

Linee di indirizzo per la sorveglianza dei batteri multi-resistenti nelle Long-Term Care Facilities (LTCFs) italiane, proposte dal Gruppo di Lavoro per lo Studio delle Infezioni nelle Residenze Sanitarie Assistenziali e Strutture assimilabili (GLISTer) dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)

Abstract

Le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) o Long-Term Care Facilities (LTCF) nella comune dizione inglese, sono strutture di lungodegenza e riabilitazione che rappresentano un importante serbatoio di organismi multi-resistenti (multidrug-resistant organisms, MDRO). Il tasso di colonizzazione da MDRO nei residenti delle LTCF italiane è generalmente più alto rispetto a quello dei residenti delle LTCF di altri paesi europei. Il presente documento, elaborato dal Gruppo di Lavoro dell'AMCLI per lo Studio delle Infezioni nelle Residenze Sanitarie Assistenziali e Strutture assimilabili (GLISTer), ha lo scopo di fornire linee di indirizzo per la sorveglianza di Laboratorio dei microrganismi MDR nelle LTCF italiane.

Sono identificati tre livelli di sorveglianza dei MDRO che possono essere attivati nelle LTCF: i) sorveglianza obbligatoria di MDRO mediante l'analisi cumulativa retrospettiva dei dati di sensibilità/resistenza antimicrobica, ottenuti dalla diagnostica di *routine* dei campioni clinici; ii) sorveglianza attiva, fortemente raccomandata, per determinare se un paziente sia portatore di un MDRO, in particolare mediante l'esecuzione di tamponi rettali per la valutazione della colonizzazione da parte di enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE); iii) sorveglianza su base volontaria dei MDRO mediante indagini prospettiche, principalmente basate su studi di prevalenza puntuale (*point prevalence*) della colonizzazione, che consentono di determinare la prevalenza *baseline* di diversi MDRO all'interno della struttura; la ripetizione della sorveglianza ad intervalli regolari consentirebbe poi di valutare il successo di un intervento mirato in risposta ad elevate percentuali di colonizzazione. Questa tipologia di sorveglianza delle LTCF è finalizzata a fornire informazioni epidemiologiche utili agli operatori sanitari della struttura, fornendo una "fotografia" propria della singola struttura, ma risulterà efficace solo se i dati raccolti verranno utilizzati con finalità di prevenzione e controllo delle infezioni.

Introduzione

Le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) o Long-Term Care Facilities (LTCF) nella comune dizione inglese, sono strutture di lungodegenza e riabilitazione comprendenti case di cura, centri di assistenza residenziali, ospedali per la cura di malattie croniche, centri di riabilitazione e istituzioni psichiatriche, e forniscono assistenza medico/infermieristica continua e qualificata ai residenti anche per lo svolgimento delle comuni attività quotidiane [Strausbaugh *et al.*, 1996]. Queste strutture rappresentano quindi funzionalmente la “casa” dei residenti, generalmente anziani con problemi di salute, che vi rimangono per mesi e/o anni. Essi, poi, vengono spesso trasferiti agli ospedali per acuti, per poi essere nuovamente ammessi alle strutture di lungodegenza [Smith *et al.*, 2008]. A causa dell'invecchiamento della popolazione italiana (aspettativa di vita attuale di 80,1 anni per i maschi e 84,7 per le femmine), le LTCF giocano un ruolo importante nel sistema sanitario. Nel dicembre 2013 nel nostro paese sono state registrate 12.200 LTCF, per un totale di 384.000 persone ospitate. Queste cifre sono destinate ad aumentare nei prossimi decenni [<http://www.istat.it/>].

I pazienti ospiti delle LTCF presentano diversi fattori di rischio per la colonizzazione e/o l'infezione da parte di microrganismi multi-resistenti (*multidrug-resistant organisms*, MDRO); la pressione selettiva esercitata dagli antibiotici, classe di farmaci tra le più comunemente prescritte nei residenti, facilita l'insorgenza e la trasmissione di resistenze. Per questi motivi, le LTCF rappresentano un serbatoio potenzialmente importante di MDRO [Dyar *et al.*, 2015; Moro *et al.*, 2013].

I principali MDRO isolati nelle LTCF comprendono *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA), enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* con fenotipo MDR ed *Enterobacteriaceae* che producono β -lattamasi a spettro esteso (ESBL), cefalosporinasi ad alto livello di tipo AmpC e/o carbapenemasi.

La sorveglianza dei MDRO all'interno di queste strutture risulta di fondamentale importanza: infatti, i risultati rappresentano a livello locale e regionale uno strumento conoscitivo irrinunciabile per una migliore organizzazione delle strategie di prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e per orientare la prescrizione antibiotica in termini di maggiore appropriatezza [CLSI, 2014].

Per quanto sottolineato, il Gruppo di Lavoro per lo Studio delle Infezioni nelle Residenze Sanitarie Assistenziali e Strutture assimilabili (GLISTER) dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) raccomanda fortemente di mettere in atto sistemi di sorveglianza dei MDRO nelle LTCF italiane. L'urgente necessità di disporre di linee di indirizzo italiane, focalizzate alla sorveglianza dei MDRO nelle LTCF, è stata espressa durante il Congresso Nazionale AMCLI 2017 [Confalonieri, 2017], ed anche sottolineata dal Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico Resistenza (PNCAR), 2017-2020, approvato dalla Presidenza Italiana del Consiglio dei Ministri [PNCAR, 2017].

Batteri multi-resistenti nelle LTCF italiane

L'Italia mostra, tra i paesi europei, uno dei più alti tassi di prevalenza di MDRO da isolati invasivi, in modo particolare di MRSA, *A. baumannii* produttori di carbapenemasi ed *Enterobacteriaceae* produttori di ESBL e/o carbapenemasi (CPE) [rapporto EARS-Net 2016] e la degenza nelle LTCF risulta essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di sepsi causate da MDRO [Venkatachalam *et al.*, 2014]. Una *review* recente, inerente studi di colonizzazione da MDRO nelle LTCF italiane, confronta i dati disponibili in letteratura, i fattori di rischio e la caratterizzazione molecolare degli isolati clinici: da essa si evince come la percentuale di colonizzazione dei residenti nelle strutture italiane sia significativamente più alta rispetto a quella riscontrata in altri paesi dell'Europa [Aschbacher *et al.*, 2016]. I risultati, infatti, mostrano una prevalenza di colonizzazione per i residenti e per il personale sanitario rispettivamente del 7.8-38% e del 5.2-7.0% da MRSA, del 50-64% e del 5.2-14% da enterobatteri ESBL-produttori, del 1.0-6.3% e dello 0.0-1.5% da CPE.

Due studi multicentrici hanno, inoltre, confermato un'alta prevalenza di colonizzazione (compresa tra il 32.8 e l'81.5%) da parte di enterobatteri ESBL-produttori, in particolare *E. coli*, nelle LTCF italiane, mentre prevalenze più basse sono state riscontrate per CPE (0.0-5.8%) ed *A. baumannii* produttore di carbapenemasi (0.0-5.8%); sono state, invece, riscontrate prevalenze di colonizzazione molto variabili per MRSA (5.0-30.6%) e VRE (0.8-20.2%) [Giufre *et al.*, 2017; Nucleo *et al.*, 2018].

Escherichia coli ESBL-produttore risulta essere il patogeno più frequentemente isolato non solo da urine [Giufre *et al.*, 2018; Trezzi *et al.*, 2018]; le ESBL prodotte appartengono soprattutto al tipo CTX-M, in particolare CTX-M-15, spesso correlato al gruppo clonale pandemico ST131 [Aschbacher *et al.*, 2016; Giufre *et al.*, 2017; Tinelli *et al.*, 2012]. Gli enterobatteri produttori di carbapenemasi risultano, invece, produrre prevalentemente enzimi di tipo KPC e/o VIM [Aschbacher *et al.*, 2016; Giufre *et al.*, 2017; Nucleo *et al.*, 2018].

È importante sottolineare come, nonostante queste strutture siano molto diffuse sul territorio, gli studi italiani di sorveglianza riguardanti le LTCF siano attualmente ancora scarsi, e che, a livello nazionale o regionale, non vengano eseguiti in modo sistematico studi di sorveglianza su base colturale né molecolare. Pertanto, il GLISTER raccomanda fortemente di attuare la sorveglianza dei MDRO nelle singole LTCF, al fine di determinare i tassi di colonizzazione nei residenti, come base per la programmazione di misure di prevenzione e controllo delle infezioni, auspicabilmente in accordo con specifiche direttive regionali.

La sorveglianza dei MDRO nelle LTCF italiane

La sorveglianza dei MDRO comporta la raccolta sistematica, l'analisi e la presentazione dei dati di antibiotico-resistenza e costituisce una componente fondamentale di qualsiasi programma di controllo delle infezioni [Cornaglia *et al.*, 2004]. Le strategie di sorveglianza comprendono quella passiva, basata sui risultati microbiologici della *routine* diagnostica, e quella attiva - retrospettiva o prospettica - basata sulle colture di *screening* che consentono di rilevare la colonizzazione asintomatica, includendo tutti i residenti di una struttura o indirizzata a specifiche tipologie di pazienti [Orsi *et al.*, 2011]. Gli isolati ottenuti possono essere analizzati con vari metodi di tipizzazione fenotipici e/o genotipici, pertanto risulta essenziale la definizione di protocolli di laboratorio per la raccolta e caratterizzazione degli isolati MDR.

Nelle LTCF la sorveglianza di laboratorio dei MDRO deve essere condotta parallelamente a una continua sorveglianza delle infezioni da parte degli operatori sanitari (es. incidenza delle infezioni del tratto urinario e/o delle batteriemie da catetere venoso centrale) e anche al controllo del consumo di antibiotici, come prerequisiti chiave per l'implementazione di un sistema di controllo delle infezioni e di *stewardship* antimicrobica [Ricchizzi *et al.*, 2017; Menichetti *et al.*, 2018]. Non sono invece raccomandati controlli colturali di *routine* né di tipo ambientale né per il personale asintomatico, tranne che a scopo epidemiologico o educativo [Smith *et al.*, 2008].

La significativa eterogeneità delle LTCF, riferita al numero di posti letto, ai livelli di comorbidità dei residenti, al rapporto residenti/personale sanitario (medico, infermieristico), insieme alla eterogeneità delle normative locali, regionali e nazionali, complicano ulteriormente la stesura e l'attuazione di linee di indirizzo generali per la sorveglianza degli MDRO [Confalonieri, 2017].

➤ Sorveglianza passiva basata sui risultati di *routine* del Laboratorio di Microbiologia (primo livello di sorveglianza basata sulle attività di Laboratorio, obbligatoria)

Viene definita sorveglianza di primo livello dei MDRO nelle LTCF l'analisi retrospettiva cumulativa dei dati di sensibilità antimicrobica ottenuti dai campioni clinici analizzati nella *routine* diagnostica del Laboratorio di Microbiologia di riferimento, in accordo alle linee guida proposte dal *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) per la registrazione e l'analisi dei dati di sorveglianza di laboratorio a livello locale: essi consentono di assistere il clinico nella scelta della terapia più appropriata per la cura delle infezioni, ma possono anche essere utilizzati come base per il controllo e la prevenzione delle infezioni stesse [CLSI, 2014].

I Laboratori di Microbiologia individuati dai decisori delle LTCF per l'analisi dei campioni microbiologici di *routine* devono: 1. rispondere ai requisiti vigenti di certificazione/accreditamento, 2. essere iscritti a programmi di controllo di qualità esterna (VEQ), 3. documentare lo svolgimento di un

volume di attività adeguato, 4. essere in grado di conservare in ceppoteche dedicate i MDRO (ad esempio CPE) isolati, e 5. avere la possibilità di raccogliere, elaborare e presentare agli operatori sanitari delle LTCF i dati storicizzati riferiti agli isolati MDR. È perciò auspicabile che la processazione dei campioni e l'elaborazione dei dati vengano eseguiti in laboratori di riferimento identificati a livello regionale per facilitare l'analisi cumulativa retrospettiva standardizzata dei dati di resistenza antimicrobica ed il loro confronto tra le diverse LTCF.

Il principale svantaggio nell'utilizzare retrospettivamente i dati di resistenza potrebbe essere il numero esiguo di campioni inviati al Laboratorio di Microbiologia. Potrebbe dunque essere richiesta la combinazione dei dati raccolti nel corso di diversi anni (ad esempio: tre) e riferiti a diverse LTCF appartenenti a una determinata area (ad esempio: lo stesso distretto sanitario), al fine di ottenere dati medi di sorveglianza indicativi del *trend* locale, confrontabili con i dati riferibili a pazienti ambulatoriali o ricoverati in strutture per acuti [CLSI, 2014]. Il requisito essenziale e obbligatorio, al fine di effettuare un sistema di sorveglianza di MDRO passiva efficiente, è la raccolta di campioni clinici per eseguire i *test* microbiologici diagnostici in corso di eventi infettivi. E' auspicato, inoltre, che a causa del possibile basso numero di isolati sia regolarmente calcolato l'intervallo di confidenza pari al 95% nella rappresentazione dei tassi di resistenza antimicrobica (allo scopo sono disponibili *software* liberamente accessibili). Insieme all'analisi retrospettiva cumulativa dei dati di resistenza, dovrebbe essere fornita allo *staff* sanitario della LTCF una lista dei residenti infetti/colonizzati da MDRO; tale elenco dovrebbe essere preparato anche nel caso di un basso numero di isolati MDRO (< 30 isolati). Sono stati proposti diversi metodi per l'esclusione degli isolati ripetuti [CLSI, 2014; Ambretti *et al.*, 2015]. Quello più frequentemente utilizzato considera il primo isolato di una data specie raccolto dal medesimo materiale biologico per ciascun episodio di infezione: in tale tipo di analisi un episodio viene definito come l'insieme di tutti gli isolati raccolti da un paziente in cui l'intervallo tra isolati consecutivi sia inferiore o uguale ad un intervallo di tempo definito (ad es. pari a 28 giorni); comunque, a causa del frequente basso numero di isolati da residenti delle LTCF viene raccomandato di elaborare i dati cumulativi ottenuti dall'analisi degli isolati da tutti i tipi di campioni clinici (non differenziando tra isolati da sangue, urina, ecc.).

Studi diversi sull'effetto della rimozione degli isolati ripetuti potrebbero portare a risultati variabili, perché i risultati dipendono non solo dal metodo utilizzato, ma anche dall'endemicità locale, dalla modalità del campionamento e dai dati demografici dei residenti [Kohlmann *et al.*, 2016]. Sono state pubblicate raccomandazioni per l'applicazione delle strategie di esclusione degli isolati ripetuti basate sull'episodio infettivo: ad es. è stato riportato che i *report* cumulativi di sensibilità antimicrobica, considerando l'episodio infettivo della durata di un mese, riflettano i tassi di resistenza per gli isolati dalle infezioni acquisite in ospedale [Fridkin *et al.*, 2001; De Paoli *et al.*, 2002], preferibili – nel caso di infezioni in LTCF – a periodi considerati di 10 giorni, come raccomandati da altri autori [Kohlmann *et al.*, 2016]. Una simile strategia di esclusione degli isolati ripetuti, basata su un episodio della durata

di 28 giorni, è stata recentemente adottata dal PNCAR 2017-2020 per gli isolati dalle emocolture [PNCAR, 2017].

Infine, è essenziale che i campioni clinici di residenti in LTCF siano chiaramente identificati come provenienti da una specifica struttura: confondere i dati dei soggetti residenti nelle LTCF con quelli dei pazienti ambulatoriali costituisce un grave errore quando si deve tracciare l'epidemiologia della resistenza antimicrobica sul territorio [Cornaglia *et al.*, 2004].

In sintesi, gli elementi fondamentali per il controllo dei MDRO mediante una strategia basata sull'attività e la reportistica del Laboratorio di Microbiologia includono il monitoraggio nelle LTCF dei patogeni clinicamente significativi e la comunicazione dei dati agli operatori sanitari.

Si raccomanda, sulla scorta di linee guida internazionali e nazionali già disponibili [CLSI, 2014; Cornaglia *et al.*, 2004; AMCLI, 2014], con l'applicazione di varie modifiche attuabili nelle LTCF che:

1) i curanti delle LTFC provvedano, in modo obbligatorio, all'esecuzione degli esami microbiologici per la diagnosi eziologica durante gli episodi infettivi degli ospiti affetti da patologie da verosimile infezione, essenziali per l'impostazione della migliore terapia individuale e per il controllo delle infezioni;

2) gli organi regionali – anche su indicazione dei Delegati regionali dell'AMCLI - individuino laboratori certificati/accreditati per l'analisi dei dati disponibili di resistenza agli antibiotici, indicando preferibilmente alcuni laboratori di riferimento regionali;

3) i Laboratori di Microbiologia:

- comunichino immediatamente l'isolamento e l'identificazione di MDRO da uno specifico residente al curante della LTCF (per telefono, fax, e-mail, ...) e siano in grado di realizzare un *report* epidemiologico preliminare;
- elaborino i risultati degli antibiogrammi cumulativi, annualmente e separatamente per ciascuna LTCF;
- riportino i dati di sensibilità cumulativi, qualora risulti sufficiente il numero di isolati da tutti i tipi di campioni clinici per specie e per anno (≥ 30 isolati per specie);
- provvedano a estendere il periodo di tempo fino a tre anni e/o includere diverse LTCF comparabili nella stessa area geografica se il numero di isolati per specie e anno è < 30 , in accordo con le pratiche di controllo delle infezioni nelle LTCF coinvolte;
- provvedano, per numeri di isolati da tutti i tipi di campioni clinici < 30 per singole specie batteriche, a elaborare un elenco di MDRO identificati;
- escludano gli isolati derivati dalle indagini previste dai protocolli locali di sorveglianza attiva e da studi di *screening* ma, se disponibili, provvedano a un'elaborazione *ad hoc* di questi dati;
- calcolino, a livello di specie, i tassi di resistenza agli antibiotici, concentrandosi sui fenotipi di

resistenza più importanti, comprendenti almeno *S. aureus* (MRSA), *E. faecalis* ed *E. faecium* (VRE), *E. coli* e *K. pneumoniae* (produttori di ESBL e/o carbapenemasi), *P. aeruginosa* ed *A. baumannii* (produttori di carbapenemasi);

- seguano le linee guida proposte dall'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) per garantire *test* di suscettibilità antimicrobica standardizzati e notifichino qualsiasi cambiamento nella metodologia e nella lettura interpretativa (ad esempio, correzione dell'interpretazione delle cefalosporine per i ceppi produttori di ESBL);
- utilizzino una strategia *default* basata sull'episodio infettivo per l'esclusione degli isolati ripetuti con un intervallo di tempo minimo predefinito di 28 giorni nella raccolta tra uno stipite e l'altro, isolato da qualsiasi tipologia di campione biologico, e discutano con gli operatori sanitari diverse altre possibili strategie di rimozione dell'isolato ripetuto, definendo e divulgando l'algoritmo di calcolo utilizzato per i *report* dei *test* di resistenza antimicrobica cumulativa;
- utilizzino la stratificazione dei dati per tipo di campione (ad esempio: urine, sangue, altri) solo se sono stati testati numeri sufficientemente alti (≥ 30) di isolati per singola specie e per sottogruppo di campioni, discutendo le varie opzioni di stratificazione dei dati con gli operatori sanitari;
- riportino i tassi di resistenza solo per gli antibiotici regolarmente testati su tutti gli isolati (indicando il numero di isolati testati) senza riportare i risultati analitici effettuati per agenti antimicrobici supplementari che siano selettivamente testati solo sugli isolati resistenti;
- riportino i dati come percentuali di isolati resistenti/intermedi (R/I), differenziando, ove possibile, tra R e I;
- calcolino la percentuale di isolati MDRO / numero totale di isolati x 100 (applicando una strategia di esclusione degli isolati ripetuti, basata su un episodio infettivo, con un intervallo di tempo minimo predefinito di 28 giorni) e aggiungano sempre un intervallo di confidenza del 95% alle percentuali di resistenza;
- presentino il *report*, preferibilmente in un formato grafico, facilmente accessibile allo *staff* sanitario delle LTCF, per esempio sul sito *web* della struttura, discutendo poi i dati con gli operatori sanitari;
- conservino gli isolati MDR per successivi studi di caratterizzazione molecolare.

➤ Sorveglianza attiva mediante esame colturale di *screening* (secondo livello di sorveglianza basata sul Laboratorio, fortemente raccomandata)

Gli enterobatteri produttori di carbapenemasi, in particolare *K. pneumoniae* KPC-produttore, sono diffusi a livello epidemico in Italia e l'emergere di questo fenotipo MDR nelle LTCF è di grande preoccupazione, poiché alimenta ulteriormente il serbatoio di quella che è considerata una minaccia di salute pubblica [Giani *et al.*, 2017; rapporto EARS-Net 2016; Aschbacher *et al.*, 2016; Giufrè *et al.*, 2017; Nucleo *et al.*, 2018]. Sulla base dell'epidemiologia attuale e del significato clinico dei CPE, si raccomanda di incentrare l'attività di sorveglianza attiva nelle LTCF italiane sugli enterobatteri produttori di carbapenemasi (in particolare *K. pneumoniae* KPC-produttore); in base alla situazione epidemiologica locale, prendendo in considerazione i vari livelli di complessità delle singole LTCF e in accordo con gli operatori sanitari, possono essere aggiunti allo *screening* altri MDRO (ad es. *A. baumannii* produttori di carbapenemasi, VRE).

La sorveglianza attiva dei residenti delle LTCF per la colonizzazione da MDRO può essere attuata mediante l'esame colturale di campioni raccolti allo scopo di determinare se un paziente sia portatore di particolari microrganismi e quando questi ultimi non provengano da colture ottenute per la diagnosi di infezione degli stessi soggetti. Le colture di sorveglianza attiva sono pianificate in modo specifico per i MDRO per i quali risultino ben stabiliti i serbatoi usuali e per cui siano disponibili *test di screening* validati, limitandosi alla verifica della presenza di CPE da campioni rettali (possibilmente in combinazione con un campione di urina) [Luzzaro *et al.*, 2012]. È stato dimostrato come l'utilizzo delle colture di sorveglianza attiva migliori il rilevamento dei MDRO, rispetto al solo basarsi sull'esame colturale di campioni raccolti a scopo diagnostico [Weber *et al.*, 2007].

Facoltativamente, per scelta delle singole LTCF, si possono eseguire anche sorveglianze per altri MDRO: enterobatteri produttori di ESBL e VRE sono molto spesso isolati da campioni rettali (possibilmente in combinazione con un campione di urina), mentre è stato notato come la combinazione di tamponi orofaringei (o nasali) e inguinali fornisca i più alti tassi di rilevamento per lo *screening* degli MRSA [March *et al.* 2010; March *et al.*, 2014; March *et al.*, 2017]. Per il rilevamento di *P. aeruginosa* ed *A. baumannii* è raccomandato testare sia i tamponi orofaringei che quelli rettali (possibilmente in combinazione con campioni di urina) [APIC guideline 2010; ECDC guideline 2016; Araoka *et al.*, 2014; Nucleo *et al.*, 2018].

In accordo con le linee guida per la prevenzione e il controllo delle infezioni da MDRO nelle LTCF mediante metodi colturali o con tecniche di amplificazione molecolare, la sorveglianza attiva non dovrebbe comportare lo *screening* routinario di un nuovo residente al momento del ricovero nella struttura, né dovrebbe essere ripetuto su base periodica, in assenza di un'epidemia di infezioni da MDRO, poiché l'applicazione delle misure precauzionali *standard* a tutti i residenti colonizzati

dovrebbe essere sufficiente; d'altra parte, lo *screening* attivo al momento del ricovero presso un ospedale per acuti, è raccomandato per i residenti delle LTCF, qualora lo stato di colonizzazione non sia già noto [Smith *et al.*, 2008].

Lo *screening* di sorveglianza attiva per i vari MDRO dovrebbe, quindi, essere indirizzato ai residenti che possano rappresentare *reservoir* per la diffusione di un ampio numero di batteri nell'ambiente, quali i residenti che presentassero ferite colonizzate/infettate in assenza di medicazioni, residenti colonizzati a livello urinario o fecale e incontinenti, oppure residenti con tracheostomia e difficoltà nella gestione delle secrezioni respiratorie [Strausbaugh *et al.*, 1996].

Si raccomanda la realizzazione di procedure di sorveglianza attiva di *routine* dei MDRO come di seguito indicato:

- 1) circoscrivere la sorveglianza attiva dei MDRO ai CPE;
- 2) attuare le colture di sorveglianza attiva in presenza di un'infezione da CPE (caso indice), escludendo i casi di colonizzazioni quali la batteriuria asintomatica;
- 3) eseguire le colture di sorveglianza attiva per CPE su tutti i residenti presenti nella medesima unità del caso indice, estendendole eventualmente ad altre unità della LTCF, per gli ulteriori contatti stretti del caso indice; in accordo con lo *staff* sanitario coinvolto nel controllo delle infezioni è possibile estendere lo *screening* CPE a tutti i residenti della LTCF;
- 4) utilizzare tamponi rettali (o feci) per lo *screening* di CPE;
- 5) ripetere le colture di sorveglianza CPE in accordo con il responsabile per il controllo delle infezioni della LTCF;
- 6) non eseguire colture ambientali di *routine* o colture di *screening* sul personale asintomatico;
- 7) conservare gli isolati CPE per una possibile ulteriore caratterizzazione molecolare.

➤ Studi di sorveglianza prospettici per MDRO (sorveglianza di terzo livello basata sul Laboratorio, su base volontaria)

L'analisi degli isolati ottenuti dalla *routine* di diagnostica clinica o da colture di *screening* attive ottenute dai residenti delle LTCF è procedura semplice da effettuare ed economica: tuttavia, il numero generalmente esiguo di campioni clinici di *routine*, inviato per l'analisi al Laboratorio di Microbiologia, limita il valore di questa strategia. Inoltre, di fronte all'attuale situazione epidemiologica dei CPE in Italia, le presenti raccomandazioni per lo *screening* di sorveglianza attiva sono focalizzate esclusivamente su questi MDRO. Sono quindi raccomandati studi di sorveglianza prospettici, per lo più basati su studi puntuali di prevalenza (*point prevalence*) della colonizzazione, che permettano di determinare la prevalenza di base dei CPE nella struttura. Ripetizioni della sorveglianza attiva possono, quindi, essere utili per valutare il successo di un intervento implementato in risposta a tassi elevati. Si raccomanda che, a livello regionale e locale, siano selezionate le LTCF a più alta prevalenza di CPE per l'inclusione negli studi di sorveglianza prospettici, permettendo di "fotografare lo scenario peggiore" per uno specifico distretto sanitario. La sorveglianza prospettica può essere limitata a un particolare sottogruppo di residenti o essere estesa all'intera struttura. Si raccomanda l'esecuzione di indagini a livello regionale e locale (che possono poi contribuire alla realizzazione del quadro nazionale) per delineare il grado di colonizzazione e di infezione da MDRO nei residenti delle LTCF. Per lo *screening* molecolare o colturale degli MDRO, possono essere applicati i metodi utilizzati nella *routine* del Laboratorio di Microbiologia di riferimento.

La tipizzazione molecolare degli isolati ottenuti da una medesima struttura, l'identificazione dei plasmidi di resistenza e dei gruppi clonali iper-epidemici, sono importanti per valutare se la trasmissione da residente a residente sia effettivamente avvenuta [Mathers *et al.*, 2015]. La genotipizzazione può avvalersi di vari metodi, quali elettroforesi in campo pulsato (PFGE), *polymerase chain reaction* (PCR) e metodi basati sul sequenziamento, come *multi-locus sequence typing* (MLST), fino al sequenziamento dell'intero genoma (WGS) [Brugnarò *et al.*, 2009; March *et al.*, 2010; March *et al.*, 2014; March *et al.*, 2017; Giufrè *et al.*, 2017; Monaco *et al.*, 2009; Brodrick *et al.*, 2017] da eseguirsi nei Laboratori di Microbiologia individuati a livello regionale.

Si raccomanda la realizzazione di studi di prevalenza puntuali prospettici come di seguito indicato:

- 1) predisporre un piano di sorveglianza, sottoponendolo all'approvazione del Comitato etico locale;
- 2) selezionare almeno una LTCF rappresentativa nel distretto sanitario locale, al fine di intraprendere la sorveglianza puntuale di *screening* per ottenere dati di colonizzazione da MDRO;
- 3) selezionare - per lo studio di prevalenza degli MDRO prospettico - preferibilmente una LTCF ad alta prevalenza di MDRO;
- 4) ripetere le colture di sorveglianza nella stessa LTCF almeno a intervalli di quattro anni;

- 5) includere nella sorveglianza obbligatoriamente gli enterobatteri produttori di carbapenemasi (tramite l'esecuzione di colture da tampone rettale o da feci, eventualmente in associazione, sulla base delle possibilità organizzative e tecniche locali, a quella di urine) e – facoltativamente e, comunque, sui dati locali di epidemiologia microbica e delle resistenze – enterobatteri produttori di ESBL e/o cefalosporinasi AmpC ad alto livello e VRE (procedendo come per lo *screening* di CPE), *A. baumannii* carbapenemasi-produttori, *P. aeruginosa* resistente ai carbapenemi e MRSA (eseguendo in combinazione tamponi faringei - o nasali - e inguinali o perineali, unitamente a eventuali tamponi di ferite, se presenti);
- 6) conservare gli isolati MDR per l'ulteriore caratterizzazione molecolare, inviandoli a laboratori di riferimento identificati a livello locale/regionale;
- 7) eseguire colture di *screening* al personale asintomatico solo se i membri dello *staff* sono consenzienti per la partecipazione allo studio di *screening*.

Misure di controllo delle infezioni

La sorveglianza di Laboratorio degli MDRO è efficace solo se i dati raccolti sono utilizzati dagli operatori sanitari per la terapia empirica delle infezioni, per guidarne le attività di controllo (ad es. precauzioni di isolamento per i residenti al fine di prevenire la trasmissione), per identificare i *trend* delle resistenze, per pianificare programmi educativi e per rilevare focolai di infezione che richiedano un'azione sia per la gestione della terapia che per il controllo delle infezioni [Critchley *et al.*, 2004].

Linee guida esaustive che forniscano informazioni di base per la prevenzione ed il controllo delle infezioni nelle LTCF sono state pubblicate dalla *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA), dalla *Association for Professionals in Infection Control* (APIC) e dal *Royal College of Physicians Clinical Advisory Group on Healthcare Associated Infections* [Strausbaugh *et al.*, 1996; Smith *et al.*, 2008; APIC, 2010; *Royal College of Physicians*, 2012]. Nel controllo dei MDRO nelle LTCF risulta fondamentale, per il miglioramento dell'uso di antibiotici, oltre alle misure d'igiene, l'implementazione di programmi di gestione antimicrobica [Dyar *et al.*, 2015], di cui i dati microbiologici costituiscono la base di partenza.

Qualsiasi discussione sulle problematiche di controllo degli MDRO nelle LTCF deve risultare calata nel contesto delle singole strutture considerate come "casa" dei residenti, un luogo in cui abitualmente essi risiedono per mesi e, quindi, deve essere indirizzata al benessere delle persone, oltre che al controllo dei MDRO [Smith *et al.*, 2008].

Sommario e conclusioni

La sorveglianza di *routine* degli MDRO nelle LTCF deve essere semplice, pragmatica e sostenibile. L'elaborazione nel Laboratorio di Microbiologia dei dati dell'antibiotico-resistenza riferiti agli isolati di *routine*, provenienti da colture raccolte con finalità "cliniche", rappresenta il metodo più economico e meno laborioso per tracciare gli MDRO. Pertanto si propone questo metodo di primo livello come strategia obbligatoria di sorveglianza degli MDRO nelle LTCF.

D'altra parte, le colture di sorveglianza attiva evidenziano la presenza di colonizzazione asintomatica da parte di MDRO (ad esempio tamponi rettali per CPE). I risultati di tali esami colturali di *screening* possono integrare i dati diagnostici di *routine* e sono fortemente raccomandati quando una LTCF segnala un caso di infezione da CPE (*screening* MDRO di secondo livello basato sul Laboratorio).

Le indagini di sorveglianza prospettica per i vari MDRO (*screening* di laboratorio per MDRO di terzo livello), basate su coltura di campioni da infezioni clinicamente sospette e, soprattutto, su studi di prevalenza puntuale, sono più costose e indaginose, ma forniscono risultati di sorveglianza più significativi basati sul Laboratorio, specialmente se gli isolati sono caratterizzati a livello molecolare e studiati mediante tipizzazione genomica.

Si raccomanda, quindi, un'applicazione graduale dei tre livelli di sorveglianza MDRO, inizialmente puntando sull'elaborazione dei dati da isolati batterici rilevati dall'indagine diagnostica, in una seconda fase estendendo la procedura allo *screening* di sorveglianza attiva per CPE e infine effettuando studi di prevalenza puntuale prospettici in LTCF selezionate.

Concludendo, è obbligatorio che i dati di sorveglianza MDRO raccolti ed elaborati siano utilizzati dagli operatori sanitari per indirizzare le decisioni relative alle strategie di prevenzione e al controllo delle infezioni, considerando le peculiarità delle singole LTCF.

Bibliografia:

1. Ambretti S, Gagliotti C, Luzzaro F, Malacarne P, Pan A, *et al.* Comitato CoSIAS-AMCLI. Reporting epidemiology of antibiotic resistance. *Microbiologia Medica* 2015; 30:5308. DOI: 10.4081/mm.2015.5308
2. AMCLI. Indicazioni per la reportistica epidemiologica delle antibiotico-resistenze. *Associazione Microbiologi Clinici Italiani*, 2014, <https://www.amcli.it/>
3. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2016. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Stockholm: ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>
4. APIC guideline, 2010. Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings (https://apic.org/Resource/_/EliminationGuideForm/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/File/APIC-AB-Guide.pdf).
5. Araoka H, Kimura M, Abe M, Takahashi N, Yoneyama A. Appropriate sampling sites for the surveillance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* colonization. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67:118-9.
6. Aschbacher R, Pagani E, Confalonieri M, Farina C, Fazii P, *et al.* Review on colonization of residents and staff in Italian long-term care facilities by multidrug-resistant bacteria compared with other European countries. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5:33.
7. Brodrick HJ, Rave KE, Kallonen T, Jamrozny D, Blane B, *et al.* Longitudinal genomic surveillance of multidrug-resistant *Escherichia coli* carriage in a long-term care facility in the United Kingdom. *Genome Medicine* 2017; 9:70.
8. Brugnaro P, Fedeli U, Pellizzer G, Buonfrate D, Rassu M, *et al.* Clustering and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in two Italian long-term care facilities. *Infection* 2009; 37:216-21.
9. CLSI. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline - fourth edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2014.
10. Confalonieri M. Patogeni MDR tra territorio e strutture sanitarie: è possibile contrastare l'emergenza? La governance delle residenze sanitarie assistite e strutture territoriali assimilabili: il quadro italiano. Abstract from the National Congress AMCLI 2017, Rimini, <https://www.amcli.it>
11. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, *et al.* European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 10:349-83.
12. Critchley IA, Karlowsky JA. Optimal use of antibiotic resistance surveillance systems. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:502-11.
13. De Paoli P, Goglio A, Nicoletti P. Proposta di linee guida per l'analisi e la presentazione dei risultati cumulativi degli antibiogrammi. Associazione per la Prevenzione ed il Controllo delle Infezioni (APSI). *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere* 2002; 9:66-73.
14. Dyar OJ, Pagani L, Pulcini C. Strategies and challenges of antimicrobial stewardship in long-term care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:10-9.
15. ECDC guideline, 2016. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in health-care setting. European Center for Disease Prevention and Control (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/8-Dec-2016-RRA-Acinetobacter%20baumannii-Europe.pdf>).
16. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clin Infect Dis* 2001; 33:324-30.

17. Giani T, Antonelli A, Caltagirone M, Mauri C, Nicchi J, *et al.* Evolving beta-lactamase epidemiology in *Enterobacteriaceae* from Italian nationwide surveillance, October 2013: KPC-carbapenemase spreading among outpatients. *Euro Surveill* 2017; 3;22(31).
18. Giufrè M, Accogli M, Ricchizzi E, Barbanti F, Farina C, *et al.* Multidrug-resistant infections in long-term care facilities: extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and hypervirulent antibiotic resistant *Clostridium difficile*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018, [Epub ahead of print].
19. Giufrè M, Ricchizzi E, Accogli M, Barbanti F, Monaco M, *et al.* Colonization by multidrug-resistant organisms in long-term care facilities in Italy: a point-prevalence study. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23:961-7.
20. Kohlmann R, Gatermann SG. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data – the influence of different parameters in a routine Clinical Microbiology Laboratory. *PLoS ONE* 2016; 11(1).
21. Luzzaro F, Pagani L, Rossolini GM, Sarti M, Stefani S, *et al.* Indicazioni per lo screening colturale dei pazienti colonizzati da Enterobatteri produttori di carbapenemasi, AMCLI 2012 (http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/10/Screening_Enterob._prod_di_carbapenemasi.pdf).
22. March A, Aschbacher R, Dhanji H, Livermore DM, Böttcher A, *et al.* Colonization of residents and staff of a long-term-care facility and adjacent acute-care hospital geriatric unit by multiresistant bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:934-44.
23. March A, Aschbacher R, Pagani E, Sleghe F, Soelva G, *et al.* Changes in colonization of residents and staff of a long-term care facility and an adjacent acute-care hospital geriatric unit by multidrug-resistant bacteria over a four-year period. *Scand J Infect Dis* 2014; 46:114-22.
24. March A, Aschbacher R, Sleghe F, Soelva S, Kaczor M, *et al.* Colonization of residents and staff of an Italian long-term care facility and an adjacent acute-care hospital geriatric unit by multidrug-resistant bacteria. *New Microbiol* 2017; 40:258-63.
25. Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28:565-91.
26. Menichetti F, Falcone M, Lopalco P, Tascini C, Pan A, *et al.* for the GISA1 (Italian Group for Antimicrobial Stewardship). The GISA call to action for the appropriate use of antimicrobials and the control of antimicrobial resistance in Italy. *Int J Ant Agents* 2018; In press, available online 24 May 2018.
27. Monaco M, Bombana E, Trezzi L, Regattin L, Brusaferrò S, *et al.* Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonising residents and staff members in a nursing home in Northern Italy. *J Hosp Infect* 2009; 73:182-4.
28. Moro ML, Gagliotti C. Antimicrobial resistance and stewardship in long-term care settings. *Future Med* 2013; 8:1011-25.
29. Nucleo E, Caltagirone M, Marchetti VM, D'Angelo R, Fogato E, *et al.* Colonization of long-term care facility residents in three Italian Provinces by multidrug-resistant bacteria. *Antimicrob Resist Infect Control* 2018; 6;7:33.
30. Orsi GB, Falcone M, Venditti M. Surveillance and Management of Multidrug-resistant Microorganisms. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9:653-679.
31. Piano Nazionale per il Contrasto dell'antimicrobico-resistenza 2017-20 (PCNAR), ottobre 2017, Presidenza del Consiglio dei Ministri.
32. Ricchizzi E, Gagliotti G, Buttazzi R, Moro ML. La prevalenza di infezioni correlate all'assistenza e di uso di antibiotici nelle strutture residenziali per anziani in Emilia-Romagna. I risultati del Progetto europeo HALT3 2017. Rapporto Regionale.

33. Royal college of physicians clinical advisory group on healthcare associated infections. Guidelines for the prevention and control of multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding MRSA in the healthcare setting, 2012 (<http://hdl.handle.net/10147/303397>).
34. Siegel JD, Rhinehardt E, Jackson M, Chiarello L, Management of multidrug-resistant organisms (MDRO) in healthcare settings, 2006. Center for disease control and prevention (CDC). <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/mdro/>
35. Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, *et al.* SHEA/APIC guideline: infection prevention and control in the long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:785-814.
36. Strausbaugh LJ, Crossley KB, Nurse BA, Thrupp LD. Antimicrobial resistance in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:129-40.
37. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, Cadeddu C, Cunietti E, *et al.* Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2982-7.
38. Trezzi L, Barbaglio G, Gennati G, Ongaro A, Oberti S, *et al.* Complicanze infettive per gli ospiti delle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) nell'ATS Bergamo. Poster from the 8th National Congress SIMPIOS, 21-23th May 2018, Bergamo ASST Papa Giovanni XXIII.
39. Venkatachalam I, Yang HL, Fisher D, Lye DC, Moi Lin L, *et al.* Multidrug-resistant gram-negative bloodstream infections among residents of long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:519-26.
40. Weber SG, Huang SS, Oriola S, Huskins WC, Noskin GA, *et al.* Legislative mandates for use of active surveillance cultures to screen for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: position statement from the joint SHEA and APIC task force. SHEA/APIC position statement 2007. *Am J Infect Control* 2007;35(2):73-85.

GLISTER - GRUPPO DI LAVORO PER LO STUDIO DELLE INFEZIONI NELLE RESIDENZE SANITARIE ASSISTITE E STRUTTURE SANITARIE ASSIMILABILI

Coordinatore: Prof.ssa Laura Pagani - lpagani@unipv.it

Università degli Studi di Pavia-- Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche-Unità di Microbiologia e Microbiologia Clinica - Via Brambilla 74 – 27100 Pavia

Segretario: Dr. Massimo Confalonieri - m.confalonieri@ausl.pc.it

Ospedale Civile – U.O.C. Microbiologia e Virologia - Via Taverna 49 – 29100 Piacenza

Dr. Richard Aschbacher - richard.aschbacher@sabes.it

Comprensorio Sanitario di Bolzano - Laboratorio Aziendale di Microbiologia e Virologia
Via Amba Alagi 5 – 39100 Bolzano

Dr. Claudio Farina - cfarina@asst-pg23.it

ASST Papa Giovanni XXIII - U.O.C. Microbiologia e Virologia - Piazza OMS 1 – 24127 Bergamo

Dr. Paolo Fazio - paolo.fazio@ausl.pe.it

P.O. Spirito Santo – U.O.C. Microbiologia e Virologia - Via Fonte Romana 8 – 65123 Pescara

Dr. Francesco Luzzaro - f.luzzaro@asst-lecco.it

Ospedale A. Manzoni – U.O.C. Microbiologia e Virologia - Via dell'Eremo 9/11 – 23900 Lecco

Prof.ssa Roberta Migliavacca - r.miglia@unipv.it

Università degli Studi di Pavia-- Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche-Unità di Microbiologia e Microbiologia Clinica - Via Brambilla 74 - 27100 Pavia

Dr. Roberto Rigoli - roberto.rigoli@aulss2.veneto.it

Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana – U.O.C. Microbiologia e Virologia – Via Ospedale 1 – 31100 Treviso