



**Allegato A**  
**Sistema regionale di Sorveglianza dei**  
**Multi-Drug Resistant Organisms (MDRO)**





## Sommario

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 come previsto dal DM 15.12.90.....	4
3.2 Microrganismi sentinella rientranti nel 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 Risk Manager aziendale.....	6
4.2 Livello Regionale .....	7
4.2.1 Azienda Zero.....	7
5. Modalità di notifica.....	7
5.1 Notifica all'Istituto Superiore di Sanità.....	7
5.2 Notifica ad Azienda Zero .....	7
5.3 Zero reporting.....	8
6. Tipologia di microrganismi sentinella.....	8
7. Caratteristiche dei microrganismi sentinella ed interventi da adottare .....	14





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

<b>Messaggi chiave</b>
<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 eseguita 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 dell’utilizzo di presidi invasivi, particolarmente in reparti ospedalieri con pazienti ad alto rischio, quali Terapie Intensive, Onco-ematologia, 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 siano 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 (es. *Acinetobacter baumannii* MDR, *Enterobatteri resistenti ai carbapenemi che includono sia Enterobatteri produttori di carbapenemasi che altri tipi di resistenze sviluppatasi con modalità differenti, indipendentemente dalla rilevazione della presenza di Carbapenemasi-CRE*) per i quali sono possibili azioni preventive di controllo. 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 MDRO che devono essere sempre inclusi in tutti i sistemi di sorveglianza, ai quali sono aggiunti anche: *Clostridium difficile* produttore di tossine e *Aspergillus* spp in pazienti immunocompromessi, in quanto microrganismi di rilevanza clinica ed epidemiologica.

In conformità a specifici quadri epidemiologici aziendali e/o di singole strutture devono essere segnalati anche microrganismi non inclusi nella lista.

### 3.1 Microrganismi soggetti a notifica obbligatoria come previsto dal DM 15.12.90

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 diffuse”, 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.

Per quanto attiene ai microrganismi soggetti a notifica obbligatoria per legge la Direzione Prevenzione Sicurezza Alimentare Veterinaria della Regione del Veneto invia i dati aggregati, ogni 6 mesi, ad Azienda Zero (UOC Rischio Clinico).

### 3.2 Microrganismi sentinella rientranti nel sistema regionale di sorveglianza

Il presente sistema regionale di sorveglianza dei microrganismi sentinella, include la notifica da parte delle strutture sanitarie pubbliche e private accreditate, di tutti i casi di batteriemie da CRE secondo le modalità previste dalla Circolare Ministeriale "Aggiornamento delle indicazioni per la Sorveglianza e Controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai Carbapenemi - CRE" del 6 dicembre 2019 (Tabella 1 sezione A), e la notifica dell'avvenuto isolamento dei microrganismi previsti dal sistema di sorveglianza regionale riportati in Tabella 1 sezione B.

Per quanto riguarda i microrganismi sentinella previsti dal sistema di sorveglianza ministeriale (Tabella 1 sezione A), vanno segnalati sia i ceppi produttori di carbapenemasi (con conferma fenotipica o genotipica) anche se questa caratteristica è rilevata in ceppi categorizzati come categoria intermedia o sensibile, sia i ceppi resistenti ai carbapenemi non correlata alla presenza di carbapenemasi.

Tutti i cluster microbiologici vanno tempestivamente sottoposti a valutazione da parte della Commissione Ospedaliera per il controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (CIO) ex DGR n. 1912/2018 che garantisce il supporto in tutte le fasi decisionali di sviluppo o modifica di attività correlate ad un potenziale rischio infettivo. La relazione della Commissione Ospedaliera, completa delle attività di sorveglianza poste in essere e/o programmate e delle eventuali azioni di miglioramento proposte, deve essere trasmessa ad Azienda Zero (UOC Rischio Clinico) di norma entro 30 giorni dalla data di attivazione della Commissione stessa.

Tabella 1. Elenco microrganismi sentinella del sistema di sorveglianza

<b>Sezione A: obbligatori da sistema di Sorveglianza Ministeriale (CRE) isolati da batteriemie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Escherichia coli</i> resistente ai carbapenemi</li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente ai carbapenemi</li> </ul>
<p>L'isolato da sangue di <i>K. pneumoniae</i> e/o di <i>E. coli</i> va segnalato solo se:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) produttore di carbapenemasi con conferma fenotipica o genotipica;</li> <li>b) resistente a meropenem e/o imipenem e/o ertapenem.</li> </ol>
<p><i>È cambiata la definizione di caso in seguito alla pubblicazione delle nuove linee guida prodotte da EUCAST per cui i ceppi appartenenti alla categoria I (precedentemente categorizzati come intermedi) sono definiti come "sensibili con aumentata esposizione al farmaco" e pertanto non possono essere raggruppati con i ceppi R (resistenti). Nella nuova definizione di caso ai fini della sorveglianza, i ceppi di categoria I saranno assimilati ai sensibili (S) e quindi non dovranno essere segnalati, a meno che non siano produttori di carbapenemasi come dimostrato da test fenotipici o genotipici.</i></p>





#### **Sezione B: sistema di Sorveglianza Regionale**

- *Acinetobacter baumannii* MDR
- Bacilli Gram negativi non fermentanti (*Pseudomonas* spp, *Burkholderia* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, ecc.) MDR o XDR
- Enterobatteri resistenti alle cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime)
- Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) isolati diversi da 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

Oltre ai suddetti MDRO, sono inclusi in questo sistema di sorveglianza regionale

- *Aspergillus* spp in pazienti immunocompromessi
- *Clostridium difficile* produttore di tossine

#### **4. Flusso di notifica**

La notifica deve essere eseguita sia in caso di isolamento del microrganismo in paziente in regime di ricovero che in caso di isolamento del microrganismo in qualsiasi altro *setting* assistenziale (assistenza territoriale; assistenza ambulatoriale; riabilitazione, etc).

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

#### **4.1 Strutture Sanitarie**

##### **4.1.1 Laboratorio di Microbiologia**

L'isolamento di un microrganismo sentinella, deve essere notificato dalla UOC Microbiologia, al medico curante che ha richiesto l'esame e da questo alla Direzione Medica o al referente della struttura sanitaria territoriale.

##### **4.1.2 Direzione Medica - Referente struttura territoriale**

La Direzione Medica o il referente della struttura territoriale trasmette la notifica al Risk Manager aziendale e al Comitato per le infezioni correlate all'assistenza (CIO) per le positività riscontrate in sede di presidio ospedaliero o alla figura deputata al controllo delle ICA della struttura territoriale coinvolta per le positività riscontrate in strutture territoriali.

Le notifiche dei casi di *E. coli* o *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi vanno effettuate tramite l'Allegato 1 - Scheda per raccogliere le informazioni sui casi di malattia invasiva da CRE.

##### **4.1.3 Risk Manager aziendale**

In base alla tipologia di microrganismo segnalato trasmette la notifica a:

- a. Istituto Superiore di Sanità (ISS) se trattasi di microrganismo presente nella tabella 1 sez. A, secondo il flusso descritto al paragrafo 5.1.
- b. Azienda Zero (UOC Rischio Clinico) se trattasi di microrganismo presente nella tabella 1 sez. B, secondo il flusso descritto al paragrafo 5.2.





## 4.2 Regione Veneto

### 4.2.1 Azienda Zero

Le strutture afferenti ad Azienda Zero deputate al monitoraggio dei dati, identificate dalla normativa regionale di riferimento, provvedono ad estrarre semestralmente le notifiche trasmesse dalle Aziende all'ISS (rif. Punto 4.1.3\_a) e le notifiche inviate dalle Strutture Sanitarie ad Azienda Zero (rif. Punto 4.1.3\_b) provvedendo a:

- descrivere la frequenza degli eventi e gli interventi attuati, attraverso l'aggiornamento dell'archivio regionale delle segnalazioni;
- informare la Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto qualora, dalla sorveglianza, emergano elementi che necessitano di approfondimenti o di specifici interventi
- supportare 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;
- relazionare annualmente alla Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto circa l'andamento degli isolamenti microbiologici e le eventuali criticità segnalate dalle Aziende.

## 5. Modalità di notifica

### 5.1 Notifica all'Istituto Superiore di Sanità

Il Risk Manager aziendale, entro sette giorni dal momento della segnalazione, procede all'inserimento dei relativi dati nel software predisposto dall'ISS attraverso il seguente link: <https://www.iss.it/site/cre/>.

### 5.2 Notifica ad Azienda Zero

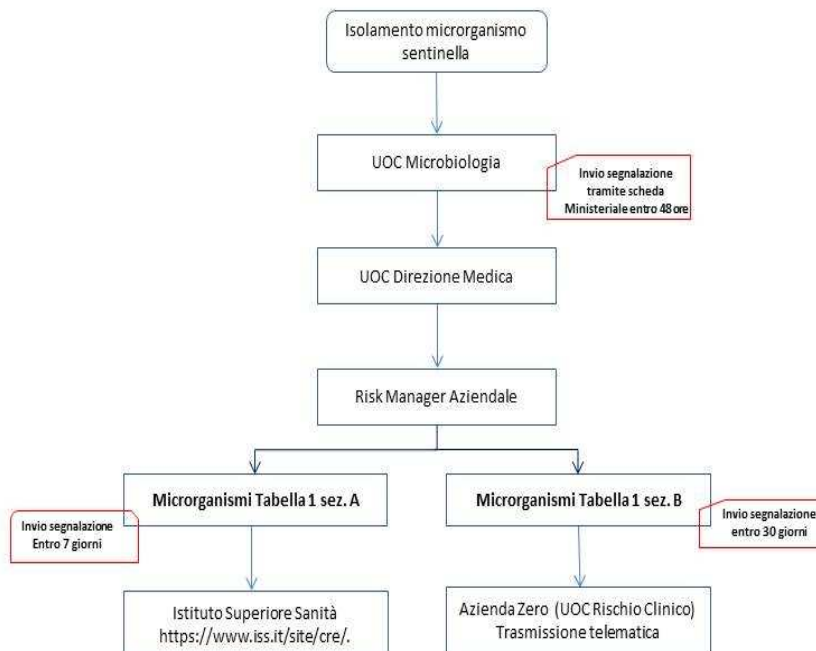
La notifica da parte delle Aziende sanitarie ad Azienda Zero (UOC Rischio Clinico) avviene, con cadenza mensile, tramite modalità telematica ed, in presenza di particolari criticità, le Aziende sono tenute ad inviare, inoltre, una relazione inclusiva dei dati epidemiologici e degli interventi effettuati.

Si precisa che la segnalazione andrà effettuata unicamente al primo rilievo di positività per microorganismo sentinella e, di conseguenza non dovranno essere notificate ulteriori positività a seguito di successivi controlli, compiuti in un intervallo temporale di 30 giorni dal primo isolamento. In ogni caso non andranno effettuate ulteriori segnalazioni in caso di persistenza della colonizzazione nel medesimo soggetto.

Si ricorda, inoltre, che come da disposizioni ministeriali per ogni utente dovrà essere segnalato solo il primo caso di positività, nell'anno solare, causato dalla medesima specie.

Di seguito si riporta il diagramma di flusso riguardante il percorso sopradescritto.





### 5.3 Zero reporting

Entro il 31 dicembre dell'anno in corso, in assenza di notifiche spetta ad ogni Azienda sanitaria confermare ad Azienda Zero (UOC Rischio Clinico) e alla Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria della Regione del Veneto che l'assenza di notifiche corrisponda effettivamente all'assenza di casi (zero reporting).

### 6. Tipologia di microrganismi sentinella

Di seguito sono 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







opportunistica (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 tracheoaspirato) 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.

**Culture 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 opportunistico, particolarmente in pazienti immunocompromessi; il suo riscontro ha un valore clinico solamente se isolato da campioni profondi (ad esempio BAL).

#### **Standard diagnostici**

**Esame colturale:** 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”.

<b>Bacilli Gram negativi non fermentanti MDR o XDR</b>
--

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

Standard **diagnostici**

**Esame colturale:** 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 microdiluzione 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 culturale, 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: "Microorganismo ad alto rischio di diffusibilità. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microorganismo; fare riferimento al protocollo aziendale".

**Enterobatteri resistenti alle cefalosporine di 3ª generazione (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime)****Standard diagnostici**

**Esame culturale:** per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure diagnostiche standard.

**Antibiogramma:** i sistemi automatici permettono di valutare con buona sensibilità e specificità la resistenza alle cefalosporine di 3ª generazione (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), i test di conferma per la produzione di ESBL possono essere facoltativi. E' raccomandato utilizzare una metodica in grado di saggiare le MIC (Minima Concentrazione Inibente) in microdiluizione 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 resistenza alle cefalosporine di 3ª generazione (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) si raccomanda di segnalare nel referto la presenza del tipo di resistenza e le possibili implicazioni cliniche ed epidemiologiche, inserendo una nota esplicativa riportante la dicitura: "Ceppo con resistenza alle cefalosporine di 3ª generazione; 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, 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 con resistenza alle cefalosporine di 3ª generazione possono causare epidemie





intraospedaliero; si raccomanda l'adozione di procedure di controllo delle infezioni per limitarne la diffusione".

### Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)

#### **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  $\mu$ g/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 microrganismo 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.

Devono essere notificati anche gli Enterobatteri non produttori di carbapenemasi (test di conferma fenotipici o molecolari negativi) con resistenza ad almeno un carbapenemico (ertapenem, imipenem o meropenem).

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

#### **Standard per la refertazione**

**Campione diagnostico:** devono essere notificati tutti gli isolamenti di ceppi resistenti ai carbapenemi, sia produttori di carbapenemasi, sia non produttori di carbapenemasi. Deve essere aggiunta al referto dell'antibiogramma sulla base della tipologia di resistenza la nota: "Isolato produttore di carbapenemasi (indicare il possibile meccanismo di resistenza se confermato) / Isolato resistente ai carbapenemi; la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace. 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."

**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* produttore di carbapenemasi (indicare il possibile meccanismo di resistenza se confermato) o CRE, 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".



**Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE)**

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

**Standard diagnostici**

**Esame colturale:** 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 microdiluizione in brodo con lettura dopo 24 ore. Nel caso si utilizzino metodi di diffusione in agar, ispezionare accuratamente per la ricerca di microcolonie.

Sono commercialmente disponibili metodiche molecolari per la rilevazione dei geni di resistenza alla vancomicina.

**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 microrganismo."

**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 microrganismo".

***Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)****Standard diagnostici**

**Esame colturale:** 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 microdiluizione 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."

**Culture 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 è 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:** è molto 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 da adottare

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





	<p>pazienti (spesso anziani e/o allettati, con co-morbidità) e tipo di trasmissione (feci-mani).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Buona conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori.</li> <li>▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa.</li> </ul>	<p>aziendali.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adozione di precauzioni standard e da contatto, isolamento in stanza singola o per coorte, igiene delle mani (non con gel alcolico, inattivo sulle spore), sanificazione ambientale con agenti sporicidi.</li> <li>▪ 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.</li> </ul>
Enterobatteri resistenti alle cefalosporine di 3 <sup>a</sup> generazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elevata diffusibilità, soprattutto in caso di mancata adesione alle precauzioni standard.</li> <li>▪ Buona conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori.</li> <li>▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nota al referto (vedi Tabella 3) con richiamo delle procedure da adottare.</li> <li>▪ Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.</li> </ul>
Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meccanismi di resistenza non sempre ben conosciuti e/o poco frequenti.</li> <li>▪ Insufficiente conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori.</li> <li>▪ Elevata diffusibilità in relazione ai comportamenti degli operatori.</li> <li>▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nota in referto (vedi Tabella 3) con richiamo delle procedure da adottare.</li> <li>▪ Adozione di precauzioni standard e da contatto, isolamento in stanza singola o per coorte, disinfezione ambientale.</li> <li>▪ In caso di batteriemia: notifica come da circolare ministeriale n. 4968 del 26.2.2013 e della circolare ministeriale n. 35470 del 06.12.2019</li> </ul>







Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meccanismo di resistenza raro nel contesto epidemiologico locale.</li> <li>▪ Scarsa conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori.</li> <li>▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nota al referto (vedi Tabella 3) con richiamo delle procedure da adottare.</li> <li>▪ Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.</li> </ul>
MRSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elevata diffusibilità, soprattutto in caso di mancata adesione alle precauzioni universali.</li> <li>▪ Buona conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori.</li> <li>▪ Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente e tipo di Unità Operativa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nota al referto (vedi Tabella 3) con richiamo delle procedure da adottare.</li> <li>▪ Nota aggiuntiva in caso di MIC per vancomicina=2 (vedi Tabella 3).</li> <li>▪ Valutazione di eventuale attivazione di misure di controllo dei colonizzati in reparti ad elevata criticità e successiva decolonizzazione.</li> <li>▪ Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.</li> </ul>

**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.	





<p>Bacilli Gram negativi non fermentanti MDR o XDR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>P. aeruginosa</i></li> <li>▪ <i>Pseudomonas spp</i></li> <li>▪ <i>Burkholderia spp</i></li> <li>▪ <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> </ul>	<p>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.</p>	
<p><i>Clostridium difficile</i></p>	<p>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.</p>	
<p>Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)</p>	<p>“Isolato produttore di carbapenemasi (indicare il possibile meccanismo di resistenza se confermato) / Isolato resistente ai carbapenemi; la terapia con carbapenemi potrebbe risultare scarsamente efficace o inefficace. 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.”</p>	<p>“Colonizzazione da <i>Klebsiella pneumoniae</i> produttore di carbapenemasi (indicare il possibile meccanismo di resistenza se confermato) o CRE, 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”</p>
<p>Enterobatteri resistenti alle cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione</p>	<p>Ceppo resistente alle cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione; 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 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 resistenti alle cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione possono causare epidemie intra-ospedaliere; si raccomanda l'adozione di procedure di controllo delle infezioni per limitarne la diffusione.</p>	





Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE)	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.





Allegato 1: scheda per raccogliere le informazioni sui casi di malattia invasiva da CRE da mandare esclusivamente attraverso piattaforma web CRE-ISS

La struttura designata a livello regionale<sup>25</sup> competente per territorio inserisce sul sito Web CRE-ISS (<https://www.iss.it/site/cre/>) la scheda entro 48 ore. I dati della sezione A della presente scheda non saranno visibili alla Regione, al Ministero della salute e all'ISS. Eventuali informazioni possono essere richieste a [sorveglianza.kpc@iss.it](mailto:sorveglianza.kpc@iss.it)

**Data compilazione:**

\*\*\*\*\*

**Sezione A**

Nome: \_\_\_\_\_ Cognome: \_\_\_\_\_  
 Data di nascita: \_\_\_\_\_ Codice fiscale: \_\_\_\_\_  
 Numero Cartella clinica: \_\_\_\_\_  
 Data del ricovero: \_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

**Sezione B**

Sesso  F  M Età   se età < 1 anno, mesi    
 Nazione di residenza: \_\_\_\_\_  
 Comune di residenza: \_\_\_\_\_ Provincia di residenza: \_\_\_\_\_

**Caso Segnalato/Notificato da:**

Nome Cognome: \_\_\_\_\_ Azienda sanitaria: \_\_\_\_\_  
 Ospedale/Struttura: \_\_\_\_\_ Regione: \_\_\_\_\_ Provincia: \_\_\_\_\_  
 Città: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ c-mail: \_\_\_\_\_  
 Telefono: \_\_\_\_\_

**DATI DEL PAZIENTE**

Data inizio sintomi di infezione: \_\_\_\_\_

Origine presunta dell'infezione:  acquisita in Italia  acquisita in Paese estero (indicare quale): \_\_\_\_\_

Al momento dell'inizio dei sintomi il paziente si trovava?

a domicilio  in ospedale\*: \_\_\_\_\_

in struttura residenziale territoriale (RSA o simili)

\*indicare il nome dell'ospedale

Se in ospedale, indicare l'area di degenza (indicare una sola opzione):

<input type="checkbox"/> Terapia Intensiva <input type="checkbox"/> Oncologia <input type="checkbox"/> Ematologia <input type="checkbox"/> Neuro-riabilitazione/Unità spinale <input type="checkbox"/> Pronto Soccorso /Breve Osservazione	<input type="checkbox"/> Chirurgia dei trapianti <input type="checkbox"/> Lungodegenza/Geriatria/Riabilitazione <input type="checkbox"/> Medicina /Malattie infettive <input type="checkbox"/> Chirurgia generale o specialistica <input type="checkbox"/> Altra area di degenza
--	--

**Esito:**

- Dimesso
- Deceduto
- Ancora ricoverato
- Trasferito presso altra struttura:

**Esito registrato in data:**

<sup>25</sup> In base all'organizzazione locale, i referenti per la sorveglianza dell'AMR, in collaborazione con le autorità competenti, identificano il modello organizzativo appropriato decidendo il livello dell'inserimento dei dati (ad esempio a livello di SISPA/ASL, o di Dipartimento di Prevenzione, o di Direzione Sanitaria, etc.).

