

Risultati dello studio nazionale di prevalenza delle infezioni nosocomiali 2003 (snip03)

Hugo Sax, Christian Ruef, Didier Pittet per il comitato di redazione di Swiss-NOSO e la rete di sorveglianza Swiss-NOSO.

Introduzione

Gli studi nazionali di prevalenza delle infezioni nosocomiali sono passati nel 2003 da una frequenza triennale a una annuale. Questa decisione è stata presa per due diverse ragioni: innanzitutto per gli ospedali che partecipano all'inchiesta, solamente una condotta annuale degli studi permette di avere un'idea sufficientemente chiara dei tassi di infezione, di stilare delle priorità e di introdurre degli interventi. Molti ospedali che non avevano partecipato nel 2002 hanno desiderato collaborare un anno più tardi e il numero di ospedali e di pazienti inclusi ha peraltro giustificato questa decisione (figura 1). Tenuto conto del successo di queste inchieste e degli argomenti menzionati prima, Swiss-NOSO ha deciso di organizzare questi studi con una scadenza annuale. Bisogna ricordare che i dati ottenuti grazie a questi studi sono i soli disponibili a livello nazionale.

Rispetto alle inchieste precedenti non è stata introdotta nessuna modifica metodologica fondamentale. Il metodo d'inchiesta è stato descritto precedentemente (Swiss-NOSO bull 2003; 10:1-4). Si tratta di inchieste di prevalenza

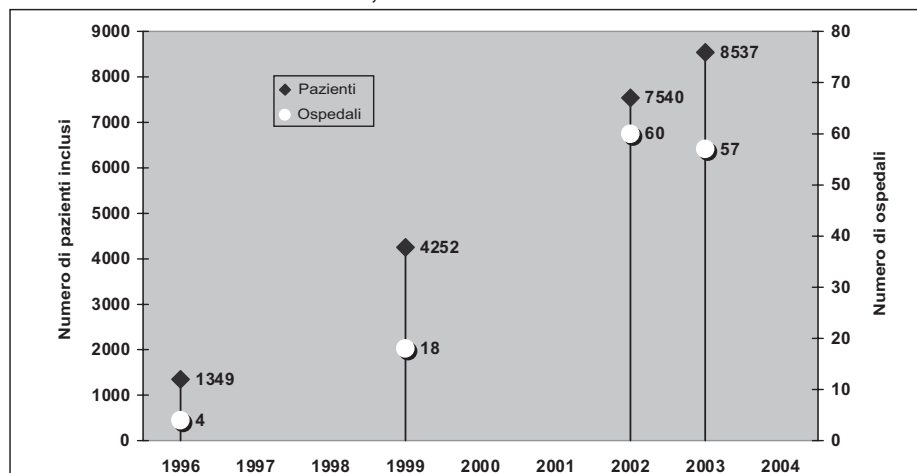
realizzate per periodi, con tutti i reparti di cure acute raggruppati, salvo qualche eccezione, applicando dei criteri standardizzati per la definizione delle infezioni nosocomiali proposte dai CDC o Centers for Disease Control and Prevention (J Infect Control 1988; 16:128-40).

Nel 2003 per la prima volta sono stati inclusi nell'inchiesta la ginecologia e i reparti di ostetricia, che non erano stati inclusi nelle inchieste precedenti in quanto non sono presenti in tutti gli ospedali generali e per la bassa prevalenza attesa di infezioni nosocomiali in questo settore. I risultati sono comunque estremamente interessanti. Qui di seguito sono presentati i risultati globali in parte senza la ginecologia e l'ostetricia, per permettere un confronto con le inchieste precedenti.

Gli ospedali che hanno partecipato

Il numero mediano di letti acuti degli ospedali partecipanti all'inchiesta è di 159 (22-1200). I partecipanti sono rappresentativi degli ospedali svizzeri dal punto di vista della dimensione (figura 2) con tuttavia una lieve tendenza di sovra-rappresentazione dei grandi ospedali.

Figura 1: Evoluzione della partecipazione alle inchieste nazionali di prevalenza delle infezioni nosocomiali; 1996-2003.



Editoriale

Questo numero del bollettino Swiss-NOSO è il primo dell'undicesimo volume. Detto con altre parole, Swiss-NOSO termina il proprio decimo anno di esistenza. Il comitato di redazione è ancora formato da tutti i membri fondatori e si è arricchito di persone competenti che, terminata la propria formazione, hanno desiderato collaborare alla redazione del bollettino. Questa collaborazione ha dato origine a tutta una serie di prestazioni: le attività di sorveglianza regionale o nazionale, i progetti di ricerca multicentrica, le strategie comuni di prevenzione e di controllo, ecc.

Il sovraccarico di lavoro di alcuni membri della redazione ha causato a volte dei ritardi nella pubblicazione, dando così luogo a dei reclami da parte di numerosi lettori. In un certo senso questi reclami sono molto gratificanti, in quanto dimostrano quale sia l'interesse che genera Swiss-NOSO per molti professionisti della salute. D'altro canto, sono il segnale che è necessaria aria nuova soprattutto a livello della coordinazione redazionale. Hugo Sax, che ha raggiunto la squadra di redazione lungo il percorso, è un abile infeziologo e un epidemiologo esperto. Ha dimostrato il suo interesse e le sue competenze in particolare nel campo della prevenzione, del controllo e della sorveglianza delle infezioni. E' l'animatore straordinario delle inchieste svizzere di prevalenza delle infezioni nosocomiali, delle quali ci presenterà in questo numero i risultati del 2003. Egli ha dimostrato le sue capacità di organizzazione e il suo totale coinvolgimento per tutti gli aspetti dell'attività di Swiss-NOSO. A partire dal 2004 ha accettato di prendere in mano le attività di coordinazione della redazione del bollettino.

Senza alcun dubbio Hugo potrà non solo proseguire quello che è stato perseguito finora, ma sarà anche capace di dare dei nuovi impulsi. A nome di tutti i membri di Swiss-NOSO, tengo a ringraziarlo di avere accettato questa nuova responsabilità e gli esprimo i miei auguri e il mio sostegno per la prossima decade di Swiss-NOSO!

Patrick Francioli

Altri articoli

Batteriemie da MRSA: contesto epidemiologico e strategie preventive . 5

Dei 57 aderenti, 32 avevano già partecipato nel 2002, 15 nel 1999 e 4 nel 1996. Bisogna inoltre ricordare che la partecipazione a un'inchiesta di prevalenza nazionale presuppone una struttura minima di igiene ospedaliera o almeno un interesse per una tale struttura, ciò che potrebbe dar luogo a un bias di rappresentatività.

Gli ospedali sono stati stratificati in tre gruppi secondo la loro dimensione per raggruppare al meglio quelli paragonabili fra loro. Questa comparabilità dovrebbe tenere conto del rischio di infezione già presente all'ammissione dei pazienti e permettere quindi di evidenziare un tasso di infezione che evochi un problema nella qualità delle cure. Questo tema è stato descritto dettagliatamente nell'articolo sugli studi di prevalenza nazionale 1999 e 2002 (Swiss-NOSO bull 2003; 10: 1-4) e in una pubblicazione originale (Arch Intern Med 2002; 126: 2437-42).

La tabella 1 mostra le caratteristiche dei tre gruppi di ospedali partecipanti divisi secondo la dimensione.

Svolgimento dell'inchiesta

Lo studio è stato annunciato in novembre 2002 con un termine massimo di iscrizione al 31 gennaio 2003. Le due giornate introduttive hanno avuto luogo in aprile 2003; inoltre i 18 casi di esercizio sono stati risolti da tutti i futuri intervistatori. L'inchiesta si è svolta tra il 19 e il 28 maggio 2003. Il termine di inoltro dei formulari era il 15 giugno 2003. Le domande relative ai dati mancanti o contraddittori sono state rinviate agli ospedali sotto forma di cartelle elettroniche pre-programmate che evidenziavano gli errori. Gli ultimi ospedali hanno risposto solo alla fine di agosto del 2003, mettendo così sotto pressione il centro di coordinamento per l'analisi dei dati. Ciononostante è stato possibile inviare i primi risultati ai partecipanti all'inizio di settembre, un termine molto corto per un'analisi di tipo nazionale. Per sostenere l'uso dei risultati

Tabella 1: Caratteristiche degli ospedali che hanno partecipato allo studio snip03

	Piccoli ospedali (<200 letti acuti) N=33	Ospedali di media grandezza (200-500 letti acuti) N=17	Grandi ospedali (>500 letti acuti) N=7
Letti acuti, mediana (estremi)	100 (22-175)	267 (226-474)	830 (514-1200)
Pazienti inclusi, mediana (estremi)	62 (25-122)	159 (107-367)	437 (321-802)

ottenuti, Swiss-NOSO ha proposto degli atelier di restituzione dei dati. I partecipanti hanno quindi avuto l'opportunità di praticare la restituzione dei risultati nel proprio ospedale. Inoltre le domande chiave sull'utilizzo del "toolbox" dei risultati sono state chiarificate. I risultati globali di snip03 sono pubblicati per la prima volta in questo articolo.

Risultati

Reparti sorvegliati e durata dell'ospedalizzazione

Gli 8537 pazienti inclusi erano così ripartiti nei diversi reparti dell'ospedale: medicina interna 3410, chirurgia 3351, unità miste di chirurgia e medicina 828, ginecologia 157, ostetricia 248, unità miste ginecologia e ostetricia 248 e unità di cure intensive 294 pazienti. In 18 dei 57 ospedali non sono presenti unità di ginecologia e ostetricia, e 13 non possiedono unità di cure intensive. La durata mediana del soggiorno al momento dell'inchiesta o per i pazienti infettati prima della prima infezione era di 6 giorni (intervallo interquartile 3 a 12).

Fattori di rischio intrinseci

Il 46% dei pazienti erano uomini. L'età mediana era di 66 anni (intervallo interquartile

49 a 77 anni). Il 54.5% dei pazienti è stato ammesso in urgenza (51% negli ospedali di piccola dimensione, 57% negli ospedali medi e 54% negli ospedali di grande dimensione) e 9.2% sono stati trasferiti da un altro ospedale. All'ammissione c'erano 69 pazienti trapiantati, 155 immunodepressi e 6.7% con un trattamento con steroidi.

La severità delle malattie sotto-giacenti all'ammissione è stata valutata grazie a due indici di co-morbilità standardizzata: l'indice McCabe (Arch Intern Med 1962; 110:856-864) e l'indice di Charlson (J Chronic Dis 1987; 40: 373-83). Il 78.9% dei pazienti inclusi avevano un indice McCabe di 1 (malattia di base senza letalità attesa), il 17.2% un valore di 2 (malattia di base con letalità attesa nell'arco di 5 anni) e il 3.9% un valore di 3 (letalità attesa nell'arco di 6 mesi).

La figura 3 mostra i risultati distribuiti secondo la dimensione dell'ospedale.

Fattori di rischio estrinseci

I fattori di rischio estrinseci, cioè quelli generalmente riconosciuti per essere legati a certe infezioni nosocomiali (per esempio i cateteri endovenosi responsabili di batteriemie primarie) o che possono essere usati come indicatori di un maggiore rischio d'infezione, sono stati calcolati per misurare lo stato generale del paziente prima dell'infezione nosocomiale, in modo da non essere influenzati da quest'ultima.

Figura 2: Distribuzione degli ospedali partecipanti in rapporto alla loro dimensione (in numero di letti acuti)

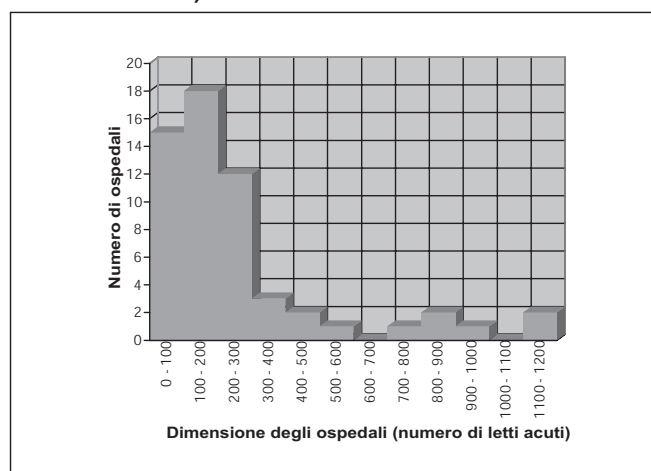
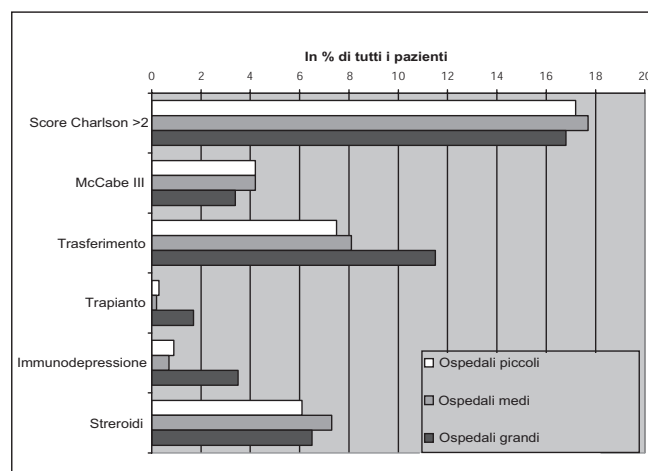


Figura 3: Caratteristiche intrinseche dei pazienti inclusi nell'inchiesta



Questi fattori sono legati al paziente come pure alla malattia di base o alle procedure di cura dispensate dall'ospedale. Un valore anomalo può quindi essere in relazione sia con particolari attività di cura, sia con una composizione inusuale della popolazione di pazienti.

La frequenza dell'utilizzo dei cateteri endovenosi centrali, globalmente 13.8%, era diverso in seno ai diversi reparti: medicina 9.6%, chirurgia 15.5%, ginecologia ostetricia 2.4%, cure intensive 63.6%. Un quarto dei pazienti era portatore di una sonda urinaria, soprattutto in cure intensive (71.4 %) e in chirurgia (34.9%).

I fattori estrinseci più importanti sono rappresentati nella figura 4.

Infezioni

657 degli 8537 pazienti hanno sofferto di almeno una delle 711 infezioni nosocomiali documentate nel corso di questa inchiesta. Questo corrisponde a una prevalenza globale di pazienti infettati del 7.7%. Nel gruppo dei piccoli ospedali 108 dei 2108 pazienti sono stati infettati (prevalenza 4.9%); negli ospedali medi 209 su 3032 (prevalenza 6.9%) e nei grandi ospedali 340 su 3289 (prevalenza 10.3%). Il tasso di pazienti con infezioni era più elevato nei reparti di cure intensive (25.5%) seguito da medicina (7.7%), chirurgia (7.6%) e ginecologia/ostetricia (2.3%). La ginecologia (5.1%) mostra un tasso di pazienti infettate simile a quello di chirurgia e medicina interna, mentre quello dei reparti di ostetricia (1.6%) era, conformemente alle attese, molto più basso, riflettendo il fatto che si tratta di pazienti principalmente in buona salute e con un breve soggiorno ospedaliero. Escludendo i reparti di ginecologia/ostetricia la prevalenza globale di pazienti infettati era del 8.2%. I risultati relativi alla dimensione dell'ospedale sono rappresentati nella figura 5.

Sulla totalità dei pazienti inclusi, 49 avevano una batteriuria asintomatica (CDC-Code UTI-ASB) che non è considerata come infezione nosocomiale dal metodo usato per l'inchiesta snip. Se questi pazienti fossero stati inclusi, la

prevalenza globale per la ginecologia/ostetricia sarebbe stata di 8.7%.

Le infezioni più frequenti sono state le seguenti: infezioni del sito operatorio (26.0% di tutte le infezioni), infezioni urinarie (21.5%), polmoniti (21.4%) e batteriemie primarie (9.7%). Ai 69 episodi di batteriemia primaria si aggiungono 30 batteriemie secondarie, cioè associate a un focolaio di infezione identificato. La tabella 2 illustra i tipi d'infezione in rapporto

alla dimensione degli ospedali suddivisi in tre gruppi.

La figura 6 compara la distribuzione delle infezioni nel corso delle inchieste realizzate nel 2002 e 2003.

Mentre la prevalenza globale dei pazienti infettati è relativamente omogenea nei grandi ospedali (tra 8% e 13%), la dispersione del tasso era molto più marcata per i piccoli ospedali (da 0% a 14%) e per quelli medi (da 2% a 13%).

Tabella 2 Frequenza dei vari tipi di infezione in rapporto alla grandezza dell'ospedale

		piccoli ospedali	Ospedali di media grandezza	Ospedali grandi	Totale
Tipo di infezione	codice CDC	Numero di infezioni (%)			
Infezioni del sito operatorio	SSI	21 (17.5)	69 (31.2)	95 (25.7)	185 (26.0)
infezioni delle vie urinarie	UTI/SUTI	27 (22.5)	59 (26.7)	67 (18.1)	153 (21.5)
polmoniti	PNEU	41 (34.2)	43 (19.5)	68 (18.4)	152 (21.4)
batteriemie primarie	BSI	8 (6.7)	9 (4.1)	52 (14.0)	69 (9.7)
infezioni gastrointestinali	GI	4 (3.3)	12 (5.4)	27 (7.3)	43 (6.0)
Infezioni ORL e oftalmologiche	EENT	4 (3.3)	6 (2.7)	21 (5.7)	31 (4.4)
infezioni delle basse vie respiratorie escluse le polmoniti	LRI	5 (4.2)	9 (4.1)	11 (3.0)	25 (3.5)
infezioni cardiovascolari	CVS	2 (1.7)	8 (3.6)	9 (2.4)	19 (2.7)
infezioni della pelle e dei tessuti molli	SST-ST	4 (3.3)	3 (1.3)	9 (2.3)	16 (2.2)
infezioni genitali	REPR	3 (2.5)	1 (0.4)	4 (1.1)	8 (1.1)
infezioni delle ossa e delle articolazioni	BJ	1 (0.8)	2 (0.9)	3 (0.8)	6 (0.8)
infezioni del sistema nervoso centrale	CNS	-	-	4(1.1)	4 (0.6)
infezioni sistemiche	SYS	-	-	-	-
Totale		120(100)	221 (100)	370 (100)	711 (100)

Figura 4: Fattori estrinseci dei pazienti inclusi nell'inchiesta

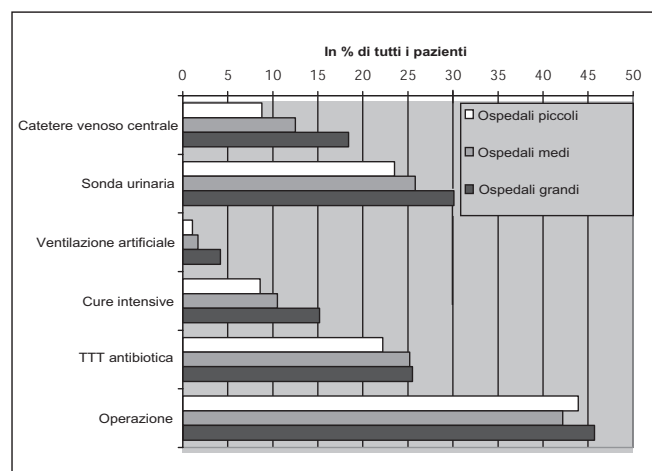


Figura 5: Proporzioni di pazienti che soffrono di un'infezione nosocomiale in relazione con il reparto e la dimensione dell'ospedale

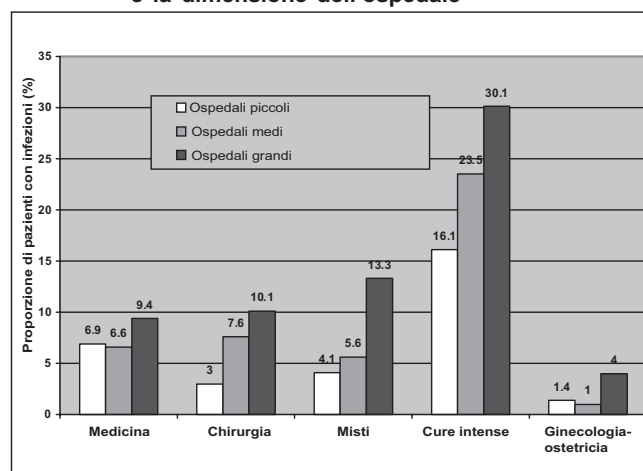
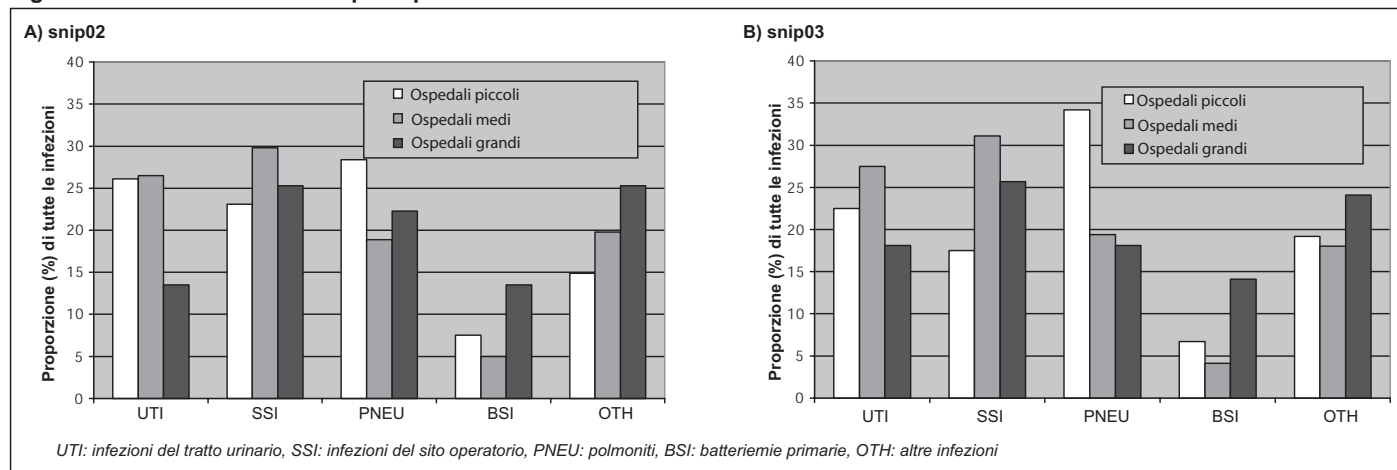


Figura 6: Distribuzione delle principali infezioni nel corso delle inchieste nazionali 2002 e 2003



Agenti patogeni

Almeno un agente patogeno è stato evidenziato nel 54.1% delle infezioni (40.8% nei piccoli, 53.4% nei medi e 60.5% nei grandi ospedali). I germi responsabili delle infezioni nosocomiali sono elencati nella figura 7. Non sono diversi da quelli identificati nel corso delle inchieste precedenti. I batteri più frequenti sono *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* e gli stafilococchi coagulasi negativa. Attualmente è in corso un'analisi dettagliata delle resistenze agli antibiotici dei ceppi isolati.

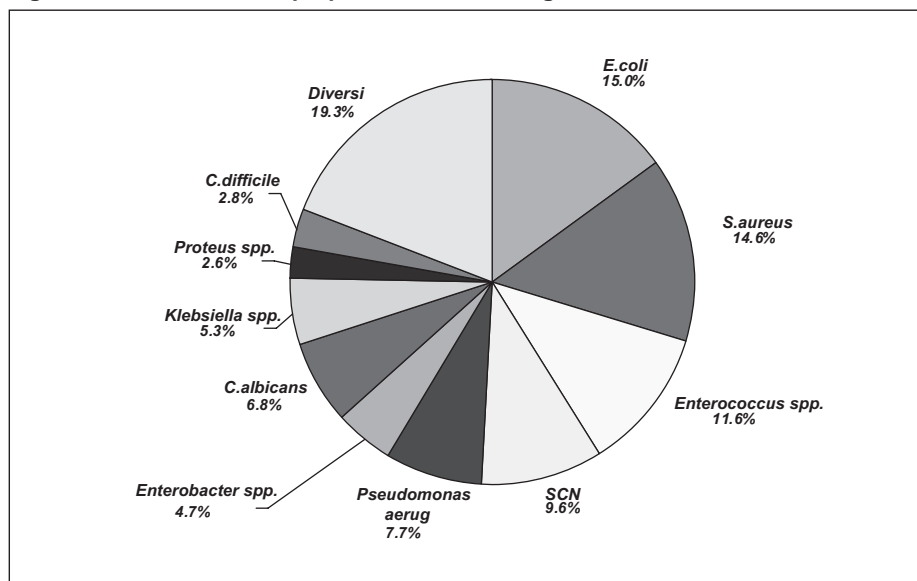
MRSA

I 176 pazienti (2.1% del totale) conosciuti come portatori di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina (MRSA) si ripartiscono in seno a 31 dei 57 ospedali. In 4 stabilimenti più del 5% dei pazienti sono stati identificati come portatori di MRSA e in un caso più del 12%. Questo corrisponde a un netto aumento dei portatori di MRSA in rapporto all'inchiesta 2002, dove ne erano stati riportati in 14 dei 60 ospedali con una prevalenza globale di 1.1%. Se questa tendenza dovesse riprodursi nel 2004, essa confermerebbe le preoccupazioni di un'espansione dell'epidemia da MRSA in Svizzera. Bisogna anche tenere conto che si tratta di una prevalenza assoluta di portatori di MRSA e non di una prevalenza di ceppi resistenti alla meticillina nella totalità degli isolati di *S. aureus*.

Conclusioni

L'inchiesta nazionale di prevalenza 2003 ci fornisce un'immagine interessante delle infezioni nosocomiali negli ospedali svizzeri. Al momento dell'inchiesta, 657 e cioè 7.7% dei pazienti ospedalizzati presentavano un'infezione acquisita in ospedale, con in primo piano le infezioni del sito operatorio, le polmoniti, le infezioni urinarie e le batteriemie. Escludendo dall'inchiesta i reparti di ginecologia/ostetricia, la prevalenza calcolata è identica a quella dell'anno precedente (8.1%). Una parte

Figura 7: Distribuzione proporzionale di tutti i germi coltivati



più numerosa di pazienti infettati è stata ammessa nei grandi ospedali, dove sono praticate cure invasive in maggior misura. Le unità di cure intensive restano il reparto nel quale la prevalenza di pazienti infettati è più elevata: fino a un paziente su tre è vittima di un'infezione nosocomiale. Il germe più frequentemente isolato è *Escherichia coli*, seguito da *Staphylococcus aureus*. La crescente prevalenza di portatori di MRSA è un problema da prendere in considerazione sul piano nazionale (vedere anche i due altri articoli in questo bollettino).

Per lo studio di quest'anno, che avrà luogo tra il 7 e l'11 giugno 2004, si sono già iscritti 48 ospedali. Il metodo sarà identico, con una leggera semplificazione delle procedure. Le infezioni urinarie saranno infatti esaminate in modo più approfondito nel corso di snip04, in modo da preparare il terreno a un intervento per la loro prevenzione.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano tutti gli investigatori e i coordinatori locali, come pure i collaboratori

del centro di coordinamento dello studio, Marie-Rosevelt Abilorme, Rosemary Sudan, François Eggimann, Stéphane Hugonnet.

Questa inchiesta è stata sostenuta dal contributo finanziario di AstraZeneca, Zug; Braun Medical, Sempach; Bristol-Meyers-Squibb, Baar; Ecolab, Muttentz; Pharmacia, Dübendorf; Roche Pharma Schweiz, Rheinach, come pure da un contributo di ogni ospedale in funzione del numero di pazienti inclusi.

Gli ospedali di snip03

Kantonsspital Aarau; Kantonsspital Baden; Klinik Am Rosenberg, Heiden; Kantonsspital Bruderholz; Kantonsspital Liestal; Kantonsspital Universitätskliniken Basel; St. Claraspital, Basel; Felix Platter-Spital, Basel; Klinik Beau-Site, Bern; Inselspital, Bern; Spitalzentrum Biel; Spital Region Oberaargau AG, Langenthal; Hôpital du Jura Bernois: Site de St-Imier; Hôpital du Jura Bernois: Site de Moutier; Kantonsspital Münsterlingen; Hôpital Cantonal, Fribourg; Spital des Seebezirks, Murten; Hôpital Sud Fribourgeois, Riaz;

Clinique Générale-Beaulieu, Genève; Hôpitaux Universitaires de Genève; Spital Davos; Hôpital de la Chaux-de-Fonds; Hôpital de la Providence, Neuchâtel; Hôpitaux Cadolles et Pourtalès, Neuchâtel; Kantonsspital Olten; Bürgerspital Solothurn; Kantonales Spital Flawil; Kantonales Spital Rorschach; Kantonsspital St. Gallen; Kantonales Spital Uznach; Spital Wattwil; Spital Wil; Ospedale Regionale Bellinzona e Valli; Ospedale Regionale La Carità,

Locarno; Ospedale Regionale di Lugano; Ospedale Regionale della Beata Vergine, Mendrisio; Kantonsspital Uri; Hôpital de Lavaux, Cully; Clinique de Genolier; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne; Clinique de La Source, Lausanne; Hôpital de Nyon/Rolle GHOL; Hôpital de la Providence, Vevey; Hôpital Riviera, Site du Samaritain, Vevey; Centre Hospitalier Yverdon-Chamblon, Yverdon-les-Bains; Hôpital

Régional de Brig; Hôpital régional de Martigny Martigny-Entremont; Hôpital Régional de Sierre; Hôpital du Chablais, Aigle et Monthey; Hôpital Régional de Visp; Hôpital régional de Sion; Zuger Kantonsspital; Spital Zimmerberg, Zürich; Klinik Hirslanden, Zürich; Stadtspital Triemli, Zürich; Stadtspital Waid, Zürich; Universitätsspital Zürich.

Batteriemie da MRSA: contesto epidemiologico e strategie preventive

Didier Pittet, Stephan Harbarth, Genève

“Oggi l’ospedale fa paura.”

Questa constatazione è legata alla progressione delle batteriemie da Gram positivi e in modo particolare dei ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina (MRSA) che si osservano attualmente allo stato endemico in tutto il mondo e che sono diventate la prima causa d’infezione nosocomiale. Questa forte endemicità degli MRSA conduce a un’incidenza sempre crescente delle infezioni nosocomiali e all’uso sempre più ampio di glicopeptidi, con il rischio di emergenza di resistenze nei batteri Gram positivi e quindi di un trattamento non ottimale di queste infezioni.

Le batteriemie nosocomiali da MRSA sono inoltre associate a dei tassi elevati di mortalità e a un prolungamento della durata del soggiorno in ospedale, con delle conseguenze importanti in termini di costi umani e economici. Il Giappone è il paese più toccato dalle infezioni nosocomiali da MRSA, con una prevalenza di resistenza tra i ceppi di *S. aureus* tra 50% e 80%, seguito dagli USA e da certi paesi europei (Portogallo, Italia, Turchia tra 40% e 50%). La prevalenza della resistenza alla meticillina tra i ceppi di *S. aureus* isolati negli ospedali svizzeri si situa tra 2% e 25% (per gli isolati a scopo diagnostico). Per quanto concerne le batteriemie da MRSA in Svizzera, non disponiamo di dati rappresentativi recenti per stabilire un bilancio oggettivo.

Epidemiologia delle resistenze batteriche nei Gram positivi negli Stati Uniti

Negli Stati Uniti, secondo i dati della rete nazionale di sorveglianza delle infezioni nosocomiali (National Nosocomial Infection Surveillance, NNIS) si assiste tra il 1989 e il 2001 a una progressione continua del tasso di resistenza di *S. aureus* alla meticillina in cure intensive e nei servizi ospedalieri generali, con un aumento molto netto dell’incidenza degli MRSA in cure intensive dopo il 1994. Globalmente si assiste a una progressione del 30%-50% dei ceppi resistenti in 10 anni. Parallelamente, la progressione dei ceppi di stafilococco coagulasi negativa resistenti alla

meticillina è stata molto meno importante e in proporzione relativamente stabile, sia nei servizi ospedalieri generali che in cure intensive (rispettivamente da 60% a 70% e da 70% a 80% in 10 anni). Negli Stati Uniti la progressione degli enterococchi resistenti alla vancomicina è stata molto più spettacolare, passando da 0% a quasi 25% in 10 anni sia in ambito ospedaliero generale che in cure intensive.

Sempre negli Stati Uniti l’incidenza delle setticemie è aumentata nella popolazione di sesso maschile da circa 100 casi su 100’000 abitanti a 250 casi su 100’000 in 20 anni (1979-1999) con una certa stabilizzazione dopo il 1996. La curva dell’incidenza delle setticemie nella popolazione di sesso femminile si svolge parallela alla precedente, ma è un po’ spostata verso il basso (da 80 a 200 casi per 100’000 abitanti circa) (Martin et al. NEJM 2003; 348: 1646-54). Tra i microrganismi responsabili di queste setticemie, i Gram positivi hanno guadagnato terreno rispetto ai Gram negativi a partire dal 1987. Tra le infezioni che causano una batteriemia, quelle legate a una procedura di cura sono le più frequenti.

La progressione delle batteriemie e fungemie nosocomiali costituisce oggi un problema di salute pubblica. Il tasso grezzo di mortalità derivante da queste infezioni è del 35% (20-50%) con degli estremi compresi tra 10% e 80%. Il tasso medio di mortalità imputabile alla batteriemia è del 27% (14-38%) e raggiunge il 35% in cure intensive. Basandoci sul tasso medio di mortalità imputabile, possiamo stimare che il numero di decessi attribuibili alle batteriemie e fungemie nosocomiali nei soli Stati Uniti è di circa 80’000 casi all’anno (Pittet D. Bloodstream Infections. In: Prevention and Control of Nosocomial Infections. (Ed) Richard P. Wenzel, 3rd ed. Williams and Wilkins, Baltimore; chapter 33, pp 711-769, 1997).

Cause dell’insorgenza di batteriemie

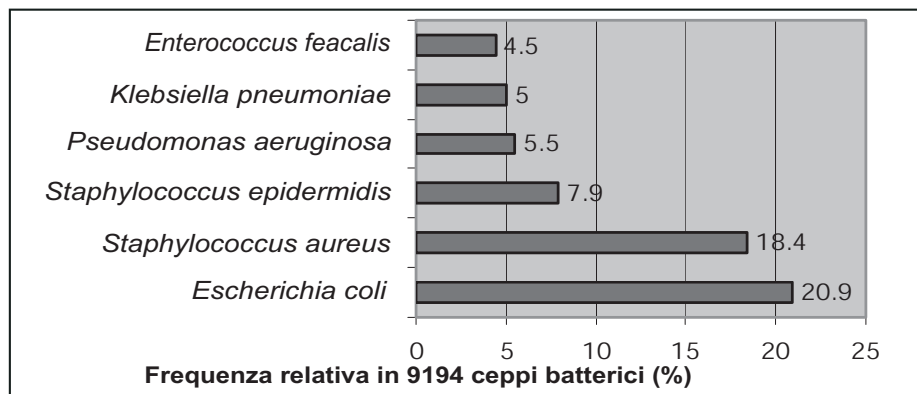
Uno studio multicentrico francese (Renaud B, Brun-Buisson C. AJRCCM 2001 ; 163: 1584-90) raggruppante 15 servizi di cure intensive e 2201 pazienti, ha permesso di

osservare in 111 pazienti (5%) che presentavano una batteriemia nosocomiale, un tasso di batteriemie senza focolaio infettivo primario pari al 29%, del 26% per le batteriemie legate ai cateteri e del 45% per le batteriemie secondarie. Il tasso grezzo di mortalità era nettamente più elevato in pazienti con batteriemia (54%) rispetto ai pazienti senza (18.5%), con una odds ratio (OR) di 4.6. Nella stessa coorte di pazienti, l’analisi di 96 casi-controlli appaiati per la diagnosi d’ammissione, il luogo di residenza prima dell’ammissione, l’età, la severità della malattia sotto-giacente, lo score di severità (SAPSII) e la durata del soggiorno in cure intensive prima dell’infezione, ha permesso di stimare l’impatto della batteriemia sulla mortalità e sulla durata del soggiorno in cure intensive. La mortalità attribuibile era del 35% (CI₉₅ 28-47%); un eccesso di mortalità di 20% è stato rilevato per le batteriemie senza focolaio infettivo primario, di 11.5% per le batteriemie legate ai cateteri e 55% per le batteriemie secondarie. L’aumento medio della durata del soggiorno in cure intensive legato alla batteriemia era di 5.5 giorni (24.5 vs 19 giorni) e per i sopravvissuti di 9.5 giorni (31 vs 21.5 giorni). È stato osservato un aumento globale medio significativo di 9.5 giorni (p<0.05), ripartito in 14 giorni per le batteriemie legate ai cateteri, 8 giorni per le batteriemie senza focolaio infettivo primario e 7 giorni per quelle secondarie.

Importanza epidemiologica delle batteriemie da stafilococchi

Secondo il programma di sorveglianza delle infezioni SENTRY, gli stafilococchi sono una delle maggiori cause di setticemia in Europa (Fluit AC et al. European SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001 ; 20 : 188-91). Sulla base di 9194 isolati, questo programma stima la frequenza di *Staphylococcus aureus* a 18,4 %, subito dopo *Escherichia coli* (20,9 %), e molto prima di *Staphylococcus epidermidis* (7,9 %) (Figura 1). Nel 1997-1999, la stessa rete di sorveglianza stimava a 25 % la frequenza dei ceppi MRSA in Europa contro 30 % negli Stati Uniti, 31 % in America latina, 44 % nel Pacifico occidentale e solo 5 % in Canada (Figura 2). La

Figura 1: Principali microrganismi responsabili di batteriemie
European SENTRY Antimicrobial Surveillance Program



Tratto da Fluit AC, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 188-191.

prevalenza dei ceppi MRSA è chiaramente in netto aumento in molti paesi a partire dall'ultimo decennio. Secondo i risultati della rete di sorveglianza EARSS, nel 2000 la proporzione di ceppi di *S. aureus* resistenti alla meticillina è passata, per esempio per l'Italia, a 42% contro 11.9 nel 1990, 37% e 36% rispettivamente per il Regno Unito e la Spagna contro 1.5% e 10.1% nel 1990, 22% per Austria e Belgio contro rispettivamente 5% e 4.1% nel 1990, ma solo 9% per la Germania contro 4.5% nel 1990 e sempre 0% per i Paesi bassi (Tabella 1).

Fattori che influenzano l'evoluzione delle batteriemie da stafilococchi

L'evoluzione di una batteriemia da stafilococco è condizionata principalmente dall'adeguatezza o dall'inadeguatezza del trattamento antibiotico iniziale. Due studi (Ibrahim EH. *Chest* 2000 ; 118 : 146-55 ; Leibovici L et al. *J Intern Med* 1998 ; 244 : 3786) hanno dimostrato l'impatto negativo di un trattamento iniziale inappropriato con dei tassi di mortalità ospedaliera significativamente più elevati (61.9% vs. 28.4%, $p < 0.001$ e 34.3% vs. 20.2%, $p = 0.0001$) in questi pazienti rispetto a quelli che hanno ricevuto un trattamento iniziale adeguato. Un recente studio ha confermato questi risultati in un collettivo molto ampio di pazienti con sepsi severa (Harbarth et al. *Am J Med* 2003; 115: 529-35).

Un'altra condizione importante per la prognosi è l'eradicazione del germe dal focolaio infettivo, come dimostrato dallo studio di Jensen (Jensen AG. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 25-32), con delle differenze molto significative nei tassi di mortalità (7% vs. 46%, $p = 0.001$) e di ricorrenza (8% vs. 31%, $p > 0.05$) in funzione dell'eradicazione o meno del focolaio batterico nel corso di batteriemie da *S. aureus*.

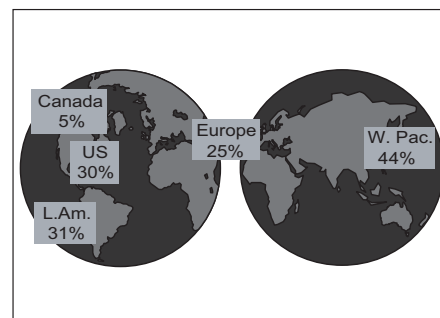
L'isolamento dei ceppi MRSA costituisce uno dei fattori prognostici negativi nel corso di batteriemie da stafilococchi. In una recente meta-analisi comprendente 31 studi, Cosgrove e coll. (Cosgrove SE. *Clin Infect Diseases* 2003 ; 236 : 53-9) fanno apparire un rischio di

mortalità significativamente maggiore per le batteriemie da MRSA con un rischio di letalità aumentato di due volte in rapporto alle batteriemie da *S. aureus* sensibili alla meticillina.

Fattori di rischio delle batteriemie a MRSA

E' possibile prevedere la resistenza alla meticillina in caso di batteriemia? A partire da 494 episodi di batteriemia da *S. aureus* osservati nel corso di 2 anni e mezzo in un centro di traumatologia americano con 259 letti, Lodise et al. (Lodise TP. *Infect Control & Hosp Epidemiol* 2003 ; 24 : 655-61) hanno tentato di redigere un modello d'identificazione dei pazienti a rischio di presentare una batteriemia da MRSA. Nel corso dei 494 episodi, il 50% dei quali era di origine comunitaria, 45% nosocomiale e 5% legati alle cure a domicilio, degli MRSA sono stati implicati in rispettivamente 12%, 69% e 75% dei casi. La causa della batteriemia era dovuta in ordine di frequenza decrescente, a un catetere endovenoso (28%), all'abuso di droghe endovenose (22%), a un'infezione polmonare (16%), a una causa primaria di origine indeterminata (12%), a un'infezione della pelle e dei tessuti molli (7.9%) e a una piaga da decubito (5.1%). La proporzione di MRSA si è rivelata essere molto variabile, con un tasso particolarmente elevato per le batteriemie legate alle piaghe di decubito (88%), a un'affezione polmonare (55%) o alla posa di un catetere (51%). In un'analisi multivariata, gli autori hanno considerato i seguenti fattori di rischio indipendenti dalle batteriemie da MRSA: precedente esposizione agli antibiotici (OR 9.2, CI_{95} 4.8-17.9), un'origine nosocomiale (3.0, CI_{95} 1.9-4.9), antecedenti di ospedalizzazioni nei 6 mesi precedenti (2.5, CI_{95} 1.2-4.9) e la presenza di un'ulcera da decubito (2.5, CI_{95} 1.5-3.8). La probabilità di sviluppare una batteriemia da MRSA aumenta in funzione del numero di fattori di rischio e dell'esposizione a un precedente trattamento antibiotico sia per le batteriemie di origine comunitaria che per quelle nosocomiali, anche se l'incidenza è sensibilmente più elevata nelle infezioni nosocomiali (tabella 2).

Figura 2: Proporzione di resistenze alla meticillina (MRSA) in ceppi di stafilococco responsabili di batteriemie



Programma SENTRY 1997-99

Efficacia dei glicopeptidi in caso di infezioni severe da MRSA

Una questione importante e di attualità è quella di sapere se i glicopeptidi devono o meno essere considerati la prima scelta per il trattamento antibiotico in caso di batteriemie o di infezioni severe da MRSA. In effetti negli ospedali o in caso di condizioni epidemiologiche nelle quali esiste un rischio elevato di infezione da MRSA, come pure in reparti particolari in situazioni iperendemiche, conviene chiedersi in quale misura il trattamento empirico di un'infezione severa dovrebbe o meno comportare una copertura efficace contro gli MRSA. Se è il caso, quale agente antimicrobico dev'essere privilegiato?

Certi studi non incoraggiano la scelta di un agente della classe dei glicopeptidi, soprattutto se si sospetta una batteriemia da *S. aureus*

Tabella 1: Evoluzione della prevalenza della resistenza alla meticillina in ceppi di stafilococchi dorati responsabili di batteriemie in Europa

Prevalenza di MRSA		
1990/1 ^{1,2} (%)	2000 ³ (%)	Paese
11.9	42	Italia
1.5	37	Regno Unito
10.1	36	Spagna
5	22	Austria
4.1	22	Belgio
4.5	9	Germania
0	0	Olanda

1. Voss A et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:50-55

2. Speller DC et al. *Lancet* 1997; 350:323-325

3. EARSS newsletter (3), Dic. 2000. Accessibile su www.earss.rivm.nl

sensibili alla meticillina. Per esempio un rapporto presentato alla ICAAC nel 1999 disponibile sotto forma di riassunto (Tam VH. ICAAC, San Francisco, 1999. Abstract 1095), comparava l'efficacia della vancomicina a quella dei beta-lattamici e ha rilevato un ritardo significativo della defervescenza (3.6 vs. 1.4 giorni, $p < 0.05$) se sottoposti a un trattamento con vancomicina, così come una proporzione più elevata di pazienti con batteriemia persistente dopo 24 ore di trattamento (37% vs. 25%).

La vancomicina è pure stata confrontata con altri antibiotici di generazione più recente per il trattamento di batteriemie da stafilococco. In uno studio pubblicato nel 1999, non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa nel tasso di risposta tra vancomicina e teicoplanina in pazienti con batteriemie da stafilococchi legate a cateteri (Rolston KVI. *J Infect Chemother* 1999 ; 5 : 208-12). La stessa constatazione è affiorata nell'ambito di uno studio realizzato sullo stesso tipo di pazienti, che comparava la quinopristina/dalfopristina alla vancomicina (Raad I. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 ; 18 : 199- 202).

Al contrario, gli studi clinici comparativi con linezolidi sembrano a priori più promettenti. Uno studio condotto da Wilcox e presentato per il momento solo sotto forma di riassunto (Wilcox M. ICAAC, Chicago 2001, Abstract 1481) compara i tassi del successo clinico secondo l'intenzione terapeutica di linezolidi e teicoplanina nel corso di 430 episodi infettivi dovuti a batteri Gram positivi, ed è stata osservata globalmente una differenza statisticamente significativa in favore del linezolidi ($p=0.005$). L'efficacia dei due antibiotici si è infatti mostrata equivalente per le polmoniti e le infezioni della pelle e dei tessuti molli, ma significativamente migliore per il linezolidi ($p=0.009$) in caso di batteriemia, particolarmente in caso di infezioni dovute a *S. aureus* e a stafilococchi coagulasi negativa. Questi dati meritano di essere confermati da altre indagini mirate unicamente sulle infezioni da MRSA.

L'analisi combinata di questi due studi multicentrici di grande importanza, nei quali 1019 pazienti sono stati vittime di polmonite, ha mostrato dei risultati interessanti (Wunderink R. *Chest* 2003 ; 124 : 1789-97). In questo collettivo, 160 pazienti presentavano una polmonite da MRSA e sono stati trattati con linezolidi (600mg iv 2x/giorno) o con vancomicina (1g iv 2x/giorno) entrambi in associazione con aztreonam. Il tasso di risposta terapeutica è stato significativamente migliore nel gruppo di pazienti trattati con linezolidi (59% vs. 35.5%); un vantaggio significativo è stato pure osservato in termini di mortalità dopo aggiustamento per altri fattori di confondimento.

Malgrado i promettenti risultati di queste investigazioni, non è possibile oggi stabilire una raccomandazione precisa sulla presa in carico terapeutica delle infezioni severe

Tabella 2: Algoritmo per la predizione della resistenza alla meticillina

Infezione acquisita in comunità			Infezione nosocomiale		
fattore di rischio	precedente esposizione ad antibiotici		fattore di rischio	precedente esposizione ad antibiotici	
	Sì	NO		Sì	NO
0	15%	82%	0	36%	84%
1	31%	81%	1	58%	94%
2	53%	91%	2	77%	97%

Fattori di rischio considerati:
 - precedente ospedalizzazione
 - presenza di ulcera da decubito

Secondo Lodise TP et al. Infect Control & Hosp Epidemiol 2003; 24:655

da MRSA e sull'interesse di una copertura sistematica contro gli MRSA che tenga conto del concetto di "evidence-based medicine". Ad ogni modo, in caso di polmonite da MRSA e in particolare in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica, l'uso di linezolidi dovrebbe essere preferito a quello della vancomicina in funzione dei risultati citati sopra. In caso di sensibilità degli MRSA al cotrimoxazolo (Bactrim[®]), questo agente costituisce una buona alternativa terapeutica per il trattamento delle infezioni da MRSA, esclusi i casi di batteriemia. Un'associazione con la rifampicina può ugualmente apportare un beneficio.

Prevenzione delle batteriemie da *S. aureus*

La maggioranza delle batteriemie da *S. aureus* acquisite nell'ambito delle cure sono legate all'utilizzo di accessi vascolari, arteriosi o venosi, centrali o periferici. Per quanto concerne le batteriemie legate ai cateteri, la loro prevenzione esige di prevedere delle alternative alla posa del catetere stesso oppure di effettuarla con tutte le regole igieniche auspicabili. La disinfezione e la protezione del sito di inserzione, come pure evitare la permanenza prolungata dei cateteri, costituiscono i mezzi più importanti per la prevenzione. L'osservazione stretta di queste regole ha permesso per esempio di diminuire in un lasso di 8 mesi in modo significativo ($p < 0.05$) l'incidenza delle batteriemie, delle sepsi cliniche e delle infezioni del sito d'inserzione (Eggimann P. *Lancet* 2000 ; 355 : 1864-68). Applicando queste misure preventive, 8 mesi dopo l'intervento il rischio relativo globale d'infezione nosocomiale acquisita in cure intensive è stato ridotto del 35%, i rischi di infezione sanguigna del 67% e quelli legati all'infezione del sito di inserzione dell'accesso vascolare del 64%. La sorveglianza dopo 30 mesi di controllo ha registrato delle nuove riduzioni significative di questi tassi d'infezione.

Nei pazienti in condizioni critiche, il fatto di essere portatore permanente di MRSA varia in funzione dell'affezione sotto-giacente e costituisce un fattore di rischio maggiore d'infezione nosocomiale e di trasmissione crociata. E' tuttavia difficile stabilire lo stato di

colonizzazione da parte degli MRSA, e più il serbatoio di pazienti aumenta, più la trasmissione crociata è facilitata e il rischio di infezioni severe aumenta. La misura principale di prevenzione contro la trasmissione crociata e la lotta contro gli MRSA è costituita dall'ottimizzazione delle pratiche di igiene delle mani in modo da rompere la catena di trasmissione e di diminuire il numero di pazienti colonizzati che costituiscono il serbatoio nascosto dell'infezione. Il ricorso sistematico alla frizione idro-alcolica in sostituzione del lavaggio tradizionale delle mani con acqua e sapone ha permesso di ridurre in modo estremamente marcato sia la trasmissione degli MRSA sia il numero di infezioni severe da MRSA derivanti dal serbatoio dei pazienti colonizzati (Harbarth S. *J Hosp Infect* 2000 ; 46 : 43-49 ; Pittet et al. *Lancet* 2000 ; 356 : 1307-12). L'identificazione del serbatoio nascosto passa attraverso la ricerca sistematica o secondo un profilo di rischio di essere portatore di MRSA, il più rapidamente possibile al momento dell'ammissione dei pazienti in un istituto di cura. La determinazione di un profilo del paziente a rischio di essere portatore di MRSA non è semplice, in quanto esso varia in funzione dell'istituto di cure coinvolto, dalla composizione delle malattie della popolazione, dall'origine dei trasferimenti, delle condizioni epidemiologiche locali e da quelle degli istituti del trasferimento, come pure dalla virulenza dei ceppi endemici. In effetti non tutti i ceppi di MRSA hanno le stesse caratteristiche di virulenza epidemica: alcuni hanno una propensione particolare a trasmettersi facilmente. Il tasso di identificazione dei portatori dipende evidentemente dall'intensità e dall'assiduità nel depistaggio da parte delle équipes di cura, e dal buon rispetto dei principi di depistaggio (sono raccomandati uno striscio profondo delle fosse nasali dopo aver umidificato il tampone con NaCl, e al livello delle pieghe inguinali; anche gli strisci della bocca sono a volte raccomandati per aumentare la sensibilità del depistaggio; le lesioni cutanee e in particolare le piaghe di decubito e i punti di inserzione dei dispositivi invasivi devono essere inclusi nel depistaggio MRSA, come pure le urine in caso di sonde urinarie. Raccomandazioni

sul depistaggio dei pazienti portatori di MRSA sono state integrate nelle linee guida recentemente pubblicate dalla società nordamericana di epidemiologia ospedaliera (SHEA; Society of Healthcare Epidemiology of America ; Muto C. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:362-86). Queste direttive saranno oggetto di una revisione per essere adattate alle condizioni epidemiologiche nel nostro paese e saranno presto pubblicate in un prossimo numero di Swiss-NOSO.

Sorveglianza delle batteriemie da MRSA

L'incidenza delle batteriemie da MRSA in ospedale è un eccellente indicatore per l'epidemiologia degli MRSA in generale (Harbarth et al. *J Hosp Infect* 2000; 46: 43-49). Un basso numero di batteriemie (inferiore a 5 all'anno) indica che il serbatoio conosciuto o sconosciuto di pazienti colonizzati da MRSA in un ospedale è di poca importanza. Per contro dal momento che si nota un numero di batteriemie da MRSA superiore ai 20 casi all'anno, è stato probabilmente raggiunto un

livello endemico di MRSA. Quindi, utilizzando questo indicatore sensibile, nel Regno Unito è stata introdotta una sorveglianza obbligatoria della batteriemie da MRSA per tutti gli ospedali del paese. Questo indicatore non è evidentemente perfetto, in quanto non tiene conto né della dimensione dell'istituto, né della composizione della popolazione, né del tipo di sorveglianza praticata, parametri fondamentali per la comprensione dei fenomeni epidemiologici. Ciononostante esso ha il vantaggio di essere facilmente documentabile. In Svizzera, una dichiarazione volontaria delle batteriemie da MRSA potrebbe aiutare a seguire l'evoluzione dell'epidemia da MRSA sul piano nazionale, in modo da ottimizzare le misure preventive e informare le autorità di salute pubblica.

Conclusioni

Le prospettive di prevenzione delle infezioni nosocomiali da batteri multiresistenti, tra cui gli MRSA, includono la loro identificazione e eradicazione precoce presso i portatori, così come le misure preventive generali in situazione endemica o meno, la prima delle quali è costituita

da lavaggio e disinfezione delle mani da parte del personale di cura. Esse comportano pure l'applicazione di strategie efficaci di prevenzione delle infezioni legate agli accessi vascolari e l'utilizzo di antibiotici appropriati e a dosi adattate ai malati infettati. Queste misure dovrebbero essere adottate su scala internazionale per lottare efficacemente contro lo sviluppo di ceppi batterici resistenti tanto in cure intensive, quanto nei reparti di cure generali, negli ospedali a lunga e media degenza e negli istituti di cura che fanno parte del sistema sanitario, che spesso costituiscono un serbatoio importante delle situazioni endemiche. Una sorveglianza nazionale nel nostro paese dovrebbe essere incoraggiata.

Referenze

- Cosgrove SE et al. *Clin Infect Diseases* 2003; 236 : 53-9
Harbarth et al. *J Hosp Infect* 2000 ; 46: 43-49
Lodise TP et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 ; 24 : 655-61
Muto C et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362-86

Articolo interessante

Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia.

Melzer M, Eykyn SJ, Gransden WR, Chinn S. *Clin Infect Dis* 2003 Dec 1; 37(11): 1453-60.

Sapere se le infezioni da *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina (MRSA) sono più pericolose delle infezioni con degli *S. aureus* sensibili (MSSA) preoccupa da molto tempo i clinici e gli epidemiologi. Poco tempo fa due ampi studi di meta-analisi (Cosgrove et al. *Clin Infect Dis* 2003;36(1):53 et Whitby et al. *Med J Aust* 2001;175(5):264) hanno evidenziato che le infezioni da MRSA comportano una maggiore morbilità rispetto a quelle da MSSA. Questa ipotesi è ora confermata dal largo studio

prospettico inglese citato sopra. Lo studio include e analizza 815 casi di batteriemia nosocomiale da *S. aureus*. Dopo aver tenuto conto di diversi fattori di confondimento i pazienti vittime di batteriemie nosocomiali da MRSA presentavano un rischio di decesso 1.7 volte più elevato (intervallo di confidenza 0.9-3.2) nei confronti dei pazienti con una batteriemia da MSSA. Non è attualmente ancora dimostrato se questa sovra-mortalità è attribuibile a una maggiore aggressività dei ceppi resistenti o a

delle condizioni di trattamento meno favorevoli. In questo studio per esempio, i pazienti con batteriemia da MRSA ricevevano un antibiotico efficace (più frequentemente della vancomicina) molto più tardi rispetto ai pazienti con batteriemie da MSSA. Questo ritardo nell'inizio della terapia antibiotica adeguata, e l'utilizzo di antibiotici meno efficaci (la vancomicina) sono spesso citati dagli esperti come causa di un aumento della mortalità.

NOSOmail di nuovo disponibile

A causa di problemi con il "server provider" di Swiss-NOSO, il servizio gratuito NOSOmail che informa sulle novità nel campo della prevenzione e del controllo delle infezioni non funzionava correttamente. Swiss-NOSO ha ora trovato un nuovo fornitore e ha quindi potuto risolvere il problema. Purtroppo la lista degli abbonati a questo servizio è andata persa durante il trasferimento sul nuovo server. Preghiamo quindi i lettori di Swiss-NOSO interessati di abbonarsi nuovamente seguendo le indicazioni all'indirizzo www.swiss-noso.ch. Il vostro indirizzo email sarà trattato in modo assolutamente confidenziale e non sarà messo a disposizione di terzi.

Il sito propone nuovamente il motore di ricerca per gli articoli di Swiss-NOSO.

Swiss-NOSO	è pubblicato trimestralmente, con il sostegno dell'Ufficio Federale della Sanità Pubblica (UFSP) e della Società Svizzera d'Igiene Ospedaliera (SSIO).
Redazione	Patrick Francioli (Losanna), Enos Bernasconi (Lugano), Kathrin Mühlemann (Berna), Didier Pittet (Ginevra), Pierre-Alain Raeber (UFSP), Christian Ruef (Zurigo), Hans Siegrist (SSIO), Nicolas Troillet (Sion), Andreas F. Widmer (Basilea)
Impaginazione	ZoOm (Lausanne)
Corrispondenza	Prof. P. Francioli, CHUV, 1011 Losanna
Internet	http://www.hospvd.ch/swiss-noso