



REGIONE DEL VENETO



AZIENDA
Z E R O

Allegato 1

**Sistema regionale di Sorveglianza dei
microrganismi sentinella (*alert organism*)**



95eccf50





INDICE	PAG.
ACRONIMI.....	3
MESSAGGI CHIAVE.....	3
1. INTRODUZIONE.....	4
2. SCOPO DEL DOCUMENTO.....	4
3. INDICAZIONI PER LA SORVEGLIANZA DEI MICRORGANISMI SENTINELLA.....	4
3.1 Microrganismi soggetti a notifica obbligatoria.....	4
3.2 Microrganismi sentinella rientranti nel presente sistema regionale di sorveglianza.....	5
4. FLUSSO DI NOTIFICA.....	6
4.1 Livello locale.....	6
4.1.1 Laboratorio di Microbiologia.....	6
4.1.2 Direzione Medica di Presidio.....	6
4.1.3 Unità Operativa Assistenziale.....	6
4.2 UOC Rischio Clinico di Azienda Zero.....	7
4.3 Modalità di notifica.....	7
5. SINTESI DEL PERCORSO E RESPONSABILITÀ.....	7
6. TIPOLOGIA DI MICRORGANISMI SENTINELLA.....	10
7. CARATTERISTICHE DEI MICRORGANISMI SENTINELLA ED INTERVENTI DA ADOTTARE.....	17





Acronimi	
BAL	Lavaggio bronco-alveolare
CIO	Comitato per il controllo delle infezioni ospedaliere
CPE	Enterobatteri produttori di carbapenemasi
CRE	Enterobatteri resistenti ai carbapenemi
DMO	Direzione Medica Ospedaliera
ESBL	Beta lattamasi a spettro esteso
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GDH	Glutammato deidrogenasi (antigene di <i>C. difficile</i>)
ICA	Infezioni Correlate all'assistenza
MDRO	Multi Drug Resistant Organisms: microrganismi multiresistenti, resistenti ad almeno un agente presente in tre o più categorie di antimicrobici
MIC	Minima Concentrazione Inibente
MRSA	Staphylococcus aureus meticillino-resistente
NAAT	Test di amplificazione degli acidi nucleici
RSA	Residenze Sanitarie Assistenziali
SSR	Sistema Sanitario Regionale
VRE	Enterococchi resistenti alla vancomicina
XDR	Extensively drug-resistant: microrganismi a resistenza estesa, resistenti ad un agente di ciascuna categoria di antimicrobici, eccetto al massimo due categorie
UOC	Unità Operativa Complessa

Messaggi chiave
<p>Un sistema di sorveglianza attiva per l'identificazione dei microrganismi sentinella, associato a una tempestiva adozione di appropriate misure di controllo ed identificazione delle fonti e dei meccanismi di trasmissione nonché ad efficaci misure di prevenzione, è indispensabile per prevenirne la diffusione e ridurre il rischio di epidemie.</p>
<p>È stata definita una lista minima di microrganismi che devono essere sempre inclusi in tutti i sistemi di sorveglianza aziendale. Sulla base di specifici quadri epidemiologici aziendali e/o di singole strutture la lista può essere integrata a livello locale nell'ambito di specifici protocolli di prevenzione.</p>
<p>Per ogni tipologia di microrganismi sentinella va comunque effettuata una valutazione del rischio e definiti gli interventi da adottare utilizzando specifici protocolli aziendali.</p>
<p>Il Laboratorio di Microbiologia ha un ruolo fondamentale nel fornire indicazioni specifiche mediante l'utilizzo di note al referto e la tempestiva notifica alle strutture sanitarie e di degenza ed alla direzione medica di presidio, per permettere di attivare le opportune misure di controllo.</p>





1. INTRODUZIONE

Si definiscono microrganismi “*alert*” o “*sentinella*” una serie di microrganismi rilevanti sotto il profilo epidemiologico, in grado di diffondersi rapidamente, o portatori di resistenze multiple agli antibiotici. L'aumentata frequenza di isolamento di questi microrganismi è legata all'elevato uso di antibiotici ed all'incremento nell'utilizzo di presidi invasivi, particolarmente in reparti ospedalieri con pazienti ad alto rischio, quali Terapie Intensive, Oncoematologia, Centri trapianti, ma anche in strutture extra-ospedaliere, quali ad esempio le residenze per anziani. Il rischio è legato alla mortalità più elevata delle infezioni da MDRO e/o alla rapida disseminazione, con rischio di epidemie nosocomiali.

Una volta introdotto in una struttura, la trasmissione e la persistenza di un microrganismo sentinella è legata alla presenza di pazienti vulnerabili, alla pressione selettiva degli antibiotici, al numero di pazienti colonizzati o infetti e all'aderenza alle misure di prevenzione e controllo.

Un sistema di sorveglianza attiva per l'identificazione dei microrganismi sentinella, associato a una tempestiva adozione di appropriate misure di controllo ed identificazione delle fonti e dei meccanismi di trasmissione nonché ad efficaci misure di prevenzione, è indispensabile per prevenirne la diffusione e ridurre il rischio di epidemie.

2. SCOPO DEL DOCUMENTO

Questo documento è rivolto alle Direzioni aziendali con l'obiettivo di fornire indicazioni operative comuni e standard di riferimento per l'attivazione o il miglioramento della sorveglianza dei microrganismi sentinella, in modo che in tutte le articolazioni del Servizio Sanitario Regionale vengano adottati e garantiti standard omogenei di qualità, sicurezza ed appropriatezza.

3. INDICAZIONI PER LA SORVEGLIANZA DEI MICRORGANISMI SENTINELLA

Nella lista dei microrganismi sentinella devono essere compresi microrganismi di rilievo epidemiologico e MDRO correlati ad elevata mortalità (*Acinetobacter baumannii* MDR, *Enterobatteri produttori di Carbapenemasi-CPE*) per i quali sono possibili azioni di controllo efficaci. Sulla base dei dati di letteratura e della situazione epidemiologica dei microrganismi sentinella nella Regione del Veneto, è stata definita una lista minima di microrganismi che devono essere sempre inclusi in tutti i sistemi di sorveglianza.

Sulla base di specifici quadri epidemiologici aziendali e/o di singole strutture la lista può venire arricchita.

3.1 Microrganismi soggetti a notifica obbligatoria

Non sono compresi nel flusso del presente documento i microrganismi di rilevanza clinica ed epidemiologica già soggetti a notifica obbligatoria per legge secondo DM 15.12.90 “Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive”, quali gli agenti infettivi di classe I, classe II, classe III e classe IV.

La notifica obbligatoria per tali patogeni avviene secondo quanto stabilito dalla normativa vigente e il Servizio di Igiene e Sanità Pubblica, mantiene il flusso di segnalazione alla Direzione Prevenzione,





Sicurezza alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto secondo le consuete modalità già in essere prima della istituzione del presente sistema di sorveglianza regionale.

Per quanto attiene i microrganismi soggetti a notifica obbligatoria per legge, la Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto invia i dati aggregati, periodicamente, alla UOC Rischio Clinico di Azienda Zero.

Per le notifiche delle batteriemie da enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) va mantenuta la notifica da parte del Servizio di Igiene e Sanità Pubblica alla Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria secondo le modalità previste dalla Circolare Ministeriale “*Sorveglianza e Controllo delle infezioni da batteri produttori di Carbapenemasi*”, trasmessa con nota della Regione del Veneto prot. n. 106984 del 11/03/2015, con l’utilizzo della scheda ministeriale allegata.

La Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto trasmette l’informativa a livello centrale di tutte le notifiche obbligatorie per legge e delle batteriemie da CPE, secondo le proprie competenze e le modalità informative già in essere.

La Direzione Medica di Presidio deve pertanto continuare a segnalare al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica i casi soggetti a notifica obbligatoria per legge (DM 15.12.1990) e le batteriemie da CPE.

3.2 *Microrganismi sentinella rientranti nel presente sistema regionale di sorveglianza*

Il presente sistema regionale di sorveglianza dei microrganismi sentinella, che prevede la notifica da parte delle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate, include i microrganismi riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Elenco microrganismi sentinella del sistema di sorveglianza

- *Acinetobacter baumannii* MDR
- *Aspergillus* spp in pazienti immunocompromessi
- Bacilli Gram negativi non fermentanti (*Pseudomonas* spp, *Burkholderia* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., ecc.) MDR o XDR
- *Clostridium difficile* produttore di tossine
- Enterobatteri produttori di ESBL
- Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE) con specifica delle relative batteriemie
- *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium* resistenti alla vancomicina (VRE)
- *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)
- *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) con ridotta sensibilità ai glicopeptidi





4. FLUSSO DI NOTIFICA

La notifica deve essere eseguita sia in caso di isolamento in paziente in regime di ricovero ordinario sia da prelievo proveniente da paziente preso in carico in altro *setting* di cura (assistenza territoriale; assistenza ambulatoriale; ricovero diurno; riabilitazione; lungodegenza, etc).

Il flusso di notifica prevede la suddivisione di funzioni e compiti tra il livello locale e il livello regionale, di seguito descritti.

4.1 Livello locale

4.1.1 Laboratorio di Microbiologia

Al rilievo di isolamento di un microrganismo sentinella, la UOC Microbiologia trasmette, come di consueto, il referto all'Unità Operativa che ha richiesto l'esame e fornisce comunicazione della tipologia di isolamento anche alla Direzione Medica di Presidio riportando le seguenti informazioni:

- struttura di invio del campione;
- tipologia di campione inviato;
- nome e cognome del paziente;
- data di nascita del paziente;
- n. di riferimento del campione;
- data di isolamento;
- tipo di microrganismo sentinella.

4.1.2 Direzione Medica di Presidio

Giunta la comunicazione da parte del Laboratorio di Microbiologia, la Direzione Medica di Presidio notifica la presenza dei microrganismi sentinella di cui alla Tabella 1 alla UOC Rischio Clinico di Azienda Zero, secondo il flusso descritto al paragrafo 5.

Ogni Azienda inoltre provvederà ad istituire un proprio flusso interno che prevede la comunicazione dell'isolamento del microrganismo sentinella al Comitato per il controllo delle infezioni ospedaliere (CIO).

4.1.3 Unità Operativa assistenziale

Il Direttore e il Coordinatore delle Professioni Sanitarie dell'Unità Operativa ove è stato isolato il patogeno, congiuntamente con la Direzione Medica di Presidio, provvedono a mettere in atto gli interventi volti ad impedire la diffusione del microrganismo.

4.2 UOC Rischio Clinico di Azienda Zero

La UOC Rischio Clinico di Azienda Zero raccoglie tutte le notifiche e:

- descrive la frequenza degli eventi e gli interventi attuati, attraverso la costruzione di un archivio regionale delle segnalazioni;





- supporta la Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto nel coordinamento degli interventi successivi alla notifica, ove sia necessario che questi siano attuati da più di una Azienda Sanitaria e/o debbano essere coinvolti soggetti esterni al SSR;
- relaziona semestralmente alla Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto circa l'andamento degli isolamenti microbiologici e le eventuali criticità segnalate dalle Aziende.

4.3 Modalità di notifica

La notifica alla UOC Rischio Clinico di Azienda Zero avviene, con cadenza mensile, tramite l'invio mezzo e-mail a rischio.clinico@azero.veneto.it, di tutti i microrganismi di cui alla Tabella 1, utilizzando l'apposito modello *Excel* che verrà fornito alle Aziende, nel quale i singoli campi da compilare sono in formato editabile e con menu a tendina.

Si rappresenta infine che dovranno essere inviati i dati relativi al primo riscontro di un microrganismo sentinella sul paziente e pertanto non devono essere notificate positività rivelate a successivi accertamenti sul medesimo paziente e sullo stesso materiale biologico, effettuati in un intervallo temporale di 30 giorni dal primo isolamento. Entro i 30 giorni dal primo isolamento sono da notificare altresì positività successive, ma solo su differenti materiali biologici.

Le relative istruzioni per la compilazione del file *Excel* sopra menzionato saranno inviate successivamente, a mezzo mail, alle Direzioni Aziendali a cura della U.O. C Rischio Clinico di Azienda Zero.

5. SINTESI DEL PERCORSO E RESPONSABILITÀ

Il laboratorio di Microbiologia trasmette:

- ✓ all'Unità operativa assistenziale richiedente il referto dell'esame di laboratorio;
- ✓ alla Direzione medica di Presidio la notifica dell'esame microbiologico di tutti i microrganismi per i quali è prevista la notifica obbligatoria per legge, delle batteriemie da CPE e di tutti i microrganismi di cui alla tabella 1.

La Direzione medica di Presidio notifica:

al Servizio di Igiene e sanità Pubblica

- i riscontri di microrganismi per i quali è prevista la notifica obbligatoria per legge, secondo le modalità già in uso;
- le batteriemie da CPE, secondo la modalità prevista dalla nota della Regione Veneto prot. n. 106984 del 11.3.2015 tramite la scheda ministeriale.





alla UOC Rischio Clinico di Azienda Zero

- i riscontri di tutti microrganismi elencati nella tabella 1, utilizzando la scheda Excel con invio cumulativo mensile dei dati in considerazione dell'attuale quadro epidemiologico e della loro rilevanza clinica;
- in presenza di particolari criticità (cluster), una relazione inclusiva dei dati epidemiologici e degli interventi effettuati.

L'Unità operativa assistenziale ove è stato isolato il microrganismo di cui alla Tabella 1:

- in accordo con la Direzione medica di Presidio mette in atto gli interventi correttivi per limitare la diffusione del microrganismo.

Il Servizio di Igiene e sanità Pubblica notifica alla Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria:

- i riscontri di microrganismi per i quali è prevista la notifica obbligatoria per legge, secondo le modalità già in uso;
- le batteriemie da CPE, secondo le modalità prevista dalla nota della Regione Veneto prot. n. 106984 del 11.3.2015 tramite la scheda ministeriale allegata.

La UOC Rischio Clinico di Azienda Zero:

- raccoglie dalle Direzioni Mediche di Presidio i dati dei microrganismi di cui alla Tabella 1 e dalla Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria i dati aggregati relativi ai microrganismi soggetti a notifica obbligatoria;
- relaziona semestralmente alla Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria, con particolare attenzione sull'andamento delle infezioni da microrganismi elencati nella tab. 1.

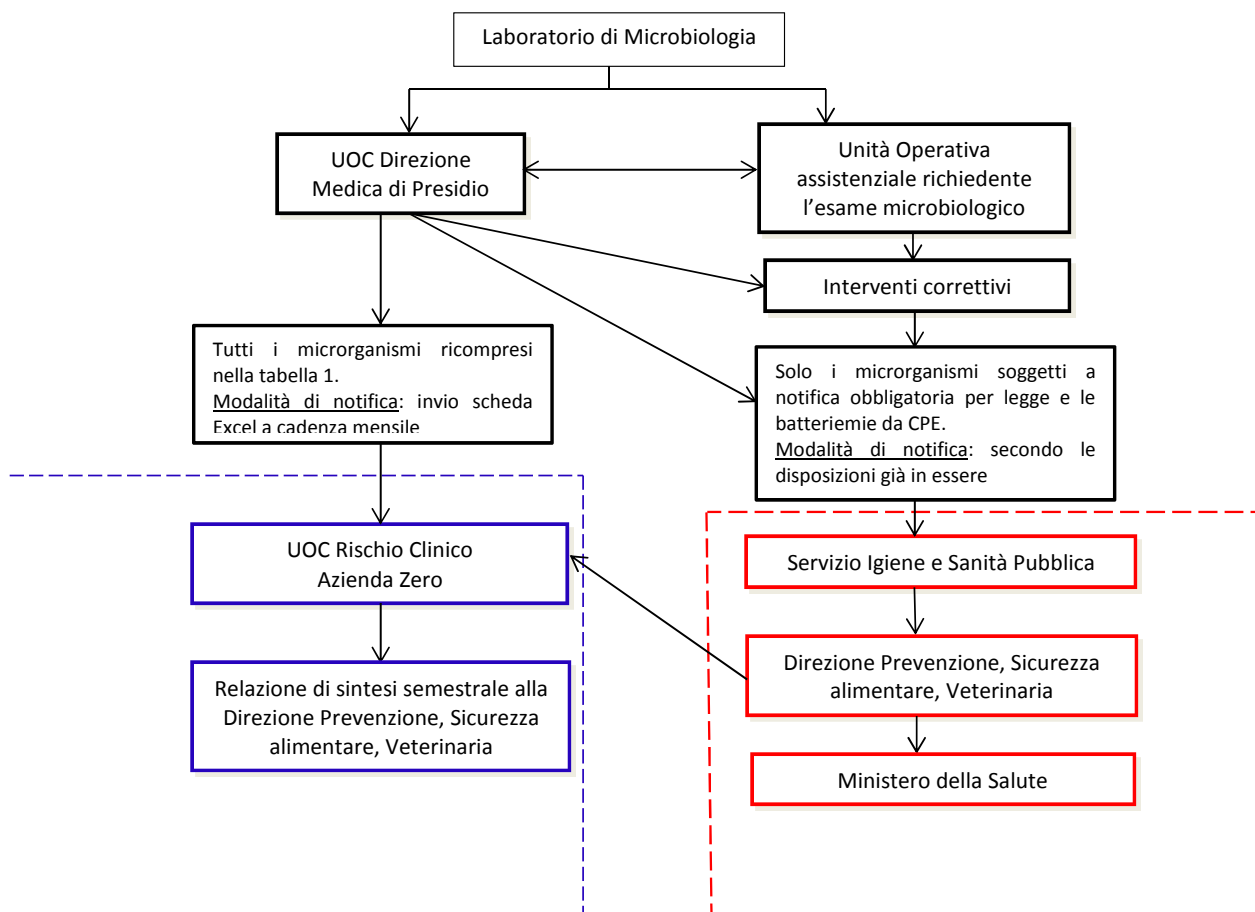
La Direzione Prevenzione, Sicurezza alimentare, Veterinaria:

- raccoglie dai Servizi di Igiene e Sanità Pubblica i dati dei microrganismi soggetti a notifica obbligatoria per legge e le schede delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE);
- trasmette le schede delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE) a livello ministeriale;
- trasmette periodicamente alla UOC Rischio Clinico di azienda Zero i dati aggregati relativi ai microrganismi soggetti a notifica obbligatoria.





Si riporta di seguito il diagramma di flusso riguardante il percorso sopradescritto.





6. TIPOLOGIA DI MICRORGANISMI SENTINELLA

Di seguito vengono fornite indicazioni operative per la rilevazione e la notifica dei microrganismi sentinella da parte dei laboratori di Microbiologia.

In caso di isolamenti di particolare rilevanza epidemiologica, quali ad esempio cluster epidemici e/o particolari profili di antimicrobico-resistenza, può essere opportuno conservare i campioni microbiologici per l'esecuzione di una possibile genotipizzazione molecolare in sede e/o in un laboratorio di riferimento.

Acinetobacter baumannii MDR

Coccobacillo Gram-negativo, aerobio obbligato; può essere presente nell'uomo come colonizzante (a livello cutaneo, nel tratto respiratorio e digerente) e può essere isolato in ambiente sanitario (resiste nell'ambiente, può sopravvivere fino ad 1 mese). In soggetti a rischio si comporta da patogeno opportunista (le infezioni più frequenti riguardano il tratto respiratorio, infezioni urinarie, sepsi; rare le meningiti, endocarditi, infezioni di ferite e altre forme di infezione).

Standard diagnostici

Esame colturale: per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure diagnostiche standard; sono disponibili, ma non sono indispensabili, terreni selettivi e/o differenziali.

Antibiogramma: è consigliato l'utilizzo di una metodica in grado di saggiare le MIC (Minima Concentrazione Inibente) in microdiluzione in brodo in caso di infezioni invasive (sepsi, meningiti) e polmonari accertate (da campione profondo).

Standard per la refertazione

Campione diagnostico: il referto deve essere interpretato sulla base dei dati clinici; deve essere inserita una nota al referto (almeno per campioni di urine, lesioni cutanee, ulcere, espettorato e tracheo aspirato) riportante la dicitura: "Presenza di *Acinetobacter baumannii* multi-resistente, un trattamento antibiotico è indicato esclusivamente in presenza di infezione accertata. Il significato clinico dell'isolato riportato nel referto va valutato attentamente, preferibilmente assieme ad un esperto in Malattie Infettive.

Colture di sorveglianza: l'esecuzione dell'antibiogramma, sebbene non necessaria, può essere utile nell'ambito di una sorveglianza epidemiologica; se refertato, deve essere inserita una nota esplicativa riportante la dicitura: "Colonizzazione da *Acinetobacter baumannii* multi-resistente, non esiste alcuna indicazione ad un trattamento antibiotico in assenza di infezione".

In entrambi i casi inserire la nota: *Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard per prevenire la diffusione del microrganismo come da procedura aziendale.*





Aspergillus spp

Fungo ubiquitario, presente nell'ambiente, specie in corso di lavori edili e ristrutturazioni, può essere responsabile di contaminazioni delle colture in laboratorio. Patogeno opportunista, particolarmente in pazienti immunocompromessi; il suo riscontro ha un valore clinico solamente se isolato da campioni profondi (ad esempio BAL).

Standard diagnostici

Esame culturale: l'isolamento in coltura può risultare difficoltoso, specie nelle forme sistemiche (i sistemi per emocoltura non sono adeguati all'isolamento del microrganismo).

Ricerca dell'antigene galattomannano su siero o BAL: test utilizzato anche su liquido pleurico e liquido cefalorachidiano ma non validato su questi materiali.

RT-PCR su BAL e/o sangue.

Standard per la refertazione

Il referto deve essere interpretato sulla base dei dati clinici; deve essere inserita una nota al referto "Non esiste alcuna indicazione ad un trattamento antimicrobico in assenza di infezione. Il significato clinico dell'isolato riportato nel referto va valutato attentamente, preferibilmente assieme ad un esperto in malattie infettive. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard per prevenire la diffusione del microrganismo".

Bacilli Gram negativi non fermentanti MDR o XDR

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Burkholderia* spp
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Standard diagnostici

Esame culturale: per l'isolamento e identificazione sono adeguate le procedure microbiologiche standard.

Antibiogramma: è raccomandato utilizzare una metodica in grado di saggiare le MIC (Minima Concentrazione Inibente) in micro diluizione in brodo in caso d'infezioni invasive (sepsi, meningiti) e polmonari accertate (da campione profondo).

Standard per la refertazione

Campione diagnostico: il referto deve essere interpretato sulla base dei dati clinici; deve essere inserita una nota nel referto con la dicitura: "Presenza di (nome microrganismo) multi-resistente (o XDR), un trattamento antibiotico è indicato solamente in presenza di infezione accertata. Il significato clinico dell'isolato riportato





nel referto va valutato attentamente, preferibilmente assieme ad un esperto in malattie infettive. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo”.

Clostridium difficile produttore di tossine

Eeguire la ricerca di *C. difficile* produttore di tossine in tutti i casi di diarrea nosocomiale e per i pazienti che giungono all'ospedale con diarrea acquisita in comunità; il test va eseguito esclusivamente su campioni di feci diarroiche, salvo nei rari casi di ileo paralitico.

Test diagnostici di laboratorio

- *Test di screening mediante ricerca dell'antigene GDH e successiva conferma dei positivi mediante ricerca delle tossine A e B*
- *Test di screening mediante ricerca dell'antigene GDH e successiva conferma dei positivi mediante utilizzo di metodiche di amplificazione di acidi nucleici (NAAT) quali PCR Real Time .*

Non è raccomandato eseguire test di ricerca su campioni di feci di pazienti asintomatici (feci formate) o dopo terapia a conferma della guarigione. Ripetere i test solo nel caso in cui si sospetti una recidiva a distanza di almeno un mese dal primo episodio già accertato.

In caso di *outbreak*, valutare l'opportunità di conservare i campioni di feci di tutti i casi positivi rilevati per successiva indagine colturale, a livello locale o in un laboratorio di riferimento, e tipizzazione retrospettiva, se necessario.

Standard per la refertazione

Devono essere segnalate nel referto la presenza di *C. difficile* produttore di tossine e le possibili implicazioni cliniche, inserendo una nota esplicativa riportante la dicitura: “Microrganismo ad alto rischio di diffusibilità. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo; fare riferimento al protocollo aziendale”.

Enterobatteri produttori di ESBL

Standard diagnostici

Esame colturale: per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure diagnostiche standard; i sistemi automatici permettono di valutare con buona sensibilità e specificità la produzione di ESBL, senza necessità di test di conferma.

Antibiogramma: i sistemi automatici permettono di valutare con buona sensibilità e specificità la produzione di ESBL, i test di conferma possono essere facoltativi. E' raccomandato utilizzare una metodica





in grado di saggiare le MIC (Minima Concentrazione Inibente) in microdiluzione in brodo in caso di infezioni invasive (sepsi, meningiti) e polmonari accertate (da campione profondo).

Standard per la refertazione

Campione diagnostico: in caso di isolato con accertata produzione di ESBL, l'interpretazione categorica del test di sensibilità alle cefalosporine a spettro esteso non va modificata (anche se corrisponde alla categoria sensibile), come da indicazioni EUCAST, ma si raccomanda di segnalare nel referto la presenza del meccanismo di resistenza e le possibili implicazioni cliniche ed epidemiologiche, inserendo una nota esplicativa riportante la dicitura: "Ceppo produttore di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL); ad eccezione dei carbapenemi, la terapia con beta-lattamici (incluse cefalosporine a spettro esteso, aztreonam e combinazioni con inibitori) potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace nelle infezioni non urinarie, anche se in vitro il ceppo appare sensibile. Nel caso in cui si intendano utilizzare tali farmaci si raccomanda preventiva consulenza con un esperto di terapia antibiotica. I ceppi produttori di ESBL possono causare epidemie intraospedaliere; si raccomanda l'adozione di procedure di controllo delle infezioni per limitarne la diffusione".

Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE)

Standard diagnostici

Esame culturale: per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure diagnostiche standard; per la ricerca dei portatori sono disponibili, ma non indispensabili, terreni selettivi e/o differenziali.

La produzione di carbapenemasi va sospettata in presenza di una ridotta sensibilità al meropenem ($MIC \geq 0.25$ mg/L). Il valore di $MIC \geq 0,5$ µg/ml per meropenem dovrebbe invece essere utilizzato da quei laboratori la cui strumentazione in uso per i test di sensibilità non consente di saggiare la $MIC = 0,25$.

Devono essere eseguiti test di conferma fenotipica:

- mediante test di sinergia, dove il microorganismo è testato nei confronti di un carbapenemico in presenza di inibitori delle carbapenemasi quali EDTA o acido dipicolinico (per MBL) ed acido boronico (per KPC) in disco-combinazione/disco-approssimazione;
- test immunocromatografici o colorimetrici;
- spettrometria di massa (MALDI-ToF). Sono raccomandati test di conferma molecolari che permettono l'identificazione rapida dei determinanti di resistenza (KPC, VIM, IPM, NDM-1 OXA-48) soprattutto in caso di sospette epidemie o in assenza di test fenotipici specifici per alcune carbapenemasi.

Antibiogramma: è raccomandato utilizzare una metodica in grado di saggiare le MIC (Minima Concentrazione Inibente) in microdiluzione in brodo in caso d'infezioni invasive (sepsi, meningiti) e polmonari accertate (da campione profondo).





Standard per la refertazione

Campione diagnostico: poiché in alcuni isolati produttori di carbapenemasi le MIC di alcuni carbapenemi possono rientrare nel range di sensibilità, deve essere aggiunta al referto dell'antibiogramma la nota: "Isolato produttore di carbapenemasi; la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace, anche se "in vitro" l'isolato appare sensibile a questi farmaci. Nel caso in cui si intendano utilizzare tali farmaci si raccomanda una preventiva consulenza con un esperto di terapia antibiotica. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microorganismo."

Culture di sorveglianza: l'esecuzione dell'antibiogramma, sebbene non necessaria, può essere utile a scopo epidemiologico; se l'antibiogramma viene refertato, deve essere inserita una nota esplicativa riportante la dicitura: "Colonizzazione da *Klebsiella pneumoniae* o CPE, non esiste alcuna indicazione ad un trattamento antibiotico in assenza di infezione. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microorganismo".

Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE)

Enterococcus faecium *Enterococcus faecalis* MIC per la vancomicina >4 mg/L.

Standard diagnostici

Esame culturale: l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure diagnostiche standard; per la ricerca dei portatori sono disponibili, ma non indispensabili, terreni selettivi (piastre di Brain Heart Infusion agar con vancomicina 6 mg/l) e/o differenziali.

Antibiogramma: è consigliato utilizzare una metodica con MIC (Minima Concentrazione Inibente), mediante microdiluzione in brodo con lettura dopo 24 ore. Nel caso si utilizzino metodi di diffusione in agar, ispezionare accuratamente per la ricerca di microcolonie.

Standard per la refertazione

Campione diagnostico: devono essere segnalate nel referto la presenza del meccanismo di resistenza e le possibili implicazioni cliniche, inserendo una nota esplicativa riportante la dicitura: "Enterococchi vancomicina resistenti (VRE): meccanismo di resistenza ad alto rischio di diffusibilità. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microorganismo."

Culture di sorveglianza: l'esecuzione dell'antibiogramma sebbene non necessaria può essere utile a scopo epidemiologico; se viene refertato l'antibiogramma, deve essere inserita una nota esplicativa riportante la dicitura: "Colonizzazione da Enterococchi vancomicina-resistenti o VRE, non esiste alcuna indicazione ad un trattamento antimicrobico in assenza di infezione. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microorganismo".





Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)

Standard diagnostici

Esame culturale: per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure diagnostiche standard; per la ricerca dei portatori sono disponibili, ma non indispensabili, terreni selettivi e/o differenziali, e metodi molecolari (RT-PCR).

Antibiogramma: è consigliato utilizzare una metodica in grado di saggiare le MIC (Minima Concentrazione Inibente) in microdiluzione in brodo in caso d'infezioni invasive (sepsi, meningiti) e polmonari accertate (da campione profondo).

Standard per la refertazione

Campione diagnostico: nel referto dell'antibiogramma deve essere inserita una nota con la dicitura:

“*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA): il risultato del test di sensibilità di Oxacillina predice il risultato di Cefalosporine, Carbapenemi e Betalattamine+inibitori. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.”

Colture di sorveglianza: l'esecuzione dell'antibiogramma sebbene non necessaria può essere utile a scopo epidemiologico nell'ambito di specifici protocolli aziendali; se refertato, deve essere inserita una nota esplicativa riportante la dicitura: “Colonizzazione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA): un trattamento antibiotico locale (decolonizzazione) è indicato solamente nell'ambito di protocolli aziendali definiti in pazienti a rischio. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo”.

Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)

con ridotta sensibilità o resistente ai glicopeptidi

La resistenza di *Staphylococcus aureus* a vancomicina (MIC >2 mg/L) o ai glicopeptidi in generale è poco frequente. Di recente è stato segnalato un aumento della frequenza di *Staphylococcus aureus* meticillino resistente con MIC=2 per Vancomicina e Teicoplanina, valore ancora all'interno del range di sensibilità. Questo fenomeno viene denominato “MIC creep”; questi isolati sono associati a fallimento terapeutico in vivo e ad aumento della mortalità, almeno nelle infezioni sistemiche.

Standard diagnostici

Antibiogramma: deve essere utilizzata, secondo le indicazioni EUCAST, una metodica in grado di saggiare le MIC (Minima Concentrazione Inibente) in microdiluzione in brodo, almeno sui microrganismi isolati in corso di infezioni gravi da MRSA (polmoniti, sepsi, endocarditi, osteomieliti).





Nota importante: viene fortemente raccomandata l'adozione di metodiche in microdiluzione che rappresentano il gold standard, poiché le MIC ottenute utilizzando strip con gradiente di antibiotico (Etest) risultano maggiori di 0,5-1 diluizione rispetto ai risultati in microdiluzione.

Standard per la refertazione

In caso di MRSA con MIC per vancomicina = 2, devono essere segnalate nel referto le possibili implicazioni cliniche, inserendo una nota esplicativa riportante la dicitura: "Attenzione il valore di MIC di vancomicina rilevato nell'isolato saggiato, pur nell'ambito della sensibilità in vitro, potrebbe non consentire un'attività antimicrobica sicuramente efficace del farmaco nel sito di infezione."





7. CARATTERISTICHE DEI MICRORGANISMI SENTINELLA ED INTERVENTI DA ADOTTARE

Verranno di seguito indicate alcune caratteristiche dei microrganismi sentinella utili per una valutazione del rischio e proposte di interventi da adottare (Tabella 2). Nella tabella 3 sono riassunte le note da inserire nei referti.

Tabella 2: Gestione del rischio collegato ai microrganismi sentinella e possibili interventi.

Microrganismo sentinella	Caratteristiche e livello di rischi	Interventi da adottare
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meccanismo di resistenza ancora poco conosciuto. ▪ Scarsa conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. ▪ Elevata diffusibilità in relazione ai comportamenti degli operatori. ▪ Persistenza nell'ambiente. ▪ Elevato n° di contatti colonizzati ▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione o colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nota al referto (vedi Tabella 3) con richiamo delle procedure da adottare. ▪ Adozione di precauzioni standard e da contatto, isolamento in stanza singola o per coorte, corretta igiene delle mani, disinfezione ambientale, segnalazione in cartella (fare riferimento al protocollo regionale).
<i>Aspergillus spp</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scarsa conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. ▪ Elevata diffusibilità in rapporto a fattori ambientali (lavori edili). ▪ Infezioni gravi in pazienti a rischio (immunodepressi). ▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto al tipo di infezione/colonizzazione, di paziente, di Unità Operativa e di struttura di accoglimento del paziente. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare.
<i>Bacilli Gram negativi non fermentanti MDR o XDR</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>P.aeruginosa</i> ▪ <i>Pseudomonas spp</i> ▪ <i>Burkholderia spp</i> ▪ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevata diffusibilità, soprattutto in caso di mancata adesione alle precauzioni universali. ▪ Buona conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. ▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. ▪ Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.
<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevata diffusibilità, in rapporto non solo alle caratteristiche del microrganismo, ma anche dei pazienti (spesso anziani e/o allettati, con co-morbidità) e tipo di trasmissione (feci-mani). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare, secondo protocolli aziendali. ▪ Adozione di precauzioni standard e da contatto, isolamento in stanza





	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buona conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. ▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione /colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa. 	<p>singola o per coorte, igiene delle mani (non con gel alcolico, inattivo sulle spore), sanificazione ambientale con agenti sporicidi.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Definire per Ospedale/aree/singole unità operative l'incidenza di base di CDI e la soglia superata la quale è necessario attuare misure di controllo supplementari.
<i>Enterobatteri produttori di ESBL</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevata diffusibilità, soprattutto in caso di mancata adesione alle precauzioni standard. ▪ Buona conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. ▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. ▪ Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.
<i>Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meccanismo di resistenza ancora poco conosciuto/poco frequente. ▪ Scarsa conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. ▪ Elevata diffusibilità in relazione ai comportamenti degli operatori. ▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione /colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nota in referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. ▪ Adozione di precauzioni standard e da contatto, isolamento in stanza singola o per coorte, disinfezione ambientale. ▪ In caso di batteriemia: notifica come da circolare ministeriale n. 4968 del 26.2.2013.
<i>Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meccanismo di resistenza raro nel contesto epidemiologico locale. ▪ Scarsa conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. ▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. ▪ Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.





MRSA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevata diffusibilità, soprattutto in caso di mancata adesione alle precauzioni universali. ▪ Buona conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. ▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. ▪ Nota aggiuntiva in caso di MIC per vancomicina=2 (vedi Tabella 4). ▪ Valutazione di eventuale attivazione di misure di controllo dei colonizzati in reparti ad elevata criticità e successiva decolonizzazione. ▪ Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.
------	--	--

Tabella 3. Note al referto. E' possibile abbreviare il testo mantenendo le informazioni contenute.

Microrganismi	Campione diagnostico	Colture di sorveglianza
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	Presenza di <i>Acinetobacter baumannii</i> multi-resistente: un trattamento antibiotico è indicato solamente in presenza di infezione accertata. Il significato clinico del referto va valutato attentamente, preferibilmente assieme ad un esperto in malattie infettive. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.	Colonizzazione da <i>Acinetobacter baumannii</i> multi-resistente: non esiste alcuna indicazione ad un trattamento antibiotico in assenza di infezione. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.
<i>Aspergillus spp</i>	Non esiste alcuna indicazione al trattamento in assenza di infezione. Il significato clinico del referto va valutato attentamente, preferibilmente assieme ad un esperto in malattie infettive. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard per prevenire la diffusione del microrganismo.	
Bacilli Gram negativi non fermentanti MDR o XDR: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>P.aeruginosa</i> ▪ <i>Pseudomonas spp</i> ▪ <i>Burkholderia spp</i> ▪ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 	Presenza di (<i>nome microrganismo</i>) multi-resistente (o XDR): un trattamento antibiotico è indicato solamente in presenza di infezione accertata. Il significato clinico del referto va valutato attentamente, preferibilmente assieme ad un esperto in malattie infettive. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.	
<i>Clostridium difficile</i>	Microrganismo ad alto rischio di diffusibilità. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo; fare riferimento al protocollo aziendale.	





<i>Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE)</i>	Ceppo produttore di carbapenemasi; la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace anche se “in vitro” il ceppo appare sensibile a questi farmaci. Nel caso in cui si intendano utilizzare tali farmaci si raccomanda una preventiva consulenza con un esperto di terapia antibiotica. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.	Colonizzazione da <i>Klebsiella pneumoniae</i> o CPE produttore di carbapenemasi: non esiste alcuna indicazione ad un trattamento antibiotico in assenza di infezione. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.
<i>Enterobatteri produttori di ESBL</i>	Ceppo produttore di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL); ad eccezione dei carbapenemi, la terapia con beta-lattamici (incluse cefalosporine a spettro esteso, aztreonam e combinazioni con inibitori) potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace nelle infezioni non urinarie anche se in vitro il ceppo appare sensibile. Nel caso in cui si intendano utilizzare tali farmaci si raccomanda preventiva consulenza con un esperto di terapia antibiotica. I ceppi produttori di ESBL possono causare epidemie intra-ospedaliere; si raccomanda l'adozione di procedure di controllo delle infezioni per limitarne la diffusione.	
<i>Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE)</i>	Enterococchi vancomicina resistenti (VRE): meccanismo di resistenza ad alto rischio di diffusibilità. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.	Colonizzazione da Enterococchi vancomicina resistenti (VRE) non è indicato un trattamento antibiotico in assenza di infezione. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.
MRSA	<i>S. aureus</i> meticillino-resistente (MRSA): il risultato di oxacillina predice il risultato di Cefalosporine, Carbapenemi e Betalattamine+inibitori. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.	Colonizzazione da <i>S. aureus</i> meticillino-resistente (MRSA): un trattamento antibiotico locale (decolonizzazione) è indicato solamente nell'ambito di protocolli aziendali definiti in pazienti a rischio. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.

