

Quadranti
di **Malattie
Infettive
e Tropicali**

Editor
Gaetano Filice

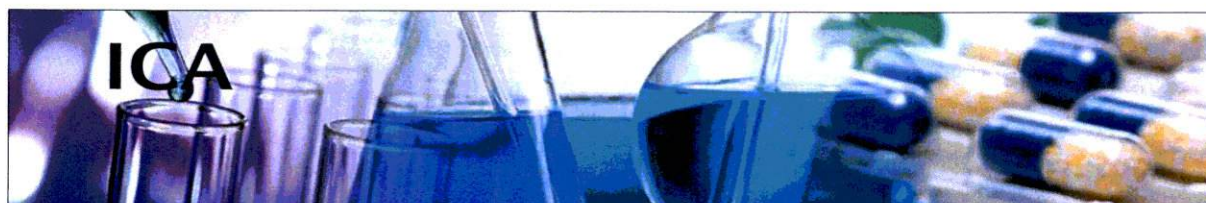
Periodico di aggiornamento
sulla clinica e terapia
delle Malattie Infettive
e Tropicali

Anno II
Numero 1 • 2017

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA)

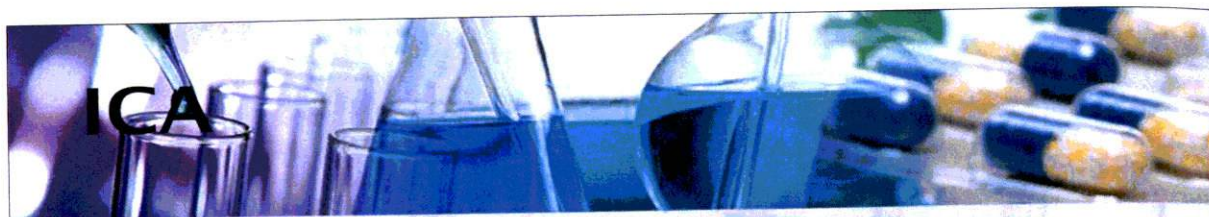
Gaetano Filice, Guido Broich, Capelli Daniela, Alba Muzzi, Raffaele Gentile

*Infectious and tropical diseases. Institution - IRCCS "Policlinico San Matteo"
University of Pavia*

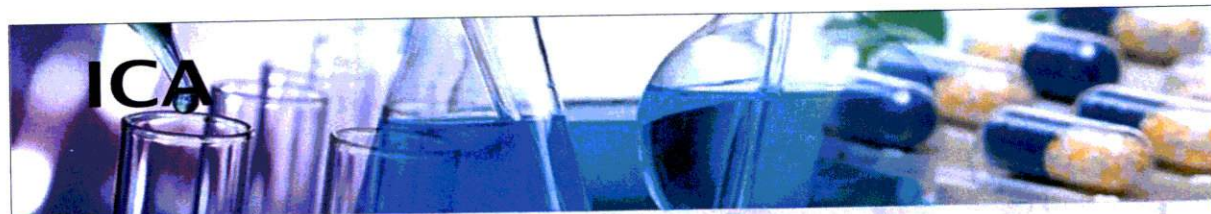


Le malattie infettive hanno subito radicali cambiamenti secondari a quattro principali fenomeni:

- i movimenti di popolazioni
- l'approccio alla diagnosi e cura dell'AIDS e delle epatiti virali
- l'emergenza del fenomeno dell'antibiotico resistenza
- infezioni correlate all'assistenza ed all'invecchiamento della popolazione.



Il fenomeno della globalizzazione fa sì che ogni anno un miliardo di persone si sposti da un paese all'altro determinando non solo scambi culturali e commerciali, ma inevitabilmente anche la possibile diffusione di malattie infettive una volta limitate a specifiche zone del mondo. Il XXI secolo vedrà un' enfasi sempre crescente nel campo delle malattie infettive, sia perché alcune infezioni emergenti e/o riemergenti continueranno a sfidarci, sia per un impegno maggiore nell'affrontare il terribile carico delle malattie infettive nei paesi in via di sviluppo.



Accanto all'emergenza immigrazione, AIDS ed epatiti, in questi ultimi anni abbiamo assistito ad un sempre maggior impatto sulla salute e sulla opinione pubblica delle infezioni correlate alle pratiche assistenziali (ICA), ossia le malattie infettive che si sviluppano durante la degenza in ospedale o in altre strutture di cura.

Le ICA sono solo in modica parte prevenibili con la buona pratica clinica, almeno il 70% di esse è incomprimibile nella sua incidenza, perché non correlate a cattive pratiche mediche, ma collegate, con nesso di causalità, alle caratteristiche proprie della medicina moderna.

ICA

L'allungamento della vita, il miglioramento della prognosi di pazienti gravi (ad es. i pazienti oncologici, la sempre maggiore diffusione di nuove tecnologie sanitarie quali il trapianto di midollo e di organi solidi, l'ampio ricorso alla chemioterapia, chirurgia protesica, procedure diagnostico-terapeutiche invasive) consentono oggi la sopravvivenza di pazienti fragili, profondamente immuno-depressi, frequentemente ospedalizzati, e pertanto ad incrementato rischio di infezioni gravi.

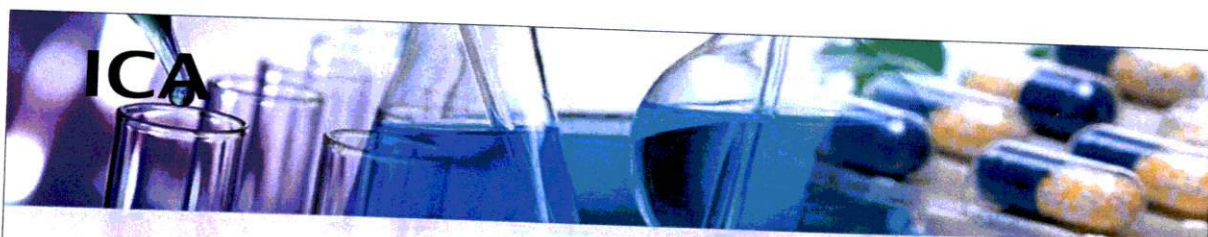
ICA

Negli ultimi anni le cose stanno radicalmente cambiando perché i batteri hanno sviluppato meccanismi di resistenza agli antibiotici che vanificano l'efficacia di questi farmaci, e le industrie farmaceutiche hanno ridotto notevolmente gli investimenti nel settore dell'antibiotico-terapia per lo scarso ritorno economico.

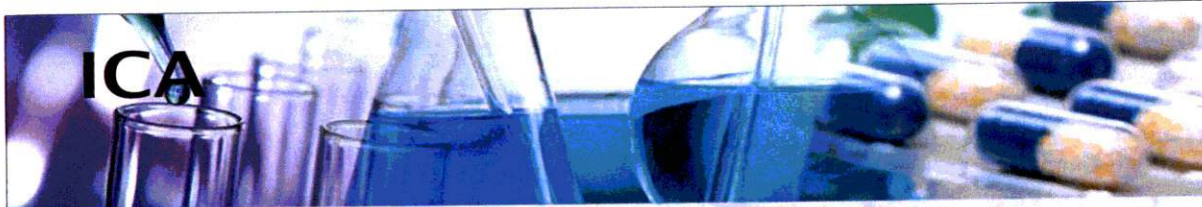
Le ICA, pertanto non solo continuano ad esserci ed aumentare di numero, ma sono sempre con maggior frequenza causate da germi meno sensibili agli antibiotici o completamente resistenti.



European Medicine Agency (EMA) e European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) stimano che sei specie di batteri antibiotico-resistenti siano la causa ogni anno di 400.000 casi/anno di infezioni resistenti agli antibiotici nei paesi dell'Unione Europea, con 25.000 decessi e costi superiori a 1.5 miliardi di euro di ospedalizzazione. L'Italia si colloca tra i paesi europei con maggior consumo di antibiotici e più alto tasso di antibiotico-resistenza.

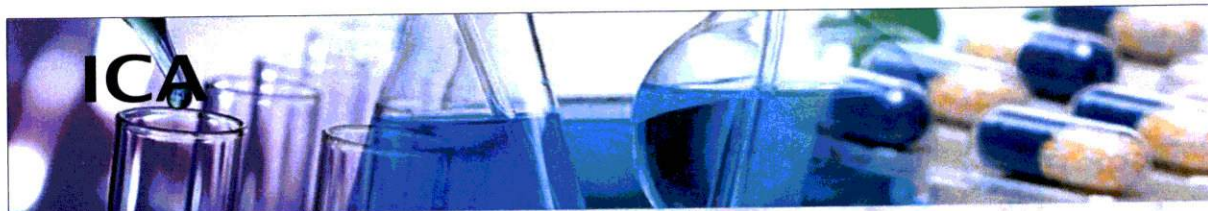


Secondo il rapporto dell'European antimicrobial resistance surveillance network (Ears-Net), relativo alla resistenza antimicrobica in 29 paesi dell'Unione Europea, la resistenza antimicrobica è in aumento negli ultimi anni tra i patogeni Gram negativi (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* in particolare), mentre sembra stabile e in alcuni paesi in riduzione tra i microrganismi Gram positivi (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecium* e *E. faecalis*).



ICA

In Italia i ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* resistenti ai fluorochinoloni e produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), che sono in grado di idrolizzare le cefalosporine di terza generazione (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) ed i monobattami (aztreonam), sono andati incontro negli ultimi anni ad una diffusione rapida e massiccia, raggiungendo proporzioni molto elevate, pari al 42 e 50%, rispettivamente per la resistenza ai fluorochinoloni, ed al 26 e 48%, rispettivamente per la resistenza alle cefalosporine di terza generazione.



ICA

La crescente diffusione delle ESBL sia in ambito ospedaliero che di comunità (il 15% dei casi di batteriemia da ESBL si osserva in pazienti senza recenti pratiche o contatti con il sistema sanitario) sembra favorita dall'uso eccessivo spesso inappropriato dei fluorochinoloni e delle cefalosporine di terza generazione, oltre che dall'emergenza di ceppi del gruppo CTX-M, capaci di una diffusione plasmidica molto più efficiente dei gruppi inizialmente predominanti Tem, SHV ed Oxa.



L'aumentata diffusione delle ESBL e degli altri meccanismi di resistenza è tra le cause principali del consumo elevato e crescente di carbapenemi negli ospedali italiani; in molti casi i carbapenemi costituiscono l'ultima opzione a disposizione per il trattamento delle infezioni invasive da batteri Gram negativi multi resistenti (MDR).

L'aumentato consumo dei carbapenemi, a sua volta, ha sicuramente favorito l'emergenza di ceppi di *Acinetobacter baumannii* MDR e a sua volta e soprattutto di enterobatteri resistenti ai carbapenemi (Carbapenem resistant enterobacteriaceae - Cre) osservata negli ultimi anni in Italia.

Sebbene la situazione epidemiologica rimanga molto eterogenea, la diffusione in Italia dei ceppi di Cre in frequenti fino al 2009, ha assunto negli ultimi 4 anni un andamento epidemico, con episodi di notevoli proporzioni in diversi ospedali italiani, e si presenta endemica in sia in ambito ospedaliero, sia nelle RSA.



Nella maggioranza dei casi sono implicati Kp produttori di carbapenemasi del tipo serino beta- lattamasi (KPC) e più raramente carbapenemasi del tipo metallo beta-lattamasi (Vim, Imp, o NDM) od Oxa-48.

Secondo i dati dell'Ears-net, l'incidenza in Italia di ceppi di KP produttori di carbapenemasi ha raggiunto nel 2012 la percentuale del 29% (era dell'1% nel 2009), tra le più alte d'Europa, insieme a quelle di Cipro, Grecia ed Ungheria.

La diffusione di KP resistenti ai carbapenemi costituisce un problema rilevante non solo da un punto di vista clinico, non solo per l'alta mortalità (20-30%, con picchi del 70% nelle sepsi), ma anche di sanità pubblica per la facilità di diffusione clonale tra i pazienti ed il rischio di trasmissione plasmidica delle resistenze da KP ad altri entero-batteri.

**ICA**

Nell'ambito dei batteri Gram positivi, *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) resta uno dei patogeni resistenti di maggiore importanza nel nostro paese, ove raggiunge, nelle infezioni invasive da *S. aureus*, la proporzione del 38%, una delle più alte d'Europa, con un trend stabile negli ultimi anni, a differenza di altri paesi europei, ove si è registrato un decremento significativo a seguito di interventi di controllo.

Di rilievo anche la proporzione degli pneumococchi resistenti ai macrolidi (l'Italia è ai primi posti con il 27%), mentre inferiore risulta la proporzione degli pneumococchi non sensibili alla penicillina, mantenutasi attorno al 10% nell'ultimo decennio.

Per *Enterococcus faecium* si è invece registrata una riduzione della resistenza a vancomicina mentre preoccupante risulta l'aumento di incidenza di *Enterococcus faecalis* come causa di sepsi o di endocardite l'aumento di resistenza di alto grado a gentamicina, che ha superato il 50%.

**ICA**

Nelle strutture sanitarie le infezioni da MDR rappresentano una problematica emergente tanto nei reparti medici ed onco-ematologici (27%) che di alta intensità di cura (14-24%).

Fattori di rischio associati allo sviluppo di infezioni MDR, in particolar modo ESBL e Cre, sono rappresentati dalla presenza di cateteri venosi centrali e cateteri urinari, l'utilizzo di antibiotici a largo spettro, la recente ospedalizzazione o il risiedere in strutture tipo RSA.

Un determinante importante nella comparsa di MDR è costituito dall'uso eccessivo di antibiotici. L'uso inappropriato di questi farmaci rischia di disperdere una risorsa preziosa non immediatamente rinnovabile: negli ultimi anni le aziende farmaceutiche hanno immesso in commercio un numero sempre più limitato di nuove molecole di antibiotici.



Si descrivono quattro principali tipi di infezioni correlate alle pratiche assistenziali tutte correlate a procedure invasive o chirurgiche.

A) Infezioni del tratto urinario correlate a cateteri (atheter-associated urinary tract infection – Cauti).

Le infezioni del tratto urinario catetere-correlate hanno una incidenza pari al 40% di tutte le infezioni acquisite in ambiente ospedaliero. Una batteriuria si sviluppa nel 25% dei pazienti ospedalizzati e cateterizzati per oltre 7 giorni, determinando un aumento medio del costo diretto dell'ospedalizzazione di 1.000-1.200 €.

Negli USA la spesa annuale complessiva riferibile alle infezioni del tratto urinario correlate a cateteri è superiore ai 400 milioni di dollari



B) Infezioni del sito chirurgico (Surgical Site Infection – SSI)

Le infezioni del sito chirurgico si verificano nel 2-5% dei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche.

Negli USA si stimano ogni anno 300.000-500.000 casi di SSI.

In Italia viene descritta una incidenza di SSI pari al 5-10% ed una quota considerevole di SSI (38-40%) viene osservata dopo la dimissione.

La degenza post-operatoria nei pazienti con SSI aumenta di circa 7-9 giorni ed i costi attribuibili per ogni caso di SSI determinano un costo aggiuntivo quantificabile da 3.0000 a 29.000 \$ per paziente.

Le SSI determinano annualmente un aggravio di spesa al sistema sanitario statunitense fino a 10 miliardi di dollari e contestualmente un aumentato rischio di mortalità da 2 a 11 volte.



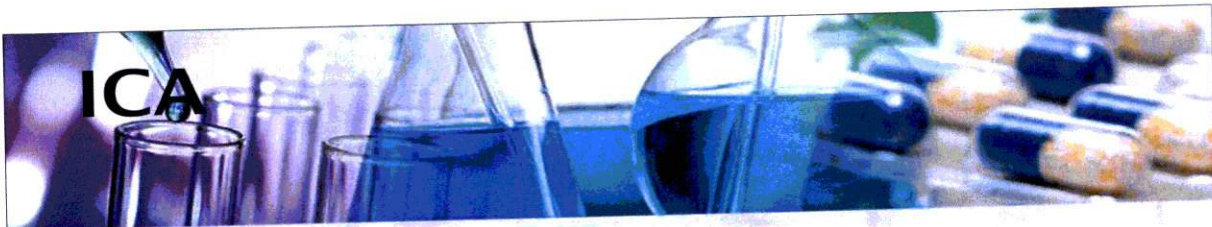
ICA

Polmoniti nosocomiali (hospital acquired pneumonia – HAP) e polmoniti associate alla ventilazione meccanica (Ventilator acquired pneumonia – VAP).

La HAP rappresenta per incidenza (25% di tutte le infezioni contratte in terapia intensiva), dopo le Cauti, la seconda complicanza infettiva contratta durante il ricovero ospedaliero, e incidendo per più del 50% delle prescrizioni di antibiotici in questi reparti.

L'incidenza da 5-10 casi per 1.000 ricoveri nei pazienti senza fattori di rischio, ma tale stima aumenta da 6 a 20 volte in pazienti ricoverati in terapia intensiva.

Il rischio di contrarre una VAP durante la ventilazione meccanica aumenta in misura direttamente proporzionale alla durata in giorni dell'intubazione e della ventilazione meccanica, pari al 3% al giorno durante la prima settimana ed all'1% al giorno dopo la terza settimana.

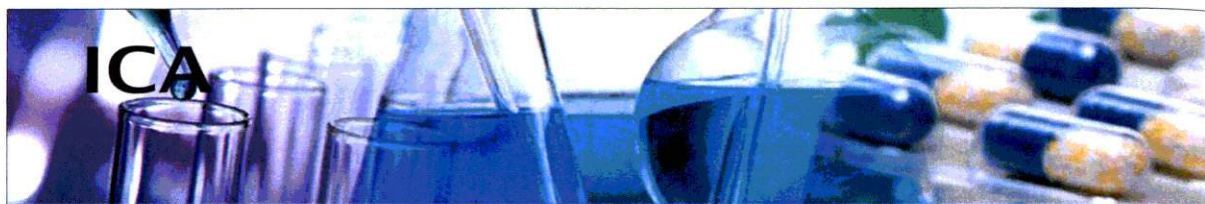


ICA

I tassi di mortalità di HAP sono compresi tra il 15 ed il 50% e sono più elevati nei pazienti intubati, con etiologia sostenuta da patogeni MDR, con un RX torace che evidenzia infiltrati polmonari bilaterali, insufficienza respiratoria e batteriemia.

I pazienti con HAP in terapia intensiva hanno un rischio di mortalità da due a dieci volte maggiore rispetto a quello dei pazienti senza polmonite.

La mortalità è altresì correlata all'età del paziente, ad ogni incremento dell'età di 10 anni, a partire dal quarantesimo anno di età, il rischio aggiuntivo di morte a ventotto giorni risulta pari a 1.23.



Infezioni correlate a cateteri vascolari

I cateteri vascolari centrali (CVC) sono la fonte principale delle infezioni del torrente circolatorio associate ai cateteri vascolari (Central line-associated bloodstream infection - Clabsi).

Il CVC interessa una proporzione elevata di pazienti ricoverati nelle unità di terapia intensiva (70-80% dei pazienti, ma il suo utilizzo è notevole anche nei reparti di degenza ordinaria).

Le Clabsi rappresentano il 18-22% delle infezioni nosocomiali del torrente circolatorio. Negli USA si segnalano annualmente circa 250.000 casi di Clabsi di origine nosocomiale con un incremento significativo della degenza e dei costi. Si stima che le Clabsi causino un aggravio della spesa sanitaria statunitense pari a 3.5-5.000.000 di \$; inoltre la mortalità correlata alle Clabsi può arrivare al 17%.



Per quanto le ICA siano presenti in tutti i campi della medicina moderna, tuttavia assumono particolare rilevanza in alcune specifiche patologie.

Attualmente il rischio di sepsi batterica nel paziente oncoematologico neutropenico può raggiungere il 35% con tassi di letalità del 36-42%.

Nei soggetti trapiantati con midollo osseo allogenico, il 25-30% va incontro ad una sepsi batterica, con letalità, che nei casi di patogeni MDR, può raggiungere tassi di mortalità superiori al 50%.

Il 15-20% dei pazienti oncoematologici va incontro ad infezione fungina, con elevati tassi di mortalità (fino al 70%), mentre oltre il 50% di questi pazienti va incontro ad una riattivazione virale endogena di un virus persistente



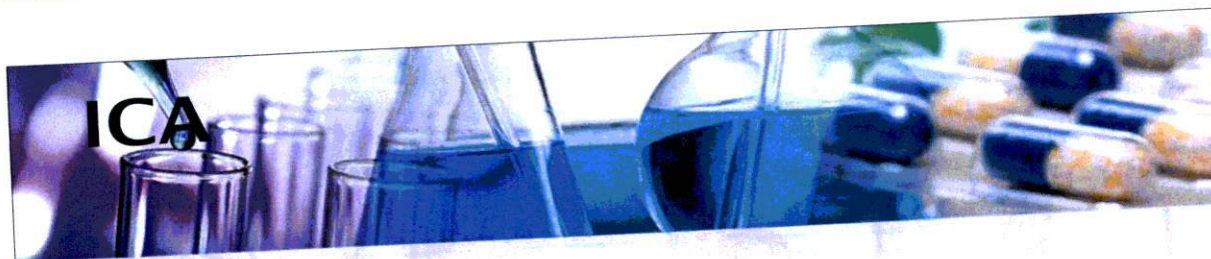
ICA

Trapianti di organo

Il paziente sottoposto a trapianto cardiaco, epatico, renale o polmonare viene sottoposto a terapia immuno-soppressiva per evitare il rigetto.

La terapia immuno-soppressiva controlla il rigetto, ma riduce anche la capacità anti-infettiva.

L'incidenza di complicanze infettive gravi nei trapiantati di organo può raggiungere il 30%, con letalità elevate (30-50%), soprattutto in caso di infezione fungina.



ICA

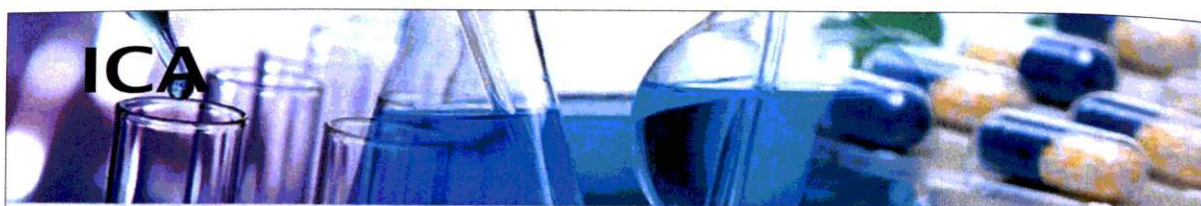
Dispositivi impiantabili

L'utilizzo di dispositivi impiantabili in ortopedia, cardiologia e cardio - chirurgia e di cateteri venosi è molto comune nella moderna medicina.

I succitati dispositivi si infettano, anche se con percentuali di solito basse (<5%), ma con numeri assoluti ragguardevoli data la grande quantità di procedure effettuate.

Una infezione della protesi ortopedica inevitabilmente determina una infezione dell'articolazione, in questi casi diventa mandatorio la rimozione della protesi infetta.

I tassi di incidenza delle infezioni delle protesi di ginocchio ed anca superano l'1% in diverse casistiche, mentre con l'aumento di valvole cardiache protesiche, la proporzione di endocarditi su valvola protesica è cresciuta dal 8% al 23% negli ultimi decenni.



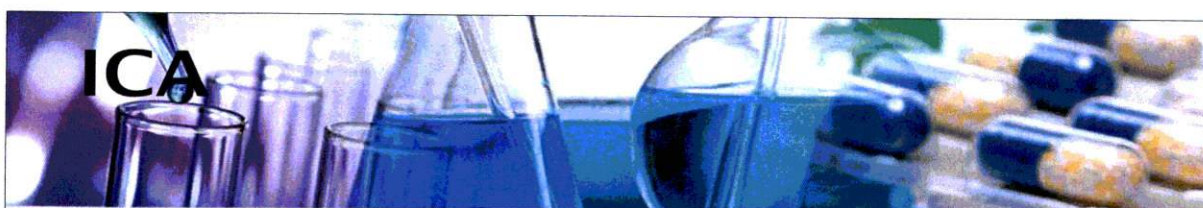
ICA

Terapia intensiva o rianimazione

Le procedure della terapia intensiva o rianimatoria sono indispensabili per la moderna medicina e soprattutto per la chirurgia.

Determinati interventi chirurgici, specie quelli sull'addome, cuore ed encefalo, attualmente routinari o quasi, non sarebbero possibili se il malato non potesse soggiornare in un ambiente ad elevata attività assistenziale, dove le sue funzioni vitali vengono monitorate e sostenute 24 ore su 24 e dove, inconscio e fortemente sedato, viene fatto respirare con una macchina artificiale. Analoghe considerazioni valgono per le vittime di vari traumi di qualunque natura.

Le infezioni in terapia intensiva per l'uso massiccio di metodiche che danneggiano le barriere cutanee e mucose sono il prezzo quasi inevitabile che dobbiamo pagare per poter sopravvivere ad un delicato e complesso intervento chirurgico o ad un grave incidente stradale. Oltre il 30% dei pazienti ricoverati in terapia intensiva va incontro ad infezione con letalità importanti che

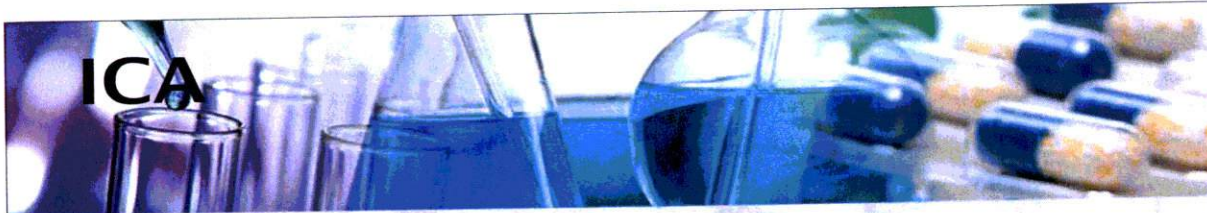


ICA

È importante segnalare che le ICA siano solo in modesta parte prevenibili con la buona pratica clinica. Infatti, almeno il 70% è incomprimibile nella sua incidenza, perché non correlate a cattive pratiche mediche ma collegate, con nesso di causalità, alle caratteristiche proprie della medicina moderna.

L'allungamento della vita, il miglioramento della prognosi di pazienti gravi (trapiantati di midollo e di organi solidi, ampio ricorso alla chemioterapia anti-tumorale, chirurgia protesica, procedure invasive) consentono oggi la sopravvivenza di pazienti fragili, a volte profondamente immuno-depressi, frequentemente ospedalizzati, a lungo seguiti a vario titolo in ambiente sanitario, e pertanto ad incrementato rischio di infezioni gravi.

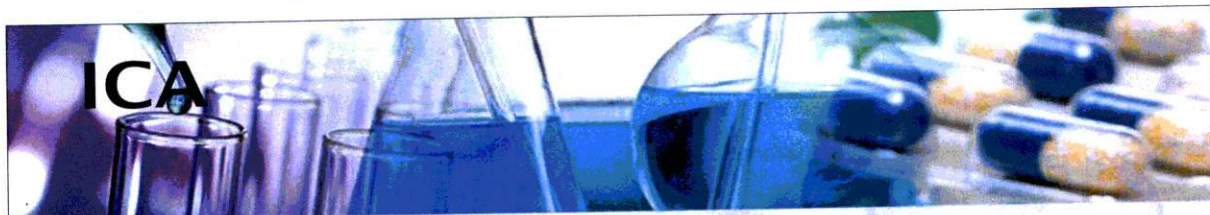
Questo scenario è stato a lungo parzialmente controbilanciato da un largo e non sempre appropriato uso di antibatterici, antifungini ed antivirali, che hanno aumentato la sopravvivenza di pazienti fragili altamente immuno-depressi.



Negli ultimi anni le cose stanno radicalmente cambiando, perché i batteri hanno sviluppato meccanismi di resistenza agli antibiotici che vanificano l'efficacia di questi farmaci, e le industrie farmaceutiche hanno ridotto notevolmente ricerca e produzione nel settore dei chemioterapici ad attività antibatterica ed antifungina, per lo scarso ritorno di investimento legato alla realizzazione e commercializzazione di questi prodotti.

In definitiva le ICA non solo continuano ad esserci ed aumentare di numero, ma sono sempre più frequentemente causate da germi meno sensibili agli antibiotici o completamente resistenti, mancando nuove armi terapeutiche per affrontare tali patologie.

Le ICA si verificano sia nei paesi sviluppati che nei paesi in via di sviluppo. Complessivamente si stima che nei paesi sviluppati il tasso di ICA è pari al 5-10% dei ricoveri ospedalieri, mentre nei paesi in via di sviluppo può raggiungere percentuali anche superiori al 25%.



Si riportano i risultati di uno studio a cui hanno partecipato 49 ospedali di 19 Regioni/province autonome, in qualità di campione rappresentativo per l'Italia dell'indagine di prevalenza europea coordinata dall'ECDC.

A livello nazionale sono stati raccolti dati su 14.784 pazienti (mediana di ciascun ospedale 247; range 44-1071).

La prevalenza di infezione ospedaliera (definita secondo criteri molto restrittivi della Società Americana di Malattie Infettive e Tropicali) osservata nei pazienti con almeno un trattamento antibiotico è pari al 44%.

Il trattamento era motivato da terapia nel 53% dei casi, da profilassi nel 43% (56% di profilassi medica, 44% di profilassi chirurgica), da altro non indicato nel rimanente 4%.



ICA

Le classi di antibiotico più utilizzate sono i fluorchinoloni, le cefalosporine di terza generazione e le associazioni di beta-lattamici con inibitori delle beta-lattamasi.

La prevalenza dei pazienti con almeno una infezione correlata all'assistenza (infezione comparsa dopo 48 ore dal ricovero ospedaliero o presente al ricovero in un paziente trasferito da altro ospedale per acuti) è del 6.3% di tutti i pazienti ricoverati.

La prevalenza di infezione varia:

- Dimensioni dell'ospedale (3.2% negli ospedali di piccole dimensioni a 6.8% in quelli di grandi dimensioni).
- Disciplina di ricovero (1.1% in pediatria a 14.8% in terapia intensiva)
- Classe di età (da 3.3% in età neonatale pediatrica a 7.7% in soggetti >70 anni).

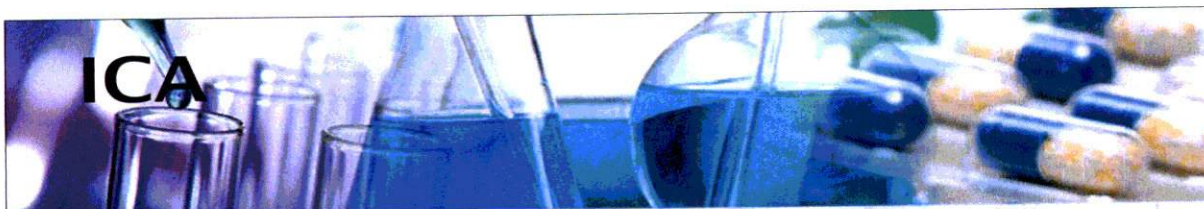


ICA

- Gravità delle condizioni cliniche di base (4.5% nei pazienti con patologia non fatale secondo Mc Cabe a 13% in quelli con patologia rapidamente fatale).
- Esposizione a procedure invasive (5.6% nei pazienti non intubati a 30.9% in quelli intubati; 4.2% nei pazienti non esposti a catetere vascolare centrale a 21.4% negli esposti a tali dispositivi; 4% nei pazienti senza catetere urinario a 13.2% in quelli cateterizzati).

Le infezioni più frequentemente riportate sono:

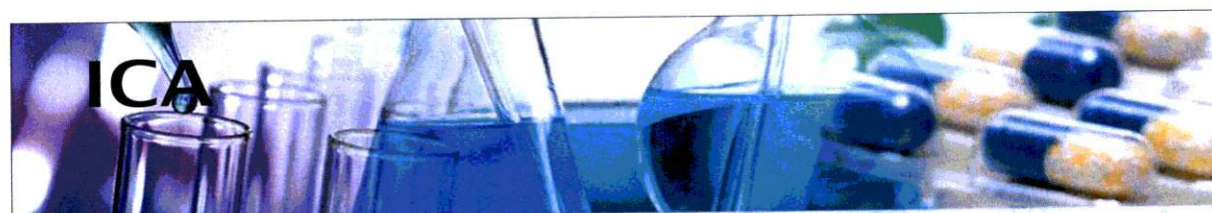
- Respiratorie (24.1%)
- Urinarie (20.8%)
- Infezioni del sito chirurgico (16.2%)
- Batteriemie (5.8%)



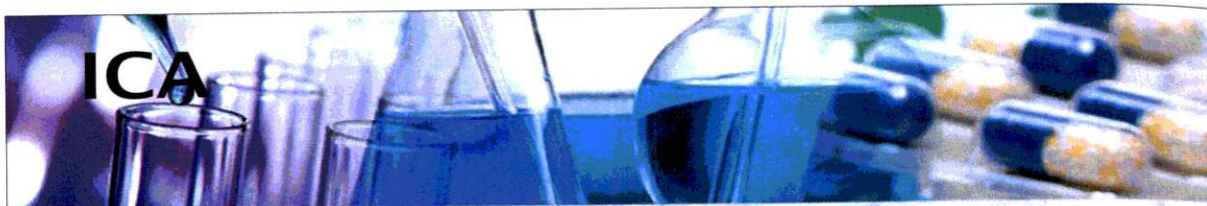
E. coli, *P. aeruginosa*, *K. Pneumoniae* e *S. aureus* rappresentano più del 45% di tutti gli isolati.

Sono tutti frequentemente antibiotico-resistenti: il 34% di *E. coli*, il 62.5% di *K. Pneumoniae* è resistente alle cefalosporine di terza generazione il 48.9% di *K. Pneumoniae* ed il 39.1% di *P. aeruginosa* è resistente ai carbapenemi, il 58.6% di *S. aureus* è resistente alla meticillina.

Sulla base dei dati di letteratura e degli studi multicentrici effettuati in questi anni si può realisticamente stimare che in Italia dal 5-8% dei pazienti ricoverati contraiga una infezione ospedaliera; si può quindi ritenere che ogni anno in Italia dalle 600-700.000 infezioni in pazienti ricoverati in ospedali, soprattutto infezioni respiratorie, seguite da infezioni urinarie, del sito chirurgico e sepsi.



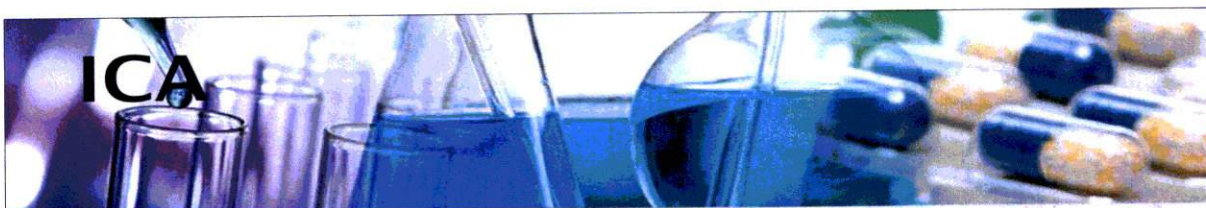
- Le infezioni ospedaliere potenzialmente prevenibili rappresentano il 30% circa di quelle insorte, si può stimare che ogni anno in Italia vi siano 135.000-210.000 infezioni prevenibili e che queste siano causa di decesso nell'1% dei casi (1.350-2.100 decessi prevenibili ogni anno).
- Va ricordato che per le sepsi e le polmoniti si stima una mortalità pari al 20-30%.
- In Italia il costo stimato per le ICA si attesta a circa 600-650 milioni di euro.



Negli USA i CDC stimano che annualmente 1.7 milioni di ICA contribuiscano a circa 100.000 morti ogni anno, rientrando tra le prime dieci cause di morte, allungano di quattro giorni la degenza media, e comportano una spesa annua di 6.5-7 miliardi di dollari.

In Italia, dati consolidati, stimano che annualmente il 6-7% dei pazienti ricoverati negli ospedali possano sviluppare un ICA, per una stima di 550.000-700.000 casi, approssimativamente da 5.000 a 7.000 pazienti decedono per ICA, stime prudenti attestano il costo delle ICA in Italia a circa 600-650 milioni di €.

Diventa pertanto prioritario per la Clinica di Malattie Infettive e Tropicali, unitamente ai decisori istituzionali, sviluppare ed attuare un progetto ambizioso finalizzato alla riduzione delle ICA, individuando nella prevenzione e nella buona cura la strada da seguire per tutelare la salute dei pazienti, evitare voci aggiuntive di spesa, e migliorare l'allocazione delle risorse economiche.



Nell'ambito delle iniziative utili per una migliore gestione delle ICA e della terapia antibiotica si deve pensare alla creazione di una task force costituita da infettivologi, microbiologi, dirigenti della direzione sanitaria dedicata alla gestione delle ICA che sia di supporto a diverse specialità (oncologia, rianimazione, ematologia, chirurgia generale e specialistiche, ortopedia, cardiocirurgia, etc.) che di fatto funga da collegamento tra la diagnostica, la clinica e la direzione sanitaria.

Negli USA i risultati del SENIC (Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control) hanno dimostrato che adottando programmi efficaci di controllo e trattamento è possibile prevenire fino al 35% delle ICA globalmente considerate con un notevole risparmio di costi.

Nell'ambito della Fondazione-IRCCS Policlinico San Matteo le malattie infettive dovranno assumere un ruolo di riferimento per tutto l'ospedale collaborando con le altre figure coinvolte nella gestione dei farmaci anti-batterici, anti-fungini ed antivirali.



A riprova del ruolo chiave dell'infettivologo, diversi studi hanno evidenziato una associazione significativa tra consulenza infettivologica e aumento dell'appropriatezza prescrittiva della terapia antibiotica.

La notevole importanza di una terapia antibiotica appropriata è testimoniata dalla riduzione della mortalità, delle complicanze, dei costi, e della lunghezza della degenza che è stata osservata in pazienti trattati secondo le prescrizioni dell'infettivologo.

Un elemento chiave nella lotta alle ICA è rappresentato dall'appropriatezza prescrittiva delle terapie antibiotiche al fine di ridurre la pressione selettiva che favorisce l'emergenza dei ceppi resistenti.

In questo scenario programmi per una corretta gestione delle terapie antibiotiche - antimicrobial stewardship - rappresentano uno strumento imprescindibile. In diversi paesi europei sono già da tempo in vigore sistemi di controllo delle prescrizioni degli antibiotici che impongono il parere obbligatorio



Alla luce di quanto sopradetto, ci sembra consolidato che il fenomeno delle ICA è troppo complesso, grave e diffuso perché la sua gestione possa essere lasciata solo ai singoli specialisti (ematologi, trapiantologi, intensivisti, oncologi, etc.). Ognuno di essi vedrà solo la parte che lo interessa direttamente magli sfuggirà il fatto che di un «unicum» si tratta.

È di fondamentale importanza che intervenga una figura specialistica dedicata alla gestione delle ICA. Una figura specialistica di supporto a ognuno di questi specialisti e che funga da collegamento tra diagnostica, clinica e direzione ospedaliera.

Si ritiene che lo specialista più attrezzato per fare questo lavoro, sia dal punto di vista pratico, che culturale, sia l'infettivologo. In tutti i più grandi ospedali del mondo l'infettivologo è la figura chiave, che deve gestire la diagnosi, la profilassi e la terapia delle ICA.

BIBLIOGRAFIA

1. Esposito S, Leone S. Antimicrobial treatment for intensive care unit (Icu) infections including the role of the infectious disease specialist. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29: 494-500.
2. Esposito S, Bassetti M, Borre S, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SST!): a literature review and consensus statement on behalf of the Italian society of infectious diseases and international society of chemotherapy. *J Chemother*. 2011; 23: 251-62.
3. Barbier F, Andremont A, Wolff M, et al. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19: 216-28.
4. Weber DJ, Rutala WA. Central line-associated bloodstream infections: prevention and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2011; 25: 77-102.
5. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 53-9.
6. Whitby M, McLaws ML, Berry G. Risk of death from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Med J Aust*. 2001; 175: 264-7.
7. Zahar JR, Clech C, Tafflet M, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus Aureus* ventilator-associate pneumonia? *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1224-31.
8. Viale P, Giannella M, Lewis R, et al. Predictors of mortality in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11: 1053-63.
9. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 1103-10.
10. Gafer-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 979-95.
11. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (Suppl. 4): 5240-5.
12. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014; 68: 321-31.
13. Kwok G, Hajkiewicz K, Currie B. High incidence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* sepsis and death in patients with febrile neutropenia at Royal Darwin hospital. *Intern Med J*. 2009; 39: 557-9.
14. Kamboj M, Chung D, Seo SK, et al. The changing epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: 1576-81.
15. Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplant*. 2014 [Epub ahead of print].
16. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the Seifem 8-2004 study-sorveglianza epidemiologica infezioni fungine nelle emopatie maligne. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 1161-70.
17. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2014 [Epub ahead of print].
18. Sganga G, Bianco G, Frongillo F, et al. Fungal infections after liver transplantation: incidence and outcome. *Transplant Proc*. 2014; 46: 2314-8.
19. Grossi P, Farina C, Fiocchi R, et al. Prevalence and outcome of invasive fungal infections in 1,963 thoracic organ transplant recipients: a multicenter retrospective study. Italian Study Group of Fungal Infections in Thoracic organ transplant recipients. *Transplantation*. 2000; 70: 112-6.
20. Aguiar EB, Maciel LC, Halpern M, et al. Outcome of bacteremia caused by extended-spectrum 3-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* after solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2014; 46: 1753-6.
21. Lamagni T., Epidemiology and burden of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014; (Suppl. 1): i5-10.
22. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8: e82665.
23. Vincent JL, Bihari D, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: the results of the EPIC study. *JAMA*. 1995; 274: 639-44.
24. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003; 361: 2068-77.
25. Bloomgren G, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1870-80.
26. Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. 1998; 244: 379-86.
27. Luna CM, Vujacich P, Niedeman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997; 111: 676-85.
28. Kollef MH. The importance of appropriate initial an-

- tibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am J Med.* 2003; 115: 1582-84.
29. Rello J, Gallego M, Mariscal D, et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 196-2000.
 30. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 284-88.
 31. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 22-8.
 32. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, et al. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med.* 2013; 41: 2099107.
 33. Borer A, Gilad J, Meydan N, et al. Impact of regular attendance by infectious disease specialists on the management of hospitalised adults with community-acquired febrile syndromes. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 911-6.
 34. Classen DC, Burke JP, Wenzel RP. Infectious diseases consultation: impact on outcomes for hospitalized patients and results of a preliminary study. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 468-70.
 35. Lesprit P, Duong T, Girou E, et al. Impact of a computer-generated alert system prompting review of antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63: 1058-63.
 36. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, et al. Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 269-72.
 37. White AC, Atmar RL, Wilson J, et al. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis.* 1997; 25: 230-39.
 38. Lemmen SW, Hafner H, et al. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *Infection.* 2000; 28: 384-7.
 39. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J Infect* 2007; 55: 41-48.
 40. Ecdc/Ema Joint technical report. The bacterial challenge: time to react. Ema doc. ref. Ema/576176/2009 Stockholm, September 2009.
 41. Ecdc/Ears-Net. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European antimicrobial resistance surveillance network (Ears-Net). Stockholm: ECDC; 2012.
 42. Gagliotti C, Buttazzi R, Pan A, Capatti C, Carretto E, et al. Sorveglianza dell'antibioticoresistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia-Romagna, rapporto 2010. ASSR, Dossier 234-2013.
 43. Ecdc Esac-Net. Point prevalence survey of health-care-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. 2011-2012. Jul 2013.
 44. Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 (Suppl. 1): 33-41.
 45. Silvia-Munoz-Prince L, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 785-96.
 46. Gaibani P, Berlingeri A, et al. Rapid increase of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in a large Italian hospital: surveillance period 1 March - 30 September 2010. *Euro Surveill.* 2011; 16.
 47. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing gramnegatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 102-11.
 48. Mouloudi E, Protonotariou E, et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect control hosp epidemiol.* 2010; 31: 1250-6.
 49. Tumbarello M, Trecarichi EM, Tumietto F, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 3514-20.
 50. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2012.
 51. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 26-38.
 52. Tinelli M, Cataldo MA, Mantengoli E, et al. Epidemiology and genetic characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in long-term care facilities. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 2982-7.
 53. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 4. Art. No.: CD003543.
 54. Lafaurie M, Porcher R, Donay JL, Molina JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas*

- aeruginosa isolation rates: a 10-year study. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1010-5.
55. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C., Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum beta lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41: 137-42.
56. Pavese P, Saurel N, Labarere J, et al. Does an educational session with an infectious diseases physician reduce the use of inappropriate antibiotic therapy for inpatients with positive urine culture results? A controlled before-and-after study. *Infect Contr Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 596-9.
57. Giunta delta Regione Emilia Romagna, Linee di indirizzo alle aziende per la gestione del rischio infettivo: infezioni correlate all'assistenza e use responsabile di antibiotici. GPG/2013/48. Marzo 2013.
58. Regione Emilia-Romagna-Agenzia sanitaria e sociale. Indicazioni pratiche e protocolli operativi per la diagnosi, la sorveglianza e il controllo degli enterobatteri produttori di carbapenemasi nelle strutture sanitarie e socio-sanitarie. Gennaio 2013.
59. Regione Lombardia-Direzione generale della salute. Prevenzione controllo e trattamento delle infezioni da Enterobatteriacee produttrici di carbapenemasi DR 1127 del 14/02/2014ss.
60. Ministère des Affaires Sociales e de la Sante. Plan antibiotiques 2007 - 2010: propositions du Comité de suivi pour la deuxième phase du Plan pour préserver l'efficacité des antibiotiques (27/11/2007). [www. plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/Le-plan-antibiotiques.html](http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/Le-plan-antibiotiques.html)
61. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, et al. Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 22-8.