

TITOLO: VALUTAZIONE DELLA DIFFUSIONE NOSOCOMIALE DELLO STAPHYLOCCOUS AUREUS RESISTENTE ALLA METICILLINA; STESURA DI RACCOMANDAZIONI

ANALISI STRUTTURATA DEL PROBLEMA

Problema

La frequenza di infezioni sostenute da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), nelle strutture sanitarie e sociosanitarie, rappresenta un indicatore della qualità degli interventi mirati a prevenire la trasmissione di infezioni da persona a persona in ambito assistenziale.

I dati disponibili sulla frequenza di MRSA, rilevati nell'ambito del Progetto AR-ISS in Italia e del Progetto EARSS a livello europeo testimoniano come l'Italia sia tra i paesi europei nei quali la frequenza di diffusione di questi microrganismi sia più elevata. Negli ultimi 8 anni, mediamente il 40% delle batteriemi/sepsi nosocomiali sostenute da *S.aureus* è dovuto ad un ceppo resistente alla meticillina (1-2). Questo indica come la circolazione di MRSA negli ospedali italiani abbia raggiunto livelli di vero allarme per la sanità pubblica,

Spiegazioni plausibili

La selezione e trasmissione di MRSA in ambito ospedaliero e nelle strutture e servizi sanitari territoriali è attribuibile al profilo di utilizzo degli antibiotici ed alla mancata adozione di misure efficaci a impedire la trasmissione di microrganismi da persona a persona nel corso dell'assistenza sanitaria.

Una indagine condotta a livello nazionale, su un campione rappresentativo di ospedali nel 2000, ha evidenziato come solo il 9,6% degli ospedali avesse istituito un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza, solo l'11% un sistema di monitoraggio degli antibiotici basato sulle DDD, il 59% protocolli scritti per l'igiene delle mani, il 36% protocolli per le precauzioni di isolamento e solo l'1,6% protocolli per il controllo della diffusione di MRSA (3).

Ciò è in parte attribuibile anche alla mancanza a livello nazionale di raccomandazioni e linee guida specifiche sulle pratiche raccomandate per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza (ICA). Il Progetto INF-OSS, finanziato dal CCM nel 2006, ha colmato in parte queste lacune, attraverso la predisposizione di un documento di raccomandazioni sulle pratiche "Irrinunciabili" per il controllo delle infezioni. Tale documento non tratta però aspetti specifici come quello della prevenzione delle infezioni sostenute da microrganismi multiresistenti, in generale, e da MRSA, in particolare.

Soluzioni proposte

L'esperienza di altri paesi testimonia della possibilità di ottenere risultati tangibili nel controllo della diffusione nosocomiale di MRSA, con la messa in atto di sistemi di sorveglianza in grado di orientare gli interventi e di aumentare la percezione della rilevanza del problema e di programmi di controllo mirati a attuare misure efficaci a ridurre il rischio di trasmissione da persona a persona (screening dei pazienti colonizzati o infetti in specifici ambiti assistenziali, adozione rigorosa delle precauzioni di isolamento compresa l'igiene delle mani, eventuale bonifica dei portatori). Nonostante la disponibilità di numerose linee guida internazionali, il controllo della diffusione nosocomiale di MRSA nel nostro Paese è ancora oggi prerogativa di un numero limitato di ospedali (4).

Per questo motivo, appare necessario avviare un'azione mirata a mettere a punto strumenti utili a promuovere programmi efficaci di sorveglianza e controllo di queste infezioni a livello nazionale, regionale e locale, attraverso il miglioramento della sorveglianza del fenomeno e la messa a punto di un documento di indirizzo e strumenti operativi utili a promuovere l'adozione nelle strutture sanitarie di misure atte a ridurre il rischio di trasmissione degli MRSA.

La tipizzazione molecolare dei microrganismi è utile non solo per il riconoscimento di cluster/epidemie o per il riconoscimento della catena di trasmissione, ma può complementare la sorveglianza tradizionale, contribuendo al raggiungimento dei suoi obiettivi. Nel caso di ceppi MRSA la tipizzazione molecolare può individuare cloni con particolari caratteristiche di virulenza (persistenza di colonizzazione, trasmissibilità) o che portano importanti determinanti di antibiotico-resistenza.

Negli ultimi anni numerose associazioni scientifiche e istituzioni a livello internazionale hanno emesso raccomandazioni mirate a ridurre la trasmissione in ambito assistenziale delle

infezioni da MRSA e sono state recentemente pubblicate revisioni sistematiche della letteratura in questo senso. Queste raccomandazioni concordano su alcuni aspetti essenziali, quali strumenti di sorveglianza specifici, l'adozione di precauzioni standard (igiene delle mani, utilizzo di misure di barriera) utili a ridurre la diffusione di qualsiasi infezione crociata, politiche mirate a promuovere l'uso appropriato di antibiotici. Più controverso è invece il tema della ricerca attiva dei pazienti colonizzati.

Per promuovere la diffusione di pratiche professionali appropriate al controllo della trasmissione di MRSA in ambito assistenziale sembra necessario predisporre un documento di indirizzo sulle strategie efficaci a contenere la diffusione di queste infezioni in ambito assistenziale.

Fattibilità

Nell'ambito del progetto AR-ISS/EARSS è stata creata una rete di laboratori con i quali è possibile stabilire una collaborazione mirata allo studio dell'epidemiologia molecolare dei ceppi MRSA circolanti in ambito ospedaliero. Il progetto sulla sorveglianza di laboratorio dell'antibiotico-resistenza finanziato nel 2006 dal CCM ha permesso di effettuare uno studio pilota utilizzando il metodo dello "spa-typing" per la tipizzazione molecolare di MRSA. Il laboratorio di riferimento dell'ISS ha effettuato un Proficiency Test ed è incluso nella rete Europea dei laboratori che effettuano "spa typing" (6).

L'esperienza acquisita nell'ambito dei precedenti progetti CCM relativi alle infezioni correlate all'assistenza facilita la messa a punto del documento di indirizzo. E', infatti, già costituito il coordinamento inter-regionale e sono state consultate le principali associazioni scientifiche interessate al tema del controllo delle infezioni correlate all'assistenza. Alcune tra queste (ad es. SIMPIOS e ANIPIO), hanno già avviato iniziative specifiche in questo ambito che possono essere di prezioso aiuto nella definizione del documento di indirizzo.

Le competenze conseguite nella predisposizione del documento di raccomandazioni generali per la prevenzione delle ICA saranno utili nella messa a punto del documento di indirizzo.

Criticità

La rete dei laboratori AR-ISS/EARSS non garantisce una rappresentatività uniforme sul territorio nazionale. Pertanto le attività di sorveglianza e tipizzazione dei ceppi MRSA saranno in primis coordinate con la Regione Emilia-Romagna e quindi estese ad altre regioni.

L'*European Center for Disease Control and Prevention* ha recentemente pubblicato un bando per la predisposizione a livello europeo di raccomandazioni, che saranno verosimilmente disponibili solo alla fine del 2010. Per questo motivo appare opportuno che il documento di indirizzo si orienti alle aree maggiormente consolidate di prevenzione delle infezioni da MRSA e si concentri sugli aspetti di trasferibilità delle raccomandazioni, offrendo spunti agli operatori per individuare facilmente i principali problemi di implementazione e le soluzioni trovate in analoghi contesti nazionali. Il documento verrà aggiornato non appena disponibili le linee guida europee.

Riferimenti bibliografici

1. Alfonsi V, Monaco M, D'Ancona F, Ciofi degli Atti M, Pantosti A, Gruppo di lavoro AR-ISS. AR-ISS: sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza basato su laboratori sentinella (2003-2005). 2007. Rapporti ISTISAN: 07/53.
2. EARSS Annual Report 2007 .
http://www.rivm.nl/earss/Images/EARSS%202007_FINAL_tcm61-55933.pdf
3. Moro ML, Petrosillo N, Gandin C. Antibiotic policies in Italy: still a lot to achieve. *Microbial Drug Resist.* 2003; 2: 219-222
4. Pan A, Carnevale G, Catenazzi P, Colombini P, Crema L, Dolcetti L, Ferrari L, Mondello P, Signorini L, Tinelli C, Roldan EQ, Carosi G. Trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infections: effect of the MRSA "search and isolate" strategy in a hospital in Italy with hyperendemic MRSA. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Feb;26(2):127-33
5. Ammon A. Molecular typing for public health purposes. *Eurosurveill.* 2008. Volume 13/Issue 19; Article 1

6. Fiederich AW, Witte W, de Lencastre H, Hryniewicz W, Sheres J, Westh H, Seq-Net.org participants. A European laboratory network for sequence-based typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a communication platform between human and veterinary medicine -an update on SeqNet.org. Eurosurveill. 2008. Volume 13/Issue 19; Article 5

DEFINIZIONE OBIETTIVO GENERALE

Migliorare la conoscenza sui cloni MRSA circolanti in ospedale e proporre misure efficaci a controllare la diffusione delle infezioni da MRSA in ambito assistenziale

DEFINIZIONE OBIETTIVI SPECIFICI

Obiettivo 1

Descrivere la circolazione dei diversi cloni MRSA responsabili di batteriemie/sepsi in ambito ospedaliero.

- La circolazione dei cloni sarà studiata in ospedali grandi e medio-piccoli e/o in ospedali con alta e bassa prevalenza di MRSA
- Mediante l'associazione tra dati demografici dei pazienti e cloni sarà possibile specificare meglio le caratteristiche epidemiologiche delle infezioni da MRSA (se di origine comunitaria o nosocomiale).

Obiettivo 2

Predisporre un documento di indirizzo sulle strategie efficaci a contenere la diffusione delle infezioni da MRSA in ambito assistenziale.

Il documento di indirizzo sarà:

- Orientato alle aree maggiormente consolidate per la prevenzione delle infezioni da MRSA in ambito assistenziale
- Orientato prevalentemente all'ambito ospedaliero, ma terrà conto anche del controllo della trasmissione nelle strutture residenziali per anziani
- Focalizzato a individuare e discutere anche i principali ostacoli alla implementazione delle raccomandazioni e le possibili soluzioni.

CRONOGRAMMA GENERALE

rendicontazione

| Mese | 1° anno | | | | | | | | | | | |
|--|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| OBIETTIVO 1 | | | | | | | | | | | | |
| Reclutamento laboratori per lo studio | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| Preparazione protocollo per i laboratori e scheda raccolta dati | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| Organizzazione corriere per invio ceppi batterici dai laboratori in ISS | | ■ | | | | | | | | | | |
| Messa a punto metodiche per tipizzazione molecolare MRSA | | | ■ | | | | | | | | | |
| Invio ceppi MRSA dai laboratori e organizzazione ceppoteca in ISS | | | | ■ | | | ■ | | | ■ | | |
| Tipizzazione molecolare ceppi | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | |
| Analisi dati tipizzazione e integrazione con dati demografici ed epidemiologici | | | | | | | | | | | ■ | ■ |
| Report finale ai laboratori | | | | | | | | | | | ■ | ■ |
| OBIETTIVO 2 | | | | | | | | | | | | |
| Costituzione del panel di esperti dopo consultazione con le istituzioni e le associazioni scientifiche interessate | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| Identificazione dei quesiti di interesse | | | ■ | | | | | | | | | |
| Revisione sistematica della letteratura e ricerca sui siti web | | | | ■ | ■ | | | | | | | |
| Valutazione della qualità delle LG reperite | | | | | | ■ | | | | | | |
| Selezione delle LG con un punteggio AGREE elevato | | | | | | ■ | | | | | | |
| Preparazione di un documento in bozza che contenga la risposta ai quesiti identificati sulla base delle LG | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | | |
| Discussione nell'ambito del panel del documento in bozza e identificazione dei principali ostacoli alla implementazione | | | | | | | | | | ■ | | |
| Individuazione di possibili strumenti operativi utili a superare gli ostacoli identificati | | | | | | | | | | ■ | | |
| Stesura del documento finale e organizzazione di un incontro per la sua discussione e condivisione finale con tutte le associazioni potenzialmente interessate, tutti i referenti regionali, le istituzioni centrali | | | | | | | | | | | ■ | ■ |

PIANO DI VALUTAZIONE OBIETTIVO 1

Descrivere la circolazione dei diversi cloni MRSA responsabili di batteriemie/sepsi in ambito ospedaliero.

| | | |
|--|--|---|
| Obiettivo specifico 1 | Descrivere la circolazione dei diversi cloni MRSA responsabili di batteriemie/sepsi in ambito ospedaliero. | |
| Indicatore di risultato | Prevalenza e caratteristiche dei diversi cloni MRSA a seconda dell'area geografica e tipo di ospedale | |
| Standard di risultato | Numero di ceppi MRSA da infezioni del torrente circolatorio con tipizzazione molecolare | |
| Azione | Indicatore/i di processo | Standard |
| Reclutamento dei laboratori partecipanti allo studio | Numero dei laboratori partecipanti | > 15 laboratori |
| Elaborazione protocollo e scheda raccolta dati | Disponibilità protocollo | OK |
| Creazione di una ceppoteca MRSA | Numero ceppi MRSA da infezioni del torrente circolatorio catalogati e conservati in ISS | > 150 ceppi |
| Caratterizzazione molecolare dei ceppi | Numero dei ceppi MRSA tipizzati mediante SCCmec e spa type Numero di ceppi tipizzati mediante MLST | >90% dei ceppi ricevuti >10% dei ceppi tipizzati |
| Analisi dei risultati | Lista dei cloni MRSA individuati | OK |
| Diffusione dei risultati | Report finale ai laboratori Presentazione a Convegno nazionale | OK OK |

CRONOGRAMMA Obiettivo 1

rendicontazione



| Mese | 1° anno | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| Reclutamento laboratori per lo studio | █ | █ | | | | █ | | | | | | | █ |
| Preparazione protocollo per i laboratori e scheda raccolta dati | █ | █ | | | | █ | | | | | | | █ |
| Organizzazione corriere per invio ceppi batterici dai laboratori in ISS | | █ | | | | █ | | | | | | | █ |
| Messa a punto metodiche per tipizzazione molecolare MRSA | | █ | █ | | | █ | | | | | | | █ |
| Invio ceppi MRSA dai laboratori e organizzazione ceppoteca in ISS | | | | █ | | █ | █ | | | █ | | | █ |
| Tipizzazione molecolare ceppi | | | | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| Analisi dati tipizzazione e integrazione con dati demografici ed epidemiologici | | | | | | █ | | | | | | █ | █ |
| Report finale ai laboratori | | | | | | █ | | | | | | █ | █ |

PIANO DI VALUTAZIONE OBIETTIVO 2

Stesura di un documento di indirizzo sulla prevenzione e controllo delle ICA sostenute da MRSA

Negli ultimi anni sono state pubblicate numerose linee guida e raccomandazioni sul controllo delle infezioni da MRSA nelle strutture sanitarie, come anche revisioni sistematiche e strumenti più operativi di sorveglianza e controllo (sintesi delle *best practices*)

Recentemente la SHEA (*Society of Healthcare Epidemiologists of America*) ha anche incluso il controllo delle infezioni da MRSA in un compendio delle misure più rilevanti per il controllo delle ICA.

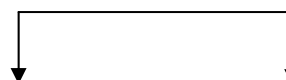
La stesura del documento verrà portata avanti in collaborazione con il Dipartimento di Malattie Infettive e Parassitarie dell'Istituto Superiore di Sanità e sarà articolata nelle seguenti fasi:

- Costituzione di un *panel* di esperti, nel quale verranno rappresentate le regioni, le principali associazioni scientifiche e istituzioni interessate.
- Identificazione dei quesiti di interesse
- Revisione sistematica della letteratura per identificare: 1) linee guida e raccomandazioni recenti (ultimi 5 anni); 2) revisioni sistematiche recenti (ultimi cinque anni)
- Ricerca su web degli strumenti operativi messi a punto da una lista di istituzioni selezionate a livello internazionale (CDC, HPA, ecc.)
- Valutazione della qualità delle linee guida reperite, secondo il protocollo Agree
- Risposta ai quesiti sulla base delle raccomandazioni di buona qualità selezionate
- Identificazione, in collaborazione con il *panel* di esperti, dei principali ostacoli alla implementazione e individuazione di strumenti operativi a supporto.
- Discussione e condivisione del documento finale in ambito più allargato.

| | | |
|--|---|--|
| Obiettivo specifico 1 | Stesura di un documento d indirizzo sulla prevenzione e controllo delle ICA sostenute da MRSA | |
| Indicatore di risultato | Predisposizione del documento | |
| Standard di risultato | Disponibilità del documento alla scadenza del progetto | |
| Azione | Indicatore/i di processo | Standard |
| Costituzione del panel di esperti dopo consultazione con le istituzioni e le associazioni scientifiche interessate | Costituzione del panel | OK |
| Identificazione dei quesiti di interesse | Disponibilità dei quesiti | OK |
| Revisione sistematica della letteratura e ricerca sui siti web | Protocollo di ricerca sistematica e documento con i risultati della ricerca | OK |
| Valutazione della qualità delle LG reperite | Griglie di valutazione con protocollo Agree | Valutazione del 100% delle LG identificate |
| Selezione delle LG con un punteggio AGREE elevato | Lista delle LG selezionate | OK |
| Preparazione di un documento in bozza che contenga la risposta ai quesiti identificati sulla base delle LG | Disponibilità del documento | OK |
| Discussione nell'ambito del panel del documento in bozza e identificazione dei principali ostacoli alla implementazione | Lista dei principali ostacoli identificati per le raccomandazioni | OK |
| Individuazione di possibili strumenti operativi utili a superare gli ostacoli identificati | Lista di strumenti operativi concordata con il panel | OK |
| Stesura del documento finale e organizzazione di un incontro per la sua discussione e condivisione finale con tutte le associazioni potenzialmente interessate, tutti i referenti regionali, le istituzioni centrali | Stesura del documento finale in bozza e organizzazione di un evento seminariale per discuterlo e condividerlo | OK |

CRONOGRAMMA Obiettivo 2

rendicontazione



| Mese | 1° anno | | | | | | | | | | | |
|--|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Costituzione del panel di esperti dopo consultazione con le istituzioni e le associazioni scientifiche interessate | █ | █ | | | | █ | | | | | | |
| Identificazione dei quesiti di interesse | | | █ | | | █ | | | | | | |
| Revisione sistematica della letteratura e ricerca sui siti web | | | | █ | █ | █ | | | | | | |
| Valutazione della qualità delle LG reperite | | | | | | █ | | | | | | |
| Selezione delle LG con un punteggio AGREE elevato | | | | | | █ | | | | | | |
| Preparazione di un documento in bozza che contenga la risposta ai quesiti identificati sulla base delle LG | | | | | | █ | █ | █ | █ | | | |
| Discussione nell'ambito del panel del documento in bozza e identificazione dei principali ostacoli alla implementazione | | | | | | █ | | | | █ | | |
| Individuazione di possibili strumenti operativi utili a superare gli ostacoli identificati | | | | | | █ | | | | █ | | |
| Stesura del documento finale e organizzazione di un incontro per la sua discussione e condivisione finale con tutte le associazioni potenzialmente interessate, tutti i referenti regionali, le istituzioni centrali | | | | | | █ | | | | | █ | █ |

Piano finanziario

| Unità Operativa 1 | Referente | compiti |
|--|---|--|
| Istituto Superiore di Sanità | Annalisa Pantosti | Tipizzazione molecolare ceppi di MRSA da batteriemie/sepsi |
| Risorse | | |
| | Compiti e prodotti attesi | *Euro |
| Personale | | |
| Personale di profilo tecnico | Collaborazione alla tipizzazione molecolare | 15.000 |
| Beni e servizi | | |
| Corriere per spedizioni Reagenti di laboratorio Incontro di lavoro | Invio ceppi dai laboratori in ISS Tipizzazione molecolare ceppi Meeting organizzativo con i laboratori partecipanti | 26.000 |
| Missioni | | |
| Incontri con i laboratori Partecipazione Convegno Nazionale | Presentazione risultati dello studio | 4.000 |
| Spese generali | Overhead | 5.000 |
| Totale | | 50.000 |

| Unità Operativa 2 | Referente | compiti |
|--|--|--|
| Agenzia Sanitaria Regione Emilia-Romagna | Maria Luisa Moro | Coordinamento operativo del programma relativo alla stesura di un documento di indirizzo |
| Risorse | | |
| | Compiti e prodotti attesi | *Euro |
| Personale | | |
| Personale di profilo tecnico-specialistico e/o sanitario | Collaborazione alla revisione sistematica | 20.000 |
| Altro | | |
| Convegni e seminari | Organizzazione e realizzazione di convegni e seminari, missioni di esperti | 20.000 |
| Coordinamento | Spese generali di coordinamento | 10.000 |
| Totale | | 50.000 |

PIANO FINANZIARIO GENERALE

| Risorse | *Euro |
|----------------|----------------|
| Personale - | 35.000 |
| Beni e servizi | 26.000 |
| Missioni | 4.000 |
| Altro | 20.000 |
| Spese generali | 15.000 |
| Totale | 100.000 |