstream Infection (CLABSI) in Intensive Care Units with Low Baseline Incidence of CLABSI. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(9):964-967.

Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:1099-106.

Paula AP, Oliveira PR, Miranda EP, Felix CS, Lorigados CB, Giovani AM, Lima ALL. The long-term impact of a program to prevent central line-associated bloodstream infections in a surgical intensive care unit. CLINICS 2012;67(8): 969-970.

Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21:538-582.

Pereira PR, Isaakidis P, Hinderaker SG, Ali E, van den Boogaard W, Viana KS, Cassol R, Falci DR. Burden of isolation for multidrug-resistant organisms in a tertiary public hospital in Southern Brazil. Am J Infect Control. 2015 Feb;43(2):188-90. doi: 10.1016/j.ajic.2014.10.014. Epub 2014 Dec 3.

Pittet D. The Lowbury lecture: behaviour in infection Control. *Journal of Hospital Infection* (2004) 58, 1–13

Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, Sexton B, Hyzy R, Welsh R, Roth G, Bander J, Kepros J, Goeschel C. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355(26):2725-2732.

Regione Emilia Romagna, CCM, Agenzia Sanitaria e sociale regionale, Studio di prevalenza europeo su infezioni correlate all'assistenza e uso di antibiotici negli ospedali per acuti. Rapporto nazionale 2011.

Rice LB, Carias L, Rudin S, Vael C, Goossens H et al. A potential virulence gene, hylEfm, predominates in *Enterococcus faecium* of clinical origin. *J Infect Dis* 2003;187:508-512.

Rinaldi A, Marani A, Montesano M, Berdini S, Petruccioli MC, Di Ninno F, Orioli R, Ferretti F, Tarsitani G, Napoli C, De Luca A, Orsi GB, Healthcare Associated Infections educational intervention by "Adult Learning" in an Italian teaching hospital, *Ann Ig.* 2016 Nov-Dec;28(6):441-449.

Rossi F, Berdini S, Cattaruzza MS, Civitelli G, Ferretti F, Marani A, Montesano M, Orioli R, Renzi D, Rinaldi A, Sarlo MG, Tarsitani G (2014). "Infezioni Ospedaliere da Clostridium Difficile: approccio al tema presso l'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea". In: *Atti di Congresso 47° Congresso Nazionale SItI.* p. 635-636.

Rossi F, Marani A, Berdini S, Calcaterra V, Sarlo MG, Santino I, Controllo microbiologico delle infezioni ospedaliere. KPC: un trimestre sotto osservazione, In: *Atti 45° Congresso Nazionale SItI Prevenzione e Sanità Pubblica, Cagliari, ottobre 2012. Annali di Igiene Medicina Preventiva e di comunità. Vol 25 Suppl 2 al N. 3 maggio-giugno 2013 p. 196-197.*

Rossi F, Rinaldi A, Berdini S, Montesano M, Orioli R, Di Ninno F, Petruccioli MC, Tarsitani G, Marani A, "Infezioni Correlate All'assistenza: La sicurezza si crea promuovendo conoscenza ed esperienza", 48° Congresso Nazionale SItI 2015, Milano, 14 - 17 Ottobre 2015.

Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, Levis P, Dimopoulou D, Spernovasilis NA, Kofteridis DP, Falagas ME. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PLoS One.* 2012;7(5):e37375. doi: 10.1371/journal.pone.0037375. Epub 2012 May 18.

Sarlo MG, Marani A, Renzi D, Civitelli G, Amendola M, Berdini S, Sorveglianza delle infezioni ospedaliere in un ospedale romano: andamento della prevalenza dal 2005

al 2011, In: Atti 45° Congresso Nazionale SItI Prevenzione e Sanità Pubblica Cagliari, ottobre 2012. Annali di Igiene Medicina Preventiva e di comunità. Vol 25 Suppl 2 al N. 3 maggio-giugno 2013 p. 73.

Schinella M, Gualdi P, Collini L, Smaniotto A. La gestione delle emocolture come livello di qualità istituzionale: revisione e casistica del laboratorio di Rovereto. RIMeL/IJLaM 2008; 4:271-279.

S H E A / I D S A P R A C T I C E RECOMMENDATION - Strategie per Prevenire le Infezioni Ematiche Associate alle Linee Centrali negli Ospedali per Pazienti Acuti: Aggiornamento 2014.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare setting, CDC, 2006. Am J Infection Control 2007;35(10 Supp): S165-93.

SIMPIOS, Documento di indirizzo, Prevenzione e controllo delle infezioni da *Clostridium difficile*, 2009

Sopirala MM, Yahle-Dunbar L, Smyer J, Wellington L, Dickman J, Zikri N, Martin J, Kulich P, Taylor D, Mekhjian H, Nash M, Mansfield J, Pancholi P, Howard M, Chase L, Brown S, Kipp K, Lefeld K, Myers A, Pan X, Mangino JE. Infection control link nurse program: an interdisciplinary approach in targeting health care-acquired infection. Am J Infect Control. 2014 Apr;42(4):353-9. doi: 10.1016/j.ajic.2013.10.007. Epub 2014 Feb 16.

Squires JE¹, Suh KN, Linklater S, Bruce N, Gartke K, Graham ID, Karovitch A, Read J, Roth V, Stockton K, Tibbo E, Woodhall K, Worthington J, Grimshaw JM. Improving physician hand hygiene compliance using behavioural theories: a study protocol. Implement Sci. 2013 Feb 4;8:16. doi: 10.1186/1748-5908-8-16.

Stone PW, Braccia D, Larson E. Systematic review of economic analyses of health care-associated infections. Am J Infect Control 2005;33(9):501-509.

Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drug resistance. N Engl J Med 1997;337:491-492.

Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, J. Rodriguez-Baño, Singh N, Venditti M, Yokoe DS and Cookson B, ESCMID guidelines for the management of the infection control

measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients, *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 1): 1–55.

Torre G, Progettazione e valutazione di un moderno sistema di sorveglianza per la riduzione e la prevenzione delle infezioni legate all'assistenza ospedaliera: A new public health management. Tesi di Dottorato di Ricerca in Dottorato di ricerca in Economia e Management delle Aziende e delle Organizzazioni Sanitarie, Università degli Studi di Napoli Federico II, XXIV Ciclo.

Tripathi PC, Gajbhiye SR, Agrawal GN. Clinical and antimicrobial profile of *Acinetobacter* spp.: An emerging nosocomial superbug. *Adv Biomed Res.* 2014 Jan 9;3:13.

VanCouwenberghe CJ, Farver TB, Cohen SH. Risk factors associated with isolation of *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* in clinical specimens. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:316-321.

Weber DJ, Brown VM, Sickbert-Bennett EE, Rutala WA. Sustained and Prolonged Reduction in Central Line–Associated Bloodstream Infections as a Result of Multiple Interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(8):875-857.

Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, Schwebel C, Bonadona A, Philippart F, Ara-Somohano C, Misset B, Timsit JF. Impact of contact isolation for multidrug-resistant organisms on the occurrence of medical errors and adverse events. *Intensive Care Med* (2013) 39:2153–2160 DOI 10.1007/s00134-013-3071-0.

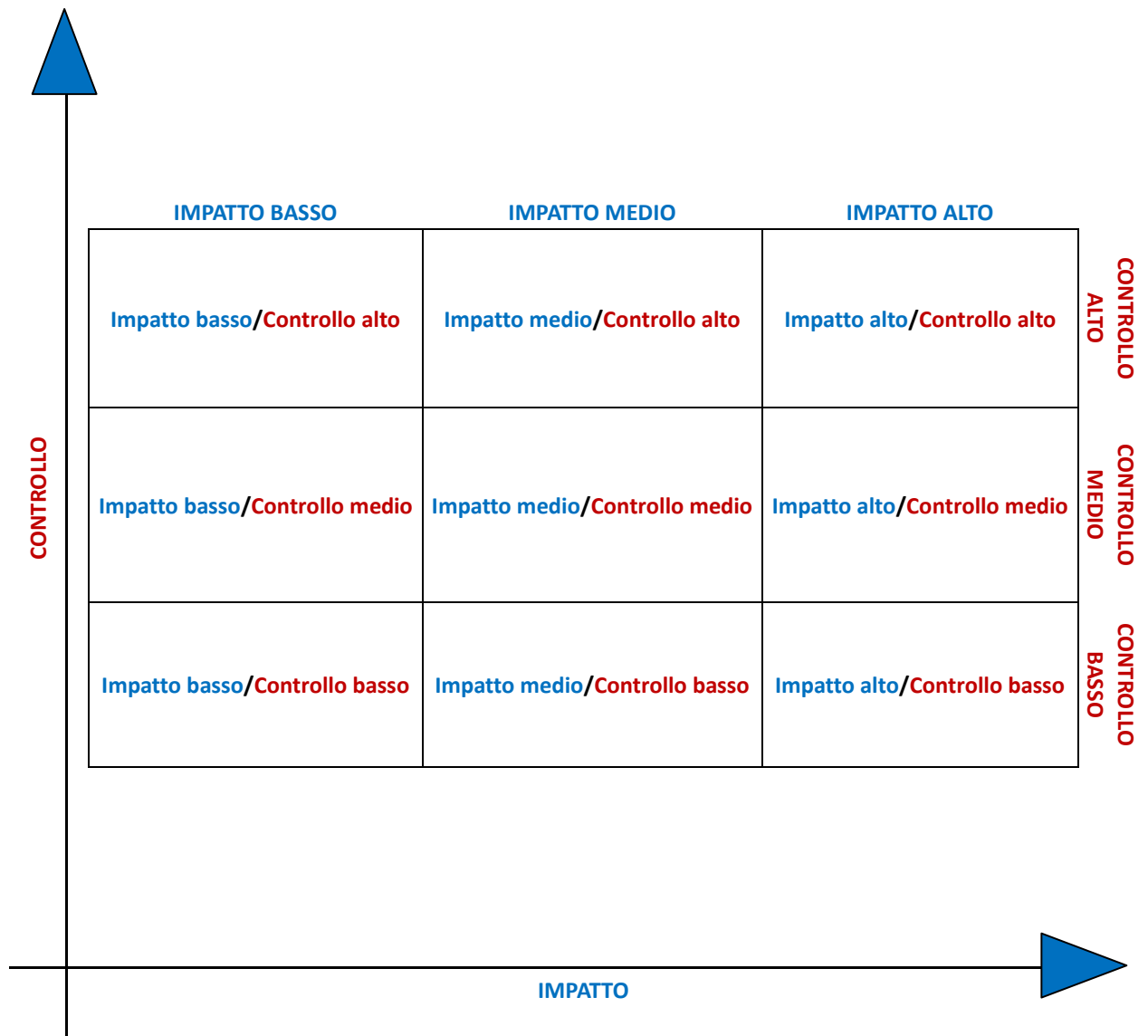
Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, Allegranzi B, Magiorakos AP, Pittet D; for the systematic review and evidence-based guidance on organization of hospital infection control programmes (SIGHT) study group. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015 Feb;15(2):212-224. pii: S1473-3099(14)70854-0. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70854-0.

IX. ALLEGATI


Implementation of EUCAST breakpoints, April 2016



Allegato 1. Mappa di implementazione del sistema EUCAST, da: Status of EUCAST implementation April 2016, http://www.eucast.org/presentations_and_statistics/eucast_statistics/ (ultima consultazione 01/10/2016)




Allegato 2. Matrice impatto/controllo (Rinaldi, Marani et al, 2016 modificata)

	SCHEDA CONTROLLO APPLICAZIONE MISURE AGGIUNTIVE IN CASO DI MICROORGANISMI SENTINELLA	M/919/273 Rev.2 Pagina 1 di 2				
Data compilazione <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Proveniente da altra struttura <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
Se SI indicare tipologia						
Proveniente da altra U.O. stesso ospedale <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
Reparto di provenienza dal <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> al <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Paziente in appoggio altro reparto <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
Unità Operativa..... Letto <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Reparto di appartenenza.....						
Data ingresso reparto <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Diagnosi d'ingresso..... Cartella clinica <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Cognome Nome Sesso <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F nato a..... il <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
ICA <input type="checkbox"/> SI ICA acquisita in altra struttura <input type="checkbox"/> SI Colonizzazione <input type="checkbox"/> SI Infezione comunitaria <input type="checkbox"/> SI Non classificabile <input type="checkbox"/> SI						
Intervento chirurgico <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Data esecuzione <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Indagine diagnostica invasiva <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Data esecuzione <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>						
Tipo di campione 1..... Microrganismo isolato 1..... Data						
Tipo di campione 2..... Microrganismo isolato 2..... Data						
Tipo di campione 3..... Microrganismo isolato 3..... Data						
Tipo di campione 4..... Microrganismo isolato 4..... Data						
Presidi	Sito inserimento	1° inserimento	rimozione	Sito inserimento	2° inserimento	rimozione
CVC <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
PICC <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
Catetere vescicale <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
VMA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
Ossigenoterapia <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO						
Farmaci	Motivo	Data inizio		Data fine		

Allegato 3. Scheda Controllo applicazione misure aggiuntive in caso di microrganismo sentinella (M/919/273), sezione 1, da: P/919/68 Procedura in caso di isolamento microrganismo sentinella Azienda Ospedaliera Sant'Andrea (AOSA) di Roma

Valutazione di un sistema integrato di prevenzione delle infezioni da *alert organism* in ospedale

		SCHEDA CONTROLLO APPLICAZIONE MISURE AGGIUNTIVE IN CASO DI MICROORGANISMI SENTINELLA			M/919/273 Rev 2 Pagina 2 di 2				
Data <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Ora <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		Reparto		Cognome		Nome		Cartella clinica <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Indicatori		Spaziale funzionale	Coorte	Si	No	Note			
1. Il paziente è stato isolato in camera singola e/o collocato con altro paziente colonizzato dallo stesso microorganismo (coorte) e/o isolamento spaziale-funzionale									
2. E' segnalato l'isolamento									
3. Sono stati predisposti i DPI									
4. Il personale sanitario è a conoscenza delle corrette modalità di gestione dell' evento sentinella									
5. Il personale prima e dopo l'assistenza rispetta le indicazioni sul lavaggio delle mani									
6. Il personale prima di entrare in contatto con il paziente indossa camice monouso, e/o mascherina chirurgica e guanti puliti									
7. Il personale prima di lasciare la postazione rimuove i DPI eliminandoli nel contenitore per RSRI presente nella stanza di degenza									
8. La biancheria viene cambiata giornalmente e conferita in sacchi dedicati all'interno della stanza (sacchi rossi idrosolubili)									
9. Al paziente sono stati assegnati presidi dedicati									
10. I presidi utilizzati vengono decontaminati, detersi e disinfettati									
11. La stanza di isolamento giornalmente viene pulita al termine della pulizia delle altre stanze utilizzando materiale dedicato									
12. Alla dimissione del paziente la camera viene pulita e sanificata									
13. I servizi esterni al reparto vengono avvisati preventivamente sulle condizioni di isolamento rispettando la privacy									
14. I parenti e visitatori sono stati educati sui comportamenti da adottare durante la visita al paziente isolato									
15. I parenti e visitatori accanto al paziente isolato sono stati informati dell'evento									

Allegato 4. Scheda Controllo applicazione misure aggiuntive in caso di microorganismo sentinella (M/919/273), sezione 2, da: P/919/68 Procedura in caso di isolamento microorganismo sentinella AOSA

Alert	Campione biologico dell'isolamento di alert	Precauzioni aggiuntive alle standard
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	Cute Ferita chirurgica Drenaggi Sangue Urine	Isolamento da Contatto
	Vie respiratorie	Isolamento da Contatto+ Droplet
Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (es. <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>)	Cute Ferita chirurgica Drenaggi Sangue Urine	Isolamento da Contatto
	Vie respiratorie	Isolamento da Contatto+ Droplet
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	Cute Ferita chirurgica Drenaggi Sangue Urine	Isolamento da Contatto
	Vie respiratorie	Isolamento da Contatto+ Droplet
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> MDR	Cute Ferita chirurgica Drenaggi Sangue Urine	Isolamento da Contatto
	Vie respiratorie	Isolamento da Contatto+ Droplet
<i>Clostridium difficile</i>	Feci	Isolamento da Contatto
<i>Enterococcus faecium e faecalis</i> MDR	Cute Ferita chirurgica Drenaggi Sangue Urine Feci	Isolamento da Contatto
	Vie respiratorie	Isolamento da Contatto+ Droplet
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	Cute Ferita chirurgica Drenaggi Sangue Urine	Isolamento da Contatto
	Vie respiratorie	Isolamento da Contatto+ Droplet

Allegato 5. Precauzioni aggiuntive alle standard da adottare in ciascun caso di isolamento di alert

FARMACI ANTIBATTERICI
• ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI
• Penicilline
▪ Amoxicillina
▪ Oxacillina
▪ Penicillina
▪ Piperacillina
▪ Ampicillina
• Penicilline con inibitori delle beta-lattamasi
▪ Amoxicillina + Clavulanato
▪ Piperacillina + Tazobactam
▪ Ticarcillina + Clavulanato
▪ Ampicillina + Sulbactam
• Cefalosporine
• Prima generazione
▪ Cefazolina
▪ Cefalotina
▪ Cefalexina
• Seconda generazione
▪ Cefuroxime
▪ Cefmetazolo
▪ Cefoxitina
• Terza generazione
▪ Cefepime
▪ Cefotaxime
▪ Ceftriaxone
▪ Ceftazidime
▪ Cefixime
▪ Cefodixime
• Beta-lattamine ad ampio spettro
• Carbapenemi
▪ Imipenem
▪ Meropenem
▪ Ertapenem
▪ Tienamicina
▪ Doripenem
• Beta-lattamine a spettro selettivo
• Monobattami
▪ Aztreonam
• AMINOGLICOSIDI
▪ Amikacina
▪ Gentamicina
▪ Tobramicina
• MACROLIDI
▪ Claritromicina
▪ Eritromicina
▪ Azitromicina
▪ Cloramfenicolo

(segue)

• FLUOROCHINOLONI
• Prima generazione
▪ Ciprofloxacina
▪ Levofloxacina
▪ Norfloxacina
• Seconda generazione
▪ Moxifloxacina
• GLICOPEPTIDI
▪ Teicoplanina
▪ Vancomicina
• SULFAMIDICI
▪ Cotrimoxazolo
▪ Sulfametossazolo
• TETRACICLINE
▪ Doxiciclina
• POLYPEPTIDICI
▪ Colistina
▪ Polimixina B
• LIPOPEPTIDI
▪ Daptomicina
• OXAZOLIDINONI
▪ Linezolid
• GLICILCICLINE
▪ Tigeciclina
• DIAMINOPIRIMIDINE
▪ Trimetoprim
• LINCOSAMIDI
▪ Clindamicina
• NITROIMIDAZOLI
▪ Metronidazolo
• RIFAMPICINE
▪ Rifampicina
• NITROFURANI
▪ Nitrofurantoina
• ALTRI
▪ Trimetoprim-sulfametossazolo

Allegato 6. Classificazione dei principali farmaci antibiotici

REGOLE DA RISPETTARE

1) È necessario limitare, per quanto possibile, il numero dei visitatori (non più di uno per paziente); la visita di minori (>di anni 12) deve essere rimandata al termine dell'isolamento del paziente affetto e seguendo le indicazioni del personale del reparto.

2) Prima del contatto diretto con il paziente isolato, si deve effettuare il lavaggio delle mani con acqua e sapone oppure con la soluzione alcolica. (In caso di isolamento di paziente per *Clostridium difficile* effettuare sempre il lavaggio con acqua e sapone e solo successivamente il lavaggio con soluzione alcolica).



3) Dopo aver effettuato il lavaggio delle mani indossare la mascherina (necessaria solo per l'isolamento respiratorio), il camice monouso e i guanti prima del contatto diretto con il paziente. Con i guanti indossati non toccarsi in viso o rispondere al cellulare ecc.



4) Durante la visita è bene non sedersi sul letto, appoggiare oggetti sul comodino, o toccare il mobilio e gli oggetti che circondano il paziente. Per quanto possibile, nel caso di telefonate al cellulare,



non far toccare la superficie del telefono al paziente.

5) La gestione della biancheria personale del paziente non deve essere sottovalutata! Essa deve essere manipolata con attenzione, non deve essere appoggiata a terra o sulla sedia. È necessario trasportare la biancheria in un sacchetto di plastica ben chiuso per evitare contaminazione di persone, aria, superfici e poi inserirla in lavatrice con l'aggiunta 50 ml di candeggina nel prelavaggio minimo a 60°C.



6) Non scambiare gli oggetti personali con gli altri ricoverati (giornali, coperte, bottiglie, ecc...). Inoltre non si deve prestare assistenza o avvicinarsi ad altri ricoverati senza aver effettuato il lavaggio delle mani e aver cambiato i dispositivi di protezione individuale.



7) Si raccomanda di seguire le indicazioni affisse, per la svestizione dei dispositivi di protezione individuale all'interno della stanza e gettare tali indumenti nel contenitore indicato.



Centro stampa cod. 1038



Comitato infezioni correlate all'assistenza

PREVENIRE LA TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI

Precauzioni da adottare in caso di paziente in isolamento

NON ALLARMARTI



INFORMATI

Rev.0
Ottobre 2015

Allegato 7. Poster precauzioni aggiuntive, da: P/919/68 Procedura in caso di isolamento microrganismo sentinella AOSA

Valutazione di un sistema integrato di prevenzione delle infezioni da *alert organism* in ospedale

COSA



La trasmissione delle malattie infettive all'interno dell'ospedale rappresenta un rischio per i pazienti che già hanno condizioni di salute compromesse. Alcuni microrganismi, per i quali è necessaria un'attivazione tempestiva di misure di isolamento, sono resistenti a più antibiotici e possono causare infezioni gravi per soggetti già debilitati, ma non per coloro che sono in buona salute.

PERCHÉ

L'isolamento del paziente è utile per prevenire la diffusione delle malattie infettive, evitando che un paziente contagioso trasmetta germi patogeni all'ambiente e ad altri degenti.



Figura 1: sedi maggiormente contaminate

QUANDO



Le misure da adottare all'ingresso in una camera di degenza con pazienti in isolamento, variano a seconda della natura dell'infezione e soprattutto delle modalità di trasmissione.

CHI

Tutti coloro che entrano nella stanza con paziente isolato devono rispettare alcune semplici norme: lavaggio delle mani prima e dopo e l' utilizzo dei dispositivi di protezione.



(le norme sono affisse)

DOVE

In caso di paziente in isolamento è presente un cartello segnalatore, sulla porta della camera di degenza.



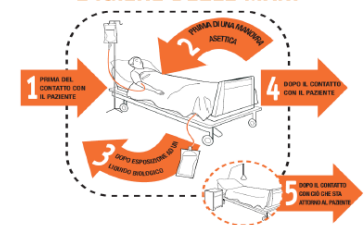
I batteri sono trasmessi in ospedale attraverso diverse vie, e lo stesso batterio può seguirne più di una via:

- (1) **Trasmissione per contatto:** per contatto diretto e quindi il trasferimento di microrganismi tra una persona infetta e un'altra, oppure in maniera indiretta tramite oggetti (strumenti, effetti personali ecc...) o mani contaminate. I pazienti debbono indossare sovra camice e guanti.

- (2) **Trasmissione mediante goccioline:** le goccioline di saliva, sono prodotte dalla persona infetta in primo luogo attraverso la tosse, lo starnuto, o anche parlando. Poiché le goccioline non restano sospese nell'aria, per prevenirne la trasmissione non sono richieste particolari ventilazioni o trattamenti dell'aria. I pazienti e i visitatori in questo caso, debbono indossare le mascherine chirurgiche.

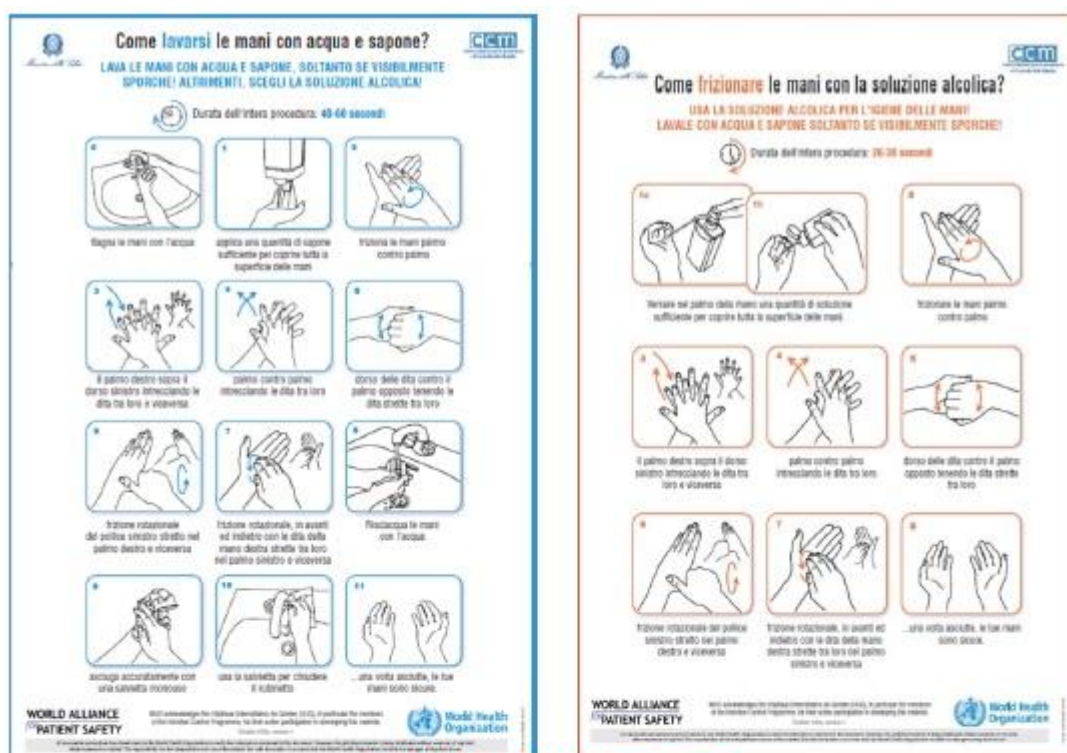


I 5 momenti fondamentali per L'IGIENE DELLE MANI



1 PRIMA DEL CONTATTO CON IL PAZIENTE	QUANDO? Effettuare l'igiene delle mani prima di toccare un paziente mentre ti avvicini. PERCHÉ? Per proteggere il paziente nei confronti di germi patogeni presenti sulle tue mani.
2 PRIMA DI UNA MANOVRA ASSETTICA	QUANDO? Effettuare l'igiene delle mani immediatamente prima di qualsiasi manovra assistita. PERCHÉ? Per proteggere il paziente nei confronti di germi patogeni, inclusi quelli appartenenti al paziente stesso.
3 DOPO ESPOSIZIONE AD UN LIQUIDO BIOLOGICO	QUANDO? Effettuare l'igiene delle mani immediatamente dopo esposizione ad un liquido biologico o dopo aver toccato i guanti. PERCHÉ? Per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario nei confronti di germi patogeni.
4 DOPO IL CONTATTO CON IL PAZIENTE	QUANDO? Effettuare l'igiene delle mani dopo aver toccato un paziente o nelle immediate vicinanze del paziente secondo la stanza. PERCHÉ? Per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario nei confronti di germi patogeni.
5 DOPO IL CONTATTO CON CIÒ CHE STA ATTORNO AL PAZIENTE	QUANDO? Effettuare l'igiene delle mani uscendo dalla stanza dopo aver toccato qualsiasi oggetto o mobile nelle immediate vicinanze di un paziente - anche in assenza di un contatto diretto con il paziente. PERCHÉ? Per proteggere te stesso e l'ambiente sanitario nei confronti di germi patogeni.

Allegato 8. Poster precauzioni aggiuntive, da: P/919/68 Procedura in caso di isolamento microrganismo sentinella AOSA



SEQUENZA DI VESTIZIONE



SEQUENZA DI SVESTITAZIONE



TALI INDICAZIONI SONO RIVOLTE AL PERSONALE ED ESCLUSIVAMENTE AI VISITATORI CHE HANNO CONTATTO DIRETTO CON IL PAZIENTE PORTATORE DI MICRORGANISMO SENTINELLA



P/919/68 Procedura in caso di isolamento di microrganismi sentinella
Rev.0 Ottobre 2015

Centro stampa cod 1052

Allegato 9. Poster lavaggio mani e DPI, da: P/919/68 Procedura in caso di isolamento microrganismo sentinella AOSA