



RETE CURE SICURE FVG

Indicazioni per la segnalazione rapida dei microrganismi sentinella e per la sorveglianza attiva dei microrganismi MDR

Settembre 2024

REDAZIONE, COORDINAMENTO, VERIFICA, DISTRIBUZIONE	
REDAZIONE	Jacopo Angelini (ASUFC) Giancarlo Basaglia (ASFO) Marina Busetti (ASUGI) Roberto Cocconi (ASUFC) Massimo Crapis (ASFO) Massimiliano Fabricci (ASUGI) Roberto Luzzati (ASUGI) Corrado Pipan (ASUFC) Assunta Sartor (ASUFC) Carlo Tascini (ASUFC)
COORDINAMENTO	Roberto Cocconi (ASUFC) Luca Arnoldo (ASUFC) Barbara Lavia (DCSPSD)
VERIFICA	Gruppo Risk Manager Aziendali – Rete Cure Sicure FVG
DISPONIBILE ON-LINE	https://arcs.sanita.fvg.it/it/cittadini/rete-cure-sicure-fvg/documenti-tecnici/

STATO DELLE REVISIONI		
Numero	0	1
Data	Novembre 2014	Settembre 2024

SOMMARIO

ACRONIMI.....	3
DEFINIZIONI.....	4
MESSAGGI CHIAVE.....	6
INTRODUZIONE.....	7
SCOPO DEL DOCUMENTO.....	8
INDICAZIONI PER LA SEGNALAZIONE RAPIDA DEI MICRORGANISMI SENTINELLA.....	9
FLUSSO DELLE SEGNALAZIONI.....	10
Laboratorio di Microbiologia.....	10
Professionisti PCI.....	10
Struttura Operativa.....	11
INDICAZIONI OPERATIVE PER LA SEGNALAZIONE RAPIDA.....	13
<i>Acinetobacter baumannii</i> MDR.....	14
<i>Aspergillus</i> spp.....	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR o XDR.....	16
Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE).....	17
Enterobatteri produttori di ESBL.....	18
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (MRSA).....	19
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente (MRSA) con ridotta sensibilità o resistente ai glicopeptidi.....	20
Enterococchi Vancomicina-resistenti (VRE).....	21
<i>Candida auris</i>	22
Clostridioides difficile produttore di tossine.....	23
<i>Legionella pneumophila</i>	24
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex.....	25
INDICAZIONI PER LA SORVEGLIANZA ATTIVA DEI MICRORGANISMI MULTIRESISTENTI.....	26
Sorveglianza attiva – Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE).....	28
Sorveglianza attiva - <i>Candida auris</i>	30
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE.....	31

ACRONIMI

BAL	Lavaggio broncoalveolare
CC-ICA	Comitato di controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza
PNCAR	Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenze
CRE	Enterobatteri resistenti ai carbapenemi
ESBL	Beta lattamasi a spettro esteso
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GDH	Glutammato deidrogenasi (antigene di <i>C. difficile</i>)
ICA	Infezioni Correlate all'assistenza
MIC	Minima Concentrazione Inibente
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente
NAAT	Test di amplificazione degli acidi nucleici
PCI	Prevenzione e Controllo delle Infezioni
RSA	Residenze Sanitarie Assistenziali
SSR	Sistema Sanitario Regionale
VRE	Enterococchi resistenti alla vancomicina

DEFINIZIONI

Microrganismi sentinella: sono specifici microrganismi o gruppi di microrganismi rilevanti sotto il profilo epidemiologico in quanto minacce per la salute pubblica o per la sicurezza degli ambienti sanitari; sono selezionati in base a criteri come la capacità di diffusione, la resistenza agli antimicrobici, la rilevanza clinica o altre situazioni di interesse epidemiologico.

Microrganismi MDR: sono microrganismi, come batteri o funghi, che hanno sviluppato resistenza a più categorie di antibiotici o farmaci antimicrobici diversi, rendendo difficile o impossibile il trattamento delle infezioni sostenute da tali microrganismi con farmaci convenzionali.

Batteri MDR: sono batteri che hanno acquisito resistenza a due o più classi di antibiotici.

Batteri XDR: organismi ampiamente resistenti ai farmaci – non suscettibili ad almeno 1 agente in tutte le categorie antimicrobiche tranne due o meno;

Batteri PDR: organismi (pan-resistenti) non suscettibili a nessuno degli agenti in tutte le categorie antimicrobiche.

Sistema di segnalazione rapida: è un insieme strutturato di procedure che consentono di identificare, monitorare e segnalare tempestivamente la presenza di microrganismi specifici, considerati indicatori di potenziali rischi o minacce per la sicurezza dei pazienti e del personale sanitario all'interno dell'ospedale.

Sorveglianza attiva dei microrganismi MDR: è un processo metodico e sistematico di monitoraggio e rilevamento tempestivo della presenza e della diffusione di microrganismi che hanno sviluppato resistenza agli antimicrobici, realizzabile attraverso programmi di screening all'interno di un ospedale o di un'altra struttura sanitaria. Questo tipo di sorveglianza è essenziale per prevenire la diffusione di infezioni causate da microrganismi resistenti agli antibiotici e per adottare misure adeguate per proteggere la salute dei pazienti.

Programma di screening¹: è un'attività organizzata e sistematica che mira a identificare tempestivamente pazienti che possono essere portatori di microrganismi multi-resistenti, all'interno di un ambiente sanitario. I programmi di screening fanno parte dell'approccio più ampio della sorveglianza attiva dei microrganismi MDR e hanno l'obiettivo specifico di individuare pazienti a rischio, perché colonizzati o infetti, al momento dell'ingresso o durante il soggiorno in ospedale.

Campione diagnostico: è un campione biologico prelevato da un paziente sospettato di avere un'infezione al fine di identificare il microrganismo responsabile e determinarne la sensibilità agli antibiotici.

Test di sorveglianza: indagine diagnostica, colturale o molecolare su un campione biologico prelevato da un paziente o gruppi selezionati di pazienti, attraverso programmi di screening, con lo scopo di monitorare in modo regolare la presenza e la diffusione di specifici microrganismi patogeni multi-resistenti all'interno di una popolazione o un ambiente sanitario come un ospedale. Il test di sorveglianza si riferisce a un test basato sulla crescita di microrganismi in un medium di coltura selettivo e in condizioni di laboratorio controllate o a un test molecolare finalizzati all'identificazione di un agente patogeno.

¹ In questo documento si fa riferimento solo a programmi di screening nel contesto delle azioni di prevenzione e controllo della resistenza agli antimicrobici.

Tampone di sorveglianza: consiste nel campione biologico ottenuto da un paziente sottoposto a screening necessario per allestire il test colturale o molecolare di sorveglianza.

Test rapido: esame diagnostico il cui risultato è disponibile in poche ore per la determinazione qualitativa di antigeni, acidi nucleici o altre componenti cellulari, utilizzando metodiche diverse, finalizzata all'identificazione di un agente patogeno. I test rapidi possono essere utilizzati anche per la sorveglianza attiva dei microrganismi MDR.

Infezione: condizione in cui microrganismi patogeni, come batteri, virus o funghi, invadono il corpo di un ospite e causano un danno o una malattia, provocando sintomi clinici riconoscibili.

Colonizzazione: presenza e attiva moltiplicazione di microrganismi, anche patogeni, in un ospite o distretto corporeo senza sintomi di malattia.

Professionisti PCI: sono operatori sanitari, medici, infermieri o altri professionisti che hanno competenze specifiche sulla attività di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza e che gestiscono il programma aziendale di prevenzione e controllo del rischio infettivo.

MESSAGGI CHIAVE

- Un sistema di segnalazione rapida dei microrganismi sentinella, associato ad un tempestivo ed efficace intervento di prevenzione e di controllo, è indispensabile per prevenirne la diffusione e ridurre il rischio di epidemie nelle strutture sanitarie.
- È stata definita una lista minima di microrganismi che devono essere sempre inclusi in tutti i sistemi di segnalazione rapida; 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.
- 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 operative ed ai gestori del programma di prevenzione e controllo delle ICA, per permettere di attivare le opportune misure di controllo.
- Gli operatori responsabili o gestori del programma di prevenzione e controllo delle ICA svolgono un ruolo importante nel garantire l'applicazione tempestiva delle misure di controllo e prevenire la diffusione dei patogeni all'interno delle strutture sanitarie.
- Un sistema di sorveglianza attiva dei microrganismi MDR tramite programmi di screening per l'identificazione precoce dei pazienti infetti o colonizzati rappresenta un'azione prioritaria già prevista nel più ampio programma di contrasto all'antibiotico-resistenza descritto nel PNCAR 2022-2025.

INTRODUZIONE

Implementare un sistema di segnalazione rapida dei microrganismi sentinella all'interno delle strutture sanitarie è essenziale per una serie di ragioni che comprendono i seguenti aspetti:

- **Protezione della salute dei pazienti:** un sistema di segnalazione rapida per i microrganismi sentinella è un processo che consente di individuare tempestivamente potenziali minacce alla salute dei pazienti, consentendo il tempestivo trattamento, in caso di infezione, e un'azione immediata per prevenire la trasmissione degli agenti infettivi. Inoltre contribuisce a ridurre il rischio di complicazioni, di ospedalizzazioni prolungate e persino di morte in caso di infezioni sostenute da microrganismi MDR.
- **Prevenzione delle infezioni nosocomiali:** I microrganismi multi-resistenti rappresentano una delle principali sfide nelle infezioni correlate all'assistenza. Un sistema di segnalazione rapida aiuta a prevenire o identificare focolai e cluster di infezioni/colonizzazioni, permettendo l'implementazione di misure di controllo mirate per prevenire la diffusione all'interno dell'ospedale.
- **Gestione razionale degli antibiotici:** La segnalazione rapida dei microrganismi MDR consente di adattare tempestivamente le terapie antibiotiche, contribuendo alla gestione razionale degli antibiotici e alla riduzione dell'uso inappropriato o eccessivo di farmaci antimicrobici.
- **Riduzione dei costi:** L'identificazione precoce di infezioni multi-resistenti e l'implementazione di misure preventive possono contribuire a ridurre i costi associati al trattamento di infezioni complicate e alla gestione di focolai ospedalieri.
- **Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza:** Un sistema di segnalazione rapida può contribuire al monitoraggio e alla valutazione dell'andamento dell'antibiotico-resistenza all'interno dell'ospedale.
- **Responsabilità nei confronti dei pazienti e del personale:** Attivare un sistema di segnalazione rapida dimostra un impegno concreto per la sicurezza e la salute dei pazienti e del personale ospedaliero, contribuendo a creare un ambiente sanitario sicuro e di fiducia.
- **Contributo alla salute pubblica:** La gestione efficace dei microrganismi MDR all'interno dell'ospedale ha un impatto diretto sulla salute della comunità circostante, aiutando a prevenire la diffusione di infezioni resistenti agli antimicrobici nelle strutture residenziali del territorio e nell'intera popolazione.
- **Parte di un approccio globale:** L'attivazione di un sistema di segnalazione rapida si allinea con gli sforzi globali per affrontare l'antibiotico-resistenza e proteggere l'efficacia degli antibiotici come indicato dal PNCAR_2022-2025.

Tra i microrganismi sentinella quelli che destano maggiore preoccupazione sono quelli che hanno sviluppato resistenze multiple agli antimicrobici. La diffusione di questi microrganismi all'interno delle strutture sanitarie rappresenta un problema di rilevanza mondiale ed una sfida di sanità pubblica.

L'ambiente ospedaliero in particolare può facilitare la diffusione dei microrganismi MDR per l'ampio utilizzo di antibiotici responsabili di un'elevata pressione selettiva, per i frequenti contatti tra operatori e pazienti durante l'assistenza e per l'alta probabilità dei pazienti stessi di essere colonizzati con microrganismi ospedalieri.

La sorveglianza attiva dei microrganismi MDR rientra tra le azioni del sistema di segnalazione rapida dei microrganismi sentinella e la ragione della sua implementazione comprende i seguenti aspetti:

- **Prevenzione delle infezioni sostenute da germi multi-resistenti:** tramite programmi di screening all'ingresso o periodici è possibile individuare precocemente pazienti colonizzati da microrganismi multi-resistenti e adottare misure di controllo per prevenirne la trasmissione da persona a persona e all'ambiente.
- **Riduzione della resistenza antimicrobica:** L'identificazione tempestiva dei pazienti colonizzati da microrganismi multi-resistenti consente un'azione preventiva e di controllo dell'uso appropriato degli antibiotici in caso di infezione.
- **Identificazione di focolai e cluster:** La sorveglianza attiva può rilevare la presenza di focolai o cluster di infezioni/colonizzazioni sostenute da microrganismi multi-resistenti in specifici reparti o aree dell'ospedale. Questo consente interventi immediati per prevenire la diffusione all'interno del reparto o tra i pazienti ad alto rischio.

Il nuovo PNCAR 2022-2025 prevede, con "azione 3.3" all'interno del capitolo "La sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in ambito umano e veterinario" la realizzazione e condivisione di un protocollo per la definizione e segnalazione rapida di microrganismi allerta o di eventi di particolare rilevanza.

SCOPO DEL DOCUMENTO

Questo documento è rivolto ai Laboratori di Microbiologia, ai Responsabili dei Programmi di prevenzione e controllo delle Infezioni correlate all'assistenza, ai clinici operanti nelle strutture sanitarie, con l'obiettivo di fornire indicazioni operative comuni e standard di riferimento per l'implementazione o il miglioramento dei sistemi di segnalazione rapida dei patogeni sentinella, in modo che in tutte le articolazioni del SSR vengano adottati e garantiti standard omogenei di qualità, sicurezza ed appropriatezza.

Il documento è suddiviso in due parti: nella prima viene proposta la lista minima dei patogeni che devono essere compresi nella sorveglianza dei microrganismi sentinella/alert, con indicazioni sugli standard diagnostici e sugli standard di refertazione rivolti agli operatori dei laboratori di microbiologia; nella seconda parte viene proposta la sorveglianza attiva di alcuni microrganismi MDR tramite programmi di screening all'ingresso dei pazienti in ospedale e screening periodici per pazienti/reparti a rischio.

INDICAZIONI PER LA SEGNALAZIONE RAPIDA DEI MICRORGANISMI SENTINELLA

Nella lista di microrganismi sentinella devono essere compresi microrganismi di rilievo epidemiologico e microrganismi MDR correlati ad elevata mortalità 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 segnalazione rapida.

Sulla base di specifici quadri epidemiologici aziendali e/o di singole strutture la lista può essere estesa ad altri microrganismi. A tale scopo sono 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 documento i microrganismi di rilevanza clinica ed epidemiologica già soggetti a notifica obbligatoria per legge secondo il Decreto del Ministero della Salute 7 marzo 2022 "Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL)".

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

Tabella 1

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

- *Mycobacterium tuberculosis* complex (isolato da materiale respiratorio)
- *Clostridioides difficile* produttore di tossine
- *Legionella pneumophila*
- *Candida auris*

Batteri con particolari profili di resistenza:

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

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

- Enterobatteri produttori di Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)
- Virus Respiratorio Sinciziale (RSV)
- Rotavirus in Neonatologia
- Norovirus
- Virus del Morbillo
- Varicella Zoster Virus (VZV)

FLUSSO DELLE SEGNALAZIONI

Laboratorio di Microbiologia.

Ogni intercettazione di microrganismo sentinella associato a un paziente (infezione o colonizzazione) è soggetta a segnalazione rapida da parte degli operatori incaricati presso il laboratorio di Microbiologia.

Il microrganismo sentinella può essere rilevato sia nel contesto di un'indagine diagnostica per un paziente con sospetto di infezione in atto, sia nell'ambito di screening per la sorveglianza attiva dei microrganismi MDR (test di sorveglianza).

Il laboratorio di Microbiologia trasmette la segnalazione rapida alla Struttura Operativa che ha richiesto l'esame e ai professionisti PCI riportando le seguenti informazioni:

- struttura di invio del campione;
- tipologia di campione inviato;
- nome e cognome del paziente;
- data di nascita del paziente;
- n. di riferimento del campione;
- data di prelievo del campione
- tipo di microrganismo sentinella.
- Misure di prevenzione e controllo da attivare

Nel caso di indagine diagnostica, oltre alla segnalazione rapida, il laboratorio provvede a inviare il consueto referto microbiologico corredato di antibiogramma.

Le segnalazioni rapide sono effettuate sia in caso di intercettazione in paziente ricoverato in ospedale, sia in caso di prelievo proveniente da paziente in carico in altro setting di cura (assistenza territoriale; assistenza ambulatoriale; ricovero diurno; riabilitazione; lungodegenza, etc).

Le modalità di segnalazione rapida possono essere diverse a seconda dell'organizzazione e comprendono l'utilizzo di email, sistemi di *alert* sugli applicativi gestionali clinici, comunicazioni telefoniche, ecc.

In caso CRE rilevato da emocoltura o da liquor, la struttura che ha in carico il paziente deve effettuare la notifica obbligatoria, ai sensi della Circolare del Ministero della Salute del 6 dicembre 2019 "Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)".

Professionisti PCI

Ricevuta la segnalazione rapida, il ruolo dei professionisti PCI consiste in:

- Verificare se la Struttura Operativa che ha in carico il paziente ha applicato correttamente le misure di prevenzione e controllo specifiche;
- Offrire una consulenza specialistica alla Struttura Operativa in casi specifici e/o su richiesta della Struttura stessa;
- Valutare l'andamento epidemiologico complessivo e l'eventuale intercettazione di cluster di infezioni o colonizzazioni

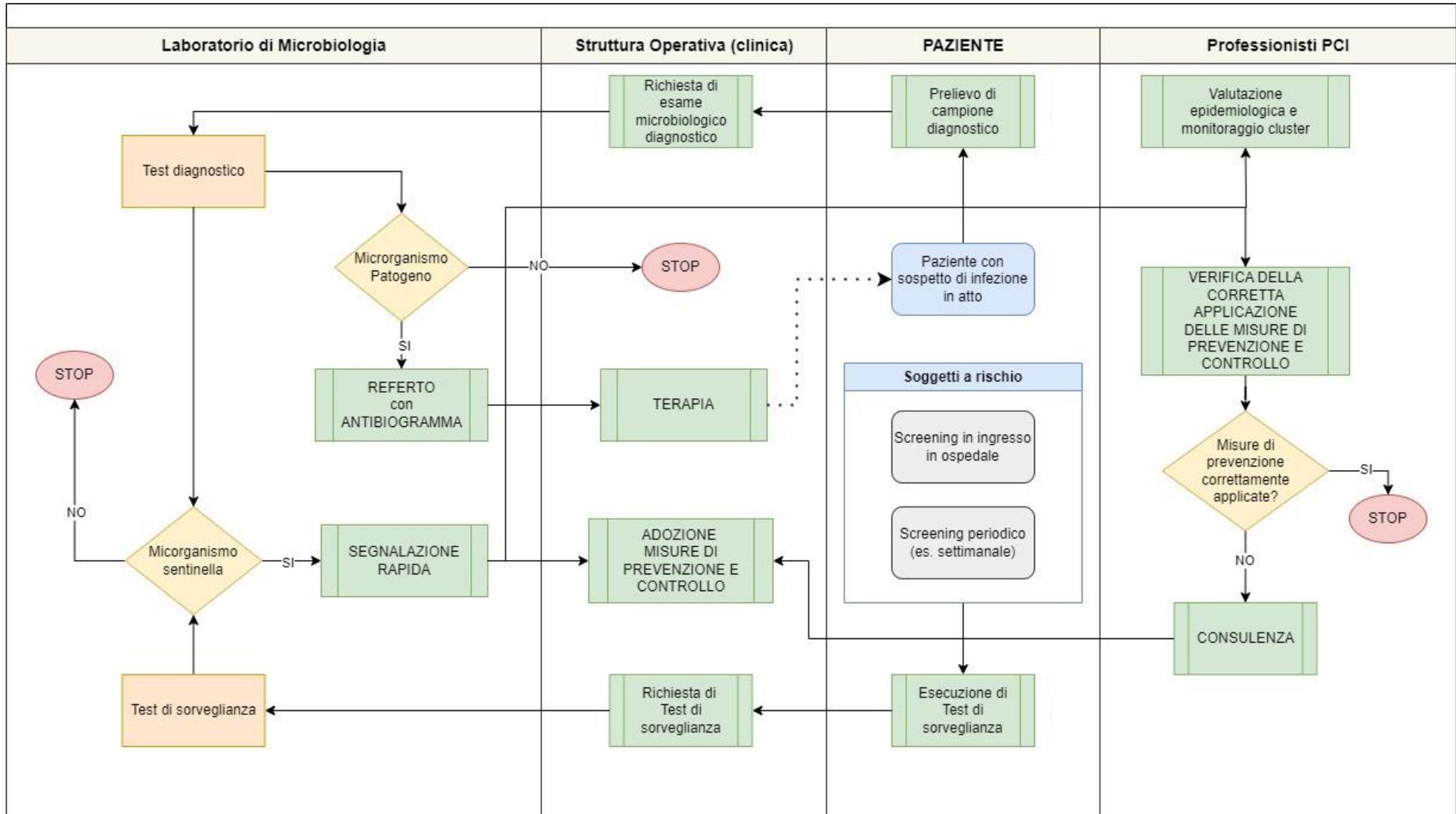
Struttura Operativa

Ricevuta la segnalazione rapida la Struttura Operativa che ha in carico il paziente deve:

- Porre in atto tempestivamente le misure di prevenzione e controllo specifiche secondo le indicazioni delle procedure aziendali
- Indicare sulla cartella clinica del paziente l'inizio dell'adozione delle misure di prevenzione e controllo
- In caso di agente eziologico di malattia infettiva soggetta a notifica obbligatoria, trasmettere notifica alla Direzione Medica di Presidio o altra struttura/servizio secondo le procedure aziendali
- Instaurare, in caso di infezione/malattia infettiva, la terapia antimicrobica specifica
- Consultare i professionisti PCI in situazioni particolari e/o in caso di cluster di infezioni/malattie infettive per ottimizzare le misure di prevenzione e controllo

Nella tabella 2 sono riassunti i flussi di informativi e procedurali riguardanti il sistema di segnalazione rapida.

Tabella 2



INDICAZIONI OPERATIVE PER LA SEGNALAZIONE RAPIDA

Nelle pagine seguenti vengono fornite indicazioni operative per la rilevazione e la segnalazione rapida 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, è 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

Esame colturale:

per l'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 micro-diluizione 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 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*: inserire una nota al referto 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. "Adottare precauzioni standard per le forme polmonari. Adottare Precauzione da Contatto e per via Aerea se presente un'infezione dei tessuti molli con copioso drenaggio che comporta la necessità di continue irrigazioni"

Pseudomonas aeruginosa 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 micro-diluizione in brodo in caso d'infezioni invasive (sepsi, meningiti) e polmonari accertate (da campione profondo). Per la sensibilità di *P. aeruginosa* a colistina va sempre testata la MIC.

Standard per la refertazione:

- Campione diagnostico: il referto va interpretato sulla base della clinica; inserire una nota al referto "Presenza di *P. aeruginosa* 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)

Test diagnostici:

per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure standard; per la ricerca dei portatori sono disponibili terreni selettivi e differenziali e test molecolari NAAT

La produzione di carbapenemasi va sospettata in presenza di una ridotta sensibilità al meropenem (MIC > 0.125 mg/L). Vanno eseguiti test di conferma fenotipica mediante metodo immuno-cromatografico o test di conferma molecolari che permettono l'identificazione rapida dei principali determinanti di resistenza (KPC, VIM, IPM, NDM-1, OXA-48).

In caso di emocolture positive con test rapidi per CRE avvisare tempestivamente il reparto e il consulente infettivologo direttamente per non ritardare impostazione di terapia semi-targeted;

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

Standard per la refertazione:

- *Campione diagnostico*: 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".

- *Test di sorveglianza*: "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".

In caso di colonizzazione da CRE in pazienti ricoverati in Ematologia, nelle terapie intensive e nei pazienti trapiantati effettuare l'antibiogramma in funzione di una possibile terapia antibiotica empirica adeguata; in questo caso, aggiungere la seguente nota al referto: "La colonizzazione da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) non richiede terapia antibiotica che potrebbe selezionare microrganismi ancora più resistenti. La refertazione dell'antibiogramma viene effettuata per eventuali complicanze infettive per il trattamento delle quali si consiglia una consulenza infettivologica"

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.

In caso di emocolture positive con test rapidi per Enterobatteri produttori di ESBL avvisare tempestivamente il reparto e il consulente infettivologo direttamente per non ritardare impostazione di terapia semi-targeted;

Antibiogramma: è raccomandato utilizzare una metodica in grado di saggiare le MIC (Minima Concentrazione Inibente) in micro-diluizione 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."

Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)

Test diagnostici:

per l'isolamento ed identificazione sono adeguate le procedure standard; per la ricerca dei portatori sono disponibili 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 micro-diluizione 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"

- *Test di sorveglianza* (tampone nasale): "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" e coinvolge sia gli MRSA che MSSA; 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 micro-diluizione 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 micro-diluizione che rappresentano il gold standard

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.

Test diagnostici:

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, e metodi molecolari.

Test di sorveglianza: nei pazienti ematologici, nei trapiantati di organo solido e nei pazienti con grave immuno-compromissione ricoverati nelle Terapie intensive è raccomandato lo screening con tampone rettale per VRE.

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

Standard per la refertazione:

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"

Candida auris

Candida auris è un patogeno emergente spesso resistente a più farmaci antimicotici. *C. auris* è stata isolata da cute, tratto urogenitale e tratto respiratorio, e può provocare infezioni invasive del torrente circolatorio, infezioni addominali, infezioni di ferite, particolarmente severe nei pazienti immuno-compromessi o con cateteri vascolari.

Test diagnostici:

per l'isolamento sono adeguate le procedure standard; l'identificazione deve essere eseguita con tecnologia MALDI-TOF (con database aggiornato) o metodi molecolari

I pazienti rimangono generalmente colonizzati per lunghi periodi; per la ricerca dei portatori sono disponibili terreni selettivi (...) e metodi molecolari. La ricerca va effettuata su tampone cutaneo raccolto in sede ascellare e inguinale.

Antimicogramma: Tutti i ceppi di *C. auris* da isolamento clinico devono essere sottoposti ai test di suscettibilità agli antifungini poiché circa il 90% degli isolati di *C. auris* notificati a livello globale risultano resistenti ad almeno una delle 3 classi di antifungini al momento disponibili, e in particolare agli azolici.

Standard per la refertazione:

si raccomanda di segnalare nel referto la presenza di *C. auris*, inserendo una nota esplicativa riportante: "Microorganismo ad alto rischio di diffusibilità. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microorganismo secondo le indicazioni del protocollo aziendale

Clostridioides 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: "Microorganismo ad alto rischio di diffusibilità. Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard e da contatto per prevenire la diffusione del microrganismo secondo le indicazioni del 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
- Individuazione dell'antigene specifico della *Legionella pneumophila* 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*.

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 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"

INDICAZIONI PER LA SORVEGLIANZA ATTIVA DEI MICROORGANISMI MULTIRESISTENTI

Come già espresso nella parte introduttiva di questo documento, la diffusione dei microrganismi MDR all'interno delle strutture sanitarie rappresenta un problema di rilevanza mondiale ed una sfida di sanità pubblica.

La sorveglianza attiva contribuisce ad un efficace controllo dei microrganismi MDR in quanto consente di rilevare i microrganismi MDR, in pazienti e/o reparti a rischio, e di adottare tempestivamente le precauzioni basate sulla modalità di trasmissione.

La sorveglianza attiva si applica attraverso **programmi di screening** per la selezione dei pazienti portatori di microrganismi MDR. Lo screening dei pazienti può essere effettuato all'ingresso in struttura o periodicamente, ad esempio su base settimanale, nei reparti a rischio.

Al fine di differenziare i campioni microbiologici per la sorveglianza attiva da quelli per indagini diagnostiche standard, la richiesta di test di sorveglianza deve essere mirata e specifica.

Il test di sorveglianza ha il solo scopo di prevenzione e controllo della trasmissione dei microrganismi multi-resistenti e non fornisce indicazioni circa la gestione terapeutica del paziente.

Nella tabella 3 sono evidenziate le differenze tra le colture di sorveglianza e i campioni diagnostici

Tabella 3.

	<i>Test (tamponi) di sorveglianza</i>	<i>Campioni diagnostici</i>
Perché si richiedono?	Per effettuare la sorveglianza attiva dei microrganismi MDR	Nel sospetto di un'infezione
Con quale modalità?	Screening all'ingresso; screening periodici	Indicazione del medico curante
Cosa si cerca?	Uno specifico microrganismo MDR responsabile di una colonizzazione	Il microrganismo responsabile dell'infezione clinicamente attiva
Su quali campioni?	Campioni ottenuti con modalità specifiche (es. tamponi rettali, tamponi faringei, ecc.)	Campioni ottenuti dal probabile sito di infezione in atto
Con quale finalità?	Interrompere la catena di trasmissione (prevenzione e controllo) – non fornisce indicazioni terapeutiche	Istituire trattamento antibiotico appropriato (terapia)
Viene effettuato l'antibiogramma?	NO ²	SI

² L'esecuzione dell'antibiogramma sulle colture di sorveglianza non viene generalmente effettuata in quanto lo scopo principale è quello di attivare tempestivamente le azioni di prevenzione e controllo della diffusione dei patogeni. Tuttavia in caso di colonizzazione da CRE in Ematologia e nelle terapie intensive o in altre situazioni a rischio definite dal CC-ICA o dagli infettivologi l'antibiogramma è necessario in funzione di una possibile terapia antibiotica empirica adeguata; inoltre può essere richiesto ad *hoc* per esigenze legate a indagini di *outbreak*.

L'attivazione della sorveglianza attiva, attraverso programmi di screening, è raccomandata in tutti i presidi ospedalieri della Regione FVG per le ragioni sopra esposte ed è modulabile a seconda dell'andamento epidemiologico locale e delle risorse umane e tecnologiche disponibili.

Si ritiene fortemente raccomandato attivare la sorveglianza attiva nei confronti di:

- Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)
- *Candida auris*
- *Staphylococcus aureus*. Lo screening per la ricerca di *S. aureus* (MSSA e MRSA), con tampone nasale, è indicato tra gli elementi del *Bundle* per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico³ – fase pre e post-operatoria – nei pazienti in programma di intervento in elezione di chirurgia cardiotoracica e di artroprotesi ortopedica.

Sulla base dell'epidemiologia locale può inoltre essere attivata la sorveglianza attiva nei confronti di:

- *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)
- Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE)
- *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente e/o resistente ai carbapenemi (CRPsA)
- *Acinetobacter baumannii* multiresistente e/o resistente ai carbapenemi (CRAB)
- Enterobatteri produttori di ESBL

Gli schemi che seguono riportano le indicazioni generali per la sorveglianza attiva dei microrganismi MDR fortemente raccomandati. Sarà cura dei CC-ICA delle Aziende sanitarie regionali adottare protocolli aziendali che potranno includere, sulla base dell'epidemiologia locale e delle risorse a disposizione, ulteriori microrganismi.

³ "Bundle per la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza connesse alle pratiche assistenziali"; Rete Cure Sicure FVG – 2019 https://arcs.sanita.fvg.it/media/uploads/2020/05/15/Bundle%2005%2008%202019_2.pdf.

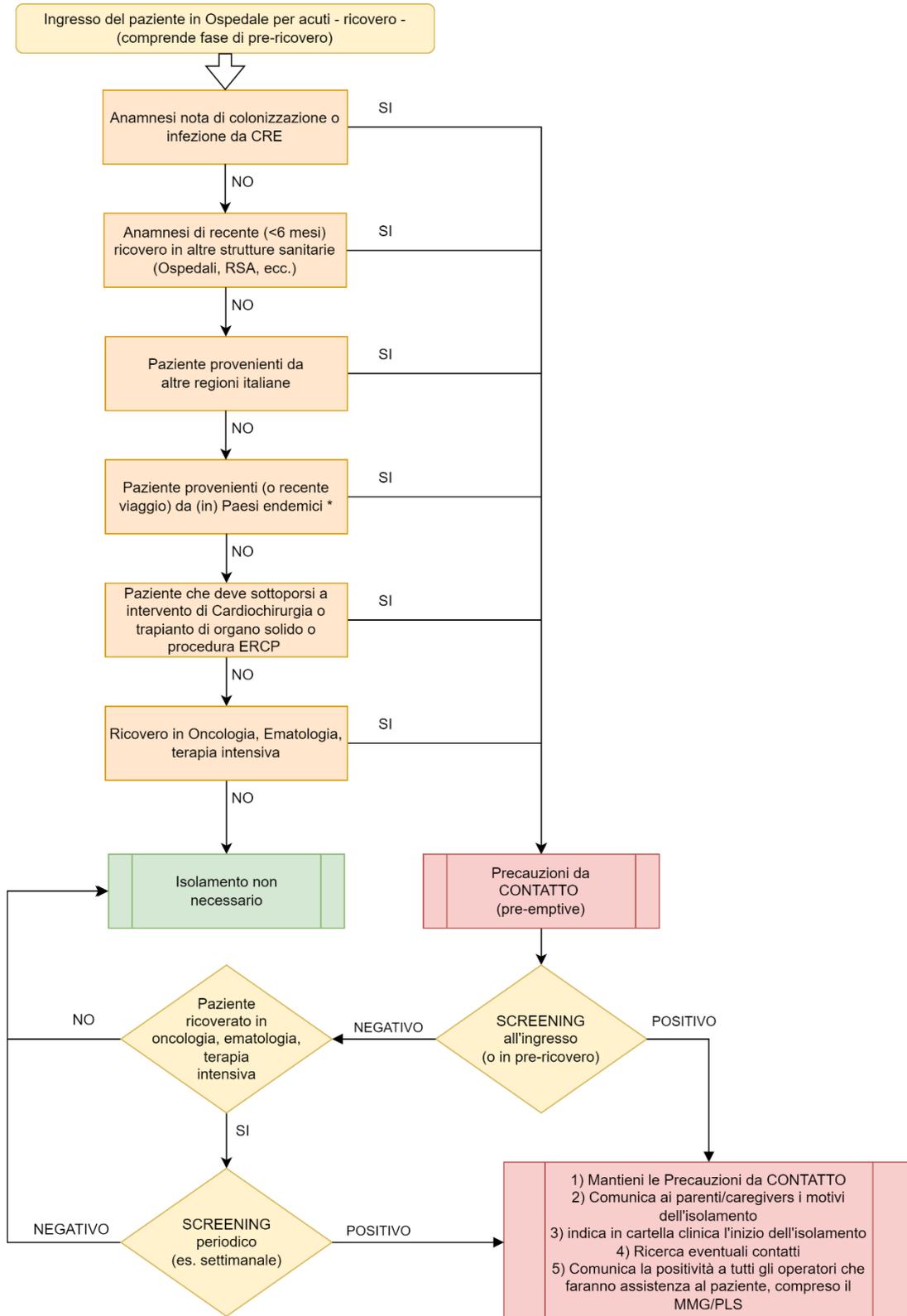
Sorveglianza attiva – Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)

COSA	QUALI PAZIENTI	QUALI REPARTI	COME	CHE COSA FARE
Screening all'ingresso* (in prima giornata o in pre-ricovero)	<ul style="list-style-type: none"> • pazienti con anamnesi nota di colonizzazione o infezione da CRE; • pazienti con anamnesi di recente (<6 mesi) ricovero in altre strutture sanitarie (Ospedali, RSA, ecc.) • pazienti provenienti da altre regioni italiane • pazienti provenienti da Paesi endemici (consultare https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4) • Precedente viaggio in un Paese endemico negli ultimi 30 giorni (vedi sopra) 	TUTTI i reparti di degenza	Tampone rettale	<p>Adottare le precauzioni standard e da contatto come misura preventiva fino a risposta negativa della Microbiologia.</p> <p>Applicare le Precauzioni da Contatto per i pazienti colonizzati o infetti</p> <p>Non è previsto ripetere il tampone durante la degenza</p>
Screening pre-procedura*	Pazienti da sottoporre a procedura di colangio-pancreatografia retrograda endoscopica (ERCP)	TUTTI i reparti di degenza		
Screening all'ingresso*	Pazienti in programma per intervento chirurgico	Cardiologia Cardiologia Unità trapiantologiche		
Screening all'ingresso* e screening periodici (a cadenza settimanale)	Tutti i pazienti	Ematologia, Oncologia, Terapie Intensive		

* nei pazienti che accedono attraverso un percorso di pre-ricovero è indicata l'esecuzione di *screening* in questa fase.

La tabella 4 riporta l'algorithmo decisionale per facilitare la valutazione del rischio di colonizzazione da CRE

Tabella 4



* <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>

Sorveglianza attiva - *Candida auris*

COSA	QUALI PAZIENTI	QUALI REPARTI	COME	CHE COSA FARE
Screening all'ingresso*	<p>Pazienti con storia di degenza ospedaliera (almeno una notte) o attività di riabilitazione, nei precedenti 12 mesi, in strutture di assistenza situate nelle regioni maggiormente interessate (Liguria, Piemonte, Emilia Romagna, Veneto#)</p> <p>#Circolare MS 19 giugno 2023 **</p>	TUTTI i reparti di degenza	Tampone Ascellare e inguinale bilaterale	<ul style="list-style-type: none"> • alloggiare i pazienti infetti o colonizzati in stanze singole; • adottare precauzioni da contatto (indossare camice e guanti monouso); • pulire e disinfettare le superfici ambientali con maggiore frequenza, con disinfettante efficace contro <i>C. auris</i>, o in alternativa, disinfettanti a base di cloro (ad una concentrazione di 1000 ppm) oppure una soluzione di candeggina al 10% (preparata quotidianamente fresca) lasciata agire per almeno 10 minuti. • attenzione nella gestione (manipolazione, trasporto ecc.) della biancheria dei pazienti con <i>C. auris</i>; • eseguire lo screening dei contatti stretti, mediante esame di tamponi ascellari e inguinali.

*nei pazienti che accedono attraverso un percorso di pre-ricovero è indicata l'esecuzione di screening in questa fase.

** da rivedere in base a futuri aggiornamenti dei dati epidemiologici

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024 - Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance – May 2024
- Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI). Linee di indirizzo per lo screening dei pazienti colonizzati da enterobatteri (Enterobacterales) produttori di carbapenemasi (CPE) Ed. 2024 (rev. 0)
- Ministero della Salute Circolare 19 giugno 2023 “Aggiornamento della situazione epidemiologica e delle indicazioni relative ai casi di Candida auris, 25 maggio 2023”
- Jay Patel, et Al. “Measuring the global response to antimicrobial resistance 2020–21: a systematic governance analysis of 114 countries”. Lancet Infect Dis 2023; 23: 706–18
- Piano Nazionale di Contrasto all’Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025
- Istituto Superiore di Sanità – “CRE: Sorveglianza nazionale delle batteriemie da enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Dati 2021” - Rapporti ISS Sorveglianza RIS-2/2022
- Istituto Superiore di Sanità – “AR-ISS: sorveglianza nazionale dell’Antibiotico-Resistenza. Dati 2021” - Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2022
- Ministero della Salute - DECRETO 7 marzo 2022. “Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL)”.
- Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Direzione Centrale Salute, Integrazione Sociosanitaria e Politiche Sociali. “Piano regionale della prevenzione 2021-2025”
- Ministero della Salute Circolare 6 dicembre 2019 “Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)”
- Linee Guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosa resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie. Ministero della Salute. 2020. Licenza CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Manuale di implementazione per prevenire e controllare la diffusione di organismi resistenti ai carbapenemi a livello nazionale e nelle strutture sanitarie. Ministero della Salute, 2020. Licenza: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
- Alessandro Cassini, et Al, and the Burden of AMR Collaborative Group “Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis”. Lancet Infect Dis 2019; 19: 56–66
- ECDC – “Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020”. TECHNICAL REPORT - Stockholm, November 2022
- EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases EUCAST (2017)
- WHO – “Global Action Plan on Antimicrobial Resistance”. 2015
- 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.
- 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.
- 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.
- Linee Guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie. Ministero della Salute. 2020.
- Manuale di implementazione per prevenire e controllare la diffusione di organismi resistenti ai carbapenemi a livello nazionale e nelle strutture sanitarie. Ministero della Salute, 2020.
- Tacconelli E, De Angelis G, de Waure C, Cataldo MA, La Torre G, Cauda R. Rapid screening tests for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 Sep;9(9):546-54. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70150-1. PMID: 19695491.
- New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective Benedetta Allegranzi. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e276–87
- Otter JA, Muters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Dec;21(12):1057-66. doi: 10.1016/j.cmi.2015.09.021. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26435462.