



Indicazioni per la Sorveglianza dei Microrganismi Sentinella



Direzione centrale salute,
integrazione sociosanitaria,
politiche sociali e famiglia

Edizione novembre 2014

REDAZIONE, COORDINAMENTO, VERIFICA, APPROVAZIONE, DISTRIBUZIONE	
REDAZIONE	Giancarlo Basaglia (IRCCS CRO - Aviano) Marina Busetti (AOU "Ospedali Riuniti"- Trieste) Alessandro Camporese (AOPN "Santa Maria degli Angeli") Francesco Fontana (ASS n°2 "Isontina") Claudio Scarparo (AOU UD "Santa Maria della Misericordia") Fabrizio Pistola (ASS n°4 "Medio Friuli")
COORDINAMENTO	Luca Arnoldo (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche - Università degli Studi di Udine) Silvio Brusaferrò (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche - Università degli Studi di Udine, AOU UD "Santa Maria della Misericordia") Giovanni Cattani (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche - Università degli Studi di Udine) Barbara Lavia (Regione Friuli Venezia Giulia - Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia) Giuseppe Tonutti (Regione Friuli Venezia Giulia - Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia) Gruppo Risk Manager Aziendali - Regione Friuli Venezia Giulia
VERIFICA	Silvio Brusaferrò (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche - Università degli Studi di Udine, AOU UD "Santa Maria della Misericordia")
APPROVAZIONE	Giuseppe Tonutti (Regione Friuli Venezia Giulia - Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia)
LISTA DI DISTRIBUZIONE	Direzioni Generali degli Enti Del Servizio Sanitario Regionale
DISPONIBILE ON-LINE	Sito web Regione Friuli Venezia Giulia - Rischio clinico

STATO DELLE REVISIONI						
NUMERO	0	1	2	3	4	5
DATA	20 Novembre 2014					

Indice

Acronimi	pag. 4
Messaggi chiave	pag. 5
Introduzione	pag. 6
Scopo del documento	pag. 6
Indicazioni per la sorveglianza dei microrganismi sentinella nella regione Friuli Venezia Giulia	pag. 6
Tabella 1. Microrganismi sentinella	pag. 7
Ruolo del laboratorio di microbiologia	pag. 8
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	pag. 9
<i>Aspergillus</i> spp.	pag. 10
Bacilli Gram negativi non fermentanti MDR o XDR	pag. 11
Enterobatteri resistenti ai carbapenemi	pag. 12
Enterobatteri produttori di ESBL	pag. 13
<i>S.aureus</i> meticillino-resistente (MRSA)	pag. 14
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente (MRSA) con ridotta sensibilità o resistente ai glicopeptidi	pag. 15
Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE)	pag. 16
<i>Clostridium difficile</i> produttore di tossine	pag. 17
<i>Legionella pneumophila</i>	pag. 18
Mycobacterium tuberculosis complex	pag. 19
Caratteristiche dei microrganismi alert ed interventi da adottare	pag. 20
Tabella 2. Gestione del rischio collegato ad alert organisms e possibili interventi	pag. 20
Tabella 3. Elenco degli alert organisms e gestione delle segnalazioni	pag. 23
Tabella 4. Note al referto	pag. 24
Bibliografia	pag. 26

Acronimi

MDRO	Multi Drug Resistant Organisms (microrganismi resistenti ad almeno uno degli antibiotici di tre o più famiglie diverse)
XDR	extensively drug-resistant: resistenza ad almeno un antibiotico di tutte tranne due classi diverse (i batteri sono sensibili solamente ad una o due classi di antibiotici)
ESBL	Beta lattamasi a spettro esteso
CRE	Enterobatteri resistenti ai carbapenemi
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente
VRE	Enterococchi resistenti alla vancomicina
MIC	Minima Concentrazione Inibente
ICA	Infezioni Correlate all'assistenza
SSR	Sistema Sanitario Regionale
RSA	Residenze Sanitarie Assistenziali
BAL	Lavaggio broncoalveolare
GDH	Glutammato deidrogenasi (antigene di C.difficile)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
NAAT	Test di amplificazione degli acidi nucleici

Messaggi chiave

- Un sistema di sorveglianza attiva per l'identificazione dei microrganismi sentinella è indispensabile per prevenirne la diffusione e ridurre il rischio di epidemie, associato ad una tempestiva adozione: a) delle appropriate misure di controllo ed identificazione delle fonti e dei meccanismi di trasmissione; b) di efficaci misure di prevenzione.
- 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 a livello locale nell'ambito di specifici protocolli di prevenzione.
- Per ogni tipologia di microrganismi sentinella utili va comunque effettuata una valutazione del rischio e definiti gli interventi da adottare con specifici protocolli aziendali.
- Il Laboratorio di Microbiologia ha un ruolo fondamentale nel fornire indicazioni specifiche mediante l'utilizzo di note al referto e la tempestiva segnalazione alle strutture sanitarie e di degenza ed alla direzione, per permettere di attivare le opportune misure di controllo.

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 RSA. 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 alert è legata alla presenza di pazienti vulnerabili, alla pressione selettiva degli antibiotici, al numero di pazienti colonizzati o infetti ed alla aderenza alle misure di prevenzione e controllo.

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

Scopo del documento

Questo documento è rivolto ai Laboratori di Microbiologia ed ai Responsabili dei Programmi di prevenzione e controllo delle Infezioni correlate all'assistenza della regione FVG, con l'obiettivo di fornire indicazioni operative comuni e standard di riferimento per l'attivazione o il miglioramento della sorveglianza dei patogeni sentinella, in modo che in tutte le articolazioni del SSR vengano adottati e garantiti standard omogenei di qualità, sicurezza ed appropriatezza .

Indicazioni per la sorveglianza dei microrganismi sentinella nella regione Friuli Venezia Giulia

Nella lista di microrganismi sentinella devono essere compresi microrganismi di rilievo epidemiologico e MDRO correlati ad elevata mortalità (*Acinetobacter baumannii* MDR, CRE) per i quali sono possibili azioni di controllo efficaci. Sulla base dei dati di letteratura e della

situazione epidemiologica dei patogeni sentinella nella regione Friuli Venezia Giulia, 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. Vengono indicati anche alcuni patogeni aggiuntivi la cui sorveglianza è da valutare a livello locale nell'ambito di specifici protocolli di prevenzione.

Non sono compresi nel presente elenco microrganismi di rilevanza clinica ed epidemiologica già soggetti a notifica obbligatoria (*Neisseria meningitidis*, *Salmonella* spp, *Vibrio cholerae*, *Corynebacterium diphtheriae*, ecc)

L'elenco dei microrganismi sentinella è riportato in Tabella 1.

Tabella 1: Microrganismi sentinella

Elenco di microrganismi che devono essere sempre inclusi in tutti i sistemi di sorveglianza:

- *Mycobacterium tuberculosis* complex (isolato da materiale respiratorio)
- *Clostridium difficile* produttore di tossine
- *Legionella pneumophila* (infezioni correlate all'assistenza, probabili o certe)

Batteri con particolari profili di resistenza:

- *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)
- *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) con ridotta sensibilità ai glicopeptidi
- *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium* resistenti alla vancomicina (VRE)
- Bacilli Gram negativi non fermentanti (*Pseudomonas* spp., *Burkholderia* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., ecc.) MDR o XDR
- Enterobatteri produttori di ESBL
- Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)
- *Aspergillus* spp in pazienti immunocompromessi

Patogeni aggiuntivi la cui sorveglianza è da valutare a livello locale nell'ambito di specifici protocolli di prevenzione:

- Virus Respiratorio Sinciziale (RSV)
- Rotavirus in Neonatologia
- Norovirus
- Virus del Morbillo
- Varicella Zoster Virus (VZV)

Ruolo del laboratorio di microbiologia

La sorveglianza dei patogeni sentinella coinvolge in primo luogo i Laboratori di Microbiologia, che hanno il compito di utilizzare i più aggiornati standard per la diagnosi dei microrganismi ad elevata diffusibilità e l'individuazione dei meccanismi di antibioticoresistenza, in particolare quelli nuovi o emergenti. Va comunque sottolineata l'importanza dell'inserimento della sorveglianza all'interno dei programmi aziendali di controllo delle infezioni correlate all'assistenza, nei quali il Microbiologo riveste un ruolo fondamentale.

E' compito del Laboratorio di Microbiologia comunicare la presenza dei microrganismi alert, (vedi tabella 2) a:

- reparto che ha inviato il campione,
- gruppo operativo per il controllo del rischio infettivo e/o Direzione Sanitaria.

La segnalazione potrà avvenire ordinariamente via posta elettronica ad uno o più indirizzi predefiniti per reparto. La comunicazione del dato dovrà essere anticipata telefonicamente dal personale della Microbiologia con procedura read-back.

Nella comunicazione sarà riportata la dicitura PROTOCOLLO ALERT, con le seguenti informazioni:

- struttura di invio del campione
- materiale inviato
- nome e cognome paziente
- data di nascita del paziente
- n di riferimento del campione
- data di invio del campione
- tipo di microrganismo alert

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

Si raccomanda inoltre la conservazione degli isolamenti di particolare rilevanza epidemiologica (cluster, epidemie, particolari profili di antibioticoresistenza) ed eventuale invio ad un laboratorio di riferimento.

Acinetobacter baumannii MDR

Esame colturale:

Per isolamento ed identificazione di *Acinetobacter baumannii* sono adeguate le procedure standard; sono disponibili, ma non sono indispensabili, terreni selettivi e differenziali.

Antibiogramma: è 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: il referto va interpretato sulla base della clinica; inserire una nota al referto (almeno per campioni di urine, lesioni cutanee e ulcere, espettorato e tracheoaspirato) riportante "Presenza di *Acinetobacter baumannii* 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".

- Colture di sorveglianza: l'esecuzione dell'antibiogramma, sebbene non necessaria, può essere utile nell'ambito di una sorveglianza epidemiologica; se refertato, inserire una nota esplicativa riportante "Colonizzazione da *Acinetobacter baumannii* multi-resistente: 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".

Aspergillus spp.

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

Standard diagnostici:

Esame colturale, 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.

L'isolamento in coltura può essere difficoltoso, specie nelle forme sistemiche (i sistemi per emocoltura non sono adeguati). La diagnosi di infezione sistemica può essere effettuata mediante la ricerca dell'antigene galattomannano su campioni di siero (almeno 2 campioni positivi) e/o mediante RT-PCR su sangue.

Standard per la refertazione:

Il referto va interpretato sulla base della clinica; inserire una nota al referto: "Non è indicato alcun 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 e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo."

Bacilli Gram negativi non fermentanti (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*, *Burkholderia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*) MDR o XDR

Esame colturale:

Per isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure 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 va interpretato sulla base della clinica; inserire una nota al referto "Presenza di 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."

Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)

Esame colturale:

Per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure standard; per la ricerca dei portatori sono disponibili, ma non indispensabili, terreni selettivi e differenziali.

La produzione di carbapenemasi va sospettata in presenza di una ridotta sensibilità al meropenem ($MIC \geq 0.5$ mg/L). Vanno 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. 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 microdiluizione 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, aggiungere al referto dell'antibiogramma la nota: "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."

- Culture di sorveglianza: l'esecuzione dell'antibiogramma sebbene non necessaria può essere utile a scopo epidemiologico; se refertato, inserire una nota esplicativa riportante: "Colonizzazione da *Klebsiella pneumoniae* o CRE produttore di carbapenemasi: 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."

Enterobatteri produttori di ESBL

Esame colturale:

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

Antibiogramma: è 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:

In caso di positività l'interpretazione categorica della 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: "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."

S.aureus meticillino-resistente (MRSA)

Esame colturale:

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

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: aggiungere al referto dell'antibiogramma la nota: "S. aureus 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."

- Colture di sorveglianza (tampone nasale): l'esecuzione dell'antibiogramma sebbene non necessaria può essere utile a scopo epidemiologico nell'ambito di specifici protocolli aziendali; se refertato, inserire una nota esplicativa riportante: "Colonizzazione da S. aureus meticillino-resistente (MRSA): un trattamento antibiotico locale (mupirocina) 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 *S. 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 *S. 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:

Per l'antibiogramma è raccomandato utilizzare 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 *S. aureus* con MIC per vancomicina =2, si raccomanda di segnalare nel referto le possibili implicazioni cliniche, inserendo una nota esplicativa riportante: "Attenzione: il valore di MIC di vancomicina rilevato, pur nell'ambito della sensibilità in vitro, potrebbe non consentire un'attività antimicrobica sicuramente efficace del farmaco nel sito di infezione."

Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE)

Enterococcus faecium o *Enterococcus faecalis* con MIC vancomicina >4 mg/L.

Esame colturale:

Per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure 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 differenziali.

Antibiogramma: è raccomandato 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.

Standard per la refertazione:

Campione diagnostico: si raccomanda di segnalare nel referto la presenza del meccanismo di resistenza e le possibili implicazioni cliniche, inserendo una nota esplicativa riportante: "*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."

Colture di sorveglianza: l'esecuzione dell'antibiogramma sebbene non necessaria può essere utile a scopo epidemiologico; se refertato, inserire una nota esplicativa riportante: "Colonizzazione da *Enterococchi vancomicino-resistenti* o 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."

***Clostridium difficile* produttore di tossine**

Effettuare 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:

prevedono o l'utilizzo di due metodi in sequenza, di cui il primo più sensibile (ricerca dell'antigene GDH) e successiva conferma dei positivi mediante ricerca delle tossine A e B (più specifica), o l'uso di metodiche di Amplificazione di acidi nucleici (NAAT) quali PCR Real Time.

Non è raccomandato effettuare test di ricerca su campioni di feci di pazienti asintomatici 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, conservare i campioni di feci di tutti i casi positivi rilevati per poterli sottoporre a coltura, a livello locale o in un laboratorio di riferimento, e tipizzare retrospettivamente, se necessario.

Il laboratorio deve essere in condizioni di eseguire il test sette giorni su sette.

Standard per la refertazione:

si raccomanda di segnalare nel referto la presenza di *C. difficile* produttore di tossine e le possibili implicazioni cliniche, inserendo una nota esplicativa riportante: "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 ..."

Legionella pneumophila

Test diagnostici di laboratorio:

Prevedono l'utilizzo di uno dei seguenti metodi:

- individuazione di *Legionella* spp. all'esame colturale di secrezioni respiratorie, tessuto polmonare o sangue.
- dimostrazione di una risposta specifica degli anticorpi al sierogruppo 1 o ad altri sierogruppi della *Legionella pneumophila* o di altre specie di *Legionella* spp.
- individuazione dell'antigene specifico della *Legionella pneumophila* tipo 1 nelle urine.
- metodi molecolari (Real Time PCR) da campioni respiratori.
- solo a eventuale conferma della ricerca diretta, o in caso di forte sospetto clinico e negatività dei test diagnostici diretti: dimostrazione di una risposta specifica degli anticorpi al sierogruppo 1 o ad altri sierogruppi della *Legionella pneumophila* o di altre specie di *Legionella* spp.

Standard per la refertazione:

Si raccomanda di segnalare nel referto la presenza di *Legionella* spp e le possibili implicazioni di sanità pubblica, inserendo una nota esplicativa riportante: "Si è proceduto a comunicare l'isolamento di *Legionella pneumophila* alle autorità sanitarie preposte all'attivazione delle procedure di vigilanza e verifica delle possibili fonti del microrganismo."

Mycobacterium tuberculosis complex

Test diagnostici di laboratorio:

Prevedono l'utilizzo di uno o più dei seguenti metodi:

- esame microscopico con colorazioni specifiche (Auramina-Rodamina e/o Ziehl-Neelsen) dopo decontaminazione e centrifugazione del materiale respiratorio
- esame colturale sia in terreno liquido che in terreno solido
- identificazione con metodiche molecolari da isolato in coltura
- test di sensibilità ai farmaci di prima ed eventualmente a quelli di seconda linea in terreno liquido.
- metodi molecolari (Real Time PCR) direttamente sul campione biologico.
- la presenza di bacilli alcool-acido resistenti (BAAR) all'esame microscopico deve essere seguita dalla conferma con metodi molecolari rapidi della presenza nel campione biologico di *M. tuberculosis complex*.

Standard per la refertazione:

Vanno segnalati con referto preliminare:

- l'esame microscopico positivo e conferma con metodica molecolare della presenza di *M. tuberculosis complex* nel campione biologico;
- l'esame colturale positivo ed identificazione di *M. tuberculosis complex*.
- nel referto definitivo con identificazione e test di sensibilità, devono essere indicati i farmaci saggiati ed il rispettivo breakpoint utilizzato per ciascun farmaco (es: Isoniazide 0,1 ug/ml = S).
- in caso di ceppo MDR (resistenza ad almeno Isoniazide e Rifampicina) inserire nota al referto: "Isolato di *M. tuberculosis complex* MDR, per l'approccio terapeutico si consiglia di consultare un esperto di terapia antitubercolare. Fare riferimento al protocollo aziendale". In questo caso sarebbe opportuno inviare il ceppo per un test di sensibilità ai farmaci di seconda scelta ad un Centro di Riferimento.
- in caso di ceppo XDR (resistenza ad almeno Isoniazide e Rifampicina e resistente anche a fluorochinoloni, Amikacina, Kanamicina e Capreomicina) inserire nota al referto: "Isolato di *M. tuberculosis complex* XDR, per l'approccio terapeutico si consiglia di consultare un esperto di terapia antitubercolare. Fare riferimento al protocollo aziendale"

Caratteristiche dei microrganismi alert ed interventi da adottare

Verranno di seguito indicate alcune caratteristiche dei microrganismi sentinella utili per una valutazione del rischio e gli interventi da adottare (Tabella 2) ed una tabella sintetica sulle modalità di segnalazione (Tabella 3). Nella tabella 4 sono riassunte le note da inserire nei referti.

Tabella 2: Gestione del rischio collegato ad alert organisms e possibili interventi.

Microrganismo sentinella	Caratteristiche e livello di rischio	Interventi da adottare
<i>Aspergillus</i> spp	<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 a tipo di infezione/colonizzazione, tipo di paziente, tipo di reparto, tipo di struttura di accoglimento del paziente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. • Notifica al CIO solo in caso di infezione in reparti a rischio e/o outbreak.
<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 numero di contatti colonizzati • Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto a tipo di infezione o colonizzazione, tipo di paziente, tipo di reparto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. • Necessaria l'immediata notifica al CIO e 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).
Bacilli Gram negativi non fermentanti (<i>P.aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Burkholderia</i> spp., <i>S.maltophilia</i>) MDR o XDR	<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, tipo di reparto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. • Nessuna notifica al CIO, salvo in caso di infezione in reparti a rischio e/o outbreak o ceppo XDR. • Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.

<p>Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)</p>	<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, tipo di reparto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. • Necessaria l'immediata notifica al CIO e adozione di precauzioni standard e da contatto, isolamento in stanza singola o per coorte, disinfezione ambientale (fare riferimento al protocollo regionale). • In caso di sepsi: segnalazione come da circolare Ministero della Salute del 2013.
<p>Enterobatteri produttori di ESBL</p>	<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, tipo di reparto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. • Nessuna notifica al CIO, salvo in caso di outbreak. • Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.
<p>MRSA</p>	<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, tipo di reparto. 	<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). • Nessuna notifica al CIO, salvo in caso di outbreak o di infezione in reparti a rischio in base a protocolli aziendali. • Valutazione di eventuale attivazione di misure di controllo dei colonizzati in reparti ad elevata criticità e successiva decolonizzazione con mupirocina. • Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.
<p>VRE</p>	<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, tipo di reparto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare. • Nessuna notifica al CIO, salvo in caso di outbreak o di infezione in reparti a rischio in base a protocolli aziendali. • Isolamento in stanza singola o per coorte solo in contesti ad elevata criticità o dove fattori epidemiologici (bassa incidenza) e/o organizzativi lo consentano.

<p><i>Clostridium difficile</i></p>	<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). • 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, tipo di reparto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure da adottare, secondo protocolli aziendali. • Notifica al CIO: raccomandata per consentire tempestivamente l'adozione delle misure di isolamento, specie in contesti con pazienti ad alto rischio; fortemente raccomandata in caso di sospetto outbreak. • 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. • 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.
<p><i>Legionella pneumophila</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione di raro riscontro nella realtà epidemiologica locale. • Buona conoscenza del fenomeno da parte degli Operatori. • Necessaria graduazione del rischio (matrice del rischio) in rapporto al contesto nel quale si è manifestata l'infezione. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4) con richiamo delle procedure adottate. • Notifica al CIO per definire se si tratti di infezione correlata all'assistenza e/o outbreak.
<p><i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elevata diffusibilità in rapporto alle caratteristiche del microrganismo. • 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, tipo di reparto, tipo di struttura di accoglimento del paziente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nota al referto (vedi Tabella 4). • Conferma rapida di laboratorio del sospetto clinico di infezione tubercolare. • In attesa di eventuale trasferimento, garantire un'area di osservazione a pressione negativa. • Attivare procedure di trasferimento in reparto di malattie infettive per isolamento. • Attivare verifica del personale esposto, se necessario.

Tabella 3: Elenco degli alert organisms e gestione delle segnalazioni.

Microrganismi	Warning nel referto	Segnalazione telefonica al reparto	Segnalazione mail al CIO	Note
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR	Si	Si	Si	
<i>Aspergillus</i> spp.	Si	Si, solo se in reparti a rischio e/o sospetto outbreak	No (Si, solo se in reparti a rischio e/o sospetto outbreak)	
Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)	Si	Si	Si	Conservare i campioni positivi per eventuali tipizzazioni
Enterobatteri produttori di ESBL	Si	No	No (Si, solo se sospetto outbreak)	
Bacilli Gram negativi non fermentanti (<i>P.aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Burkholderia</i> spp., <i>S.maltophilia</i>) MDR o XDR	Si	No	No (Si, solo se infezione in reparti a rischio e/o outbreak o ceppo XDR)	
MRSA	Si	No	No (Si, solo se sospetto outbreak o infezione in reparti a rischio).	
VRE	Si	No	No (Si, solo se sospetto outbreak o infezione in reparti a rischio).	
<i>Clostridium difficile</i>	Si	No	No (Si, solo se sospetto outbreak o infezione in reparti a rischio.)	In caso di out break, conservare i campioni positivi per eventuali tipizzazioni
<i>Legionella pneumophila</i>	Si	No	Si (possibilità di infezione correlata all'assistenza e/o outbreak).	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex	Si, se ceppo rilevato da apparato respiratorio e/o ceppo MDR o XDR	Si, se ceppo rilevato da apparato respiratorio e/o ceppo MDR o XDR	Si, se ceppo rilevato da apparato respiratorio e/o ceppo MDR o XDR	Se ceppo rilevato da apparato respiratorio e/o ceppo MDR o XDR attivare verifica del personale esposto

Tabella 4. Note al referto.

Microrganismo alert	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 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.
<i>Aspergillus</i> spp.	Non è indicato alcun 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 e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo.	
Bacilli Gram negativi non fermentanti (<i>P.aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Burkholderia</i> spp., <i>S.maltophilia</i>) MDR o XDR	Presenza di 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.	
Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)	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 CRE produttore di carbapenemasi: 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.
Enterobatteri produttori di ESBL	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.	

Microorganismo alert	Campione diagnostico	Colture di sorveglianza
MRSA	<p><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.</p>	<p>Colonizzazione da <i>S. aureus</i> meticillino-resistente (MRSA): un trattamento antibiotico locale (mupirocina) 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.</p>
VRE	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<i>Clostridium difficile</i>	<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>	
<i>Legionella pneumophila</i>	<p>Si è proceduto a comunicare l'isolamento di <i>Legionella pneumophila</i> alle autorità sanitarie preposte all'attivazione delle procedure di vigilanza e verifica dalle possibili fonti del microrganismo.</p>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex MDR o XDR	<p>Isolato di <i>M. tuberculosis</i> complex MDR (o XDR), per l'approccio terapeutico si consiglia di consultare un esperto di terapia antitubercolare. Fare riferimento al protocollo aziendale ...</p>	

Bibliografia

PROGETTO CCM “Sicurezza del paziente: il rischio infettivo” Documento di indirizzo per la “sorveglianza dei patogeni sentinella”. Ottobre 2008.

Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55.

Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Direzione Centrale Salute, Integrazione Sociosanitaria e Politiche Sociali. “Indicazioni per la gestione delle infezioni da Acinetobacter baumannii” 2013.

Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Direzione Centrale Salute, Integrazione Sociosanitaria e Politiche Sociali. “Indicazioni per la gestione delle infezioni da Enterobacteriaceae resistenti ai Carbapenemi” 2013.

Ministero della Salute Circolare “Sorveglianza, e controllo delle infezioni da batteri produttori di carbapenemasi (CPE)” 28/02/2013.

SIMPIOS Documento di indirizzo “Prevenzione e controllo delle infezioni da Clostridium difficile” Revisione n° 1 – febbraio 2011 GIMPIOS Supplemento al vol 1, n. 2, aprile-giugno 2011.

Vonberg RP, et al. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect 2008;14 (Suppl.5): 2-20.

Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):S165-93.

Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(3):327-60.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268–281.

Interpretazione e refertazione della sensibilità agli antibiotici beta-lattamici negli Enterobatteri: cambiamenti previsti a partire dall'anno 2010. AMCLI CosA 2010.

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

Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(3):327-60.

ECDC technical document - European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet) Operating procedures 2012.