



REGIONE LAZIO  
AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE

Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821



Sora 23/05/2018

Al Direttore Generale  
ASL Frosinone  
Dott. Luigi Macchitella

Al Direttore Sanitario f.f  
ASL Frosinone  
Dott. Eleuterio D'Ambrosio

**Oggetto:** Relazione su Prevenzione Gestione Rapida Infezioni Sepsi  
P-GRISS Rianimazione P. O. Sora dati preliminari

Il fenomeno delle infezioni ospedaliere *Hospital Acquired Infection* HAI da germi anche resistenti agli antibiotici MDR interessa da anni il nostro paese ed è una vera emergenza sanitaria. Dati epidemiologici dimostrano che le percentuali di infezione da germi MDR sono in Italia i più alti tra tutti i paesi Europei. Fino ai primi anni del 2000 erano i germi Gram + come lo stafilococco e l'enterococco che provocavano maggiore prevalenza di infezioni in ambiente ospedaliero. Questi batteri hanno sviluppato nel tempo modificazioni geniche che li hanno resi resistenti alla meticillina (mecA) e alla vancomicina (van A-B). Dal 2008 antibiotici di nuova generazione attivi sui Gram+ MDR vengono ciclicamente sintetizzati e sono entrati nell'armamentario terapeutico consentendo quasi sempre una efficace terapia. La vacatio terapeutica degli ultimi dieci-quindici anni è stata quella dell'assenza di nuovi farmaci attivi per i Gram – MDR e fino al 2017 in Italia nessun nuovo antibiotico era disponibile. L'OMS il 27 febbraio 2017 ha pubblicato una lista di batteri antibiotico-resistenti da considerare ad un livello di priorità critico e su cui convogliare risorse degli stakeholder istituzionali e privati per la ricerca e sviluppo di nuovi trattamenti efficaci. Fenotipi di multipla resistenza agli antibiotici (come carbapenemici e cefalosporine di 3° generazione) in germi Gram – come *P.aeuruginosa*, *A.baumannii*, *E. Coli* e *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi produttrice KPC hanno determinato negli ultimi anni lo sviluppo di germi non solo **MDR** multi-drug resistant ma anche **XDR** extremely drug resistant, e **TDR** totally drug resistant.

Un indicatore valido come *la prevalenza di infezioni da Klebsiella Pneumoniae* MDR resistente ai carbapenemici KPC (batterio Killer delle HAI) sembra ricalcare in Europa la situazione economica dei vari paesi. Infatti le percentuali di prevalenza per infezioni da *Klebsiella KPC* rimangono trascurabili nei paesi scandinavi mentre sono molto alte nei paesi dell'Europa meridionale in crisi economica come Grecia e Italia. Queste percentuali hanno avuto negli anni un pericoloso trend in salita passando in Italia da una media dal 15,2% del 2010 al 33,5 % nel 2015 con percentuali che salgono fino al 42% nei reparti di terapia intensiva.



# REGIONE LAZIO

## AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE

Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821



Il rischio di contrarre una infezione ospedaliera grave e mortale HAI con sepsi severa e shock settico è pertanto un problema reale che è aumentato progressivamente nel tempo.

Le linee guida internazionali raccomandano che in caso di sospetta infezione e/o sepsi si debbano eseguire subito dei prelievi per esami colturali (emocoltura, espettorato, urine, sito chirurgico etc) e subito dopo in modo razionale ma “totalmente empirico” iniziare una terapia antibiotica ad ampio spettro.

I risultati degli esami microbiologici colturali per l'identificazione di batteri o funghi (secondo l'efficienza e la vicinanza del laboratorio di microbiologia) hanno un tempo di esecuzione di almeno 3-5 giorni con probabilità di identificare il microrganismo nel 60-65 % degli esami. E' solo dopo questo tempo che è possibile eseguire una terapia mirata e/o una de-escalation degli antibiotici scelti in empirico ma non utili.

In caso di infezioni gravi da germi resistenti o non responder agli antimicrobici utilizzati in empirico l'evoluzione in sepsi grave e shock settico può essere molto rapida determinando una pericolosa sindrome da insufficienza multi organo MOFs. Molti studi hanno dimostrato che ogni ora di ritardo sull'inizio di una terapia mirata aumenta in modo esponenziale, di circa il 7% per ora, il tasso di morbilità e mortalità. Inoltre infezioni acute gravi da Virus come Polmoniti e Meningoencefaliti (pur determinando infezioni mortali) possono nei nostri ospedali rimanere dal punto di vista dell'identificazione dell'agente eziologico misconosciute. Le procedure diagnostiche per i virus richiedono infatti tempi molto lunghi e/o l'attivazione di un secondo step inviando i campioni in laboratori di virologia di ospedali Hub di riferimento.

I dati della rianimazione di Sora concordando con i dati epidemiologici di prevalenza di isolati batterici dell'European Centre Disease Control and Prevention ECDC. Nel 2010 il batterio più isolato nella UTI di Sora è stato lo stafilococco nel 51%, seguito da E.Coli 35%, Psudomonas 8%, Klebsiella 6%, mentre nessun caso di Acinetobacter 0% è stato registrato (la rianimazione è stata aperta nel 2009); Nel 2017 l'Acinetobacter è stato isolato nel 45%, la Klebsiella nel 16%, Stafilococco 14%, E.Coli 9%, Pseudomonas 9% con identificazione di fenotipi di multipla resistenza agli antibiotici tra i gram - sia XDR extremely drug resistant, che TDR totally drug resistant. In rianimazione la sepsi e lo shock settico vengono fronteggiati immediatamente supportando le insufficienze d'organo e mantenendo le funzioni vitali con un approccio emodinamico e ossiforetico di Early Goal Directed Therapy. Monitoraggi invasivi e algoritmi decisionali perseguono target terapeutici di perfusione ed ossigenazione degli organi vitali finalizzati “a prendere tempo” fino alla risoluzione medica e/o chirurgica dell'infezione. Il risultato è favorevole ed ha una percentuale molto più alta di guarigione clinica e microbiologica quando l'agente infettivo scatenante è stato velocemente identificato e la terapia senza ritardi è stata mirata con appropriatezza nella scelta dei farmaci, delle associazioni sinergiche di antimicrobici e nei tempi di somministrazione. **Tre punti diventano pertanto fondamentali nelle infezioni gravi in ospedale: a) ridurre il rischio di infezione o superinfezione durante la degenza; b) fare il più rapidamente possibile la diagnosi eziologica identificando il microrganismo patogeno; c) instaurare immediatamente una terapia mirata ed efficace**

**Nella Rianimazione di Sora da gennaio 2018 la gestione delle infezioni e della sepsi ha avuto un cambiamento radicale che ha modificato e rivoluzionato sia il tradizionale approccio di**



# REGIONE LAZIO

## AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE

Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821



**prevenzione che quello diagnostico microbiologico effettuato nelle Terapie Intensive degli ospedali Italiani.**

I punti fondamentali del programma di **Prevenzione e Gestione Rapida delle Infezioni e Sepsis** a Sora chiamato con l'acronimo **P-GRISS** sono:

- 1) La **Prevenzione di infezioni crociate e/o infezioni esogene HAI contratte in ospedale** tramite sistemi avanzati e continui di disinfezione dell'aria e dell'ambiente posizionati su ogni posto letto a protezione del paziente e ad integrazione dei tradizionali protocolli.
- 2) La **Prevenzione di infezioni esogene ed endogene** tramite il tentativo di ripristino continuo del Microbiota intestinale e delle mucose delle prime vie respiratorie e digestive in pazienti sotto pressione antibiotica.
- 3) La **Diagnosi Rapida in Point of Care e l'identificazione nel 99% dei prelievi a letto del paziente in solo 1 ora di qualsiasi microrganismo patogeno ( batteri, virus, funghi ) eseguita in biologia molecolare** dal personale medico-infermieristico della rianimazione.
- 4) **L'immediata Terapia Mirata antibatterica, antivirale o antifungina eseguita in prima battuta**

### **1 ) Prevenzione e Protezione in rianimazione delle HAI da germi esogeni presenti nell'ambiente e nell'aria interna indoor**

Il rischio di infezione HAI in rianimazione aumenta in modo direttamente proporzionale al tempo di degenza. L'aumentato rischio dipende inoltre dalla criticità dei pazienti, l'immunodepressione, le terapie antibiotiche ad ampio spettro, gli interventi di chirurgia maggiore, la ventilazione artificiale, la cateterizzazione di arterie e vene centrali, la nutrizione artificiale etc

I pazienti ricoverati nelle rianimazioni sono più fragili e diventano molto vulnerabili alle infezioni crociate e ai germi presenti nell'ambiente. I germi sono veicolati tramite contatto diretto ( mani, strumenti, apparecchiature etc) o attraverso modalità fino ad oggi sottovalutate come quella dall'aria interna indoor air.

I *Centers for Disease Control and Prevention* CDC negli US hanno individuato il rischio di infezioni veicolate dall'aria interna in pazienti critici o immuno-compromessi e la rivista *Critical Care Medicine*, 2010;39 (8suppl) S388-389 ha pubblicato un interessante supplemento sulle direzioni future da intraprendere nelle scelte progettuali infrastrutturali e tecnologiche che dovrebbero essere adottate per prevenire la "Sindrome da Edificio Malato" e garantire un ambiente sicuro per i pazienti ricoverati in particolare quelli più fragili.

Il problema della contaminazione da batteri, funghi e virus dell'aria in un reparto di rianimazione non dipende dall'aria esterna che normalmente è filtrata e immessa pulita a 7-8 ricambi ora nell'ambiente.

La contaminazione avviene dall'aria interna quando pazienti infetti rilasciano microrganismi nell'ambiente e questi sospesi con le micro particelle del pulviscolo atmosferico vengono movimentati dai sistemi di aspirazione, creando dei pericolosi reservoir di deposito nelle griglie.

A gennaio 2017 nella rianimazione di Sora si è verificata una microepidemia da *Acinetobacter TDR* tra i pazienti ricoverati. Le colture di sorveglianza hanno isolato il germe nei pazienti infettati



# REGIONE LAZIO

## AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE

Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821



prima nel naso, poi nel faringe, dopo alcuni giorni nel bronco- aspirato dei polmoni e dopo altri giorni nel sangue con progressione dell'infezione fino allo shock settico.

Questa modalità ha fatto nascere il sospetto poi confermato che i microbi venivano veicolati dall'aria interna. Campionamenti attivi e passivi sull'ambiente hanno confermato positività per microrganismi con oltre 100 CFU *Unità Formanti Colonia* in alcune superfici e successivamente sono stati identificati: Acinetobacter; Stafilococco e funghi nei condotti dell'aria e sulle griglie di aspirazione dell'aria. La rianimazione è stata chiusa per circa 40 giorni e sono stati effettuati accurati lavori di disinfezione

Da febbraio 2018 è stato montato su ogni P.L della rianimazione a circa 1 metro dal letto di degenza un apparecchio Guardian Air Active Pure Beyond US per la filtrazione e disinfezione continua dell'aria interna e quella intorno al paziente. Ogni apparecchio lavora fino a 410 m<sup>3</sup>/h di aria interna in fasi diverse. Prima l'aria è filtrata con filtri HEPA che trattengono il 99,9% di micro particelle fino a 0,1 micron e poi trattata con un processo di fotocatalisi in TiO<sub>2</sub> con luce UVC con Band-Gap ridotta.

L'aria re- immessa nell'ambiente è ricca di radicali ROS superossido e perossido. La disinfezione dell'aria ad UVC in fotocatalisi avviene per reazione chimica da parte di un semiconduttore il biossido di Titanio TiO<sub>2</sub> attivato dalla radiazione luminosa a UVC. Il biossido di titanio quando esposto alla radiazione UVC assorbe e converte parte dell'energia luminosa in elettroni e lacune di elettroni. Il TiO<sub>2</sub> reagisce con l'acqua presente nell'umidità dell'aria e crea ossidrili OH- mentre reagendo con O<sub>2</sub> crea anioni superossido O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Miliardi di queste specie altamente ossidanti sono prodotti in miliardesimi di secondo e hanno funzione di disgregazione della materia organica a livello molecolare.

L'azione biocida è pertanto generata dalla formazione di coppie elettrone-lacuna che ossidano decomponendo o danneggiando la struttura di buona parte dei microrganismi patogeni.

L'aria rilasciata nell'ambiente è arricchita di questi radicali ossidanti OH e radicali superossido O<sub>2</sub> che ossidando i composti organici abbattano ulteriormente la carica e le UFC batterica e fungina.

L'obiettivo di installare questi dispositivi è stato di costruire un ambiente protetto intorno al paziente critico, riducendo il rischio di infezioni HAI esogene attraverso un abbattimento della carica batterica/fungina nell'area di degenza e riducendo il rischio di esposizione a microrganismi veicolati nell'aria interna indoor.

**I risultati preliminari nel primo quadrimestre 2018 ( in corso di analisi statistica) sono stati molto significativi e confrontati al quadrimestre precedente sono:**

- 1) Riduzione del 64% di infezioni esogene da Acinetobacter HAI contratte durante la degenza in rianimazione
- 2) Minore virulenza dei microrganismi esogeni
- 3) Assenza di infezioni HAI da stafilococco
- 4) Assenza di Infezioni crociate HAI tra pazienti già infetti e altri ricoverati
- 5) Assenza di Infezioni da Clostridium HAI
- 6) Riduzione del 76% di infezioni da Pseudomonas HAI



# REGIONE LAZIO

## AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE

Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821



**L' Identificazione di casi di Klebsiella KPC con shock settico e MOFs è avvenuta in pazienti provenienti già infetti da ospedali di Roma**

**L' Isolamento di casi di E. Coli con shock settico e MOFs è avvenuta in pazienti provenienti già infetti da altri reparti e ospedali**

Questi risultati preliminari dimostrano che creare intorno al paziente una zona protetta con migliore qualità dell'aria e dell'ambiente riduce notevolmente il rischio di infezione esogena anche a pazienti critici e fragili. Alcuni microrganismi come lo stafilococco sono scomparsi altri come l' Acinetobacter che hanno una resistenza nell'ambiente altissima hanno determinato una percentuale di colonizzazioni/infezioni in pazienti critici molto più bassa e di minore gravità come se il germe avesse perso parte della sua virulenza. Nessun caso tra i pazienti già ricoverati ha contratto infezioni gravi HAI da determinare Shock settico e MOFs . I casi di shock settico che hanno richiesto supporti avanzati di trattamento come Emoperfusione in Extracorporea su filtri Toramixin o LPS Adsorber per abbattere l'endotossinemia, la CVVH per l'insufficienza renale da MOFs, il PICCO per l'Emodinamica e l'Ossiforesi etc sono stati utilizzati esclusivamente su pazienti già in Shock e MOFs provenienti da altri ospedali o reparti.

### **2) Ripristino continuo del Microbiota intestinale e delle mucose**

Un'osservazione importante è stata che infezioni gravissime possono colpire pazienti ricoverati ma lasciano indenni il personale sanitario che è in stretto contatto con questi pazienti in manovre di nursing, terapia, cure igieniche etc. La risposta è l'immunocompetenza dei sanitari ma anche la competizione tra microbiota e germi patogeni.

La maggior parte dei pazienti ricoverati in rianimazione è sottoposta a terapia antibiotica. Gli antibiotici distruggono la flora batterica sia a livello enterico che a livello delle mucose orofaringee. I germi saprofiti della normale flora batterica hanno un'azione protettiva e competitiva su germi patogeni che possono essere già presenti nelle mucose dei pazienti e colonizzarle o essere presenti nell'ambiente ospedaliero e infettare in modo esogeno.

Screening microbiologici al momento del ricovero su esame delle feci sono effettuati di routine per rilevare colonizzazioni di germi XDR e TDR come Klebsiella KPC o E.Coli KPC. Il rilevamento di colonizzazione da Enterobacteriacee XDR e TDR induce ad aumentare le precauzioni, evitando la somministrazione di "farmaci driver" che possono scatenare l'infezione da MDR e mettendo in isolamento il paziente con l'indicazione ((Colonizzato da MDR)).

In tutti i pazienti degenti dal primo giorno di ricovero nel programma P-GRISS vengono somministrati ogni 8 ore dei probiotici ad alte concentrazioni di *streptococcus salivarius*, *bifidobacterium lactis*, *lactobacillus acidophilus plantarum paracasei brevis sprogenes* , *enterococcus faecium*, *bacillus clausii* contenuti in *Enterogermina*, *Yovis*, *Prolife* ( richiesti ai familiari insieme a prodotti per le cure igieniche personali) nel tentativo di mantenere una flora batterica competitiva sia su germi patogeni endogeni sia su germi patogeni esogeni.



# REGIONE LAZIO

## AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE

Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821



### 3) Identificazione rapida con FilmArray del microrganismo patogeno

Da gennaio 2018 è entrato in funzione presso la rianimazione di Sora un sistema avanzato per l'identificazione rapida di microrganismi patogeni virali, batterici e fungini in Biologia Molecolare.

Il sistema Film Array della BioFire Biomerieux non era mai stato installato e utilizzato fino ad oggi in point of care in una rianimazione o altro tipologia di reparto.

Il Film Array identifica in circa 1 ora target degli acidi nucleici di microrganismi presenti a livello polmonare, feci, liquor e sangue del paziente. Il prelievo del campione è effettuato dal personale sanitario della rianimazione e immediatamente processato dallo stesso personale.

Il sistema in PCR multiplex estrae, purifica, amplifica e rileva senza pericoli di falsi positivi o falsi negativi in tempi che sono 1/100 di quelli richiesti dalla normale microbiologia la presenza di uno o più patogeni. Per la prima volta è stato possibile diagnosticare in tempi rapidissimi in forme gravi di Insufficienza respiratoria acuta con ARDS l'agente eziologico virale come Virus Influenza A H1N1 e Virus Respiratorio Sinciziale. In Meningiti ed Encefaliti è stato possibile identificare rapidamente il batterio. In Emocoltura in pazienti in shock è stato possibile identificare rapidamente il microrganismo responsabile.

Il sistema si avvale di Pannelli che vengono scelti dal medico in base alla sintomatologia del paziente. Es. paziente con polmonite che entra in rianimazione dal PS viene utilizzato il pannello respiratorio che indaga tutti i virus e batteri che possono determinare una polmonite comunitaria. La diagnosi è immediata in circa 1 ora dall'arrivo del paziente. I costi diretti sono molto contenuti mentre si determina un risparmio economico sui costi indiretti dovuti all'uso improprio di antibiotici, morbilità, allungamento della degenza, utilizzo di presidi e procedure invasive etc. Il nuovo programma di **antimicrobial stewardship** adottato nella rianimazione di Sora di cui il FilmArray è un punto fondamentale permette più rapidi PDTA, microbiologici e clinici.

### 4 Immediata Terapia Mirata

La disponibilità nell'ASL di Frosinone dal 2017 di antibiotici come Ceftalozane-Tazobactam e dal 2018 di Ceftazidime-Avibactam e per l'immediato futuro mi auguro di Tedizolid, Dalbavancina, Ceftobiprole, Ceftarolina offre delle nuove opportunità terapeutiche anche sui batteri Gram -

Il loro utilizzo richiede un uso sapiente e misurato per la consapevolezza che la terapia antibiotica e la resistenza antimicrobica sono legati tra loro come la luce e l'ombra.

Infezioni da Klebsiella KPC, Pseudomonas XDR, Clostridium ed altri TDR determinano in pazienti acuti o critici non solo alta mortalità ma anche aumento notevole dei costi assistenziali generali e degli antibiotici che devono essere utilizzati in combinazioni multiple.

Queste infezioni possono essere oggi risolte con guarigione clinica e microbiologica

Fondamentale è la possibilità di una diagnosi rapida adesso possibile nella nostra rianimazione in Point of Care con il FilmArray.

**L'identificazione in 1 ora di uno o più patogeni permette la gestione appropriata degli antibiotici, antivirali e antifungini con la possibilità di instaurare subito una terapia mirata**



REGIONE LAZIO  
AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE

Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821



**secondo protocolli aggiornatissimi di terapia.** La rapida diagnosi inoltre orienta sulla scelta dell'isolamento del paziente.

## CONCLUSIONI

I normali protocolli di prevenzione delle infezioni ospedaliere basati su lavaggio delle mani, asepsi, uso di materiali monouso sterili, isolamento del paziente riducono ma non risolvono il problema delle HAI che rimangono un problema gravissimo ed emergente.

Germi con modificazioni geniche che li rendono multi resistenti agli antibiotici aggravano il problema. Le strutture sanitarie non devono essere un pericolo per i pazienti per il rischio di contrarre infezioni durante la degenza a causa di presenza di alte concentrazioni di colonie batteriche nell'ambiente. Le infrastrutture ospedaliere di degenza e in particolare le Terapie Intensive devono essere progettate per creare un ambiente protettivo in particolare per pazienti critici più fragili. Il programma P-GRISS ha dimostrato che:

- 1. L'installazione di adeguati apparecchi di filtrazione e purificazione continua dell'aria interna indoor con sistemi di Fotocatalisi in TiO<sub>2</sub>-UVC e rilascio di radicali superossido OH<sup>-</sup> e O<sub>2</sub><sup>-</sup> nell'ambiente ha ridotto drasticamente le UFC ambientali e il rischio di infezioni crociate e HAI. Gli apparecchi in numero adeguato vanno posizionati in modo da creare un'ambiente protetto intorno al paziente**
- 2. Il ripristino del microbiota intestinale e delle mucose è buona pratica per mantenere una flora batterica non patogena e competitiva**
- 3. La diagnosi rapida dell'agente eziologico in point of care con Fil Array rivoluziona l'approccio diagnostico permettendo una terapia mirata immediata e salva vita**

Nel ringraziare il Direttore Generale per aver reso possibile l'innovazione colgo l'occasione per inviare Cordiali saluti

Anestesia Rianimazione  
Direttore UOC  
Dr. Fulvio Caracciolo



**REGIONE LAZIO**  
**AZIENDA UNITA' SANITARIA LOCALE FROSINONE**

*Via A. Fabi, s.n.c. – 03100 FROSINONE – Tel. 0775 8821*

---

