

Raccomandazioni per la profilassi antibiotica perioperatoria

Enos Bernasconi, Lugano; Patrick Francioli, Losanna

A. Introduzione

Le infezioni delle ferite operatorie contribuiscono alla morbilità e alla mortalità degli interventi chirurgici. Nello studio di prevalenza svizzero delle infezioni nosocomiali realizzato nel 1996 in quattro ospedali universitari, al primo posto, con il 30%, figuravano le infezioni dei siti operatori poi seguivano le infezioni urinarie (22%), le polmoniti (15%) e le batteriemie (13%) [Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 37-42].

Principali fattori di rischio di infezioni del sito chirurgico

Secondo la descrizione classica di Altmeier degli anni sessanta, i rischi d'infezione sono:

1. proporzionali alla **concentrazione batterica**
2. proporzionali alla **virulenza dei microrganismi**
3. inversamente proporzionali allo **stato immunitario del paziente**.

Sulla base di dati sperimentali, è stata messa in evidenza l'importanza dello **stato della ferita** nella genesi delle infezioni postoperatorie (Tabella 1).

Concentrazione batterica nel sito chirurgico

Da alcuni decenni per determinare il grado di rischio di contaminazione di una ferita durante l'intervento, si fa ricorso ad una definizione classica che distingue fra ferite "pulite", "pulite contaminate", "contaminate" e "sporche" [Swiss-NOSO 1999; 6: 1-5].

L'importanza di questa classificazione è messa in evidenza dai tassi d'infezione associate alle ferite: 2.1% per le ferite dette "pulite", 3.3% per le ferite "pulite contaminate", 6.4% per le ferite "contaminate" e 7.1% per quelle "sporche" [Am J Med 1991; 91 (Suppl 3B): 152-157].

Anche nel corso di operazioni praticate in condizioni di stretta asepsi, si può osservare una contaminazione del sito operatorio. In effetti, sebbene la

Tabella 1: Fattori più importanti per lo sviluppo d'infezioni del sito chirurgico

- Concentrazione batterica
- Virulenza dei microrganismi
- Meccanismi di difesa del paziente
- Presenza di necrosi o materiale estraneo

disinfezione cutanea preoperatoria permetta di ridurre la cosiddetta flora microbica transitoria, quella residente (che rappresenta fino al 20% della totalità della flora cutanea) può persistere ad esempio a livello dei follicoli piliferi, delle ghiandole sebacee e sudoripare e può costituire una fonte di contaminazione importante al momento dell'intervento. L'apertura di organi cavi nel corso di operazioni "pulite contaminate" o "contaminate", comporta un ulteriore rischio di contaminazione da parte dei microrganismi saprofiti e patogeni presenti. I microrganismi colonizzanti più comuni in funzione del sito anatomico, sono menzionati nella tabella 2.

Virulenza dei microrganismi

I meccanismi di aderenza o di invasione batterica sono particolarmente importanti per lo sviluppo delle infezioni del sito chirurgico, così come quelli che permettono la sopravvivenza dei batteri nei tessuti nonostante i meccanismi di difesa del paziente e la presenza di antibiotici.

Meccanismi di difesa e altri fattori di rischio associati al paziente

I seguenti fattori favoriscono lo sviluppo di infezioni del sito chirurgico: indebolimento delle difese immunitarie legate all'età, stato nutrizionale (malnutrizione, obesità estrema), medicinali (prednisone o altri agenti immunosoppressori), malattie di base (diabete mellito, carcinoma metastatizzante) o radioterapia a livello del sito chirurgico. Altri fattori di rischio sono costituiti da

1. Colonizzazione a livello del naso da *Staphylococcus aureus*.
2. Infezione occulta lontana dal sito chirurgico.

Stato della ferita dopo l'intervento chirurgico

Il rischio infettivo è influenzato significativamente dal grado di vitalità a livello macroscopico e microscopico dei tessuti, così come dalla presenza di materiale estraneo. Una ferita mal vascolarizzata o che contiene materiale necrotico o un corpo estraneo, presenta, a contaminazione batterica uguale, un rischio infettivo nettamente più elevato. Nel 1958, Elek et Cohen, in un'esperienza discutibile, hanno mostrato il ruolo svolto da un corpo estraneo nello sviluppo delle infezioni. Hanno osservato che al momento dell'iniezione di *S. aureus* nel tessuto sottocutaneo, la presenza di materiale di sutura riduceva di un fattore 10'000 (!) la quantità di batteri necessari per

Editoriale

Come la rassegna del D. Pittet e H. Sax ci ricorda, l'emergenza di stafilococchi dorati con una sensibilità ridotta ai glicopeptidi (GISA) potrebbe preannunciare il ritorno alla situazione che prevaleva prima dell'avvento della penicillina, dove nessuna arma efficace era disponibile contro queste infezioni. E' per questo che lo stato di allerta deve essere massimo, specialmente in quanto il nostro paese sembra ancora risparmiato. Malauguratamente, il nemico è difficilmente riconoscibile. Una sensibilizzazione dei laboratori e dei clinici è dunque indispensabile affinché le analisi necessarie vengano effettuate, se non di routine, almeno in caso di dubbio. Oltre ad una sorveglianza adeguata, l'apparizione di batteri multi-resistenti deve avere per conseguenza una stretta applicazione delle misure contro la trasmissione di agenti infettivi, in particolare un'igiene ottimale delle mani e, se necessario, l'istituzione di misure d'isolamento. Per essere completa, la strategia di lotta deve includere azioni preventive centrate sui fattori associati all'emergenza delle resistenze. Fra queste, un ruolo essenziale riguarda la pressione di selezione esercitata dagli antibiotici. Questa pressione può essere diminuita grazie ad un uso razionale di queste sostanze. A questo proposito, l'articolo di Enos Bernasconi e Patrick Francioli, ricorda che indicazioni precise e relativamente restrittive possono essere formulate per la profilassi delle infezioni del sito operatorio, indicazioni che attualmente sono alla base di un'importante prescrizione di antibiotici a livello ospedaliero. E' importante prendere coscienza della fragilità dei mezzi a nostra disposizione per la lotta contro i microrganismi resistenti. L'arrivo di nuove sostanze attive contro i batteri Gram positivi, quale il linezolid, non deve farci dimenticare il principio enunciato da JP. Burke (Lancet 1995; 345: 977): "Malgrado la natura multifattoriale della resistenza agli antibiotici, la questione centrale resta semplice: più voi li utilizzate, più velocemente li perdete".

N. Troillet et K. Mühlemann

Altri articoli

Allarme rosso: stafilococchi dorati con sensibilità diminuita alla vancomicina! 12

causare un'infezione (3×10^2 invece di 5×10^6). Questi dati sono stati confermati con lo stesso ceppo in modelli animali e si osservavano anche per gli stafilococchi coagulasi negativi [J Infect Dis 1990; 162: 96-102].

Altri fattori di rischio

Altri fattori di rischio possono, grazie ad interazioni con i principali fattori di rischio menzionati precedentemente, influenzare il rischio di infezione post-chirurgica:

- **Soggiorno preoperatorio prolungato:** probabilmente per la colonizzazione con la flora batterica ospedaliera o un' accresciuta proliferazione della flora endogena.
- **Durata dell'operazione:** un prolungamento della durata di un intervento al di là del tempo ottimale T secondo il "National Nosocomial Infections Study" (NNIS) aumenta il rischio [Swiss-NOSO 1999; 6: 1-5].
- **Ipotermia durante l'operazione:** probabilmente dovuta ad una vasocostrizione con conseguente ipossemia del tessuto sottocutaneo [NEJM 1996; 334: 1209-1215].
- **Depilazione effettuata il giorno precedente l'operazione:** questa pratica provoca delle microlesioni che possono favorire l'emergere della flora residente (endogena) rispettivamente la contaminazione da batteri esogeni. Una depilazione effettuata immediatamente prima dell'incisione riduce di un fattore 3 il coefficiente di rischio, rispetto a quella effettuata il giorno precedente. Oltre a ciò, alcuni autori raccomandano delle docce preoperatorie con un sapone disinfettante a base di Clorexidina invece di un normale sapone.

Ricordiamo ancora brevemente altri fattori intra- e post-operatori che possono essere importanti: elementi tecnici (ventilazione della sala operatoria, processo di sterilizzazione, guanti, maschere di protezione, ecc.), tecniche chirurgiche con emostasi ottimale, cambio di guanti al momento di cambiare zona operatoria (diverse incisioni), buona idratazione e ossigenazione del paziente. In uno studio randomizzato recentemente pubblicato, aumentando l'apporto di ossigeno durante gli interventi di resezione dell'intestino, il tasso d'infezione post-chirurgica ha potuto essere ridotto da

11.2% (95% CI: 7.3%-15.1%) a 5.2% (95% CI: 2.4%-8%) [N Engl J Med 2000; 342: 161-167].

B. Profilassi antibiotica perioperatoria

Molteplici dati clinici e sperimentali dimostrano l'efficacia di una profilassi antibiotica perioperatoria (PAP) nella prevenzione delle infezioni dei siti chirurgici. Nei paragrafi che seguono, vengono discussi gli aspetti pratici, le indicazioni e i limiti della PAP.

Quali sono gli antibiotici appropriati per una profilassi perioperatoria?

Le cefalosporine di prima e di seconda generazione sono le sostanze più utilizzate per la PAP a causa del loro spettro antibatterico e della debole incidenza di effetti secondari e di reazioni allergiche. Nella profilassi chirurgica, bisogna utilizzare antibiotici attivi contro i batteri più frequentemente riscontrati nelle infezioni post-operatorie del sito chirurgico. Per contro, gli antibiotici con uno spettro d'azione molto largo, ad esempio attivi contro ogni possibile germe cutaneo, non trovano posto nella profilassi, perché l'eliminazione di batteri con un debole potenziale patogeno non diminuirebbe significativamente il tasso d'infezione post-chirurgica. Da numerosi anni, la cefazolina è uno degli antibiotici raccomandato più frequentemente in ragione della sua emivita relativamente lunga (1.9 ore) e del suo basso costo.

Numerosi studi hanno mostrato come la cefuroxima, una cefalosporina della 2ª generazione con un'emivita di 1.2 ore, si sia dimostrata efficace nella profilassi. Attualmente viene utilizzata in molti ospedali svizzeri come sostanza di riferimento in questa indicazione.

Dalla maggior parte degli studi clinici risulta che, persino nelle operazioni dette "pulite-contaminate" quali ad esempio isterectomie o colecistectomie, non vi sia alcun vantaggio significativo nell'impiego delle cefalosporine aventi una migliore attività contro i batteri anaerobici fra i quali *Bacteroides spp.* (cefotaxima) rispetto alla cefazolina o alla cefuroxima. Ciononostante diversi autori raccomandano l'uso della cefotaxima, una cefalosporina della 2ª generazione con attività

contro gli anaerobi (in particolare *Bacteroides spp.*), per la profilassi negli interventi ginecologici e nella chirurgia coloretale. Tuttavia è importante ricordare che la cefotaxima è un importante induttore di betalattamasi. Ne consegue che, l'utilizzo di questo antibiotico, deve assolutamente essere evitato nei centri dove si riscontrano batteri produttori di betalattamasi a largo spettro ("Extended Spectrum Betalactamases, ESBL").

Alcuni centri utilizzano l'associazione amoxicillina-acido clavulanico nella chirurgia coloretale, biliare e ginecologica.

L'utilizzo della vancomicina nella PAP deve essere preso in considerazione unicamente nel caso in cui esista pericolo di vita da allergia ai betalattamici, o nei centri con un'elevata prevalenza di infezioni a *S. aureus* resistente alla meticillina [Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 105-113].

Questa raccomandazione ha assunto ancora più importanza nel corso di questi ultimi anni, per la comparsa di infezioni a *S. aureus* aventi una sensibilità ridotta alla vancomicina (VISA, GISA: Glycopeptide Intermediate *S. aureus*) (vedi articolo nel presente numero di Swiss-NOSO).

Nella chirurgia coloretale, specialmente nei paesi anglosassoni, in alternativa ad una profilassi i.v con una cefalosporina di 1ª o di 2ª generazione associata al metronidazolo (o cefotaxima o amoxicillina-acido clavulanico), viene raccomandata una disinfezione intestinale per via orale con antibiotici quali neomicina ed eritromicina. Questa profilassi antibiotica orale è combinata a misure "meccaniche" quali ad esempio la somministrazione di lassativi o un lavaggio con una soluzione fisiologica, al fine di ridurre la flora del tubo digestivo. In situazioni particolari, se l'intervento all'intestino avviene a più di 10 ore dopo l'ultima somministrazione orale di antibiotici o in interventi di lunga durata (>3.5 ore) sembrerebbe utile effettuare un'ulteriore profilassi preoperatoria sistemica [Rev Infect Dis 1991; 13 (Suppl 10): 815-820].

In neurochirurgia, la profilassi pone problemi particolari nella misura in cui gli antibiotici devono avere una buona penetrazione nel liquido cefalorachidiano. Fra le cefalosporine della 2ª generazione, la cefuroxima adempie queste condizioni (con un rapporto fra concentrazione nel liquido cefalorachidiano e nel sangue variante fra 17 e 88%). Nel caso di impianto di shunts ventricolo-atriali o ventricolo-peritoneali, la somministrazione di cotrimossazolo si è dimostrata efficace nella prevenzione delle infezioni postoperatorie negli ospedali con un tasso d'infezioni superiore al 20% [JAMA 1984; 251: 1174-1177].

Nell'immediato futuro, le cefalosporine rimarranno certamente gli antibiotici di prima scelta nella profilassi chirurgica. Le tabelle 3 e 4 riassumono i regimi profilattici e le dosi raccomandate per i diversi interventi chirurgici.

Qual è il momento ottimale per la somministrazione di una profilassi antibiotica?

La somministrazione di antibiotici nel corso delle 2 ore che precedono l'incisione riduce in maniera significativa il tasso d'infezione, mentre una somministrazione più precoce o più tardiva è associato ad un rischio da 2.5 a 6.7 volte superiore. Questi risultati, che derivano dagli studi clinici di

Tabella 2: Batteri colonizzanti più comuni in funzione del sito anatomico

Sito anatomico	Batteri
Naso	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
Tratto respiratorio superiore	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Bocca/faringe	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>diversi streptococchi</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides (oralis, melaninogenicus)</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Actinomyces spp.</i>
Colon/retto	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
Vie biliari	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
Vie urinarie	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
Pelle	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>diphtheroidi</i>

Classen et al. [N Engl J Med 1992; 326: 281-286], confermano le considerazioni teoriche e le osservazioni sperimentali che il presupposto ideale per un'attività ottimale degli antibiotici durante l'operazione è un efficace tasso di antibiotico nel siero e nei tessuti. Malgrado ciò, diversi studi hanno mostrato che una proporzione sostanziale di pazienti (da 30 a 70%) non riceve antibiotici nell'ora che precede l'operazione [Am Surg 1997; 63: 500-503]. Per migliorare la qualità della PAP, bisogna che ogni istituto faccia una analisi minuziosa delle proprie pratiche, al fine di ottimizzare il momento della somministrazione dell'antibiotico. Sovente, il momento prescelto è quello dell'anestesia. Per contro non è appropriato somministrare gli antibiotici quando il paziente è chiamato in sala in quanto possono esserci ritardi nel programma operatorio che sorpassano le 2 ore critiche fra somministrazione e inizio dell'intervento.

E' utile somministrare diverse dosi di antibiotico nella profilassi?

Nel corso di interventi prolungati, può succedere che la somministrazione di una sola dose preoperatoria non sia sufficiente affinché si raggiungano tassi adeguati nel siero e nei tessuti durante tutta l'operazione fino alla chiusura dell'incisione. E' per questa ragione che molti autori raccomandano la somministrazione di dosi supplementari ogni volta che la durata dell'operazione sorpassi di 1 o 2 volte il tempo di emivita dell'antibiotico utilizzato. Nel caso di una profilassi con cefazolina e cefuroxima, conviene somministrare una 2ª dose di antibiotico circa 3 ore dopo l'inizio dell'intervento. Una 2ª dose è ugualmente indicata quando vi sono perdite massicce di sangue durante l'intervento.

Non esiste nessuna evidenza scientifica che dimostri il beneficio di una somministrazione antibiotica oltre la durata dell'intervento. Inoltre la possibilità di sviluppo di resistenze rende questa pratica, che per di più risulta costosa, assolutamente controindicata.

La somministrazione della profilassi antibiotica è priva di problemi?

Malgrado i benefici della profilassi antibiotica nel ridurre le infezioni del sito chirurgico, non bisogna dimenticare alcuni svantaggi:

- **Costi:** gli antibiotici impiegati nella profilassi rappresentano circa il 30% di tutti gli antibiotici utilizzati in un ospedale [Schweiz Ärztezeitung 1999; 80: 2921-2926]. In questo contesto, bisogna fare attenzione ad evitare le prescrizioni inutili, per esempio nel caso di interventi con un debole rischio d'infezione e per le quali l'utilità di una profilassi pre-operatoria non è stata dimostrata. Si possono citare ad esempio le endarterectomie carotidiche o le colecistectomie semplici, operazioni che sono raramente complicate da un'infezione.
- **Effetti secondari:** si possono osservare reazioni allergiche varianti fra un esantema benigno fino a reazioni allergiche con minaccia di vita, queste tuttavia in rari casi. E' importante insistere sulla necessità di realizzare un'anamnesi dettagliata per escludere un'allergia medicamentosa. Un'allergia alla penicillina non costituisce una controindicazione assoluta alla profilassi con delle cefalosporine, per il fatto che le allergie crociate non si osservano che dall'1 a 7% dei casi [Annals Int Med

Tabella 3: Raccomandazioni per la profilassi antibiotica peri-operatoria

Intervento chirurgico	Profilassi raccomandata
<i>A. Chirurgia "pulita"</i>	
Chirurgia cardiovascolare · Circolazione extracorporea · Materiale protetico risp. posa di pacemaker · Chirurgia addominale o inguino-crurale	Cefalosporina I o II ¹ Cefalosporina I o II ¹ Cefalosporina I o II ¹
Traumatologia/Ortopedia · Protesi articolari · Intervento > 2 ore · Amputazione di membra inferiori (ischemia) · Chirurgia artroscopica · Laminectomia senza posa di impianto	Cefalosporina I o II ¹ Cefalosporina I o II ¹ Cefalosporina I o II ¹ Profilassi non raccomandata Profilassi non raccomandata
Neurochirurgia · Craniotomia? ² · Intervento "contaminato" (attraverso i seni paranasali o l'orofaringe) · Shunt ventricolo-peritoneale o ventricolo-atriale? ²	Cefuroxima Cefuroxima + Metronidazolo o clindamicina Cefuroxima o trimethoprim/sulfametossazolo o vancomicina
Altri interventi · Legatura delle tube, chirurgia mammaria, chirurgia della tiroide, ernia inguinale, stripping venoso	Profilassi non raccomandata
<i>B. Chirurgia "contaminata"</i>	
Chirurgia facciale, collo e ORL · Intervento "contaminato" · Tonsillectomia +/- adenoidectomia	Cefalosporina I o II ¹ o clindamicina +/- gentamicina Profilassi non raccomandata
Chirurgia urologica	Trattamento antibiotico mirato sulle resistenze prima dell'intervento ³
Chirurgia bronco-polmonare	Cefalosporina I o II ¹
Chirurgia dell'esofago	Cefalosporina I o II ¹
Chirurgia gastroduodenale · Paziente ad alto rischio ⁴	Cefalosporina I o II ¹
Chirurgia delle vie biliari · Paziente ad alto rischio ⁵	Cefalosporina I o II ⁰
Chirurgia colon-rettale	Cefalosporina I o II ¹ + metronidazolo o cefoxitina ¹⁰ o neomicina + eritromicina ⁶
Appendicectomia · Appendicite non perforata e non gangrenosa	Cefalosporina I o II ¹ + metronidazolo o cefoxitina ¹⁰
Chirurgia ginecologica · Chirurgia comprendente la vagina · isterectomia	Cefalosporina I o II ¹ o cefoxitina ¹⁰
Taglio cesareo · Paziente ad alto rischio ⁷	Cefalosporina I o II ¹
Interruzione di gravidanza · Paziente ad alto rischio, 1° trimestre ⁸ · Paziente ad alto rischio, 2° trimestre ⁹	Penicillina G o doxiciclina Cefalosporina I o II ⁰

- 1: I/II = Cefalosporina di 1ª o 2ª generazione. In caso di allergia: Vancomicina 1g.
- 2: ? = indicazione controversa
- 3: Nei pazienti a rischio, ciprofloxacina 500 mg p.o. (uriculi positivo o non disponibile, catetere urinario preoperatorio; resezione transuretrale della prostata)
- 4: Acloridria - ileo - emorragia - cancro
- 5: Età > 60 anni - colecistite acuta - ittero ostruttivo - coledocolitiasi
- 6: Il giorno preoperatorio 1 g p.o. alle ore 13⁰⁰, 14⁰⁰ e 23⁰⁰ con preparazione meccanica del colon (lassativi, lavaggio)
- 7: Rottura delle membrane da > 2 ore - manovra ostetrica / somministrazione dopo clampaggio del cordone
- 8: Annessite all'anamnesi: Penicillina 2 Mio. I.E. i.v. o Doxiciclina 300 mg p.o.
- 9: Annessite all'anamnesi - Interruzione al 2° trimestre
- 10: Alcuni centri preferiscono amoxicillina-acido clavulanico

Tabella 4: Modo di somministrazione dei differenti antibiotici utilizzati per la profilassi

Cefalosporina I, p.es. cefazolina	1-2 g* e.v. al momento dell'induzione dell'anestesia (o 1 g i.m. al momento della premedicazione)
Cefalosporina II, p. es. cefuroxima	1.5 g* e.v. al momento dell'induzione
Cefoxitima	1 g e.v. al momento dell'induzione
Metronidazolo	0.5 g e.v. al momento dell'induzione
Clindamicina	600-900 mg e.v. al momento dell'induzione
Gentamicina	1.5 mg/kg PC e.v. al momento dell'induzione
Vancomicina	1 g e.v. al momento dell'induzione
Trimetoprim/Sulfametoxazolo	160/800 mg e.v. al momento dell'induzione
Penicillina G	2 Mio UI e.v. al momento dell'induzione
Dossiciclina	200 mg p.o. 1 ora prima dell'intervento e 100 mg p.o. ½ ora dopo l'intervento

* *Cette dose peut être répétée lors d'interventions durant plus de 3-4 heures*

1987; 107: 204-215]. La vancomicina può essere indicata in alcuni centri dove esiste un rischio elevato d'infezione a *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina; può essere associata a ipotensioni severe nel caso di un'infusione troppo rapida [J Thrac Cardiovasc Surg 1984; 87: 145-146]. Rari sono i casi di colite pseudomembranosa segnalati in seguito ad una PAP [Am J Obstet Gynecol 1986; 153: 835-838].

Selezione di batteri resistenti: la terapia antibiotica profilattica gioca un ruolo importante nella selezione di batteri resistenti. Questi possono divenire da una parte una componente dominante della flora del paziente e d'altra parte causare delle infezioni nosocomiali [Antimicrob Agents Chemother 1978; 13: 214-201]. Due meccanismi sono stati messi in evidenza:

1. i batteri resistenti possono divenire endemici in un ospedale ed essere acquisiti al momento del soggiorno
2. una piccola popolazione di batteri resistenti facenti parte della flora endogena del paziente può divenire dominante al momento di un soggiorno ospedaliero, sotto la pressione di selezione della terapia antibiotica profilattica.

Ciò nonostante è interessante notare che nel lavoro di Classen et al., 35% delle infezioni del sito chirurgico erano causate da batteri che erano

sensibili all'antibiotico utilizzato [N Engl J Med 1992; 326: 281-286]. Ciò costituisce un argomento supplementare contro l'idea erronea che l'utilizzo di antibiotici a largo spettro permetterebbe un miglior controllo delle infezioni del sito chirurgico. Invece di un aumento dell'efficacia della profilassi si assisterebbe piuttosto un aumento della presenza di batteri molto resistenti, come per esempio degli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) e degli stafilococchi con una sensibilità ridotta ai glicopeptidi (GISA).

Quali sono gli interventi che giustificano una profilassi antibiotica?

Numerosi studi dimostrano l'efficacia e il costo-beneficio favorevole della profilassi antibiotica somministrata nel corso di interventi cosiddetti "puliti-contaminati" o "contaminati". Negli interventi cosiddetti "puliti" l'utilità della profilassi dipende dal tipo di intervento e dal tasso d'infezione di base dell'istituto. Generalmente, la profilassi è raccomandata soltanto nel caso di alcuni interventi, in modo particolare nel corso dell'impianto di materiale protetico (ad esempio: protesi ortopediche, vascolari o valvolari), a causa delle conseguenze catastrofiche che potrebbe avere una complicazione infettiva (Tabella 3).

Alcuni studi hanno indicato un beneficio della profilassi antibiotica anche in altri interventi cosiddetti "puliti", quali ernie inguinali o mastectomie. Tuttavia i gruppi di controllo di

questi studi mostravano tassi d'infezione anormalmente elevati. Negli interventi cosiddetti "sporchi", la somministrazione di antibiotici deve essere proseguita anche dopo l'intervento. In questo caso non si parla più di una profilassi propriamente detta.

C. Conclusioni

La mortalità dei pazienti che hanno presentato un'infezione profonda del sito chirurgico a 6 mesi, è 2.5 volte superiore a quella dei pazienti che non hanno presentato una tale complicazione [Br J Surg 1995; 82: 208-209]. Diversi studi hanno mostrato che le infezioni del sito chirurgico raddoppiano più o meno la durata del soggiorno ospedaliero [Ann Surg 1977; 185: 264-268]. Sebbene una profilassi antibiotica preoperatoria ben condotta sia un elemento importante nella prevenzione delle infezioni postoperatorie, questa misura deve far parte di una strategia di prevenzione più ampia. Sul piano individuale del paziente, conviene identificare i fattori di rischio e classificare l'intervento nella categoria appropriata affinché possa essere valutato meglio il rischio di complicazioni. Un programma di sorveglianza epidemiologica delle infezioni post-chirurgiche è anche un elemento importante che dovrebbe far parte della strategia di prevenzione di ogni istituto [Swiss-NOSO 1999; 6: 1-5]. Le presenti raccomandazioni per la profilassi antibiotica in ambito chirurgico rappresentano una selezione di indicazioni e sostanze. Abbiamo preso in considerazione l'efficacia degli antibiotici contro i germi che ci si aspetta, la loro tolleranza e il costo, così come i risultati di studi randomizzati. Queste raccomandazioni possono servire come base per una discussione fra chirurghi, infettivologi e microbiologi di ogni istituto in modo da poterle adattare in funzione delle strutture e della situazione epidemiologica. □

Bibliografia

1. Kernodle DS, Kaiser AB. Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. In: Mandell JL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, p. 2495-2501.
2. Dellinger E. et al. Quality Standard for Antimicrobial Prophylaxis in Surgical Procedures. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15: 182-188.

Allarme rosso: stafilococchi dorati con sensibilità diminuita alla vancomicina!

Didier Pittet, Ginevra; Hugo Sax, Ginevra

La prima documentazione clinica d'infezione da stafilococco dorato (*S. aureus*) con sensibilità diminuita alla vancomicina è stata riportata nel maggio 1996 in un bambino giapponese di 4 mesi (1). Da allora, parecchi casi simili sono stati documentati in seno ad ospedali di almeno quattro continenti.

S. aureus è uno dei principali microrganismi

responsabili di infezioni acquisite in comunità. Esso è anche molto diffuso negli ospedali, e costituisce la causa più frequente di infezioni di ferite postoperatorie e di batteriemie nosocomiali. Queste infezioni sono associate a una morbilità e a una mortalità importanti, dovute tanto alle caratteristiche intrinseche del germe, quanto alle sue capacità di resistere a numerosi agenti antimicrobici.

***S. aureus* e la resistenza agli antibiotici**

I primi ceppi di *S. aureus* resistenti alla penicillina sono stati identificati già nel 1942, l'anno in cui la penicillina fu introdotta nella terapia (Ann Intern Med 1972; 76:1009). Da allora, la propor-

zione di ceppi resistenti è notevolmente aumentata, e oggi si stima che tra il 70 e il 90% dei ceppi di *S. aureus* siano resistenti alla penicillina (Tabella 1).

All'inizio degli anni 60, l'introduzione delle penicilline semisintetiche anti-stafilococchi della famiglia delle meticilline (flucoxacillina, oxacillina, ecc.) è stata seguita rapidamente dall'emergenza di *S. aureus* resistenti (MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*). A partire dall'inizio degli anni 80, gli MRSA sono diventati endemici in tutto il mondo (Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13:582) non risparmiando nessun continente. Questi germi sono pure responsabili di infezioni acquisite in comunità in certe regioni del globo (MMWR Morb Mort Wkly Rep 1999; 48:707), segnando probabilmente l'insorgere della pandemia di MRSA. Parallelamente, l'acquisizione di resistenze addizionali nei confronti di numerosi antibiotici (sulfamidici, tetracicline, cloramfenicolo, eritromicina) compresi i più recenti (fluorochinoloni) contraddistingue la capacità formidabile di *S. aureus* di adattarsi a un ambiente ostile. La Tabella 1 riassume la cronologia degli eventi importanti della storia degli antibiotici e l'evoluzione della corrispondente resistenza di *S. aureus*.

Questa capacità di resistenza non è fino ad oggi associata a un esaurimento totale delle risorse terapeutiche, in quanto i glicopeptidi si dimostrano ancora uniformemente efficaci contro gli MRSA multiresistenti e non.

Nuova resistenza: VISA / GISA

I ceppi di *S. aureus* responsabili di infezioni che non rispondevano ai trattamenti con vancomicina isolati nel 1996 in Giappone (1) e nel 1997 negli Stati Uniti (2,3) e in Francia (Lancet 1998; 351:1212), mostrano una sensibilità diminuita nei confronti di questo antibiotico. Secondo le raccomandazioni nordamericane (NCCLS) pubblicate di recente, una Concentrazione Minima Inibitrice (CMI) della vancomicina compresa tra 8 e 16 mg/ml definisce un ceppo con sensibilità diminuita o intermedia detto "vancomycin-intermediate *S. aureus*" (VISA) e più generalmente denominato "glycopeptide-intermediate *S. aureus*" (GISA). I ceppi di *S. aureus* sensibili alla vancomicina hanno delle CMI inferiori o uguali a 4 mg/ml, mentre quelli la cui CMI è superiore a 32 mg/ml sono definiti come resistenti. Questi ceppi GISA sono pure resistenti alla teicoplanina (CMI = 16 mg/ml). La Tabella 2 riassume le diverse soglie scelte dai comitati più influenti in materia di interpretazione di valori di CMI. Come si può notare, l'interpretazione dell'informazione è diversa da nazione a nazione. La nozione di ceppo con sensibilità intermedia ai glicopeptidi non è riconosciuta dagli inglesi. Al contrario, per gli esperti nordamericani e francesi, anche se in letteratura viene usato l'acronimo VRSA ("vancomycin resistant *S. aureus*"), la nozione di *S. aureus* resistente ai glicopeptidi implica una CMI della vancomicina pari o superiore a 32 mg/ml. Evidentemente i ceppi di *S. aureus* responsabili di infezioni che non rispondono alla somministrazione di vancomicina, mostrano tutti una CMI di questo antibiotico uguale o superiore a 8 mg/ml.

Sul piano epidemiologico, per aumentare le conoscenze attuali sul modo di apparizione e la

Tabella 1: Cronologia di antibiotici e resistenza batterica di *S. aureus*

1942	Scoperta della penicillina Primi ceppi di <i>S. aureus</i> resistenti alla penicillina
anni 50	Aumento della proporzione dei ceppi di <i>S. aureus</i> resistenti alla penicillina
1956	Scoperta della vancomicina
1958	La vancomicina è approvata dalla FDA e viene introdotta in clinica
anni 60	Introduzione delle penicilline anti-stafilococchi (famiglia delle meticilline) Emergenza di ceppi di <i>S. aureus</i> resistenti alla meticillina La vancomicina è riservata ai casi di allergia ai beta-lattamici
anni 70	Aumento della proporzione di ceppi MRSA Aumento dell'uso di vancomicina
1977	Trattamento di una colite da <i>Clostridium difficile</i> con vancomicina per via orale
anni 80	MRSA endemici nella maggior parte degli ospedali, in particolare negli USA Uso allargato della vancomicina, compresa la profilassi chirurgica negli ospedali con forte endemicità di MRSA Introduzione e uso rapidamente elevato della teicoplanina
1986	Disponibilità di vancomicina altamente purificata, che rende il suo uso più semplice e meglio sopportato
1987	Documentazione dei primi casi d'infezione da stafilococchi coagulasi negativa resistenti ai glicopeptidi
1996	Primo caso d'infezione da VISA
1997-1999	Casi d'infezione severe da MRSA acquisiti in comunità Diversi casi riportati e epidemie d'infezione da VISA/GISA in seno ad almeno quattro continenti

disseminazione eventuale di GISA, negli Stati Uniti il CDC raccomanda di studiare da vicino la situazione clinica degli isolati con una CMI della vancomicina pari a 4 mg/ml. Questi ceppi non sono dei GISA in senso stretto, ma sono definiti come sensibili alla vancomicina (5). È interessante notare che malgrado ciò, diversi ceppi di MRSA, la cui CMI della vancomicina era uguale a 4 mg/ml, hanno mostrato lo stesso profilo genetico di alcuni ceppi di GISA identificati nel 1997 negli Stati di New York e del Michigan.

Origini e meccanismi della resistenza

Il meccanismo di resistenza responsabile dell'apparizione di GISA non è conosciuto. Si tratta di una resistenza eterogenea, cioè che concerne una percentuale della popolazione batterica. Il fenotipo di resistenza è stabile e resiste a numerosi passaggi (1, 2, 3) su un terreno senza antibiotici.

Uno studio giapponese ha permesso di identificare dei ceppi denominati etero-GISA in seno a circa il 10% degli MRSA responsabili d'infezioni nosocomiali, praticando una ricerca sistematica mediante dei test sufficientemente sensibili (Am J Med 1998; 104:7S; Lancet 1997; 350:1670). Questi ceppi ospitano in effetti una sottopopolazione resistente ai glicopeptidi. Il loro significato clinico resta ancora da valutare.

Tra gli isolati di GISA responsabili d'infezioni cliniche, nessuno dispone di geni come *vanA*, *vanB*, *vanC1*, *vanC2*, *vanC3* (J Clin Microbiol 1998; 36:1020) associati alla resistenza ai glicopeptidi negli enterococchi. Da questo si può dedurre che il trasferimento della resistenza tra due specie, non è un meccanismo implicato nell'apparizione di GISA, anche se questo tipo di transfer è già stato dimostrato in laboratorio, (FEMS Microbiol Lett 1992; 72:195).

In tutta evidenza, un'esposizione prolungata alla vancomicina sembra costituire l'elemento essenziale per l'acquisizione *in vivo* del fenotipo di

Tabella 2: Concentrazione minima inibitrice (CMI) e terminologia della resistenza di *S. aureus* ai glicopeptidi

	vancomicina	interpretazione secondo le norme nordamericane* e francesi**	interpretazione secondo le norme britanniche***
sensibile	< 4 mg/ml	ceppo sensibile	ceppo sensibile
intermedio	8-16 mg/ml	VISA o GISA	VRSA
resistente	>32 mg/ml	VRSA	VRSA

* National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (NCCLS 1997; 4:M100-S7)

** Norme francesi, Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de microbiologie (CA-SFM) (Clin Microb Inf 1996; 2:S40)

*** Norme britanniche, British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (J Antimicrob Chemother 1988; 21:701)

Tabella 3: Principali fattori che favoriscono o devono far sospettare l'acquisizione di GISA

<ul style="list-style-type: none"> • Colonizzazione prolungata o infezione da MRSA • Trattamento prolungato con glicopeptidi, in particolare vancomicina • Cattiva risposta clinica alla somministrazione di vancomicina (glicopeptidi) in caso di infezione da MRSA • Procedure invasive o presenza di un corpo estraneo • dialisi per supplire la funzione renale • Prossimità di un paziente colonizzato da GISA

resistenza. Il meccanismo implica molto probabilmente un'alterazione del legame delle molecole del glicopeptide alla parete del batterio e una perturbazione della sintesi di certi composti

Fattori che favoriscono l'acquisizione di GISA

I pazienti che sviluppano infezioni da GISA, presentano dei fattori agevolanti comuni (4). In particolare, ogni paziente è stato esposto a un trattamento prolungato (tra 4 e 18 settimane) con vancomicina per un'infezione severa da MRSA (ascesso sternale, peritonite, batteriemia). Per diversi pazienti è stato necessario procedere a una dialisi per supplire la funzione renale e la maggior parte di essi è stata esposta a delle cure invasive, in particolare per via vascolare, che hanno probabilmente giocato un ruolo importante nell'apparizione della resistenza.

Diverse epidemie nosocomiali, che hanno coinvolto fino a 50 pazienti colonizzati o infettati da GISA sono state descritte. I ceppi isolati erano senza eccezioni responsabili di infezioni gravi, che rispondevano male a un trattamento con vancomicina, ed erano dotati di un notevole potenziale epidemico.

Come già accennato, ceppi GISA emergono da un'esposizione prolungata ai glicopeptidi in pazienti con MRSA. I ceppi MRSA esposti per lunghi periodi ai glicopeptidi, erano genotipicamente identici ai ceppi GISA che presentavano dei livelli variabili di eteroresistenza alla vancomicina. Inoltre, il ceppo GISA identificato nello Stato di New York nel 1997, era geneticamente identico a 8 ceppi di MRSA isolati in differenti ospedali newyorchesi, a partire dai quali sono state identificate in condizioni di laboratorio delle sottopopolazioni di GISA (3).

I principali fattori che favoriscono l'acquisizione di GISA sono elencati nella Tabella 3. La Tabella 1 ci riassume la cronologia degli eventi storici che hanno portato all'emergenza dei GISA.

Importanza clinica ed epidemiologica

L'apparizione di GISA è inquietante, in quanto l'arsenale terapeutico a nostra disposizione viene drammaticamente ridotto. E' ancora troppo presto

Tabella 4: Raccomandazioni ai laboratori di microbiologia clinica per la diagnosi di GISA

A - Caratteristiche microbiologiche particolari di GISA		
La crescita di GISA è più lenta rispetto a quella degli MRSA (basandosi su test di torbidità, cambiamento del potenziale redox)		
Crescita mista con 2 tipi di colonie chiaramente distinte (eteroresistenza)		
I GISA spesso non possono essere individuati mediante test automatizzati (MicroScan, Vitek)		
I GISA spesso non possono essere individuati mediante test di diffusione in agar		
I ceppi con sensibilità diminuita alla vancomicina mostrano un tipo di resistenza eterogenea, individuabile unicamente a livello di sottopopolazioni batteriche (frequenza di 1/10 ⁶ unità formanti colonia)		
B - Raccomandazioni tecniche per l'identificazione di GISA (5)		
I 3 metodi seguenti devono dare un risultato positivo per stabilire la diagnosi di GISA		
Metodo	Risultato	Osservazioni
Test di microdiluzione	CMI vancomicina - 8-16 mg/ml in Mueller-Hinton	Conservare 24 ore prima dell'identificazione
Piastra agar BHI (Brain Heart Infusion) contenente 6 mg/ml di vancomicina	Crescita in 24 ore	una colonia basta per suggerire un risultato positivo. Il ceppo S. aureus ATCC 25923 è usato come controllo negativo; il ceppo E. faecalis ATCC 51299 come controllo positivo
E-test	CMI vancomicina >6 mg/ml su Mueller-Hinton	

per dire se gli avvenimenti descritti sono isolati o se presagiscono un fenomeno epidemiologico di larga importanza. La risposta a questo quesito non è semplice. In effetti, lo sviluppo d'infezioni da GISA implica diverse tappe quali l'infezione o colonizzazione da MRSA, l'esposizione prolungata a un agente della classe dei glicopeptidi, e spesso la presenza di un corpo estraneo, una cattiva risposta terapeutica, con come risultato finale l'apparizione di un ceppo con sensibilità diminuita a questa famiglia di antibiotici.

Difficoltà d'identificazione

L'identificazione di GISA è problematica, in quanto questi ceppi sfuggono generalmente ai test microbiologici convenzionali realizzati in laboratorio (J Antimicrob Chemother 1997; 40:135). In effetti, sia l'antibiogramma per diffusione in agar (che consiste nel misurare il diametro dell'inibizione della crescita batterica attorno a un dischetto d'antibiotico posato su una piastra di agar), che le misure di CMI effettuate con un inoculo batterico

Tabella 5: Situazioni nelle quali l'impiego di glicopeptidi (vancomicina e teicolplanina) deve essere evitato

<ol style="list-style-type: none"> Nella profilassi <ul style="list-style-type: none"> • in chirurgia all'infuori di anamnesi di allergia grave ai beta-lattamici o di alta endemicità istituzionale per MRSA • nel prematuro • nel paziente dializzato • nel paziente neutropenico • nel paziente portatore di un catetere vascolare Come trattamento empirico <ul style="list-style-type: none"> • nei pazienti neutropenici che non presentano fattori di rischio d'infezione con batteri Gram positivi resistenti • nei prematuri febbrili Per di decontaminazione del tubo digestivo Le seguenti condizioni sono cattive indicazioni: <ul style="list-style-type: none"> • emocoltura positiva (1 sola) per stafilococchi coagulasi negativa in assenza di stato settico • paziente colonizzato da MRSA (senza infezione clinica) • primo episodio di colite da <i>Clostridium difficile</i> (la vancomicina deve restare un trattamento di seconda intenzione) • trattamento di comodità nel paziente dializzato • trattamento di infezioni da batteri Gram positivi sensibili ad altri antibiotici.

Adattata dalle referenze (MMWR Morb Mort Wkly Rep 1995; 44:1; MMWR Morb Mort Wkly Rep 1997; 46:626) e (4).

Tabella 6: Raccomandazioni per la prevenzione della propagazione di GISA

<p>Per il medico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Limitare l'utilizzo di antibiotici alle indicazioni riconosciute e alle durata del trattamento preconizzata 2. Evitare l'utilizzo prolungato di cateteri intravascolari o peritoneali / sonde urinarie in pazienti colonizzati / infettati da MRSA 3. Sospendere un'infezione da GISA in caso di cattiva risposta a un trattamento con glicopeptidi ben condotto e in assenza di una spiegazione alternativa (per es. ascesso non drenato, endocardite, presenza di corpi estranei); informare immediatamente il laboratorio 4. In caso di GISA, le opzioni terapeutiche sono poco numerose e si impone un consulto specialistico <p>Per il laboratorio</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In caso di sospetto GISA, assicurarsi della presenza di <i>S. aureus</i> in coltura pura prima di proseguire le investigazioni 2. Utilizzare una metodologia quantitativa per ottenere la concentrazione minima inibitrice (CMI) del ceppo in questione dopo 24 ore d'incubazione. Il CDC raccomanda di utilizzare 3 metodi d'identificazione per stabilire la diagnosi (vedi Tabella 4) 3. In caso di impiego dell' E-test, le informazioni dettagliate per l'interpretazione dei test possono essere ottenute presso www.abbiobio.com 4. Testare una seconda volta tutti i ceppi la cui CMI è uguale o superiore a 4 mg/ml, come pure i ceppi provenienti da pazienti la cui risposta clinica al trattamento è insoddisfacente 5. Informare immediatamente il medico e l'equipe di cura assegnata al paziente, così come il servizio di controllo e prevenzione delle infezioni dell'ospedale 6. Inviare i ceppi la cui CMI è uguale o superiore a 4 mg/ml, a un laboratorio di referenza per la conferma e informare le autorità di salute pubblica competenti <p>Per il responsabile della prevenzione delle infezioni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Isolare il paziente in una camera singola 2. Limitare al minimo il numero di curanti implicati 3. Iniziare le misure di rilevazione (coltura dell'entourage/personale curante) in funzione della situazione epidemiologica, se necessario chiedendo l'assistenza di un'equipe di referenza/organizzazione di salute pubblica) 4. Informare e formare il personale curante 5. Mettere in atto, rinforzare e verificare l'applicazione delle misure d'isolamento 6. Praticare delle colture (mani, narici) sull'entourage per determinare la possibilità d'inizio di un'espansione: <ul style="list-style-type: none"> - persone in contatto fisico con il paziente - curanti - vicini di camera 7. Applicare in modo stretto le precauzioni di trasmissione per contatto (camice, maschera, guanti) e la disinfezione alcolica sistematica delle mani durante le cure. Portare occhiali di protezione in caso di rischio di spruzzi. 8. Misurare l'efficacia delle misure intraprese per la ricerca sistematica della trasmissione crociata. Ripetere le misure elencate al punto 6 9. Consultarsi con specialisti prima di decidere il trasferimento o il ritorno al proprio domicilio del paziente 10. Informare le persone in contatto con il paziente della nozione di GISA (medico curante, personale di cura, compreso il servizio d'urgenza).
--

Adattata dalle referenze (N Engl J Med 1999;340:493; Ann Intern Med 1996;124:329; MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44:1; MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;46:626)

standard, non permettono di mettere in evidenza i GISA, la cui CMI per la vancomicina è più elevata (CMI=8 mg/ml); la sensibilità di questi test è quindi insufficiente per diagnosticare il fenomeno di GISA.

Oggi, l'identificazione di GISA si basa su delle tecniche di studio delle popolazioni batteriche difficilmente praticabili nella routine. Certi laboratori scelgono di effettuare dei test su agar con 4 o 6 mg/ml vancomicina per identificare i GISA; questo approccio richiede una conferma della concentrazione ottimale di glicopeptidi, e della loro efficacia.

Le raccomandazioni del CDC per l'identificazione di GISA sono elencate nella Tabella 4. La prima parte della tabella (A) riassume alcune ca-

ratteristiche microbiologiche dei GISA, mentre la seconda (B) elenca le tecniche raccomandate per l'identificazione di GISA in un laboratorio di routine. Bisogna notare che il CDC ha scelto la tecnica su piastra BHI contenente 6 mg/ml di vancomicina (e un inoculo di 10⁶ cfu/l); questo metodo permette di identificare gli isolati la cui CMI della vancomicina è uguale o maggiore a 8 mg/ml. Certi ceppi eteroresistenti isolati in Giappone (Mu30) (Drug Resistance Updates 1998; 1:135) la cui CMI della vancomicina è compresa fra 1 e 2 mg/ml non sarebbero quindi identificabili con questa tecnica. Altri ceppi GISA, come quelli isolati nello stato di New York nel 1997, hanno una CMI pari a 4 mg/ml stimata con dei test di microdiluzione, ma di 6 mg/ml con l'E-Test. E'

per questa ragione, che il CDC raccomanda la l'impiego di diversi metodi di rilevazione per confermare l'identificazione dei GISA (Tabella 4).

Situazione in Svizzera

A nostra conoscenza, nessun GISA responsabile d'infezioni resistenti al trattamento è finora stato isolato in Svizzera.

Visto che l'emergenza di ceppi di enterococchi e stafilococchi resistenti ai glicopeptidi, è legata alla pressione selettiva di questi antibiotici, e al tasso d'endemicità degli MRSA, che nel nostro paese è al momento abbastanza contenuto a confronto di altre nazioni europee o altri continenti, sembra logico pensare che siamo per il momento poco toccati da questo fenomeno.

Ceppi di enterococco resistenti ai glicopeptidi sono stati ad ogni modo identificati nell'ambito ospedaliero (J Clin Microbiol 1998; 36:1853) e dei ceppi GISA, con una ripercussione clinica incerta, sono stati identificati al Laboratorio Centrale di Batteriologia di Ginevra (N. Liassine e R. Auckenthaler, comunicazione personale).

Diviene quindi imperativo mettere in atto delle procedure d'identificazione, con una sensibilità ottimale di rilevazione, per limitare l'espansione di GISA appena i primi ceppi verranno isolati nel nostro paese. Non ci sono infatti ragioni per pensare che saremo risparmiati da questo fenomeno derivante innanzitutto dallo straordinario potenziale di adattamento del mondo microbico. Dei ceppi GISA potrebbero inoltre venire importati da ospedali all'estero, com'è stato già osservato per alcuni ceppi di MRSA (Schweiz Med Wochenschr 1997; 127:471).

Misure preventive

Le misure preventive per limitare l'emergenza di GISA sono di due tipi: diminuire la pressione selettiva generata dall'ampio uso di glicopeptidi e controllare i focolai endemici di MRSA. La Tabella 5 richiama le situazioni nelle quali la prescrizione di glicopeptidi dev'essere evitata.

Le raccomandazioni per la rilevazione e la prevenzione del progredire di GISA figurano nella Tabella 6, e sono indirizzate tanto a medici e personale di cura, quanto ai responsabili dei laboratori di microbiologia e dell'igiene ospedaliera. Misure supplementari (Tabella 7) da adottare in caso di ospedalizzazione di un paziente portatore di GISA sono state proposte da Wenzel e Edmont (Clin Infect Dis 1998; 27:251); alcune di esse sono discutibili, ma meritano di essere citate qui. Noi raccomandiamo ai lettori di consultare un esperto qualificato in caso di presenza di GISA, per giudicare l'opportunità di attuare certe misure.

L'efficacia delle misure intraprese per limitare la propagazione dell'endemia di GISA contribuirà a limitare il rischio di emergenza e la loro propagazione. La politica di controllo degli MRSA, anche se contestata da alcuni, sembra più importante che mai (Infect Control Hosp Epidemiol 1991; 12:46; Q J Med 1997; 90:239; ; Q J Med 1998; 91:519; J Hosp Infect 1998; 39:253; Swiss-NOSO 1995; 2:25).

Ogni curante dovrebbe essere coinvolto nel fenomeno GISA. In effetti, la cascata di avvenimenti che conduce alla loro apparizione deriva in parti-

Tabella 7: Misure supplementari proposte da Wenzel et Edmond e adattate dal Comitato di Swiss-NOSO in caso di ospedalizzazione di pazienti portatori di GISA (*Clin Infect Dis* 1998; 27: 251).

- Tenere una lista nominativa dei curanti entrati nella camera del paziente o venuti in contatto con lui
- Decolonizzazione nasale con mupirocina (Bactroban[®] nasal) di tutti i portatori e disinfezione corporea con sapone antisettico (preferibilmente clorexidina)
- Evitare che i curanti a rischio di acquisizione di infezioni da stafilococco (eczema, psoriasi, ecc.) siano assegnati a pazienti portatori di GISA
- Isolare il paziente in camera singola durante tutta la durata del ricovero
- Controllare la qualità della decontaminazione dell'ambiente con delle analisi microbiologiche (strisci di superfici e degli strumenti)
- Isolamento immediato in camera singola in caso di riammissione; test di depistaggio
- In caso di trasmissione di GISA a un altro paziente, chiudere l'unità di ospedalizzazione a qualsiasi nuova ammissione
- Evitare le analisi che non sono strettamente necessarie
- I campioni (in particolare le colture) del paziente devono essere trasportate al laboratorio a mano; evitare i trasporti automatizzati con rischio di danni meccanici

colare dal cattivo rispetto delle procedure di presa a carico del paziente, in modo particolare dall'insufficiente applicazione delle pratiche di lavaggio e disinfezione delle mani, che facilita la progressione degli MRSA, seguita dall'uso abusivo e talvolta sconsiderato degli antibiotici, in particolare dei glicopeptidi. Diviene imperativo rispettare scrupolosamente le procedure semplici di cura,

come quella di lavare e disinfettare le mani, e di elaborare delle diretti ve che limitino l'abuso e il cattivo utilizzo degli agenti antimicrobici.

L'emergenza e il controllo della disseminazione di GISA costituisce una delle sfide maggiori per i prossimi anni, e con essa il rispetto delle modalità d'uso e l'impiego saggio degli antibiotici sia in ambito ospedaliero che in comunità. □

Articolo interessante

Impact of a prevention strategy targeted at a vascular-access care on the incidence of infections acquired in intensive care

Philippe Eggimann et al. *Lancet* 2000; 355: 1864-1868.

Le infezioni legate agli accessi vascolari sono tra le principali cause di infezioni nosocomiali, in modo particolare in cure intense. Una batteriemia complica l'inserimento del 3% al 5% delle vie venose, coinvolgendo tra 2.8 e 12.8 episodi per 1000 giorni-catetere. Circa il 90% degli episodi sono legati a un accesso vascolare; inoltre la maggior parte delle sepsi cliniche senza focolai infettivi sembrano pure attribuibili ai cateteri vascolari.

Lo studio pubblicato dal gruppo ginevrino, che include 3154 pazienti, dimostra l'impatto di una strategia destinata a ridurre le infezioni legate agli accessi vascolari sull'incidenza globale delle infezioni acquisite in cure intense. Il programma comprende delle direttive precise sulla posa di diversi cateteri (preparazione del materiale, disinfezione della pelle, precauzioni sterili massime, tecniche d'inserimento) sul loro utilizzo (disinfezione delle mani, manipolazione delle reti) e sulle cure apportate (schema di sostituzione, tipo e frequenza di reinfezione della medicazione). Lo studio rapporta una diminuzione dell'incidenza delle batteriemie legate agli accessi vascolari del 67% (da 11.3 a 3.8 episodi/1000 giorni-paziente; oppure da 6.6 a 2.3 episodi /1000 giorni-catetere), e delle infezioni del sito d'inserimento da 64% (da 9.2 a 3.3 episodi/1000 giorni-paziente oppure da 8.9 a 3.5 episodi/1000 giorni-catetere).

Le misure instaurate hanno permesso di ridurre del 35% l'incidenza di tutte le infezioni nosocomiali

Bibliografia

1. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:135-136.
Articolo originale sulla descrizione del primo caso clinico d'infezione da VISA.
2. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999; 340:493-501.
Articolo originale che descrive i primi casi rilevati negli Stati Uniti.
3. Sieersdzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A. The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999; 340:517-523.
4. Pittet D, Waldvogel FA. Pénicilline, méticilline, vancomycine, ... "Comment vous résister?" pensait Staphylocoque. Aujourd'hui il a trouvé. *Bull med suisses* 1999; 80:2916-2920.
Review completa e dettagliata in francese, con 40 referenze bibliografiche.
5. Tenover FC. VRSA, VISA, and GISA: the dilemma behind the game. *Clin Microbiol Newslett* 2000; 22:49-53.
Raccomandazioni del CDC per l'utilizzo e l'interpretazione dei test microbiologici da effettuare in routine per confermare la presenza di GISA.

acquisite in rianimazione: da 52.4 a 34 episodi / 1000 giorni-paziente (rischio relativo 0.65).

La riduzione dell'incidenza d'infezioni osservata è comparabile a quella ottenuta dall'utilizzo di cateteri impregnati di antibiotici e/o di disinfettanti, il cui effetto sull'epidemiologia delle resistenze è sconosciuto, e per il quale l'impatto globale dopo l'inserimento in un servizio resta da stabilire. Sulla base di questi risultati, e delle infezioni nosocomiali potenzialmente prevenute su un periodo di 8 mesi, il risparmio finanziario realizzato corrisponde all'equivalente del salario annuo di almeno 3 infermiere specializzate, mentre l'investimento di tempo e sforzo è ben minore.

In conclusione, l'introduzione di una strategia globale di cura dedicata agli accessi vascolari, ha permesso una riduzione marcata delle infezioni nosocomiali legate a questi ultimi, e l'impatto è stato molto significativo sull'insieme delle infezioni in cure intense. □

Il Comitato

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	tribu'architecture (Lausanne)
Corrispondenza	Prof. P. Francioli, CHUV, 1011 Losanna
Internet	http://www.hospvd.ch/swiss-noso