



ALLEGATO A Dgr n.

del

pag. 1/6

## TITOLO DELLO STUDIO

INDAGINE DI PREVALENZA PUNTUALE DELLE INFEZIONI ASSOCIATE ALL'ASSISTENZA, DELLA COLONIZZAZIONE INTESTINALE DA GERMI MULTI-RESISTENTI E DEL CONSUMO DI ANTIBIOTICI IN STRUTTURE DI LUNGODEGENZA (LONG-TERM CARE FACILITIES – LTCFS) DELLA REGIONE VENETO

## INTRODUZIONE

Nel 2011 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha lanciato un appello affinché siano intraprese azioni urgenti e concertate, al fine di rallentare la diffusione della resistenza batterica agli antibiotici.

I batteri Gram-negativi multi-resistenti agli antibiotici (MDR-GNB), in particolare le *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemici (CRE) rappresentano attualmente il problema più serio nell'ambito delle infezioni correlate all'assistenza (HCAI), a causa della numerosità dei differenti meccanismi di resistenza, dell'inefficacia di tutte o quasi le opzioni terapeutiche disponibili e, conseguentemente, dell'elevata mortalità attribuibile in corso di infezioni invasive, nonché della capacità di rapida diffusione sul territorio.

Nel 2013 il CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha dichiarato che le CRE rappresentano una minaccia immediata per la salute pubblica, tale da imporre l'adozione di azioni urgenti ed aggressive. Anche in Europa i dati EARS-net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) relativi all'Italia hanno rilevato il drammatico incremento della resistenza ai carbapenemici in *Klebsiella pneumoniae*, aumentata da meno dell'1% nel 2008 al 33.5% nel 2015.

La diffusione di batteri MDR rappresenta un fenomeno rilevante a carico non solo degli ospedali per acuti, ma anche delle lungodegenze (Long-Term care facilities – LTCFs), come testimoniato dai dati emersi nell'ambito del progetto europeo HALT2 (Healthcare-Associated infections in Long-Term care facilities in Europe), uno studio di prevalenza puntuale sulle infezioni e l'uso di antibiotici nelle LTCF, condotto tra Aprile e Maggio 2013 in 19 Nazioni dell'Unione Europea e coinvolgente oltre 1000 strutture. In Italia hanno partecipato 235 LTCF, rilevando dati sovrapponibili a quelli europei. I risultati hanno documentato una prevalenza d'infezione del 3.4% e una prevalenza d'impiego degli antibiotici del 4.4%, di cui il 73% a scopo terapeutico e ben il 27% a scopo profilattico.

Gli antibiotici rappresentano, infatti, la classe di medicinali maggiormente prescritta all'interno delle LTCF: secondo le più recenti indagini di sorveglianza, più del 70% degli ospiti è sottoposto ad almeno un ciclo di terapia antibiotica nell'arco di un anno. La somministrazione di tali farmaci esercita una pressione selettiva che espone a un elevato rischio di colonizzazione e, conseguentemente, di infezione da batteri MDR, favorendo la disseminazione delle resistenze antibiotiche sul territorio.

Secondo HALT2 le *Enterobacteriaceae* sono state gli agenti eziologici più frequentemente isolati, principalmente mediante urinocoltura. La percentuale di antibiotico-resistenza è risultata simile a quella descritta in ambiente ospedaliero, con circa la metà dei ceppi resistente alle cefalosporine di III generazione e con la più alta quota di resistenza ai carbapenemici documentata tra i ceppi di *Klebsiella pneumoniae* (23%). Questi risultati sono sostanzialmente in linea con quelli riportati da EARS-net nel più recente aggiornamento del 2015. Il fattore che contribuisce maggiormente alla diffusione di CRE si è identificato nella cross-trasmissione tra pazienti tramite le mani degli



operatori sanitari, facilmente contaminate dopo il contatto diretto con il soggetto colonizzato/infecto o con superfici a egli limitrofe.

Analogamente a quanto descritto per le CRE, l'infezione da *Clostridium difficile* (CDI), principale agente eziologico di diarrea nosocomiale, riconosce come principale fattore di rischio l'assunzione di antibiotici ed il contatto con soggetti colonizzati o con un ambiente contaminato: la capacità di formare spore resistenti all'azione dei comuni disinfettanti permette infatti al batterio di persistere nell'ambiente per lunghi periodi, facilitandone la trasmissione paziente-paziente. In anni recenti è stato riportato l'incremento di incidenza, morbilità e mortalità da CDI a livello mondiale, a causa dell'emergere di ceppi ipervirulenti di *Clostridium difficile*. La popolazione anziana è particolarmente suscettibile a tale infezione a causa delle modificazioni età-correlate della flora batterica intestinale, dell'immunosenescenza e della presenza di comorbidità. Numerose casistiche riportano una prevalenza di CDI superiore nelle LTCF rispetto agli ospedali per acuti.

## RAZIONALE DELLO STUDIO

Raccogliendo l'appello di molteplici organismi internazionali (Organizzazione Mondiale della Sanità, Unione Europea), recepito dalla Regione Veneto, all'adozione urgente di misure atte a contenere la diffusione della resistenza batterica agli antibiotici, lo studio è stato pianificato come progetto per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria e razionalizzare la terapia antibiotica empirica nelle LTCF della Regione Veneto, al fine di prevenire/contenere negli ospiti la colonizzazione e l'infezione da MDR-GNB.

Si valuterà la prevalenza negli ospiti delle infezioni correlate all'assistenza (in modo specifico per ogni sito di infezione), dell'utilizzo di antibiotici (in modo specifico per indicazione terapeutica) e della colonizzazione enterica da *C. difficile* e da MDR-GNB.

Il riconoscimento dei soggetti colonizzati/infecti da MDR-GNB o *C. difficile* permetterà l'eventuale adozione tempestiva di appropriate precauzioni da contatto, finalizzate al contenimento della diffusione di batteri talora ipervirulenti e responsabili di infezioni per la cui cura sono disponibili scarse opzioni terapeutiche. Implementando gli interventi preventivi, subordinati ad una sorveglianza mirata di MDR-GNB e *C. difficile*, si attende una conseguente riduzione di morbilità e mortalità correlate, soprattutto tra i degenti nelle LTCF, una popolazione in progressiva crescita composta da soggetti particolarmente suscettibili alle infezioni, caratterizzati da una compromissione di base dello stato di salute e da un grado elevato di fragilità. Si prevede che ripercussioni virtuose possano riguardare, altresì, gli ospedali per acuti, dove si attende una riduzione degli accessi da parte di pazienti provenienti dalle LTCF, ottenendo un vantaggio non solo in termini di ulteriore limitazione nella circolazione di questi batteri ma anche di riduzione dei costi sanitari, che sarebbero gravati dall'impiego di terapie antibiotiche più costose e spesso più tossiche nonché da degenze prolungate in presenza di infezioni sostenute da MDR-GNB o *C. difficile*.

## OBIETTIVI DELLO STUDIO

### Obiettivi primari.

Valutare la prevalenza delle HCAI (in modo specifico per sito di infezione), del consumo di antibiotici (in modo specifico per indicazione terapeutica), della colonizzazione enterica da *Clostridium difficile* e da MDR-GNB, focalizzando l'attenzione sulle *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e resistenti ai carbapenemici (CRE), *Pseudomonaceae* produttrici di carbapenemasi e *Acinetobacter* produttori di carbapenemasi, nelle LTCF della Regione Veneto.



### Obiettivi secondari.

- Valutare la prevalenza di resistenza ai diversi antibiotici da parte delle differenti specie batteriche responsabili di infezione all'interno delle LTCF della Regione Veneto
- Descrivere le misure di prevenzione e controllo delle infezioni (ICP) e di *antimicrobial stewardship* già in atto nelle LTCF coinvolte
- Valutare l'appropriatezza della prescrizione empirica di antibiotici nelle LTCF, rispetto alle indicazioni fornite dalle linee guida disponibili per le principali sindromi infettive
- In considerazione delle criticità emerse, promuovere ulteriori interventi multimodali di ICP nonché di *antimicrobial stewardship*

## MATERIALI E METODI

### Strutture eleggibili.

Lo studio sarà proposto alle LTCF della Regione Veneto, reclutando un campione di strutture espressiva di ogni Provincia. L'adesione all'indagine sarà su base volontaria, attingendo dalle LTCF (allegato B) che già hanno partecipato all'indagine di prevalenza HALT3 (Studio di Prevalenza Europeo sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'utilizzo di antibiotici nelle strutture di assistenza socio-sanitaria extraospedaliera - 2017).

Per strutture di assistenza socio-sanitaria extra-ospedaliera eleggibili per la partecipazione allo studio, si intendono strutture che ospitano degenti con le seguenti caratteristiche:

- necessità di supervisione costante (24/24h)
- necessità di assistenza infermieristica competente per pazienti ad alta complessità assistenziale, per esempio che vadano oltre l'assistenza infermieristica di base e l'assistenza in attività di ogni giorno
- non necessità di costante (24/24h) assistenza medica specialistica

Nella seguente tabella sono descritte le caratteristiche delle differenti tipologie di strutture eleggibili.

<b>Nursing homes</b>	In queste strutture i residenti necessitano assistenza competente infermieristica o medica e supervisione 24/24h. Queste strutture forniscono principalmente assistenza ad anziani con patologie severe o lesioni/danni.
<b>Residential homes</b>	In queste strutture i residenti non sono in grado di vivere in autonomia. Richiedono supervisione e assistenza in tutte le attività di vita quotidiana. Queste strutture solitamente includono assistenza personale, pulizie e tre pasti al giorno. Prevedono assistenza infermieristica ma non 24/24 h.
<b>LTCF specializzate</b> (psichiatrica, per disabili mentali, per disabili fisici, centro di riabilitazione, di assistenza palliativa, sanatorio)	Queste strutture sono specializzate in una specifica tipologia di assistenza, come ad esempio menomazioni fisiche, patologie croniche come sclerosi multipla, demenza, patologie psichiatriche, cure riabilitative, cure palliative, terapia intensiva.
<b>LTCF Miste</b>	Queste strutture forniscono differenti tipologie di assistenza nella stessa struttura (un mix delle altre LTCF sopramenzionate).



Sono **escluse** dallo studio le seguenti strutture:

- reparti di lungodegenza ospedalieri
- assistenza hostel (hotel privi di qualsiasi forma di assistenza infermieristica),
- residenze alberghiere
- forme di ospitalità per indigenti o *retirement housing*
- centri diurni, strutture semi-residenziali
- centri che fanno riferimento al domicilio o forme di cure domiciliari
- case-famiglia
- *protected living*

### **Popolazione.**

#### Criteri di inclusione dei residenti:

- degenza da almeno 48 ore nella LTCF
- residenza a tempo pieno (24/24 ore) nella LTCF

#### Criteri di esclusione dei residenti:

- afferenza al solo centro diurno, eventualmente offerto dalla LTCF
- soggetti assenti dalla struttura alle ore 8:00 a.m. del giorno stabilito per la raccolta dei dati perché ricoverati in ospedale

**N.B.: i residenti che ricevono di norma assistenza ambulatoriale cronica all'interno di un ospedale per acuti, come emodialisi o chemioterapia, devono essere inclusi, a meno che non siano assenti per ricovero con permanenza in ospedale di almeno una notte**

Compatibilmente con l'adesione volontaria da parte delle LTCF reclutabili, si ipotizza di arruolare almeno 2000 residenti.

Prima di procedere alla indagine di prevalenza, si provvederà ad informarne anticipatamente i medici curanti degli ospiti reclutabili usando i canali ritenuti più idonei (es., nota regionale).

### **Durata dello studio.**

Lo studio durerà complessivamente circa un anno. I dati dovranno essere raccolti in una singola giornata per ciascuna sede; nel caso in cui il numero dei degenti accolti in una struttura non lo permettesse, la rilevazione sarà condotta in due o più giorni consecutivi. In ogni caso i dati sanitari degli ospiti accolti in una stessa sezione della LTCF, saranno analizzati nella medesima giornata.

### **Endpoint.**

- Prevalenza delle infezioni correlate all'assistenza (in modo specifico per ogni sito di infezione)
- Prevalenza di resistenza ai diversi antibiotici da parte delle differenti specie batteriche responsabili di infezione
- Prevalenza del consumo di antibiotici (in modo specifico per classe antibiotica)
- Prevalenza della colonizzazione enterica da *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e resistenti ai carbapenemici (CRE), *Pseudomonaceae* produttrici di carbapenemasi e *Acinetobacter* produttori di carbapenemasi
- Prevalenza della colonizzazione enterica da *Clostridium difficile*

**Strumenti.**

Gli strumenti di raccolta dei dati saranno:

- **un questionario di struttura** per descrivere le caratteristiche della LTCF in merito a misure di prevenzione e controllo delle infezioni già in atto, nonché per delineare il profilo della popolazione residente oggetto della rilevazione. A tal fine saranno raccolti dati generali (postiletto disponibili, numero di letti occupati, numero di ospiti ospedalizzati, numero di residenti con segni/sintomi d'infezione, soggetti sottoposti a terapia antibiotica) ed informazioni riguardanti l'organizzazione dell'assistenza sanitaria, le strategie di controllo e prevenzione delle infezioni in atto e l'eventuale implementazione di linee guida per l'impiego degli antibiotici. Saranno, altresì, raccolti i dati relativi al consumo di antibiotici, antimicotici ed antimicobatterici, somministrati per via orale, rettale, sottocutanea, intramuscolare, endovenosa o inalatoria.
- **un questionario residente**, da compilare per ogni ospite reclutato nello studio, funzionale alla raccolta di dati generali, alla descrizione di infezione eventualmente in atto, alla raccolta di dati relativi alla presenza di fattori di case mix, nonché alla presenza di fattori di rischio per la colonizzazione da batteri MDR-GNB o da *C. difficile*.
- **un tampone rettale** per la ricerca di MDR-GNB e un tampone su feci per la ricerca di *C. difficile* saranno raccolti per tutti i soggetti accolti nella struttura da almeno 48 ore, a prescindere dalla presenza di segni/sintomi suggestivi di HCAI.

**Procedure di laboratorio.**

La ricerca di MDR-GNB sui tamponi rettali sarà eseguita utilizzando un terreno cromogeno addizionato di antibiotici per la selezione di ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (cefalosporine) con l'aggiunta di un dischetto contenente ertapenem. Il cromogeno presente nelle piastre consente l'identificazione presuntiva di *Enterobacteriaceae* o altri gram-negativi che vi crescono, mentre le cefalosporine selezionano i microrganismi resistenti ai beta-lattamici e la crescita vicino al dischetto evidenzia quelli resistenti ai carbapenemici. Sulle enterobatteriacee risultate positive al test di screening per la resistenza alle cefalosporine, sarà valutata la presenza di ESBL. Gli isolati risultati positivi al test di screening, saranno ulteriormente analizzati, identificando il gene codificante per la carbapenemasi mediante multiplex PCR (reazione a catena delle polimerasi) e PCR singole; saranno ricercati i più comuni geni che codificano per le carbapenemasi: *bla<sub>KPC</sub>*, *bla<sub>VIM</sub>*, *bla<sub>NDM</sub>*, *bla<sub>OXA48</sub>*.

La ricerca e la successiva tipizzazione di *C. difficile* nei campioni di feci saranno eseguite adottando un algoritmo diagnostico multifasico. Nella prima fase il test altamente sensibile per la glutammato deidrogenasi *C. difficile* – specifica (GDH), mediante saggio immunoenzimatico (EIA), determinerà la presenza o assenza di *C. difficile* con elevato valore predittivo negativo (sarà comunque eseguito test colturale di conferma); consensualmente, si procederà alla ricerca delle tossine A e/o B, responsabili di patogenicità (test EIA). La mancata produzione delle tossine da parte di *C. difficile* non esclude che il batterio presente includa i geni codificanti per le tossine: per questo motivo, in caso di positività del test GDH associata a negatività della ricerca di tossine, si procederà all'esecuzione di un test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) per individuare la presenza del locus di patogenicità.

**Analisi dei dati.**

Sarà stimata la prevalenza di infezioni correlate all'assistenza (in modo specifico per ogni sito di infezione), uso di antibiotici (in modo specifico per ogni classe antibiotica) e colonizzazione da MDR-GNB e *C. difficile*. I potenziali fattori di rischio per infezioni correlate all'assistenza e



colonizzazione da MDR-GNB e *C. difficile* (utilizzo di dispositivi medici invasivi, ricovero presso ospedale per acuti, uso di antibiotici, presenza di ulcere cutanee croniche, presenza di condizioni patologiche determinanti immunodepressione o somministrazione di terapie immunosoppressive) saranno valutati mediante un modello logistico, in cui la variabile di risposta sarà la presenza o assenza di infezione e di colonizzazione da MDR-GNB e *C. difficile*. Nel modello logistico saranno inseriti anche il sesso, l'età e la durata della degenza come possibili confondenti.

## PARTECIPANTI AL GRUPPO DI RICERCA

Promotore dello studio è la Regione Veneto – Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria.

Ideatore ed estensore del progetto è l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona: si occuperà della pianificazione, dell'implementazione, del coordinamento e del monitoraggio dell'indagine di sorveglianza e dell'analisi dei dati. In particolare, contatterà le LTCF eleggibili e organizzerà meeting con lo staff medico ed infermieristico operante nelle strutture reclutate per la presentazione del progetto (prima dell'avvio) e dei dati epidemiologici emersi localmente (successivamente all'elaborazione dei risultati).

I dati ed i campioni biologici saranno raccolti da rilevatori interni (medici designati, medico/infermiere addetto al controllo delle infezioni, caposala,...), eventualmente supportati da un rilevatore esterno reclutato dal centro coordinatore.

L'Unità Operativa Complessa di Microbiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona eseguirà la ricerca di MDR-GNB sui tamponi rettali e di *Clostridium difficile* sui tamponi fecali.

## CONSIDERAZIONI ETICHE

Il protocollo di studio sarà sottoposto alla approvazione del Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica di Verona e Rovigo e successivamente ai Comitati Etici attivi per le altre Province coinvolte nello studio.

Il protocollo sarà condotto nel rispetto di quanto riportato dalla Dichiarazione di Helsinki, nel rispetto della normativa sulla privacy e previo consenso informato degli ospiti arruolabili. Tutti i dati saranno resi anonimi e cumulati.