

# Patogeni importanti nella Prevenzione e Controllo delle Infezioni

Zahir Hirji and Vydia Nankoosingh

## Elementi chiave

- I professionisti addetti alla prevenzione ed al controllo affrontano quotidianamente problemi legati alla tubercolosi ed a microrganismi multi resistenti (MR).
- Il controllo della tubercolosi implica controlli ambientali ed impiantistici, controlli amministrativi e l'uso dispositivi di protezione individuali.
- Molti microrganismi hanno sviluppato resistenza agli antibiotici, rendendoli meno efficaci. Le misure di controllo sono diverse in relazione al microrganismo.
- La gestione della prevenzione e del controllo dei vari patogeni è diversa, in relazione al contesto istituzionale ed alle risorse disponibili.

## Introduzione

Microrganismi che pongono quotidianamente problemi ai professionisti addetti alla prevenzione e controllo delle infezioni (PCI) comprendono *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* e microrganismi multi-resistenti agli antibiotici (MR) in particolare, *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) e bacilli Gram-negativi MR. La successiva Sezione A affronta il tema della tubercolosi, la Sezione B quello del *Clostridium difficile* e dei microrganismi resistenti agli antibiotici. E' molto importante che i programmi di PCI e le attività di sorveglianza vengano decise sulla base dell'epidemiologia locale.

## SEZIONE A: *Mycobacterium tuberculosis*

### Premesse<sup>1-2</sup>

La tubercolosi (TB) è un'infezione ubiquitaria. Nel 2014 ci sono stati 9,6 milioni di nuovi casi ed 1,5 milioni di morti, la maggior parte nei Paesi in via di sviluppo. L'80% dei casi riportati si è osservato in soli 22 Paesi e il 58% nel Sud-est asiatico e Pacifico occidentale. L'incidenza di TB e la mortalità correlata sono in riduzione a livello mondiale. In particolare, quest'ultima si è ridotta del 47% a partire dal 1990 con un significativo miglioramento della sopravvivenza soprattutto a partire dal 2000.

La TB si definisce multi-resistente (MDR-TB) quando resistente a isoniazide e rifampicina. La resistenza anche a fluorochinoloni e qualsiasi altro farmaco di seconda linea, definisce la TB "extensively-drug resistant" (XDR-TB). Nel 2014 si sono osservati circa 480,000 casi di MDR-TB. Si stima che circa il 10% di questi pazienti abbia in realtà una forma XDR. Nel 2015, 105 paesi nel mondo distribuiti in tutte le sei regioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno registrato almeno un caso di XDR-TB.

### Patogenesi e trasmissione<sup>[3]</sup>

TB si trasmette attraverso nuclei di goccioline che diffondono nell'aria quando il malato tossisce, parla, starnutisce o sputa. I batteri sono inalati nel polmone dove si moltiplicano negli alveoli; è sufficiente un piccolo numero di micobatteri per causare l'infezione. Dopo l'ingresso nell'uomo, *M. tuberculosis* può raggiungere ogni organo o tessuto.

I soggetti infettati dai bacilli tubercolari non necessariamente sviluppano la malattia; i bacilli possono rimanere confinati ad opera dei meccanismi di difesa dell'ospite, pur restando vitali: si parla di TB latente. Circa il 10% delle persone con TB latente svilupperà successivamente una tubercolosi attiva quando i batteri si moltiplicheranno e compariranno i sintomi.

I polmoni costituiscono l'organo più spesso colpito. Altre comuni sedi di infezioni sono costituite dalla pleura, sistema nervoso centrale, sistema linfatico, sistema genitourinario, ossa ed articolazioni. Si definisce extrapolmonare la TB che colpisce organi di versi dal polmone; questa forma non è generalmente contagiosa.

I sintomi di TB polmonare includono tosse che determina la produzione di espettorato denso, opaco, a volte ematico, della durata superiore alle due settimane, stanchezza, perdita di appetito, perdita di peso inspiegabile, sudorazione notturna, febbre / brividi di freddo, e respiro "corto". Nelle persone con TBC extrapolmonare, i segni e sintomi variano in relazione al sito di infezione.

I fattori di rischio per tubercolosi includono:

- malattie che indeboliscono il sistema immunitario (es., tumori, HIV);

- contatti stretti con persone con TB attiva;
- assistenza a malati con TB attiva;
- vivere o lavorare in ambienti confinati quali prigioni, case di riposo, ricoveri per senzatetto quando ci siano persone con TBC attiva;
- difficoltà di accesso a cure mediche;
- abuso di alcol o droghe;
- viaggi in paesi ad alta endemia di TB;
- essere nato in paesi dove la TB è endemica;
- alcuni farmaci utilizzati per la cura dell'artrite reumatoide.

### Valutazione del paziente con sospetta TB<sup>3</sup>

Il test tubercolinico (TST) può essere utile per accertare l'infezione tubercolare. In caso di esposizione recente, possono essere necessari anche tre mesi perché il TST si positivizzi

La gestione di soggetti con un test positivo richiede due fasi: conferma della positività del TST e, successivamente, accertamenti sanitari. Questi includono la raccolta dell'anamnesi per accertare una possibile esposizione, fattori di rischio demografici, condizioni mediche che aumentano il rischio di TB. La visita clinica che indaghi la presenza di segni e sintomi di TB passata o presente può essere utile; una radiografia del torace, anche se suggestiva, può non essere conclusiva.

L'esame microscopico di uno striscio colorato (es. sputo, liquor cefalorachidiano, pus) rappresenta il metodo standard per la diagnosi, in particolare in aree dove l'esame colturale non viene eseguito di routine. E' infatti possibile procedere anche ad esame colturale; i risultati sono disponibili tardivamente, fino a sei settimane dalla raccolta. Sui bacilli isolati in coltura è possibile lo studio della sensibilità agli antibiotici *in vitro*.

### Terapia

La terapia della TB latente si basa sull'isoniazide, somministrato in genere per nove mesi. La terapia della TB attiva deve essere coerente con i protocolli DOTS della Organizzazione Mondiale della Sanità.<sup>[4]</sup> Un trattamento incompleto può comportare la selezione di ceppi resistenti. La stretta aderenza alla terapia è quindi importante per evitare fallimenti terapeutici. I pazienti in trattamento devono essere inoltre monitorati per il rischio di reazioni avverse ai farmaci.<sup>[1]</sup>

### Misure di controllo e prevenzione dell'infezione<sup>5</sup>

Le misure di PCI della TB possono essere suddivise in 3 aree: controlli su ambienti e impianti; controlli amministrativi; uso di dispositivi di protezione individuale.

- I controlli su ambienti e impianti comprendono le stanze a pressione negativa, i ricambi d'aria, le radiazioni ultraviolette, sistemi di filtrazione ad alta efficienza del particolato.
- I controlli amministrativi includono l'identificazione dei malati con segni e sintomi di TB, l'isolamento tempestivo dei casi sospetti e il tempestivo avvio della terapia dei casi di TB attiva.
- Dispositivi di protezione individuale che possono essere usati per limitare la trasmissione sono: le maschere chirurgiche per malati sintomatici (che deve sempre indossare quando lascia la stanza) e le maschere con filtro respiratorio (es. N-95, P100) per gli operatori sanitari.

## **Conclusioni**

La TB, nonostante l'enorme diffusione nel mondo, è malattia curabile e prevenibile. L'impatto della TB sul sistema sanitario è funzione dell'epidemiologia locale. L'esposizione occupazionale costituisce, comunque, un rischio significativo per gli operatori sanitari. Misure di PCI sono uno strumento importante per ridurre l'esposizione di operatori e malati.

## **SEZIONE B: Microorganismi resistenti agli antibiotici**

### **Introduzione**

Gli antibiotici, in uso sin dagli anni '40, hanno ridotto drasticamente la mortalità per malattie infettive. Tuttavia, molti microrganismi sono diventati resistenti a specifici antibiotici, riducendone così l'efficacia. I malati con infezioni da microrganismi resistenti hanno degenze più lunghe e costose ed una maggior probabilità di morire per l'infezione. I microrganismi resistenti sono diffusi in tutto il mondo e sono una causa di grande preoccupazione

### ***Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina**

#### **Premesse<sup>6-7</sup>**

*Staphylococcus aureus* è un cocco Gram-positivo e una delle principali cause di infezione batterica nel mondo. Fino al 30% delle persone è colonizzato a livello nasale, faringeo o perineale. Spesso la colonizzazione è transitoria, soprattutto sulla cute delle mani, e non costituisce pericolo in caso di cute intatta. La colonizzazione aumenta tuttavia il rischio di infezione e questo rischio è modulato da altri fattori predisponenti del paziente..

#### **Meccanismi di resistenza<sup>7</sup>**

*S. aureus* può sviluppare resistenza agli antibiotici. La resistenza alla meticillina, è mediata dalla presenza della cassetta genica SCCmec che contiene il gene *mecA*, che codifica per una penicillin-binding protein alterata, PBP2a che non lega in maniera efficace gli antibiotici beta-lattamici. Come risultato, i batteri MRSA sono resistenti a quasi tutte le penicilline, le cefalosporine e i carbapenemi.

#### **Epidemiologia<sup>8</sup>**

MRSA è diventato un problema negli anni '60 e dal 1980 ad oggi la resistenza alla meticillina ha raggiunto proporzioni epidemiche. L'impatto della malattia, sia contratta nelle ospedale che, più recentemente, in comunità, è allarmante, poiché si associa a prolungamento delle degenze, aumento dei costi, ed elevata morbilità e mortalità. Anche se i tassi di resistenza variano da paese a paese, ed anche da ospedale a ospedale, MRSA comunque rimane un importante patogeno antibiotico resistente nei luoghi di cura.

#### **MRSA di origine comunitaria<sup>9</sup>**

MRSA era un tempo considerato un patogeno strettamente associato all'assistenza nelle Organizzazioni Sanitarie (HA-MRSA, hospital acquired MRSA), pericoloso in particolare per le persone anziane con co-morbilità. Nel corso dell'ultimo decennio sono stati isolati, un po' in tutto il mondo, ceppi di MRSA di origine comunitaria (CA-MRSA). Questi ceppi - diversamente dagli HA-MRSA - colpiscono persone in buona salute, non caratterizzate dai classici fattori di rischio

associati all'acquisizione di HA-MRSA. Osservati per la prima volta in popolazioni isolate dell'Australia, sono state poi documentati in tutto il mondo. CA-MRSA è genotipicamente e fenotipicamente differente da HA-MRSA.

CA-MRSA colonizza più facilmente di HA-MRSA ed è caratterizzato da una maggiore virulenza vista l'abilità di divenire in poco tempo endemico. L'acquisizione di CA-MRSA è favorita da: affollamento, lesioni cutanee, oggetti o superfici contaminate, mancanza di pulizia. Popolazioni a rischio di acquisire CA-MRSA sono militari, sportivi e bambini in luoghi di cura. Lo spettro di infezioni causate da CA-MRSA è lo stesso di *S. aureus*, con particolare frequenza di infezioni cutanee e dei tessuti molli. La virulenza di CA-MRSA si manifesta soprattutto con la capacità di distruggere i tessuti, come avviene in caso di fascite e polmonite necrotizzante.<sup>6</sup>

### **Decolonizzazione**

C'è scarsa evidenza scientifica in supporto della decolonizzazione di CA-MRSA. Molti pazienti presentano problematiche che riducono il successo della decolonizzazione, come ferite e protesi articolari. Pazienti colonizzati solo sulla cute integra potrebbero giovare di un protocollo di decolonizzazione, anche se l'esito positivo può comunque essere transitorio.

### **Misure di controllo**

Vedasi Tabella 8.1- Patogeni di maggior interesse nelle strutture sanitarie.

### ***Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina**

Vancomicina costituisce spesso il farmaco di scelta per la terapia delle infezioni da MRSA. Preoccupa, quindi, la comparsa di *S. aureus* con ridotta sensibilità alla vancomicina (ceppi detti VRSA, *Vancomycin Resistant S. aureus*); sono ceppi di MRSA portatori di un gene di resistenza Van-A or Van-B. La diffusione di questi ceppi (*al momento eccezionale*, N.d.T.) configura un quadro di particolare gravità per la salute pubblica. *S. aureus* con ridotta sensibilità alla vancomicina è stato isolato per la prima volta nel 1996 in Giappone, quindi in diversi altri paesi, come negli Stati Uniti nel 2002. Nell'assistenza a malati portatori di VRSA devono essere strettamente applicate le precauzioni da contatto ed eventualmente altre precauzioni.

### ***Enterococcus* resistente a vancomicina**

#### **Premesse**

Gli Enterococchi sono cocchi Gram-positivi, anaerobi facoltativi, costituenti della normale flora intestinale; possono essere presenti anche nell'orofaringe, in vagina, sulla cute.<sup>10</sup> Enterococchi si possono trovare anche nell'ambiente (sulle superfici). Questi batteri possono essere responsabili di infezioni anche gravi come la setticemia, endocarditi, infezioni del tratto urinario, infezioni delle ferite, in particolare negli ospiti immunocompromessi.<sup>11</sup>

La terapia delle infezioni da enterococchi si basa sui glicopeptidi (ad es. vancomicina), capaci di bloccare la sintesi della parete batterica in ceppi sensibili.<sup>a</sup> VRE (Vancomycin Resistant Enterococcus) è un Enterococco resistente alla vancomicina. Si conoscono due tipi di resistenza. La

---

<sup>a</sup> *E. faecalis* è di solito sensibile anche all'Ampicillina. Nelle infezioni gravi può essere utile associare gentamicina (se attiva *in vitro* ad alto dosaggio) ad ampicillina o vancomicina

resistenza intrinseca, tipica di *E. gallinarum* ed *E. casseliflavus*, resistenza naturale di basso livello. Questi microrganismi sono raramente responsabili di infezioni gravi e non sono associati a epidemie. La resistenza acquisita è osservabile in *E. faecalis* e *E. faecium*, che rappresentano le specie più frequenti di VRE clinicamente significativi. Diversi geni veicolano la resistenza ai glicopeptidi, di cui i più frequentemente rilevati sono vanA e vanB. VanA è responsabile di elevata resistenza a vancomicina e moderata resistenza a teicoplanina, mentre ceppi vanB sono vancomicina-resistenti ma teicoplanina-sensibili.<sup>12</sup>

### **Epidemiologia**<sup>13,14</sup>

Il primo ceppo di VRE è stato isolato in Europa negli anni '80. Da allora si è diffuso rapidamente negli ospedali americani e sono state sempre più numerose le segnalazioni di colonizzazione o infezione con epidemie nosocomiali in tutto il mondo. Secondo l'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) nel 2014 la maggior parte dei paesi europei mostra una prevalenza di alto grado di resistenza agli amino glicosidi tra il 20 e il 50%. Negli Stati Uniti, VRE rappresentava il 33% di tutte le infezioni da enterococco nel 2006-2007.

### **Significato clinico**<sup>10,15</sup>

Pochi antibiotici sono efficaci nel trattamento delle infezioni da VRE dal momento che questi ceppi sono resistenti a molte classi antibiotiche. Recenti segnalazioni sul trasferimento del gene Van-A da un ceppo di *E. faecalis* vancomicina-resistente a un ceppo di MRSA (con produzione di un ceppo VRSA) sollevano grosse preoccupazioni nel timore che la diffusione ospedaliera di VRE possa costituire un serbatoio di geni di resistenza mobili. Potrebbe concretizzarsi la minaccia di una emergenza diffusa di VRSA che andrebbero ad aggiungersi alla crisi globale della resistenza antimicrobica. In popolazioni ad alto rischio di acquisizione, VRE si associa ad elevata mortalità, allungamento dei ricoveri ospedalieri e aumento dei costi legati a tali degenze. Nonostante ciò, diversi ospedali hanno ridotto la sorveglianza attiva di VRE. Le linee guida, d'altra parte, continuano a raccomandare l'uso di misure di controllo per ridurre il rischio di trasmissione.

### **Acquisizione e trasmissione**

Malati colonizzati ospitano VRE nel loro intestino, senza manifestare sintomatologia. Possono però costituire un *reservoir* (serbatoio) da cui i VRE possono diffondere. La durata della colonizzazione è variabile. I VRE possono diffondere per contatto diretto attraverso le mani del personale sanitario o indiretto attraverso materiale o attrezzature contaminate. L'ambiente gioca un ruolo importante nella loro diffusione perché VRE può sopravvivere per settimane su oggetti inanimati. Di estrema importanza per prevenire la trasmissione sono la corretta pulizia e disinfezione di superfici e strumenti condivisi

Strumenti che di solito sono condivisi tra malati, come i termometri e apparecchi per la rilevazione della pressione arteriosa, devono essere dedicati per ciascun malato VRE positivo, se possibile.<sup>10</sup>

### **Terapia**<sup>15</sup>

La terapia dei pazienti con infezione da VRE è molto complessa. Molti esperti raccomandano l'uso di linezolid. Altre terapie sono quinopristin/dalfopristin, daptomicina e tigeciclina. L'uso di questi farmaci è però approvato solo per alcuni tipi di infezione e ceppi resistenti sono già stati riportati. La decolonizzazione non è raccomandata.

## Indagini di laboratorio

E' importante riconoscere prontamente ed in modo accurato la colonizzazione o infezione, così da poter mettere in atto le precauzioni e prevenire la diffusione. La diagnosi si basa sulle indagini colturali o su metodi molecolari, quale la reazione a catena della polimerasi (PCR). Pulsed field gel elettroforesi (PFGE) è invece usata per studiare trasmissioni di tipo epidemico.<sup>12</sup>

## Misure di controllo

Vedi la Tabella 8.1 - Gestione dei patogeni di maggior interesse nelle strutture sanitarie

## Infezioni da *Clostridium difficile*

### Premesse

La prevalenza delle infezioni da *Clostridium difficile* (ICD) è gradualmente aumentata negli ultimi anni in tutto il mondo. Negli Stati Uniti *C. difficile* (CD) ha superato MRSA come numero di infezioni in alcuni ambienti di cura.<sup>16</sup> Le ICD si verificano principalmente nei malati che hanno assunto antibiotici o risiedono in luoghi di cura contaminati con spore.<sup>17</sup> Si stima che l'impatto economico di queste infezioni vari tra 7000€ per singolo caso in Inghilterra, 1.1 miliardi di dollari all'anno negli Stati Uniti e 46.1 milioni di dollari in Canada.<sup>18</sup> CD può causare diarrea, colite pseudo membranosa e, raramente, ileo o megacolon tossico, con elevato tasso di mortalità.<sup>16</sup>

### Patologia<sup>16</sup>

CD è un bacillo Gram-positivo, anaerobio, sporigeno; è ampiamente diffuso nell'ambiente. La via di trasmissione interumana è di tipo oro fecale. La forma vegetativa (stato attivo) produce tossine e può essere uccisa dagli antibiotici. La spora (stato "dormiente") non produce tossine. Le spore sono però resistenti a molti tipi di disinfettanti, agli acidi, al calore, alla secchezza e agli antibiotici. In assenza di una pulizia ottimale le spore possono sopravvivere nell'ambiente per mesi (letto, comode, termometri elettrici, stetoscopi, pieghe cutanee).

Esistono CD in forma tossigena e non tossigena. I ceppi tossigeni possono produrre due citotossine (Tossina A e Tossina B) che si legano ai recettori sulle cellule epiteliali intestinali causando infiammazione e diarrea. Entrambe le tossine sono enteropatiche e citotossiche. L'infezione è facilitata dalla alterazione del microbiota intestinale indotta dalle terapie antibiotiche che permette la colonizzazione intestinale da parte delle spore di CD. L'esposizione ad antibiotici (quali clindamicina, penicillina, cefalosporine e fluoroquinoloni) comporta una alterazione della flora intestinale e sembra costituire un importante fattore di rischio per ICD. Fattori di rischio aggiuntivi sono l'età, esposizione a chemioterapici, patologie infiammatorie intestinali, trapianto d'organo, patologia renale cronica, immunodeficienza, patologie concomitanti severe e contatto con persona colonizzata o infetta. Le forme leggere sono caratterizzate da diarrea non ematica, spesso mucoide e maleodorante, crampi, nausea, disidratazione, febbre, leucocitosi. Le forme più gravi possono causare colite, diarrea acquosa, dolori addominali, febbre, nausea, distensione addominale e pseudomembrane.

### Ceppi NAP1/027<sup>19</sup>

Dal 2000 c'è stato un aumento di incidenza del ceppo BI/NAP1/027.. Questo ceppo causa malattie severe, refrattarie alle terapie abituali, causa ricadute con maggior frequenza ed è associato a

mortalità più elevata. Questo ceppo, grazie alla parziale delezione di un gene regolatore, produce tossine in maggior quantità: circa 16 volte per la tossina A e 23 volte per la Tossina B

### **Colonizzazione<sup>20</sup>**

Si stima che un 3-5% degli adulti in buona salute e un 20-40% dei malati ricoverati siano colonizzati con spore inattive di CD. I soggetti colonizzati o portatori sono in genere asintomatici; possono però costituire un importante serbatoio per la trasmissione. Ci sono evidenze che suggeriscono il possibile passaggio dalla cute di malati asintomatici alle mani degli operatori sanitari. Non ci sono raccomandazioni per il trattamento dei portatori, specialmente considerando il rischio di diffusione di resistenza a vancomicina

### **Diagnosi**

In genere, la diarrea da CD compare entro 8 settimane dalla sospensione di una terapia antibiotica. ICD possono essere diagnosticate tramite test molecolari che individuano i geni delle tossine in feci diarroiche, o tramite saggi immunoenzimatici nelle feci. La coprocoltura richiede l'anaerobiosi che non è disponibile in tutti i laboratori.<sup>16</sup> Fino a poco tempo fa i saggi immunoenzimatici erano i più utilizzati per la semplicità e la rapidità di risposta. I test molecolari sono caratterizzati da maggiore sensibilità e specificità. L'endoscopia può essere utile in caso di casi sospetti con test di laboratorio negativi, presentazioni atipiche, o patologie infiammatorie croniche intestinali concomitanti. La ripetizione dell'esame nel caso di test negativo può risultare utile in alcuni casi, anche se il valore predittivo negativo della PCR è del 95%, pertanto il risultato negativo può considerarsi attendibile e indirizzare la ricerca verso altre cause. I pazienti asintomatici non dovrebbero essere testati, né, tantomeno, trattati.<sup>20</sup>

### **Terapia<sup>20</sup>**

Il trattamento primario consiste nella sospensione della terapia antibiotica in corso e nell'inizio di metronidazolo o vancomicina. Entrambi questi antibiotici hanno una simile efficacia nelle forme moderate di infezione.<sup>20</sup> I pazienti trattati con vancomicina sembrano però risolvere più in fretta il quadro diarroico, con rapida negativizzazione delle feci e risoluzione del quadro clinico. D'altra parte, considerando il rischio di diffusione di resistenza a vancomicina, il metronidazolo rappresenta il trattamento di scelta. L'evidenza scientifica è insufficiente per raccomandare l'uso di probiotici in tutti i casi di infezione.<sup>16</sup> Il trapianto fecale da donatore compatibile ha mostrato risultati molto promettenti, soprattutto nelle forme più severe di infezione e dopo fallimento alle terapie standard. C'è crescente interesse nel validare il trapianto fecale anche per la terapia delle infezioni primarie, anche se altri studi sembrano ancora necessari in questo campo, così come nella preparazione di un preparato batterico che possa essere usato in sostituzione della feci del donatore. Il rischio di recidiva dopo un'infezione primaria è del 20% e sale al 60% dopo multiple recidive. Le recidive possono dipendere da una riesposizione esogena o da riattivazione endogena delle spore in seguito ad alterazioni del microbiota intestinale.<sup>21</sup>

### **Misure di controllo**

Si possono mettere in atto diverse misure per bloccare la trasmissione e prevenire la diffusione di CD (v. Tabella 8.1). L'evidenza scientifica sottolinea sempre più che accanto a misure di controllo che prevengano la trasmissione delle infezioni sia necessario affiancare dei programmi di degli controllo

dell'uso degli antibiotici per limitarne l'uso inappropriato. La pronta segnalazione del malato con diarrea al personale addetto al controllo delle infezioni può aiutare a focalizzare gli interventi. L'aderenza ai 5 momenti dell'igiene delle mani è importantissima. L'igiene delle mani con prodotti a base di alcol, utile nei confronti di batteri in forma vegetativa, potrebbe essere meno efficace di acqua e sapone nei confronti delle spore di CD. Indagini ambientali possono aiutare nella ricerca della fonte (es. attrezzature condivise) e favorire interventi mirati di pulizia. Il rigoroso rispetto della pulizia dell'ambiente è fondamentale. Per la pulizia si dovrebbero usare prodotti sporicidi, specialmente durante epidemie; questi includono varie formulazioni di acqua ossigenata e prodotti a base di cloro (es. candeggina). In assenza di prodotti sporicidi, si raccomanda la frizione delle superfici in modo da rimuovere fisicamente le spore. Ripetere la pulizia dell'ambiente può favorire il successo nella effettiva rimozione di CD dall'ambiente. L'educazione alle misure di controllo dei pazienti e dei loro visitatori devono essere parte integrante del programma. Non sono raccomandati né la ricerca routinaria di portatori tra i soggetti asintomatici, né la ripetizione della ricerca di CD dopo la terapia.<sup>20</sup>

## Gram-negativi multiresistenti

### Background

Il trattamento delle infezioni batteriche severe è reso sempre più difficile dall'aumento delle resistenze agli antibiotici, e ciò avviene anche nei batteri Gram negativi. Diverse definizioni di batteri resistenti sono state utilizzate negli in letteratura. In generale, per batterio multi resistente (MDR) si intende un batterio resistente a più di tre classi di antibiotici, mentre per batterio con resistenza estesa (XDR) un ceppo resistente a tutti gli antibiotici ad eccezione di 1 o 2 classi. I batteri pan resistenti (PDR) sono resistenti a tutti gli antibiotici.<sup>[22]</sup>

### Batteri produttori di $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL)

ESBL sono enzimi che idrolizzano le penicilline e le cefalosporine, incluse quelle di terza generazione. La maggior parte dei batteri Gram negativi produttori di ESBL sono *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, che fanno parte della famiglia delle Enterobacteriaceae. Questi batteri causano un ampio spettro di infezioni, tra cui infezioni urinarie e sepsi.<sup>10</sup> Le ESBL di *E. coli* e *K.pneumoniae* sono codificate da geni plasmidici e quindi facilmente trasferibili orizzontalmente tra batteri e specie diverse.<sup>23-24</sup>

Nel corso degli ultimi 20 anni i batteri produttori di ESBL si sono diffusi in maniera ubiquitaria, sia in ospedale che in comunità. Le infezioni sostenute da questi batteri richiedono spesso terapie con carbapenemici.<sup>23-24</sup>

### Enterobatteri produttori di carbapenemasi

Gli enterobatteri produttori di carbapenemasi sono resistenti ai carbapenemici (imipenem, meropenem, ertapenem). Le carbapenemasi sono spesso identificate in *E.coli* e *K.pneumoniae* ma possono caratterizzare anche altre specie di batteri Gram negativi.<sup>10</sup> Nel corso degli ultimi 10 anni si è verificato un aumento significativo della segnalazione di carbapenemasi. I geni che codificano per questi enzimi sono spesso localizzati su elementi mobili, come plasmidi e trasposoni. Possono

quindi facilmente muoversi tra le specie e veicolare spesso anche altre resistenze. <sup>[10]</sup> I carbapenemici sono spesso utilizzati nel trattamento di infezioni severe in pazienti gravi, come i trapiantati d'organo o ricoverati in terapia intensiva.<sup>24</sup> Le infezioni da batteri produttori di carbapenemasi sono trattate con polimixine, che rappresentano uno degli ultimi baluardi terapeutici per i batteri Gram negativi MDR.

Finora sono state tipizzate diverse classi di carbapenemasi, nominate ognuna con un acronimo di 3 lettere e spesso associate al luogo dove sono state isolate per la prima volta. KPC è endemico negli Stati Uniti e in Grecia ed è stato identificato in tutto il mondo. VIM e IMP sono state riscontrate in tutto il globo, anche se con maggiore prevalenza in Europa e Asia. OXA-48 è stata isolata soprattutto nel Mediterraneo e in Europa e in India. Più recentemente, NDM-1 è stato riscontrato con maggiore frequenza in India e Pakistan, ma comunque diffuso in tutto il mondo.<sup>24</sup>

### **Altri importanti batteri gram negativi MDR**

La specie *Acinetobacter* è comunemente isolata nel terreno e nell'acqua. La specie che più frequentemente causa infezione nell'uomo è *Acinetobacter baumannii*. Anche *Pseudomonas* è un batterio ambientale, ma *Pseudomonas aeruginosa* causa spesso infezioni nell'uomo. Sia *Acinetobacter* che *Pseudomonas* sono opportunisti che, in ambiente ospedaliero, causano infezione più spesso nei soggetti immunodepressi o ricoverati in terapia intensiva. Pazienti a rischio sono quelli sottoposti a ventilazione meccanica, a ospedalizzazione prolungata, con ferite o mezzi invasivi. Sia *Acinetobacter* che *Pseudomonas* sono spesso resistenti a antibiotici comunemente prescritti e la resistenza in questi batteri è in aumento.<sup>25-26</sup> Di particolare rilevanza è la rilevazione di mcr-1 da parte di ricercatori cinesi, che è il nome dato al primo gene plasmidico responsabile di resistenza alle polimixine. Altri studi hanno successivamente rivelato la presenza di mcr-1 in diversi altri paesi di Asia e Europa. Le polimixine sono state considerate una delle ultime risorse terapeutiche per il trattamento di molte infezioni da batteri Gram negativi MDR.

### **Misure di controllo**

Vedi Tabella 8.1 : Patogeni di maggiore interesse in ambiente di cura

### **Terapia**

Le infezioni da batteri produttori di ESBL sono trattate con carbapenemici, come il meropenem. Le infezioni da batteri produttori di carbapenemasi sono spesso trattate con polimixine, come la colistina.<sup>[23-24]</sup> La scoperta di mcr-1 può significare che in futuro anche le polimixine saranno inefficaci per questo tipo di infezione.<sup>[27]</sup> Altre opzioni terapeutiche sono la tigeciclina (una glicilciclina per uso parenterale) e il doripenem (un carbapenemico per uso parenterale). È estremamente importante conservare l'uso delle molecole esistenti, dal momento che nuovi farmaci sono prodotti con sempre maggiore difficoltà.<sup>[24]</sup>

## **Importanza dei batteri gram negativi MDR**

I batteri gram negativi normalmente risiedono nel tratto intestinale umano. I portatori asintomatici di batteri Gram negativi MDR possono essere una sorgente di trasmissione, specialmente in ambiente ospedaliero. Pazienti con infezioni da batteri MDR hanno più spesso ricevuto terapie antibiotiche in passato. Vanno incontro ad ospedalizzazioni più prolungate e causano un significativo aumento dei costi ospedalieri. La terapia antibiotica iniziale è spesso inefficace, con conseguente aumento della morbilità e della mortalità.<sup>[10]</sup> Opportunità di diffusione esistono anche in comunità attraverso l'ambiente. Gram negativi MDR sono stati rilevati nell'acqua, come in fiumi e acque di scarico, e in fattorie. L'uso di antibiotici in industria animale è significativo in molte parti del mondo. Questo vuol dire che l'uomo è esposto agli antibiotici in maniera multipla. Il commercio globale e i viaggi intercontinentali hanno contribuito alla evoluzione e alla diffusione dei geni di resistenza.<sup>[23]</sup>

## **Considerazioni sulla gestione dei patogeni di rilevante interesse**

L'organizzazione della PCI per i patogeni sopra ricordati varia in relazione al contesto istituzionale ed alle risorse disponibili. Come intervento di minima, l'aderenza alla corretta igiene delle mani deve essere un obiettivo prioritario in tutte le organizzazioni sanitarie. Gli operatori sanitari devono lavarsi le mani prima e dopo il contatto con i malati o con l'ambiente attorno ai malati. Questa è la più importante misura per il controllo dei più importanti patogeni di interesse clinico. Le precauzioni da adottare per evitare la trasmissione delle infezioni sono adottabili a seconda del contesto. L'uso di misure da contatto può essere considerato in relazione al patogeno in causa, specie negli ospedali per acuti o durante un'epidemia. La sistemazione dei pazienti va inoltre considerata. I malati colonizzati o infettati da un particolare patogeno possono essere isolati in camera singola o in stanza con un altro paziente positivo (sistema di coorte).

Molti luoghi di cura effettuano uno screening di sorveglianza attiva soprattutto per MRSA, VRE e i batteri Gram negativi MDR al fine di controllare la prevalenza, l'incidenza e la trasmissione di questi patogeni. La sorveglianza attiva può contribuire nel ricontrollare lo stato dei pazienti con storia pregressa di infezione o colonizzazione, a riconoscere la trasmissione a nuovi pazienti, valutare la terapia, e identificare i pazienti di cui non si conosceva lo stato di colonizzazione.<sup>10</sup>

Una terapia antibiotica efficace iniziata precocemente può cambiare la prognosi di questi pazienti. I paesi con scarse risorse economiche sono particolarmente gravati da questa problematica, poiché la reale diffusione dell'antibiotico resistenza non è del tutto nota. La mancanza di regolamentazione dell'uso di antibiotici e di sorveglianza attiva, e scarse opportunità diagnostiche sono problematiche importanti. Altri fattori di rischio sono la percezione del problema da parte del paziente e la pressione sul medico per la prescrizione dell'antibiotico, paura di insuccesso clinico da parte del curante che conduce all'abuso dei farmaci, la mancanza di alcuni farmaci e, d'altra parte, la mancanza di regolamentazione per l'uso di quelli disponibili. Sfortunatamente, l'uso inappropriato degli antibiotici ha causato un aumento del numero di batteri resistenti e quindi ad una minore efficacia degli antimicrobici.<sup>23-24</sup> Informazioni sull'epidemiologia locale, sui trend di resistenza, e sull'uso degli antibiotici sono essenziali per guidare la scelta terapeutica singola e l'elaborazione di linee guida che riflettano il tipo di infezione e i pattern di resistenza.

Tabella 8.1 **Patogeni di maggiore interesse in ambiente di cura**

|                                | <b>MRSA*</b>   | <b>VRE*</b>   | <b>MDR -GN*</b>   | <b>CDI*</b>  |
|--------------------------------|--|---|---|--|
| <b>Soggetti a rischio</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Precedente uso di antibiotici</li> <li>- Grave malattia sottostante</li> <li>- Lunga degenza ospedaliera</li> <li>- Precedenti contatti con strutture sanitarie</li> <li>- Procedure invasive</li> <li>- Contatto stretto con malati colonizzati o infetti da MRSA</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Precedente uso di antibiotici</li> <li>- Grave malattia sottostante</li> <li>- Lunga degenza ospedaliera</li> <li>- Precedenti contatti con strutture sanitarie</li> <li>- Uso di dispositivi invasivi</li> <li>- Close proximity to a patient that is colonised or infected with VRE</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Precedente uso di antibiotici</li> <li>- Grave malattia sottostante</li> <li>- Lunga degenza ospedaliera</li> <li>- Precedenti contatti con strutture sanitarie</li> <li>- Contatto con strutture sede di epidemie da Bacilli Gram neg MR</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Precedente uso di antibiotici</li> <li>- Grave malattia sottostante</li> <li>- Lunga degenza ospedaliera</li> <li>- Età avanzata</li> <li>- Manipolazione / chirurgia gastrointestinale</li> <li>- Colon irritabile (colon spastico)</li> <li>- Uso di farmaci inibitori pompa protonica</li> </ul> |
| <b>Screening1 all'ingresso</b> | Sì, in relazione ai fattori di rischio del malato  | Sì, in relazione ai fattori di rischio del malato   | In base all'epidemiologia locale ed ai fattori di rischio del malato  | No   |
| <b>Sedi</b>                    | Tampone nasale, rettale, ferite, exit site   | Tampone rettale   | Tampone rettale   |  |
| <b>Via di trasmissione</b>     | Contatto (anche droplet per malati sintomatici con polmonite)  | Contatto  | Contatto (anche droplet per malati sintomatici con polmonite)   | Contatto   |
| <b>Isolamento</b>              | Sì   | Sì  | Sì  | Sì   |
| <b>Alloggio</b>                | Preferibile camera singola   | Preferibile camera singola<br>Bagno dedicato  | Preferibile camera singola<br>Bagno dedicato  | Preferibile camera singola<br>Bagno dedicato   |
| <b>Identificazione malati</b>  | Può essere utile attivare un sistema di identificazione dei malati colonizzati o infetti da microrganismi MR per un tempestivo riconoscimento in caso di successivi ricoveri   |   |   |  |

|   | <b>MRSA*</b>  | <b>VRE*</b>  | <b>MR -GN*</b>   | <b>ICD*</b>   |
|---|---|--|--|---|
| <b>Pulizie ambientali</b>                   | Pulizie routinarie con attenzione alle superfici con maggiori contatti  | Pulizie routinarie con attenzione alle superfici con maggiori contatti<br><br>Valutare se duplicare le pulizie in caso di epidemie | Pulizie routinarie con attenzione alle superfici con maggiori contatti | Pulizie routinarie con attenzione alle superfici con maggiori contatti, usando agenti sporicidi<br><br>Valutare se duplicare le pulizie in caso di epidemie |
| <b>Sospensione delle precauzioni</b>        | Problema irrisolto<br>Alcune istituzioni seguono I seguenti criteri: risultati negativi da tutte le sedi di colonizzazione/infezione - 3 colture negative prelevate a distanza di almeno una settimana, in assenza di terapia<br><b>Note:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• E' possibile la ri-colonizzazione; opportuno mantenere il monitoraggio</li> <li>• Considera la possibilità di mantenere le precauzioni di isolamento in corso di epidemie</li> </ul> |  |  | Diarrea cessata da almeno 48 ore  |
| <b>Follow-up dei contatti</b>               | Due set di campioni prelevati in giorni diversi , di cui uno prelevato almeno 7 giorni dopo l'ultima esposizione, specie in corso di epidemie   |  | In base ai fattori di rischio dei malati ed all'epidemiologia locale   | No  |
| <b>Prevalenza puntuale</b>                  | <b>In corso di epidemia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effettuare ripetuti studi di prevalenza puntuale nelle unità interessate (es. settimanali) ricercando con indagini colturali i microrganismi MR in causa per verificare se la trasmissione aumenta o diminuisce.</li> <li>- Considerare la dimissione o il trasferimento dei malati in attesa che la trasmissione si riduca o cessi.</li> </ul>   |  |  | No  |
| <b>Misure ulteriori in caso di epidemie</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pulizia rigorosa delle attrezzature usate per più malati</li> <li>- Attrezzature dedicate per malati colonizzati /infetti</li> <li>- Educazione del personale sanitario, dei malati, dei visitatori</li> <li>- Auditing nella unità/area interessata dall'epidemia in ordine a: igiene delle mani, procedure di isolamento, pulizia ambientale</li> </ul>  |  |  |   |

\*MRSA = *S. aureus* meticilino-resistente; VRE = Enterococco vancomicina-resistente; MR-GN = batteri Gram-negativi multi resistenti; ICD =infezioni da *C. difficile*

## Conclusioni

La resistenza agli antibiotici costituisce un problema per la sanità pubblica in tutto il mondo; la soluzione ha diverse sfaccettature. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i paesi in via di sviluppo contribuiscono in maniera significativa allo sviluppo e alla diffusione dell'antibiotico resistenza.<sup>23</sup> Pertanto, è essenziale promuovere comportamenti corretti tra i prescrittori, i distributori ed i consumatori. In primo luogo dovrà crescere la consapevolezza sul problema delle resistenze e dovrà essere attivata una sorveglianza dei patogeni più significativi. Può essere utile anche l'aggancio a iniziative per il buon uso degli antibiotici (antimicrobial stewardship). Inoltre, è importante promuovere la ricerca di nuove molecole antibiotiche per la terapia di queste infezioni. L'implementazione di appropriate misure di prevenzione e controllo può contribuire a ridurre la diffusione di questi microrganismi.

## Bibliografia

1. World Health Organization. 2009. Global Tuberculosis Control: A Short Update to the 2009 Report. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44241/1/9789241598866\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44241/1/9789241598866_eng.pdf) [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
2. World Health Organization. Tuberculosis Fact Sheet 104. Updated October 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html> [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
3. Canadian Tuberculosis Standards 7<sup>th</sup> edition, 2013. Public Health Agency of Canada. <http://www.respiratoryguidelines.ca/tb-standards-2013> [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
4. The five elements of DOTs. <http://www.who.int/tb/dots/whatisdots/en/> [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
5. Public Health Ontario. 2012 Routine Practices and Additional Precautions in all healthcare settings 3rd edition. [https://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/RPAP\\_All\\_HealthCare\\_Settings\\_Eng2012.pdf](https://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/RPAP_All_HealthCare_Settings_Eng2012.pdf) [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
6. De Leo F, Otto M, Kreiswirth B, Chambers H. Community Associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2010; 375:1557-1568.
7. Chambers H, De Leo H. Waves of Resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(9):629-641.
8. Durai R, Ng P, Hoque H. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. An update. *AORN J* 2010; 91(5): 599-609.
9. Witt, W. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. What do we need to know? *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(Suppl 7):17-25.
10. Provincial Infectious Disease Advisory Committee, 2013. Annex to Routine Practices and Additional Precautions- Annex A: Screening, Testing and Surveillance for Antibiotic Resistant Organisms (AROs) in all Healthcare Settings. [https://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/PIDAC-IPC\\_Annex\\_A\\_Screening\\_Testing\\_Surveillance\\_AROs\\_2013.pdf](https://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/PIDAC-IPC_Annex_A_Screening_Testing_Surveillance_AROs_2013.pdf) [Accessed 2 February 2016]
11. Bryant S, Wilbeck J. Vancomycin-Resistant Enterococcus in Critical Care Areas. *Crit Care Nurs Clinics North America* 2007; 19: 69-75.
12. Tenover F, McDonald C. Vancomycin-Resistant Staphylococci and Enterococci: Epidemiology and Control. *Current Opinion Infect Dis* 2005; 18:300-305.

13. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, et al. Emergence and Spread of Vancomycin Resistance Among Enterococci in Europe. *Eurosurveillance* 2008; 13(47):1-11.
14. Reik R, Tenover FC, Klein E, McDonald LC. The Burden of Vancomycin-Resistant Enterococcal Infections in US Hospitals, 2003 to 2004. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:81-85.
15. Lode H. Clinical Impact of Antibiotic-Resistant Gram-Positive Pathogens. *Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 15:212-217.
16. O'Keefe, S. Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16(2): 139-142.
17. Durai, R. Epidemiology, pathogenesis and management of *Clostridium difficile* infection. 2006. *Digest Dis Sci* 2007; 52: 2958-2962.
18. Etchells E, Mittman N, Koo M, et al. The Economics of Patient Safety in Acute Care. June 2015. <http://www.patientsafetyinstitute.ca/en/toolsResources/Research/commissionedResearch/EconomicsofPatientSafety/Pages/default.aspx> [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
19. Kelly C LaMont JT. *Clostridium difficile* - More difficult than ever. *NEJM* 2008; 359:1932-1940.
20. Public Health Ontario. 2013. Annex C: Testing, Surveillance and Management of *Clostridium difficile* in All Health Care Settings. [https://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/PIDAC-IPC\\_Annex\\_C\\_Testing\\_SurveillanceManage\\_C\\_difficile\\_2013.pdf](https://www.publichealthontario.ca/en/eRepository/PIDAC-IPC_Annex_C_Testing_SurveillanceManage_C_difficile_2013.pdf) [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
21. Bakken, J. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol* 2009; (15): 285-289.
22. Magiorakos A. Multidrug- resistant, extensively drug-resistant and pan-drug resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-281.
23. Hawkey P.M. Multidrug- resistant Gram-negative bacteria: a product of globalization. *J Hosp Infect* 2015; 89:241-247.
24. Nordmann P. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1791-1797.
25. Centers for Disease Prevention and Control. Healthcare Associated Infections. *Pseudomonas aeruginosa* in Healthcare Settings. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html> [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
26. Centers for Disease Prevention and Control. Healthcare Associated Infections. Acinetobacter in Healthcare Settings. <http://www.cdc.gov/HAI/organisms/acinetobacter.html> [Ultimo accesso 2 febbraio 2016]
27. Liu Y. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2015; November (Online).

I consigli e le informazioni contenute in questo libro sono da ritenersi corrette ed accurate. Gli autori, i traduttori, IFIC e SIMPIOS declinano però ogni responsabilità legale per eventuali danni conseguenti ad azioni o decisioni assunte sulla base di questo libro.

Questa pubblicazione non può essere riprodotta, conservata o trasmessa, in qualsiasi forma o mezzo (elettronico, meccanico, fotocopia registrazione) senza esplicita e formale autorizzazione scritta dell' International Federation of Infection Control. Ciò a prescindere dagli scopi, di ricerca, studio, critica o recensione, secondo la normativa inglese dell'UK Copyright Designs and Patents Act 1988.

Copie possono essere scaricate e stampate solo ad uso personale.

Publicato da International Federation of Infection Control  
47 Wentworth Green  
Portadown, BT62 3WG, N Ireland, UK  
[www.theific.org](http://www.theific.org)

© International Federation of Infection Control, 2016. Tutti i diritti riservati.