

Meccanismi di antibiotico-resistenza ed epidemiologia del fenomeno



Sandro Panese

UOC Malattie Infettive

AULSS3 Serenissima Regione Veneto

La preistoria dell’antibiotico-resistenza

Evoluzione, resistoma e pressione selettiva

The Prehistory of Antibiotic Resistance

Julie Perry, Nicholas Waglechner, and Gerard Wright

M.G. DeGroote Institute for Infectious Disease Research, Department of Biochemistry and Biomedical Sciences, DeGroote School of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada

Correspondence: wrightge@mcmaster.ca

Antibiotic resistance is a global problem that is reaching crisis levels. The global collection of resistance genes in clinical and environmental samples is the antibiotic "resistome," and is subject to the selective pressure of human activity. The origin of many modern resistance genes in pathogens is likely environmental bacteria, including antibiotic producing organisms that have existed for millennia. Recent work has uncovered resistance in ancient permafrost, isolated caves, and in human specimens preserved for hundreds of years. Together with bioinformatic analyses on modern-day sequences, these studies predict an ancient origin of resistance that long precedes the use of antibiotics in the clinic. Understanding the history of antibiotic resistance is important in predicting its future evolution.

MICROBIAL ECOLOGY IN HEALTH AND DISEASE, 2017
VOL. 28, 1345574
https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1345574

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

OPEN ACCESS Check for updates

Ancient permafrost staphylococci carry antibiotic resistance genes

Elena Kashuba [a,b*], Alexey A. Dmitriev [c*], Shady Mansour Kamal [a,d], Ojar Melefors [a], Gennady Griva [e], Ute Römling [a], Ingemar Ernberg [a], Vladimir Kashuba [f] and Anatoli Brouchkov [g]

[a]Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology (MTC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [b]Laboratory of Cancer Genetics, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NASU, Kyiv, Ukraine; [c]Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; [d]Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmaceutical Sciences & Pharmaceutical Industries, Future University in Egypt, New Cairo, Egypt; [e]Siberian Branch of RAS, Institute of the Earth Cryosphere, Tyumen, Russia; [f]Department of Molecular Oncogenetics, Institute of Molecular Biology and Genetics, NASU, Kyiv, Ukraine; [g]Faculty of Geology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background: Permafrost preserves a variety of viable ancient microorganisms. Some of them can be cultivated after being kept at subzero temperatures for thousands or even millions of years.

Objective: To cultivate bacterial strains from permafrost.

Design: We isolated and cultivated two bacterial strains from permafrost that was obtained at Mammoth Mountain in Siberia and attributed to the Middle Miocene. Bacterial genomic DNA was sequenced with 40–60× coverage and high-quality contigs were assembled. The first strain was assigned to *Staphylococcus warneri* species (designated MMP1) and the second one to *Staphylococcus hominis* species (designated MMP2), based on the classification of 16S ribosomal RNA genes and genomic sequences.

Results: Genomic sequence analysis revealed the close relation of the isolated ancient bacteria to the modern bacteria of this species. Moreover, several genes associated with resistance to different groups of antibiotics were found in the *S. hominis* MMP2 genome.

Conclusions: These findings supports a hypothesis that antibiotic resistance has an ancient origin. The enrichment of cultivated bacterial communities with ancient permafrost strains is essential for the analysis of bacterial evolution and antibiotic resistance.

ARTICLE HISTORY
Received 4 January 2017
Accepted 14 June 2017

KEYWORDS
Permafrost; genome sequence; evolution; antibiotic resistance; microbial physiology; biofilm; *Staphylococcus*

nature

Explore content | About the journal | Publish with us | Subscribe

nature > letters > article

Published: 31 August 2011

Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa, Christine E. King, Lindsay Kalan, Mariya Morar, Wilson W. L. Sung, Carsten Schwarz, Duane Froese, Grant Zazula, Fabrice Calmels, Regis Debruyne, G. Brian Golding, Hendrik N. Poinar & Gerard D. Wright

Nature

42k A

- Permafrost siberiano medio miocene: 10-20 Ma
- Permafrost beringiano: 30000 aa.
- Mummie periodo andino: 700-1000 dC

Abst

The discovery of antibiotics more than 70 years ago initiated a period of drug innovation and implementation in human and animal health and agriculture. These discoveries were tempered in all cases by the emergence of resistant microbes[1,2]. This history has been interpreted to mean that antibiotic resistance in pathogenic bacteria is a modern phenomenon; this view is reinforced by the fact that collections of microbes that predate the antibiotic era are highly susceptible to antibiotics[3]. Here we report targeted metagenomic analyses of rigorously authenticated ancient DNA from 30,000-year-old Beringian permafrost sediments and the identification of a highly diverse collection of genes encoding resistance to β-lactam, tetracycline and glycopeptide antibiotics. Structure and function studies on the complete vancomycin resistance element VanA confirmed its similarity to modern variants. These results show conclusively that antibiotic resistance is a natural phenomenon that predates the modern selective pressure of clinical antibiotic use.

LA PREISTORIA DELL’ANTIBIOTICO-RESISTENZA

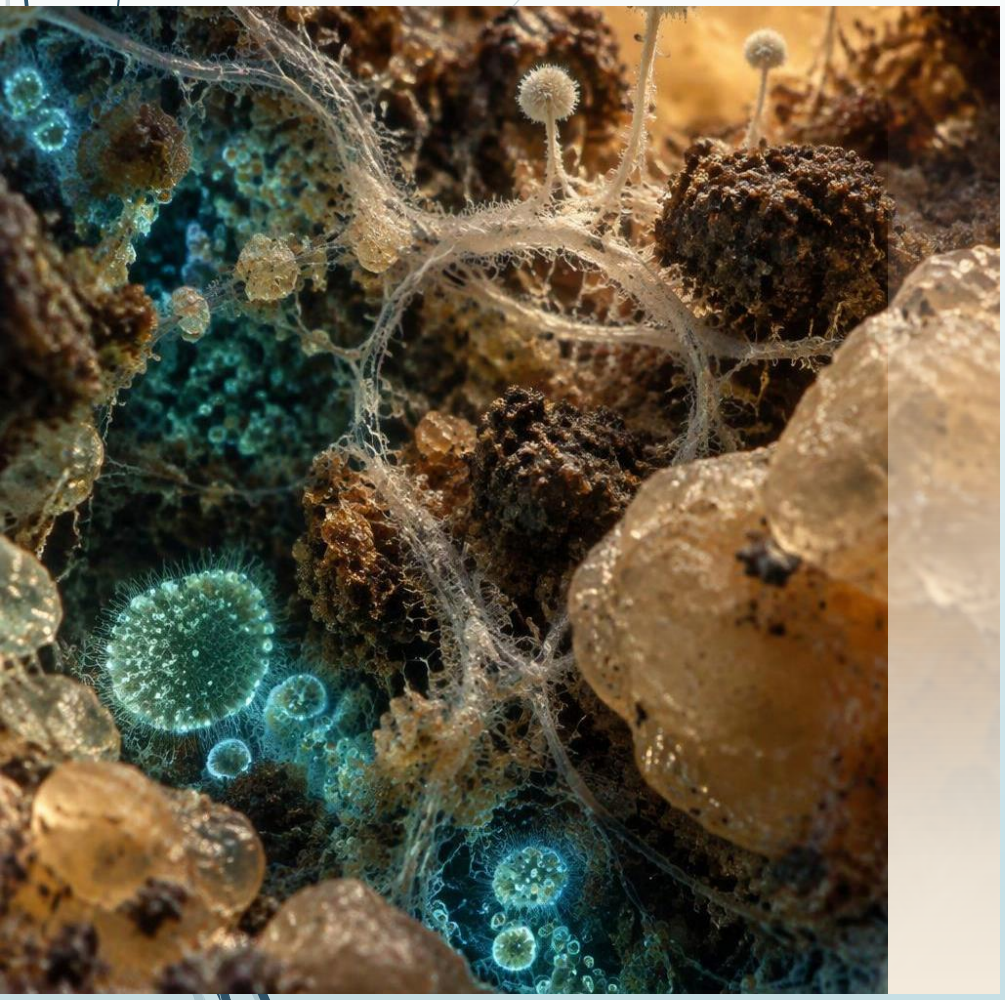
I batteri conoscono gli antibiotici da milioni di anni

La resistenza non nasce negli ospedali moderni.
Era già scritta nel DNA della vita microbica.



ORIGINE NATURALE

Gli antibiotici sono parte dell’ecosistema



Fonte: Perry et al., The Prehistory of Antibiotic Resistance (citato in Antica.docx)

UNA COMPETIZIONE ANTICA

01 **Produrre**

Molti antibiotici sono molecole naturali prodotte dai microrganismi del suolo.

02 **Convivere**

I batteri incontrano queste sostanze da milioni di anni, ben prima della medicina.

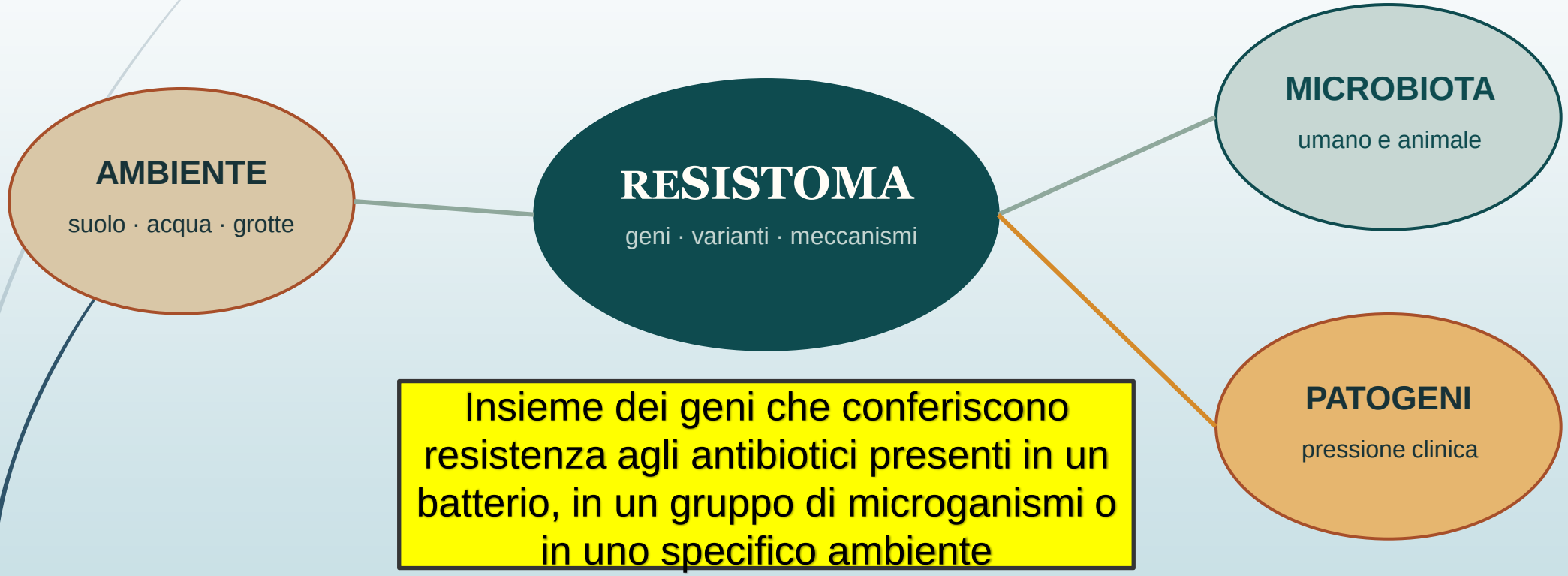
03 **Difendersi**

La pressione ecologica favorisce sistemi di difesa e neutralizzazione.

La resistenza è una conseguenza naturale della competizione microbica.

Il resistoma è il serbatoio della resistenza

L’insieme di tutti i geni di resistenza presenti nell’ecosistema microbico.



Insieme dei geni che conferiscono resistenza agli antibiotici presenti in un batterio, in un gruppo di microganismi o in uno specifico ambiente

Gli ospedali non creano la resistenza: la selezionano da un serbatoio già esistente.

Il permafrost conserva 30.000 anni di resistenza

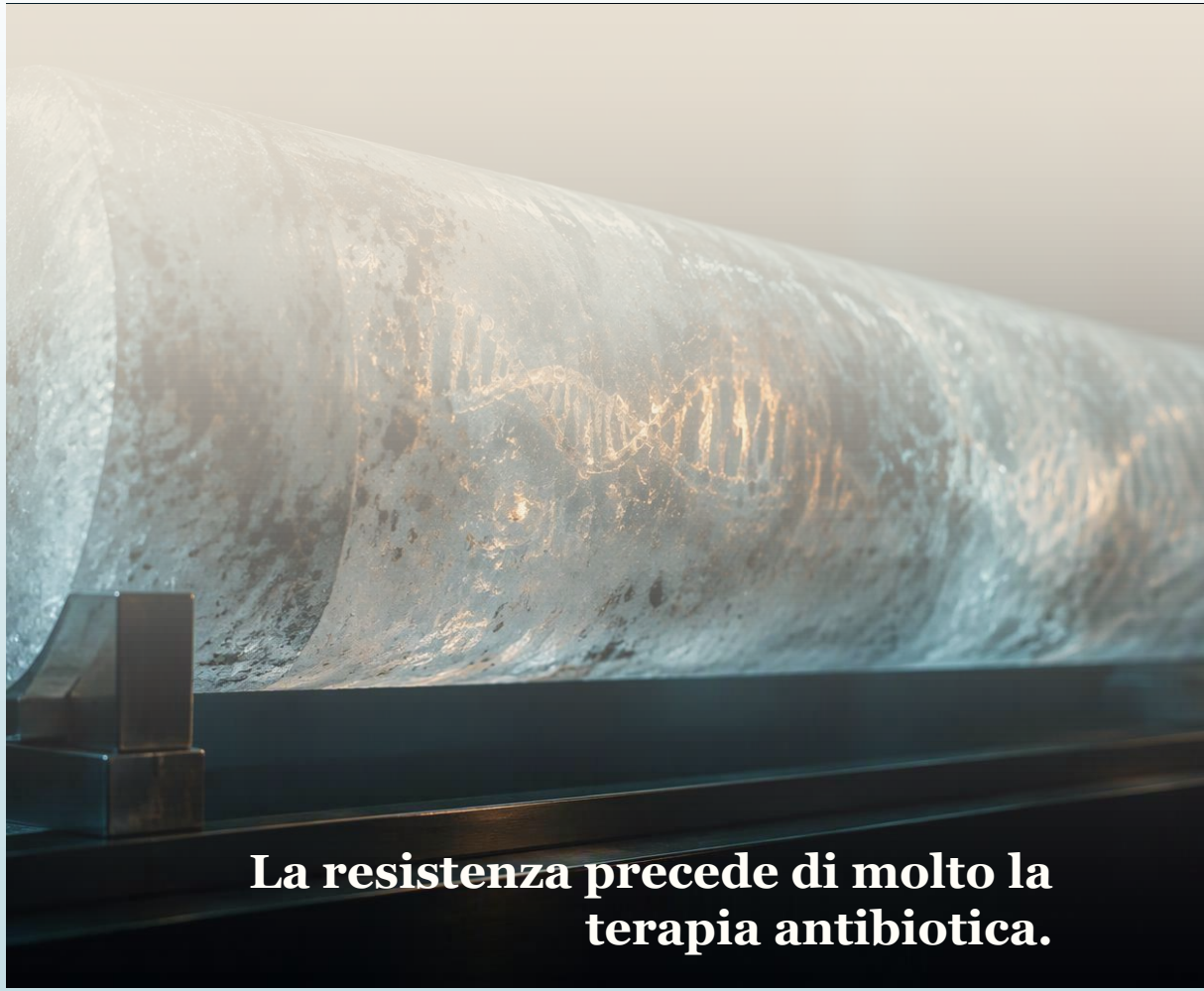
30.000

anni

DNA conservato nel permafrost della Beringia rivela geni di resistenza molto anteriori all’uso clinico.

TRE CLASSI GIÀ PRESENTI

- **β-LATTAMICI**
- **TETRACICLINE**
- **GLICOPEPTIDI**



Fonte: Da Costa et al., Antibiotic Resistance is Ancient (citato in Antica.docx)

Batteri antichi portavano già più resistenze

ISOLATI DAL PERMAFROST SIBERIANO

Staphylococcus warneri

Staphylococcus hominis

Uno dei ceppi antichi possedeva geni associati a quattro famiglie:

- **AMINOGLICOSIDI**
- **β-LATTAMICI**
- **MACROLIDI**
- **FENICOLI**



Fonte: Kashuba et al., studio su batteri antichi del permafrost (citato in Antica.docx)

MECCANISMI

La resistenza viaggia in due modi

1 · MUTAZIONE

Cambiamenti spontanei del DNA

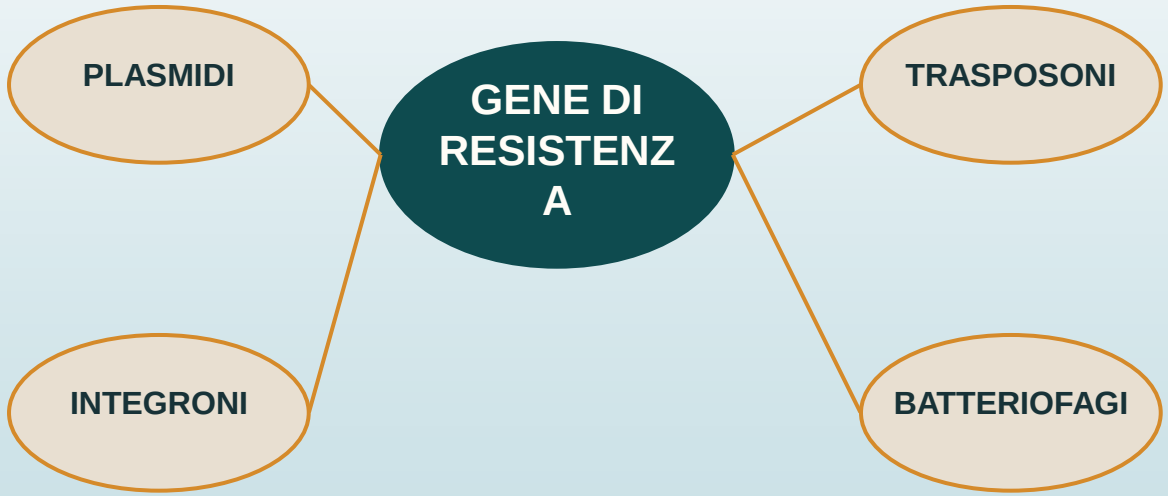
Una variazione casuale può rendere un batterio meno sensibile e diventare dominante sotto pressione antibiotica.

A — T

variante

2 · TRASFERIMENTO GENICO ORIZZONTALE

Condividere una strategia



Lo scambio accelera la diffusione tra batteri e ambienti diversi.

Fonte: Perry et al., The Prehistory of Antibiotic Resistance (citato in Antica.docx)

PROSPETTIVA TEMPORALE

La resistenza è più antica dell'uomo

Permafrost, microbiomi storici e grotte isolate raccontano la stessa storia evolutiva.

MILIONI DI ANNI FA

Origine naturale

Sistemi di difesa emergono nella competizione microbica.

30.000 ANNI FA

Archivio glaciale

Il permafrost conserva geni e meccanismi già funzionali.

1928

Penicillina

La medicina scopre una molecola che i microbi conoscono da ere.

OGGI

Crisi globale AMR

La pressione umana amplifica e diffonde il reservoir antico.

Non è una corsa iniziata con noi. È una dinamica che abbiamo reso molto più veloce.

Fonti: Perry et al.; Da Costa et al. (citati in Antica.docx)

L’uomo non crea: seleziona e amplifica

L’uso di antibiotici esercita una pressione che favorisce i geni già presenti.



Non combattiamo un fenomeno nuovo: stiamo accelerando un processo evolutivo antico.

Fonti: Perry et al.; Da Costa et al. (citati in Antica.docx)

CONCLUSIONE

Una capacità antica richiede una risposta moderna

01 **È naturale**

Nasce dalla competizione microbica.

02 **Precede la medicina**

I geni esistevano prima dell’uso clinico.

03 **Vive in un reservoir**

Ambiente, microbiota e patogeni sono connessi.

04 **Possiamo rallentarla**

Stewardship e controllo delle infezioni riducono la selezione.

L’antibiotico-resistenza non è una nuova abilità.

È una delle competenze evolutive più antiche dei batteri.

Fonti: Da Costa et al.; Kashuba et al.; Perry et al. (citati in Antica.docx)

Molti antibiotici sono prodotti naturali microbici

Dall’antibiotico naturale all’autodifesa

1. **Actinobacteria · Streptomyces** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   Batteri del suolo, prolifici produttori di metaboliti specializzati
2. **Produzione · 5 antibiotici naturali** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   Streptomicina · tetraciclina · cloramfenicolo · eritromicina · vancomicina
3. **Autodifesa · Proteggersi dai propri metaboliti**
   Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   Gli organismi produttori devono essere resistenti agli antibiotici che producono
4. **Resistenza · 7–8 antibiotici** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   Resistenza media nella maggior parte degli Streptomyces, inclusi farmaci clinicamente importanti

- I produttori possono essere sorgenti originarie di geni di resistenza oggi circolanti in clinica
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- Questo legame ambientale non implica che ogni gene sia già patogeno o trasferibile clinicamente
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

La resistenza precede di molto gli antibiotici clinici

80 anni

Uso clinico

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

antibiotici in uso clinico

30.000 anni

Permafrost

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

geni di resistenza in metagenomi

globale

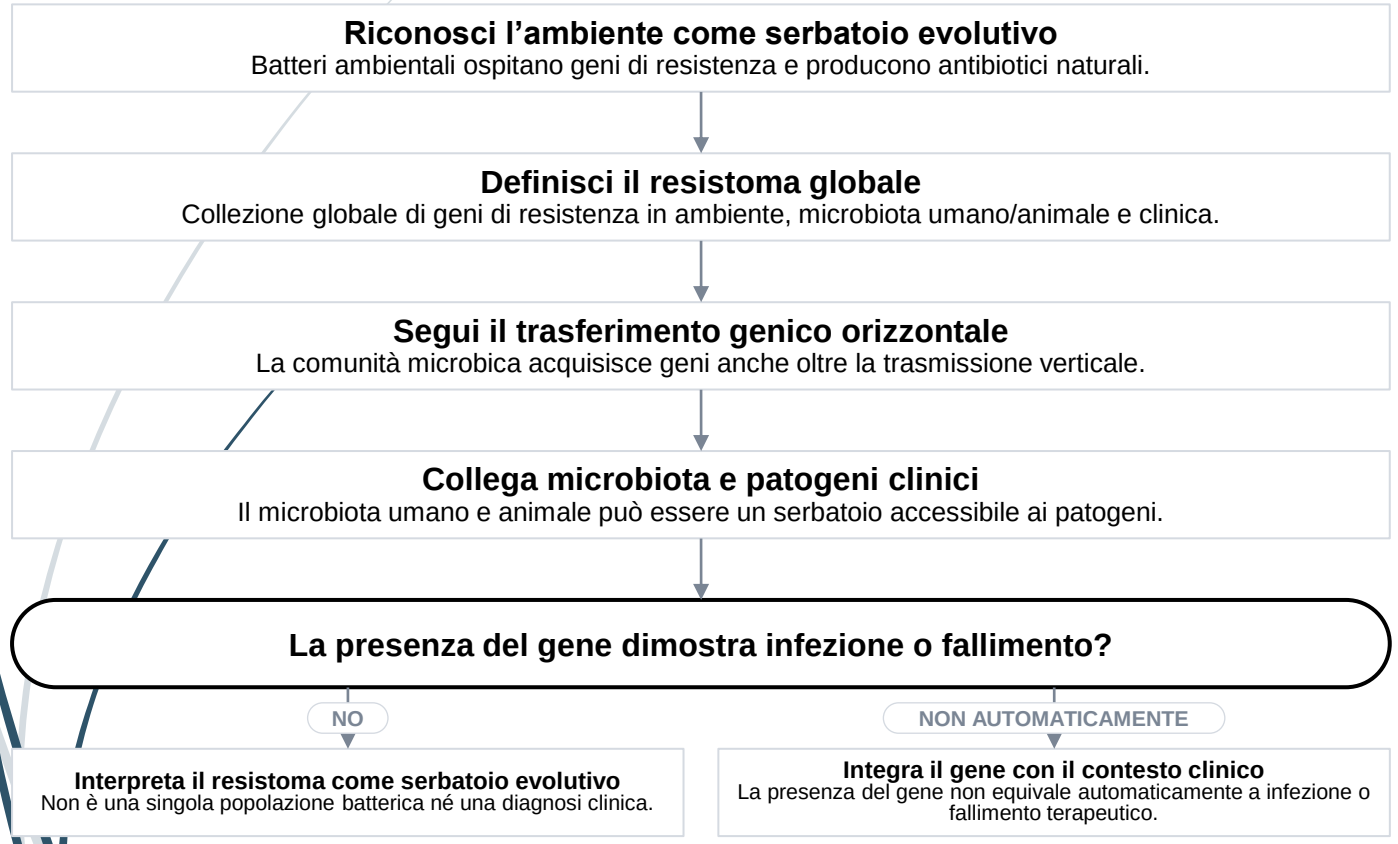
Resistoma

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

geni di resistenza clinici, umani e ambientali

- La resistenza è un fenomeno naturale antico, anteriore agli antibiotici clinici.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- L’uso moderno ha aumentato significativamente la resistenza ambientale sotto pressione selettiva.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

Il resistoma collega ambiente, microbiota e patogeni

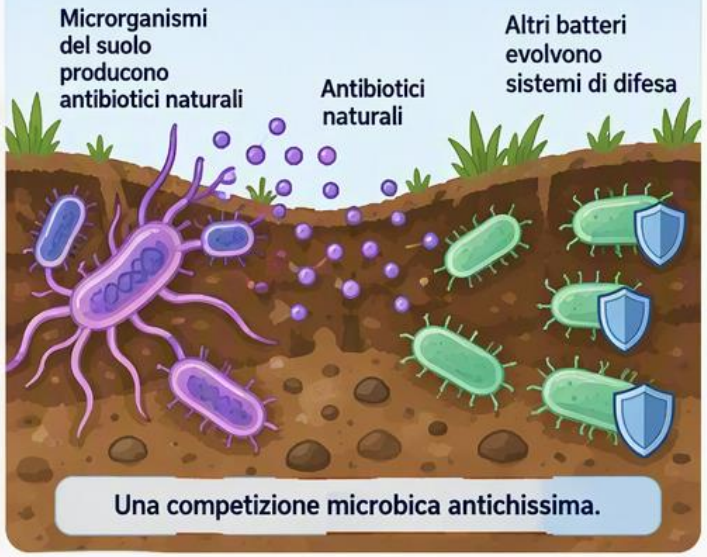


Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

- Il resistoma è una collezione globale, non una singola popolazione batterica.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- L'ambiente è una vasta fonte di geni emergenti accessibili tramite trasferimento orizzontale.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

1 I batteri conoscono gli antibiotici da milioni di anni

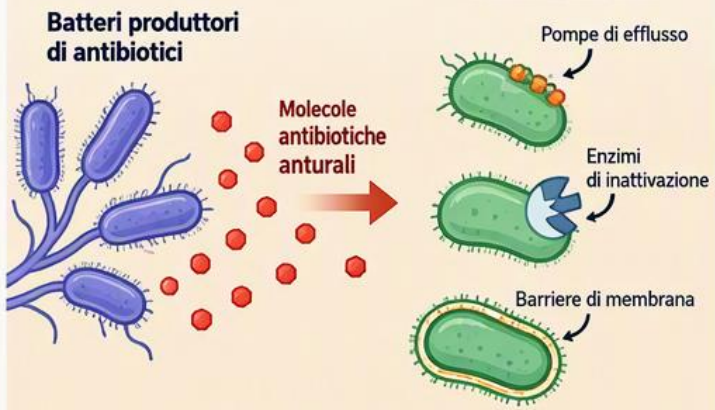
La resistenza esisteva molto prima della medicina moderna.



Una competizione microbica antichissima.

2 Gli antibiotici sono molecole naturali

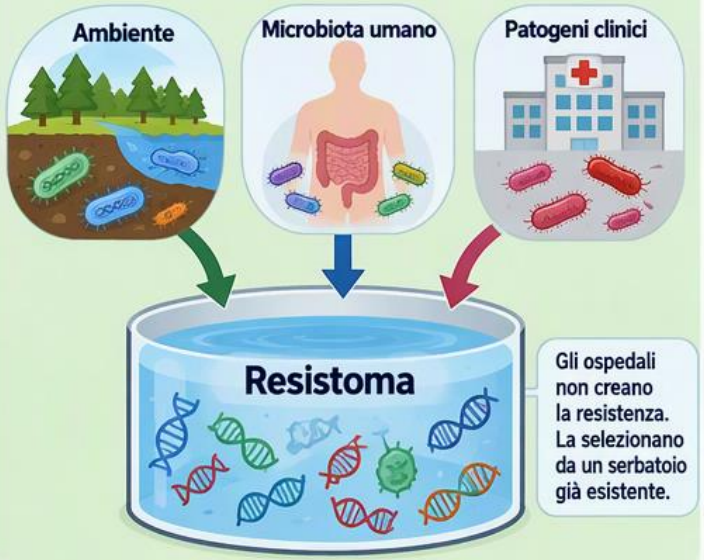
Per sopravvivere, i batteri hanno evoluto la resistenza come conseguenza della competizione microbica.



La resistenza è una strategia di sopravvivenza naturale.

3 Il Resistoma

L'insieme di tutti i geni di resistenza presenti nei batteri ambientali, nel microbiota umano e nei patogeni clinici.



4 DNA antico nel permafrost

Nel permafrost della Beringia sono stati identificati geni di resistenza in DNA di circa 30.000 anni fa.



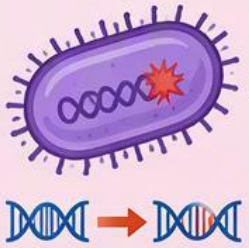
L'antibiotico-resistenza precede di molto l'uso clinico degli antibiotici.

5 Come fanno i batteri a imparare?

I batteri possono acquisire e condividere rapidamente geni di resistenza.

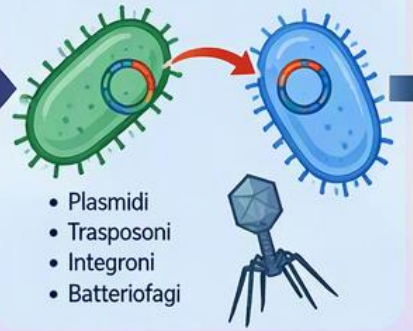
1 Mutazione

Cambiamenti spontanei del DNA.



2 Trasferimento genico orizzontale

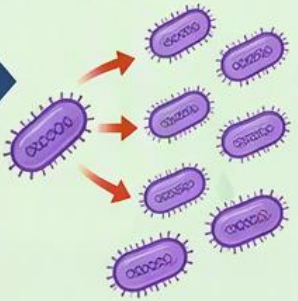
Scambio di geni tramite plasmidi, trasposoni, integroni e batteriofagi.



- Plasmidi
- Trasposoni
- Integroni
- Batteriofagi

3 Diffusione rapida

I geni di resistenza si propagano nella popolazione batterica.



Condivisione = sopravvivenza.

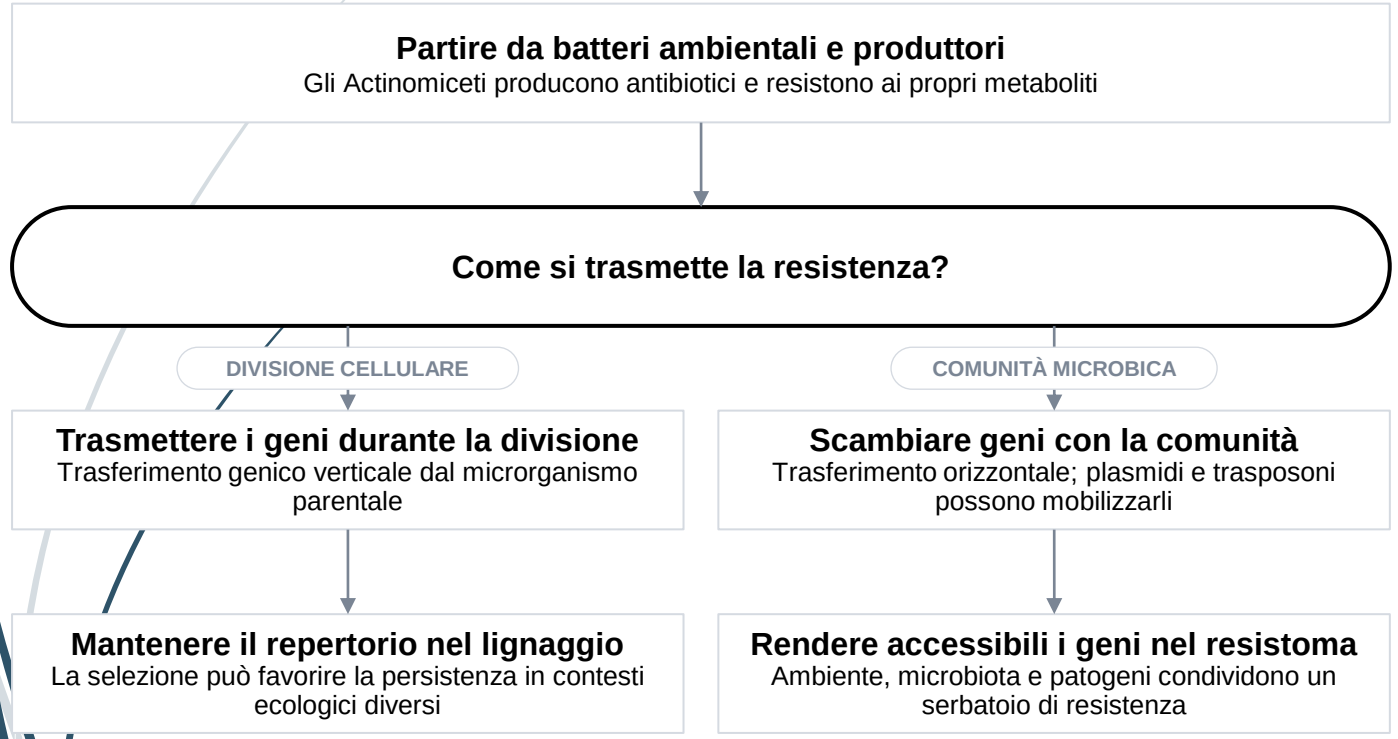
Il resistoma antico attraversa microbiomi, plasmidi e grotte

Evidenze del resistoma antico lungo il tempo

1. **Permafrost · ≈30.000 anni** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   omologhi e cluster VanA; struttura e funzione conservate
2. **Mummia · 980–1170 d.C.** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   microbioma intestinale precolombiano: omologhi di geni di resistenza
3. **Medioevo · periodo medievale** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   microbioma orale: elementi di resistenza + trasposone coniugativo plasmidico
4. **Shigella · 1915** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   isolato prima degli antibiotici clinici; geni per penicillina ed eritromicina rilevati nel 2014
5. **Grotta · ≈4 milioni di anni** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
   microorganismi di ambiente isolato: geni funzionali di resistenza

- Il resistoma antico attraversa archivi ambientali, microbiomi umani ed elementi mobili Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- Omologia genica, mobilità e funzione dimostrata rappresentano evidenze distinte Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

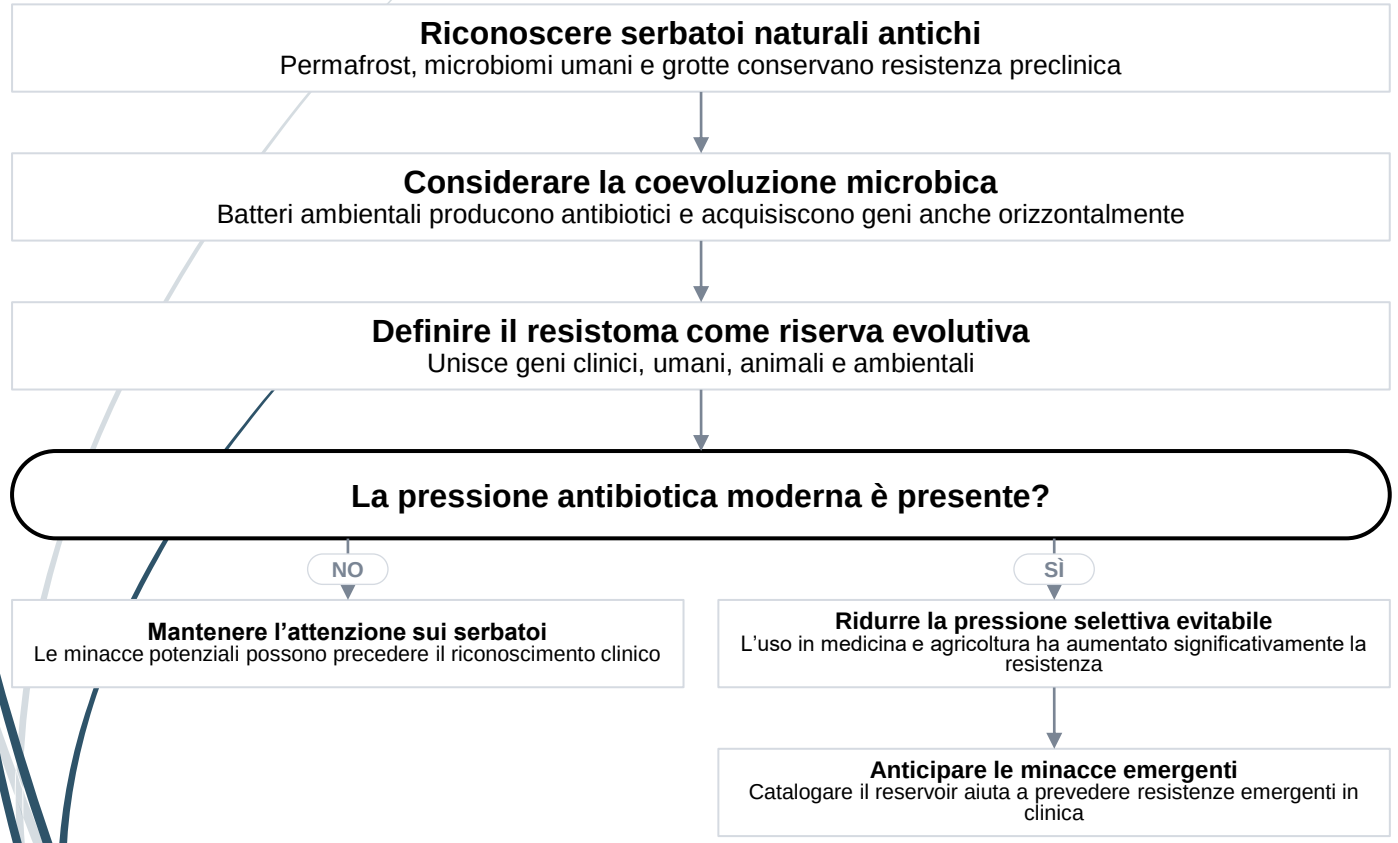
Mutazioni e trasferimento orizzontale rendono il resistoma dinamico



Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

- Il trasferimento verticale conserva i geni nel lignaggio durante la divisione cellulare.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- Il trasferimento orizzontale rende accessibili nuovi geni alla comunità microbica.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- Plasmidi e trasposoni hanno mobilizzato geni di resistenza anche in epoche antiche.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

L’uomo non ha inventato la resistenza, ne accelera la selezione



Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

- La resistenza precede di molto gli antibiotici clinici: il resistoma ha storia evolutiva antica.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- L’attività umana non crea da zero il resistoma, ma ne aumenta la pressione selettiva.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- Sorvegliare geni emergenti offre un vantaggio predittivo, non elimina l’evoluzione batterica.
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

Origini della resistenza agli antibiotici

- E' un passaggio naturale del processo evolutivo: **selezione naturale su *predisposizione genetica***
- D'Costa e colleghi hanno isolato geni per la resistenza ai più comuni antibiotici «moderni» in sedimenti di permafrost **vecchi di 30.000 anni** nel sito di Lechuguilla Cave in New Mexico, in un'area rimasta isolata per più di 4 milioni di anni.

Antibiotic resistance is ancient *Nature.* *2011 Aug 31;477(7365):457-61. doi: 10.1038/nature10388.*

La resistenza agli antibatterici

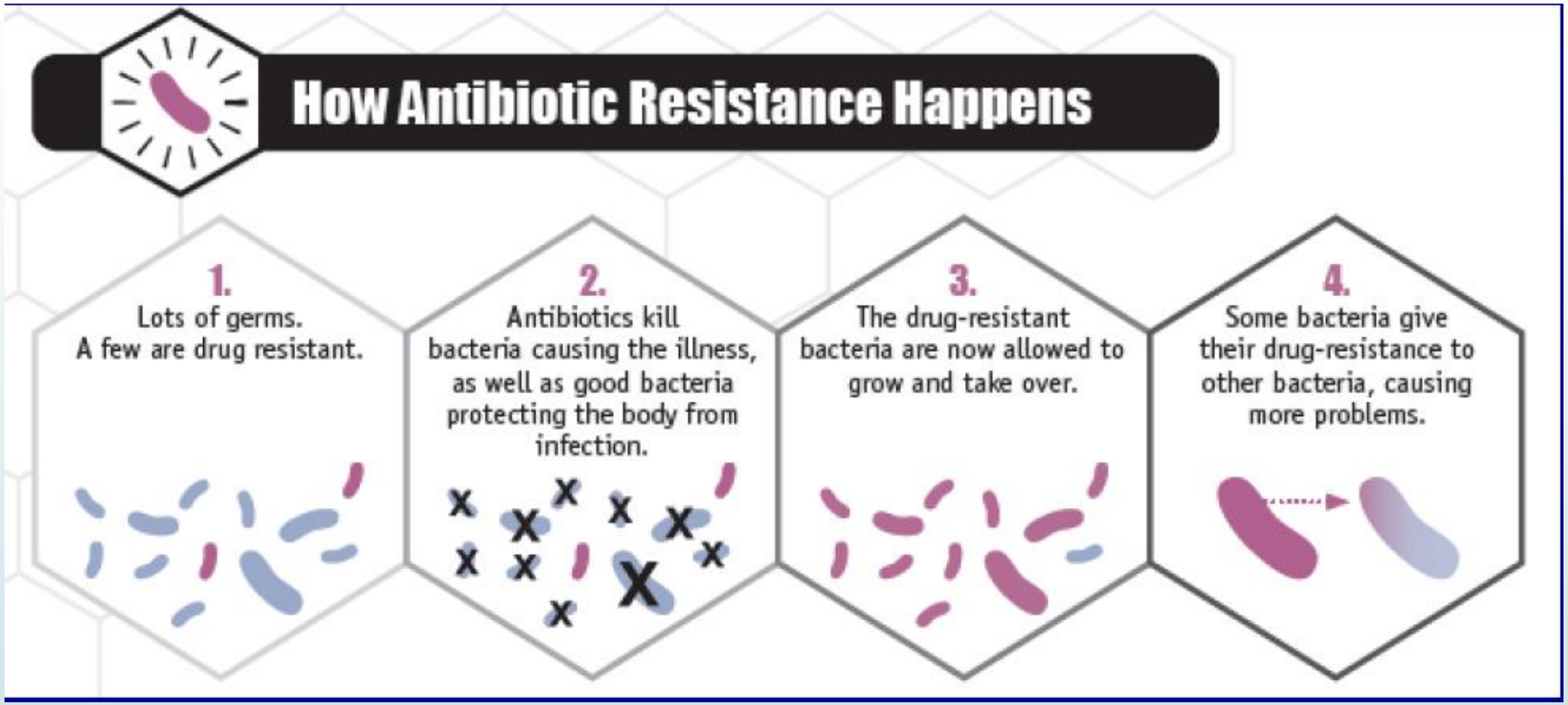
La resistenza non è semplicemente una conseguenza dell'uso degli antimicrobici ma parte integrante delle difese dei batteri che indica

l'abilità di sopravvivere in un ambiente ostile

- **Perché producono antibiotici?**
  - Vantaggio nutrizionale
  - Segnale associato con la sporulazione e la quiescenza
  - **Possibilità di sopravvivere e riprodursi e passare la resistenza alla progenie o ad altri batteri non imparentati**

Antibiotici come causa di variazione della popolazione batterica comune

Il trattamento per lungo tempo con antibiotici a scopo terapeutico o profilattico ha come inevitabile conseguenza la colonizzazione delle mucose da parte di microorganismi resistenti


How Antibiotic Resistance Happens
1.
Lots of germs.
A few are drug resistant.
2.
Antibiotics kill bacteria causing the illness, as well as good bacteria protecting the body from infection.
3.
The drug-resistant bacteria are now allowed to grow and take over.
4.
Some bacteria give their drug-resistance to other bacteria, causing more problems.

Resistenza naturale agli antibiotici

Table 1. Intrinsic resistance in Enterobacteriaceae. Enterobacteriaceae are also intrinsically resistant to benzylpenicillin, glycopeptides, fusidic acid, macrolides (with some exceptions[1]), lincosamides, streptogramins, rifampicin, daptomycin and linezolid.

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-Clavulanic acid	Ampicillin-sulbactam	Ticarcillin	Cefazolin, Cefalotin Cefalexin, Cefadroxil	Cefoxitin[2]	Cefuroxime	Tetracyclines	Tigecycline	Polymyxin B, Colistin	Nitrofurantoin
1.1	*Citrobacter koseri,Citrobacter amalonaticus*[3]	R			R							
1.2	*Citrobacter freundii*[4]	R	R	R		R	R					
1.3	*Enterobacter cloacae* complex	R	R	R		R	R					
1.4	*Enterobacter aerogenes*	R	R	R		R	R					
1.5	*Escherichia hermannii*	R			R							
1.6	*Hafnia alvei*	R	R	R		R	R					
1.7	*Klebsiella pneumoniae*	R			R							
1.8	*Klebsiella oxytoca*	R			R							
1.9	*Morganella morganii*	R	R	R		R			R		R	R
1.10	*Proteus mirabilis*								R	R	R	R
1.11	*Proteus penneri*	R				R		R	R	R	R	R
1.12	*Proteus vulgaris*	R				R		R	R	R	R	R
1.13	*Providencia rettgeri*	R	R	R		R		R	R	R	R	R
1.14	*Providencia stuartii*	R	R	R		R		R	R	R	R	R
1.15	*Raoultella* spp.	R			R							
1.16	*Serratia marcescens*	R	R	R		R	R	R	R[5]		R	R
1.17	*Yersinia enterocolitica*	R	R	R	R	R	R					
1.18	*Yersinia pseudotuberculosis*										R	

R = resistant

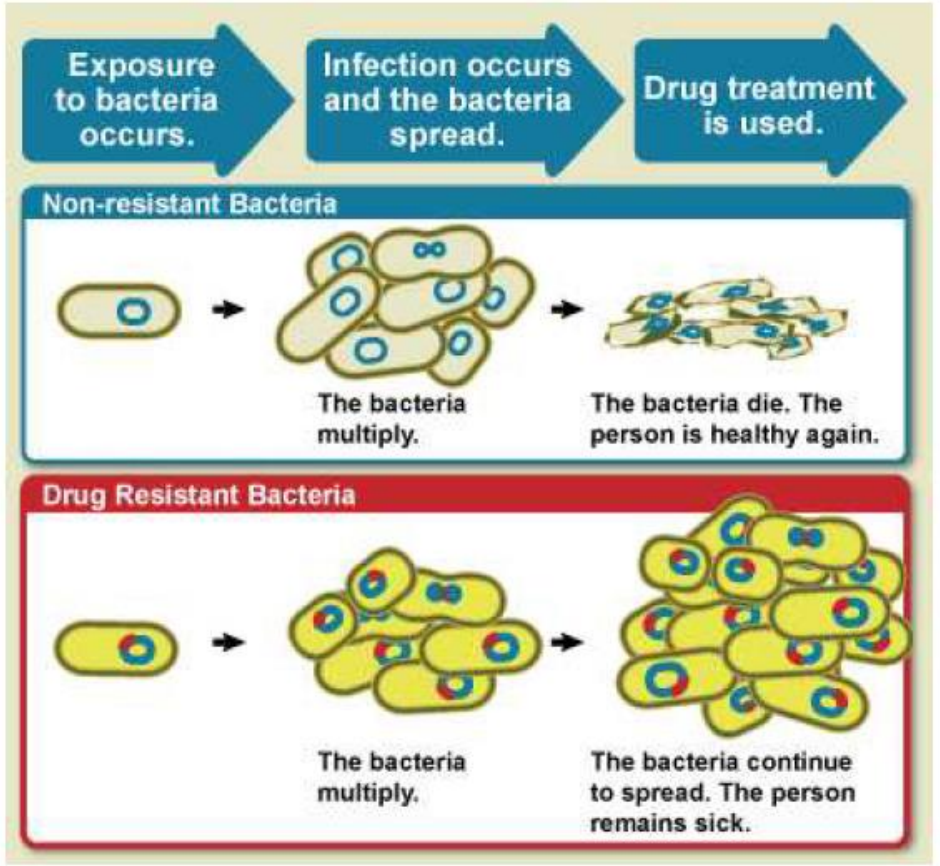
[1] Azithromycin is effective *in vivo* for the treatment of typhoid fever and erythromycin may be used to treat travellers' diarrhoea.

EUCAST intrinsic resistance and exceptional phenotypes, Expert Rules version 3.1

Specie batteriche *costituzionalmente* resistenti verso un determinato antibiotico

Resistenza acquisita

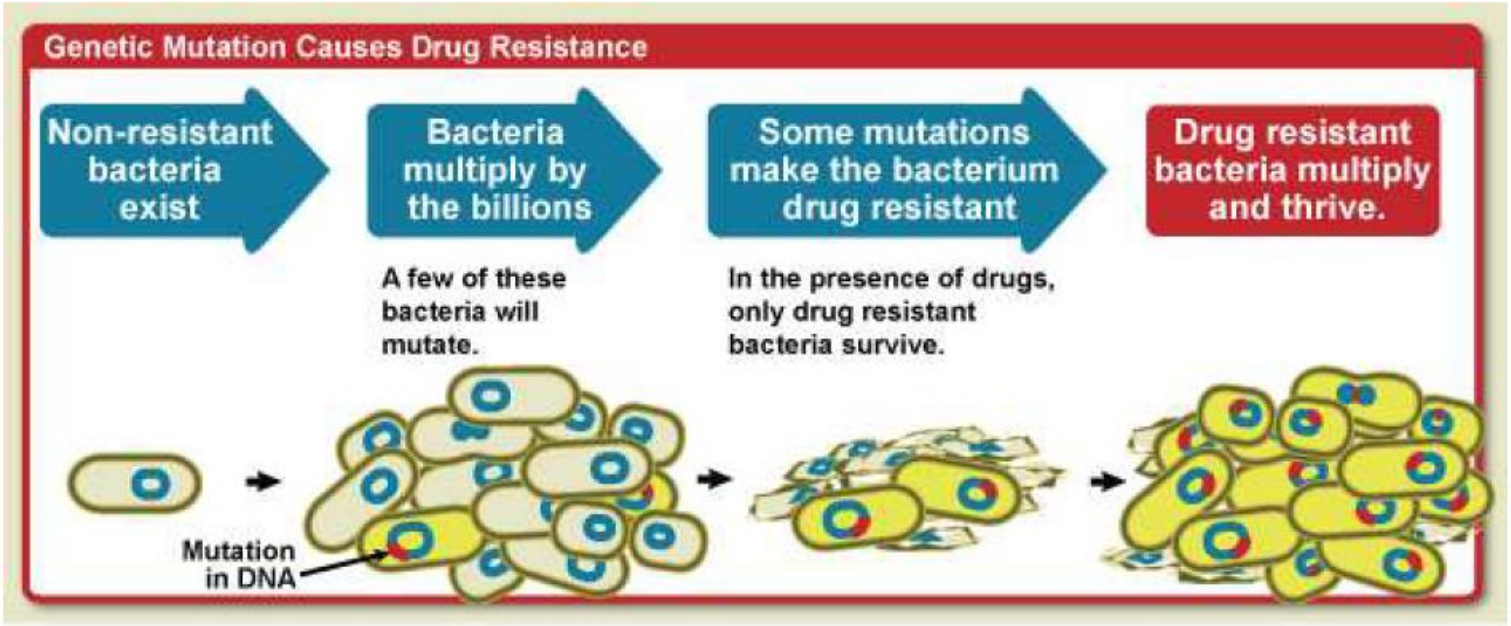
- **Pressione Selettiva**
  - **In presenza di un antibiotico**, i batteri sensibili muoiono, solo chi possiede un gene di resistenza sopravvive.
  - **Chi sopravvive si riproduce** e la sua progenie rapidamente può diventare dominante su tutta la popolazione batterica



www.niaid.**nih**.gov/topics/**antimicrobial** resistance

Resistenza acquisita: Mutazione

cambiamento nel DNA che comporta modifica o sostituzione del target

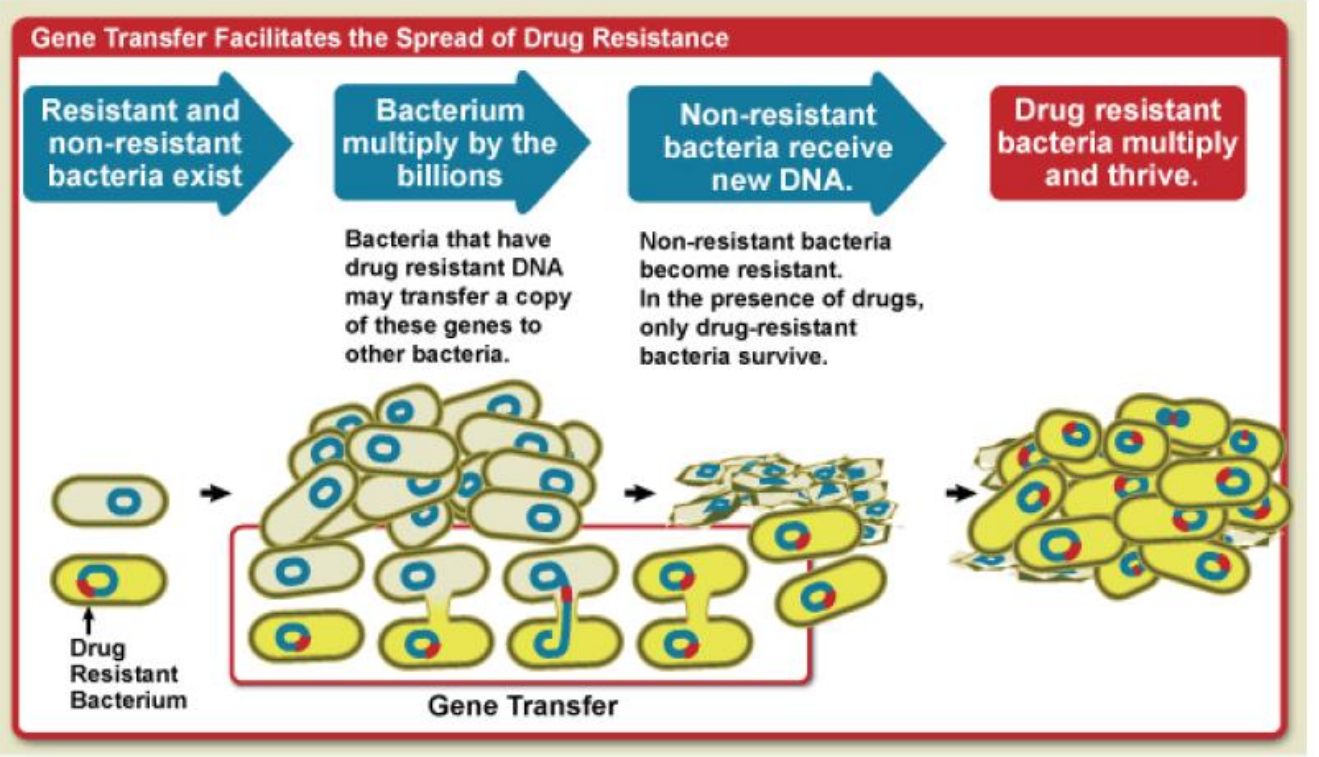


I batteri si moltiplicano in modo esponenziale (miliardi).

Alcuni di questi **mutano spontaneamente**. Qualche mutazione conferisce al batterio resistenza all'antibiotico. In presenza di antibiotico, solo il batterio resistente sopravvive. I batteri resistenti si moltiplicano e prosperano.

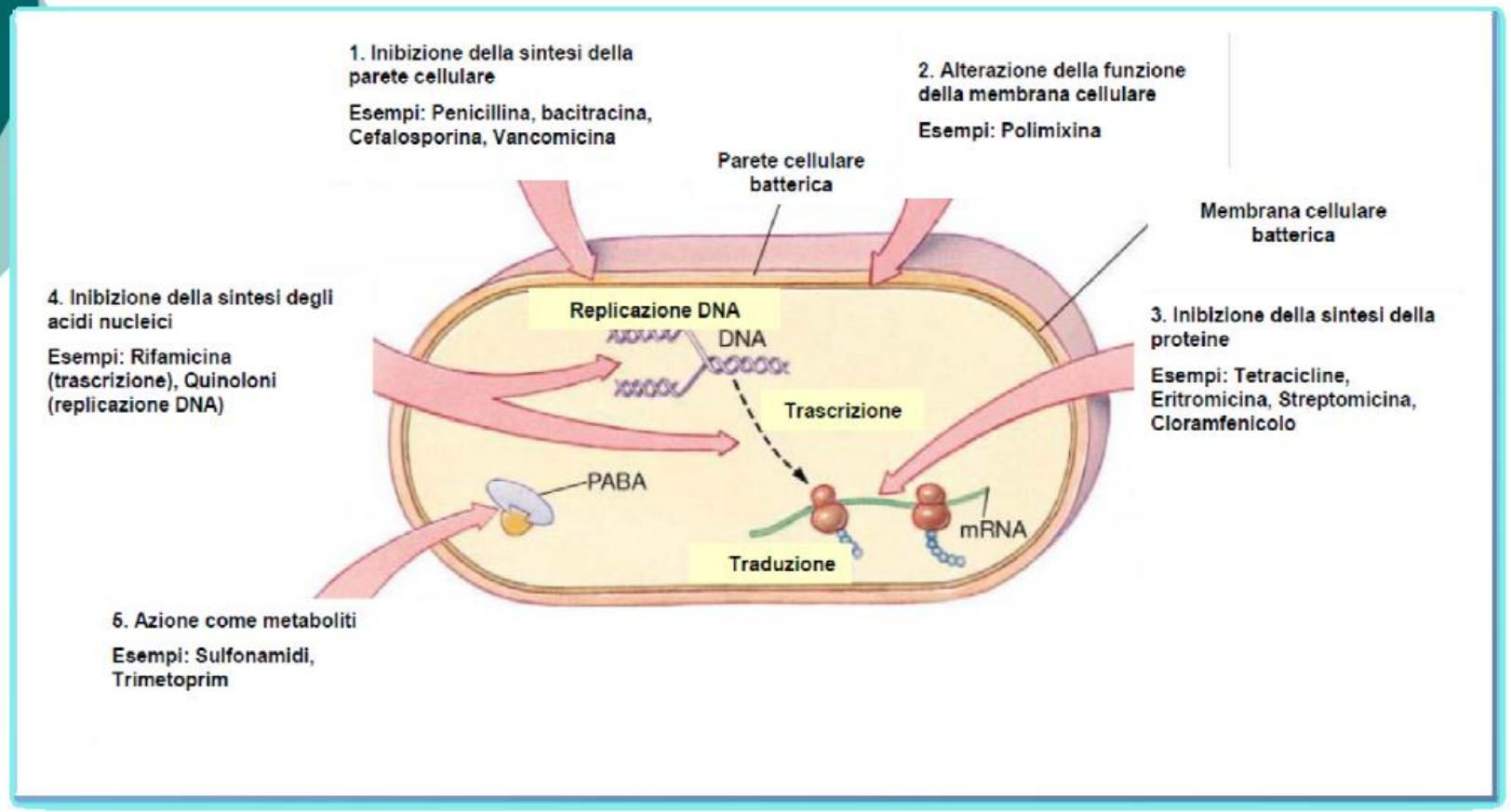
Resistenza acquisita: Trasferimento di Geni

attraverso coniugazione, trasformazione molecole di DNA provenienti da cellule lisate vengono acquisite dai batteri direttamente dall'ambiente extracellulare o transduzione per mezzo di virus

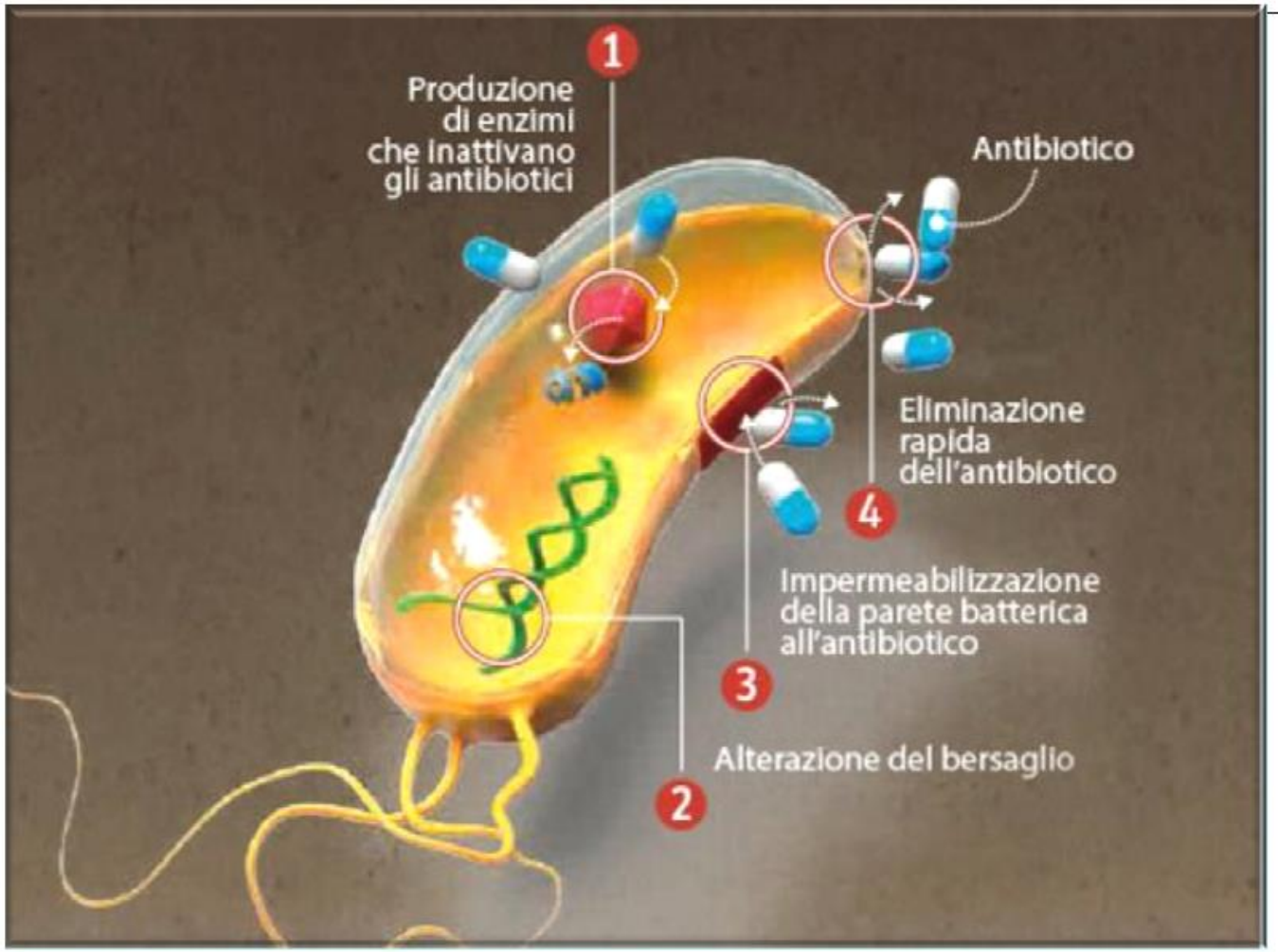


I batteri che possiedono geni di resistenza sul DNA possono trasferire una copia di questi geni ad altri batteri. I batteri non resistenti che ricevono il nuovo DNA diventano resistenti all'antibiotico. In presenza di antibiotico, solo il batterio resistente sopravvive. I batteri resistenti si moltiplicano e prosperano.

Bersagli degli antibiotici



Meccanismi biochimici di resistenza agli antibiotici



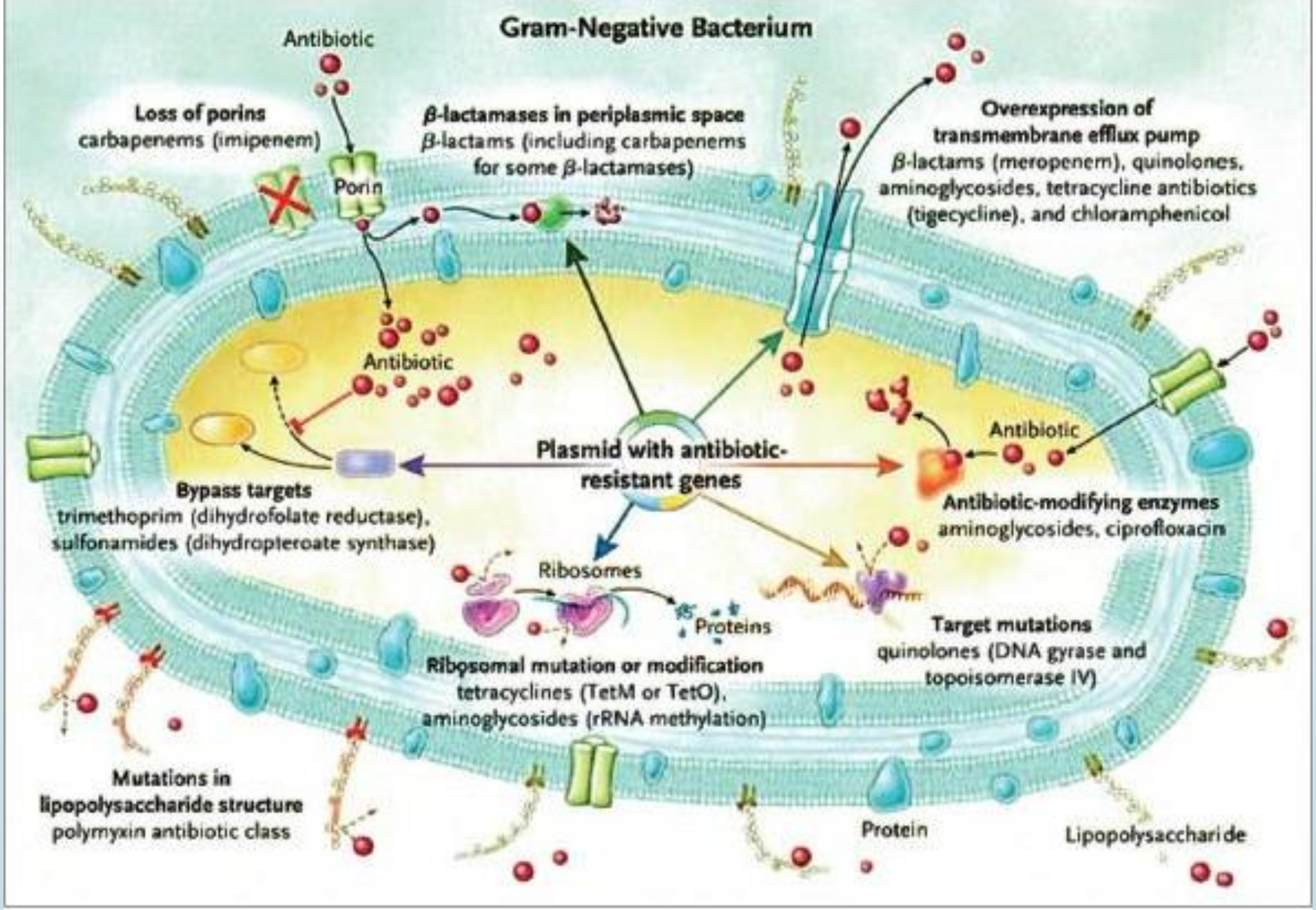
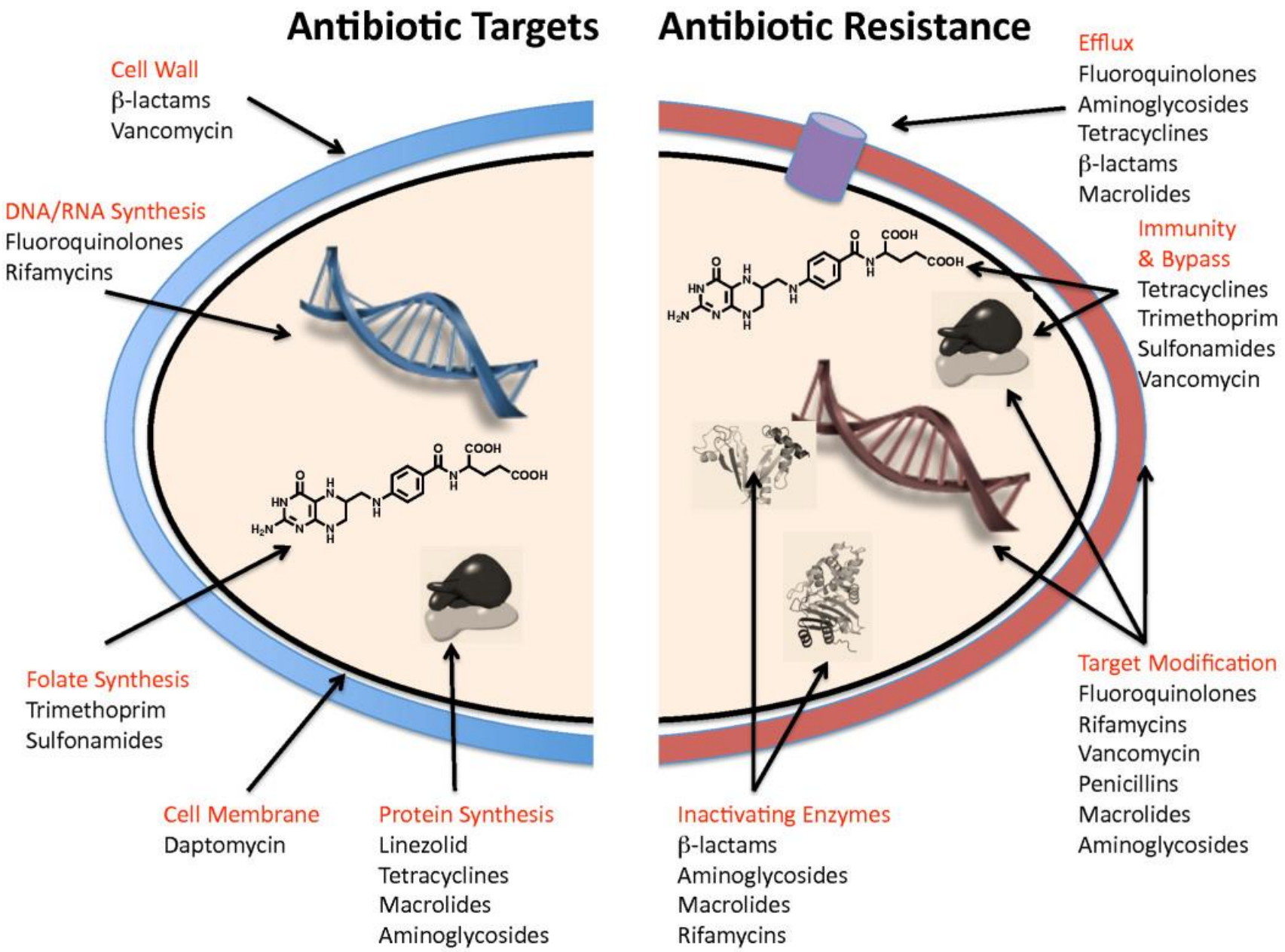


Figure 1. Mechanisms of antimicrobial resistance in gram-negative bacteria. Re-printed with permission from reference 43.


Antibiotic Targets
Antibiotic Resistance
Cell Wall
β-lactams
Vancomycin
DNA/RNA Synthesis
Fluoroquinolones
Rifamycins
Folate Synthesis
Trimethoprim
Sulfonamides
Cell Membrane
Daptomycin
Protein Synthesis
Linezolid
Tetracyclines
Macrolides
Aminoglycosides
Efflux
Fluoroquinolones
Aminoglycosides
Tetracyclines
β-lactams
Macrolides
Immunity
& Bypass
Tetracyclines
Trimethoprim
Sulfonamides
Vancomycin
Inactivating Enzymes
β-lactams
Aminoglycosides
Macrolides
Rifamycins
Target Modification
Fluoroquinolones
Rifamycins
Vancomycin
Penicillins
Macrolides
Aminoglycosides

Biofilm

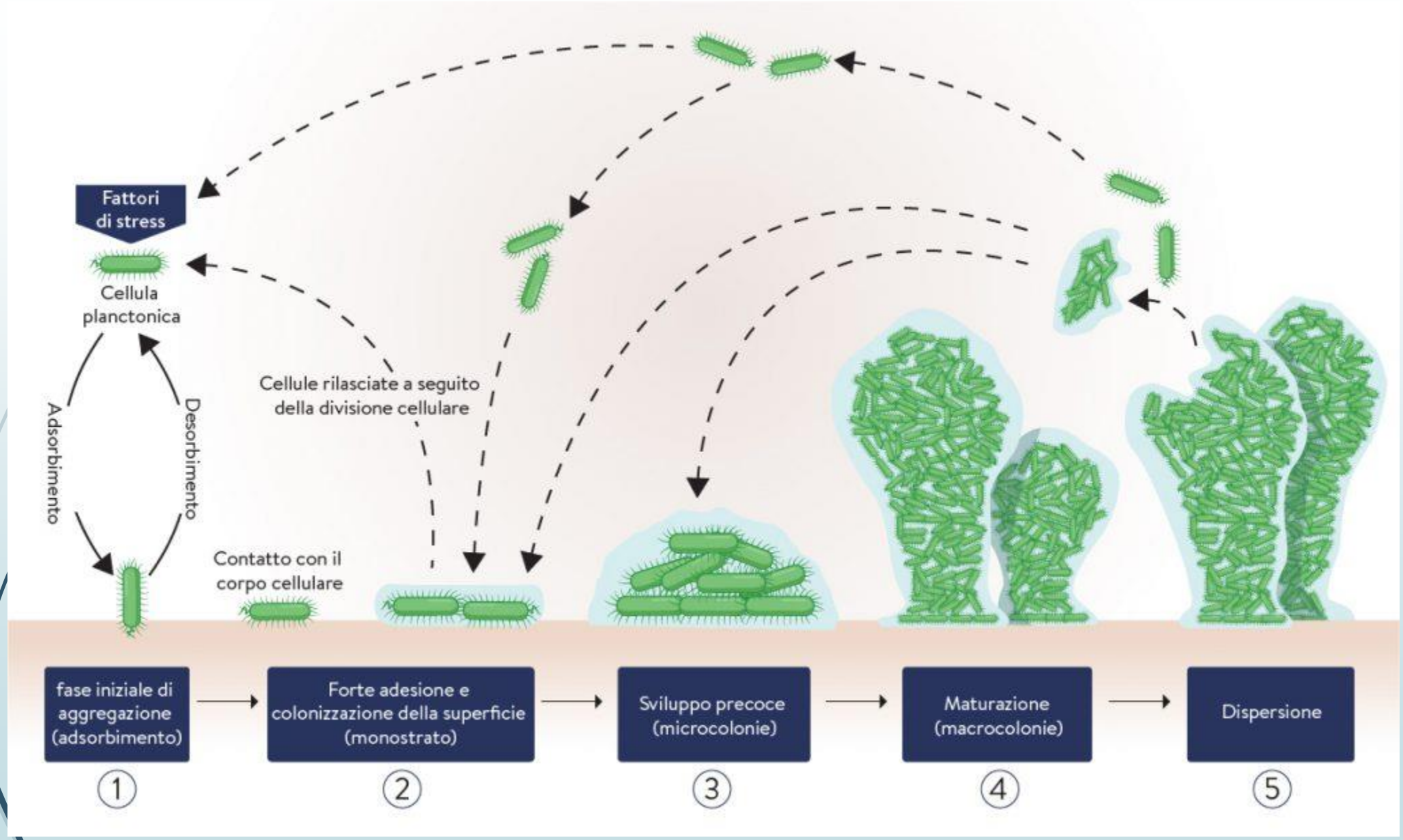
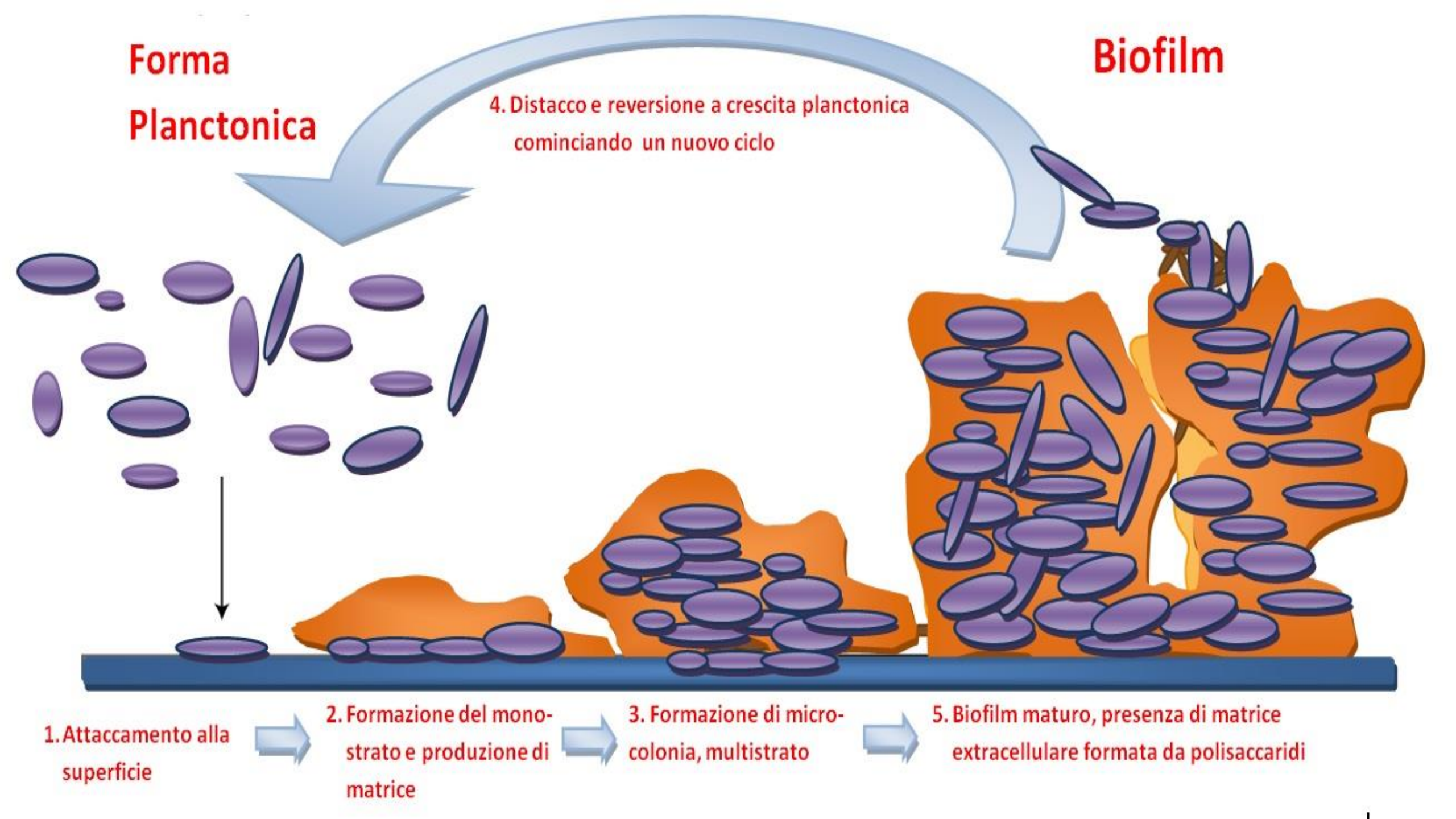
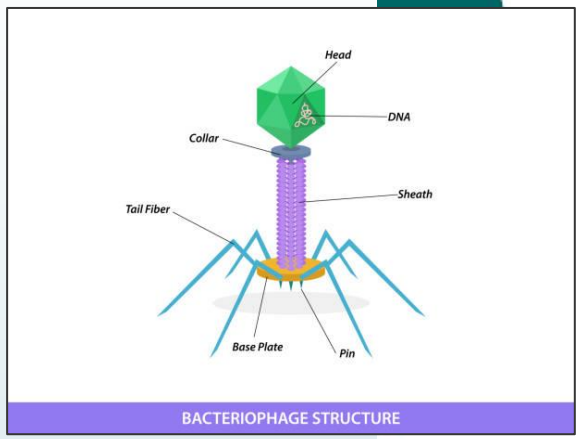

Fattori di stress
Cellula planctonica
Adsorbimento
Desorbimento
Cellule rilasciate a seguito della divisione cellulare
Contatto con il corpo cellulare
fase iniziale di aggregazione (adsorbimento)
Forte adesione e colonizzazione della superficie (monostrato)
Sviluppo precoce (microcolonie)
Maturazione (macrocolonie)
Dispersione
1
2
3
4
5

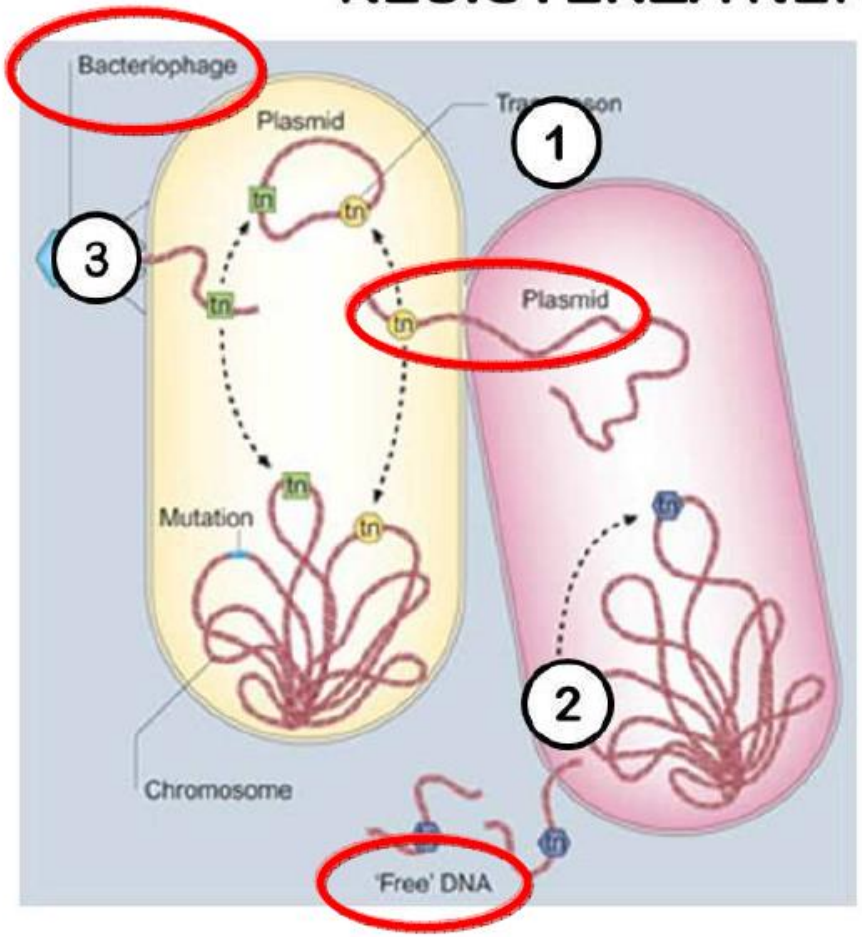


Immagine che illustra le fasi di formazione e maturazione del biofilm. Adattamento da Percival


Forma Planctonica
Biofilm
4. Distacco e reversione a crescita planctonica cominciando un nuovo ciclo
1. Attaccamento alla superficie
2. Formazione del mono-strato e produzione di matrice
3. Formazione di micro-colonia, multistrato
5. Biofilm maturo, presenza di matrice extracellulare formata da polisaccaridi



MECCANISMI DI TRASMISSIONE DELLA RESISTENZA NEI BATTERI



1. CONIUGAZIONE
2. TRASFORMAZIONE
3. TRASDUZIONE

I **plasmidi batterici** sono piccole molecole di DNA a doppia elica, generalmente circolari, separate dal cromosoma principale del batterio e capaci di replicazione autonoma

Le 11 regole della terapia antibiotica

1. Comunicazione ed educazione
2. Aggiornamento dei dati epidemiologici locali stratificandoli per impostazioni specifiche
3. Iniziare e scegliere il trattamento utilizzando sempre un approccio basato sulla gravità
4. Redazione di algoritmi / bundle (pacchetti) locali
5. Evitare prescrizioni ridondanti
6. Non essere impulsivo nell'avvio dell'antimicrobico terapia
7. Essere parsimoniosi con i regimi di combinazione
8. Stretta collaborazione con il laboratorio di microbiologia
9. Essere consapevoli dei problemi PK / PD
10. Accorciare la durata delle terapie
11. Creazione di un team multidisciplinare per specifici settings, sindromi, ecc.

Sartelli et al. - A proposal for a comprehensive approach to infections across the surgical pathway - World Journal of Emergency Surgery 2020

ANTIBIOGRAMMA: cos'è?

Test in vitro eseguito per rilevare la presenza o l'assenza di resistenza di un ceppo batterico ad una serie di antibiotici utilizzabili per il trattamento dell'infezione sostenuta da tale ceppo.

ANTIBIOGRAMMA: come si fa?

- Metodi genotipici

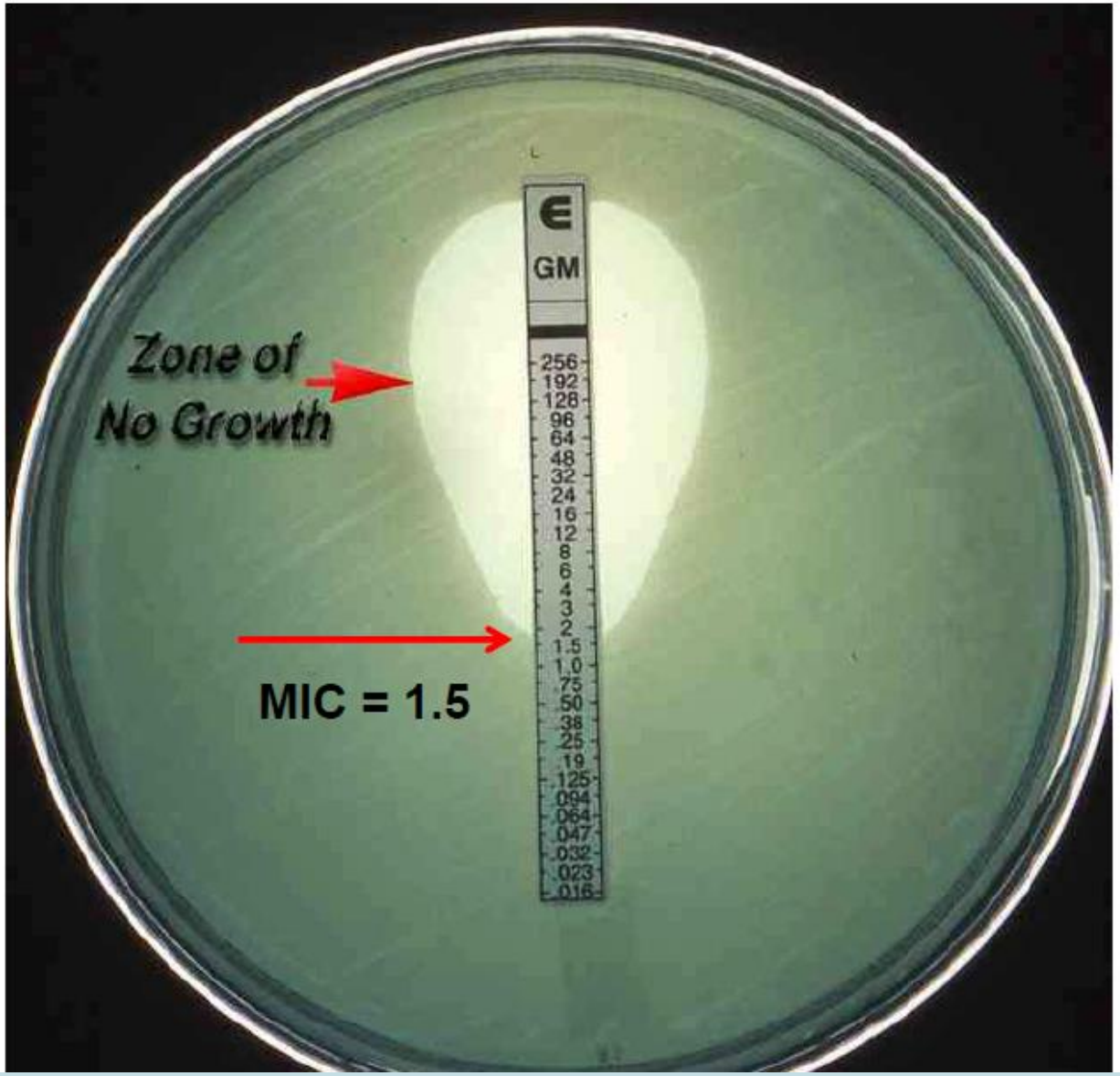
  rilevano i geni di resistenza (es.: KPC, *mec*A, *van*A)

- Metodi fenotipici

  ➢Qualitativi: “Sensibile”, “Resistente”, “Sensibile ad alte dosi”

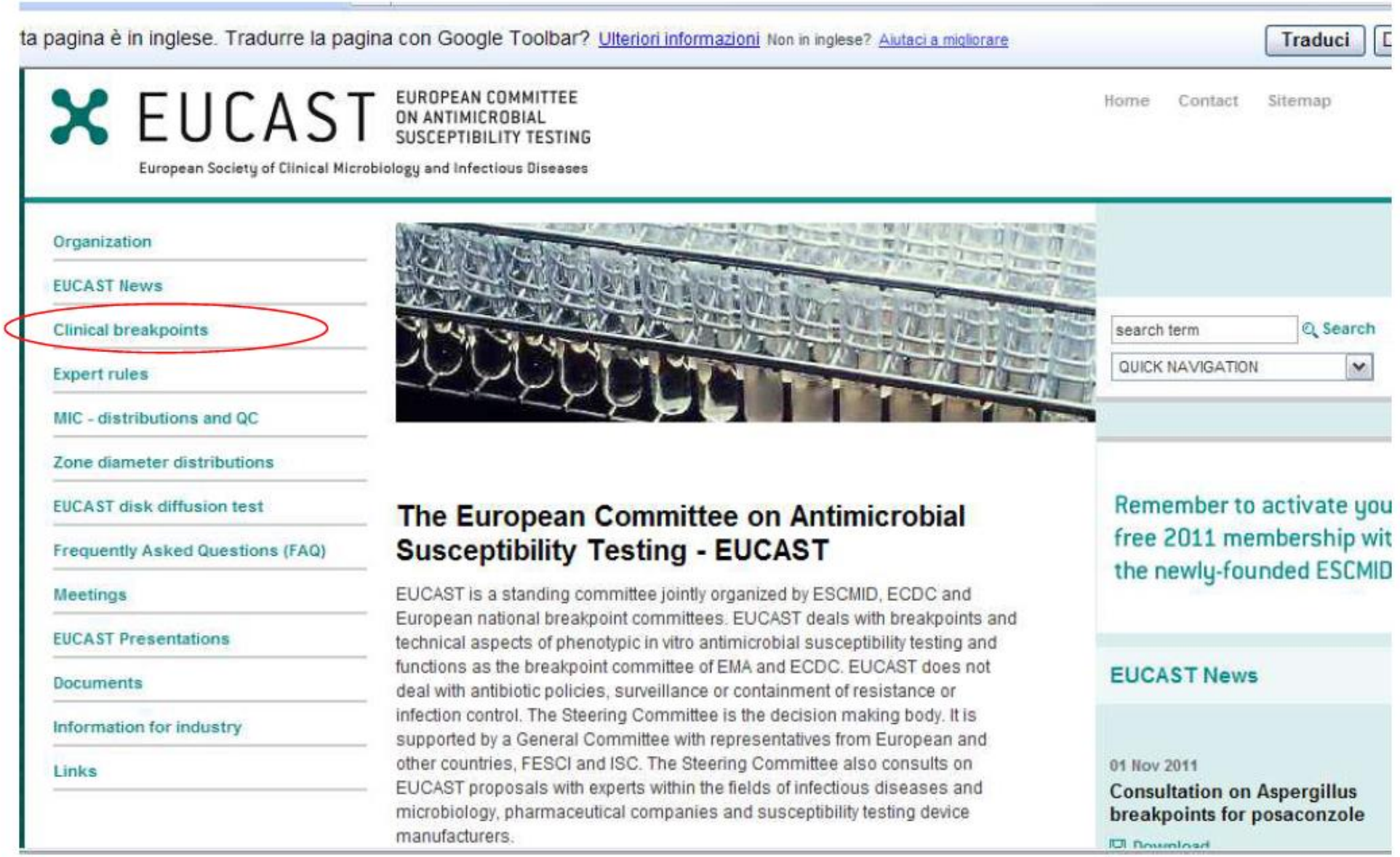
  ➢Quantitativi: MIC”

E-test
ad esempio: gentamicina vs *Pseudomonas* spp



ANTIBIOGRAMMA: come si interpreta?

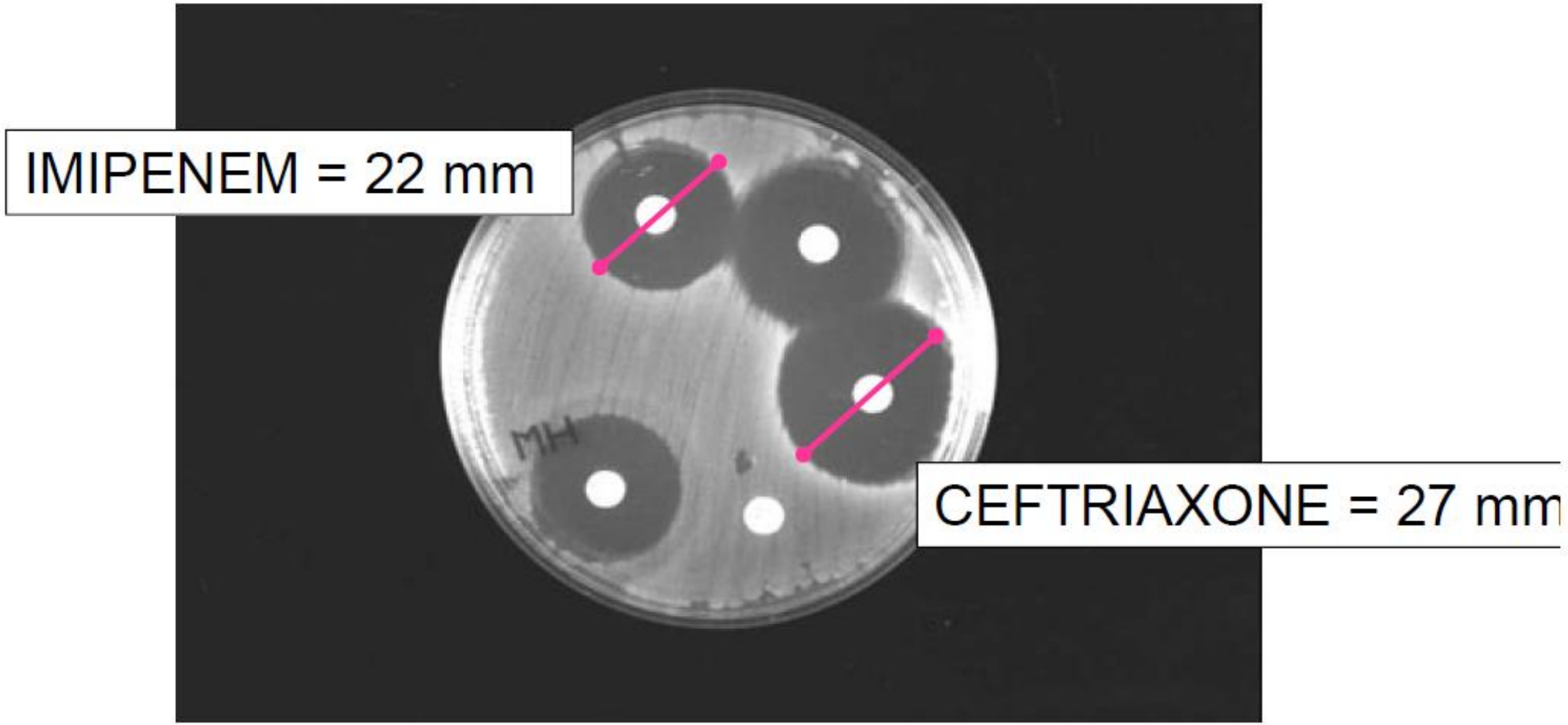
http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/



EUCAST: Penicilline vs *Enterobacteriales*

Penicillins[1]	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Benzylpenicillin	-	-		-	-
Ampicillin	8[1]	8	10	14[A,B]	14[B]
Ampicillin-sulbactam	8[1,2]	8[2]	10-10	14[A,B]	14[B]
Amoxicillin	8[1]	8	-	Note[C]	Note[C]
Amoxicillin-clavulanic acid	8[1,3]	8[3]	20-10	19[A,B]	19[B]
Amoxicillin-clavulanic acid (uncomplicated UTI only)	32[1,3]	32[3]	20-10	16[A,B]	16[B]
Piperacillin	8	16	30	20	17
Piperacillin-tazobactam	8[4]	16[4]	30-6	20	17

Carbapenems[1]	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doripenem	1	2	10	24	21
Ertapenem	0.5	1	10	25	22
Imipenem[2]	2	8	10	22	16
Meropenem	2	8	10	22	16

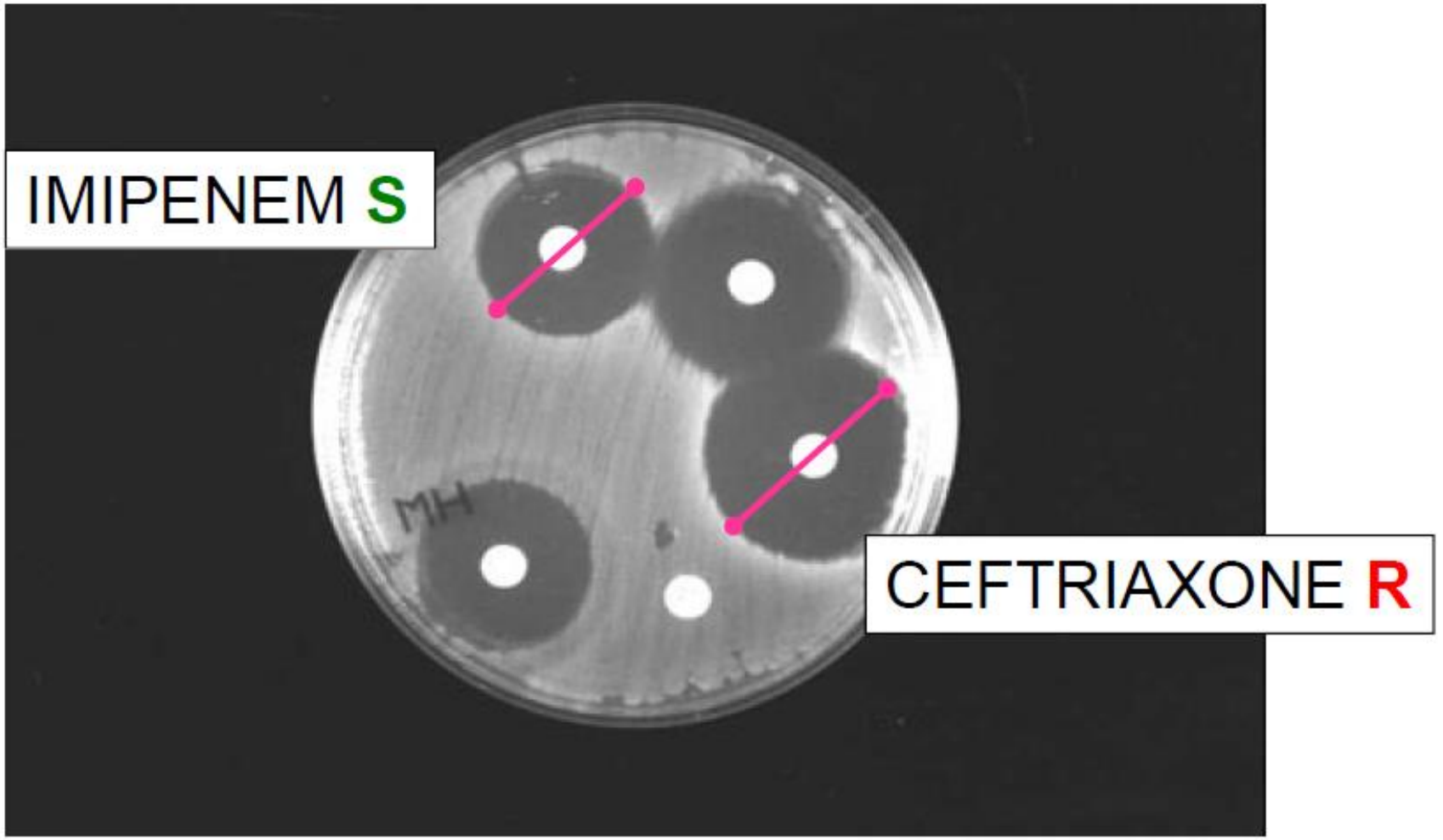


Quale antibiotico funziona meglio?

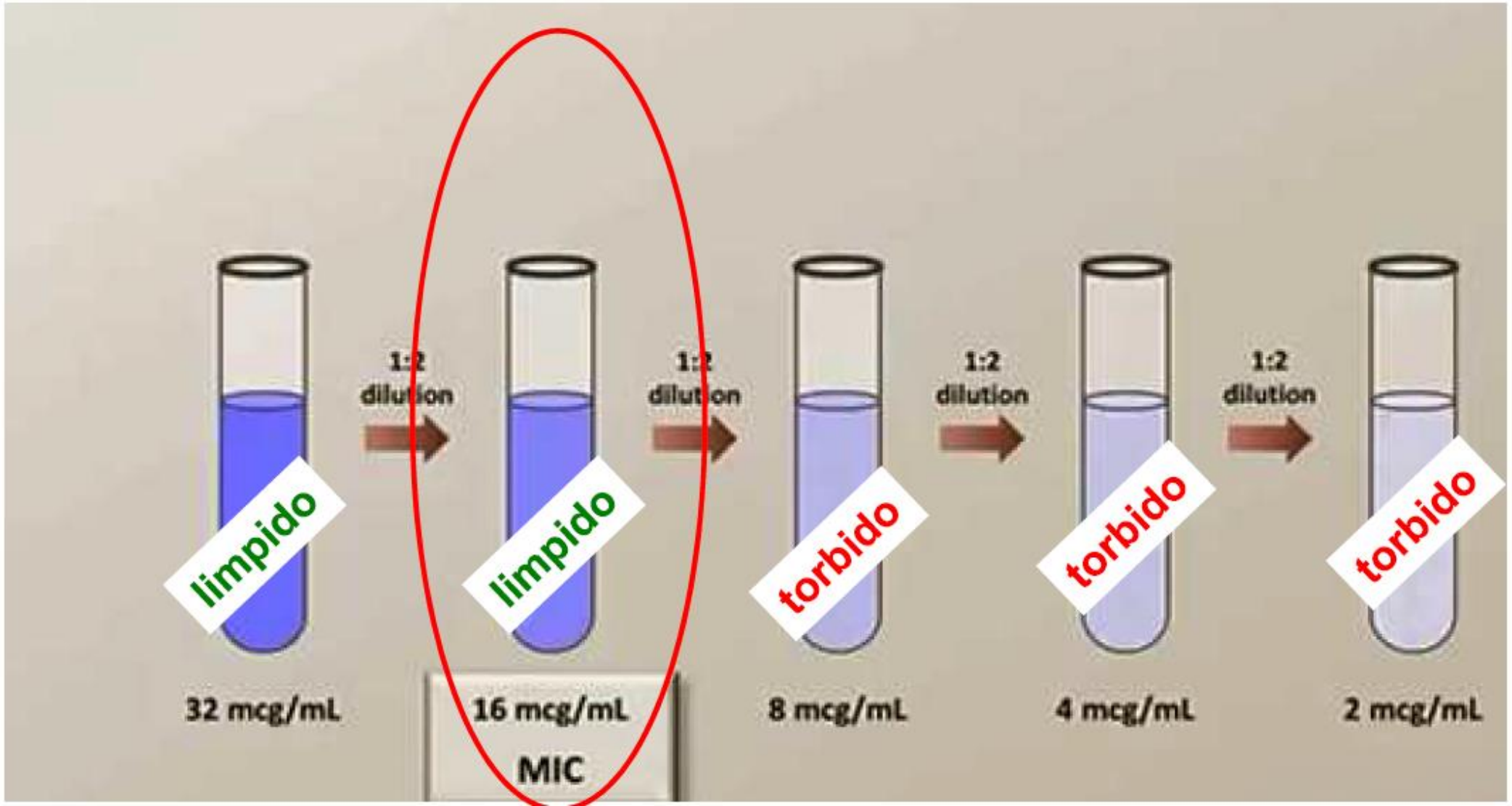
Haemophilus influenzae

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 6.0, valid from 2016-01-01

Carbapenems	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doripenem[1]	1	1	10	20[A]	20[A]
Ertapenem[1]	0.5	0.5	10	20[A]	20[A]
Imipenem[1]	2	2	10	20[A]	20[A]
Meropenem[1] (infections other than meningitis)	2	2	10	20[A]	20[A]
Meropenem[2] (meningitis)	0.25	1		Note[B]	Note[B]
Ceftazidime	-	-		-	-
Ceftibuten	1	1	30	25[A]	25[A]
Ceftobiprole	IE	IE		IE	IE
Ceftolozane-tazobactam	IE	IE		IE	IE
Ceftriaxone	0.125	0.125	30	30[A]	30[A]
Cefuroxime iv	1	2	30	26[A]	23[A]
Cefuroxime oral	0.125	1	30	50	26


IMIPENEM S
CEFTRIAXONE R
MH

Diluizione in brodo – macrometodo
ad esempio: meropenem vs *Pseudomonas* spp

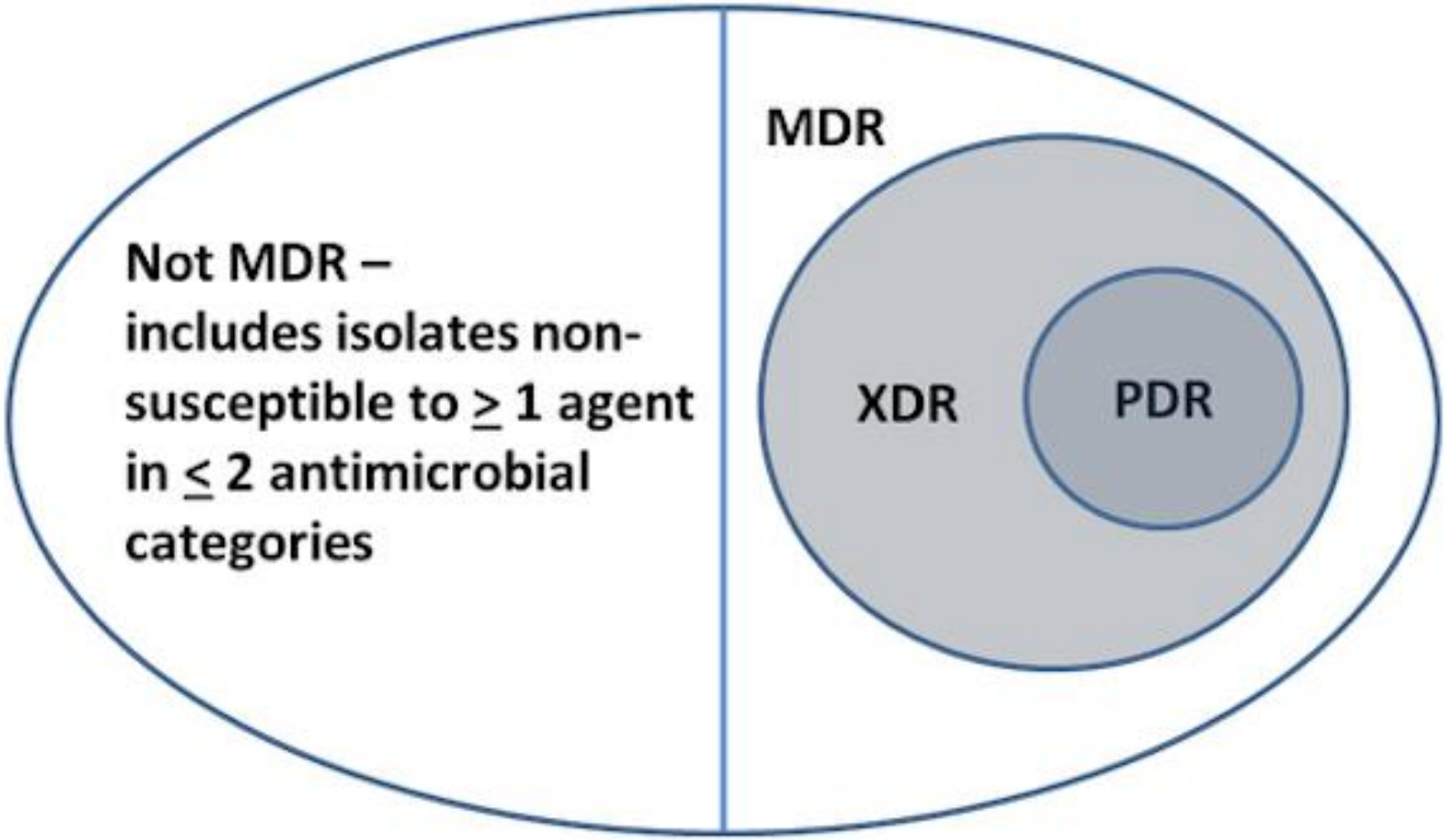


ABG antibiogramma

- *E' l'esame che indirizza verso una corretta terapia antibiotica:*

  - Empirica
  - Mirata

  - Escalation
  - De-escalation



MDR (multi-drug resistant)

Non-susceptibility to at least one agent in three or more antimicrobial categories

XDR (extensively drug resistant

Non-susceptibility to at least one agent in all but two or fewer antimicrobial categories

PDR (pan-drug resistant)

Non-susceptibility to all agents in all antimicrobial categories

MDR (Multi Drug Resistance)

- *Resistenza ad almeno 1 farmaco in 3 o + classi di antibiotici*

XDR (eXtended Drug Resistance)

- *Resistenza ad almeno 1 farmaco in tutte le classi di antibiotici tranne 1 o 2 classi*

PDR (Pan-Drug Resistance)

- *Resistenza a tutte le classi di antibiotici*

Le sigle **MDR**, **XDR** e **PDR** classificano i livelli crescenti di antibiotico-resistenza nei batteri, secondo le linee guida internazionali (ECDC e CDC):

- **MDR (*Multidrug-Resistant* / Multiresistente):** batteri non suscettibili (resistenti) ad **almeno un agente antimicrobico in 3 o più classi** di antibiotici differenti
- **XDR (*Extensively Drug-Resistant* / Resistenza estesa):** batteri non suscettibili ad **almeno un agente in tutte le categorie antimicrobiche tranne due o meno** (ossia l'isolato rimane sensibile solo a una o due categorie)
- **PDR (*Pandrug-Resistant* / Panresistenza):** batteri **non suscettibili a nessuno degli agenti** di tutte le categorie antimicrobiche disponibili (nessun antibiotico risulta efficace)

- **MDR- (non MDR):** batteri non suscettibili ad almeno 1 agente di non più di 2 classi di antibiotici

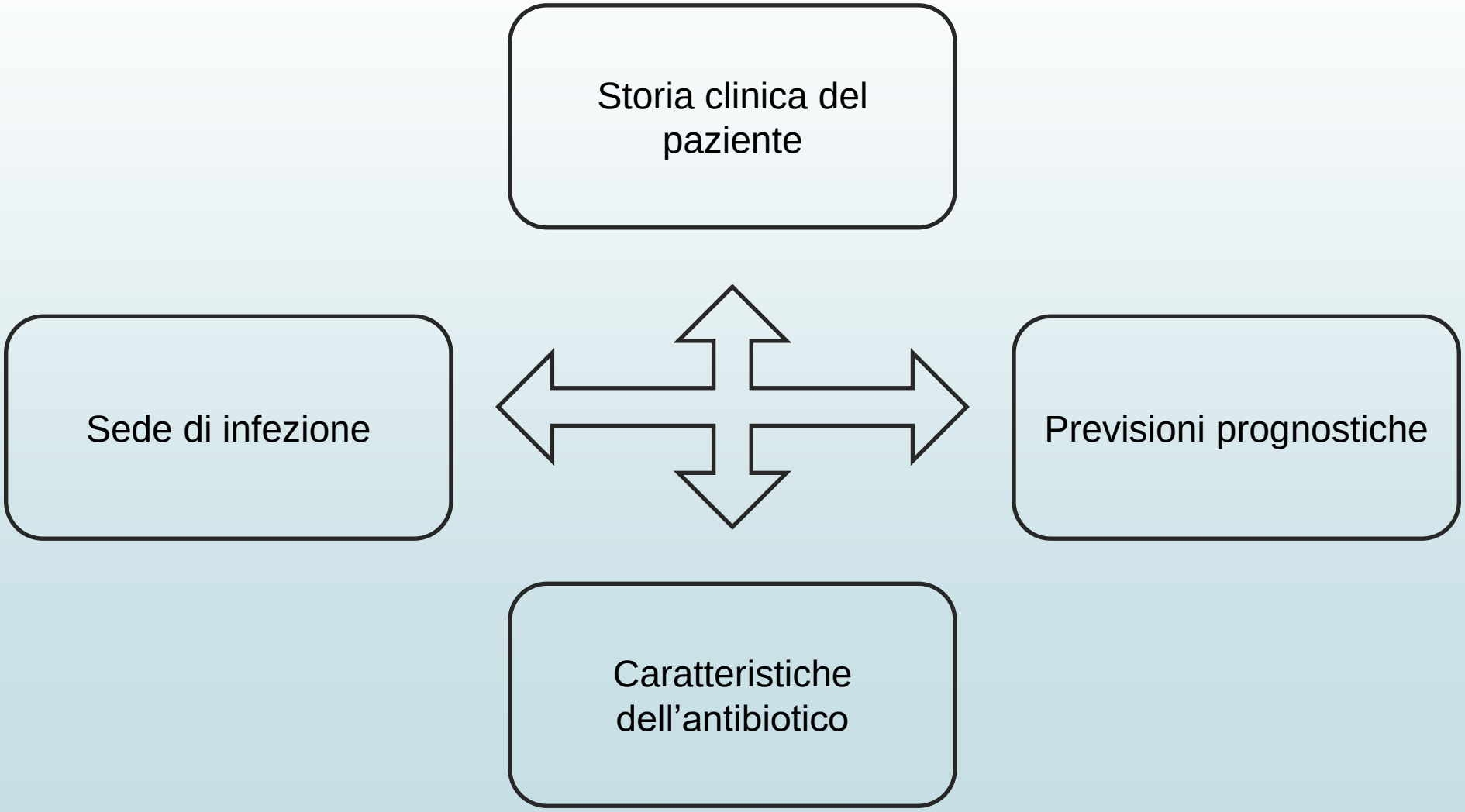
E' possibile il recupero della sensibilità?

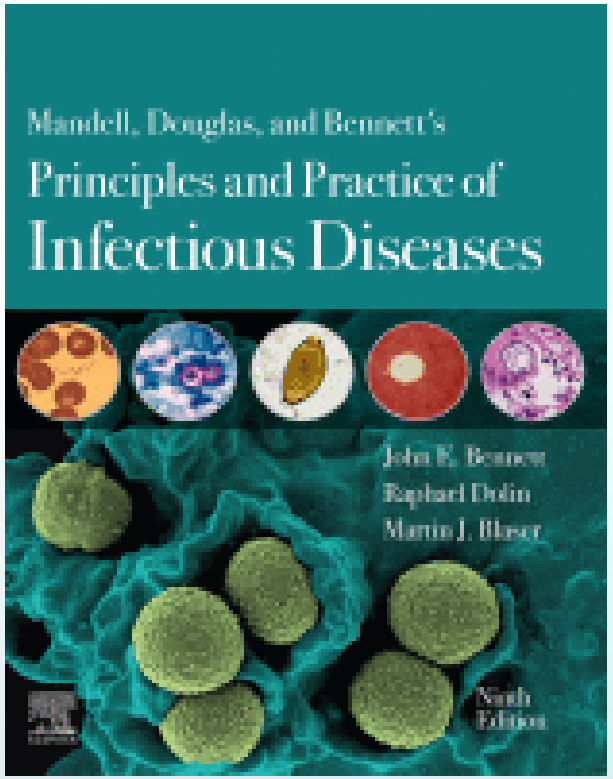


- **Lo sviluppo di resistenza costa al batterio in termini di benessere «*fitness cost*»**
  - I batteri resistenti crescono più lentamente
  - La replicazione di ulteriori plasmidi di DNA costa
  - Le mutazioni ribosomiali che conferiscono resistenza, riducono la sintesi di proteine
- ***L'entità del fitness cost*** è il principale parametro biologico che influenza la quota di sviluppo, la stabilizzazione e la possibile reversione della resistenza nel tempo
- Il ***fitness cost*** della resistenza permetterà a batteri suscettibili di competere con i batteri resistenti se la pressione selettiva dovuta agli antibiotici si riduce
- Esperimenti dimostrano che i batteri sviluppano rapidamente mutazioni compensatorie che riducono il ***fitness cost*** della resistenza piuttosto che perdere la resistenza
- Risultati sconcertanti suggeriscono che una volta selezionato , un ceppo resistente **esisterà per sempre**

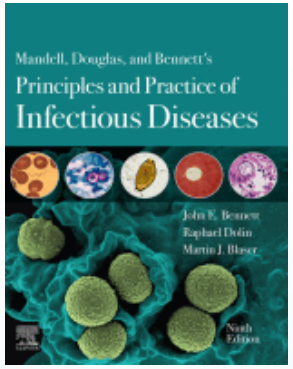
Nature Reviews Microbiology 8, 260-271 2010

La scelta della terapia antibiotica empirica

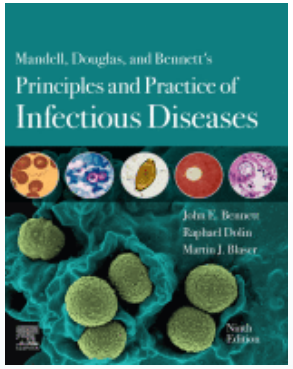




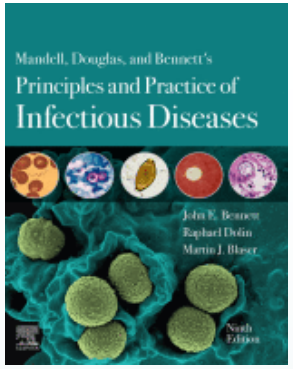
I 10 principi fondamentali alla base dell'uso degli antibiotici per ottimizzare le probabilità di guarigione e ridurre minimo l'uso non necessario o inappropriato



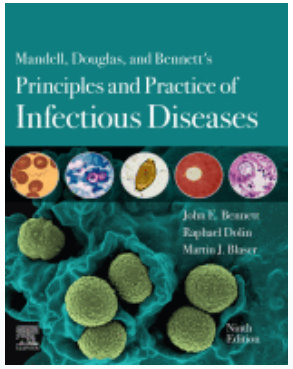
1. Una corretta selezione degli antibiotici empirici inizia con un'accurata diagnosi differenziale che consideri la più probabile etiologia batterica
2. Anche in caso di evidenza di infezione batterica, trattare solo se la terapia avrà un effetto sul decorso clinico del paziente
3. Anche nell’approccio empirico puntare sui microrganismi causa dei quadri clinici inclusi nella diagnosi differenziale più probabile.
4. Nei pazienti critici è opportuno applicare una soglia inferiore per l'uso della terapia empirica.
5. Le caratteristiche dell'ospite correlano con i possibili diversi agenti etiologici e di conseguenza anche l'ampiezza dello schema di terapia



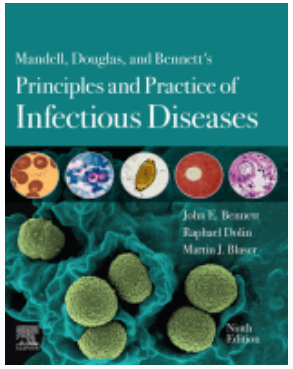
6. Le caratteristiche di farmacocinetica/farmacodinamica devono essere considerate nella scelta del trattamento ottimale
7. La terapia antibiotica va prontamente adeguata sulla base dei risultati microbiologici, della risposta clinica e degli indicatori bioumorali
8. In caso di mancata risposta considerare il source control e possibili diagnosi alternative prima attribuirla a meccanismi di resistenza e ampliare la terapia
9. Cercare di distinguere una nuova infezione dal fallimento della terapia iniziale
10. La durata della terapia dovrebbe essere basata sull'evidenza, mantenendo una propensione verso cicli brevi laddove possibile.



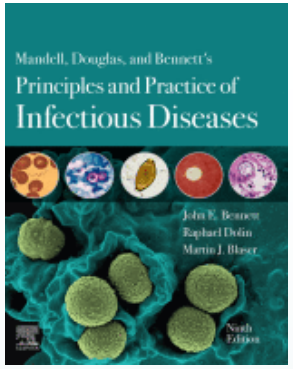
1. Una corretta selezione degli antibiotici empirici inizia con un'accurata diagnosi differenziale che consideri la più probabile etiologia batterica



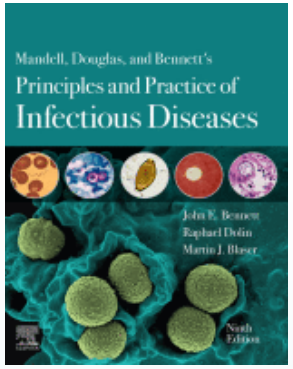
2. Anche in caso di evidenza di infezione batterica, trattare solo se la terapia avrà un effetto sul decorso clinico del paziente



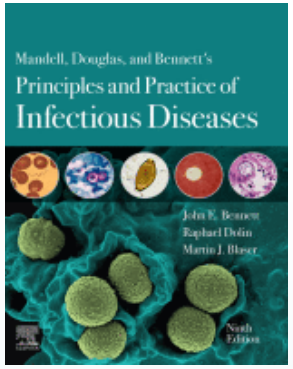
3. Anche nell’approccio empirico puntare sui microrganismi causa dei quadri clinici inclusi nella diagnosi differenziale.



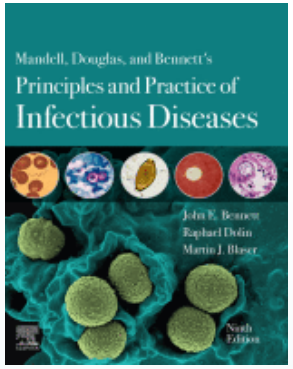
4. Nei pazienti critici è opportuno applicare una soglia inferiore per l'uso della terapia empirica.



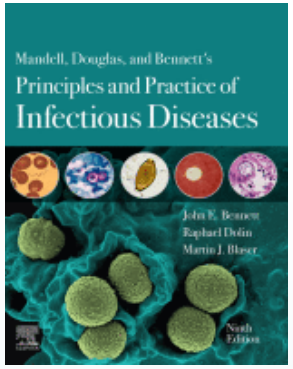
5. Le caratteristiche dell'ospite correlano con i possibili diversi agenti etiologici e di conseguenza anche l'ampiezza dello schema di terapia



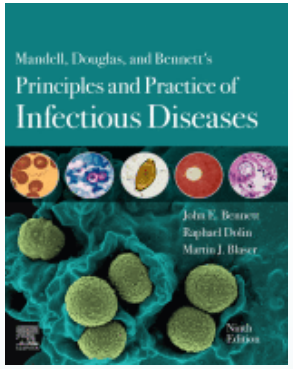
6. Le caratteristiche di farmacocinetica/farmacodinamica devono essere considerate nella scelta del trattamento ottimale



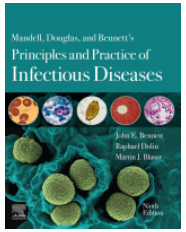
7. La terapia antibiotica va prontamente adeguata sulla base dei risultati microbiologici, della risposta clinica e degli indicatori bioumorali



8. In caso di mancata risposta considerare il source control e possibili diagnosi alternative prima attribuirla a meccanismi di resistenza e ampliare la terapia



9. Cercare di distinguere una nuova infezione dal fallimento della terapia iniziale



10. La durata della terapia dovrebbe essere basata sull'evidenza, mantenendo una propensione verso cicli brevi laddove possibile.

TABLE 17.2 Short-Course Therapy Is Equally Effective as Longer Therapy for Many Infections

DISEASE	SHORT COURSE STUDIED (DAYS)	LONG COURSE STUDIED (DAYS)	OUTCOME
Chronic bronchitis and obstructive pulmonary disease, acute exacerbations[a]	≤5	≥7	Equivalent
Intraabdominal infection	4	10	Equivalent
Neutropenic fever	Until afebrile and stable	Until afebrile, stable, and nonneutropenic	Equivalent
Osteomyelitis, chronic	42	84	Equivalent
Pneumonia, community-acquired	3–5	7–14	Equivalent
Pneumonia, nosocomial (including ventilator-associated)	≤8	10–15	Equivalent
Pyelonephritis	5–7	10–14	Equivalent
Skin infections (cellulitis, major abscesses, wound infections)	5–6	10–14	Equivalent
Sinusitis, acute bacterial[a]	5	10	Equivalent

[a]Most patients with these diseases do not require antibiotics at all. Nevertheless, if they are prescribed, there is no advantage to prescribing longer courses.
Data from references 79 and 154.

Eccezioni: Otite media nei bambini <2 aa.
Penicillina nella faringite streptococcica

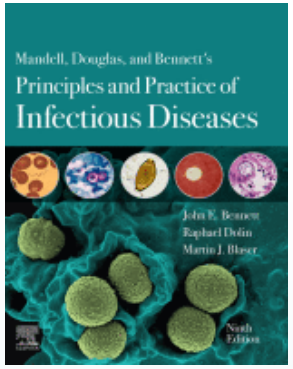


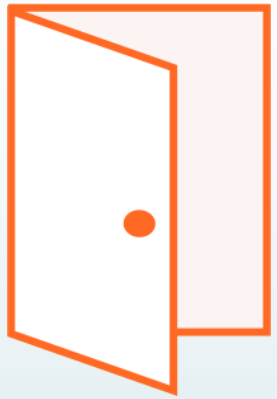
TABLE 17.1 Antibiotic-Mediated Mortality Reductions for Specific Infections

DISEASE	PREANTIBIOTIC MORTALITY RATE	ANTIBIOTIC MORTALITY RATE	CHANGE IN MORTALITY
Community-acquired pneumonia	~35%	~10%	−25%
Nosocomial pneumonia	~60%	~30%	−30%
Bacterial endocarditis	~100%	~25%	−75%
Gram-negative bacteremia	~70%	~10%	−60%
Bacterial meningitis	>80%	<20%	−60%
Cellulitis	~11%	<0.5%	−10%

[a]By comparison, treatment of myocardial infarction with aspirin or streptokinase reduces death by 3%.

Data from references 12 and 139–153.

CLASSIFICAZIONE DELL'OMS: AWARE



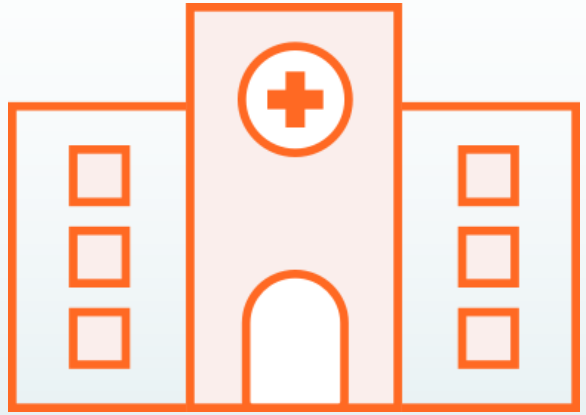
Access

Antibiotici dovrebbero essere sempre utilizzati come trattamento di prima scelta per molte infezioni



Watch

Antibiotici con un maggiore rischio di indurre resistenze e di conseguenza raccomandati generalmente come trattamenti di seconda scelta, o da preferirsi solo per casi specifici



Reserve

Antibiotici di ultima istanza e utilizzati solo nei casi più gravi, quando tutte le altre alternative non hanno avuto successo, come per esempio per le infezioni multi-resistenti

Access



- antibiotics with narrow spectrum of activity
- fewer side effects
- lower resistance potential
- first or second choice antibiotics recommended for empiric treatment of the most common infections

Watch



- broader-spectrum antibiotics
- higher resistance potential
- first or second choice antibiotics indicated for a limited number of infective syndromes
- their use should be carefully monitored

Reserve



- "last resort" antibiotics
- new antibiotics
- for highly selected patients (life-threatening infections due to multi-drug-resistant bacteria)
- closely monitored and prioritised as targets of stewardship programmes to ensure continued effectiveness

Some antibiotics do not fit into one of these 3 classifications, for example those that are only used to treat very specific conditions, and are classed as “Other”.

UK-adapted AWaRe classification, Gov.uk

ACCESS GROUP

This group includes antibiotics and antibiotic classes that have activity against a wide range of commonly encountered susceptible pathogens while showing lower resistance potential than antibiotics in Watch and Reserve groups. Access antibiotics should be widely available, affordable and quality-assured to improve access and promote appropriate use.

Selected Access group antibiotics (shown here) are included on the WHO EML as essential first-choice or second-choice empirical treatment options for specific infectious syndromes.

Amikacin

Amoxicillin

Amoxicillin + clavulanic acid

Ampicillin

Benzathine benzylpenicillin

Benzylpenicillin

Cefalexin

Cefazolin

Chloramphenicol

Clindamycin

Cloxacillin

Doxycycline

Gentamicin

Metronidazole

Nitrofurantoin

Phenoxymethyl-penicillin

Procaine benzylpenicillin

Spectinomycin

Sulfamethoxazole + trimethoprim

WATCH GROUP

This group includes antibiotics and antibiotic classes that have higher resistance potential and includes most of the highest priority agents among the Critically Important Antimicrobials (CIA) for Human Medicine and/or antibiotics that are at relatively high risk of selection of bacterial resistance. Watch group antibiotics should be prioritized as key targets of national and local stewardship programmes and monitoring.

Selected Watch group antibiotics (shown here) are included on the WHO EML as essential first-choice or second-choice empirical treatment options for a limited number of specific infectious syndromes.

- **Azithromycin**
- **Cefixime**
- **Cefotaxime**
- **Ceftazidime**
- **Ceftriaxone**
- **Cefuroxime**
- **Ciprofloxacin**
- **Clarithromycin**
- **Meropenem**
- **Piperacillin + tazobactam**
- **Vancomycin**

RESERVE GROUP

This group includes antibiotics and antibiotic classes that should be reserved for treatment of confirmed or suspected infections due to multi drug-resistant organisms, and treated as "last-resort" options. Their use should be tailored to highly specific patients and settings, when all alternatives have failed or are not suitable. They could be protected and prioritized as key targets of national and international stewardship programmes, involving monitoring and utilization reporting, to preserve their effectiveness.

Selected Reserve group antibiotics (shown here) are included on the WHO EML when they have a favourable risk-benefit profile and proven activity against "Critical Priority" or "High Priority" pathogens identified by the WHO Priority Pathogens List, notably carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.

Ceftazidime • avibactam

Colistin

Fosfomycin (intravenous)

Linezolid

Meropenem • vaborbactam

Plazomicin

Polymyxin B

L'emergere di patogeni multi-resistenti

ESKAPE

Patogeni	resistenze acquisite	Possibili nuove resistenze
E. faecium	Glicopeptidi; ampicilina; aminoglicosidi	linezolid,; daptomicina; tigeciclina
S. aureus	MRSA ospedalieri e comunitari	Etero-VISA; daptomicina; linezolid
Klebsiella	ESBL	Carbapenemi; colistina
Acinetobacter	carbapenemi	Colistina; tigeciclina
Pseudomonas aeruginosa	MDR	colistina
Enterobacter	AmpC; ESBL	carbapenemi
E. coli	FQ; ESBL	carbapenemi

DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



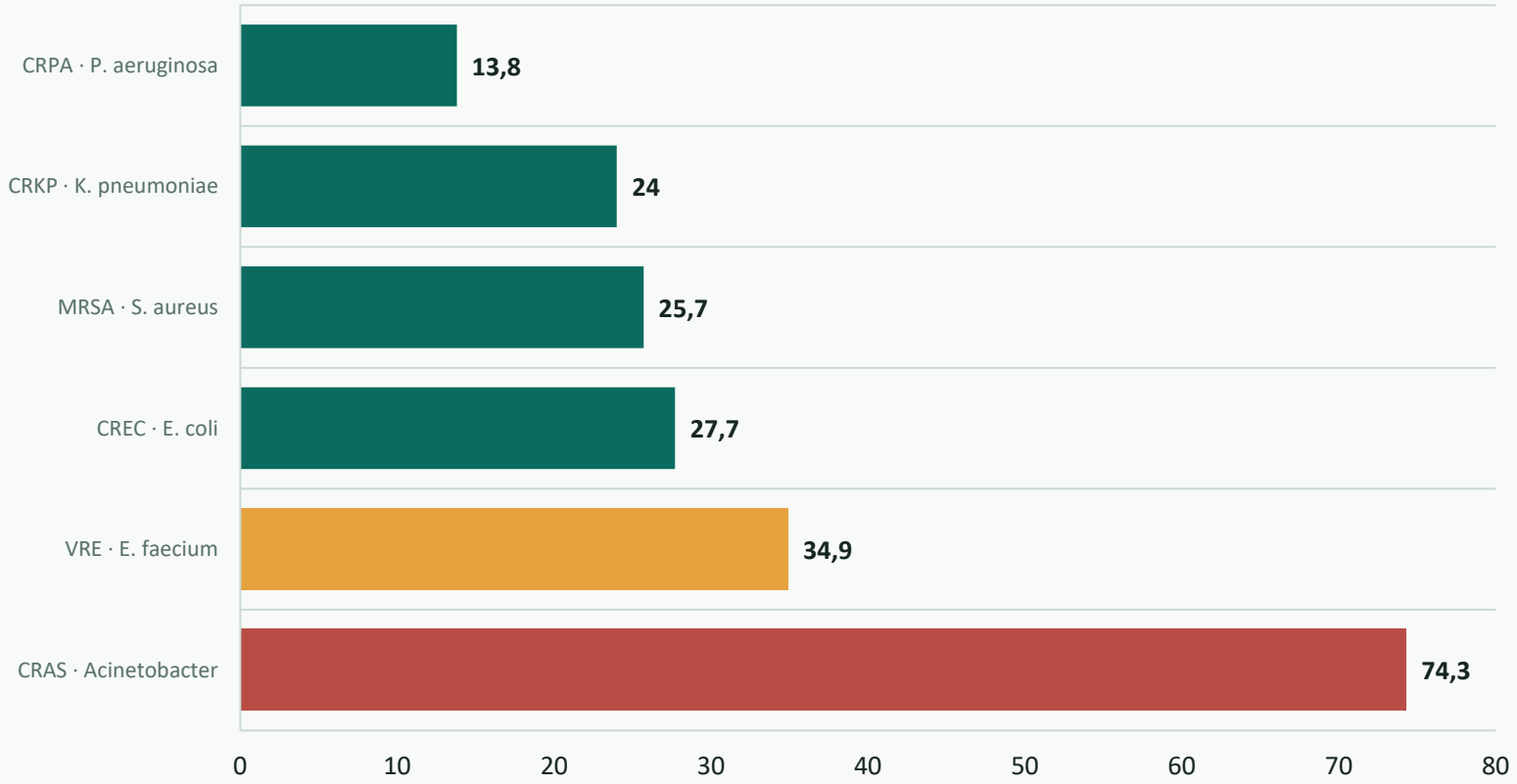
- ICA in ambiente ospedaliero
  - 6,3 casi ogni 100 pz. ricoverati
- Stima WHO-OMS dei decessi/anno attribuibili a ICA in Europa
  - ~37000

Sources:

Review on Antimicrobial Resistance

ITALIA 2024

Sei indicatori sintetizzano il profilo invasivo italiano



SEGNALE DOMINANTE

74,3%

Acinetobacter spp. resistente ai carbapenemi

SEGNALE IN CRESCITA

34,9%

E. faecium resistente alla vancomicina

CRPA: Carbapenemase resistant Ps. Aeruginosa
CRKP: Carbapenemase resistant Kl. Pneumoniae
MRSA: Methicillin resistant Staph. aureus
CREC: Cephalosporin resistant E. coli
VRE: Vancomycin resistan E. faecium
CRAS: Carbapenemase resistant Ac. species

Fonte: ISS, AR-ISS Dati 2024 (RIS-5/2025), sintesi e Tabelle 5–6.

TREND 2015–2024

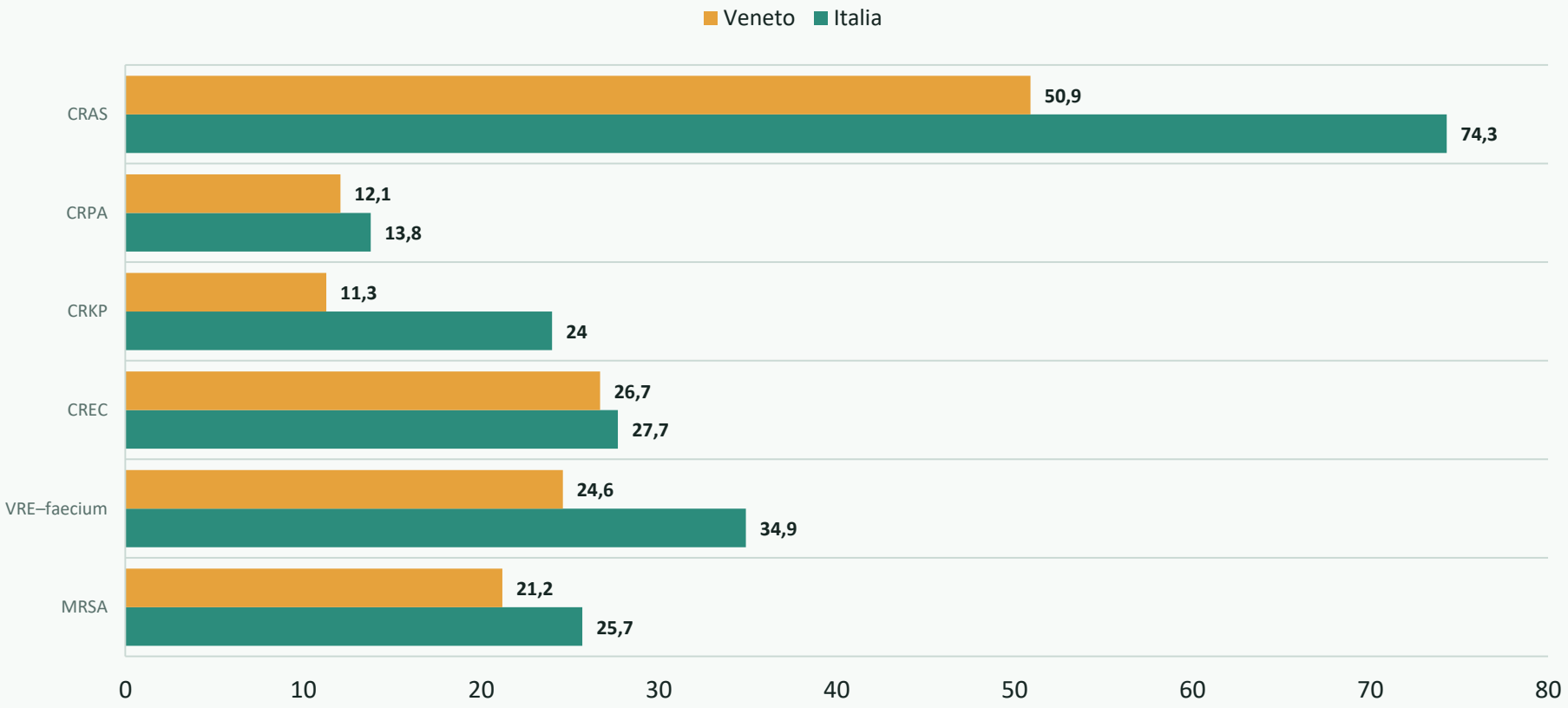
Nel decennio migliorano molti indicatori, ma VRE va nella direzione opposta

MRSA	25,7%	TENDENZA	in calo dal 2021
VRE–faecium	34,9%	AUMENTO	**11,1% → 34,9%**
CREC	27,7%	TENDENZA	nuova risalita nel 2023–24
CRKP	24,0%	TENDENZA	−9 punti percentuali dal 2015
CRPA	13,8%	TENDENZA	calo evidente nel 2024
CRAS	74,3%	TENDENZA	resta molto elevato, ma in calo

Fonte: ISS, AR-ISS Dati 2024 (RIS-5/2025), Figure 3 e 6–17.

ITALIA ↔ VENETO

Il Veneto è sotto la media nazionale in tutti i 6 indicatori



DIFFERENZIALE PIÙ AMPIO

−23,4

punti per CRAS

ATTENZIONE

CREC

quasi allineato al dato nazionale

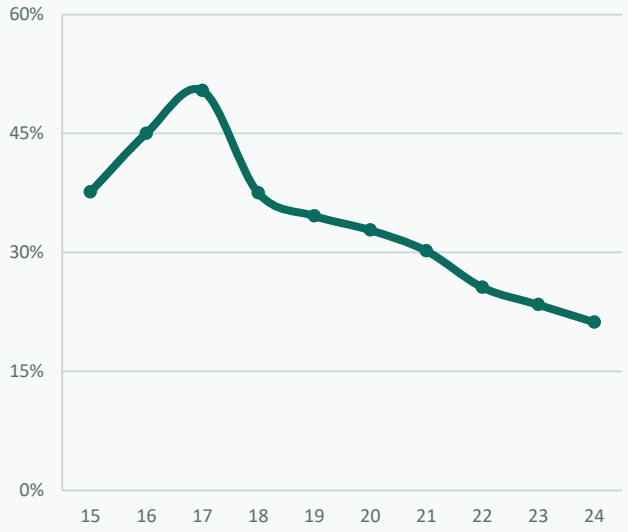
Fonte: ISS, AR-ISS Dati 2024 (RIS-5/2025), sintesi e Appendice A — Regione Veneto.

VENETO 2015–2024

Il profilo veneto non è uniforme: tre segnali divergono

MRSA

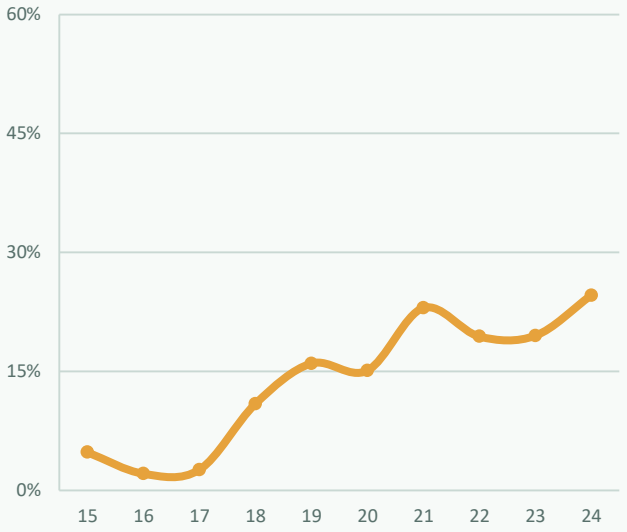
calo strutturale



21,2%

VRE–FAECIUM

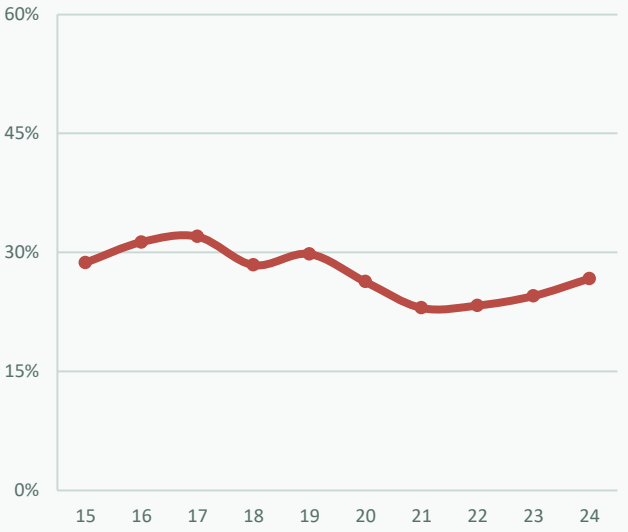
crescita preoccupante



24,6%

CREC

risalita dal 2022



26,7%

2015 — 2024

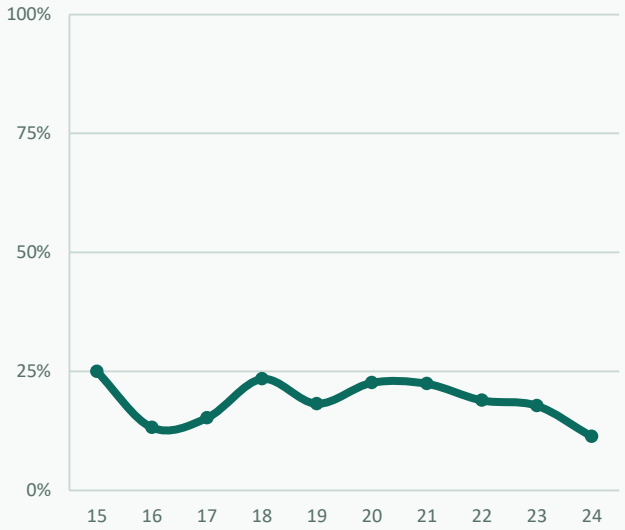
Fonte: ISS, AR-ISS Dati 2024 (RIS-5/2025), Appendice A — Regione Veneto.

VENETO 2015–2024

Il calo è più marcato per i Gram-negativi carbapenem-resistenti

CRKP

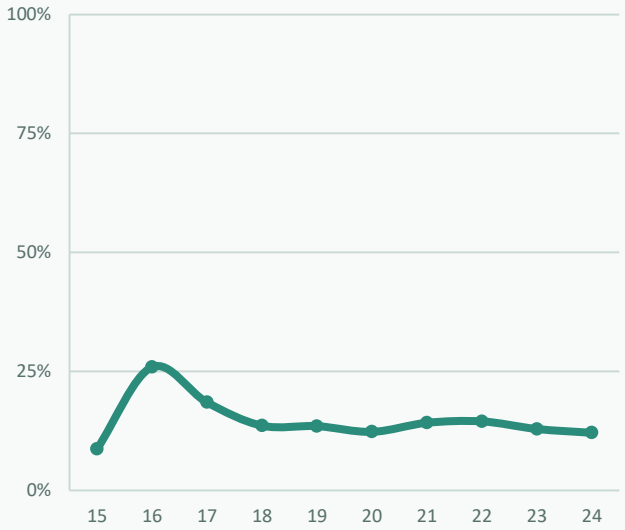
25,0% → 11,3%



11,3%

CRPA

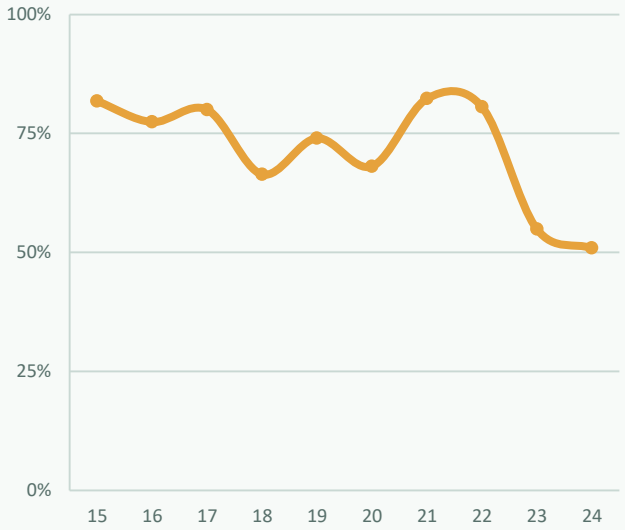
8,7% → 12,1% · stabilità recente



12,1%

CRAS

81,8% → 50,9%



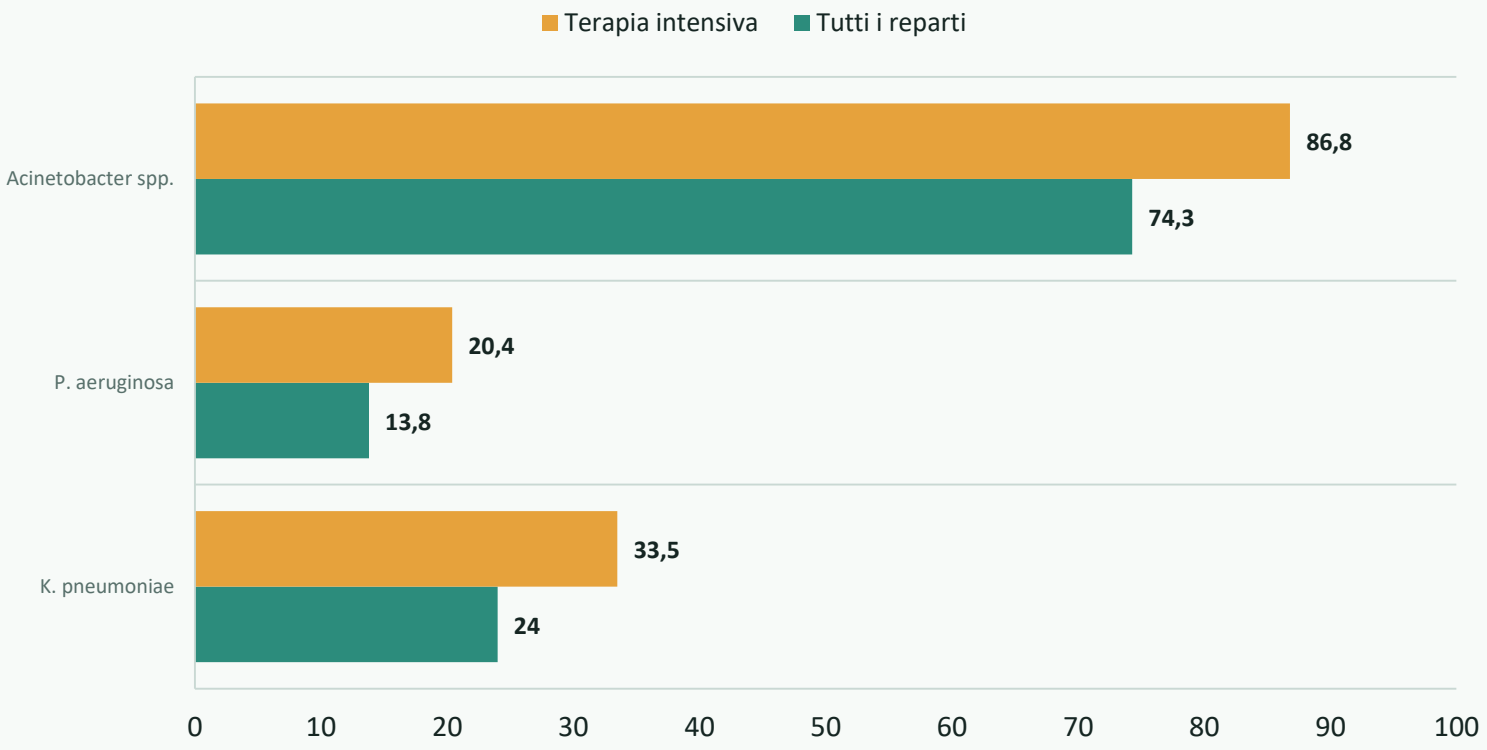
50,9%

CRAS Veneto 2024: n=110; IC 95% 41,2–60,6

Fonte: ISS, AR-ISS Dati 2024 (RIS-5/2025), Appendice A — Regione Veneto.

SETTING OSPEDALIERO

La terapia intensiva concentra il rischio carbapenemico



DIFFERENZIALE ICU

+9,5
punti per CRKP

+6,6
punti per CRPA

+12,5
punti per CRAS

Fonte: ISS, AR-ISS Dati 2024 (RIS-5/2025), sintesi e Figure 4–5.

CONFRONTABILITÀ

Ospedale e territorio non sono due contesti direttamente confrontabili

OSPEDALE / INVASIVO

01 maggiore gravità e complessità

02 pressione antibiotica più intensa

03 più dispositivi e procedure invasive

04 campioni selezionati per sospetta infezione severa

05 reparti ad alto rischio inclusi nel mix

TERRITORIO / COMUNITÀ

01 più infezioni non invasive

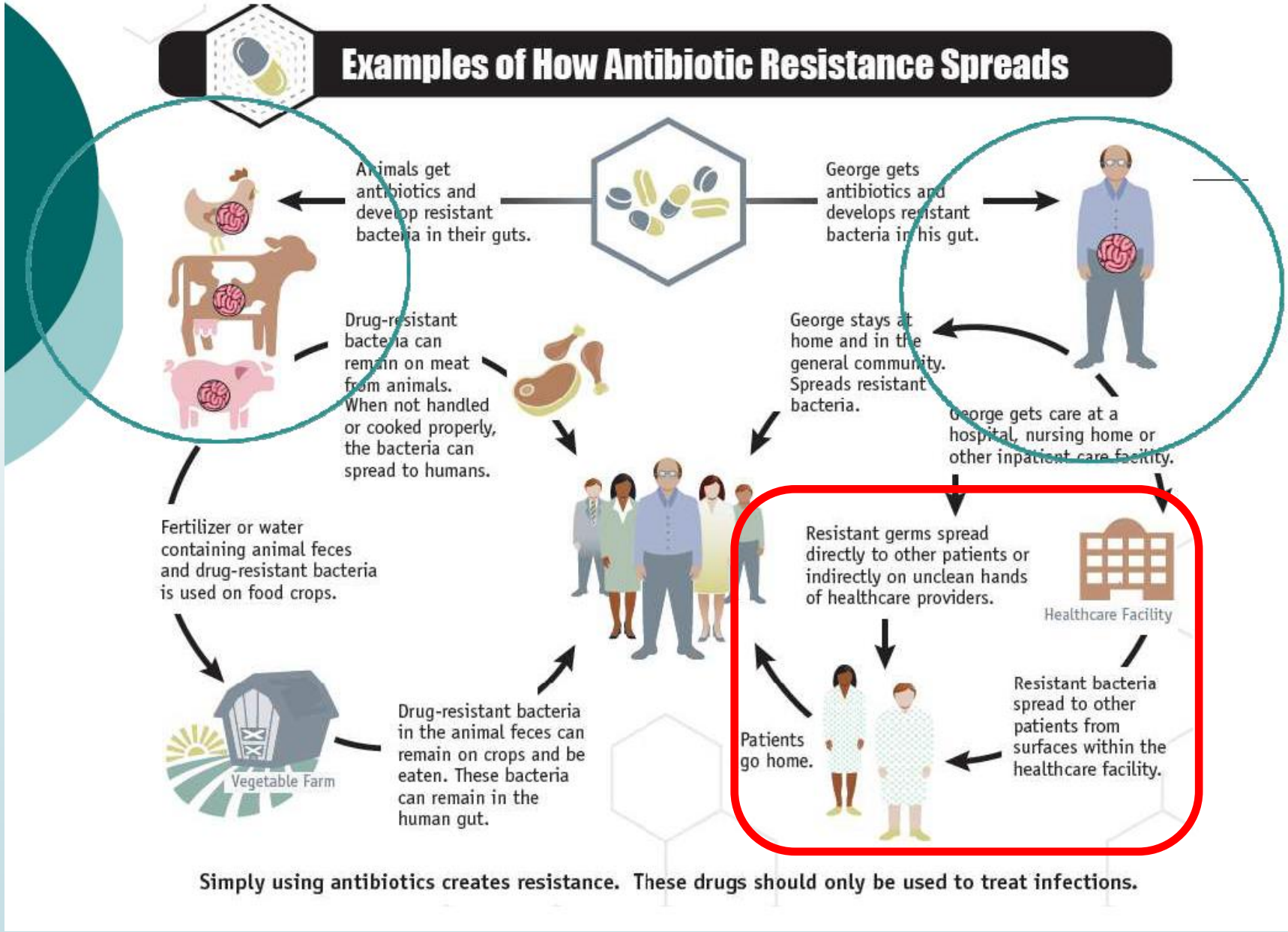
02 campioni spesso urinari

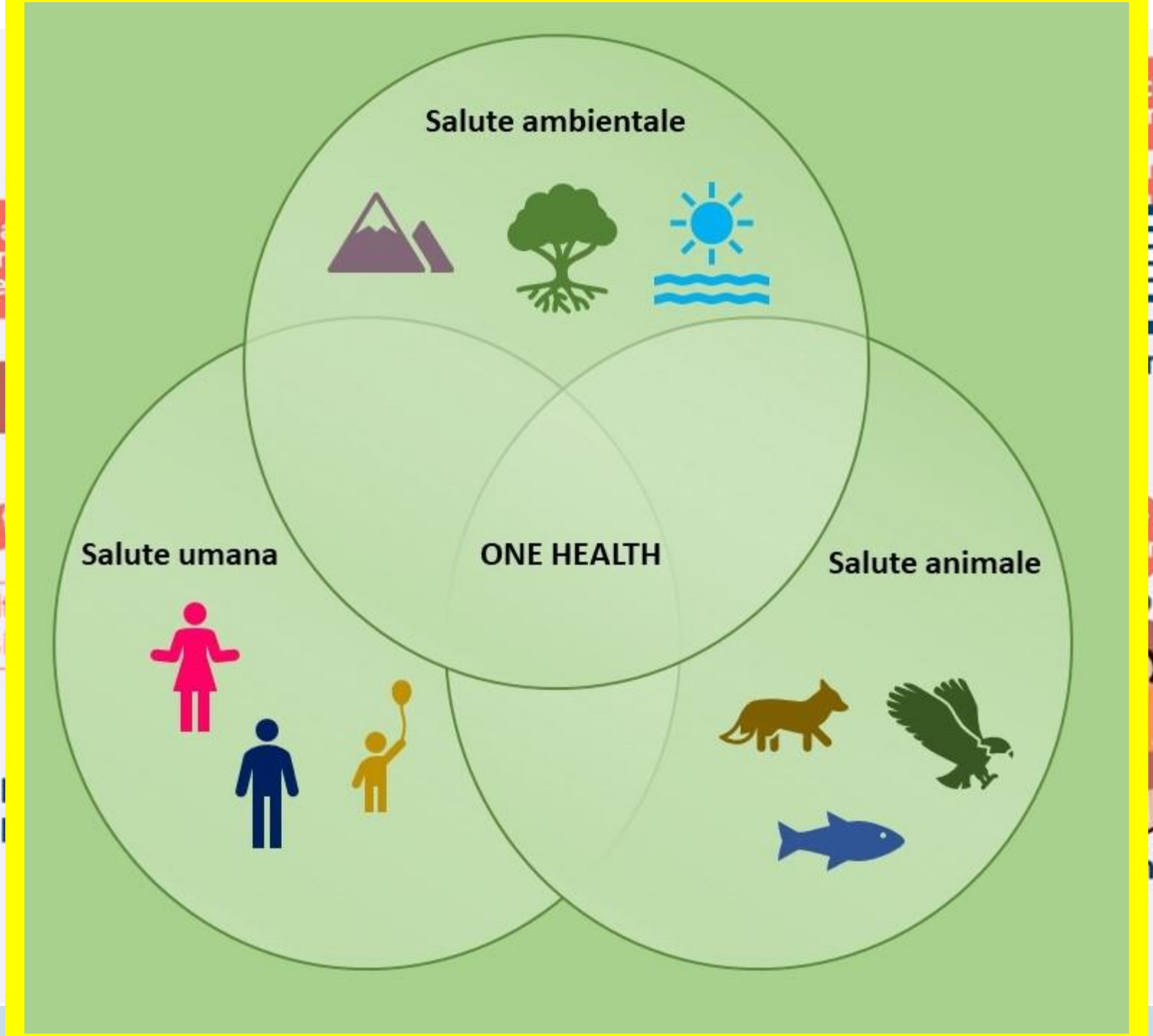
03 rischio assistenziale pregresso non sempre escluso

04 accesso al test non uniforme

05 denominatore di popolazione diverso

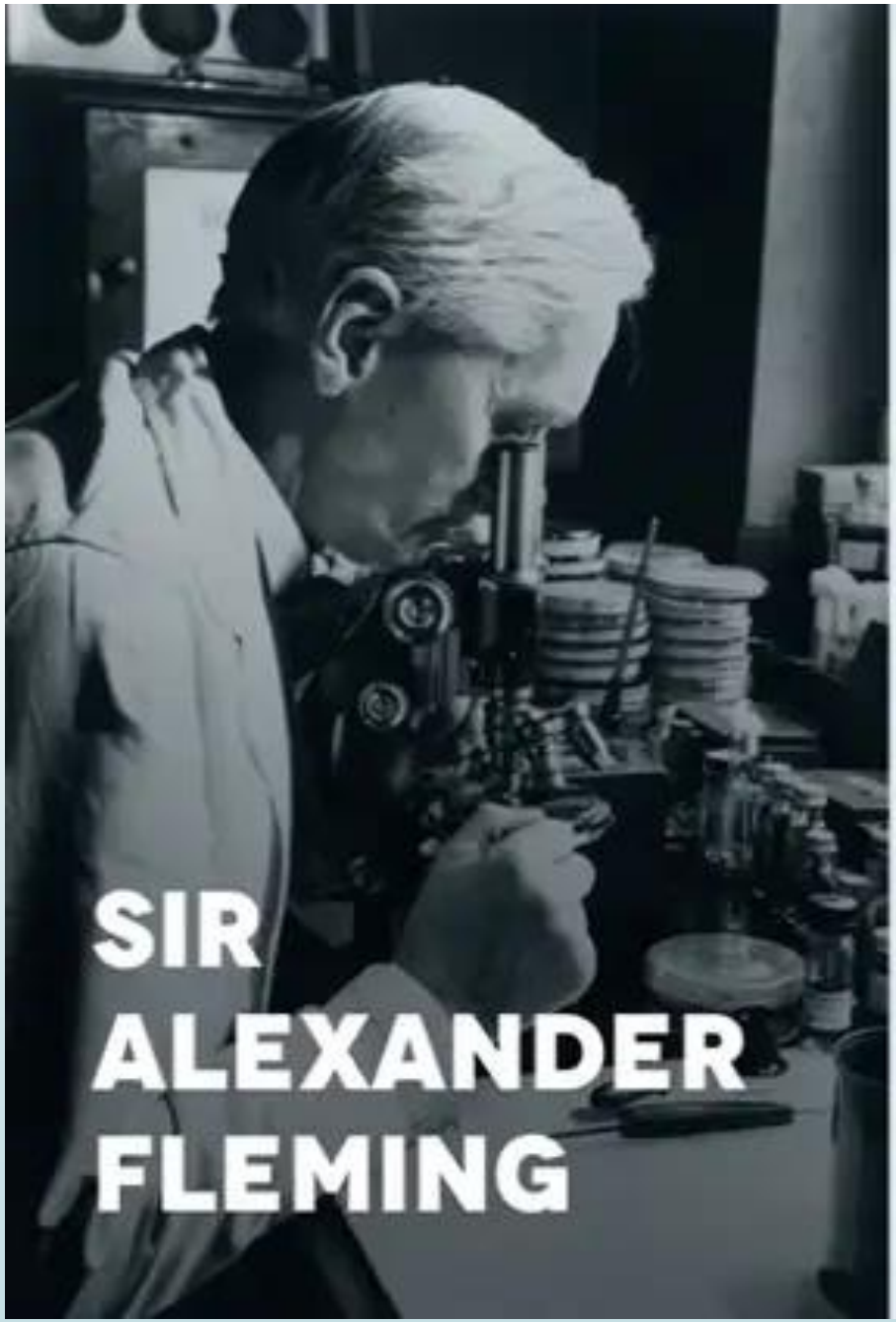
Fonti: documenti Vera Health allegati; riferimenti metodologici ISS/EUCAST e letteratura citata internamente.


Examples of How Antibiotic Resistance Spreads
Animals get antibiotics and develop resistant bacteria in their guts.
George gets antibiotics and develops resistant bacteria in his gut.
Drug-resistant bacteria can remain on meat from animals. When not handled or cooked properly, the bacteria can spread to humans.
George stays at home and in the general community. Spreads resistant bacteria.
George gets care at a hospital, nursing home or other inpatient care facility.
Fertilizer or water containing animal feces and drug-resistant bacteria is used on food crops.
Resistant germs spread directly to other patients or indirectly on unclean hands of healthcare providers.
Healthcare Facility
Vegetable Farm
Drug-resistant bacteria in the animal feces can remain on crops and be eaten. These bacteria can remain in the human gut.
Patients go home.
Resistant bacteria spread to other patients from surfaces within the healthcare facility.
Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.


Salute ambientale
Salute umana
ONE HEALTH
Salute animale

Cosa ricordare

- La lotta all’antibiotico-resistenza non può essere vinta con nuove molecole ma con un uso attento degli antibiotici e con il controllo delle ICA
- La terapia antibiotica deve essere sempre il frutto di una scelta attiva
- Consapevole dei possibili rischi ed effetti avversi
- Stabilita in conseguenza di una precisa decisione clinica:
  - Infezione → sì
  - Colonizzazione → no
- Sempre avviata o preceduta sulla base di una ricerca microbiologica
  - Terapia empirica
  - Terapia mirata
- In particolare l’uso degli antibiotici di ultima generazione deve essere riservato a contesti in cui l’indicazione sia sostenuta da evidenze cliniche/microbiologiche e supportata da consulenza specialistica



The thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who succumbs to infection with the penicillin-resistant organism.

La persona sconsiderata che gioca con il trattamento a base di penicillina è moralmente responsabile della morte dell'individuo che soccombe a un'infezione causata da un microrganismo resistente alla penicillina.

Figure 1. Escherichia coli. **Percentage of invasive isolates resistant to fluoroquinolones (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin), by country, EU/EEA, 2024**

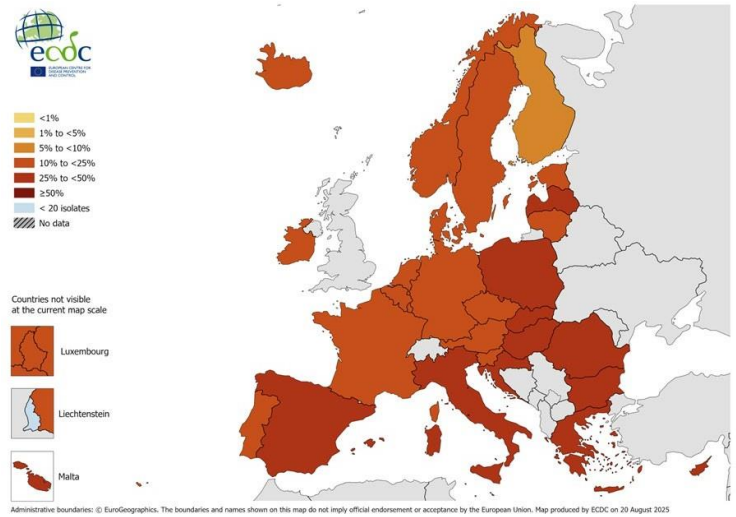


Figure 2. Escherichia coli**. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, EU/EEA, 2024**

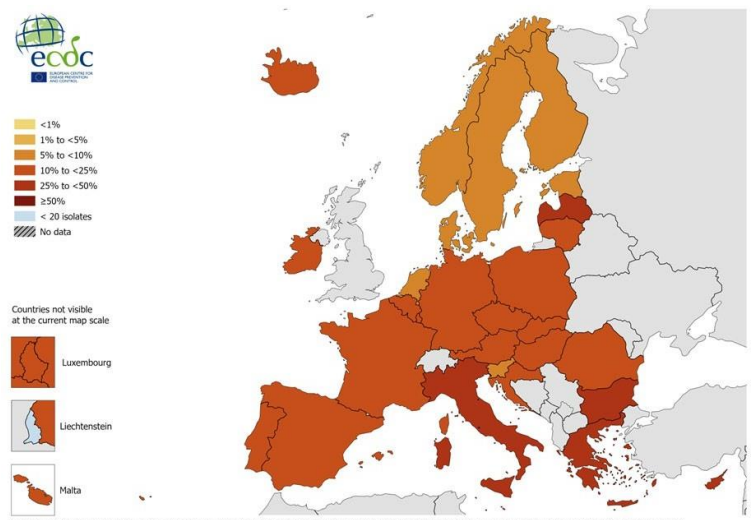
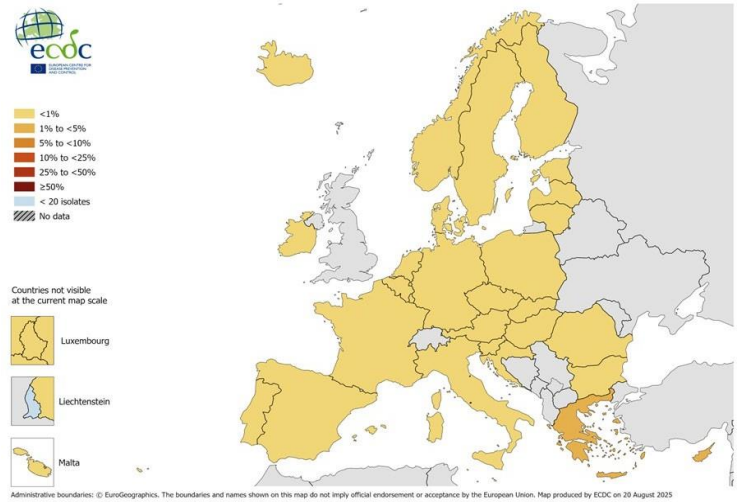


Figure 3. Escherichia coli**. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2024**



Discussion

E. coli is one of the most common causes of bloodstream infections in Europe, and prompt access to effective antimicrobial treatment is essential to reduce the health-related and economic burden caused by E. coli infection. In ECDC's study of the EU/EEA health burden of AMR for the period 2016–2020, the largest burden of disease was caused by infections with third-generation cephalosporin-resistant E. coli, both in terms of the number of cases and the number of attributable deaths [1]. As antimicrobial-resistant E. coli infections commonly occur in the community, interventions to reduce the burden of infection should not be restricted to hospital settings but should also target primary and community care.

With an increase of 5.9% compared to 2019 (baseline year), the estimated EU incidence of third-generation cephalosporin-resistant E. coli bloodstream infections for 2024 indicates that the EU is not on track to reach the agreed target of a 10% reduction in incidence by 2030 [2]. Since the decrease seen in 2020 and 2021 when the target appeared to have been reached, there have been annual increases resulting in the EU no longer being on track to reach its target. Moreover, there was an increase in all the estimated EU/EEA resistance incidences compared to 2020, and the presence of increasing trends for all but one indicates that the EU/EEA is not moving in the right direction. This underlines the need for further efforts to improve antimicrobial stewardship and IPC.

Increasing resistance was also indicated in this report by a significantly increasing trend (2020−2024) in resistance percentages (EU/EEA population-weighted mean) for aminopenicillin resistance, third-generation cephalosporin resistance and carbapenem resistance in E. coli.

It is worth noting that the 2021 EARS-Net EQA indicated that there was under-reporting of carbapenem resistance [3]. Moreover, in the 2022, 2023 and 2024 EARS-Net EQA there was over-reporting of resistance to ceftazidime [4-6]. This should be kept in mind when interpreting the results presented. Nevertheless, most of the EU/EEA AMR percentages and estimated incidences reported for 2024 remain high, and the estimated incidences have increased compared to 2023.

Use of broad-spectrum antimicrobials is a known risk factor for the colonisation and spread of antimicrobial-resistant Enterobacterales, including E. coli. Associations between national AMR percentages in E. coli and national antimicrobial consumption rates have been reported [7]. Although data from ESAC-Net showed a considerable decrease in antimicrobial consumption in 2020 and 2021 compared to previous years and an increase for 2022−2024 [8-9], that pattern is not as clearly reflected for the EU/EEA population-weighted mean AMR percentages for E. coli and K. pneumoniae. However, for E. coli and K. pneumoniae the estimated EU/EEA incidences of bloodstream infections with

Figure 4. Klebsiella pneumoniae**. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, EU/EEA, 2024**

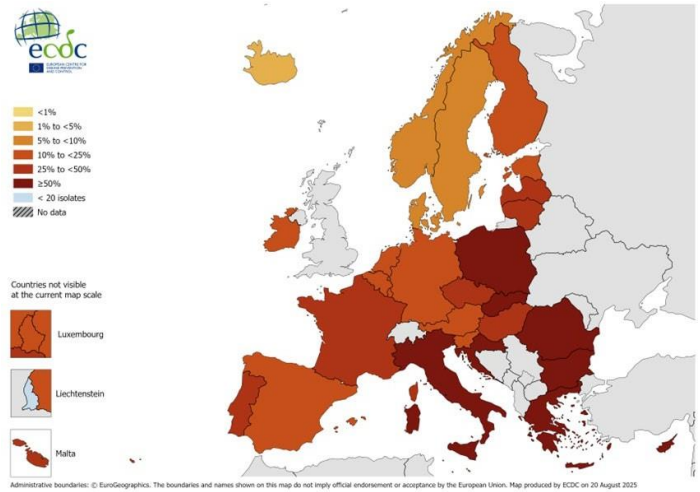


Figure 5. Klebsiella pneumoniae**. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2024**

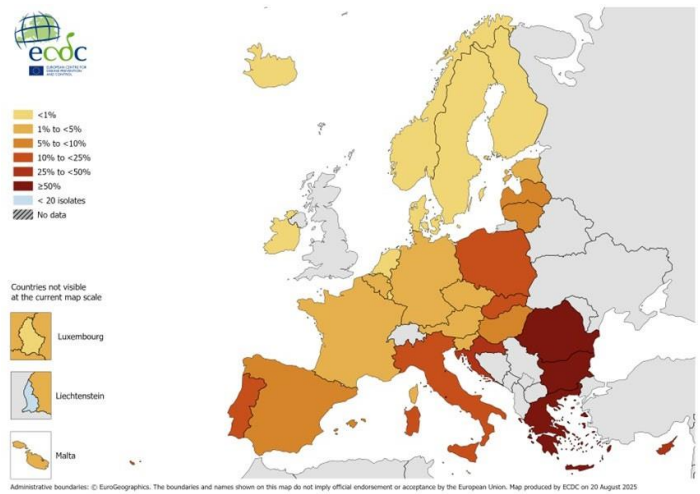


Table 12. Pseudomonas aeruginosa. **Total number of invasive isolates tested (n =20 565)[a] and AMR percentage (%) per phenotype, EU/EEA, 2024**

AMR pattern[b]	Number of isolates	Percentage of total[c]
Susceptible to all included antimicrobial groups[d]	**14 515**	**70.6**
Single resistance (to indicated antimicrobial group)		
Total (any single resistance)	**2 565**	**12.5**
Carbapenems	1 059	5.1
Fluoroquinolones	844	4.1
Piperacillin-tazobactam	439	2.1
Other antimicrobial groups	223	1.1
Resistance to two antimicrobial groups		
Total (any two group combinations)	**1 588**	**7.7**
Piperacillin-tazobactam + ceftazidime	892	4.3
Fluoroquinolones + carbapenems	276	1.3
Other antimicrobial group combinations	420	2.0
Resistance to three antimicrobial groups		
Total (any three group combinations)	**741**	**3.6**
Piperacillin-tazobactam + ceftazidime + carbapenems	324	1.6
Other antimicrobial group combinations	417	2.0
Resistance to four antimicrobial groups		
Total (any four group combinations)	**446**	**2.2**
Piperacillin-tazobactam + fluoroquinolones + ceftazidime + carbapenems	262	1.3
Other antimicrobial group combinations	184	0.9
Resistance to five antimicrobial groups		
Piperacillin-tazobactam + fluoroquinolones + ceftazidime + aminoglycosides + carbapenems	**710**	**3.5**

[a] Only isolates with complete susceptibility information for piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems (imipenem or meropenem), fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin) and aminoglycosides (tobramycin) were included in the analysis. This represented 72% (20 565 / 28 639) of all reported P. aeruginosa isolates.

[b] Only AMR combinations ≥1% of the total are specified.

[c] Not adjusted for population differences in the reporting countries.

[d] Piperacillin-tazobactam, ceftazidime, carbapenems (imipenem or meropenem), fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin) and aminoglycosides (tobramycin).

Figure 6. Pseudomonas aeruginosa. **Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2024**

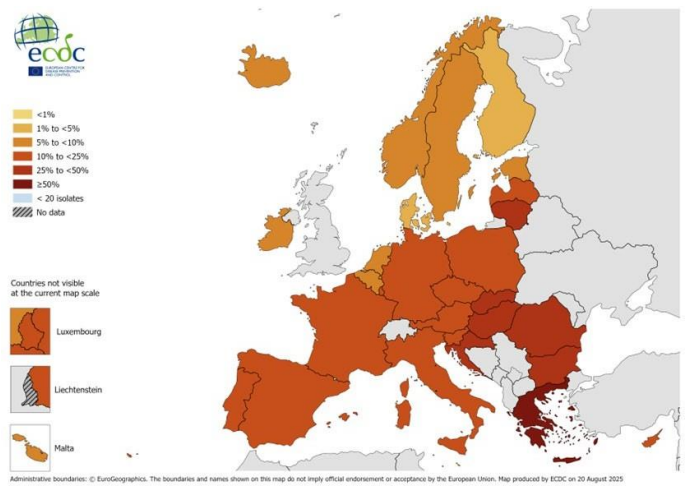


Table 13. Acinetobacter **species. Total number of invasive isolates tested (n =9 435)[a] and AMR percentage (%) per phenotype, EU/EEA, 2024**

AMR pattern[b]	Number of isolates	Percentage of total[c]
Susceptible to all included antimicrobial groups[d]	**4 185**	**44.4**
Single resistance (to indicated antimicrobial group)		
Total (any single resistance)	**268**	**2.8**
Fluoroquinolones	129	1.4
Other antimicrobial groups	139	1.5
Resistance to two antimicrobial groups		
Total (any two-group combinations)	**493**	**5.2**
Fluoroquinolones + carbapenems	409	4.3
Other antimicrobial groups + carbapenems	84	0.9
Resistance to three antimicrobial groups		
Total (any AMR combinations including carbapenems)	**4 489**	**47.6**

[a] Only isolates with complete susceptibility information for carbapenems (imipenem or meropenem), fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin) and aminoglycosides (gentamicin or tobramycin) were included in the analysis. This represented 90% (9 435 / 10 512) of all reported Acinetobacter spp. isolates.
[b] Only AMR combinations including carbapenems specified.
[c] Not adjusted for population differences in the reporting countries.
[d] Carbapenems (imipenem or meropenem), fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin) and aminoglycosides (gentamicin or tobramycin).

Figure 7. Acinetobacter **species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2024**

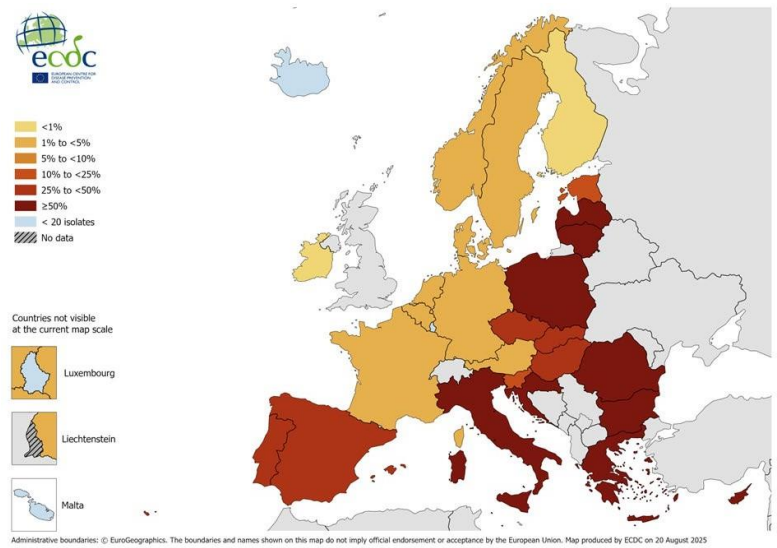
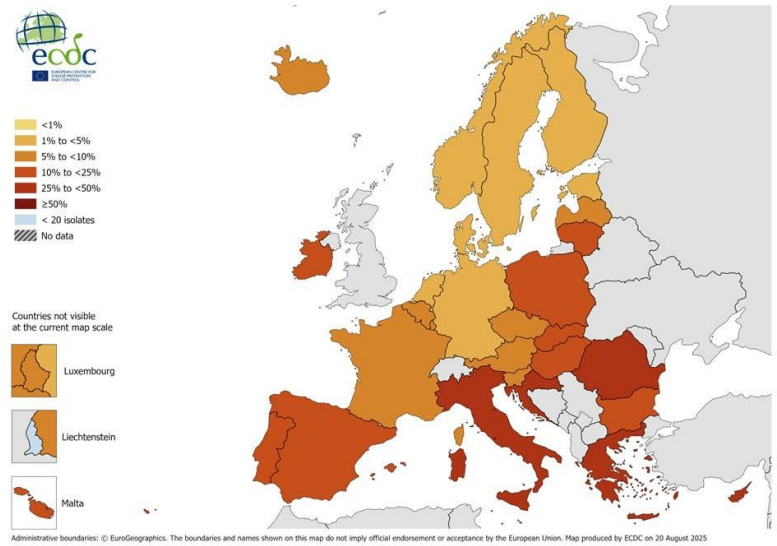


Figure 8. Staphylococcus aureus. **Percentage of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA)[a], by country, EU/EEA, 2024**



[a]For EARS-Net, MRSA is based on AST results for cefoxitin or, if unavailable, oxacillin. AST results reported for cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin or meticillin are accepted as a marker for oxacillin resistance if oxacillin is not reported. If no phenotypic results are available, data from molecular confirmation tests (detection of mecA gene by PCR or a positive PBP2A-agglutination test) are accepted as a marker for MRSA.

Discussion

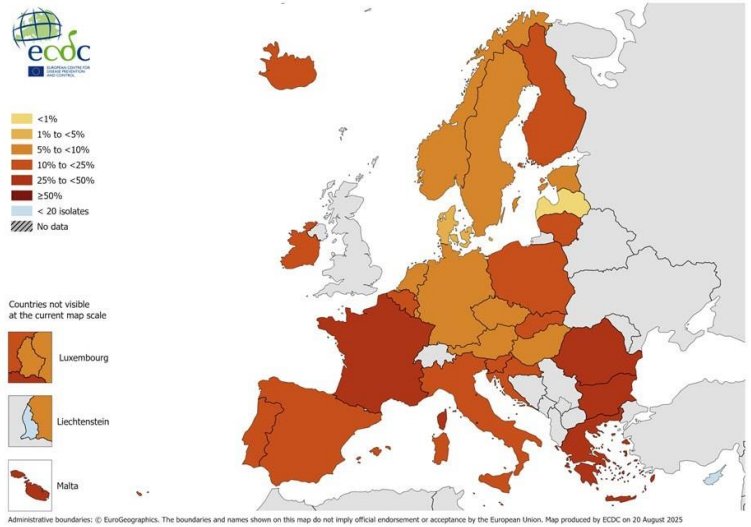
For the EU/EEA, the population-weighted mean MRSA percentage and the estimated incidence of MRSA bloodstream infections indicated an improvement over the last five years. This was also reflected in the EU target for MRSA as EARS-Net data currently indicate that by 2024 the EU had already reached the agreed target of a 15% reduction in incidence by 2030 against 2019 (baseline year) [2].

Several countries have developed and implemented national recommendations and guidance documents on preventing the spread of MRSA, focusing on improved IPC and prudent antimicrobial use [31]. In 2024, the estimated incidence of MRSA bloodstream infections and the MRSA percentage also showed either no trend or a decreasing trend in most EU/EEA countries. However, it is also worth noting that some countries had an increasing trend in the estimated incidence of MRSA bloodstream infections and the MRSA percentage.

The 2024 EARS-Net EQA exercise indicated that in EARS-Net MRSA is over-reported, and the results should therefore be interpreted with some caution [6]. Despite this and the overall positive developments seen for MRSA in the EU/EEA, MRSA remains an important pathogen in Europe, with combined resistance to another antimicrobial group being quite common and high MRSA percentages still being observed in several countries. S. aureus is one of the most common causes of bloodstream infections, with a high burden in terms of morbidity and mortality [1,19]. In addition, although not covered by EARS-Net which focusses on isolates from blood and cerebrospinal fluid, ECDC has seen recent reports from EU/EEA countries on outbreaks of fusidic-acid-resistant MRSA, mainly manifesting as impetigo [41].

Although the EU/EEA population-weighted MRSA percentage, as reported by EARS-Net, has been decreasing for many years, ECDC's study of the health burden of AMR reported an increase in estimated incidence of MRSA infections between 2007 and 2015. Further analysis of the age-group-specific incidence of MRSA infections found that this mainly related to infants and those aged 55 years or above [19]. A separate study based on EARS-Net data for the period 2005–2018 highlighted that the decrease in the percentage of MRSA among S. aureus bloodstream infections was mainly due to the increasing number of meticillin-susceptible S. aureus bloodstream infections. The

Figure 9. Streptococcus pneumoniae**. Percentage of penicillin[a] non-wild type[b] invasive isolates, by country, EU/EEA, 2024**



[a] Penicillin results are based on penicillin or, if unavailable, oxacillin.

[b] For S. pneumoniae, the term 'penicillin non-wild-type' is used in this report, referring to S. pneumoniae isolates reported by local laboratories as 'susceptible, increased exposure' (I) or resistant (R) to penicillin, assuming MIC for benzylpenicillin above that for wild-type isolates (> 0.06 mg/L). The qualitative susceptibility categories (S/I/R) as reported by the laboratory are used, since quantitative susceptibility information is missing for a large part of the data.

Discussion

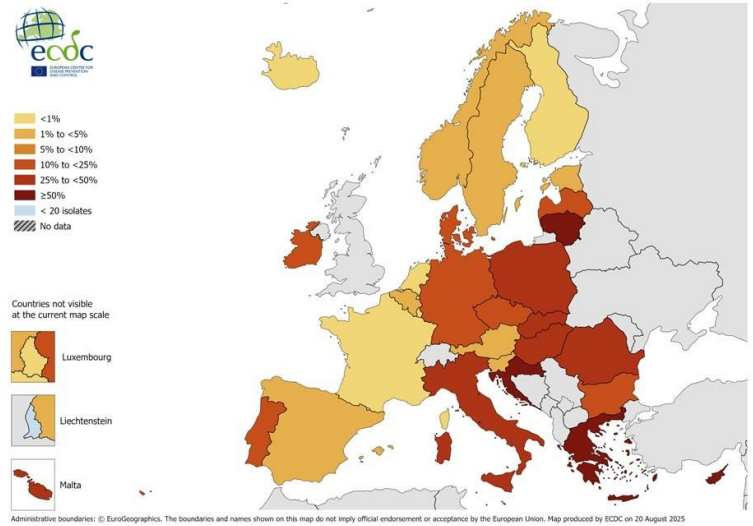
Non-pharmaceutical interventions introduced to reduce severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission [44] may have contributed to the decrease in respiratory tract infections, including S. pneumoniae infections in 2020–2021. The subsequent lifting of the non-pharmaceutical interventions [44] may have contributed to the observed doubling of the number of invasive S. pneumoniae isolates and the estimated EU/EEA incidence of invasive isolates in 2024 compared to 2020.

In EARS-Net a doubling of the EU/EEA resistance incidences was noted with statistically significant increasing trends. Moreover, there were also increasing trends in the population-weighted EU/EEA mean percentages for 'penicillin non-wild-type' and macrolide resistance between 2020 and 2024. At country level, increasing trends in the estimated resistance incidences were noted for a majority of the countries and there was limited inter-country variation in the estimated resistance incidences. However, there were large inter-country variations in AMR percentages in 2024.

When considering the increasing estimated EU/EEA incidence of 'penicillin non-wild-type' S. pneumoniae bloodstream infections and the increased EU/EEA population-weighted mean percentage for 'penicillin non-wild-type' S. pneumoniae, it should be noted that the 2022 EARS-Net EQA indicated that reduced susceptibility to benzylpenicillin was under-reported in EARS-Net [4]. Neither the 2023 nor the 2024 EARS-Net EQA exercise included a S. pneumoniae isolate [5-6] and it is therefore unknown if this is still the case.

In parallel with EARS-Net, surveillance of invasive pneumococcal disease in the EU/EEA is covered by another surveillance network, the European Invasive Bacterial Disease Surveillance Network (EU-IBD), also coordinated by ECDC. This network collects additional data on invasive pneumococcal disease cases throughout the EU/EEA – for example data on outcome [45]. A recent report from this surveillance shows that the percentage of resistance to penicillin was 12.8%, based on data reported by 12 countries, and 19% for erythromycin, based on data reported by eleven countries for 2022 [45]. It is, however, difficult to compare data from the two surveillance systems due to differences – for example in the number of reporting countries.

Figure 10. Enterococcus faecium**. Percentage of invasive isolates resistant to vancomycin, by country, EU/EEA, 2024**



Discussion

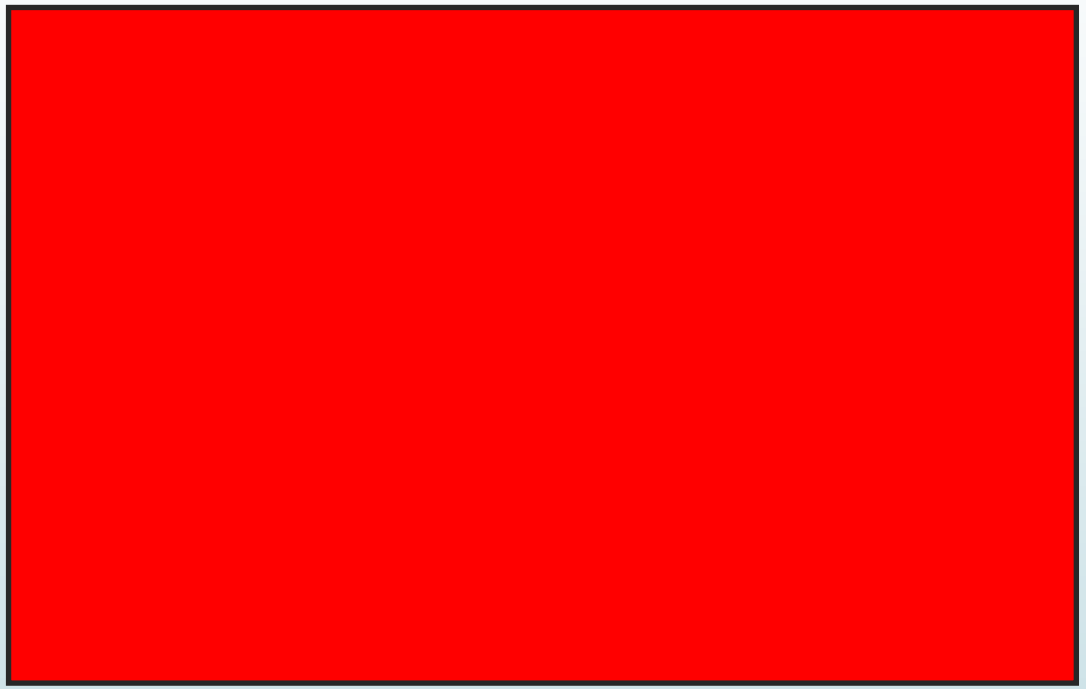
The increase in the estimated EU/EEA incidence of invasive E. faecium isolates and the estimated incidence of vancomycin-resistant E. faecium bloodstream infections in the EU/EEA compared to 2020, with statistically significant increasing trends observed for several countries, is a cause for concern.

An ECDC study of the health burden of AMR in the EU/EEA estimated that the median number of infections and deaths attributable to vancomycin-resistant enterococci almost doubled between 2007 and 2015 [19]. A more recent ECDC study estimated that the number of these infections increased from 47 124 in 2016 to 117 866 in the EU/EEA in 2020, with a concomitant increase in the number of attributable deaths from 1 335 to 3 414 [1]. The rise in the estimated EU/EEA incidence of vancomycin-resistant E. faecium bloodstream infections in 2024 compared to 2020 contributes to a further increase in the health burden of vancomycin-resistant enterococci infections.

The significantly increasing trend in the estimated incidence of vancomycin-resistant E. faecium bloodstream infections observed for several individual countries highlights the urgent need for closer monitoring to better understand the epidemiology, clonal diversity and risk factors associated with vancomycin-resistant E. faecium infection.

In addition to the fact that infections caused by vancomycin-resistant strains are difficult to treat, enterococci are also easily disseminated in healthcare settings. A report published by ECDC confirmed that Enterococcus spp. continued to be a frequently observed healthcare-associated infection in European acute care hospitals in 2022–2023 [34]. The same report showed high levels of vancomycin resistance in healthcare-associated infections with E. faecium. These results attest to the fact that high levels of antimicrobial-resistant enterococci remain a major infection control challenge in Europe.

Enterococci have intrinsic resistance to several antimicrobial classes, and any additional acquired AMR severely limits the number of treatment options. WHO has listed vancomycin-resistant E. faecium as a pathogen of high priority in the global bacterial pathogen priority list, indicating that research and the development of new antibiotics is required [18].



ecdc World Health Organization Europe

Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2022

2020 data

Fig. 1 *E. coli*: percentage of invasive isolates resistant to fluoroquinolones (ciprofloxacin/levofloxacin/ofloxacin), by country/area, WHO European Region, 2020

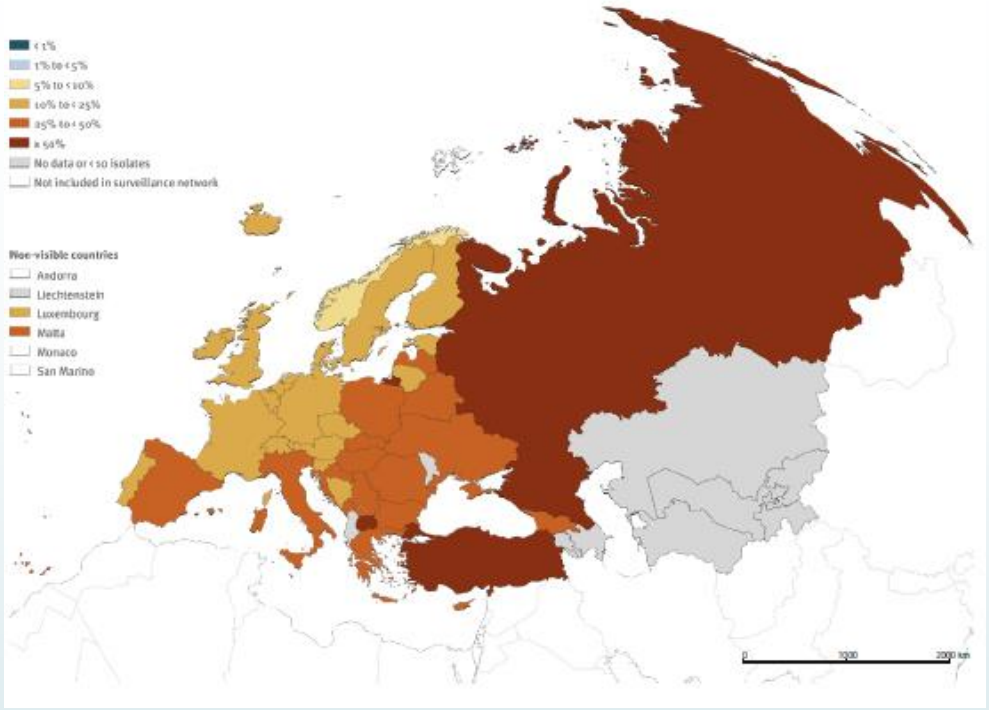


Fig. 2 *E. coli*: percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country/area, WHO European Region, 2020



Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2022

2020 data

Fig. 3 *E. coli*: percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020

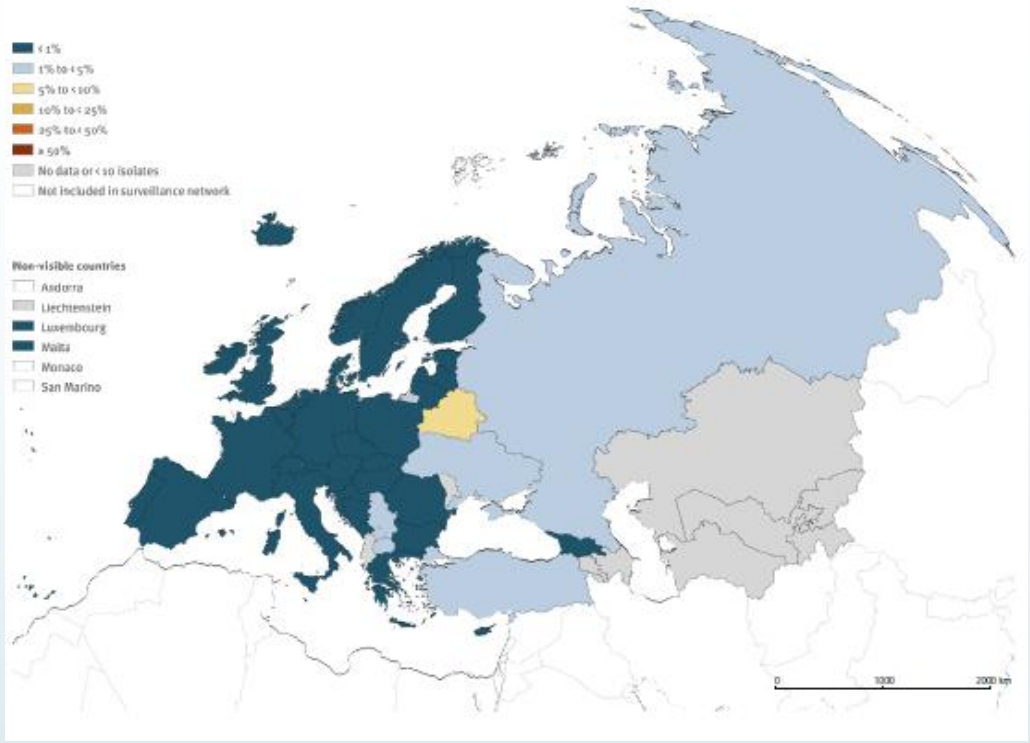
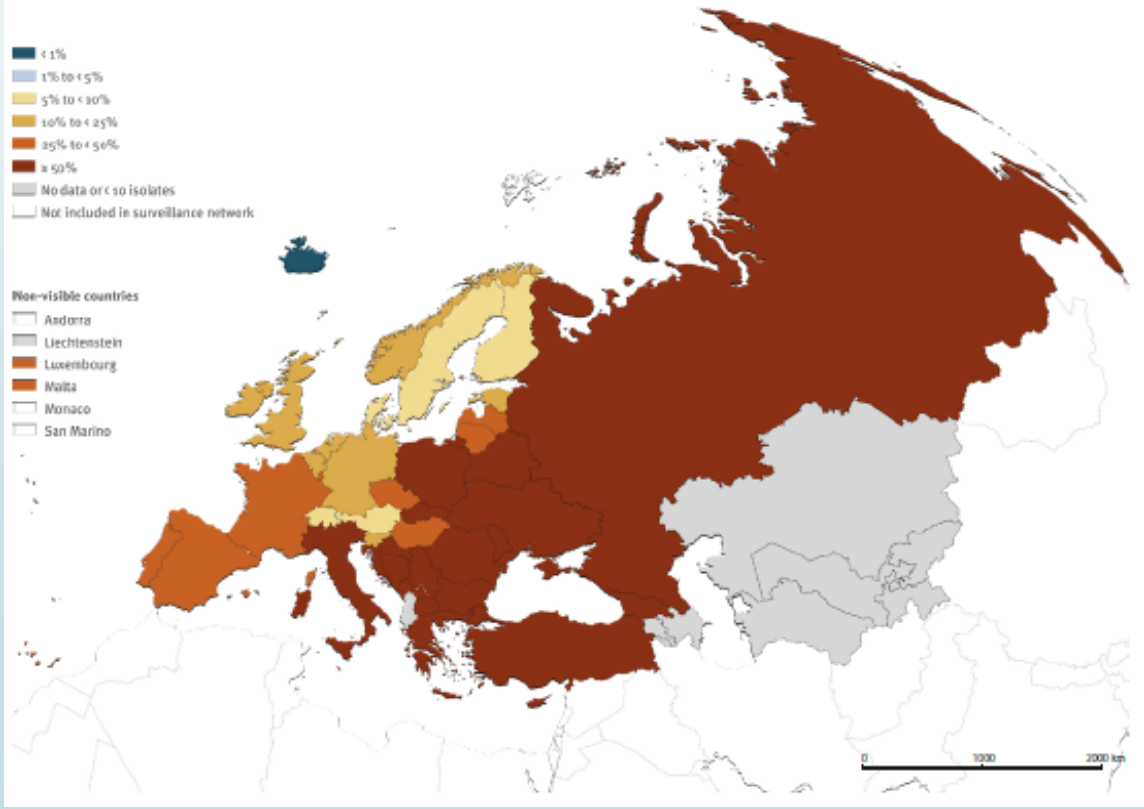


Fig. 4 *K. pneumoniae*: percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country/area, WHO European Region, 2020



Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2022

2020 data

Fig. 5 *K. pneumoniae*: percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020

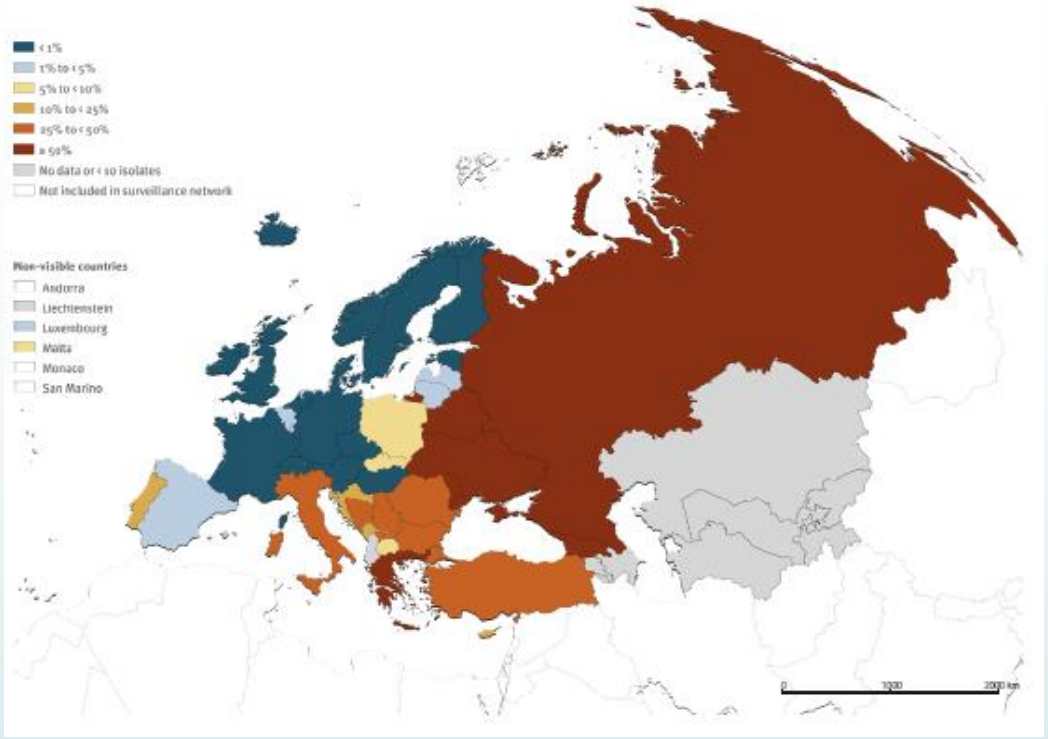


Fig. 6 *P. aeruginosa*: percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020

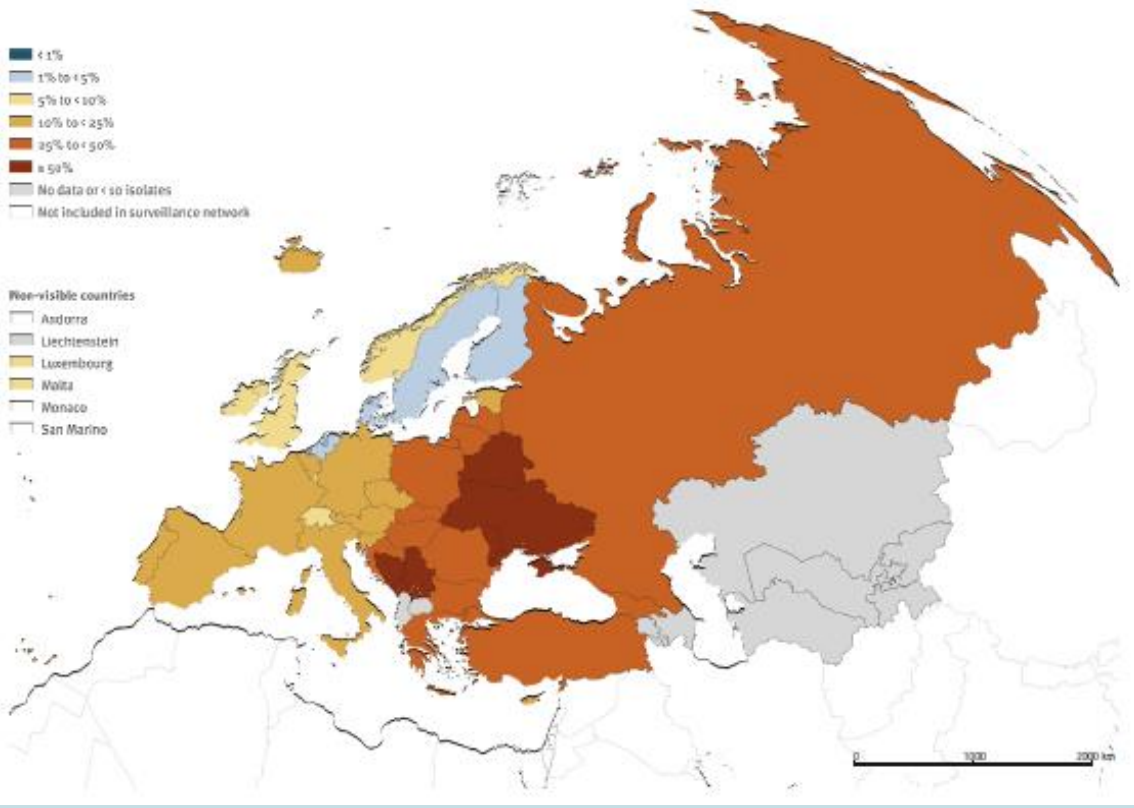
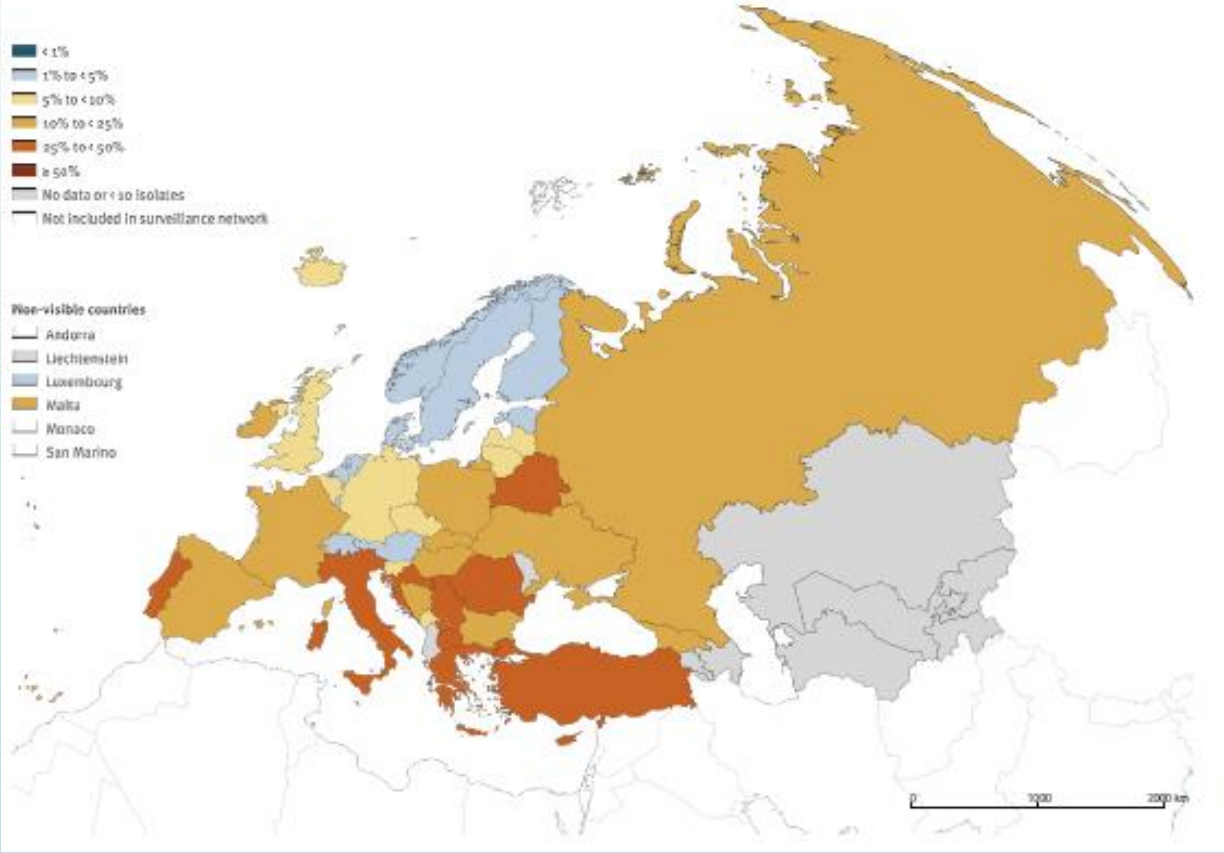




Fig. 7 ***Acinetobacter*** **spp.: percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country/area, WHO European Region, 2020**



Fig. 8 ***S. aureus*****: percentage of invasive isolates resistant to methicillin (MRSA),[a] by country/area, WHO European Region, 2020**



Antimicrobial resistance surveillance in Europe

2022

2020 data

Fig. 9 ***S. pneumoniae*: percentage of penicillin[a] non-wild-type[b] invasive isolates, by country/area, WHO European Region, 2020**

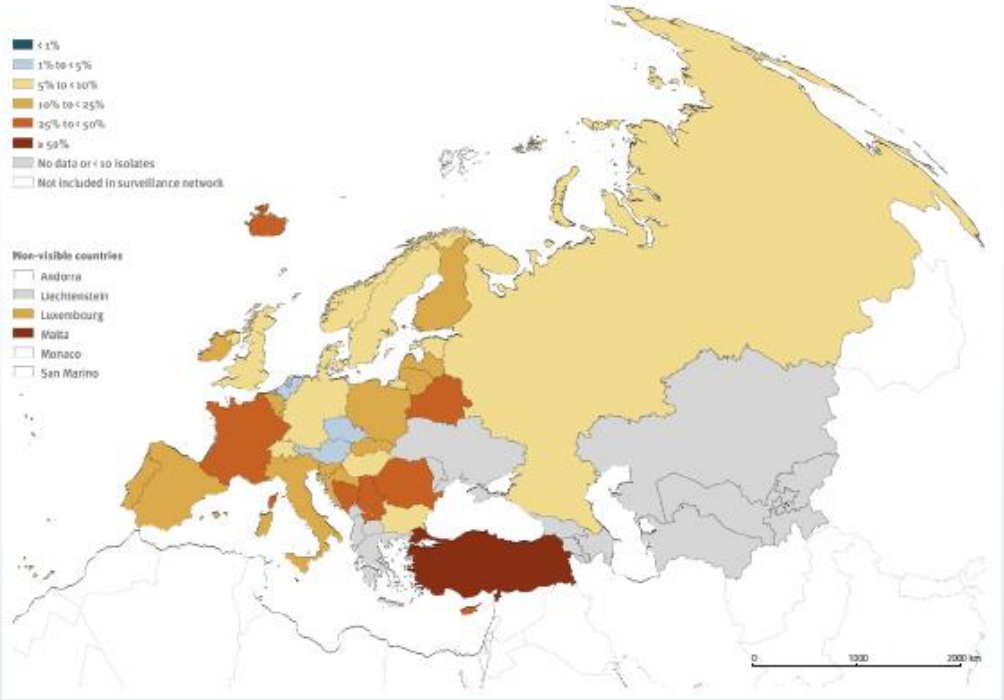
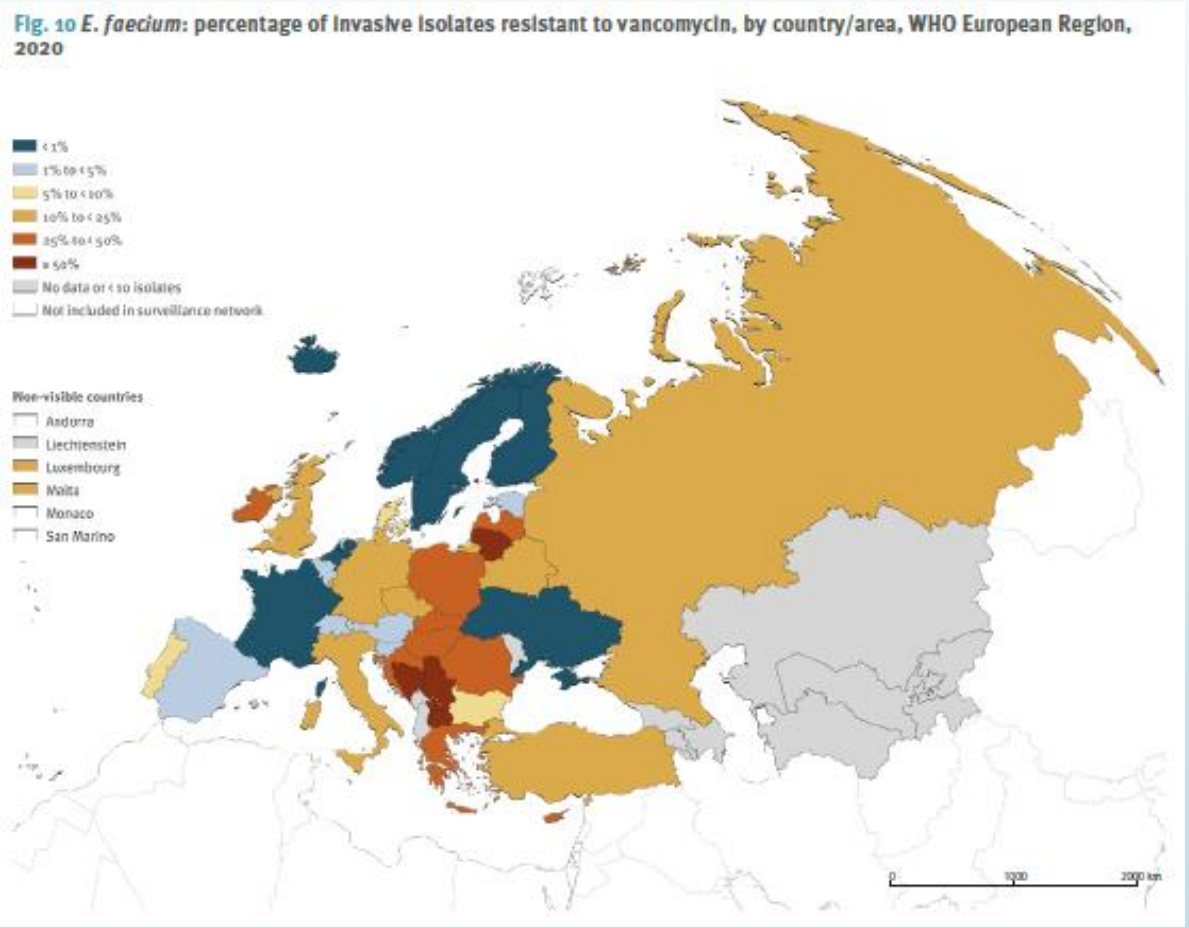
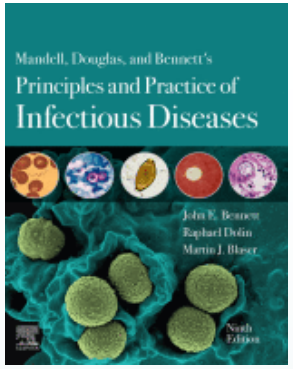


Fig. 10 ***E. faecium*: percentage of invasive isolates resistant to vancomycin, by country/area, WHO European Region, 2020**

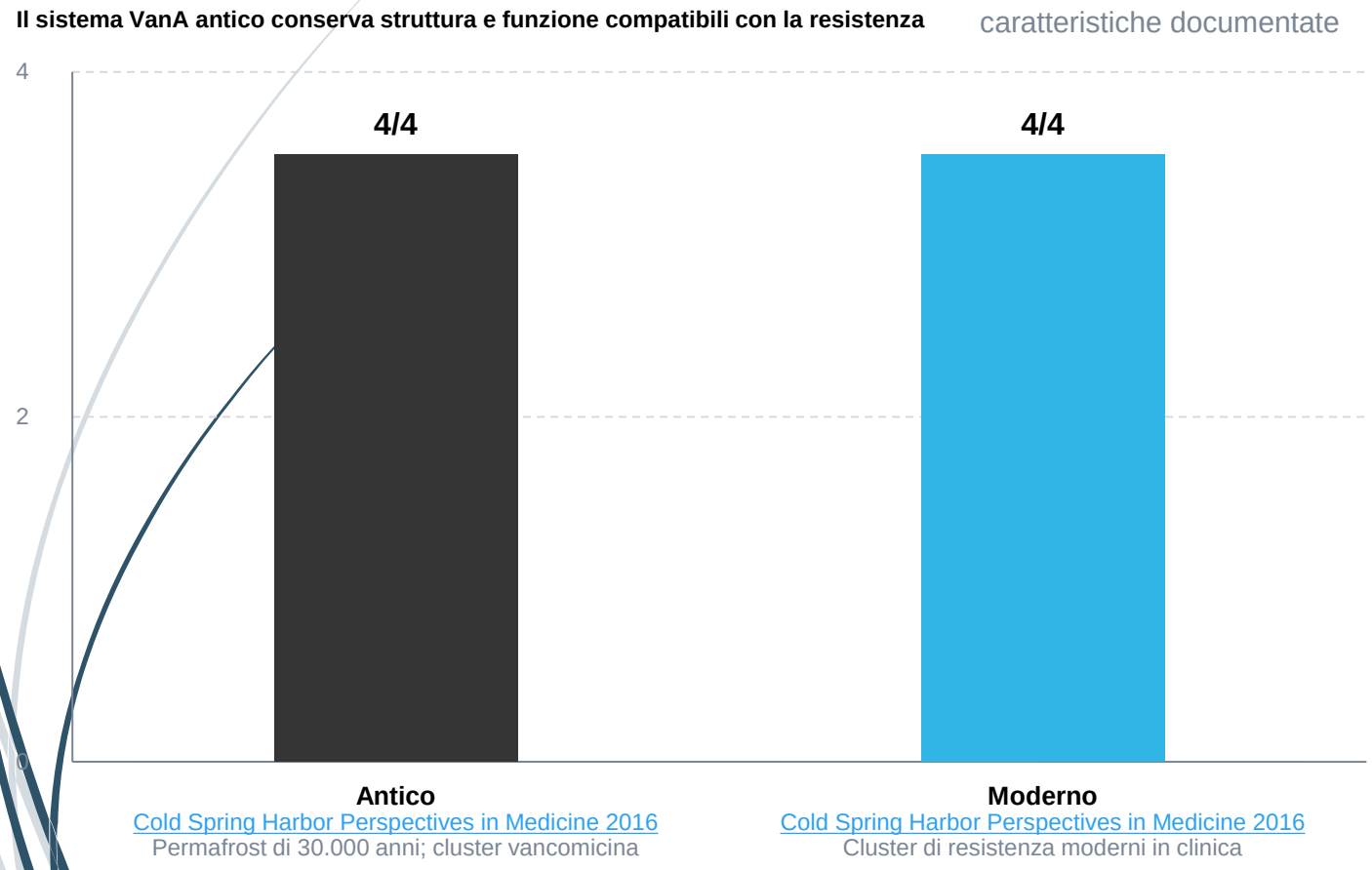




6. Le caratteristiche di farmacocinetica/farmacodinamica devono essere considerate nella scelta del trattamento ottimale
7. La terapia antibiotica va prontamente adeguata sulla base dei risultati microbiologici, della risposta clinica e degli indicatori bioumorali
8. In caso di mancata risposta considerare il source control e possibili diagnosi alternative prima attribuirla a meccanismi di resistenza e ampliare la terapia
9. Cercare di distinguere una nuova infezione dal fallimento della terapia iniziale
10. La durata della terapia dovrebbe essere basata sull'evidenza, mantenendo una propensione verso cicli brevi laddove possibile.

6. I principi farmacocinetico-farmacodinamici possono influenzare il trattamento ottimale.
7. I medici dovrebbero ridurre la terapia antibiotica sulla base dei risultati microbiologici e delle risposte cliniche e dei biomarcatori.
8. Se la terapia non funziona, considerare il controllo della fonte e diagnosi alternative prima di incolpare la resistenza e ampliare la terapia.
9. Distinguere una nuova infezione dal fallimento della terapia iniziale.
10. La durata della terapia dovrebbe essere basata sull'evidenza, con una propensione verso un breve corso quando possibile.

Il sistema VanA antico conservava struttura e funzione



- Conservati sequenza e ordine genico (sintenia) del cluster vanH–vanA–vanX
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- La VanA antica mostrava struttura e funzione D-alanina–D-lattato
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016
- Nota metodologica: funzione valutata su proteina espressa, non su infezione clinica
  Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2016

Batteri antichi di permafrost portavano geni associati alla resistenza

Elemento	Risultato dello studio
Campioni	Permafrost del Mammoth Mountain, Siberia; attribuito al Miocene medio
Ceppi isolati	Staphylococcus warneri MMP1; Staphylococcus hominis MMP2
Sequenziamento	DNA genomico; copertura 40–60×; contig di alta qualità
Geni associati alla resistenza	Nel genoma di S. hominis MMP2: aminoglicosidi, beta-lattamici, macrolidi, lincosamidi/streptogramine e fenicoli
Interpretazione	Supporta l'ipotesi di un'origine antica della resistenza

Microbial Ecology in Health and Disease 2017

- Leggi l'attribuzione geologica e la sopravvivenza antica come elementi del disegno dello studio, non come prova di patogenicità clinica.
  Microbial Ecology in Health and Disease 2017
- Nei ceppi analizzati non furono identificati geni di virulenza; il risultato riguarda associazioni genomiche con la resistenza.
  Microbial Ecology in Health and Disease 2017

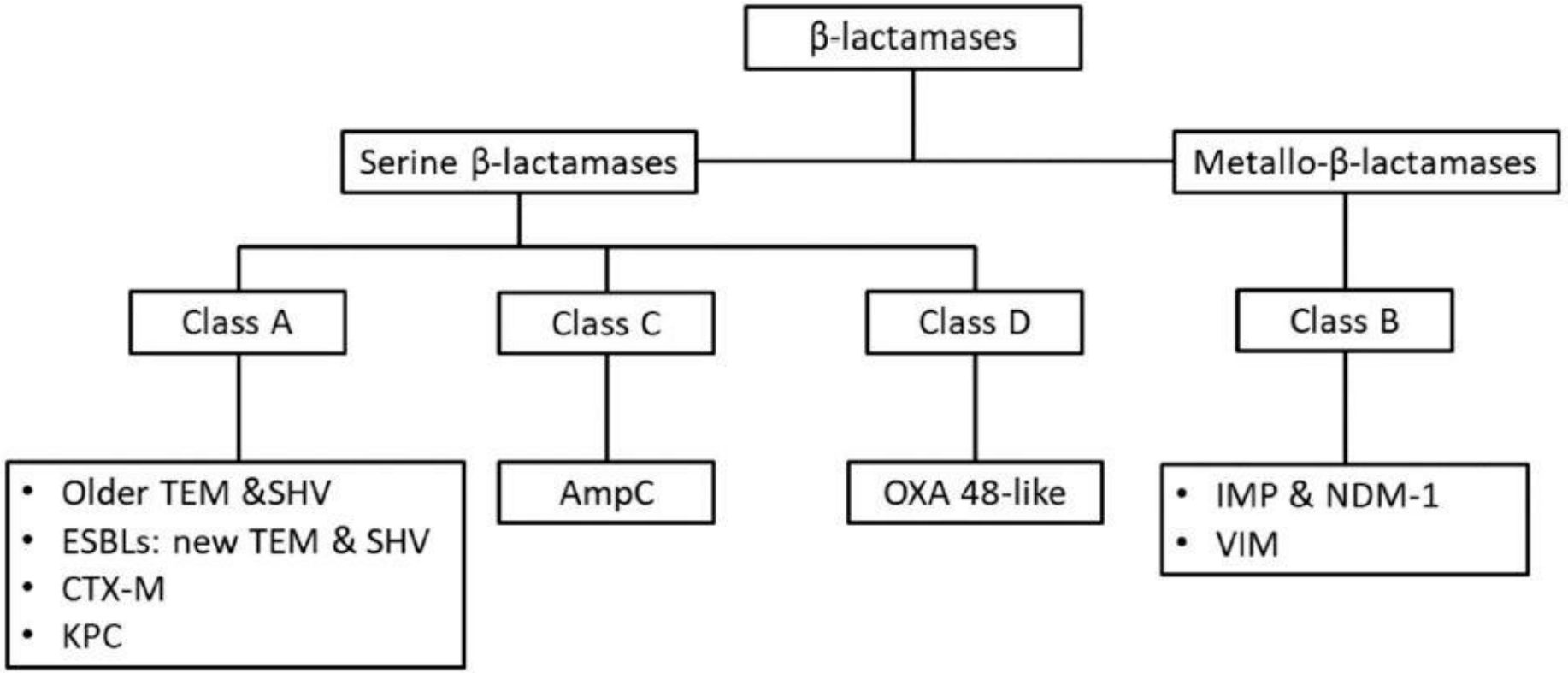


Figure 1. The Ambler classification of β-lactamases, which is based on each enzyme's primary protein structure. The active site of enzymes of Classes A, C, D contains a serine residue, which is necessary for the hydrolysis of the beta-lactam ring, while enzymes of Class B require zinc ion cofactor in order to function (thus termed metallo-β-lactamases) [3,4]. Abbreviations: ESBL: extended spectrum β-lactamase; TEM, Temoniera; SHV, sulfhydryl variable; CTX-M, Cefotaxime β-lactamase; KPC, *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase; OXA, oxacillinase; IMP, Imipenemase type carbapenemase; NDM-1, New Delhi metallo-β-lactamase; VIM, Verona integron-encoded metallo-β-lactamase.

AmpC betalattamasi

- AmpC: cefalosporinasi codificate sui cromosomi di molte Enterobacteriaceae e di pochi altri organismi
- Mediano la resistenza a cefalotina, cefazolina, cefoxitina e le combinazioni con beta-lattamasi inibitori
- Gli enzimi AmpC sono inducibili e possono essere espressi a livelli elevati per mutazione
- La sovraespressione conferisce resistenza alle cefalosporine ad ampio spettro tra cui cefotaxime, ceftazidima e ceftriaxone (Enterobacter aerogenes e Enterobacter cloacae)
- Batteri inizialmente suscettibili possono diventare resistenti durante la terapia
- I plasmidi possono trasmettere i geni per gli enzimi AmpC
- Possono comparire in batteri privi o che esprimono scarsamente il gene cromosomico bla (AmpC):
    - Escherichia coli
    - Klebsiella pneumoniae
    - Proteus mirabilis
- La resistenza dovuta ad AmpC mediati da plasmidi è meno comune della produzione di betalattamasi a spettro esteso
- Può essere sia più difficile da rilevare che più ampia nello spettro
- Gli enzimi AmpC codificati dai geni cromosomici e plasmidici appaiono in fase di evoluzione e capaci di idrolizzare le cefalosporine ad ampio spettro in modo sempre più efficiente
- Le tecniche per identificare gli isolati produttori di beta-lattamasi AmpC sono disponibili ma sono ancora in evoluzione e non sono ancora ottimizzate per il laboratorio clinico
- I carbapenemi possono solitamente essere usati per trattare le infezioni dovute a batteri produttori di AmpC, ma la resistenza ai carbapenemi può insorgere in alcuni organismi da mutazioni che riducono o accelerano l'afflusso/efflusso (perdita di porina della membrana esterna o attivazione della pompa di efflusso).

Resistenza alla vancomicina

- Vancomicino-resistenza
  - più frequente fra i ceppi di E. faecium
  - si può riscontrare anche in E. faecalis
- Esistono diversi fenotipi di resistenza alla vancomicina:
  - il fenotipo VanA caratterizzato da una resistenza inducibile ad alto livello alla vancomicina e alla teicoplanina
  - ll fenotipo VanB dà resistenza inducibile alla vancomicina ma sensibilità alla teicoplanina

Antibiotic Approved or Released	Year Released	Resistant Germ Identified	Year Identified
Penicillin	1941	Penicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[20, 21]	1942
		Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*[9,10]	1967
		Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*[11]	1976
Vancomycin	1958	Plasmid-mediated vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*[12,13]	1988
		Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*[14]	2002
Amphotericin B	1959	Amphotericin B-resistant *Candida auris*[15]	2016
Methicillin	1960	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[16]	1960
Extended-spectrum cephalosporins	1980 (Cefotaxime)	Extended-spectrum beta-lactamase- producing *Escherichia coli*[17]	1983
Azithromycin	1980	Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*[18]	2011
Imipenem	1985	*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae*[19]	1996
Ciprofloxacin	1987	Ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*[20]	2007
Fluconazole	1990 (FDA approved)	Fluconazole-resistant *Candida*[21]	1988
Caspofungin	2001	Caspofungin-resistant *Candida*[22]	2004
Daptomycin	2003	Daptomycin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[23]	2004
Ceftazidime-avibactam	2015	Ceftazidime-avibactam-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[24]	2015

Sezione B: sistema di Sorveglianza Regionale

- *Acinetobacter baumannii* MDR
- Bacilli Gram negativi non fermentanti (*Pseudomonas* spp, *Burkholderia* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, ecc.) MDR o XDR
- Enterobatteri resistenti all[...]me/ceftriaxone/ceftazidime)
- Enterobatteri resistenti ai[...]emie
- *Enterococcus faecalis* ed *E*[...]icina (VRE)
- *Staphylococcus aureus* me[...]
- *Staphylococcus aureus* me[...]ibilità ai glicopeptidi

G -

microrganismi più frequentemente coinvolti nelle ICA in ambito ospedaliero

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

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

Standard per la refertazione

Campione diagnostico: il referto deve essere interpretato sulla base dei dati clinici; deve essere inserita una nota al referto (almeno per campioni di urine, lesioni cutanee, ulcere, espettorato e tracheoaspirato) riportante la dicitura: "Presenza [illegible] te, un trattamento antibiotico è indicato esclusivamente in pres[illegible] clinico dell'isolato riportato nel referto va valutato attentamente [illegible] Malattie Infettive.

Identificazione dei pz. positivi per una rapida e corretta applicazione delle misure di infection control

Colture di sorveglianza: l'esec[illegible] n necessaria, può essere utile nell'ambito di una sorveglianza [illegible] ere inserita una nota esplicativa riportante la dicitura: "Colonizzazione da *Acinetobacter baumannii* multi-resistente, non esiste alcuna indicazione ad un trattamento antibiotico in assenza di infezione".

In entrambi i casi inserire la nota: *Si raccomanda di utilizzare le precauzioni standard per prevenire la diffusione del microrganismo come da procedura aziendale.*

REGIONE DEL VENETO AZIENDA ZERO

Allegato B

Protocollo operativo per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie

3.1 Misure di sorveglianza e controllo della trasmissione delle infezioni da CRE nelle strutture sanitarie

Tutte le strategie necessarie a ridurre e controllare le infezioni sostenute da CRE, affinché siano efficaci, devono essere tempestive e coinvolgere diversi aspetti dell'assistenza sanitaria come:

- corretta igiene delle mani;
- migliore igiene nelle strutture sanitarie (che includa decontaminazione, disinfezione, pulizia e sterilizzazione degli ambienti ospedalieri e delle apparecchiature);
- attività di formazione del personale sanitario ed informazione/educazione dei pazienti e dei visitatori;
- sorveglianza attiva delle infezioni;
- uso consapevole degli antibiotici.

In appendice (Appendice 2 Sorveglianza e controllo della trasmissione delle infezioni da CRE) sono riportate le misure di carattere generale, organizzativo ed assistenziale per la prevenzione e controllo della trasmissione di CRE.

Inoltre, poiché l'Italia è un paese ad alta endemia per CRE, è necessario prevedere lo screening anche quale strategia atta a ridurre il rischio di introduzione di CRE nei reparti che ospitano pazienti ad alto rischio (es. reparti di terapia intensiva e di onco-ematologia) devono, pertanto, essere considerate a rischio e sottoposte a screening le seguenti categorie di pazienti:

- identificati come colonizzati o infetti nei 12 mesi precedenti l'attuale ricovero;
- trasferiti da altra s… e da riabilitazione intensiva;
- trasferiti da strut…);
- con storia di ricc… ssibile nei 6 mesi precedenti in un setting assist… lenziali per anziani) - in zone endemiche, in Ita… tri paesi endemici, lo screening è raccomandato … nel paese estero;
- in ingresso, per … tensiva, oncologia, ematologia, riabilitazione int…
- con contatti freq… posti a dialisi o chemioterapia antitumorale nei …
- contatti di pazienti … nti assistiti dalla stessa equipe di un paziente risultato infetto o colonizzato da CRE (inclusi i pazienti della stessa stanza, unità o reparto, in base alla frequenza osservata di CRE e alle caratteristiche strutturali/organizzative della struttura).

- Attenta ricostruzione anamnestica dei precedenti percorsi di ricovero del pz.
- Analisi dei possibili fattori di rischio (p.e. terapie immunosoppressive)

Si raccomanda, di sottoporre a screening specifico al momento del ricovero, tramite tampone rettale, tutti i soggetti considerati a rischio di aver acquisito un'infezione/colonizzazione da CRE

- **Esito del tampone rettale di sorveglianza:**

NEGATIVO	Ripetizione del tampone rettale di sorveglianza ogni 7 giorni	
NEGATIVO, MA IN PRESENZA DI CLUSTER IN U.O.	Ripetizione del tampone rettale di sorveglianza ogni 3 giorni	Segnalare nella lettera di dimissione o di trasferimento l'esito del tampone rettale di sorveglianza e l'eventuale contatto con paziente colonizzato/infetto da MDR-O con indicazione di mantenere il programma di sorveglianza con tampone rettale
POSITIVO	Interruzione dei tamponi rettali di sorveglianza	Mantenere le precauzioni da contatto fino alla dimissione o trasferimento del Paziente. Segnalare nella lettera di dimissione o di trasferimento la positività a MDR-O.

3.2.2 Follow-up dei casi di colonizzazione/infezione

In base ai dati disponibili sulla durata della colonizzazione in ospedale e al fine di garantire la corretta applicazione delle precauzioni da contatto nei pazienti colonizzati o infetti, si raccomandano i seguenti criteri di follow-up:

1. per ciascun paziente colonizzato o infetto con prima positività identificata in corso del ricovero, al fine di limitare il numero di tamponi rettali, si raccomanda di interrompere lo screening dopo un test positivo e di mantenere le precauzioni da contatto fino alla dimissione;
2. in caso di nuovo ricovero di paziente con almeno una positività accertata in passato:

   - se l'ultima positività è stata osservata nei 90 giorni precedenti, si raccomanda di non effettuare ulteriori test di screening e di applicare le precauzioni da contatto per tutta la durata del ricovero;
   - se l'ultima positività è stata osservata più di 90 giorni prima, si raccomanda di effettuare lo screening all'ingresso. Il paziente sarà considerato negativo dopo **tre test** consecutivi negativi, eseguiti a una settimana di intervallo uno dall'altro (qualora la gestione dei pazienti lo richieda e l'organizzazione dell'ospedale lo consenta, è possibile ridurre l'intervallo tra un test e il successivo a 3-4 giorni). Alla presenza di tre test consecutivi negativi, eseguire comunque una valutazione del rischio prima di rimuovere le precauzioni da contatto[1]. Qualora lo stesso paziente (risultato negativo a tre test consecutivi e senza successive positività) sia nuovamente ricoverato in ospedale, si raccomanda di implementare le precauzioni da contatto e di eseguire almeno un test di screening (ottimali, tre campioni); solo dopo la conferma della negatività sarà possibile rimuovere le precauzioni da contatto;

3. i pazienti che sono stati potenzialmente esposti ad un paziente indice[2] (stessa stanza, unità o reparto a seconda del tipo di pazienti) dovranno essere sottoposti a screening con cadenza settimanale fino ad evidenza di cessata circolazione di CRE nel reparto.

3.3 Cosa non è necessario fare di routine

Non vi è evidenza che l'identificazione di soggetti portatori di CRE attraverso lo screening dello staff possa rappresentare una misura preventiva efficace per ridurre la trasmissione intraospedaliera di CRE. Tale misura può essere proposta al personale di un'Unità Operativa coinvolta da un evento epidemico non risolto nonostante l'applicazione di tutte le misure di controllo previste.

3.4 Dimissione dei pazienti

In caso di dimissione, o di trasferimento ad altra struttura sanitaria di paziente positivo per CRE, la struttura dimettente deve informare della positività i familiari/caregiver, o il personale medico di riferimento, della struttura che accoglie il paziente.

Qualora i pazienti ricoverati identificati come ***contatto***[3] di caso indice siano già stati dimessi, per ragioni legate ai tempi di risposta della Microbiologia, individuare tra le seguenti opzioni:

- *dimesso a domicilio*: comunicazione al MMG per indicazioni pratiche;
- *dimesso in altra struttura sanitaria o casa di riposo*: comunicazione al personale medico di riferimento e, tramite la Commissione Ospedaliera per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza, al referente del rischio infettivo dell'ULSS di riferimento.

Analogamente, nel caso di paziente identificato come contatto dopo il trasferimento ad altra Unità Operativa, dare immediata comunicazione all'Unità Operativa di trasferimento per l'adozione immediata delle precauzioni da contatto ed esecuzione dello screening microbiologico; in caso di positività considerare il paziente caso indice per quella Unità Operativa.

3.5 Formazione informazione

I pazienti sottoposti a screening dovranno essere opportunamente informati sui motivi dell'esame microbiologico e sui comportamenti da osservare per la protezione dei contatti e della comunità più in generale.

Inoltre, si consiglia di predisporre programmi formativi per gli operatori sanitari che consentano di affrontare in modo adeguato non soltanto le procedure di campionamento per le finalità microbiologiche e di sorveglianza, ma anche le implicazioni etiche dello screening e la comunicazione con i pazienti e dei loro caregiver.

In tali occasioni, è necessario motivare tutto il personale sanitario interessato spiegando l'importanza del problema e le implicazioni della sorveglianza per la prevenzione e il controllo, e per il corretto trattamento antibiotico, e comunicare in modo chiaro:

- obiettivi della sorveglianza;
- metodo e tempi appropriati di raccolta, stoccaggio e trasporto dei campioni;
- scelta e modalità operative del test di screening;
- tempestività della disponibilità dei risultati microbiologici;
- canali di comunicazione (standardizzati e semplificati) da utilizzare;
- definizione dei ruoli e delle responsabilità del personale coinvolto;
- azioni da intraprendere in base ai risultati microbiologici.

REGIONE DEL VENETO

AZIENDA ZERO

Allegato A

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

3.2 Microrganismi sentinella rientranti nel sistema regionale di sorveglianza

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

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

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

Tabella 1. Elenco microrganismi sentinella del sistema di sorveglianza

Sezione A: obbligatori da sistema di Sorveglianza Ministeriale (CRE) isolati da batteriemie

- *Escherichia coli* resistente ai carbapenemi
- *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi

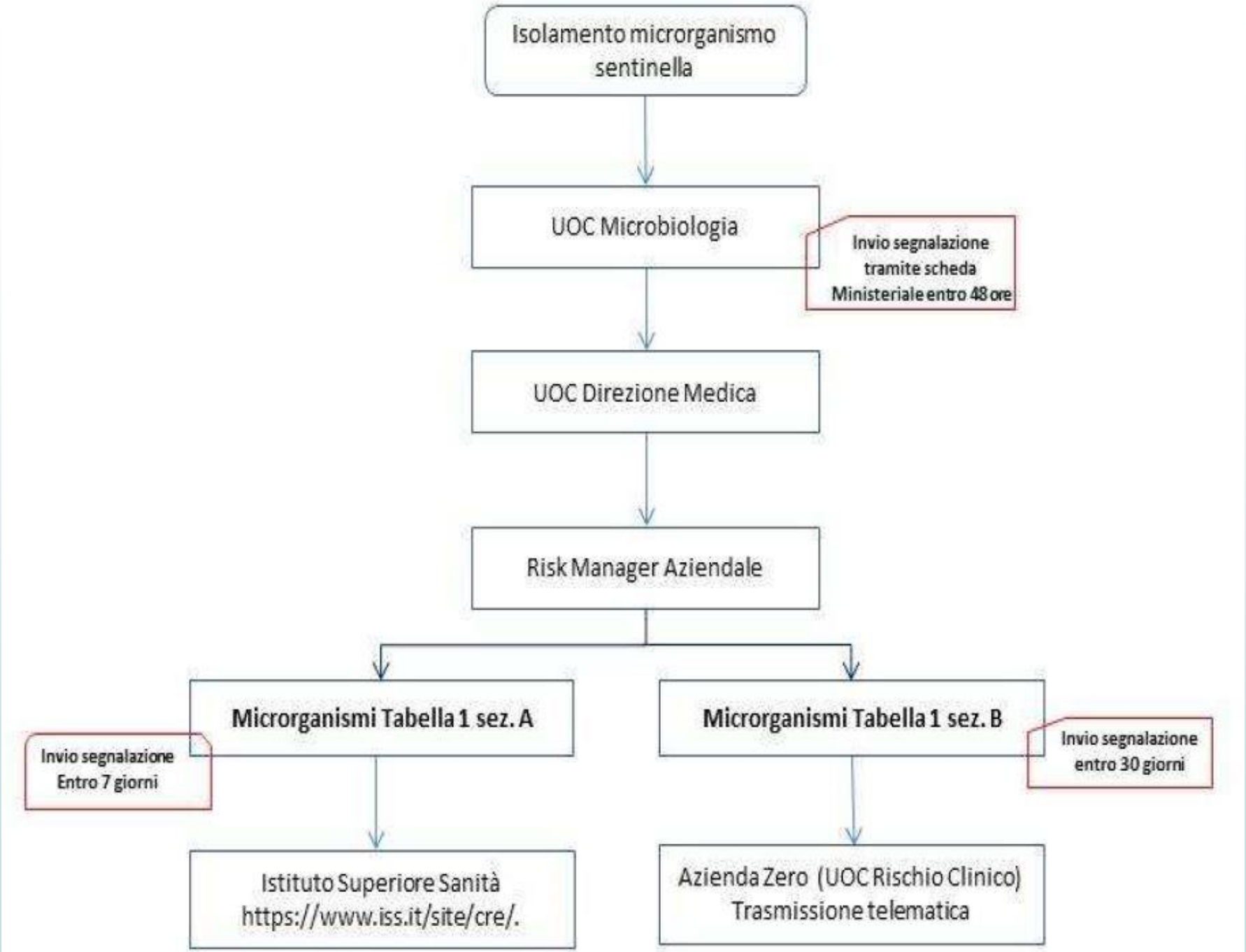
L'isolato da sangue di *K. pneumoniae e/o di E. coli* va segnalato solo se:

ttore di carbapenemasi con conferma fenotipica o genotipica;

ente a meropenem e/o imipenem e/o ertapenem.

EUropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

È cambiata la definizione di caso in seguito alla pubblicazione delle nuove linee guida prodotte da EUCAST per cui i ceppi appartenenti alla categoria I (precedentemente categorizzati come intermedi) sono definiti come "sensibili con aumentata esposizione al farmaco" e pertanto non possono essere raggruppati con i ceppi R (resistenti). Nella nuova definizione di caso ai fini della sorveglianza, i ceppi di categoria I saranno assimilati ai sensibili (S) e quindi non dovranno essere segnalati, a meno che non siano produttori di carbapenemasi come dimostrato da test fenotipici o genotipici.


Isolamento microrganismo sentinella
UOC Microbiologia
Invio segnalazione tramite scheda Ministeriale entro 48 ore
UOC Direzione Medica
Risk Manager Aziendale
Microrganismi Tabella 1 sez. A
Invio segnalazione Entro 7 giorni
Microrganismi Tabella 1 sez. B
Invio segnalazione entro 30 giorni
Istituto Superiore Sanità https://www.iss.it/site/cre/.
Azienda Zero (UOC Rischio Clinico) Trasmissione telematica

Principali finalità della sorveglianza dell'antimicrobico resistenza:

- *Infection control*
- *Antimicrobial stewardship*
- *Formazione specifica del Personale Sanitario*

Cosa c'è di nuovo

- Fosfomicina e.v. → G+/G-

- Eravaciclina → G+/G-

- Ceftolozano/tazobactam → MDR G-
- Meropenem/varbobactam → MDR G-
- Ceftazidime/avibactam → MDR G-
- Imipenem/Relebactam → MDR G-

- Ceftobiprolo → MDR G+/G-

- Dalbavancina → MDR G+
- Oritavancina → MDR G+

- Plazomicina → MDR G-

- Fidaxomicina → MDR G+ (Cl. Difficile)

EXPERT REVIEW OF ANTI-INFECTIVE THERAPY
https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1976145

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

PERSPECTIVE

Check for updates

Approccio multidisciplinare *evidence-based* orientato alla creazione di algoritmi per la *targeted therapy* delle complicanze infettive associate alla ventilazione meccanica (IVAC) causate da *Enterobacterales* in pazienti adulti critici

Milo Gatti[a,b], Bruno Viaggi[c], Gian Maria Rossolini[d,e,f], Federico Pea [a,b*] e Pierluigi Viale[a,g]

Punti chiave dell'articolo

- Una *task force* multidisciplinare dedicata alla attuazione di una *targeted therapy* antibiotica in pazienti critici con IVAC causate da *Enterobacterales* può contribuire a ottimizzare l'efficacia, ridurre il consumo eccessivo di antibiotici e minimizzare lo sviluppo di resistenza
- Ampicillina o ceftriaxone rappresentano l'opzione terapeutica di prima linea per le IVAC causate da *Enterobacterales* multisensibili
- Per la gestione delle IVAC causate da *Enterobacterales* produttori di ESBL o AmpC si dovrà prendere in considerazione un approccio di "risparmio di carbapenemi" che preveda, rispettivamente, l'impiego dei nuovi β-lattamici/inibitori delle β-lattamasi o cefepime
- Sulla base delle evidenze *real-world* e dei dati relativi alla penetrazione dell'ELF, la combinazione meropenem-vaborbactam deve essere utilizzata in prima linea nelle IVAC causate da *Enterobacterales* produttori di KPC, considerando come possibili alternative la somministrazione di imipenem-relebactam, ceftazidima-avibactam in terapia di combinazione, e cefiderocol
- Ceftazidima-avibactam, in monoterapia o in associazione ad aztreonam, e cefiderocol rappresentano la prima scelta terapeutica nelle IVAC causate da Enterobacterales produttori di OXA-48 o di MBL

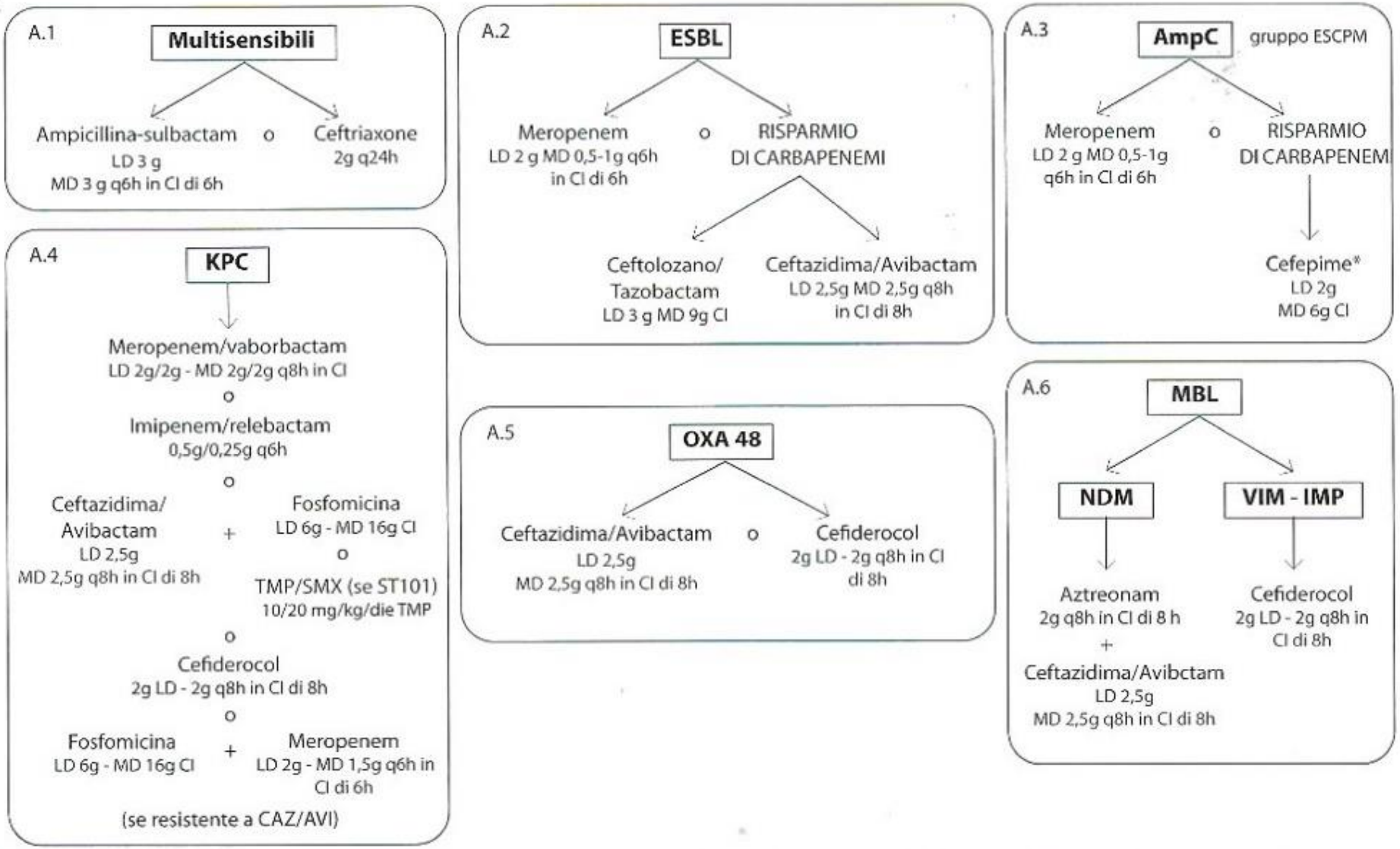


Figura 1. Algoritmi per il trattamento mirato delle IVAC causate da *Enterobacterales* con differenti profili di sensibilità agli antibiotici. AmpC: β-lattamasi di classe C della classificazione di Ambler; CI: infusione continua; EI: infusione prolungata; ESBL: β-lattamasi a spettro esteso; Il gruppo ESCPM include: *Enterobacter* (complesso *E. cloacae, E. aerogenes*), *Serratia marcescens, Citrobacter freundii, Providencia stuartii* e *Morganella morganii*; IMP: imipenemasi; IVAC: complicanze infettive associate alla ventilazione (*infection-related ventilator associated complication*); KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi; LD: dose di carico; MBL: metallo-β-lattamasi; MD: dose di mantenimento; MIC: concentrazione minima inibente; NDM: Metallo-β-lattamasi di tipo New Delhi; OXA 48: *Oxacillinase-encoded*-β-lattamasi; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametossazolo; VIM: Verona *Integrin-encoded* Metallo-β-lattamasi. *se MIC di cefepime ≤2 mg/L.

Trasmissione delle infezioni nelle strutture sanitarie

- Sorgente o serbatoio
- Ospite suscettibile
- Mezzo o modalità di trasmissione

Sorgente

- Soggetti esterni (familiari, visitatori)
- Soggetti interni (altre persone degenti, personale sanitario)
- Flora endogena
- Oggetti ambientali o strumentazione sanitaria
- Materiali biologici

Ospite suscettibile

- Resistenza individuale alle infezioni
- Fattori predisponenti
  - Età
  - Patologie
  - Terapie
    - Antibiotici
    - immunosoppressori

Modalità di trasmissione

- Per contatto
- Contatto diretto
- Contatto indiretto
- Tramite droplets (goccioline)
- Aerea (1-3 mt)
- Aerosol
- contatto

© IFIC – L'ABC del controllo delle infezioni, 2016

Capitolo 11

Precauzioni di Isolamento

Russell N. Olmsted

Contatto

La via di trasmissione predominante degli agenti infettivi nelle strutture sanitarie è il contatto diretto o indiretto. Le precauzioni standard (PS) sono mirate a rompere la catena della trasmissione alla porta di uscita per i microrganismi diffusi per contatto. Per alcuni microrganismi o situazioni cliniche dove le PS possono non essere sufficienti, le precauzioni aggiuntive /basate sulla trasmissione, per esempio le precauzioni da contatto, sono aggiunte per prevenire la trasmissione crociata da paziente a paziente. Esempi di microrganismi diffusi per contatto sono il *Clostridium difficile*, Il Norovirus e *l'Acinetobacter baumannii* multi resistente.

La **trasmissione diretta** si verifica quando i microrganismi sono trasferiti da una persona ad un'altra. Ad esempio quando il sangue del paziente contenente un patogeno trasmesso per via ematica, come il virus dell'epatite C, entra nel corpo di un operatore sanitario attraverso un taglio non protetto sulla cute.

La **trasmissione indiretta** si verifica con il trasferimento del microrganismo attraverso un intermediario contaminato, superficie inanimata/oggetto o persona, es: le mani dell'operatore sanitario che diffondono l'agente infettivo dopo aver toccato una zona infetta di un paziente e non aver effettuato l'igiene delle mani prima di aver toccato un altro paziente, oppure un operatore sanitario venuto in contatto con le sbarre del letto e che provvede all'assistenza diretta al paziente senza essersi lavato le mani.

Droplet

La trasmissione attraverso droplet avviene quando le goccioline contenenti microrganismi infettivi sono espulse a breve distanza (es. entro 2 metri) attraverso l'aria e sono depositate sulle mucose dell'ospite.[5-10] Le goccioline possono anche contaminare l'ambiente circostante quando si depositano sulle superfici e da dove possono diffondere per contatto. Le goccioline vengono generate quando una persona infetta tossisce, starnutisce o parla. Tra le infezioni trasmesse attraverso droplet ci sono Adenovirus, Rinovirus, Rosolia, Influenza, *Bordetella pertussis* e *Neisseria meningitidis*.

Via aerea

La trasmissione aerea si applica ai microrganismi presenti in nuclei di droplet aerotrasportati o piccole particelle di dimensione inferiore ai 5 micron. Queste particelle rimangono infette a lungo e possono essere trasportate a grandi distanze attraverso l'aria. Esse possono essere inalate da individui e possono causare infezioni acute. L'OMS ha identificato alcune sotto-categorie per la categoria delle trasmissioni per via aerea. Esse sono:

Trasmissione per via aerea obbligata: si riferisce a patogeni che sono trasmessi solo per deposizione di droplet nuclei in condizioni naturali (es. tubercolosi polmonare). [8]

Trasmissione per via aerea preferenziale: si riferisce a patogeni che possono dar origine ad infezione attraverso diverse strade, comunque esse sono prevalentemente trasmessi droplet nuclei (es. morbillo e varicella).[8]

Figura 11.3 Differenze tra droplets e droplet nuclei. Esempi di agenti infettivi diffusi per via aerea, incluso *Micobatterio tuberculosis*, *Rubeola virus* (morbillo) e *Varicella zoster* (varicella).

Precauzioni Standard/ pratiche di routine

Le precauzioni standard combinano le principali caratteristiche delle UP e delle BSI e sono basate sul principio che il sangue, i fluidi corporei, le secrezioni, gli escreti eccetto il sudore, la cute non integra e le mucose possono contenere agenti infettivi trasmissibili. Queste pratiche sono raccomandate durante la cura di tutti i pazienti, indipendentemente dallo stato di infezione sospetta o confermata, in tutti gli ambiti in cui sono erogate cure sanitarie. Esse sono un fondamento della prevenzione e controllo delle infezioni (PCI).[1-2,16-17] L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riassunto le componenti chiave delle precauzioni standard nella figura 11.4.

Checklist

Politica sanitaria

- ☐ Promuovi una cultura della sicurezza
- ☐ Sviluppa politiche che facilitino l'implementazione di misure di infection control

Igiene delle mani

- ☐ Esegui l'igiene delle mani con il frizionamento alcolico o il lavaggio
- ☐ Le mani dovrebbero essere sempre lavate con acqua e sapone quando visibilmente sporche, o quando l'esposizione a microrganismi sporigeni è sospetta o accertata, o dopo l'utilizzo del bagno. Per le alte indicazioni, se le risorse lo permettono, effettua il frizionamento con soluzione alcolica
- ☐ Assicura la disponibilità di attrezzature per l'igiene delle mani e con acqua corrente pulita
- ☐ Assicura la disponibilità di prodotti per l'igiene delle mani (acqua pulita, sapone, asciugamani di carta monouso, soluzione alcolica). La soluzione alcolica deve essere disponibile al punto di erogazione delle cure

Dispositivi di protezione individuali (DPI)

- ☐ Valuta il rischio di esposizione a fluidi corporei o superfici contaminate PRIMA di ogni attività di cura. **Fallo diventare una abitudine!**
- ☐ Seleziona i DPI basandoti sulla valutazione del rischio:
  - ☐ Guanti puliti non sterili
  - ☐ Camici puliti non sterili, impermeabili
  - ☐ Maschere e protezioni oculari o visiere

Igiene respiratoria e comportamento corretto durante la tosse

- ☐ Educazione degli operatori sanitari, pazienti e visitatori
- ☐ Utilizzo di misure di controllo della fonte
- ☐ Igiene delle mani dopo i contatto con secrezioni respiratorie
- ☐ Separazione spaziale di persone con sintomi respiratori acuti

Figura 11.4. Checklist: controllo delle infezioni e precauzioni standard durante la cura.[3]

- Igiene delle mani;
- Igiene respiratoria/ comportamento corretto durante la tosse - una misura di controllo della fonte per minimizzare la trasmissione delle infezioni respiratorie acute;
- Utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI) guidato dalla valutazione del rischio e dalla entità del contatto previsto con sangue e fluidi o agenti patogeni;
- Pulizia ambientale e disinfezione dei dispositivi medici e delle superfici inanimate che sono toccate molto frequentemente;
- Attenta manipolazione della biancheria usata;
- Pratiche iniettive sicure (incluso l'uso dei guanti e della maschera durante le procedure spinali, per esempio punture lombari per il prelievo di liquido cerebrospinale, mielografia, o posizionamento di catetere epidurale per analgesia);
- Prevenzione delle punture da ago e delle ferite da strumenti taglienti;
- Gestione sicura dei rifiuti;
- Educazione al paziente e alla famiglia

Controllo della fonte

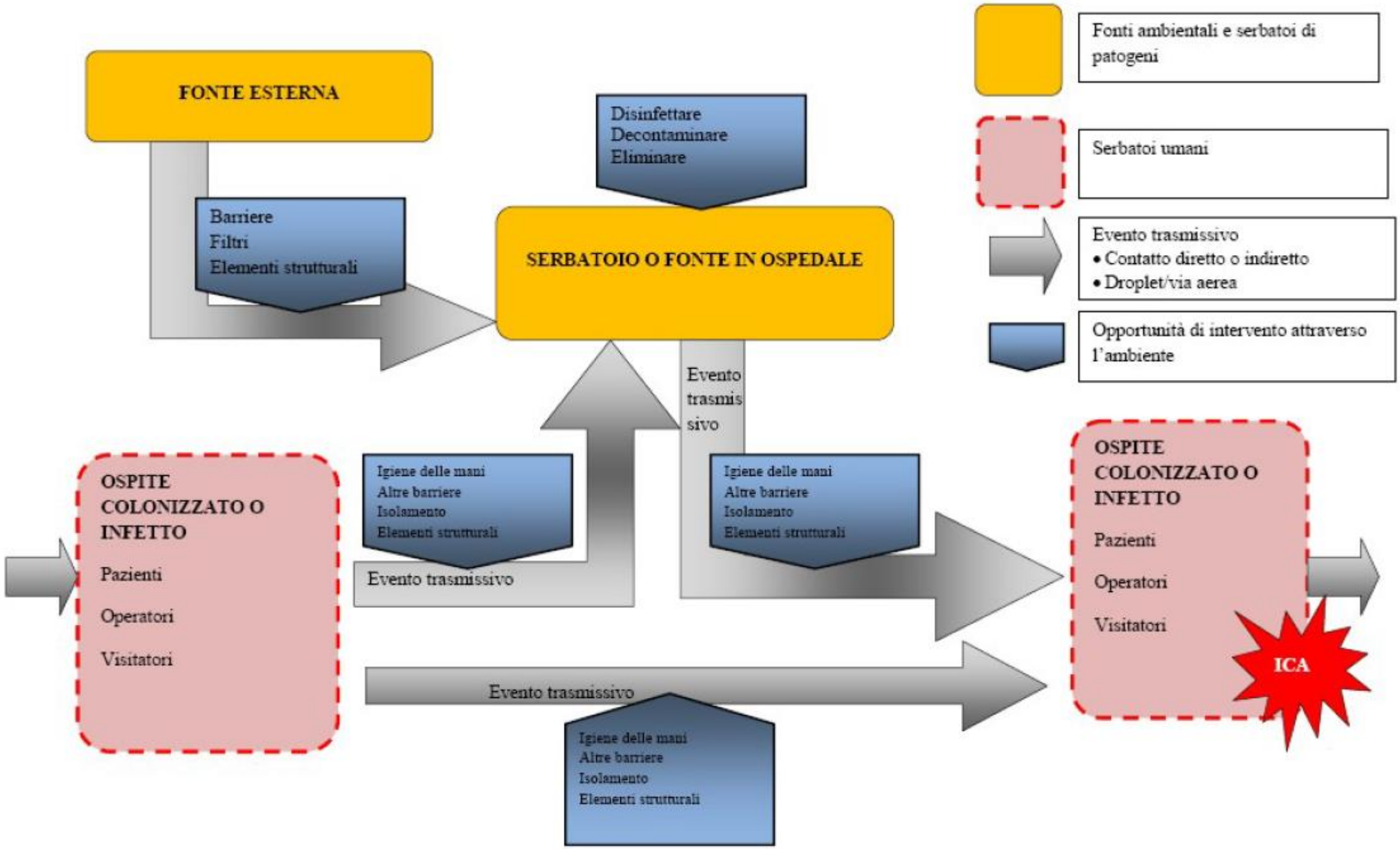
Le precauzioni standard includono anche il concetto di controllo della fonte; questo significa la pronta identificazione di un paziente con una malattia trasmissibile seguita da una separazione spaziale dagli altri. Possono anche essere incluse l'uso addizionale di precauzioni per il tipo di infezione sospetto. Il controllo della fonte al triage (valutazione iniziale dei sintomi del paziente e del motivo di accesso alla struttura sanitaria) include la pronta identificazione dei sintomi di infezione in atto, uso di igiene respiratoria/ corretti comportamenti durante la tosse, e separazione spaziale dei pazienti con malattie trasmissibili dagli altri. I seguenti sono alcuni esempi di applicazione del controllo della fonte.[2]

- Dipartimento di emergenza e altri servizi ambulatoriali per acuti
  - Assegnare direttamente i pazienti con sintomi di infezione acuta a specifiche aree di attesa diverse dagli altri (es tosse, febbre, vomito, diarrea, raffreddore, rush o congiuntivite)
  - Una barriera fisica (divisione in plastica al bancone del triage) dovrebbe essere posizionata tra le fonti di infezione, es pazienti con sintomi di infezione respiratoria, ed ospiti suscettibili, es altri pazienti
  - I pazienti con sintomi di infezione respiratoria acuta dovrebbero essere posizionati direttamente in una stanza a pressione negativa, come indicato dal tipo di infezione sospettata.
  - Pazienti con patologia diarroica acuta dovrebbero essere posizionati in una stanza da visita singola con bagno o comoda dedicati se ed il pria possibile.

- Pazienti ricoverati
  - La sistemazione dei pazienti in stanza singola facilita il controllo delle infezioni attraverso la separazione spaziale dagli altri. Le stanze singole con bagno dedicato, lavello per l'igiene delle mani del paziente dedicato e lavello per l'igiene delle mani degli operatori dedicato possono ridurre la possibilità di trasmissioni crociate tra pazienti, in particolare quando i pazienti hanno livelli igienici scadenti, o contaminano le superfici, o non aderiscono alle misure di controllo delle infezioni per deficit fisici, comportamentali e/o cognitivi.
  - La movimentazione del paziente si riferisce ai trasferimenti / trasporti del paziente dentro e fuori alla struttura. Durante l'attività ed il trasporto del paziente c'è un rischio di esposizione e trasmissione di microrganismi a causa di contatti involontari con altri pazienti, dispositivi e superfici ambientali. I pazienti non dovrebbero essere trasportati tra unità operative, dipartimenti o strutture a meno che non sia necessario a scopi medici. Dovrebbero essere evitati spostamenti frequenti, dal momento che questo aumenta il numero delle interazioni lo staff e gli altri pazienti, favorendo la diffusione dei microrganismi.

Trasporto del paziente

- *Limitare gli spostamenti e il trasporto del paziente solo ai casi strettamente necessari*
- *Informare il personale addetto al trasporto e gli operatori delle sedi di destinazione della presenza di una infezione/colonizzazione sospetta o accertata, di microrganismi trasmissibili per via aerea, al fine di consentire l'utilizzo dei DPI ed applicare le misure atte a prevenire la contaminazione dell'ambiente, delle superfici e delle attrezzature*
- *Se è necessario trasportare il paziente, fargli indossare la mascherina chirurgica o FFP2 (TBC) ed istruirlo sulle norme di igiene respiratoria (cough etiquette)*
- *Se le condizioni del paziente non gli consentono l'utilizzo della mascherina chirurgica, sarà l'operatore sanitario e/o dall'addetto al trasporto ad indossare il facciale filtrante FFP2 e/o FFP3*
- *In caso di lesioni cutanee da varicella o forme secernenti di tubercolosi coprire se possibile le zone coinvolte per prevenire l'aerosolizzazione o il contatto con i microrganismi presenti nelle lesioni cutanee*


FONTE ESTERNA
Barriere
Filtri
Elementi strutturali
Disinfettare
Decontaminare
Eliminare
SERBATOIO O FONTE IN OSPEDALE
Fonti ambientali e serbatoi di patogeni
Serbatoi umani
Evento trasmissivo
• Contatto diretto o indiretto
• Droplet/via aerea
Opportunità di intervento attraverso l'ambiente
Evento trasmissivo
OSPITE COLONIZZATO O INFETTO
Pazienti
Operatori
Visitatori
Igiene delle mani
Altre barriere
Isolamento
Elementi strutturali
Evento trasmissivo
Igiene delle mani
Altre barriere
Isolamento
Elementi strutturali
OSPITE COLONIZZATO O INFETTO
Pazienti
Operatori
Visitatori
ICA
Evento trasmissivo
Igiene delle mani
Altre barriere
Isolamento
Elementi strutturali

Colonization, Infection, Disease

Infection:

- A condition in which pathogenic microorganisms penetrate host defenses, enter the tissues, and multiply

Pathologic state:

- Cumulative effects of infection damage
- Disruption of tissues and organs
- Results in disease

Disease:

- Any deviation from health
- Factors that cause disease:
  - Infections
  - Diet
  - Genetics
  - Aging

Infectious disease:

- Disruption of tissues or organs caused by microbes or their products

Contamination-Infection Continuum



Increasing clinical problems

Contamination	Colonization	Local Infection/ Critical Colonization	Spreading Infection	Systemic Infection

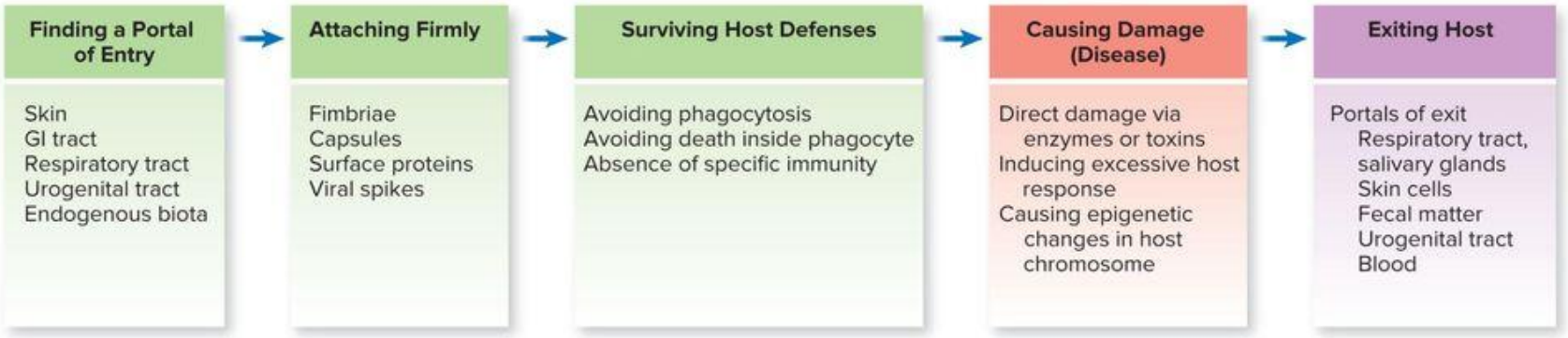
Vigilance required

Intervention required

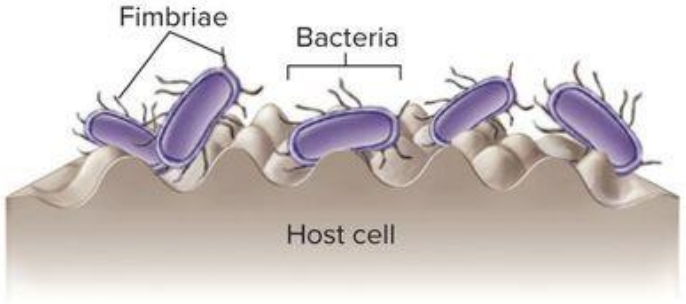
Factors That Weaken Host Defenses and Increase Susceptibility to Infection

- Age: the very young and the very old
- Genetic defects in immunity and acquired defects in immunity (AIDS)
- Pregnancy
- Surgery and organ transplants
- Underlying disease: cancer, liver malfunction, diabetes
- Chemotherapy/immunosuppressive drugs
- Physical and mental stress
- Other infections

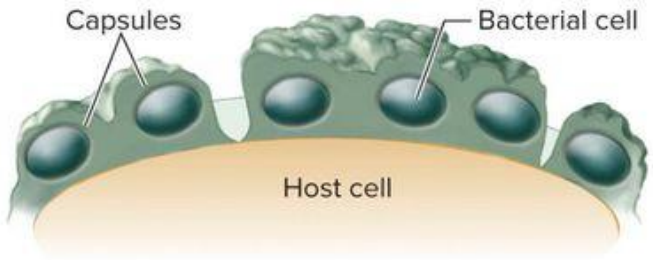
Steps Involved When a Microbe Causes Disease in a Host



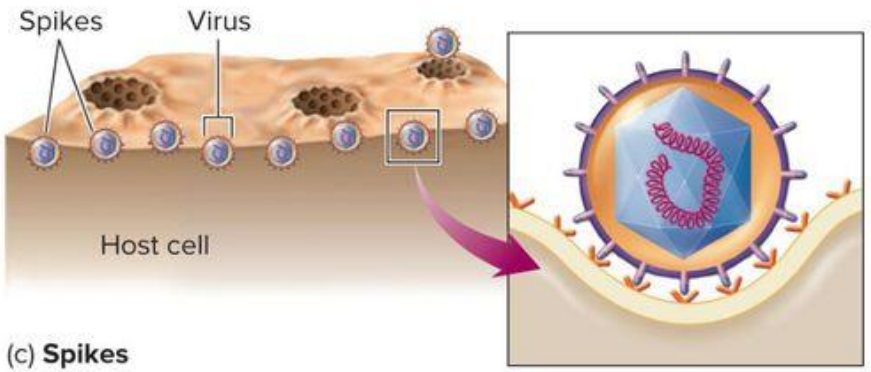
Mechanisms of Adhesion by Pathogens



(a) **Fimbriae**



(b) **Capsules**



(c) **Spikes**

Adhesive Properties of Microbes

Microbe	Disease	Adhesion Mechanism
Neisseria gonorrhoeae	Gonorrhea	Fimbriae attach to genital epithelial cells.
Escherichia coli	Diarrhea	Fimbrial adhesin
Shigella	Dysentery	Fimbriae attach to intestinal epithelium.
Mycoplasma	Pneumonia	Specialized tip at ends of bacteria fuses tightly to lung epithelium.
Pseudomonas aeruginosa	Burn, lung infections	Fimbriae and slime layer
Streptococcus pyogenes	Pharyngitis, impetigo	Lipoteichoic acid and capsule anchor cocci to epithelium.
Streptococcus mutans, S. sobrinus	Dental caries	Dextran slime layer glues cocci to tooth surface after initial attachment.
Influenza virus	Polio	Viral spikes attach to receptor on cell surface.
Poliovirus	Influenza	Capsid proteins attach to receptors on susceptible cells.
HIV	AIDS	Viral spikes adhere to white blood cell receptors.
Giardia lamblia (protozoan)	Giardiasis	Small suction disc on underside attaches to intestinal surface.

Signs and Symptoms: Warning Signals of Disease

Sign:

- Any objective evidence of disease as noted by an observer
- More precise than symptoms

Symptom:

- Subjective evidence of disease as sensed by the patient

Syndrome:

- A disease identified or defined by a certain complex of signs and symptoms

Elementi indicativi di infezione in atto

Anamnesi
Esame obiettivo
Rx torace
Rilevazione della temperatura corporea
Esami del sangue (indici infiammatori, emocoltura, etc.)
Coltura della punta del catetere (per le infezioni del flusso sanguigno correlate a catetere)
Tampone o aspirato delle secrezioni respiratorie
Lavaggio bronco-alveolare
Coltura del liquido pleurico
Biopsia polmonare
Esame delle urine e urinocoltura
Coltura delle secrezioni delle ferite
Coprocoltura

Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial

Timothy S C Hinks, Lucy Cureton, Ruth Knight, Ariel Wang, Jennifer L Cane, Vicki S Barber, Joanna Black, Susan J Dutton, James Melhorn, Maisha Jabeen, Phil Moss, Rajendar Garlapati, Tanya Baron, Graham Johnson, Fleur Cantle, David Clarke, Samer Elkhodair, Jonathan Underwood, Daniel Lasserson, Ian D Pavord, Sophie Morgan, Duncan Richards

Lancet Respir Med 2021; 9: 1130–40

Published Online July 9, 2021 https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00263-0

Summary

Background The antibacterial, anti-inflammatory, and antiviral properties of azithromycin suggest therapeutic potential against COVID-19. Randomised data in mild-to-moderate disease are not available. We assessed whether azithromycin is effective in reducing hospital admission in patients with mild-to-moderate COVID-19.

Interpretation In patients with mild-to-moderate COVID-19 managed without hospital admission, adding azithromycin to standard care treatment did not reduce the risk of subsequent hospital admission or death. Our findings do not support the use of azithromycin in patients with mild-to-moderate COVID-19.

JAMA | Original Investigation

Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection
A Randomized Clinical Trial

Catherine E. Oldenburg, ScD, MPH; Benjamin A. Pinsky, MD, PhD; Jessica Brogdon, MPH, TM; Cindi Chen, MS; Kevin Ruder, BS; Lina Zhong, BS; Fanice Nyatigo, BS; Catherine A. Cook, MPH; Armin Hinterwirth, PhD; Elodie Lebas, RN; Travis Redd, MD, MPH; Travis C. Porco, PhD, MPH; Thomas M. Lietman, MD; Benjamin F. Arnold, PhD, MPH; Thuy Doan, MD, PhD

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among outpatients with SARS-CoV-2 infection, treatment with a single dose of azithromycin compared with placebo did not result in greater likelihood of being symptom free at day 14. These findings do not support the routine use of azithromycin for outpatient SARS-CoV-2 infection.

RACCOMANDAZIONI AIFA SUI FARMACI
per la gestione domiciliare di COVID-19
Vers. 7 – Agg. 09/02/2022

FARMACI NON RACCOMANDATI PER IL TRATTAMENTO DEL COVID-19	
Antibiotici Scheda AIFA Informativa (relativa ad azitromicina): https://www.aifa.gov.it/aggiornamento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19	**L'utilizzo di antibiotici non è raccomandato per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2.** Recenti studi clinici randomizzati ben condotti (che nella maggior parte dei casi valutavano l'efficacia dell'azitromicina) hanno dimostrato che l'utilizzo di un antibiotico, da solo o associato ad altri farmaci, con particolare riferimento all'idrossiclorochina, non modifica il decorso clinico della malattia. L'uso di un antibiotico può essere considerato solo quando si sospetta la presenza di una sovrapposizione batterica, in rapporto al quadro clinico generale del paziente. Un ingiustificato utilizzo degli antibiotici può inoltre determinare l'insorgenza e il propagarsi di resistenze batteriche che potrebbero compromettere la risposta a terapie antibiotiche future.



SURVEILLANCE REPORT

Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)

Annual Epidemiological Report for 2019

Table 3. Total number of invasive isolates tested (N) and percentage of isolates with resistant phenotype (%), by bacterial species and antimicrobial group, population-weighted EU/EEA mean, 2015–2019

Bacterial species	Antimicrobial group	2015		2016		2017		2018		2019		2019 EU/EEA country range*	Trend 2015-2019**
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Streptococcus pneumoniae	Penicillin non-wild-type***	12 178	14.2	15 666	13.1	17 212	12.9	18 676	12.9	18 112	12.1	4.0-33.3	↓
	Macrolide (erythromycin/clarithromycin/azithromycin) resistance	12 659	16.6	16 027	16.6	17 613	15.7	19 217	15.2	18 832	14.5	3.5-30.4	↓
	Combined penicillin non-wild-type and resistance to macrolides	11 684	8.5	15 182	8.4	16 584	8.2	17 811	7.8	17 420	7.2	1.3-20.0	↓

0035470-06/12/2019-DGPRE-MDS-P

Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

OGGETTO: **2019 - Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE).**

3. La Sorveglianza Nazionale delle batteriemie da CRE

Il Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha il compito di gestire la sorveglianza e il suo relativo ritorno di informazione, con il supporto dell'Ufficio 5 della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute.

- **Obiettivi della sorveglianza**

  La sorveglianza nazionale delle batteriemie da CRE (*K. pneumoniae* ed *E. coli*) ha come obiettivi principali:

  - monitorare la frequenza, i trend temporali, la distribuzione geografica e le caratteristiche microbiologiche delle infezioni invasive e batteriemie da CRE in Italia, al fine di identificare cambiamenti nella loro epidemiologia;
  - analizzare i fattori associati al contesto epidemiologico a livello nazionale, regionale e locale;
  - contribuire ad attivare una risposta di sanità pubblica in base alle evidenze;
  - valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione attuati.

B) Controllo della trasmissione in ambiente ospedaliero

In considerazione dell'alta capacità dei CRE di causare focolai epidemici in ambito assistenziale, è necessario potenziare le misure di controllo, come le precauzioni da contatto, l'isolamento o il *cohorting* (raggruppamento) dei pazienti positivi (colonizzati o infetti) e l'impiego di personale infermieristico dedicato.

Dovrebbero essere preventivamente sottoposti ad isolamento da contatto:

1. i pazienti ad alto rischio di colonizzazione (come da sezione A), in attesa dei risultati dello screening;
2. i pazienti con un risultato preliminare positivo del test di screening, in attesa della conferma fenotipica/genotipica;
3. i pazienti in ingresso in reparti che ospitano pazienti ad alto rischio di andare incontro a colonizzazione/infezione o di sviluppare conseguenze gravi in seguito all'infezione (es. reparti di terapia intensiva e di onco-ematologia).

4. Misure di sorveglianza e controllo della trasmissione delle infezioni da CRE nelle strutture sanitarie

Come sottolineato anche nella Lettera circolare del 1° agosto 2018[9], le misure di controllo sono indispensabili e necessitano di risorse e personale dedicato, con formazione specifica, in numero adeguato. Infatti, la relazione tra un basso livello di assistenza (in termini di risorse umane dedicate) e le infezioni correlate all'assistenza è ben nota. Per conseguire risultati a lungo termine è, pertanto, necessaria l'applicazione sistematica ed il mantenimento di azioni combinate[10], come la sorveglianza delle infezioni, un uso consapevole degli antibiotici, il controllo e la prevenzione delle infezioni ospedaliere anche tramite una corretta igiene delle mani, una migliore igiene nelle strutture sanitarie (che includa decontaminazione, disinfezione, pulizia e sterilizzazione degli ambienti ospedalieri e delle apparecchiature), un'attività di informazione ed educazione del personale sanitario, dei pazienti e dei visitatori[11].

Tutte le strategie necessarie a ridurre e controllare le infezioni sostenute da CRE devono essere tempestive affinché siano efficaci. Come noto, esse riguardano diversi aspetti dell'assistenza sanitaria[12,13,14]:

Devono, pertanto, essere considerate a rischio e sottoposte a screening le seguenti categorie di pazienti:

1) pazienti identificati come colonizzati o infetti nei 12 mesi precedenti l'attuale ricovero;
2) pazienti trasferiti da altra struttura assistenziale per acuti (pubblica o privata) e da riabilitazione intensiva;
3) pazienti trasferiti da strutture territoriali per anziani (es. case residenza anziani);
4) pazienti con storia di ricovero e pernottamento in un *setting* assistenziale - comprese le strutture residenziali per anziani - e pazienti dializzati anche senza ricovero - in zone endemiche, in Italia o all'estero (nei 3 mesi precedenti o, se possibile, nei 6 mesi precedenti); nel caso di pazienti provenienti da altri Paesi endemici, lo screening è raccomandato anche in assenza di contatto con le strutture sanitarie nel Paese estero;
5) pazienti in ingresso, per primo ricovero, in reparti a rischio, quali Terapia Intensiva, Oncologia, Ematologia, Riabilitazione intensiva, Chirurgia dei trapianti;
6) pazienti con contatti frequenti con le strutture assistenziali, quali quelli sottoposti a dialisi o chemioterapia antitumorale nei precedenti 12 mesi, o comunque immunodepressi;
7) contatti di pazienti con infezione o colonizzazione da CRE e pazienti assistiti dalla stessa *equipe* di un paziente risultato infetto o colonizzato da CRE (inclusi i pazienti della stessa stanza, unità o reparto, in base alla frequenza osservata di CRE e alle caratteristiche strutturali/organizzative della struttura).

B) Controllo della trasmissione in ambiente ospedaliero

In considerazione dell'alta capacità dei CRE di causare focolai epidemici in ambito assistenziale, è necessario potenziare le misure di controllo, come le precauzioni da contatto, l'isolamento o il *cohorting* (raggruppamento) dei pazienti positivi (colonizzati o infetti) e l'impiego di personale infermieristico dedicato.

Dovrebbero essere preventivamente sottoposti ad isolamento da contatto:

1. i pazienti ad alto rischio di colonizzazione (come da sezione A), in attesa dei risultati dello screening;
2. i pazienti con un risultato preliminare positivo del test di screening, in attesa della conferma fenotipica/genotipica;
3. i pazienti in ingresso in reparti che ospitano pazienti ad alto rischio di andare incontro a colonizzazione/infezione o di sviluppare conseguenze gravi in seguito all'infezione (es. reparti di terapia intensiva e di onco-ematologia).

Le misure di controllo da attuare per i casi di infezione o colonizzazione da CRE sono le seguenti:

- implementazione di strategie multimodali di prevenzione e controllo delle infezioni che dovrebbero includere almeno le seguenti misure: igiene delle mani, sorveglianza, precauzioni da contatto, isolamento dei pazienti in stanze singole (o *cohorting*) e pulizia ambientale[12];
- segnalazione dello stato di infezione o colonizzazione da CRE nella cartella clinica, nel record elettronico del paziente e nei documenti di trasferimento o dimissione;
- **isolamento di ogni paziente colonizzato/infetto da CRE in stanza singola** possibilmente con bagno dedicato, fortemente raccomandato in caso di: polmoniti con presenza di secrezioni, pazienti con tracheostomia, allettamento protratto con presenza di decubiti in stadio 3-4, estese lesioni cutanee purulente, secrezioni gastriche (vomito) non contenute, secrezioni fecali (diarrea) non controllabili anche con uso di assorbenti per incontinenza, cateteri vascolari e drenaggi multipli, presenza di PEG, grave deterioramento cognitivo (test mini mental <18);[16,17,18,19,20,21,22]

- **qualora l'isolamento di un paziente colonizzato/infetto da CRE in stanza singola non sia immediatamente possibile**, i pazienti devono essere **raggruppati in ambienti dedicati dell'ospedale** (isolamento in coorte o "cohorting" dei pazienti) per limitare la loro assistenza in un'unica area e prevenire il contatto con altri pazienti, mantenendo separati tra loro pazienti colonizzati o infetti da CRE differenti e caratterizzati da meccanismi di resistenza diversi (ad esempio con produzione di carbapenemasi o no, portatori di una carbapenemasi piuttosto che un'altra, etc.);

Isolamento funzionale o tecnico	Prevede la delimitazione dell'area intorno all'unità di degenza del malato, che comunque soggiorna in stanza con altri pazienti, con la disponibilità di presidi dedicati al paziente, l'utilizzo dei DPI e l'applicazione di procedure specifiche per via di trasmissione

ricoverati in regime di isolamento da contatto.

- le precauzioni da contatto devono essere considerate, sempre, lo standard dell'assistenza per i pazienti colonizzati/infetti da CRE. Tali precauzioni includono: il posizionamento appropriato del paziente; l'uso, da parte del personale, di dispositivi di protezione individuale, compresi guanti e camici; la limitazione del trasporto e del movimento del paziente; l'utilizzo di apparecchiature per l'assistenza al paziente monouso o dedicate; la priorità alla pulizia e alla disinfezione delle stanze dei pazienti[12];

- assistenza dei pazienti colonizzati/infetti da parte di personale sanitario dedicato, ove possibile;
- educazione del personale sanitario sulle misure di sorveglianza e controllo delle infezioni da CRE, inclusa l'igiene delle mani;
- aderenza del personale alla corretta igiene delle mani (uso appropriato di gel idroalcolico o lavaggio con sapone) eseguita secondo le raccomandazioni dell'OMS, prima e dopo il contatto con ogni paziente, disponendo erogatori di soluzione idroalcolica accanto al letto di ogni paziente;
- pulizia ambientale, con particolare attenzione alla "zona paziente", ossia alle superfici che sono immediatamente vicine al letto del paziente, incluse le superfici toccate frequentemente dagli operatori sanitari durante la cura del paziente, come tastiere, monitor, manopole/pulsanti e altre superfici ad elevata frequenza di manipolazione. La pulizia accurata delle zone dei pazienti colonizzati o infetti da CRE deve essere eseguita dopo aver pulito le altre zone del paziente (cioè, le aree di isolamento devono essere pulite dopo le aree non isolate), così come la pulizia delle aree dei pazienti colonizzati o infetti da CRE deve essere eseguita dopo aver pulito le aree dedicate ai pazienti non colonizzati o infetti da CRE. Le soluzioni e le attrezzature per la pulizia devono essere smaltite/lavate immediatamente dopo aver pulito le aree contaminate/con sospetta contaminazione da CRE;

- promozione delle buone pratiche di gestione dell'ambiente per pazienti, familiari che forniscono assistenza (*caregiver)* e visitatori occasionali (ad esempio, non abbandonare sulle superfici della stanza di degenza ciò che non è strettamente necessario al paziente, anche per consentire un'adeguata pulizia giornaliera da parte degli addetti);
- corretta gestione degli effetti letterecci;
- corretta gestione dei rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo per prevenire la contaminazione ambientale;
- ricondizionamento[23], dopo ogni utilizzo, di tutti gli ausili e le attrezzature fruiti da più pazienti (es. sollevatore, standing, attrezzature di palestra, apparecchiature elettromedicali);
- monitoraggio, audit e *feed-back* delle azioni di controllo delle CRE con restituzione dei dati (da eseguire con cadenze temporali adeguate al tipo di diffusione del germe: ravvicinate in caso di epidemia - per es. settimanali, meno frequenti in caso di situazione endemica - per es. ogni trimestre);
- attività di formazione periodica per il personale sul controllo delle ICA e specifica sui CRE;
- implementazione dei programmi di *Antimicrobial Stewardship*, al fine di assicurare una appropriata prescrizione antibiotica. Questi programmi devono mirare a migliorare l'efficacia clinica del trattamento antibiotico e a limitare lo sviluppo di AMR riducendo la pressione selettiva[24];
- adozione di un protocollo per la diagnosi e la sorveglianza dei CRE, seguendo i principi della *Diagnostic Stewardship*;
- predisposizione di materiale informativo per i pazienti in dimissione o in trasferimento presso struttura non ospedaliera, e i loro familiari;
- preparazione di materiale clinico informativo di accompagnamento del paziente in trasferimento presso altra struttura assistenziale, assicurando, altresì, una comunicazione diretta con il personale sanitario della struttura ricevente.

ISOLAMENTO IN COHORTING

In caso di presenza di più pazienti affetti dallo stesso agente infettivo si procede alla collocazione degli stessi in stanza comune (cohorting).

Servizi igienici ad uso esclusivo dei pazienti in cohorting meglio se interni alla stanza di degenza

In assenza di zona filtro si procede come per la stanza di isolamento singola.

Destinare all'uso esclusivo di ciascun paziente tutti gli ausili necessari all'assistenza (padelle, bacinelle, etc).
Sfigmomanometro, fonendoscopio, termometro potranno essere ad uso singolo o comunque riservato ai soli ricoverati in cohorting.

ISOLAMENTO SPAZIALE

In caso di non disponibilità di stanza di isolamento singola, per un solo paziente colonizzato/infetto, si può procedere all'isolamento spaziale.

Servizi igienici ad uso esclusivo del paziente.

Individuare all'interno di una stanza di degenza ampia un angolo estremo dove collocare il paziente mantenendolo a distanza di almeno un metro e mezzo dagli altri pazienti, lasciando libero il posto letto adiacente. I pazienti collocati nella stessa stanza del paziente in isolamento spaziale debbono essere selezionati tra quelli non immunodepressi e/o fragili.

E' opportuno utilizzare paraventi per delimitare visivamente l'area dedicata all'isolamento spaziale.

Adiacente il letto del paziente (comunque oltre il raggio di 1 metro e mezzo) collocare i DPI necessari per l'assistenza allo stesso e il gel idroalcolico per l'antisepsi delle mani, collocare inoltre il raccoglitore per i rifiuti sanitari pericolosi nei pressi dell'area di isolamento, lontano dal carrello con i DPI e dagli altri pazienti.

Destinare all'uso esclusivo del paziente sfigmomanometro, fonendoscopio, termometro e tutti gli ausili necessari all'assistenza (padelle, bacinelle, etc).

REGIONE DEL VENETO
ULSS3 SERENISSIMA

INFORMAZIONI PER I VISITATORI
VISITORS INFORMATIONS

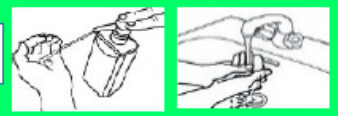
PRIMA DI ENTRARE RIVOLGERSI AL PERSONALE
BEFORE ENTERING CONTACT THE STAFF

ISOLAMENTO PROTETTIVO
PATIENT IN PROTECTIVE ISOLATION



PRECAUZIONI:
PRECAUTIONS:

1- Igiene delle mani prima di entrare in stanza
Clean your hands before to enter in the room



2- Indossare copricapo, camice e mascherina chirurgica prima di entrare in stanza
Wear headgear, gown and surgical mask before to enter in the room



3- Indossare guanti prima di entrare in stanza
Put on gloves before to enter in the room



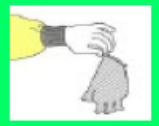
4- Limitare le visite
Reduce the visitors



5- Non sedersi sul letto
Don't sit on the bedside



6- Rimuovere i guanti dopo aver lasciato la stanza
When you left the room remove your gloves



7- Rimuovere il camice dopo aver lasciato la stanza
When you left the room remove your gown



8- Igiene delle mani dopo aver lasciato la stanza
When you left the room have hand hygiene



9- Evitare di far visita al paziente in presenza di sindromi respiratorie
Avoid visiting the patient if you have respiratory syndromes



10- Rimuovere tutti i dispositivi di protezione anche per lasciare temporaneamente la stanza
Personal protective equipment must be removed also to leave the room temporarily

ALLEGATO 4 della CIO- PO-01-Rev01-

PRECAUZIONI DA ADOTTARE IN AGGIUNTA ALLE PRECAUZIONI STANDARD PER INFEZIONI OSPEDALIERE TRASMISSIBILI PER CONTATTO e/o TRAMITE DROPLETS

COLLOCAZIONE DEL PAZIENTE

Procedura di isolamento

• Collocazione del paziente infetto in stanza singola, ove possible, rendendosi comunque indispensabile in caso di isolamento di *Acinetobacter* MDR e di *Enterobacteriaceae* produttori di KPC.

• Ove la stanza singola non sia disponibile creare una zona di isolamento all'interno dell'U.O. (AREA DI ISOLAMENTO SPAZIALE PAZIENTE) posizionando il paziente in posto letto estremo (es. n. 1) e mantenendo una distanza di almeno 1 metro e mezzo dal paziente più vicino bloccando – se necessario – il posto letto vicino;

• Ricovero nel posto letto "più vicino" al paziente colonizzato/infetto di un paziente non infetto e a "basso rischio" di I.O.

• Se presenti due o più pazienti con colonizzazione/infezione data dallo stesso germe creare un' "AREA DI ISOLAMENTO" dove effettuare **l'isolamento per coorting**: pazienti vicini tra loro in posizione estrema nell'UO e a distanza di almeno un metro e mezzo dagli altri pazienti (se necessario bloccando il posto letto immediatamente vicino);

• Anche in quest'ultimo caso ricoverare nel posto letto "più vicino" all' "AREA PAZIENTE" un paziente non infetto e a "basso rischio" di I.O.

TRASPORTO DEL PAZIENTE COLONIZZATO/INFETTO

• Limitare gli spostamenti e il trasporto del paziente ai soli casi assolutamente necessari, garantendo comunque l'effettuazione dell'iter diagnostico-terapeutico necessario al paziente.

• Se lo spostamento e il trasporto del malato sono indispensabili, è necessario informare il personale della struttura presso la quale il degente viene trasferito in merito alla situazione microbiologica del paziente.

• Concordare (ove possibile) l'esame/l'intervento chirurgico in modo che sia l'ultimo della giornata per permettere la disinfezione ambientale.

• Il personale dell'UO dove viene inviato il paziente deve adottare le precauzioni stabilite (contatto o droplets) nella tabella A.

• Devono essere indicati al personale ausiliario che è deputato allo spostamento del paziente colonizzato/infetto i dispositivi di protezione individuale che deve utilizzare durante lo spostamento del paziente stesso.

• Informare il personale dell'UO in cui viene eseguita la procedura della necessità di effettuare idonea pulizia e sanificazione delle attrezzature utilizzate e dell'ambiente.

• Assicurarsi che vengano mantenute le precauzioni volte a prevenire la trasmissione di microrganismi ad altri degenti e la contaminazione dell'ambiente e delle attrezzature.

• In caso di colonizzazioni/infezioni delle vie respiratorie con possibili emissioni di droplets (soprattutto se il paziente non è intubato) il paziente deve indossare una mascherina chirurgica.

ATTREZZATURE PER L'ASSISTENZA AL DEGENTE

• Quando è possibile, assegnare dispositivi e articoli non critici (es. sfigmomanometro, fonendoscopio, termometro, ecc.) ad un singolo paziente. Qualora tale situazione non possa realizzarsi, è necessaria una adeguata sanificazione e disinfezione dello strumentario prima che venga usato su di un altro paziente.

• Assicurarsi che le attrezzature nelle immediate vicinanze del malato e gli strumenti impiegati per l'assistenza e frequentemente toccati, siano regolarmente sanificati.

• Utilizzo di "sistemi di broncoaspirazione a circuito chiuso" per ridurre al massimo la liberazione di droplet in ambiente.

ALLEGATO 9 della CIO- PO-01-Rev01

Indicazioni per centri servizi e residenzialità territoriali

Indicazioni per i pazienti colonizzati da enterobatteri produttori di carbapenemasi che vengono dimessi dall'ospedale e trasferiti in strutture residenziali per anziani

Poiché nelle strutture residenziali per anziani non è possibile adottare le stesse misure indicate per gli ospedali per acuti e stante che la colonizzazione può essere cronica o comunque durare molti mesi, non è sempre possibile l'isolamento in stanza singola, né è fattibile la limitazione permanente delle attività sociali.
E opportuno pertanto mettere in atto quelle misure che riducono il rischio di trasmissione dall' ospite colonizzato al personale che lo assiste e da questo ad altri ospiti.

Le misure igieniche di base da adottare sono:

1. La corretta **igiene delle mani** (lavaggio delle mani con acqua e sapone o frizione con una soluzione alcolica), prima e dopo le manovre assistenziali. Oltre alla igiene delle mani prima del contatto con il residente, è importante ricordare di eseguire una corretta igiene delle mani anche dopo le attività assistenziali, soprattutto:

 dopo aver cambiato il paziente
 dopo averlo pulito
 dopo aver manipolato i pannoloni
 dopo un contatto con le feci o con i liquidi biologici
 dopo l'igiene intima

E' importante eseguire l'igiene delle mani prima di indossare i guanti e dopo averli rimossi.

2. Indossare **i guanti,** oltre che per le indicazioni standard (ad es. prima del contatto con sangue e liquidi biologici), anche quando si fornisce assistenza nelle attività quotidiane (accompagnare il residente, alimentarlo, durante la terapia fisica o occupazionale). Togliere i guanti prima di assistere altri ospiti.

3. Indossare un **sovracamice**, per prevenire la contaminazione di cute e vestiti, quando si anticipa il contatto con fluidi biologici e durante le attività assistenziali che prevedono un contatto ravvicinato con il residente (bagni di pulizia, cambio del paziente, igiene orale, ecc.).

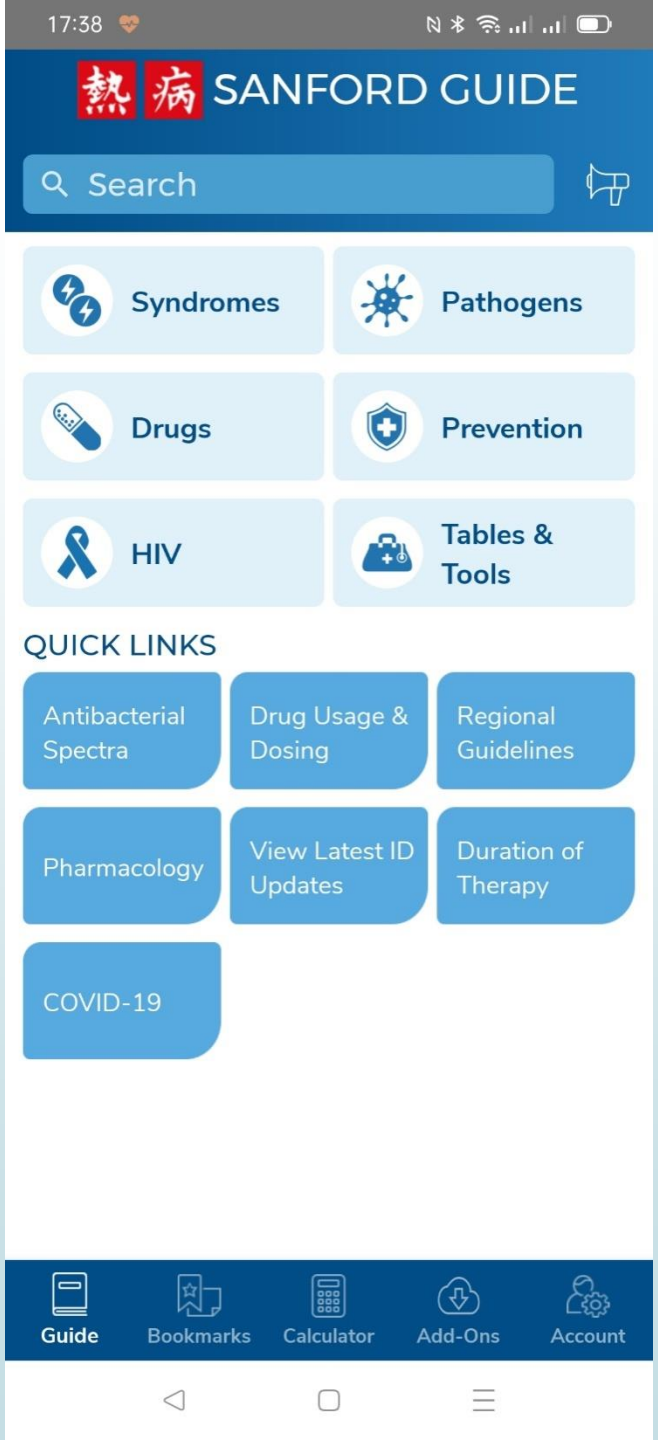
4. Quando il residente lascia la stanza per qualsiasi attività, **coprire le eventuali ferite**.

5. Prestare attenzione alla **igiene dell'ambiente relativo alla stanza dell' ospite,** pulendo con cura gli oggetti più frequentemente manipolati, quali comodino, maniglie, sponde del letto, etc.

Nel caso in cui il residente debba essere ricoverato in ospedale, segnalare la positività per gli enterobatteri produttori di carbapenemasi alle strutture/reparti accoglienti, con il duplice obiettivo di permettere l'isolamento del paziente, indicato nelle strutture per acuti, e un'adeguata scelta terapeutica empirica nel caso di infezioni gravi.

Sepsis 1h bundle

Bundle element	Grade of recommendation and level of evidence
Measure lactate level. Re-measure if initial lactate is > 2 mmol/L	Weak recommendation, low quality of evidence
Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics	Best practice statement
Administer broad-spectrum antibiotics	Strong recommendation, moderate quality of evidence
Rapidly administer 30 ml/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L	Strong recommendation, low quality of evidence
Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP ≥ 65 mm Hg	Strong recommendation, moderate quality of evidence


17:38
SANFORD GUIDE
Search
Syndromes
Pathogens
Drugs
Prevention
HIV
Tables & Tools
QUICK LINKS
Antibacterial Spectra
Drug Usage & Dosing
Regional Guidelines
Pharmacology
View Latest ID Updates
Duration of Therapy
COVID-19
Guide
Bookmarks
Calculator
Add-Ons
Account

17:36

Urinary Tract In

Contents

INTRODUCTION

- Urinary tract infections

TOPICS LINKS

- Adult
  - Asymptomatic Bacte
  - Acute Uncomplicated Adult, Female
  - Acute Cystitis, Adult,
  - Complicated UTI, Cat
  - Emphysematous UTI
  - Prevention of Recurre
  - Pyelonephritis
- Pediatrics
  - Acute, Child, Age < 2
  - Acute, Child, Age ≥ 2

Guide Bookmarks Calculator

17:37

Bacteriuria, Asympton

Contents

Updated Jar

CLINICAL SETTING

- Asymptomatic bacteriuria (ASB) is common in many populations and studies have NOT demonstrated a benefit of treating ASB in preventi symptomatic infections in most of groups (prremenopausal, nonpregn women, diabetic women, older per living in the community, elderly, institutionalized subjects, persons spinal cord injury, catheterized pat while the catheter remains in situ, patients > 2 months post kidney transplant).
- Pyuria (WBC in urine) is very com in patients with ASB and is NOT a indication for treatment.
- Screening and treatment is only recommended in the following pat

Guide Bookmarks Calculator Add-Ons

17:37

Bacteriuria, Asympto

Contents

- Screening and treatment is only recommended in the following p
  - Pregnant women: Screen 12 weeks of pregnancy with urin culture, consider rescreening women (prior recurrent UTIs, those with ASB
  - Patients undergoing invasive urological procedures.
- In patients with high rates of A ICU patients, patients with indw catheters, elderly patients, etc.) develop clinical signs and symp infection, be sure to consider alt cause of infection and do not st up with urine testing.

ETIOLOGIES

- Aerobic gram-negative bacilli
- Enterococcus sp.

Guide Bookmarks Calculator Add-Ons

17:37

Bacteriuria, Asympto

Contents

ETIOLOGIES

- Aerobic gram-negative bacilli
- Enterococcus sp.

PRIMARY REGIMENS

- Treatment of ASB is NOT recomm in most patients since treatment does not offer clinical benefit.
- Treatment of ASB is only recomm in pregnant women and in patien undergoing invasive urologic procedures. In patients where A identified, treatment can be direc based on antibiotic susceptibilitie refer to section on UTI, cystitis.
  - When active, regimens to con pregnant women include Amo Nitrofurantoin, oral Cephalosp (TMP-SMX can be used in the trimester) x 3-7 days. Avoid nitrofurantoin in 3rd trimester

Guide Bookmarks Calculator Add-Ons

17:38

Bacteriuria, Asymptomatic

Contents

- When active, regimens to consider in pregnant women include Amoxicillin, Nitrofurantoin, oral Cephalosporin (TMP-SMX can be used in the second trimester) x 3-7 days. Avoid nitrofurantoin in 3rd trimester due to risk of hemolytic anemia in the newborn.
- Confirmation of clearance of ASB is recommended in pregnant women.

COMMENTS

- IDSA Guidelines on asymptomatic bacteriuria: Clin Infect Dis. 2019; 68:1611.
- US Preventive Services Task Force Recommendations on Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: JAMA 2019;322:1188.
- Clinical review of UTIs in older women: JAMA 311:844, 2014.

Guide Bookmarks Calculator Add-Ons Account

Contents

TYPE OF INFECTION

- Bacteremia, bone, CNS, meni
gastrointestinal, genital, hear
kidney, lung, muscle, peritone
pharynx, prostate, sinuses, sk
systemic.

Site	Diagnc
Bacteremia	Bacteremia removable f (no endocar
Bone	Osteomyelit adult, acute
	Osteomyelit

	Osteomy adult, chr	
	Child, acu Staphyloc Enteroba	
	Child, acu Streptoco Meningoc Haemoph	
CNS: Meningitis In children, relapses seldom occur until 3 or more days after the end of therapy	*N. mening*	
	H. influen	
	S. pneum	
	L. monoc Streptoco (Group B) Coliforms	

Ear	Otitis m effusio	
Gastrointestinal	Bacillar (Shigel travele	
	Typhoi *typhi*)	
	H. pylo	
	C. diffi	
Genital	Pelvic inflamr disease	
Heart	Endoca valve	
	Pericar (purule	

	Pericarditis (purulent)	28 d reso and norr bion
Joint	Arthritis, septic, non-gonococcal	Adu Infa by o 21 d and baci 14-2 Stre A/B) King sp., Con reso and norr bion
	Arthritis, disseminated, gonorrhae	Adu
Kidney	Cystitis, acute	3 da (fluc TMP (Nitr (Fos
	Pyelonephritis, acute	5-7 Cipr Levo 10-1 a be
Intra-abdominal	Peritonitis, secondary	4-7 sour
Lung: For summary of current data see Curr Opin Infect Dis 28:177, 2015.	Pneumonia, pneumococcal	5 da and 3-5

	Pneumonia, Enterobacteriaceae, pseudomonal	2 4 ur ne
	Pneumonia, staphylococcal	2 ur ne
	Pneumonia, legionella, mycoplasma, chlamydia	V ar us da D flu sh A
	Lung abscess	2 va pa 4- or
Muscle	Gas gangrene, clostridial	1 de se
Peritoneum Can customize duration by trending PCT levels; stop with 80% decrease from peak level or when level reaches 0.25 ng/ml	Peritonitis from bowel flora	In pa m ar da nc m th M 2 3
		If da da

Pharynx	Strep pharyngitis, Group A, B, or G	
	Diphtheria (membranous)	
Prostate	Prostatitis, chronic	
	Sinusitis, acute bacterial (Most	

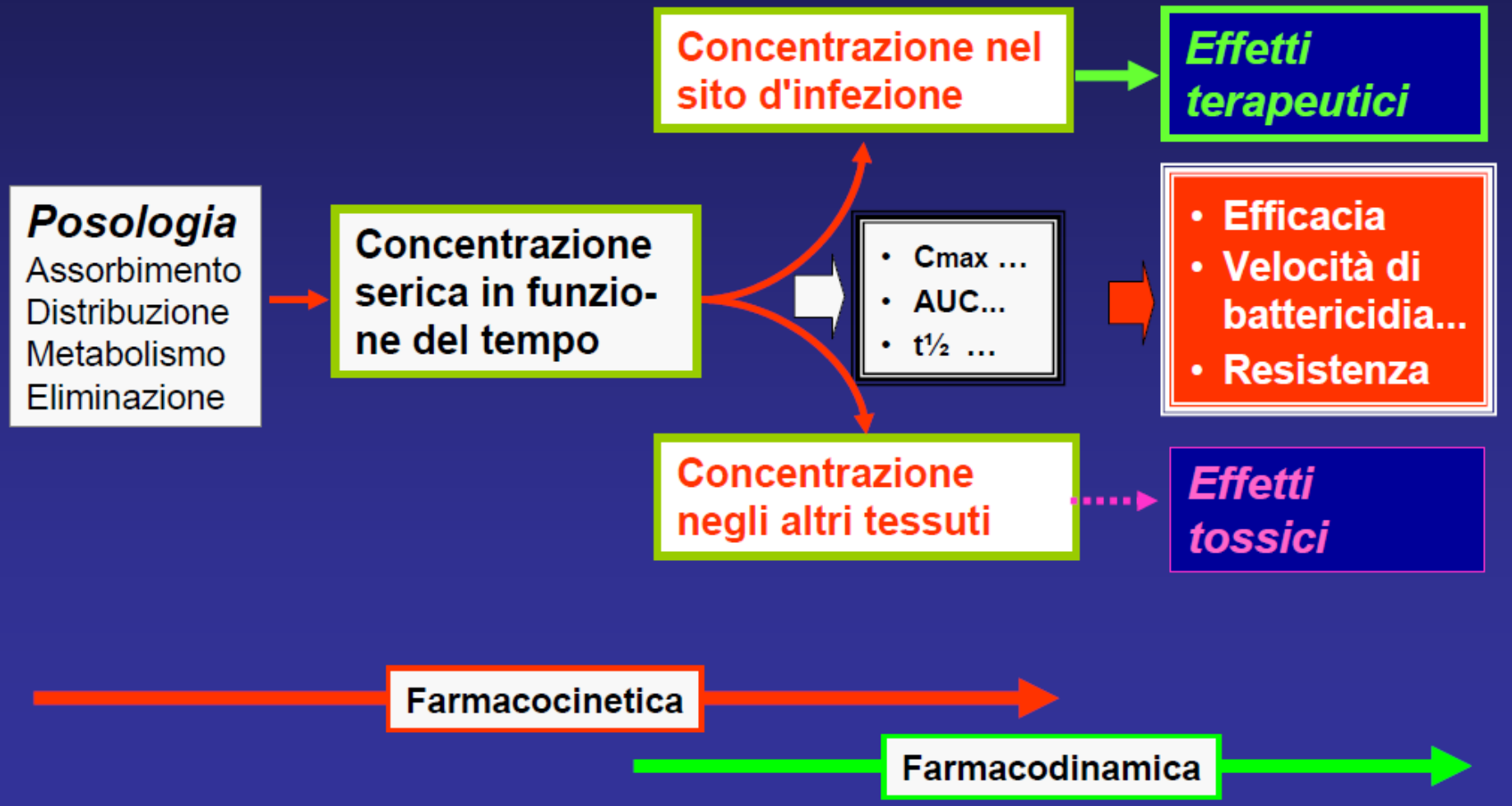
Sinuses	Sinusitis, acute bacterial (Most common etiology of acute sinusitis is a respiratory virus	■ 5 days ■ Duration therapy depende agent us severity infection duration days) op beta-lac patients severe d For sinus mild-mo severity courses therapy days) eff with "res FQs" (inc Gemiflox Levoflox mg, Azithron Courses as 3 day reported effective TMP-SM Azithron and one reports effective single do extende Azithron Authors "super-s courses be restri patients mild-mo disease (Otolary Head Ne 134:10,
Skin	Cellulitis	Until 3 day acute inflar

Sinuses	Sinusitis, acute bacterial (Most common etiology of acute sinusitis is a respiratory virus	For sinusitis of mild-moderate severity shorter courses of therapy (**5-7** days) effective with "respiratory FQs" (including Gemifloxacin, Levofloxacin 750 mg, Azithromycin). Courses as short as **3** days reported effective for TMP-SMX and Azithromycin and one study reports effectiveness of single dose extended-release Azithromycin. Authors feel such "super-short" courses should be restricted to patients with mild-moderate disease (Otolaryngol Head Neck Surg 134:10, 2006).
Skin	Cellulitis	Until **3** days after acute inflammation disappears
Systemic	Brucellosis	**42** days; duration varies with specific site(s) of infection
	Rocky Mountain Spotted Fever	Until afebrile **2** days
	Tularemia	**7-21** days depending on severity(MMWR 58:744, 2009)

Scegliere l’antibiotico

- Tipo di antibiotico
  - Agente etiologico
  - Farmacocinetica/Farmacodinamica
  - Monoterapia
  - Associazione
- Posologia
  - Comorbosità
  - Interazioni farmacologiche
- Durata del trattamento
  - Sede dell’infezione
  - Agente etiologico
- Criteri di sospensione
  - Diagnostica di laboratorio
  - Diagnostica strumentale

Farmacocinetica e farmacodinamica degli antibiotici



Sepsi di origine Polmonare

CAP				
Microrganismi	**Clinica**		**Terapia consigliata**	**Terapia alternativa**
S. pneumoniae *H. influenzae* *K. pneumoniae* *M. pneumniae* *L. pneumophila*, virus (influenza)	**CURB65 1-2**		**CEFTRIAXONE + AZITROMICINA** **AMOXICILLINA/A. CLAVULANICO + AZITROMICINA**	Se allergia a Beta-lattamine **LEVOFLOXACINA**
S. pneumoniae *L. pneumophila*, MSSA, CA-MRSA, *Enterobacterales*, ESBL, *P. aeruginosa*	**CURB65 >3**	**Non shock settico**	**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM + AZITROMICINA** Se FR per ESBL: **MEROPENEM + AZITROMICINA** **CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM*** + AZITROMICINA** Se FR per CA-MRSA o infezione influenzale: **+ LINEZOLID**	Se allergia a Beta-lattamine **LEVOFLOXACINA** Se FR per CA-MRSA o infezione influenzale: **CEFTAROLINA FOSAMIL*** + LEVOFLOXACINA**
		Shock settico	**MEROPENEM + LEVOFLOXACINA**	**CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM*** + LEVOFLOXACINA**
			Se FR per CA-MRSA o periodo influenzale:	**VANCOMICINA**
			+ LINEZOLID	

Sepsi di origine Urinaria

Microrganismi	Clinica		Terapia consigliata	Terapia alternativa
Enterobacterales Enterococchi	Comunitarie	Non Shock settico	**AMOXICILLINA/A. CLAVULANICO** Se portatore di CV: **PIPERACILLINA/TAZOBACTAM +/- AMIKACINA** (x 3 gg) (o **FOSFOMICINA**) # Se FR per ESBL: **CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM***** **MEROPENEM**	Se allergia a Beta-lattamine **LEVOFLOXACINA +/- AMIKACINA** (x 3 gg) (o **FOSFOMICINA**) #
		Shock settico	**MEROPENEM +/- VANCOMICINA** (se portatore di CV)	**CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM*** +/- VANCOMICINA** (se portatore di CV)
ESBL Enterococchi *P. aeruginosa* *S. aureus*	Ospedaliere	Non shock settico	**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM +/- AMIKACINA** (x 3 gg) (o **FOSFOMICINA**)#	**CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM***** Se allergia a Beta-lattamine **LEVOFLOXACINA + AMIKACINA** (x 3 gg) (o **FOSFOMICINA**)
		Shock settico	**MEROPENEM +/- AMIKACINA** (x 3 gg) (o **FOSFOMICINA**) # **+ VANCOMICINA**	**CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM*** + VANCOMICINA**

Infezione di cute e tessuti molli

Microrganismi	Clinica		Terapia consigliata	Terapia alternativa
S.pyogenes, *S.agalctiae*, *S. aureus*	Erisipela/impettigine	Comunitaria	**AMOXICILLINA/A. CLAVULANICO +/- CLINDAMICINA** (x72 h) **CEFTRIAXONE +/- CLINDAMICINA** (x72 h)	Se allergia a Beta-lattamine **CLINDAMICINA**
		Ospedaliere FR per MRSA	**VANCOMICINA +/- CLINDAMICINA** (x72 h)	Se allergia a glicopeptidi o insufficienza renale severa: **DAPTOMICINA +/- CLINDAMICINA** (x72 h)
S.pyogenes, *S.agalctiae*, *S. aureus*, Anaerobi	Ascessi cutanei	Comunitaria	**AMOXICILLINA/A. CLAVULANICO +/- CLINDAMICINA** (x72 h) **CEFTRIAXONE + CLINDAMICINA**	Se allergia a Beta-lattamine **CLINDAMICINA**
		Ospedaliere FR per MRSA	**VANCOMICINA + CLINDAMICINA**	Se allergia a glicopeptidi o insufficienza renale severa: **DAPTOMICINA + CLINDAMICINA**
S.pyogenes, *S.agalctiae*, *S. aureus*, Anaerobi *Enterobacterales* *P. aeruginosa*	Piede diabetico Immunodepressi		**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**) **CEFTAZIDIME + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**) Se FR per ESBL **MEROPENEM + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)	Se allergia a Beta-lattamine **AZTREONAM + CLINDAMICINA + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)
	Fascite	Non shock settico	**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM +/- CLINDAMICINA** (x72 h) **+**	Se allergia a Beta-lattamine **AZTREONAM + CLINDAMICINA +**
			VANCOMICINA (o **DAPTOMICINA**)	**VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)
		Shock settico	**MEROPENEM +/- CLINDAMICINA** (x72 h) **+ VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)	

Sepsi di origine Addominale

Microrganismi	Clinica		Terapia consigliata	Terapia alternativa
Enterobacterales, Streptococchi viridanti, Anaerobi	**Appendicite** **Sepsi a partenza biliare** **Diverticolite** **Ascessi**		**AMOXICILLINA/A. CLAVULANICO** **CEFTRIAXONE + METRONIDAZOLO** Se FR per ESBL **TIGECICLINA** **ERTAPENEM**	Se allergia a Beta-lattamine **CIPROFLOXACINA + METRONIDAZOLO**
	Peritonite secondaria comunitaria	**Non shock settico**	**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM +/- AMIKACINA** (o **FOSFOMICINA**)# Se FR per ESBL **MEROPENEM** **TIGECICLINA + AMIKACINA**	Se allergia a Beta-lattamine **CIPROFLOXACINA + METRONIDAZOLO**
		Shock settico	**MEROPENEM + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)	**CEFTAZIDIME/AVIBACTAM*** + METRONIDAZOLO + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)
Enterobacterales, *Streptococchi*	**Perit onite**	**Non shock settico**	**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM + TIGECICLINA**	**ERTAPENEM**

viridanti *Anaerobi* *Enterococchi* *S. aureus,* *P. aeruginosa*			Se allergia a Beta-lattamine **AMIKACINA + TIGECICLINA**	
		Shock settico	**MEROPENEM +/- AMIKACINA** (o **FOSFOMICINA**)# **+ VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)	**CEFTAZIDIME/AVIBACTAM*** + METRONIDAZOLO + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)
Enterobacterales, Enterococchi, Anaerobi	**PBS**	**Primo episodio Non shock settico**	**AMOXICILLINA/A. CLAVULANICO** **CEFTRIAXONE + METRONIDAZOLO**	Se allergia a Beta-lattamine **CIPROFLOXACINA + METRONIDAZOLO**
		Secondo episodio Non shock settico	**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM** Se FR per ESBL **TIGECICLINA** **ERTAPENEM**	Se allergia a Beta-lattamine **CIPROFLOXACINA + METRONIDAZOLO**
		Shock settico	**MEROPENEM + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)	**CEFTAZIDIME/AVIBACTAM*** + METRONIDAZOLO + VANCOMICINA** (o **DAPTOMICINA**)

Infezione del Sistema Nervoso Centrale

Microrganismi	Clinica	Terapia consigliata	Terapia alternativa
S. pneumonia	**< 50 anni**	**CEFTRIAXONE**	Se allergia a Beta-lattamine
L. monocytogenes *H. influenzae* *N. meningitides* HSV			**LEVOFLOXACINA + LINEZOLID**
	> 50 anni	**CEFTRIAXONE + AMPICILLINA**	Se allergia a Beta-lattamine **LEVOFLOXACINA + LINEZOLID**
P. aruginosa *Enterobacterales* Stafilococchi	**Post-chirurgia o post-traumatica**	**MEROPENEM + LINEZOLID**	
S. aureus, Streptococchi, Gruppo HACEK, Anaerobi *Enterobacterales*, *L. monocitogenes* Polimicrobiche	**Ascessi cerebrali**	**CFTRIAXONE + METRONIDAZOLO** Se FR per MRSA o allergia a Beta-lattamine **LINEZOLID + METRONIDAZOLO**	Se allergia a beta-lattamine **MEROPENEM**

Sepsi di Origine Sconosciuta

Clinica	Terapia consigliata	Terapia alternativa
Non shock settico	**PIPERACILLINA/TAZOBACTAM +/- AMIKACINA** (o **FOSFOMICINA**)# Se FR per ESBL **MEROPENEM**	Se allergia a Beta-lattamine **LEVOFLOXACINA + AMIKACINA** (o **FOSFOMICINA**)
	Se FR per CA-MRSA: **+ VANCOMICINA**	**+ DAPTOMICINA** (non interessamento polmonare) **+ LINEZOLID**
Shock settico	**MEROPENEM + VANCOMICINA**	**LEVOFLOXACINA + AMIKACINA** (o **FOSFOMICINA**) + **VANCOMICINA**

REGIONE DEL VENETO

REGIONE DEL VENETO
AZIENDA ZERO

Sede Legale: Passaggio Gaudenzio, 1
35131 Padova
C.F./P.Iva 05018720283

PIANO REGIONALE PER LA SORVEGLIANZA, LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA

3.3 L'attuazione della sorveglianza a livello aziendale

Ogni Azienda sanitaria deve provvedere a:

- attivare il sistema di segnalazione rapida di microrganismi sentinella e cluster epidemici come descritto nell'allegato 1 "Sistema regionale di Sorveglianza dei microrganismi sentinella (*alert organism*)";
- attivare il protocollo operativo per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE), come descritto nell'allegato 2;
- partecipare al sistema di sorveglianza delle infezioni del sito chirurgico nelle Unità Operative chirurgiche;
- partecipare al sistema di sorveglianza delle infezioni nelle Unità di Terapia Intensiva;
- partecipare ad indagini periodiche regionali di prevalenza delle infezioni negli ospedali per acuti e nelle strutture residenziali per anziani;
- partecipare annualmente al sistema di sorveglianza AR-ISS.

REGIONE DEL VENETO

AZIENDA ZERO

Allegato 2

Protocollo operativo per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie

REGIONE DEL VENETO

AZIENDA ZERO

Allegato 1

Sistema regionale di Sorveglianza dei microrganismi sentinella (*alert organism*)

REGIONE DEL VENETO ULSS3 SERENISSIMA	**Piano Aziendale per il contrasto all'antimicrobico-resistenza e per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle infezioni correlate all'assistenza** Coordinamento Aziendale delle Commissioni per il Controllo delle Infezioni Ospedaliere	PAT_DOC_00003 REV0 08/06/2022

Da tempo è noto che la lotta alle infezioni correlate all'assistenza non può prescindere
Uno dei più elle
infezioni co la
pressione se ella
sanità uman e al
diffondersi d
Si tratta di u una
ottica One-Health, in quanto la salute dei cittadini, degli animali e il rispetto dell'ambiente in cui vivono sono legati in modo indissolubile.

- **ICA in ambiente ospedaliero:**
  - *6,3 casi ogni 100 pz. ricoverati*
- **Stima WHO-OMS dei decessi/anno attribuibili a ICA in Europa:**
  - *~37000*

The Prehistory of Antibiotic Resistance

Julie Perry, Nicholas Waglechner, and Gerard Wright

MICROBIAL ECOLOGY IN HEALTH AND DISEASE, 2017
VOL. 28, 1345574
https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1345574

Taylor & Fra
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

OPEN ACCESS Check for u

Ancient permafrost staphylococci carry antibiotic resistance genes

Elena Kashuba [a,b*], Alexey A. Dmitriev[c*], Shady Mansour Kamal[a,d], Ojar Melefors[a], Gennady Griva[e], Ute Römling [a], Ingemar Ernberg[a], Vladimir Kashuba [f] and Anatoli Brouchkov[g]

[a]Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology (MTC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [b]Laboratory of Cancer Ger
R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NASU, Kyiv, Ukraine; [c]Engelhardt Institute of Mole
Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; [d]Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmaceutic
Sciences & Pharmaceutical Industries, Future University in Egypt, New Cairo, Egypt; [e]Siberian Branch of RAS, Institute of the Ear
Cryosphere, Tyumen, Russia; [f]Department of Molecular Oncogenetics, Institute of Molecular Biology and Genetics, NASU, Kyiv, Uk
[g]Faculty of Geology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background: Permafrost preserves a variety of viable ancient microorganisms. Some of them can be cultivated after being kept at subzero temperatures for thousands or even millions of years.

Objective: To cultivate bacterial strains from permafrost.

Design: We isolated and cultivated two bacterial strains from permafrost that was obtained at Mammoth Mountain in Siberia and attributed to the Middle Miocene. Bacterial genomic DNA was sequenced with 40–60× coverage and high-quality contigs were assembled. The first strain was assigned to *Staphylococcus warneri* species (designated MMP1) and the second one to *Staphylococcus hominis* species (designated MMP2), based on the classification of 16S ribosomal RNA genes and genomic sequences.

Results: Genomic sequence analysis revealed the close relation of the isolated ancient bacteria to the modern bacteria of this species. Moreover, several genes associated with resistance to different groups of antibiotics were found in the *S. hominis* MMP2 genome.

Conclusions: These findings supports a hypothesis that antibiotic resistance has an ancient origin. The enrichment of cultivated bacterial communities with ancient permafrost strains is essential for the analysis of bacterial evolution and antibiotic resistance.

ARTICLE HISTORY
Received 4 January 20
Accepted 14 June 201

KEYWORDS
Permafrost; genome sequence; evolution; antibiotic resistance; microbial physiology; biofilm; *Staphylococcus*

nature

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

nature > letters > article

Published: 31 August 2011

Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa, Christine E. King, Lindsay Kalan, Mariya Morar, Wilson W. L. Sung, Carsten Schwarz, Duane Froese, Grant Zazula, Fabrice Calmels, Regis Debruyne, G. Brian Golding, Hendrik N. Poinar ✉ & Gerard D. Wright ✉

Nature **477**, 457–461 (2011) | Cite this article

42k Accesses | **1420** Citations | **593** Altmetric | Metrics

Abstract

The discovery of antibiotics more than 70 years ago initiated a period of drug innovation and implementation in human and animal health and agriculture. These discoveries were tempered in all cases by the emergence of resistant microbes[1,2]. This history has been interpreted to mean that antibiotic resistance in pathogenic bacteria is a modern phenomenon; this view is reinforced by the fact that collections of microbes that predate the antibiotic era are highly susceptible to antibiotics[3]. Here we report targeted metagenomic analyses of rigorously authenticated ancient DNA from 30,000-year-old Beringian permafrost sediments and the identification of a highly diverse collection of genes encoding resistance to β-lactam, tetracycline and glycopeptide antibiotics. Structure and function studies on the complete vancomycin resistance element VanA confirmed its similarity to modern variants. These results show conclusively that antibiotic resistance is a natural phenomenon that predates the modern selective pressure of clinical antibiotic use.

Infezione Correlata all'Assistenza: infezione acquisita in ogni ambito assistenziale, incluso gli ospedali per acuti, il day-hospital/day-surgery, le strutture di lungodegenza, gli ambulatori, l'assistenza domiciliare, le strutture residenziali territoriali. Può essere dovuta o meno a germi multiresistenti.

Infezione Ospedaliera: particolare tipo di infezione correlata all'assistenza insorta durante il ricovero in ospedale che al momento dell'ingresso non era manifesta clinicamente, né era in incubazione. Sono infezioni ospedaliere anche tutte le infezioni in incubazione al momento della dimissione che si manifestano clinicamente successivamente ad essa. Può essere dovuta o meno a germi multiresistenti.

La Regione Veneto definisce un numero minimo di microrganismi definiti alert da sorvegliare, in base all'epidemiologia ed alle loro caratteristiche di resistenza.
Il laboratorio di Microbiologia riveste un ruolo fondamentale nella sorveglianza, fornendo note esplicative al referto dell'isolamento e notificandolo l'isolamento tempestivamente alla Struttura e alla Direzione Medica di Presidio, in modo che si possano attuare le opportune misure di Infection Control.

L'elenco dei microrganismi sentinella oggetto della sorveglianza regionale è suddiviso in due categorie:

1. Sorveglianza di **Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)** (Escherichia coli e Klebsiella pneumoniae resistenti ai carbapenemi) **isolati nel sangue**;

2. Sorveglianza dei microrganismi alert regionale
   - ***Acinetobacter baumanii*** **MDR**,
   - ***Pseudomonas*** **spp e** ***Stenotrophomonas maltophilia*** **MDR**,
   - **Enterobatteri resistenti alle cefalosporine di terza generazione**,
   - **Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)** in isolamenti diversi dal sangue,
   - ***Enterococcus faecalis*** **ed** ***Enterococcus faecium*** **resistenti alla vancomicina (VRE)**,
   - ***Staphilococcus aureus*** **meticillino resistente (MRSA),**
   - ***Staphilococcus aureus*** **meticillino resistente (MRSA) con ridotta sensibilità ai glicopeptidi.**

   Sono inclusi in questo sistema di sorvelgianza regionale: ***Aspergillus*** **spp in pazienti immunocompromessi** e ***Clostridium difficile*** **produttore di tossine.**

Per la segnalazione rapida dei microrganismi sentinella e cluster epidemici un software specifico (Base Alert System) del laboratorio di Microbiologia attiva l'invio alle Direzioni Mediche di Presidio, al Risk Manager, alle ICI ed ai Direttori di U.U.O.O. dell'avvenuta identificazione di un alert organism.

Le Direzioni Mediche di presidio tramite l'infermiere addetto alle ICA attuano le necessarie misura di controllo per il germe isolato.

L'Infermiere addetto alle ICA attiva un processo di controllo dell'attuazione delle misure di isolamento previste nella procedura specifica.

I report mensili degli isolamenti dei germi sentinella sottoposti a monitoraggio vengono inseriti in software dedicato.

Gli isolamenti vengono effettuati dal Laboratorio di Microbiologia del Presidio Ospedaliero di Mestre, per i Presidi di Mestre, Venezia e Chioggia e dalla sezione di Laboratorio di Dolo per i Presidi Ospedalieri di Dolo –Mirano-Noale, su :

a) campioni biologici (escreato, aspirato tracheale, bronco-aspirato, BAL, urine, sangue, liquidi vari, essudato, tampone da ferita, tamponi cutanei, ecc.)
b) su tampone di sorveglianza (tampone rettale, inguinale o faringeo).

Tra i campioni sono inclusi gli isolamenti microbiologici dallo stesso paziente ma da siti diversi, o lo stesso microrganismo dallo stesso sito ma a distanza di almeno 30 giorni dall'isolamento precedente

Il Risk Manager provvede inoltra a notificare all' ISS gli isolamenti nel sangue degli Enterobatteri CRE e i microrganismi alert al Rischio Clinico di Azienda Zero.

Alla dimissione o al trasferimento ad altra struttura sanitaria di paziente positivo a microrganismi CRE, la struttura dimettente deve informare della positività del paziente i familiari o il care giver.

Se i pazienti identificati come contatto di caso indice sono stati dimessi senza conferma microbiologica, comportarsi come segue:

- dimesso a domicilio: comunicazione al MMG per indicazioni pratiche;
- dimesso ad altra struttura sanitaria o casa di riposo: comunicazione al personale medico di riferimento.

In caso che il paziente, identificato come contatto, venga trasferito ad altra unità operativa, darne comunicazione al reparto ricevente, effettuare le immediate misure di isolamento e screening microbiologico: in caso di positività, consideralo come caso indice.

Diagnosi

La diffusione dei ceppi di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi non è solo un problema clinico emergente in quanto tale resistenza si associa a resistenza multipla ma anche un problema di sanità pubblica a causa dell'elevata capacità di diffusione clonale fra pazienti diversi e per la capacità di trasmissione mediante elementi genetici mobili tra i diversi microrganismi.

Appare rilevante il ruolo della Microbiologia nella diagnosi di infezione o colonizzazione nei pazienti da parte di questi microrganismi.

Gli Enterobatteri sono frequentemente responsabili di infezioni comunitarie e infezioni correlate all'assistenza: cistiti, pielonefriti, batteriemie, polmoniti, meningiti, infezioni device-correlate. Nelle batteriemie la mortalità può raggiungere il 70%.

Si utilizza la definizione di microrganismi CRE (resistenti ai carbapenemi) invece di CPE (produttori di carbapenamasi) in quanto devono essere segnalati tutti i ceppi resistenti ai carbapenemi, sia quelli produttori di carbapenamasi, sia quelli non produttori di carbapenamasi ma resistenti ad almeno un carbapenemico (ertapenem, imipenem o meropenem).

Diagnosi

Per la diagnosi microbiologica sui campioni biologici è importante una rapida e accurata rilevazione degli isolati resistenti ai carbapenemi sia per:

a) una terapia antibiotica mirata;
b) per l'implementazione delle misure di infection control;
c) per l'epidemiologia dei microrganismi. scopi epidemiologici.

Nei pazienti già ricoverati è di cruciale importanza la comunicazione tempestiva dei risultati dei test di screening.

I protocolli microbiologici per la diagnosi di positività agli enterobatteri CRE mirano a riconoscere in maniera efficace quelli produttori di carbapenamasi e distinguerli dai ceppi che sono resistenti ai carbapenemi con altri meccanismi di resistenza.

Secondo EUCAST il meropenem viene attualmente considerato il farmaco più idoneo da utilizzare per sospettare la produzione di carbapenamasi perchè garantisce un'adeguata sensibilità e specificità nella selezione dei ceppi sui quali effettuare i test di conferma.

Viene raccomandata la conferma fenotipica e/o molecolare di tutti i ceppi di Enterobatteri che presentino nel test di sensibilità (antibiogramma) una MIC ≥0,25 µg/l per meropenem.

Bur n. 101 del 27/07/2021

(Codice interno: 453470)

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 957 del 13 luglio 2021

Modifica della D.G.R. n. 1402 del 01/10/2019. Approvazione dei nuovi documenti recanti "Sistema regionale di Sorveglianza dei Multi-Drug Resistant Organisms (MDRO)" e "Protocollo operativo per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie".

[Sanità e igiene pubblica]

Note per la trasparenza:
Con il presente provvedimento si intende approvare i nuovi documenti recanti "Sistema regionale di Sorveglianza dei Multi-Drug Resistant Organisms (MDRO)" e "Protocollo operativo per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie", in sostituzione degli Allegati "B1" e "B2" della D.G.R. n. 1402 del 01/10/2019. Il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale.

Con la Circolare Ministeriale prot. n. 35470 del 06/12/2019, avente ad oggetto "2019 - Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza e il controllo delle infezioni da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)", sono state aggiornate le indicazioni contenute nella precedente Circolare del 26/02/2013. In particolare, il Ministero della Salute ha rivisto:

- gli obiettivi della sorveglianza;
- la definizione di caso;
- il flusso informativo;
- lo Zero reporting;
- il flusso informativo;
- le indagini epidemiologiche e gli approfondimenti microbiologici;
- le azioni a livello regionale.

Inoltre, a causa dell'attuale emergenza pandemica da COVID-19, si è reso necessario prorogare di un anno il "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza" 2017-2020 e, a tal proposito, è stata approvata l'Intesa della Conferenza Stato-Regioni Rep. Atti n. 32 del 25/03/2021, recepita dalla Regione del Veneto con la D.G.R. n. 604 del 11/05/2021.

Pertanto, in considerazione della proroga del PNCAR, nelle more dell'approvazione del nuovo Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza, nonché alla luce delle indicazioni contenute nella Circolare Ministeriale del 06/12/2019, si è ritenuto necessario procedere ad una revisione degli Allegati "B1" e "B2" alla citata D.G.R. n. 1402/2019.

Alla luce di quanto sopra, con la presente delibera si intende proporre all'approvazione della Giunta Regionale i nuovi documenti recanti "Sistema regionale di Sorveglianza dei Multi-Drug Resistant Organisms (MDRO)" e "Protocollo operativo per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie", che sono stati elaborati da Azienda Zero - UOC Rischio Clinico, in collaborazione con la Regione del Veneto - Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria, e che sono contenuti rispettivamente nell'**Allegato "A"** e nell'**Allegato "B"** al presente provvedimento, di cui costituiscono parte integrante e sostanziale. I suddetti Allegati "A" e "B" sostituiscono gli Allegati "B1" e "B2" della citata D.G.R. n. 1402/2019.

In particolare, con il "Sistema regionale di Sorveglianza dei Multi-Drug Resistant Organisms (MDRO)" è stato modificato il flusso di notifica che prevede la suddivisione di funzioni e compiti tra livello aziendale e il livello regionale. Il flusso di notifica prevede che il Risk Manager Aziendale invii le segnalazioni di batteriemie da microrganismi presenti nella tabella 1 sez A all'ISS tramite il software dedicato reperibile al link https://www.iss.it/site/cre, mentre se trattasi di microorganismi presenti nella tabella 1 sez B invierà la segnalazione ad Azienda Zero - U.O.C Rischio Clinico con modalità informatizzata.

MDR (Multi Drug Resistance)

- *Resistenza ad almeno 1 farmaco in 3 o + classi di antibiotici*

XDR (eXtended Drug Resistance)

- *Resistenza ad almeno 1 farmaco in tutte le classi di antibiotici tranne 1 o 2 classi*

PDR (Pan-Drug Resistance)

- *Resistenza a tutte le classi di antibiotici*

p.e. Ps. aeruginosa resistente a ceftazidime NON è MDR

4.1.3 Risk Manager aziendale

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

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

Mail: **Rilevato ceppo di Acinetobacter MDR o XDR**

BASE ALERT SYSTEM <microrganismi.sentinella@aulss3.veneto.it>
A: DMPO di Mestre comitatoinfezionimestre@aulss3.veneto.it., <Berti Chiara chiara.berti@aulss3.veneto.it, dirsan ocme ocme.dmo@aulss3.veneto.it, Gabriella Sanese gabriella.sanese@aulss3.veneto.it ,<Risk Management riskmanagement@aulss3.veneto.it

Notifica di Allarme

Id Campione:2535810

Con la presente si segnala la rilevazione di **Acinetobacter baumannii MDR o XDR di seguito i dettagli:**

- **- codice paziente: LIS10883148**
  - nome paziente: SANDRO
  - cognome paziente: PANESE
  - codice campione: 8011528933
  - data di nascita: 30/04/1958
  - reparto: VE - VGER Geriatria - VE
  - materiale: Msangue
- **E-MAIL GENERATA AUTOMATICAMENTE, SI INVITA A VERIFICARE CON IL PERSONALE COMPETENTE**

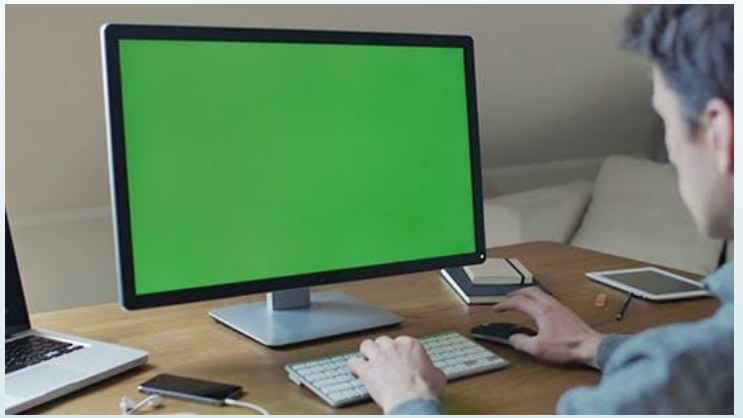
SISTEMA DI SEGNALAZIONE ALERT AI REPARTI

VALIDAZIONE CLINICA MICROBIOLOGIA



PER RAPIDA APPLICAZIONE DELLE MISURE DI INFECTION CONTROL

POSTAZIONI NEI REPARTI



PER CONTINUARE A LAVORARE NECESSARIO ACCEDERE:

Con credenziali personali

Appare messaggio con tutti i riferimenti del paziente, materiale, reparto, e del microrganismo alert isolato.

REGIONE DEL VENETO ULSS3 SERENISSIMA	Istruzione Operativa **Sorveglianza attiva MDR-O Tamponi rettali di screening ai degenti** Comitato Infezioni Ospedaliere	IO_00001 REV0 16/05/2022

L'impiego della sorveglianza attiva (tamponi di screening ai degenti) è uno strumento essenziale nel controllo delle infezioni da MDR-O, non solo nel corso di focolai epidemici, ma anche come misura routinaria, in particolare nei setting in cui queste infezioni siano frequenti, per:

- definire e mantenere aggiornata l'epidemiologia locale di questi agenti patogeni
- capire dove, quando e quali siano i soggetti sintomatici e non, al fine di stabilire le misure di controllo da adottare;
- attuare l'appropriato isolamento dei pazienti infetti e/o colonizzati, le precauzioni da contatto e le altre misure necessarie;
- prevenire la diffusione di MDR-O all'interno delle struttura ospedaliera e ridurre il rischio di introduzione nei reparti che ospitano pazienti ad alto rischio.

Soggetti Destinatari

La procedura investe diversi profili professionali ed è finalizzata a contenere la diffusione dei microrganismi produttori di carbapenemasi e alla sorveglianza del MDR-O.

In particolare la procedura si applica:

- **Ai Reparti**: per l'invio dei campioni microbiologici al Laboratorio di Microbiologia, per l'attivazione dei protocolli di sorveglianza attiva delle infezioni e/o colonizzazioni e per la segnalazione dell'isolamento alla Direzione Medica di Presidio;
- **Al Laboratorio di Microbiologia**: per la segnalazione del riscontro di MDR-O/CPE al curante che ha richiesto l'esame;
- **Al C.I.O. - Infermiera ICI/Direzioni Mediche**: per la registrazione dei casi di MDRO/ CPE/CRE isolati nei vari Reparti e per il monitoraggio dell'attuazione dei protocolli di prevenzione della diffusione, per la sorveglianza e per la segnalazione dei casi di CPE/CRE isolati sul sangue al Dipartimento di Prevenzione;
- **Al Dipartimento di Prevenzione**: per il completamento del flusso CPE/CRE, attraverso l'invio della scheda alla Regione, al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità;
- **Al Rischio Clinico** per la raccolta sistematica dei dati degli isolamenti e l'inoltro alle strutture e agli Enti interessati

Modalità operative

Il Tampone Rettale di Sorveglianza per la ricerca di Microrganismi Alert resistenti agli antibiotici (MDR-O) viene effettuato secondo le modalità standard.

La richiesta al Laboratorio di Microbiologia deve necessariamente riportare l'indicazione "Tampone Rettale di Sorveglianza" La semplice richiesta di tampone rettale, senza ulteriore specifica indirizza il Laboratorio di Microbiologia, all'esecuzione di una coprocoltura e non alla ricerca di MDR-O.

Pazienti da sottoporre a screening con tampone rettale di sorveglianza:

All'ingresso in reparto, indipendentemente dall'U.O. di degenza, le seguenti categorie di pazienti, in relazione al maggior rischio di colonizzazione:

- Pazienti colonizzati/infetti con MDR-O nei 12 mesi precedenti l'attuale ricovero;
- Pazienti trasferiti da altra struttura assistenziale per acuti e riabilitazione intensiva;
- Pazienti trasferiti da strutture territoriali per anziani;
- Pazienti con storia di soggiorno, nei 6 mesi precedenti, in setting assistenziali o in paesi endemici;
- Pazienti con contatti frequenti con le strutture assistenziali, quali i pazienti dializzati o sottoposti a chemioterapia nei 12 mesi precedenti, o comunque immunodepressi;
- Pazienti considerati a rischio di aver acquisito un'infezione/colonizzazione da MDR-O;
- Contatti di pazienti con infezione o colonizzazione da MDR-O e pazienti assistiti dalla stessa equipe di un paziente risultato infetto o colonizzato (inclusi pazienti della stessa stanza, unità o reparto, in base alla frequenza osservata di MDR-O e alle caratteristiche strutturali/organizzative della struttura).

Pazienti ricoverati in area critica/alta intensità di cura

- Rianimazione
- TIPO cardiochirurgica
- UTIC
- Unità sub-intensiva pneumologica
- Ematologia

L'esecuzione del tampone rettale di sorveglianza viene effettuato all'ingresso, per tutti i pazienti.

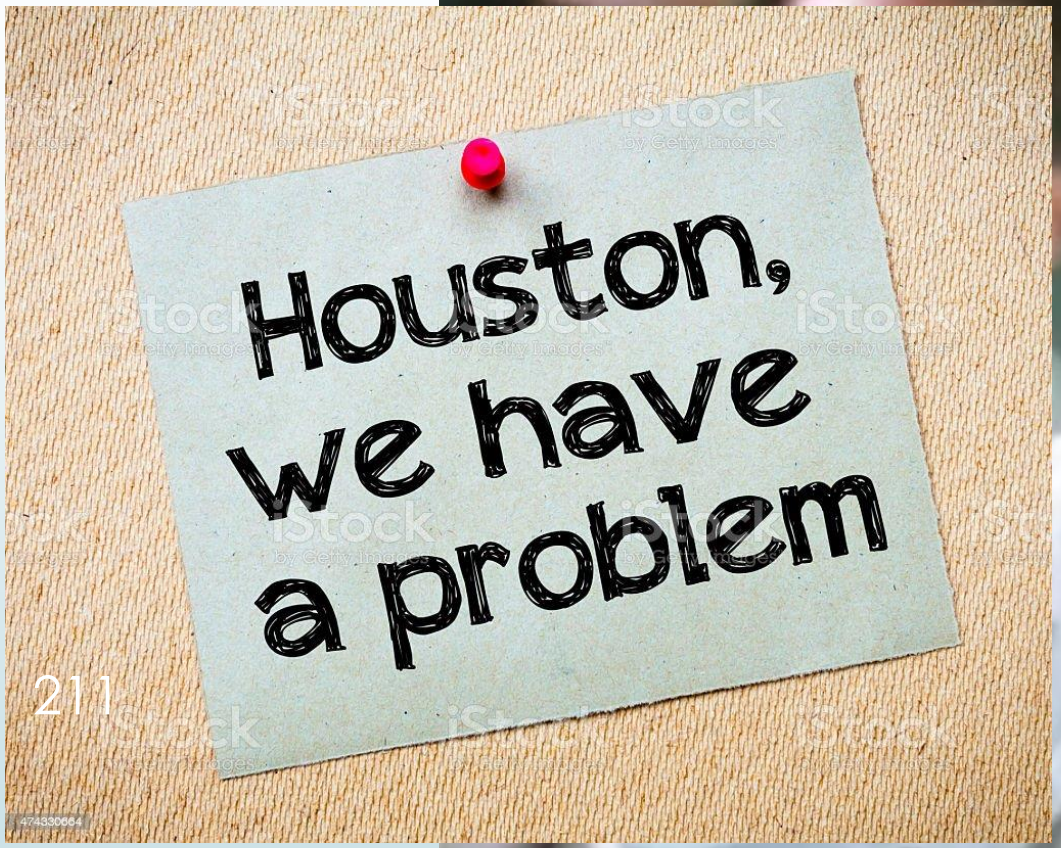
Pazienti ricoverati in:

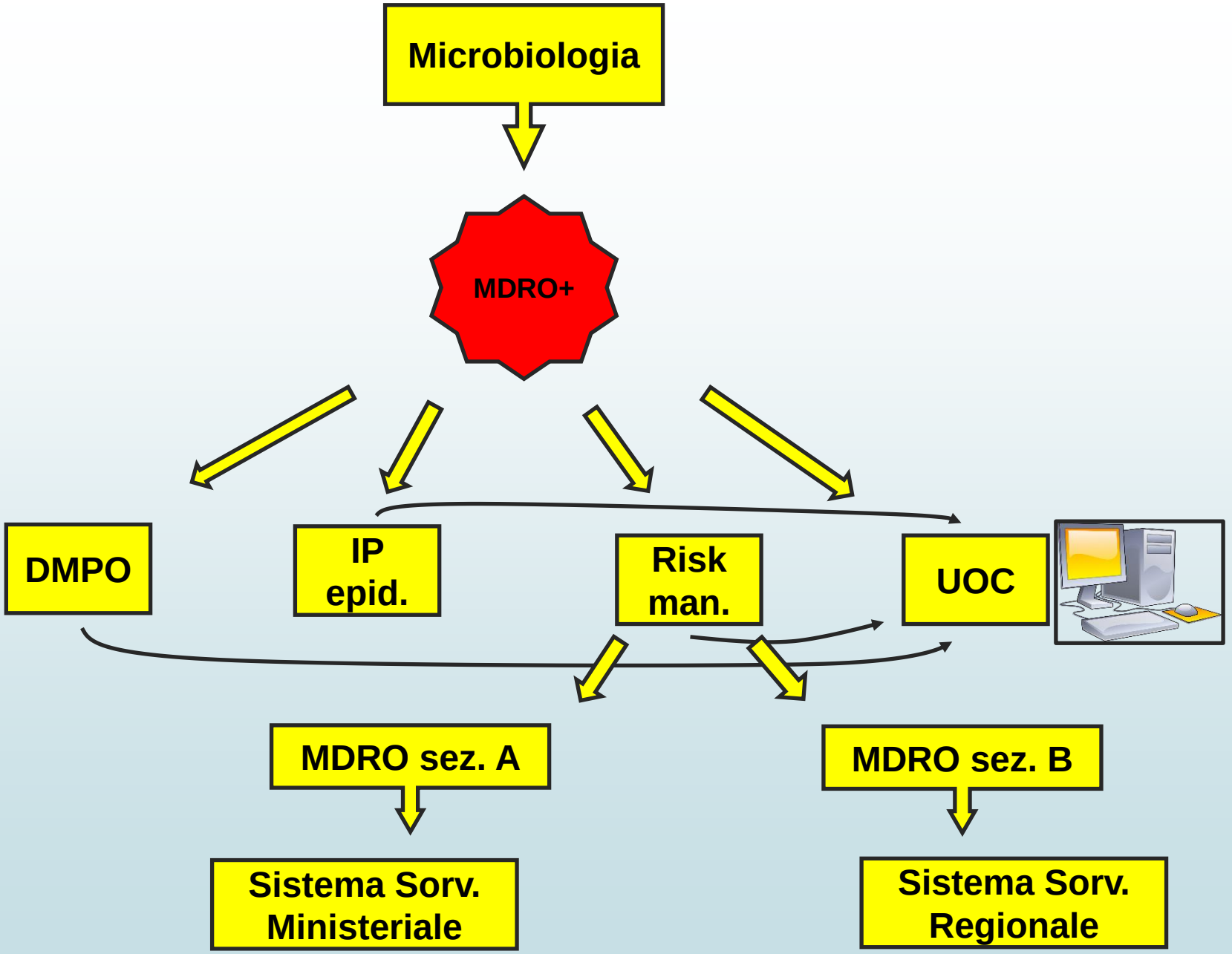
- Ch.generale
- Ch.toracica
- Urologia
- Ortopedia-Traumatologia
- Ch. Vascolare
- Cardio-Ch.
- Neuro-Ch.

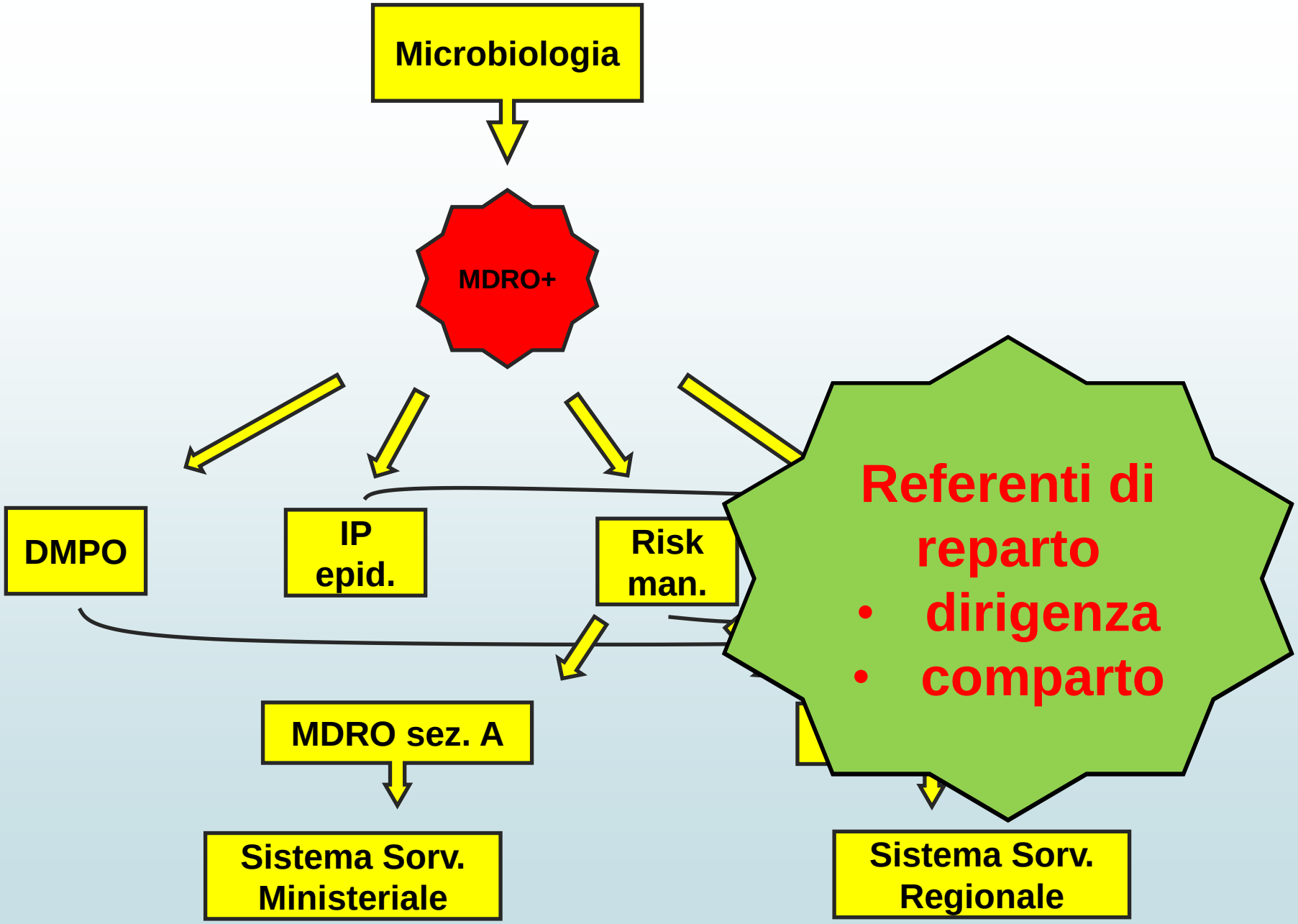
L'esecuzione del tampone rettale di sorveglianza viene effettuato all'ingresso, per i pazienti che devono essere sottoposti ad intervento di chirurgia maggiore per i quali è prevedibile una degenza per il decorso post-operatorio in Terapia Intensiva.

Esito del tampone rettale di sorveglianza:

NEGATIVO	Ripetizione del tampone rettale di sorveglianza ogni 7 giorni	
NEGATIVO MA IN PRESENZA DI CLUSTER IN U. O.	Ripetizione del tampone rettale di sorveglianza ogni 3 giorni	Segnalare nella lettera di dimissione o di trasferimento l'esito del tampone rettale di sorveglianza e l'eventuale contatto con paziente colonizzato/infetto da MDR-O con indicazione di mantenere il programma di sorveglianza con tampone rettale
POSITIVO	Interruzione dei tamponi rettali di sorveglianza	Mantenere le precauzioni da contatto fino alla dimissione o trasferimento del Paziente. Segnalare nella lettera di dimissione o di trasferimento la positività a MDR-O.


Houston,
we have
a problem


Microbiologia
MDRO+
DMPO
IP
epid.
Risk
man.
UOC
MDRO sez. A
MDRO sez. B
Sistema Sorv.
Ministeriale
Sistema Sorv.
Regionale


Microbiologia
MDRO+
DMPO
IP
epid.
Risk
man.
Referenti di
reparto
• dirigenza
• comparto
MDRO sez. A
Sistema Sorv.
Ministeriale
Sistema Sorv.
Regionale

Bundle in medicina

- Il concetto di bundle è stato sviluppato, a partire dal 2001, dall' Institute for Healthcare Improvement (IHI) come supporto agli operatori sanitari per migliorare la cura dei pazienti sottoposti a specifici trattamenti ad alto rischio.
- Il bundle è un insieme contenuto (da 3 a 5) di pratiche evidence-based che, applicate congiuntamente e in modo adeguato, migliorano la qualità e l'esito dei processi con un effetto maggiore di quello che le stesse determinerebbero se fossero attuate separatamente.
- Le principali caratteristiche che identificano un bundle sono:
  - la legge del "tutto o nulla", cioè un bundle ha successo solo se tutte le sue componenti vengono applicate;
  - deve essere facilmente gestibile e quindi composto da un numero limitato di azioni attuabili in maniera sostenibile, facili da memorizzare e semplici da monitorare;
  - include solo alcune tra tutte le possibili strategie applicabili, quelle più solide in termini di evidenze scientifiche, da cui derivano sicuri vantaggi in termini di esito delle cure.
- L'applicazione del bundle però non comporta l'esclusione di altre pratiche evidence-based, che non sono state incluse; gli elementi del bundle sono tra loro relativamente indipendenti, per cui se una delle pratiche non è applicabile ad un determinato paziente l'applicazione delle altre azioni previste dal bundle non ne viene inficiata.
- La sua compliance, definita come la percentuale di pazienti ai quali vengono applicate tutte le strategie del bundle, deve essere perfettamente misurabile.

Monitoraggio antibiotici

- Cefalosporine
- Chinolonici
- Carbapenemici

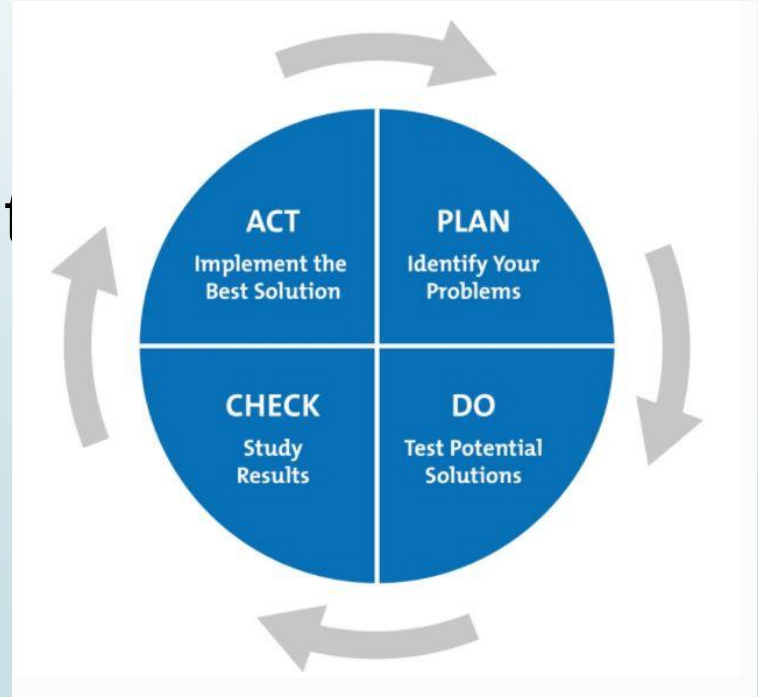
Elevata probabilità di indurre la selezione di ceppi batterici con meccanismi di resistenza estesa a più classi di antibiotici

Sepsi

- Disfunzione d’organo, potenzialmente pericolosa per la vita, causata da una anomala risposta dell’ospite in corso di sospetta o documentata infezione
- La sepsi e shock settico (grave forma di sepsi caratterizzata da disfunzione circolatoria e metabolico-cellulare) associate ad una mortalità variabile tra il 10 e il 54% in base al livello di gravità
- E’ di cruciale importanza saper riconoscere e gestire il paziente settico quanto più precocemente possibile
- La rapida identificazione di pazienti ad alto rischio di complicanze cardiovascolari e disfunzione d’organo consente di attuare un precoce trattamento individualizzato in grado di ridurre potenzialmente le complicanze cliniche e la mortalità intraospedaliera
- La diagnosi di sepsi costituisce un capitolo complesso, che integra il quadro clinico, i test di laboratorio e l’utilizzo valutazioni a punteggio (score) di vecchia e nuova generazione (p.e. SOFA-score e qSOFA-score)

Obiettivi 2021-2022

- Gestione antibiotici
  - Stesura linee guida condivise
  - Controllo consumo degli antibiotici
  - Revisione protocolli profilassi
- Sepsi
  - Stesura protocollo sepsi
- Formazione e aggiornament
  - Confronto
  - Stesura protocolli e bundle
  - Verifica
  - Correzioni



Problema dei germi MDR in ambiente ospedaliero

- Una inappropriata gestione della terapia/profilassi antibiotica facilita la selezione di germi MDR → ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP
- Una disattenta applicazione dei criteri di prevenzione/isolamento facilita la diffusione dei germi MDR in ambiente ospedaliero → INFECTION CONTROL

REGIONE DEL VENETO

AZIENDA ZERO

Allegato A

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

3.2 Microrganismi sentinella rientranti nel sistema regionale di sorveglianza

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

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

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

Tabella 1. Elenco microrganismi sentinella del sistema di sorveglianza

Sezione A: obbligatori da sistema di Sorveglianza Ministeriale (CRE) isolati da batteriemie

- *Escherichia coli* resistente ai carbapenemi
- *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi

L'isolato da sangue di *K. pneumoniae e/o di E. coli* va segnalato solo se:

EUropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

ttore di carbapenemasi con conferma fenotipica o genotipica;

ente a meropenem e/o imipenem e/o ertapenem.

È cambiata la definizione di caso in seguito alla pubblicazione delle nuove linee guida prodotte da EUCAST per cui i ceppi appartenenti alla categoria I (precedentemente categorizzati come intermedi) sono definiti come "sensibili con aumentata esposizione al farmaco" e pertanto non possono essere raggruppati con i ceppi R (resistenti). Nella nuova definizione di caso ai fini della sorveglianza, i ceppi di categoria I saranno assimilati ai sensibili (S) e quindi non dovranno essere segnalati, a meno che non siano produttori di carbapenemasi come dimostrato da test fenotipici o genotipici.

Sezione B: sistema di Sorveglianza Regionale

- *Acinetobacter baumannii* MDR
- Bacilli Gram negativi non fermentanti (*Pseudomonas* spp, *Burkholderia* spp, *Stenotrophomonas maltophilia*, ecc.) MDR o XDR
- Enterobatteri resistenti all[e]me/ceftriaxone/ceftazidime)
- Enterobatteri resistenti ai[e]mie
- *Enterococcus faecalis* ed *E*[i]cina (VRE)
- *Staphylococcus aureus* me
- *Staphylococcus aureus* me[i]bilità ai glicopeptidi

G -

microrganismi più frequentemente coinvolti nelle ICA in ambito ospedaliero

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

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

The Prehistory of Antibiotic Resistance

Julie Perry, Nicholas Waglechner, and Gerard Wright

M.G. DeGroote Institute for Infectious Disease Research, Department of Biochemistry and Biomedical Sciences, DeGroote School of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario L8S 4K1, Canada

Correspondence: wrightge@mcmaster.ca

Antibiotic resistance is a global problem that is reaching crisis levels. The global collection of resistance genes in clinical and environmental samples is the antibiotic "resistome," and is subject to the selective pressure of human activity. The origin of many modern resistance genes in pathogens is likely environmental bacteria, including antibiotic producing organisms that have existed for millennia. Recent work has uncovered resistance in ancient permafrost, isolated caves, and in human specimens preserved for hundreds of years. Together with bioinformatic analyses on modern-day sequences, these studies predict an ancient origin of resistance that long precedes the use of antibiotics in the clinic. Understanding the history of antibiotic resistance is important in predicting its future evolution.

MICROBIAL ECOLOGY IN HEALTH AND DISEASE, 2017
VOL. 28, 1345574
https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1345574

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

OPEN ACCESS Check for updates

Ancient permafrost staphylococci carry antibiotic resistance genes

Elena Kashuba [a,b*], Alexey A. Dmitriev [c*], Shady Mansour Kamal [a,d], Ojar Melefors [a], Gennady Griva [e], Ute Römling [a], Ingemar Ernberg [a], Vladimir Kashuba [f] and Anatoli Brouchkov [g]

[a]Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology (MTC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; [b]Laboratory of Cancer Genetics, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NASU, Kyiv, Ukraine; [c]Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; [d]Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmaceutical Sciences & Pharmaceutical Industries, Future University in Egypt, New Cairo, Egypt; [e]Siberian Branch of RAS, Institute of the Earth Cryosphere, Tyumen, Russia; [f]Department of Molecular Oncogenetics, Institute of Molecular Biology and Genetics, NASU, Kyiv, Ukraine; [g]Faculty of Geology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background: Permafrost preserves a variety of viable ancient microorganisms. Some of them can be cultivated after being kept at subzero temperatures for thousands or even millions of years.

Objective: To cultivate bacterial strains from permafrost.

Design: We isolated and cultivated two bacterial strains from permafrost that was obtained at Mammoth Mountain in Siberia and attributed to the Middle Miocene. Bacterial genomic DNA was sequenced with 40–60× coverage and high-quality contigs were assembled. The first strain was assigned to *Staphylococcus warneri* species (designated MMP1) and the second one to *Staphylococcus hominis* species (designated MMP2), based on the classification of 16S ribosomal RNA genes and genomic sequences.

Results: Genomic sequence analysis revealed the close relation of the isolated ancient bacteria to the modern bacteria of this species. Moreover, several genes associated with resistance to different groups of antibiotics were found in the *S. hominis* MMP2 genome.

Conclusions: These findings supports a hypothesis that antibiotic resistance has an ancient origin. The enrichment of cultivated bacterial communities with ancient permafrost strains is essential for the analysis of bacterial evolution and antibiotic resistance.

ARTICLE HISTORY
Received 4 January 2017
Accepted 14 June 2017

KEYWORDS
Permafrost; genome sequence; evolution; antibiotic resistance; microbial physiology; biofilm; *Staphylococcus*

nature

Explore content | About the journal | Publish with us | Subscribe

nature > letters > article

Published: 31 August 2011

Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa, Christine E. King, Lindsay Kalan, Mariya Morar, Wilson W. L. Sung, Carsten Schwarz, Duane Froese, Grant Zazula, Fabrice Calmels, Regis Debruyne, G. Brian Golding, Hendrik N. Poinar ✉ & Gerard D. Wright ✉

Nature **477**, 457–461 (2011) | Cite this article

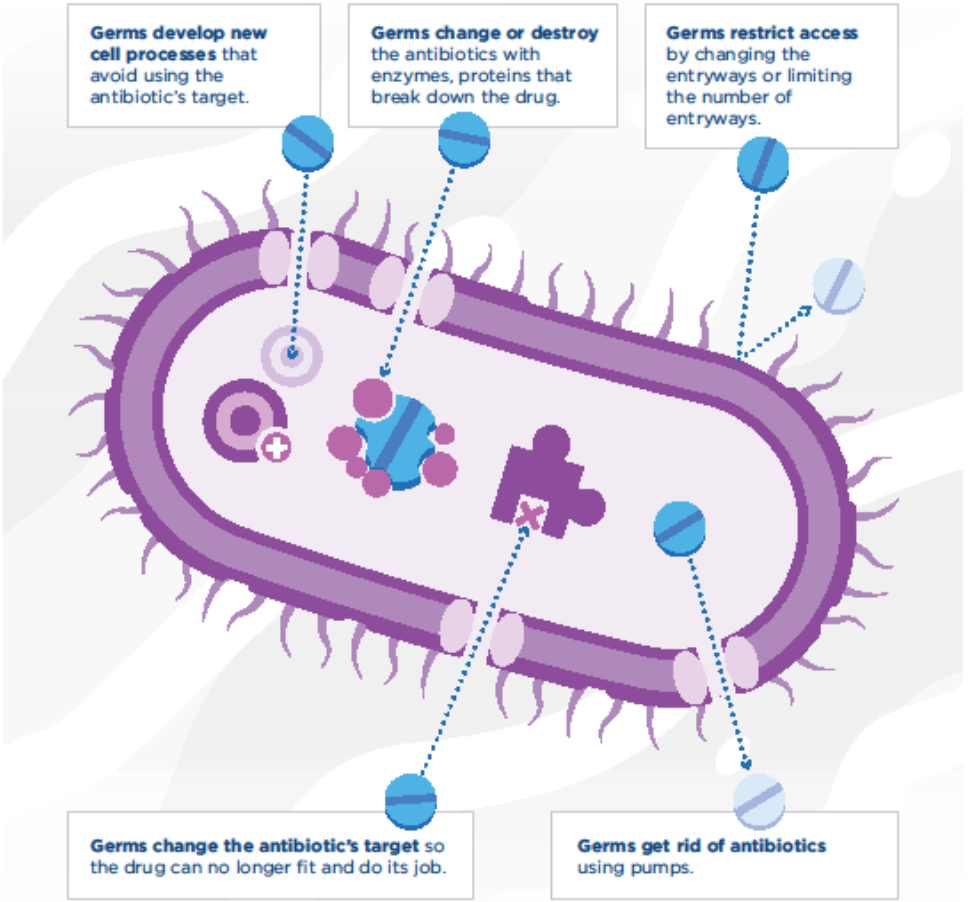
42k Accesses | **1420** Citations | **593** Altmetric | Metrics

Abstract

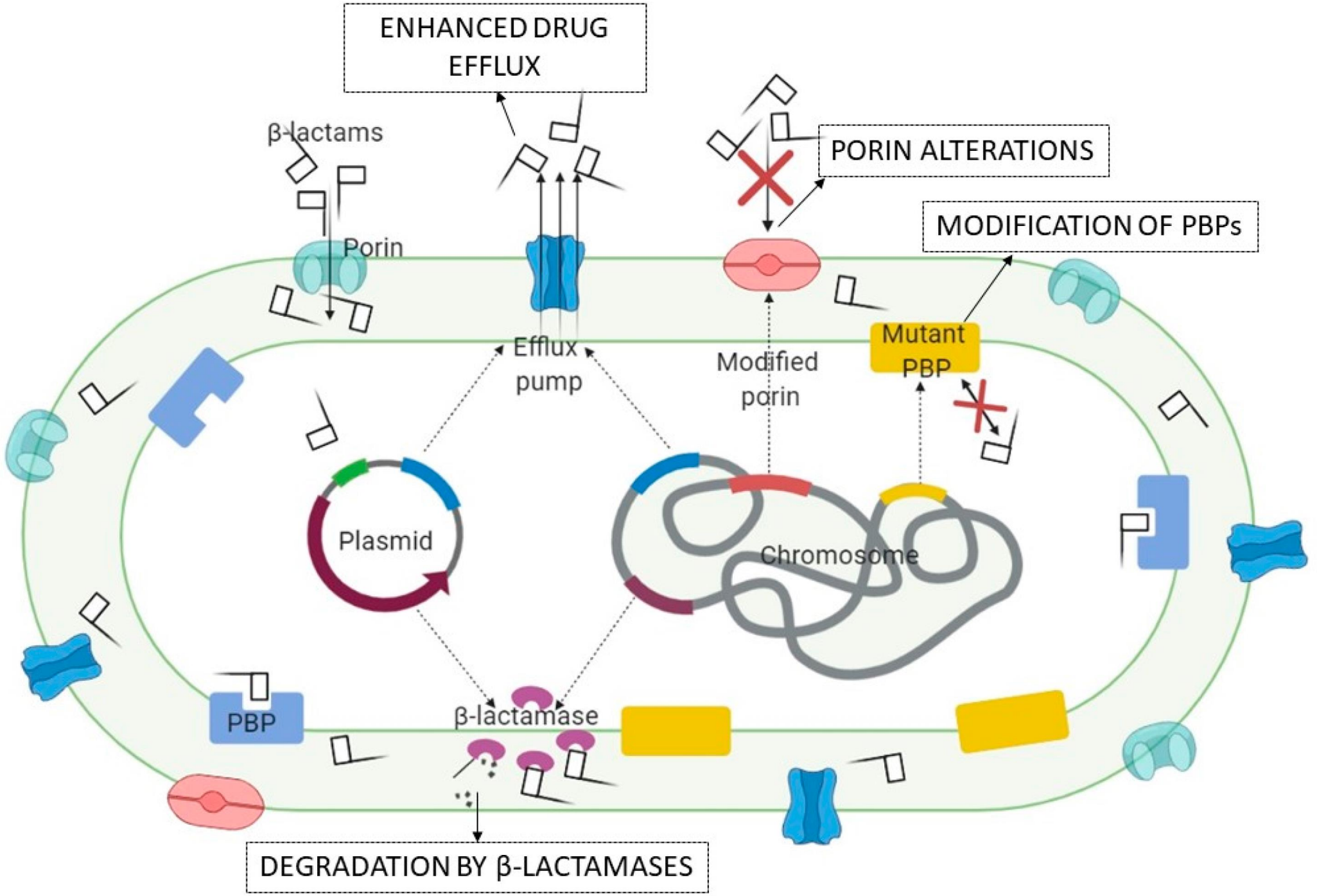
The discovery of antibiotics more than 70 years ago initiated a period of drug innovation and implementation in human and animal health and agriculture. These discoveries were tempered in all cases by the emergence of resistant microbes[1,2]. This history has been interpreted to mean that antibiotic resistance in pathogenic bacteria is a modern phenomenon; this view is reinforced by the fact that collections of microbes that predate the antibiotic era are highly susceptible to antibiotics[3]. Here we report targeted metagenomic analyses of rigorously authenticated ancient DNA from 30,000-year-old Beringian permafrost sediments and the identification of a highly diverse collection of genes encoding resistance to β-lactam, tetracycline and glycopeptide antibiotics. Structure and function studies on the complete vancomycin resistance element VanA confirmed its similarity to modern variants. These results show conclusively that antibiotic resistance is a natural phenomenon that predates the modern selective pressure of clinical antibiotic use.

How Bacteria and Fungi Fight Back Against Antibiotics

Antibiotics fight germs (bacteria and fungi). But germs fight back and find new ways to survive. Their defense strategies are called **resistance mechanisms**. Only germs, not people, become resistant to antibiotics.



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention


ENHANCED DRUG EFFLUX
β-lactams
Porin
PORIN ALTERATIONS
MODIFICATION OF PBPs
Efflux pump
Modified porin
Mutant PBP
Plasmid
Chromosome
PBP
β-lactamase
DEGRADATION BY β-LACTAMASES

How Antibiotic Resistance Moves Directly Germ to Germ

Any antibiotic use can lead to antibiotic resistance. Antibiotics kill germs like bacteria and fungi, but the resistant survivors remain.

Resistance traits can be inherited generation to generation. They can also pass directly from germ to germ by way of **mobile genetic elements**.

Mobile Genetic Elements



Plasmids
Circles of DNA that can move between cells.

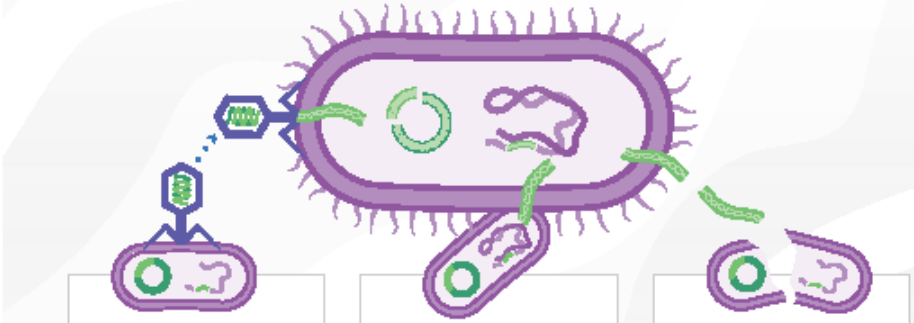


Transposons
Small pieces of DNA that can go into and change the overall DNA of a cell. These can move from chromosomes (which carry all the genes essential for germ survival) to plasmids and back.



Phages
Viruses that attack germs and can carry DNA from germ to germ.

How Mobile Genetic Elements Work

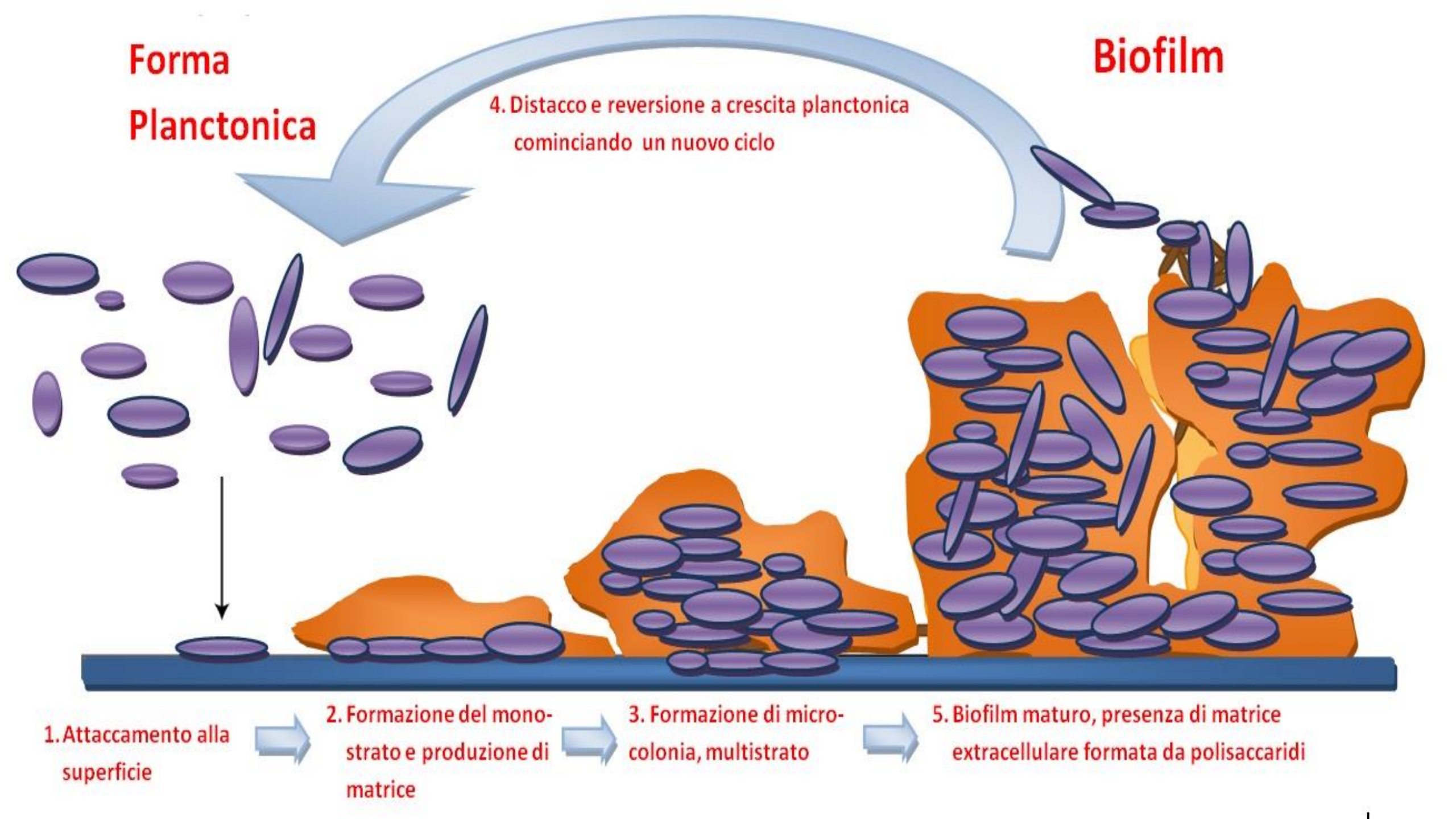


Transduction
Resistance genes can be transferred from one germ to another via phages.

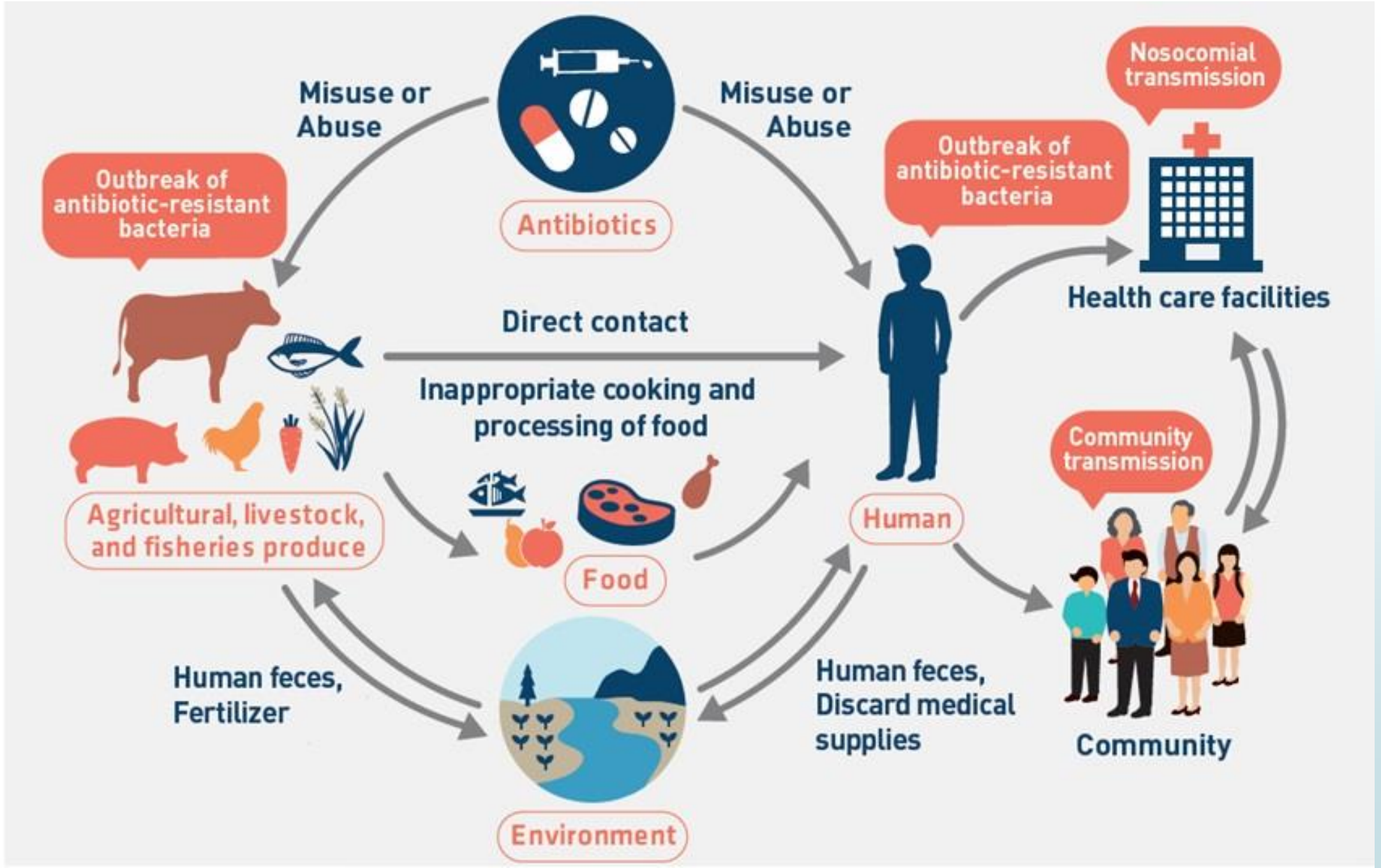
Conjugation
Resistance genes can be transferred between germs when they connect.

Transformation
Resistance genes released from nearby live or dead germs can be picked up directly by another germ.

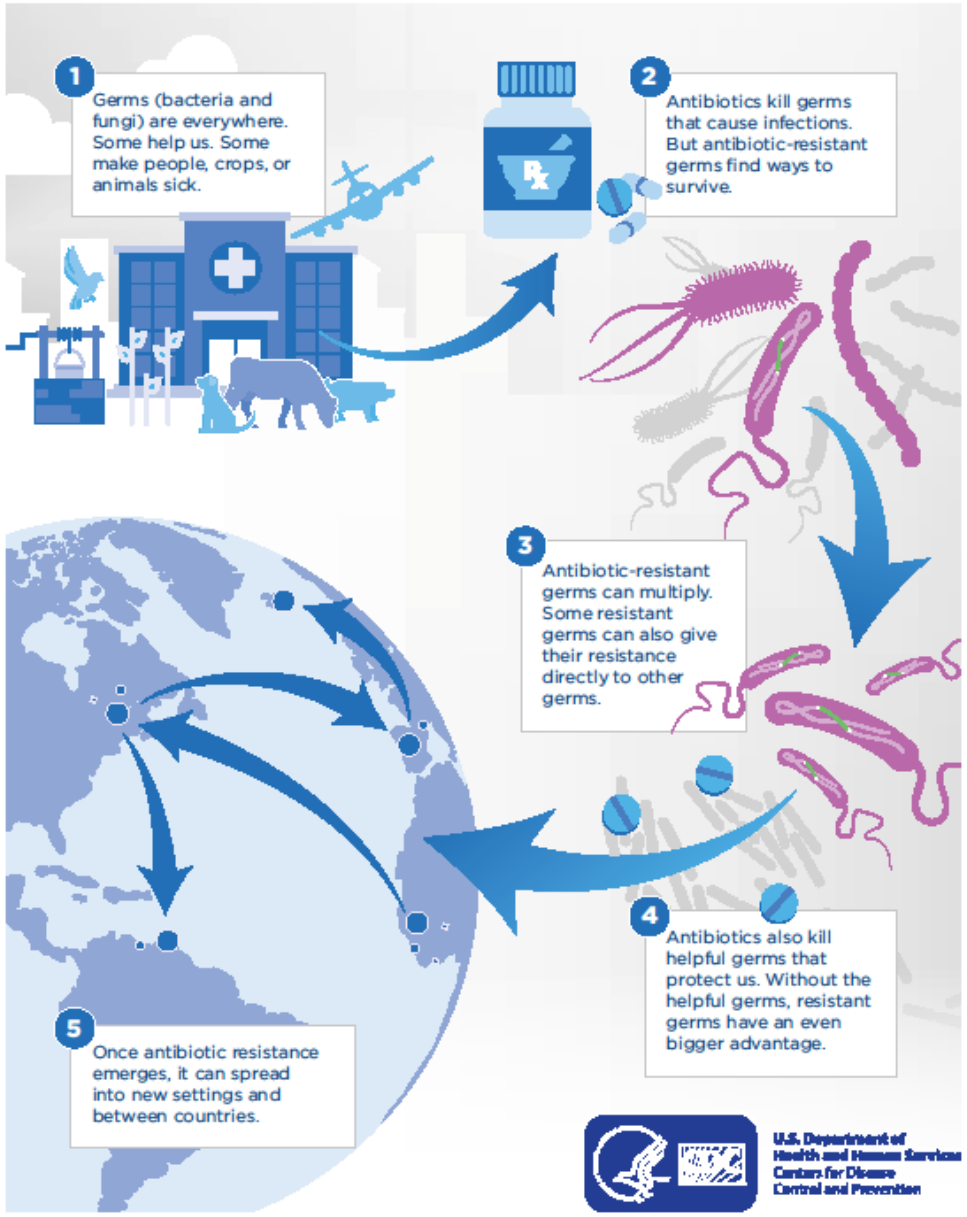
U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention


Forma Planctonica
Biofilm
4. Distacco e reversione a crescita planctonica cominciando un nuovo ciclo
1. Attaccamento alla superficie
2. Formazione del mono-strato e produzione di matrice
3. Formazione di micro-colonia, multistrato
5. Biofilm maturo, presenza di matrice extracellulare formata da polisaccaridi




Misuse or Abuse
Misuse or Abuse
Antibiotics
Outbreak of antibiotic-resistant bacteria
Outbreak of antibiotic-resistant bacteria
Nosocomial transmission
Health care facilities
Direct contact
Inappropriate cooking and processing of food
Agricultural, livestock, and fisheries produce
Food
Human
Community transmission
Community
Human feces, Fertilizer
Human feces, Discard medical supplies
Environment

How Antibiotic Resistance Spreads



La strategia nazionale di contrasto dell'ABR si basa su una Governance inclusiva e integrata.
Si articola in quattro aree orizzontali di supporto a tutte le tematiche:

- **Formazione**
- **Informazione, comunicazione e trasparenza**
- **Ricerca, innovazione e bioetica**
- **Cooperazione nazionale ed internazionale**

e tre pilastri verticali dedicati ai principali interventi di prevenzione e controllo dell'antibiotico-resistenza nel settore umano, animale e ambientale:

1. **Sorveglianza e monitoraggio integrato** dell'ABR, dell'utilizzo di antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e monitoraggio ambientale
2. **Prevenzione** delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario e delle malattie infettive e zoonosi
3. **Uso appropriato degli antibiotici** sia in ambito umano che veterinario e corretta gestione e smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.

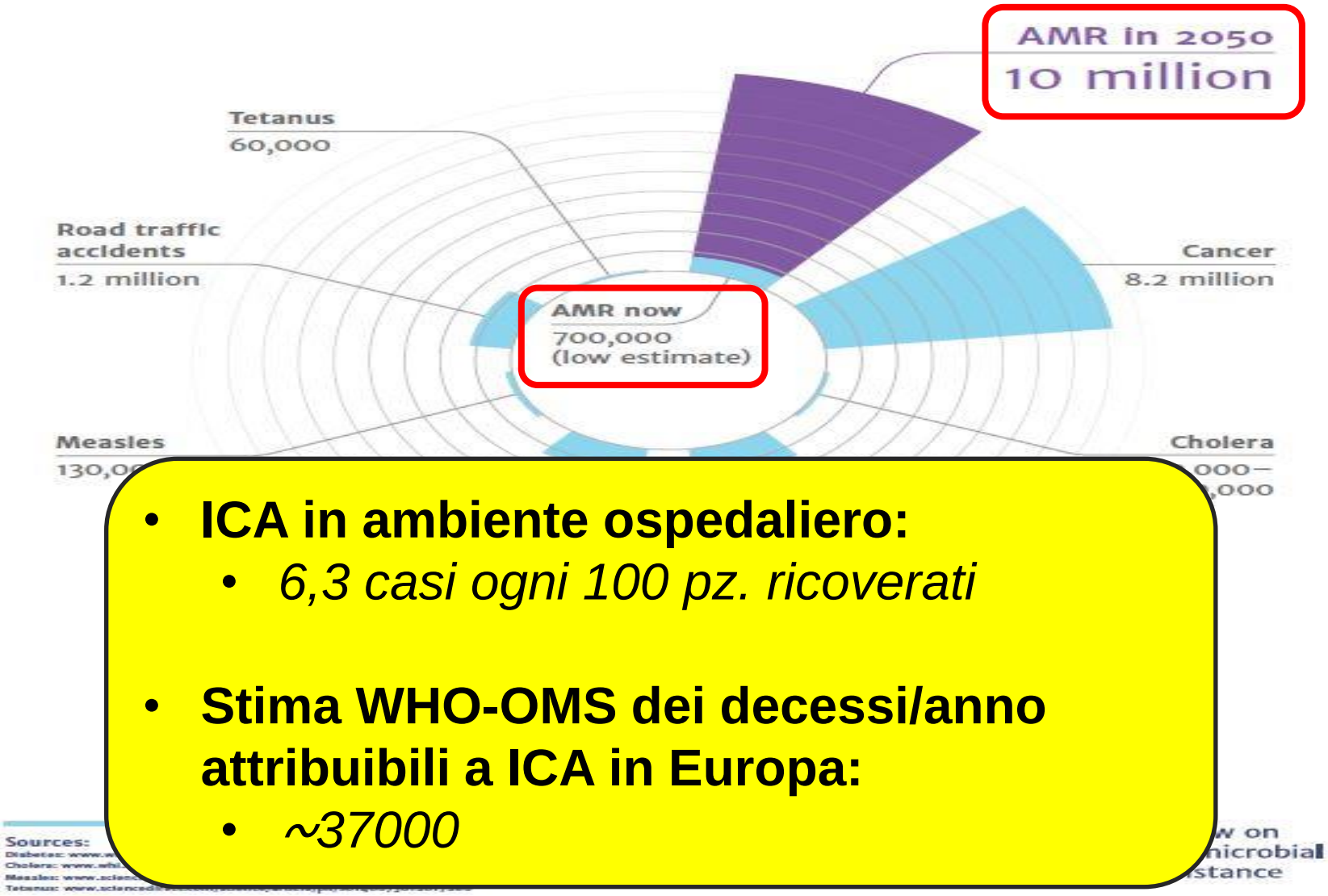
La Strategia nazionale di contrasto all'ABR definisce inoltre sei obiettivi generali per ridurre l'incidenza e l'impatto delle infezioni resistenti agli antibiotici:

1. Rafforzare l'approccio One Health, anche attraverso lo sviluppo di una sorveglianza nazionale coordinata dell'ABR e dell'uso di antibiotici, e prevenire la diffusione della ABR nell'ambiente;
2. Rafforzare la prevenzione e la sorveglianza delle ICA in ambito ospedaliero e comunitario;
3. Promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurre la frequenza delle infezioni causate da microrganismi resistenti in ambito umano e animale;
4. Promuovere innovazione e ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni resistenti agli antibiotici;
5. Rafforzare la cooperazione nazionale e la partecipazione dell'Italia alle iniziative internazionali nel contrasto all'ABR;
6. Migliorare la consapevolezza della popolazione e promuovere la formazione degli operatori sanitari e ambientali sul contrasto all'ABR.

Principio attivo	categoria OMS	DDD Gen-Mar/100 giorni degenza			Spesa Gen-Mar		
		2021	2022	% 2022 vs 2021	2021	2022	% 2022 vs 2021
CEFTRIAXONE PARENTERALE	Watch	19,5	17,1	-12,1%	19.292	16.740	-13,2%
PIPERACILLINA ED INIBITORE DELLE BETA-LATTAMASI PARENTERALE	Watch	8,0	8,4	3,9%	123.514	124.228	0,6%
AMOXICILLINA ED INIBITORE DELLE BETA-LATTAMASI ORALE	Access	5,3	6,7	26,8%	951	1.184	24,5%
CEFAZOLINA PARENTERALE	Access	4,0	4,8	19,3%	14.501	16.910	16,6%
MEROPENEM PARENTERALE	Watch	5,3	4,5	-16,1%	43.820	36.466	-16,8%
AZITROMICINA ORALE	Watch	8,1	3,6	-56,0%	1.400	640	-54,3%
LEVOFLOXACINA PARENTERALE	Watch	3,6	3,4	-6,5%	2.505	2.319	-7,4%
DAPTOMICINA PARENTERALE	Reserve	1,9	2,7	43,2%	85.077	120.658	41,8%
LEVOFLOXACINA ORALE	Watch	2,6	2,6	-0,9%	440	432	-1,9%
CIPROFLOXACINA ORALE	Watch	2,5	2,4	-2,5%	797	772	-3,1%

Principio attivo	categoria OMS	DDD Gen-Mar/100 giorni degenza			Spesa Gen-Mar		
		2021	2022	% 2022 vs 2021	2021	2022	% 2022 vs 2021
CEFTAZIDIMA ED INIBITORE DELLE BETA-LATTAMASI PARENTERALE	Reserve	0,8	0,8	-1,2%	192.986	161.032	-16,6%
CEFIDEROCOL PARENTERALE	Reserve	0,0	0,0	n.a.	0	127.422	n.a.
PIPERACILLINA ED INIBITORE DELLE BETA-LATTAMASI PARENTERALE	Watch	8,0	8,4	3,9%	123.514	124.228	0,6%
DAPTOMICINA PARENTERALE	Reserve	1,9	2,7	43,2%	85.077	120.658	41,8%
FOSFOMICINA PARENTERALE	Reserve	0,4	0,8	140,7%	22.249	53.035	138,4%
MEROPENEM E VABORBACTAM PARENTERALE	Reserve	0,0	0,2	n.a.	0	48.448	n.a.
MEROPENEM PARENTERALE	Watch	5,3	4,5	-16,1%	43.820	36.466	-16,8%
TEICOPLANINA PARENTERALE	Watch	1,9	1,7	-9,0%	31.023	27.947	-9,9%
CEFAZOLINA PARENTERALE	Access	4,0	4,8	19,3%	14.501	16.910	16,6%
CEFTRIAXONE PARENTERALE	Watch	19,5	17,1	-12,1%	19.292	16.740	-13,2%

DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



- **ICA in ambiente ospedaliero:**
  - *6,3 casi ogni 100 pz. ricoverati*
- **Stima WHO-OMS dei decessi/anno attribuibili a ICA in Europa:**
  - *~37000*

REGIONE DEL VENETO ULSS3 SERENISSIMA	Istruzione Operativa **Sorveglianza attiva MDR-O Tamponi rettali di screening ai degenti** Comitato Infezioni Ospedaliere	IO_00001 REV0 16/05/2022

Comitato Infezioni Ospedaliere

Sorveglianza attiva MDR-O Tamponi rettali di screening ai degenti

Sommario

1. Premessa 2
2. Scopo 2
3. Campo di applicazione 2
4. Responsabilità 3
5. Soggetti Destinatari 4
6. Terminologia e abbreviazioni 4
7. Modalità operative 4
8. Referenti della procedura 8
9. Archiviazione e gestione dei dati 8
10. Documenti di riferimento e Allegati 8

La sorveglianza mediante t.rettale di screening, oltre che agli Enterobatteri, è applicata anche alle altre specie batteriche (non CPE) che richiedono di adottare uguali misure di prevenzione e controllo della diffusione secondo indicazioni regionali.

Il tampone rettale di sorveglianza per la ricerca di microrganismi Alert resistenti agli antibiotici viene effettuato con richiesta in Concerto di:

“TAMPONE RETTALE **DI SORVEGLIANZA”**

“TAMPONE RETTALE” è la coprocoltura

- **Pazienti da sottoporre a screening con tampone rettale di sorveglianza:**

A) All'ingresso in reparto, indipendentemente dall'U.O. di degenza, le seguenti categorie di pazienti, in relazione al maggior rischio di colonizzazione:

1- Pazienti colonizzati/infetti con MDR-O nei 12 mesi precedenti l'attuale ricovero;

2- Pazienti trasferiti da altra struttura assistenziale per acuti e riabilitazione intensiva;

3- Pazienti trasferiti da strutture territoriali per anziani;

4- Pazienti con storia di soggiorno, nei 6 mesi precedenti, in setting assistenziali o in paesi endemici;

5- Pazienti con contatti frequenti con le strutture assistenziali, quali i pazienti dializzati o sottoposti a chemioterapia nei 12 mesi precedenti, o comunque immunodepressi;

6- Pazienti considerati a rischio di aver acquisito un'infezione/colonizzazione da MDR-O;

7- Contatti di pazienti con infezione o colonizzazione da MDR-O e pazienti assistiti dalla stessa equipe di un paziente risultato infetto o colonizzato (inclusi pazienti della stessa stanza, unità o reparto, in base alla frequenza osservata di MDR-O e alle caratteristiche strutturali/organizzative della struttura).

B) Pazienti ricoverati in area critica/alta intensità di cura (RIANIMAZIONE, TIPO CARDIOCHIRURGICA, UNITA' DI TERAPIA INTENSIVA CORONARICA, SUB-INTENSIVA DI PNEUMOLOGIA, EMATOLOGIA)

L'esecuzione del tampone rettale di sorveglianza viene effettuato all'ingresso, per tutti i pazienti.

C) Pazienti ricoverati in:

CHIRURGIA GENERALE
CHIRURGIA TORACICA
UROLOGIA
ORTOPEDIA-TRAUMATOLOGIA
CHIRURGIA VASCOLARE
CARDIOCHIRURGIA
NEUROCHIRURGIA

L'esecuzione del tampone rettale di sorveglianza viene effettuato all'ingresso, per i pazienti che devono essere sottoposti ad intervento di chirurgia maggiore per i quali è prevedibile una degenza per il decorso post-operatorio in Terapia Intensiva.

- **Gestione dei pazienti**

Misure di sorveglianza e controllo della trasmissione delle infezioni da MDR-O nelle strutture sanitarie

Tutte le strategie necessarie a ridurre e controllare le infezioni sostenute da MDR-O, affinché siano efficaci, devono essere tempestive e coinvolgere diversi aspetti dell'assistenza sanitaria come:

- corretta igiene delle mani e applicazione delle buone pratiche;
- igiene ambientale e delle apparecchiature;
- formazione del personale;
- informazione/educazione dei pazienti e dei visitatori;
- uso consapevole degli antibiotici;
- sorveglianza attiva delle infezioni.

Sorveglianza Attiva delle colonizzazioni da MDR-O nelle strutture sanitarie

L'impiego della sorveglianza attiva è uno strumento essenziale nel controllo delle infezioni da MDR-O, non solo nel corso di focolai epidemici, ma anche come misura routinaria, in particolare nei setting in cui queste infezioni siano frequenti, per:

- definire l'epidemiologia locale di questi agenti patogeni e stabilire le misure di controllo da adottare;
- attuare l'appropriato isolamento dei pazienti infetti e/o colonizzati, le precauzioni da contatto e le altre misure necessarie.

Controllo della Trasmissione

E' necessario potenziare le misure di controllo, come le precauzioni da contatto, l'isolamento o il cohorting (raggruppamento) dei pazienti positivi (colonizzati e infetti) in rapporto alla specie batterica e al profilo di resistenza isolato e, ove possibile, l'impiego di personale infermieristico dedicato.

Dovrebbero essere preventivamente sottoposti ad isolamento da contatto:

- pazienti ad alto rischio di colonizzazione, in attesa dei risultati dello screening;
- pazienti con un risultato preliminare positivo del test di screening, in attesa della conferma fenotipica/genotipica;
- pazienti in ingresso in reparti che ospitano pazienti ad alto rischio di andare incontro a colonizzazione/infezione o di sviluppare conseguenze gravi in seguito all'infezione.

Follow-up dei casi

In base ai dati disponibili sulla durata della colonizzazione in ospedale e al fine di garantire la corretta applicazione delle precauzioni da contatto nei pazienti colonizzati o infetti, si raccomandano i seguenti criteri di follow-up:

- per ciascun paziente colonizzato o infetto, interrompere lo screening dopo un test positivo e mantenere le precauzioni da contatto fino alla dimissione;
- in caso di nuovo ricovero di paziente con almeno una positività accertata in passato:

  a) se l'ultima positività è stata osservata nei 90 giorni precedenti, si raccomanda di non effettuare ulteriori tamponi rettali di sorveglianza e di applicare le precauzioni da contatto per tutta la durata del ricovero;

  b) se l'ultima positività è stata osservata più di 90 giorni prima, si raccomanda di eseguire il tampone rettale di sorveglianza all'ingresso. Il paziente sarà considerato negativo dopo tre test consecutivi negativi, eseguiti a una settimana di intervallo uno dall'altro, secondo, comunque, valutazione del rischio prima di rimuovere le precauzioni da contatto.

  Qualora lo stesso paziente (risultato negativo a tre test consecutivi e senza successive positività) sia nuovamente ricoverato in ospedale, si raccomanda di implementare le precauzioni da contatto e di eseguire almeno un tampone rettale di sorveglianza (ottimali tre campioni); solo dopo la conferma ella negatività sarà possibile rimuovere le precauzioni da contatto.

- I pazienti che sono stati potenzialmente esposti ad un paziente indice dovranno essere sottoposti a screening con cadenza settimanale sulla base dell'indagine epidemiologica fino ad evidenza di cessata circolazione di MDR-O nel reparto.

Dimissioni dei Pazienti

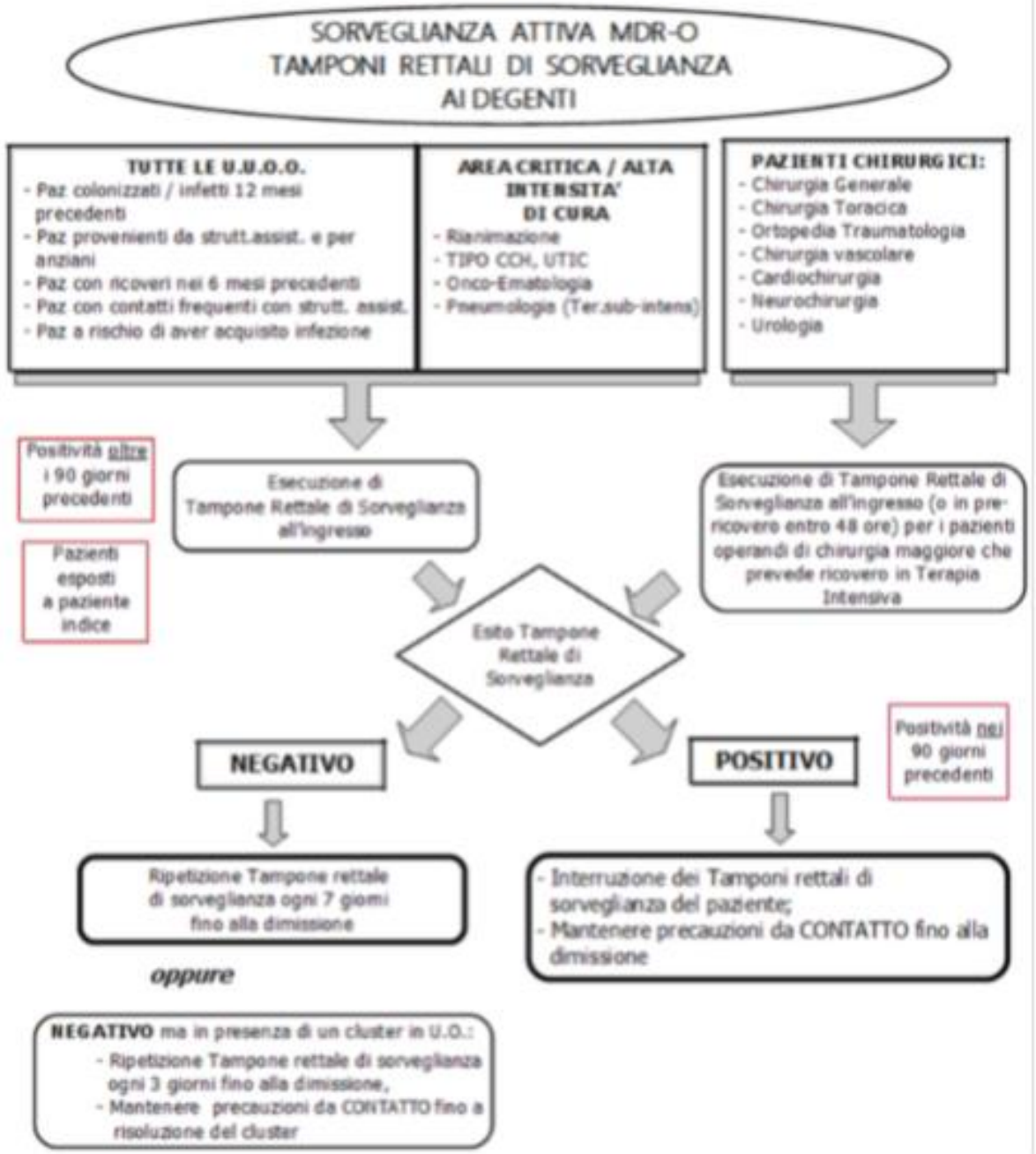
In caso di dimissione o di trasferimento ad altra struttura sanitaria di un paziente positivo MDR-O, la struttura dimettente deve informare della positività i familiari, caregiver o il personale sanitario di riferimento della struttura che accoglie il paziente.

Qualora i pazienti ricoverati, identificati come *contatto di caso indice* siano stati dimessi, per ragioni legate ai tempi di risposta della Microbiologia, individuare tra le seguenti opzioni:

- dimesso a domicilio: comunicare al MMG per indicazioni pratiche (lettera di dimissione);
- dimesso in altra struttura sanitaria o casa di riposo: comunicare al personale sanitario di riferimento e al Referente per le Infezioni dell'Unità Operativa.

Analogamente nel caso di paziente identificato come contatto dopo il trasferimento ad altra Unità Operativa, dare immediata comunicazione all'Unità Operativa di trasferimento per l'adozione immediata delle precauzioni da contatto ed esecuzione del tampone rettale di sorveglianza; in caso di positività considerare il paziente come caso indice per quella Unità Operativa.

FLOW-CHART ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA MDR-O



La sorveglianza attiva è uno strumento essenziale nel controllo delle infezioni da MDR-O e permette di:

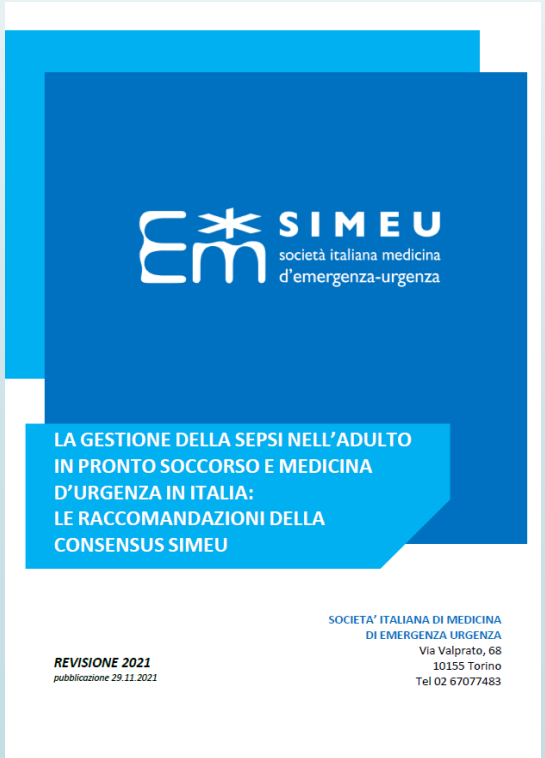
- definire e mantenere aggiornata l'epidemiologia locale di questi agenti patogeni e stabilire le misure di controllo da adottare;

- attuare l'appropriato isolamento dei pazienti infetti e/o colonizzati, le precauzioni da contatto e le altre misure necessarie;

- prevenire la diffusione di MDR-O all'interno della struttura ospedaliera e ridurre il rischio di introdurle nei reparti che ospitano pazienti ad alto rischio.

La sepsi è una patologia acuta, a rapida evolutività, gravata di elevata mortalità se non riconosciuta e trattata adeguatamente. L'incidenza stimata a livello mondiale supera i 270 casi per 100.000 abitanti/anno con più di 2 milioni di casi di sepsi l'anno, ed un tasso di mortalità che oscilla, a seconda delle aree interessate, tra il 20 e il 40%1 ed è destinata ad aumentare. In Italia la mortalità si attesta attualmente sui valori più elevati, intorno al 40% 2 .

Il riconoscimento precoce del paziente è un punto cardine dell'intera gestione della sepsi in quanto permette di anticipare i trattamenti e migliorare la sopravvivenza4, 16. Al momento attuale però non esiste un metodo o uno score clinico che si sia dimostrato chiaramente superiore ad altri nel favorire tale riconoscimento.




documento
provvisorio

Figura 1: Superfici toccate di frequente/superfici potenzialmente contaminate con sangue e liquidi corporei all'interno della zona paziente



- Superfici toccate di frequente e superfici potenzialmente contaminate con sangue o liquidi corporei.

La Figura 1 evidenzia le superfici toccate di frequente nella zona paziente che richiedono una pulizia speciale in presenza di un paziente colonizzato o infetto con CRO come descritto in Tabella 9. Mostra altresì le superfici di maggiore contaminazione potenziale all'interno di una zona "sporca". Qualsiasi area all'esterno della zona paziente che è probabile venga contaminata con liquidi corporei (in particolare contaminazione fecale) di un paziente colonizzato o infetto con un CRO (ad esempio la zona "sporca") deve essere sottoposta a una pulizia avanzata come illustrato in Tabella 9.

Ministero della salute 1/2012

INDOSSARE i dispositivi di protezione secondo la seguente sequenza



CAMICE → MASCHERA VISIERA CUFFIA → LAVAGGIO O FRIZIONE → GUANTI

RIMUOVERE i dispositivi di protezione secondo la seguente sequenza



GUANTI → CAMICE → LAVAGGIO O FRIZIONE → MASCHERA VISIERA CUFFIA → LAVAGGIO O FRIZIONE

VESTIZIONE

La vestizione deve essere eseguita prima di entrare nel locale occupato dal paziente.
La procedura non è da effettuarsi in modo sterile, essendo mirata alla protezione dell'operatore.

LAVARSI LE MANI

1



INDOSSARE IL PRIMO PAIO DI GUANTI MONOUSO

non sterili

2



INDOSSARE IL CAMICE MONOUSO

3



INDOSSARE IL FACCIALE FILTRANTE FFP2

(o FFP3 quando occorre)
avendo cura di farlo aderire adeguatamente al volto

4



INDOSSARE IL SECONDO PAIO DI GUANTI MONOUSO

non sterili

5



INDOSSARE OCCHIALI PROTETTIVI O VISIERA PROTETTIVA

6



SVESTIZIONE

La svestizione deve essere eseguita subito all'uscita dal locale occupato dal paziente. I dispositivi utilizzati sono da considerare contaminati, pertanto attenersi all'ordine ed alla modalità di esecuzione delle azioni sottoriportate, finalizzate alla protezione dell'operatore dalla contaminazione.
I dispositivi sono tutti monouso, da smaltire immediatamente nell'apposito contenitore, ad eccezione della protezione facciale, che potrà essere riutilizzata previa sanificazione.

RIMUOVERE IL CAMICE MONOUSO

sfilandolo da dietro e avvolgendolo dall'interno all'esterno

1



RIMUOVERE IL PRIMO PAIO DI GUANTI

2



RIMUOVERE LA PROTEZIONE PER GLI OCCHI

tramite l'elastico posteriore, evitando il contatto con la parte anteriore contaminata

3



RIMUOVERE IL FACCIALE FILTRANTE

procedendo dalla parte posteriore del capo, utilizzando gli elastici di tenuta

4



RIMUOVERE IL SECONDO PAIO DI GUANTI

5



LAVARSI LE MANI

6



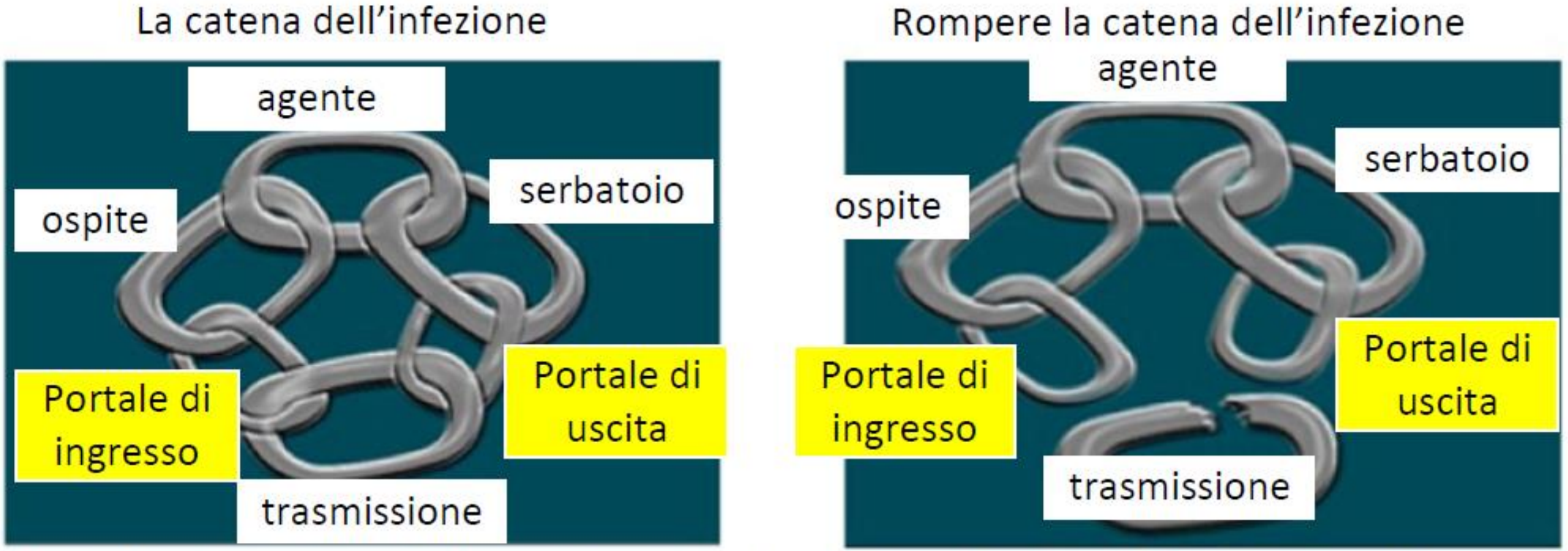
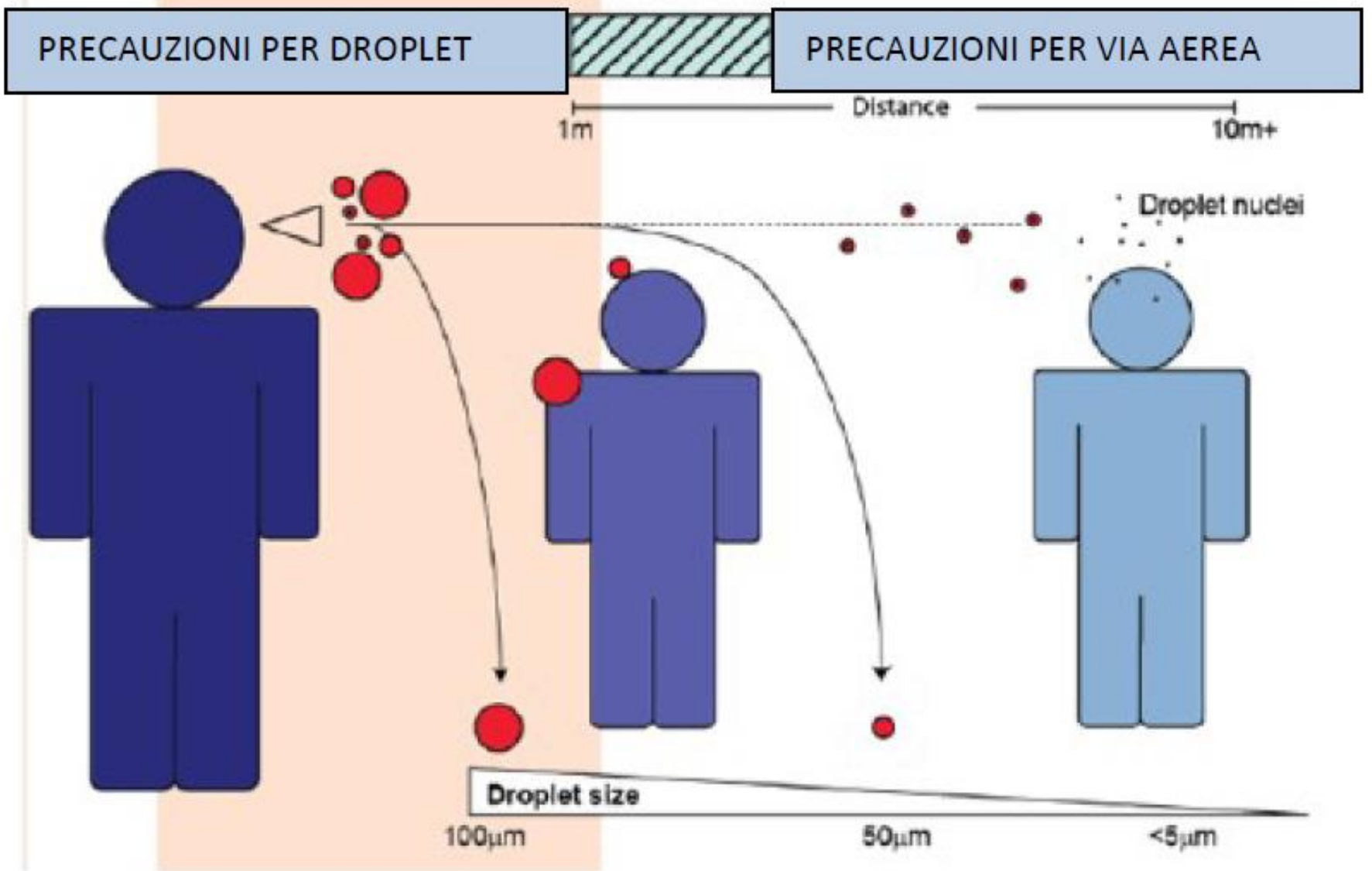


Figure 1a and 1b: Chain of Infection (Permission for use of graphics provided by Dr. Donna Moralejo, Associate Professor, Memorial University School of Nursing, St. John's Newfoundland.


PRECAUZIONI PER DROPLET
PRECAUZIONI PER VIA AEREA
Distance
1m
10m+
Droplet nuclei
Droplet size
100µm
50µm
<5µm

La **sepsi** è una sindrome clinica di disfunzioni organiche potenzialmente letale causata da una risposta disregolata all'infezione. Nello **shock settico** si verifica una riduzione critica della perfusione dei tessuti che può condurre a uno stato di insufficienza multiorgano che coinvolge polmoni, reni e fegato. Le cause eziologiche più frequenti nei pazienti immunocompetenti includono molte specie diverse di batteri Gram-positivi e Gram-negativi. Nei pazienti immunocompromessi una sepsi può essere causata da funghi o da specie batteriche non comuni. I sintomi comprendono febbre, ipotensione, oliguria e stato confusionale. La diagnosi è data dall'associazione della clinica combinata con i dati microbiologici che mostrano la presenza di un'infezione; il riconoscimento e il trattamento precoce sono fondamentali. Il trattamento si basa sull'infusione intensiva di liquidi, la somministrazione precoce di antibiotici, la rimozione chirurgica del tessuto infetto o necrotico, il drenaggio del pus e le terapie di supporto.

Nuova terminologia e definizioni

- La **sepsi** è definita come una disfunzione d'organo con pericolo per la vita causata da una inappropriata risposta dell'ospite all'infezione.
- La **disfunzione d'organo** può essere identificata come cambiamento acuto nel punteggio totale del SOFA score di 2 punti conseguente all'infezione.
- Lo **score basale** del SOFA può essere ipotizzato pari a 0 nei pazienti per i quali non era nota una preesistente disfunzione d'organo.
- Un **SOFA score di 2** si associa ad un rischio di mortalità di circa il 10% nella popolazione generale ospedalizzata con sospetta infezione. Anche pazienti che si presentano con modesti segni di disfunzione possono deteriorarsi successivamente, enfatizzando la gravità della loro condizione e la necessità di un intervento rapido ed appropriato, se ancora non intrapreso.
- Il **qSOFA** permette di riconoscere prontamente i pazienti con sospetta infezione per i quali è possibile prevedere un prolungato periodo di permanenza in TI o la morte.
- Lo **shock settico** è un sottogruppo della sepsi nel quale le alterazioni circolatorie e cellulari/metaboliche sono sufficientemente importanti da determinare un sostanziale aumento della mortalità.
- I pazienti con **shock settico** posso essere identificati mediante l'associazione del quadro clinico di sepsi associate ad ipotensione persistente che necessita di vasopressori per mantenere la PAM di 65 mmHg e che presentano livelli di lattato sierico >18 mg/dl nonostante adeguata rianimazione volemica. La mortalità in ospedale di questi pazienti supera il 40%.

Abbreviazioni. *PAM: pressione arteriosa media; qSOFA, quick SOFA; SOFA: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*.

SOFA score
S - Sequential (Sepsis-related)
O - Organ
F - Failure
A - Assessment

SOFA	Punteggio				
Sistema	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Respirazione					
PaO2/Fio2, mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto	< 100 con supporto
Coagulazione					
Piastrine	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
Fegato					
Bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12,0
Cardiovascolare	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopam < 5* o dobut	Dopam 5,1– 15 o nor.≤ 0,1*	Dopam > 15 o nor. > 0,1*
Sistema nervoso centrale					
GCS	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Renale					
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
Diuresi (ml/die)				< 500	< 200
**mcg/kg/min*					

qSOFA – quick SOFA score



SEPSI		SHOCK SETTICO
Infezione + SOFA ≥ 2 • Pa=2/FiO2 • Piastrine • Bilirubina • PAM + inotropi/vasocostr. • GCS • Creatinina • Diuresi		**Sepsi** **+** **Ipotensione refrattaria** che richiede vasopressori per mantenere PAM ≥ 65 mmHg **e** **Iperlattatemia > 15 mg/dl** nonostante adeguato riempimento volemico
Infezione + qSOFA • PAS ≤ 100 mmHg • GCS < 15 • FR ≥ 22		

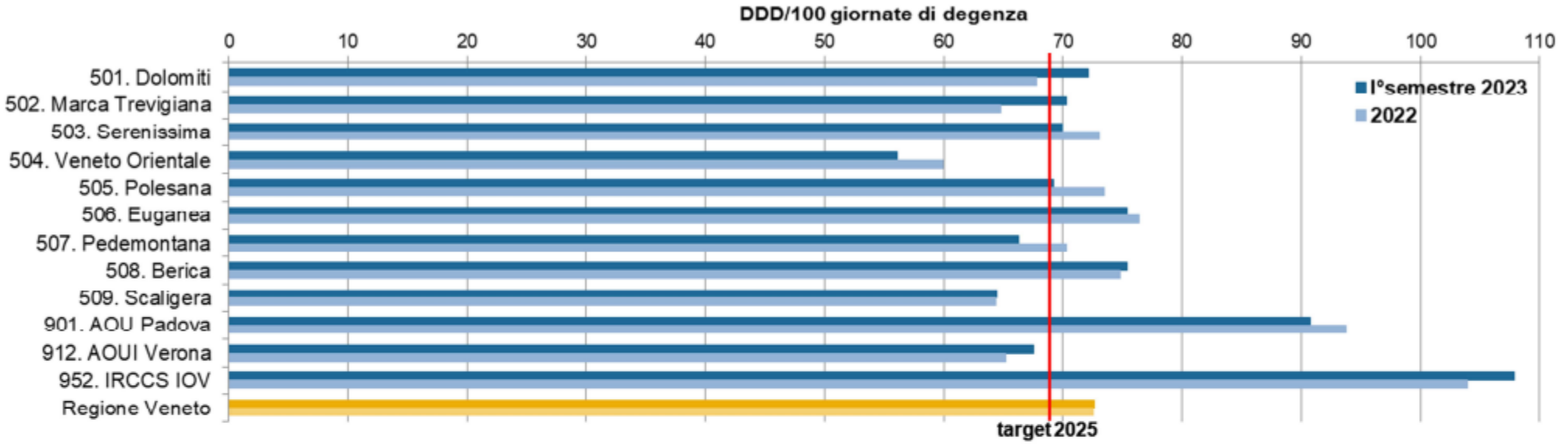
REGIONE DEL VENETO

ULSS3 SERENISSIMA

ANALISI CONSUMI ANTIBIOTICI ULSS3 IN AMBITO OSPEDALIERO- aggiornamento Gen-Ago2023

4. Monitoraggio dell'impatto delle azioni sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici in ambito ospedaliero

4.1. Riduzione > 5% del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022



	consumo in DDD	giornate di degenza	DDD/100 gg degenza		
	I°semestre 2023	I°semestre 2023	I°semestre 2023	2022	variazione %
501. Dolomiti	59.594	82.621	72,1	67,8	6,4%
502. Marca Trevigiana	220.688	314.036	70,3	64,8	8,5%
503. Serenissima	153.895	220.069	69,9	73,1	-4,3%
504. Veneto Orientale	37.560	66.938	56,1	60,0	-6,4%
505. Polesana	56.753	81.951	69,3	73,5	-5,8%
506. Euganea	118.055	156.587	75,4	76,4	-1,3%
507. Pedemontana	73.596	111.083	66,3	70,3	-5,8%
508. Berica	131.370	174.176	75,4	74,8	0,8%
509. Scaligera	86.168	133.690	64,5	64,4	0,1%
901. AOU Padova	196.106	216.118	90,7	93,7	-3,2%
912. AOUI Verona	120.250	178.023	67,5	65,2	3,7%
952. IRCCS IOV	21.333	19.768	107,9	104,0	3,8%
Regione Veneto	**1.275.368**	**1.755.060**	**72,7**	**72,6**	**0,1%**

fonte: flussi farosp e sdo, Farmadati

target 2025: 68,9

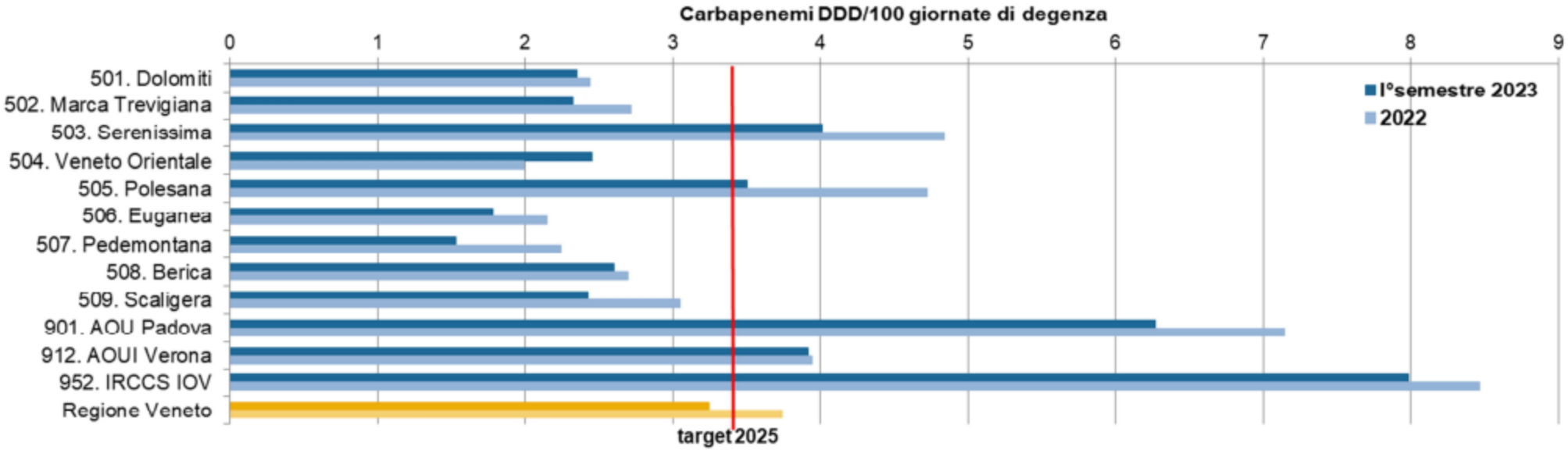
Consumi Ospedalieri Antibiotici Sistemici

OSPEDALI	ANNO 2022	GEN-AGO 2023	% VARIAZIONE VS 2022
	DDD PER 100 GG DEGENZA		
CHIOGGIA	72,3	67,3	-6,9%
DOLO	69,4	66,2	-4,7%
MESTRE	76,3	76,2	-0,1%
MIRANO	70,4	67,6	-3,9%
VENEZIA	59,3	58,9	-0,7%
TOTALE	**73,1**	**71,8**	**-1,8%**

Nuovo target da PNCAR 2022-2025: riduzione del 5% dei consumo di antibiotici in regime di ricovero nel 2025 rispetto al 2022

	2022 Gennaio Dicembre			2023 Gennaio Agosto			Indicatore Regionale			
	DDD	GG Degenza	Spesa	DDD	GG Degenza	Spesa	DDD/100 gg deg ANNO 2022	DDD/100 gg deg ANNO Gen-Giu 2023	Delta 2023 vs 2022	
UOC ANESTESIA RIANIMAZIONE MESTRE	10.490,27	3.579	291.565 €	7.497,51	2.349	160.612 €	293,1	319,2	**8,9**	☹
UOC MALATTIE INFETTIVE MESTRE	10.411,77	7.700	109.479 €	8.457,10	4.766	76.937 €	135,2	177,4	**31,2**	☹
UOC UROLOGIA MESTRE	6.827,25	3.885	26.503 €	4.304,15	2.448	18.205 €	175,7	175,8	**0,1**	☹
UOC EMATOLOGIA MESTRE	7.143,39	6.678	68.346 €	6.721,51	5.342	80.001 €	107,0	125,8	**17,6**	☹
UOC CHIRURGIA TORACICA MESTRE	1.898,55	2.670	6.961 €	2.258,90	1.804	16.157 €	71,1	125,2	**76,1**	☹
UOC OTORINOLARINGOIATRIA MESTRE	3.188,05	2.497	12.763 €	1.920,24	1.789	6.331 €	127,7	107,3	**-15,9**	☺
UOC PNEUMOLOGIA MESTRE	6.988,44	5.767	95.671 €	3.403,64	3.331	40.566 €	121,2	102,2	**-15,7**	☺
UOC CHIRURGIA PLASTICA MESTRE	298,72	1.323	3.516 €	832,13	960	7.655 €	22,6	86,7	**283,9**	☹
UOC ONCOLOGIA MESTRE VENEZIA	1.982,20	3.480	20.735 €	1.600,32	1.884	13.402 €	57,0	84,9	**49,1**	☹
UOC CHIRURGIA VASCOLARE MESTRE	2.285,15	3.268	21.479 €	2.035,57	2.678	28.407 €	69,9	76,0	**8,7**	☹
UOC GERIATRIA MESTRE	12.448,49	16.180	56.194 €	8.237,81	10.985	28.180 €	76,9	75,0	**-2,5**	☺
UOC MEDICINA GENERALE MESTRE	30.823,38	34.079	233.067 €	14.968,20	20.617	123.614 €	90,4	72,6	**-19,7**	☺
UOC CHIRURGIA GENERALE MESTRE	5.640,01	8.726	52.227 €	3.988,66	5.936	31.560 €	64,6	67,2	**4,0**	☹
UOC GASTROENTEROLOGIA MESTRE	2.418,71	3.821	11.282 €	1.482,18	2.572	8.369 €	63,3	57,6	**-9,0**	☺
UOC ORTOPEDIA MESTRE	8.016,39	13.158	101.595 €	5.123,23	8.901	65.499 €	60,9	57,6	**-5,5**	☺
UOC NEUROCHIRURGIA MESTRE	4.453,61	7.420	93.268 €	2.296,31	4.339	35.854 €	60,0	52,9	**-11,8**	☺
UOC NEFROLOGIA MESTRE VENEZIA	2.367,57	6.337	41.030 €	1.749,87	3.946	34.144 €	37,4	44,3	**18,7**	☹
UOC PEDIATRIA MESTRE	1.939,34	4.927	5.034 €	1.378,23	3.227	5.260 €	39,4	42,7	**8,5**	☹
UOC OSTETRICIA E GINECOLOGIA MESTRE	4.323,73	10.047	21.645 €	2.650,35	6.388	12.999 €	43,0	41,5	**-3,6**	☺
UOC CARDIOLOGIA MESTRE	5.114,68	11.284	43.819 €	2.835,52	7.400	22.039 €	45,3	38,3	**-15,5**	☺
UOC NEUROLOGIA MESTRE	3.703,44	9.688	58.753 €	2.439,74	6.438	14.960 €	38,2	37,9	**-0,9**	☺
UOC CARDIOCHIRURGIA MESTRE	1.766,24	7.221	15.058 €	2.245,93	6.278	33.023 €	24,5	35,8	**46,3**	☹
UOSD TERAPIA INTENSIVA NEONATALE	140,83	2.241	1.799 €	188,39	1.589	1.933 €	6,3	11,9	**88,7**	☹
UOC 2 PSICHIATRIA TERRAFERMA VENEZIANA	326,43	5.206	396 €	346,67	3.356	460 €	6,3	10,3	**64,7**	☹
UOC DIREZIONE MEDICA MESTRE	4.632,49	-	12.976 €	2.834,37	0	7.486 €	n.a.	n.a.	**n.a.**	☺
UOC PRONTO SOCCORSO MESTRE	3.688,64	-	7.067 €	2.756	0	5.751 €	n.a.	n.a.	**n.a.**	☹
UOC CHIRURGIA MAXILLO FACCIALE MESTRE	-	598	- €	0,00	358	0 €	0,0	0,0	**0,0**	
UOC OCULISTICA MESTRE	-	1.065	- €	0,00	711	0 €	0,0	0,0	**0,0**	
TER. DOLORE-RADIOTER.-CHIR-SENOLOGICA	-	40	- €	0,00	16	0 €	0,0	0,0	**n.a.**	
	139.629,12	**182.885**	**1.405.162 €**	**91.796,51**	**120.408**	**873.710 €**	**76,3**	**76,2**	**-0,1**	☺

4.2. Riduzione del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di carbapenemi ≥ 10% in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022



	carbapenemi consumo in DDD	giornate di degenza	DDD/100 gg degenza		
	I°semestre 2023	I°semestre 2023	I°semestre 2023	2022	variazione %
501. Dolomiti	1.942	82.621	2,3	2,4	-3,6%
502. Marca Trevigiana	7.303	314.036	2,3	2,7	-14,4%
503. Serenissima	8.829	220.069	4,0	4,8	-17,1%
504. Veneto Orientale	1.640	66.938	2,4	2,0	23,1%
505. Polesana	2.871	81.951	3,5	4,7	-25,8%
506. Euganea	2.789	156.587	1,8	2,1	-16,9%
507. Pedemontana	1.699	111.083	1,5	2,2	-31,9%
508. Berica	4.533	174.176	2,6	2,7	-3,5%
509. Scaligera	3.242	133.690	2,4	3,0	-20,5%
901. AOU Padova	13.546	216.118	6,3	7,1	-12,3%
912. AOUI Verona	6.973	178.023	3,9	3,9	-0,8%
952. IRCCS IOV	1.578	19.768	8,0	8,5	-5,7%
Regione Veneto	**56.944**	**1.755.060**	**3,2**	**3,7**	**-13,3%**

fonte: flussi farosp e sdo, Farmadati

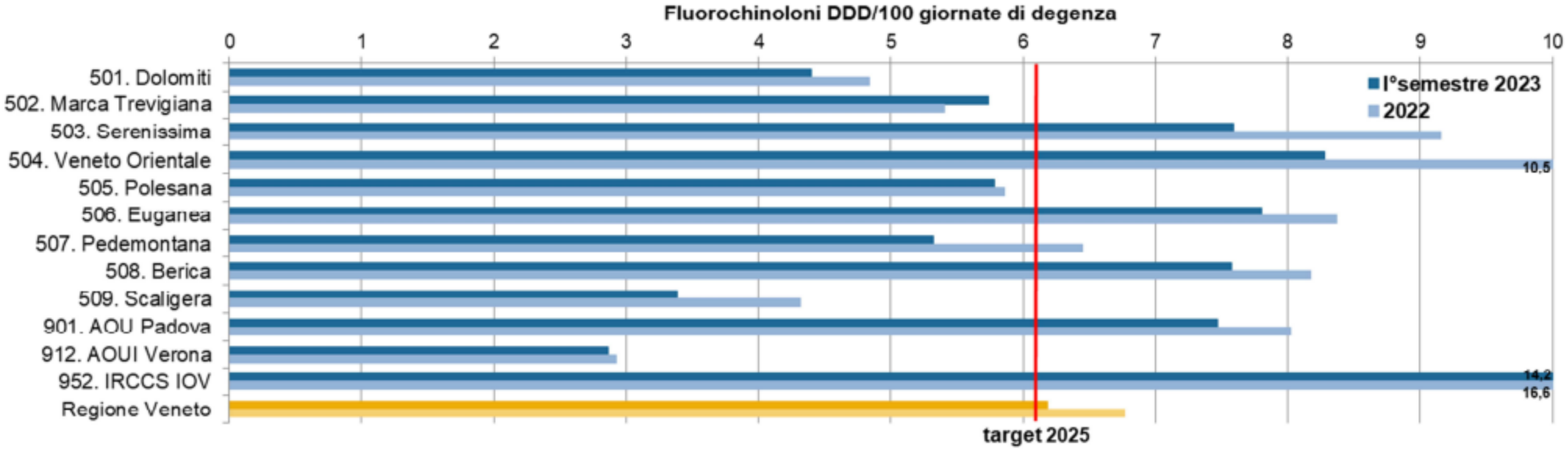
target 2025: 3,4

Consumi Ospedalieri Carbapenemi

OSPEDALI	ANNO 2022	GEN-AGO 2023	% VARIAZIONE VS 2022
	DDD PER 100 GG DEGENZA		
CHIOGGIA	4,0	3,0	-26,4%
DOLO	5,3	5,4	2,4 %
MESTRE	5,6	4,0	-27,7%
MIRANO	3,7	4,0	10,7 %
VENEZIA	4,1	2,7	-34,5%
TOTALE	**4,8**	**3,9**	**-18,8%**

Nuovo target da PNCAR 2022-2025: riduzione del 10% dei consumo di carbapenemi in regime di ricovero nel 2025 rispetto al 2022

4.3. Riduzione del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di fluorochinoloni ≥ 10% in ambito ospedaliero nel 2025 rispetto al 2022



	fluorochinoloni consumo in DDD	giornate di degenza	DDD/100 gg degenza		
	I°semestre 2023	I°semestre 2023	I°semestre 2023	2022	variazione %
501. Dolomiti	3.634	82.621	4,4	4,8	-9,1%
502. Marca Trevigiana	18.015	314.036	5,7	5,4	6,1%
503. Serenissima	16.699	220.069	7,6	9,2	-17,2%
504. Veneto Orientale	5.542	66.938	8,3	10,5	-21,3%
505. Polesana	4.738	81.951	5,8	5,9	-1,3%
506. Euganea	12.220	156.587	7,8	8,4	-6,8%
507. Pedemontana	5.908	111.083	5,3	6,4	-17,5%
508. Berica	13.192	174.176	7,6	8,2	-7,3%
509. Scaligera	4.526	133.690	3,4	4,3	-21,6%
901. AOU Padova	16.139	216.118	7,5	8,0	-6,9%
912. AOUI Verona	5.100	178.023	2,9	2,9	-2,1%
952. IRCCS IOV	2.805	19.768	14,2	16,6	-14,4%
Regione Veneto	**108.516**	**1.755.060**	**6,2**	**6,8**	**-8,6%**

fonte: flussi farosp e sdo, Farmadati

target 2025: 6,1

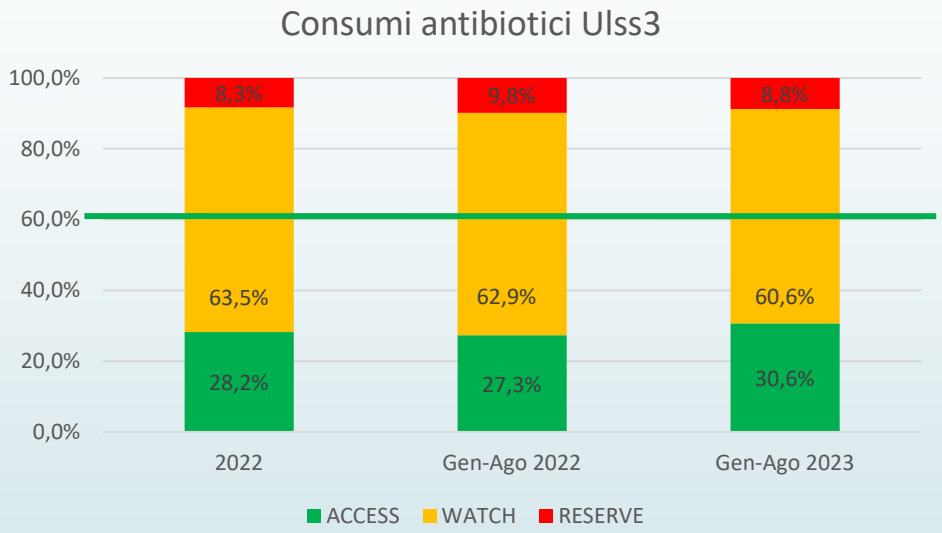
Consumi Ospedalieri Fluorochinoloni

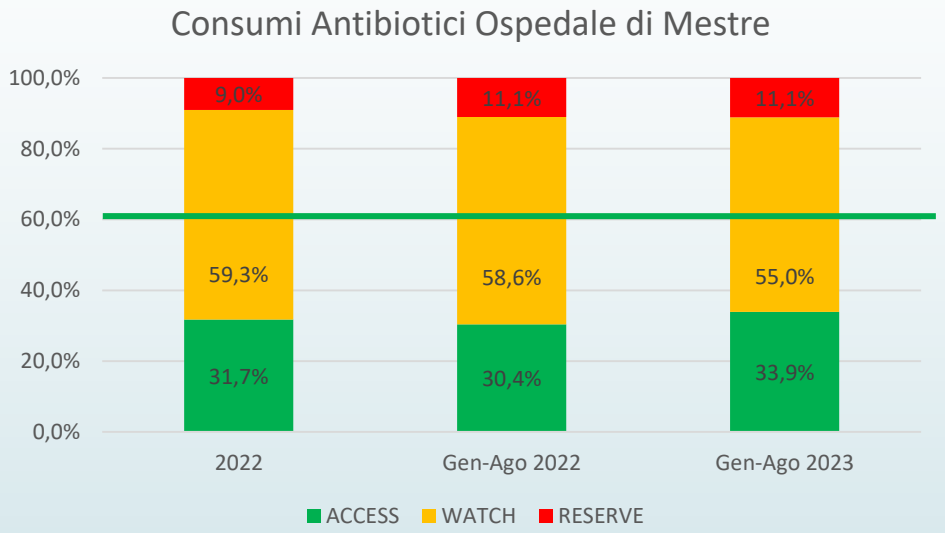
OSPEDALI	ANNO 2022	GEN-AGO 2023	% VARIAZIONE VS 2022
	DDD PER 100 GG DEGENZA		
CHIOGGIA	11,2	9,4	-16,2%
DOLO	10,2	8,8	-13,5%
MESTRE	7,8	5,7	-26,3%
MIRANO	11,9	9,9	-16,4%
VENEZIA	5,6	5,3	-3,8%
TOTALE	**9,1**	**7,5**	**-17,7%**

Nuovo target da PNCAR 2022-2025: riduzione del 10% dei consumo di fluorochinoloni in regime di ricovero nel 2025 rispetto al 2022

Spesa Antibiotici- uso intraospedaliero

Ospedali	Spesa GEN-DIC 2021	Spesa GEN-DIC 2022	% Variazione 2022 vs 2021	Spesa GEN-AGO 2022	Spesa GEN-AGO 2023	% Variazione Gen-Ago 2023 vs Gen-Ago 2022
CHIOGGIA	182.609 €	184.243 €	0,9%	131.880 €	120.773 €	-8,4%
DOLO	329.507 €	295.320 €	-10,4%	216.718 €	221.848 €	2,4%
MESTRE	1.346.879 €	1.412.229 €	4,9%	954.835 €	826.147 €	-13,5%
MIRANO	269.514 €	243.017 €	-9,8%	183.592 €	163.674 €	-10,8%
VENEZIA	662.159 €	571.232 €	-13,7%	494.754 €	323.011 €	-34,7%
Totale	**2.790.669 €**	**2.706.045 €**	**-3,0%**	**1.981.780 €**	**1.655.454 €**	**-16,5%**


Consumi antibiotici Ulss3
100,0%
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
8,3%
9,8%
8,8%
63,5%
62,9%
60,6%
28,2%
27,3%
30,6%
2022
Gen-Ago 2022
Gen-Ago 2023
ACCESS
WATCH
RESERVE


Consumi Antibiotici Ospedale di Mestre
100,0%
80,0%
60,0%
40,0%
20,0%
0,0%
9,0%
11,1%
11,1%
59,3%
58,6%
55,0%
31,7%
30,4%
33,9%
2022
Gen-Ago 2022
Gen-Ago 2023
ACCESS
WATCH
RESERVE

Consumi Ospedalieri Antibiotici Sistemici- Ulss3

Farmaci Ulss3	OMS CATEGORIA	DDD			Spesa		
		2022	Gen-Ago 2022	Gen-Ago 2023	2022	Gen-Ago 2022	Gen-Ago 2023
CEFTRIAXONE PARENTERALE	WATCH	74.179,0	48.288,0	44.824,0	71.864	46.184	44.661
PIPERACILLINA ED INIBITORE DELLE BETA-LATTAMASI PARENTERALE	WATCH	33.188,2	24.562,6	24.714,7	480.977	356.587	326.566
AMOXICILLINA ED INIBITORE DELLE BETA-LATTAMASI ORALE	ACCESS	32.209,5	20.218,1	23.191,0	5.591	3.517	4.061
CEFAZOLINA PARENTERALE	ACCESS	21.246,1	13.991,0	13.520,5	73.429	48.169	40.155
MEROPENEM PARENTERALE	WATCH	21.196,4	13.440,5	10.915,7	168.022	106.621	86.632
DAPTOMICINA PARENTERALE	RESERVE	9.224,4	6.665,5	8.753,2	407.932	294.769	338.930
AZITROMICINA ORALE	WATCH	12.890,0	8.460,0	7.462,0	2.288	1.409	1.229
CIPROFLOXACINA ORALE	WATCH	12.827,0	8.455,0	7.122,0	3.996	2.627	10.055
LEVOFLOXACINA PARENTERALE	WATCH	14.090,0	9.630,0	6.680,0	9.361	6.398	4.438
LEVOFLOXACINA ORALE	WATCH	12.240,0	7.870,0	6.580,0	2.007	1.290	1.541

Farmaci Mestre	OMS CATEGORIA	DDD			Spesa		
		2022	Gen-Ago 2022	Gen-Ago 2023	2022	Gen-Ago 2022	Gen-Ago 2023
CEFTRIAXONE PARENTERALE	WATCH	28.572,0	18.293,5	17.016,5	25.919	16.600	15.461
PIPERACILLINA ED INIBITORE DELLE BETA-LATTAMASI PARENTERALE	WATCH	11.620,3	8.970,4	10.739,9	167.515	129.963	141.464
AMOXICILLINA ED INIBITORE DELLE BETA-LATTAMASI ORALE	ACCESS	13.755,9	8.911,0	9.565,7	2.381	1.542	1.673
CEFAZOLINA PARENTERALE	ACCESS	11.194,1	7.135,2	7.561,1	44.270	28.223	23.596
DAPTOMICINA PARENTERALE	RESERVE	3.909,7	2.628,9	4.844,7	172.903	116.259	183.111
MEROPENEM PARENTERALE	WATCH	9.355,7	5.842,7	4.402,9	73.761	46.065	34.713
AZITROMICINA ORALE	WATCH	5.730,0	3.890,0	4.277,0	1.098	678	740
OXACILLINA PARENTERALE	ACCESS	2.239,5	1.383,5	2.472,5	19.015	11.746	20.996
CIPROFLOXACINA ORALE	WATCH	4.954,0	3.226,0	2.394,0	1.549	1.017	3.380
SULFAMETOXAZOLO E TRIMETOPRIM ORALE	ACCESS	3.882,5	2.426,0	2.383,0	745	431	473