

Infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici

A partire dalla scoperta della penicillina (1928) e dell'azione antibatterica dei sulfamidici (1935) l'uso degli antibiotici è aumentato progressivamente nel corso degli anni. L'ampia diffusione di questi farmaci ha causato come conseguenza la comparsa di microrganismi resistenti. I microrganismi infatti possono mettere in atto diversi meccanismi per vanificare l'azione degli antibiotici. Questi cambiamenti avvengono o per mutazioni spontanee nel patrimonio genetico dei batteri o, più di frequente, per acquisizione di materiale genetico da altri batteri. In questo modo, il ceppo batterico può acquisire un intero pacchetto di geni, che conferisce resistenza a uno o a più antibiotici diversi. Tali forme di resistenza sono oggi uno degli aspetti più preoccupanti dell'epidemiologia delle infezioni ospedaliere a livello mondiale.

Classificazione ed epidemiologia

I microrganismi che più spesso sviluppano resistenza sono gli stafilococchi, gli enterococchi, i batteri Gram negativi e il micobatterio tubercolare.

Stafilococchi meticillino-resistenti

La resistenza alla meticillina è comune sia per gli stafilococchi coagulasi-negativi, sia per *Staphylococcus aureus*. Molti ceppi di *Staphylococcus aureus* sono resistenti anche a eritromicina, cefalosporine, imipenem, tetracicline, clindamicina, aminoglicosidi e fluorochinoloni.¹

I primi casi di stafilococchi resistenti alla meticillina risalgono alla fine degli anni settanta successivamente sono diventati endemici in molti ospedali e recentemente sono comparsi anche nelle strutture per lungodegenti, nelle residenze sanitarie per anziani e negli ambulatori.

Negli Stati Uniti *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente è stato isolato per la prima volta nel 1968. Agli inizi degli anni novanta i ceppi resistenti erano il 20-25% degli stafilococchi isolati nei pazienti ospedalizzati,² nel 1999 erano il 50% degli stafilococchi isolati nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e sorvegliati dal National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) e nel 2003 negli stessi pazienti erano il 59,5%.³

In alcune aree geografiche (Giappone e Sud Europa) la resistenza alla meticillina e agli altri antibiotici betalattamici nei soggetti ricoverati in isolamento è stimata tra il 40 e il 90%. Alcuni studi condotti in Italia hanno dimostrato un costante aumento della frequenza sia di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (dal 4-6% degli anni settanta al 30% degli anni novanta) sia di ceppi di stafilococchi coagulasi-negativi resistenti (dal 20% degli anni ottanta a più del 40% degli anni novanta).⁴

Nei soggetti sani il tasso di colonizzazione è del 10-40%⁵ ma aumenta nei soggetti affetti da diabete di tipo I,⁶ nei tossicodipendenti,⁷ negli emodializzati,⁸ nei pazienti operati,⁹ nei soggetti con infezione da HIV¹⁰ e in quelli con deficit della funzione leucocitaria.¹¹

Di solito in una struttura sanitaria le infezioni si sviluppano a partire da un paziente o da un operatore sanitario colonizzato (soprattutto a livello delle narici) o infettato. Talvolta le infezioni nosocomiali da *Staphylococcus aureus* possono assumere carattere epidemico.¹² Si parla di epidemia quando, in un determinato contesto, si registra un aumento statisticamente significativo dei casi di infezione rispetto alla frequenza di infezione osservata in precedenza. Tale aumento deve essere dimostrato dalla:

- documentazione della sorveglianza, dai dati di laboratorio attuali e storici e dalla definizione del caso;
- caratterizzazione del fenomeno: tempo, luogo, persona (curva epidemica), fonte;
- dimostrazione dell'associazione statisticamente significativa fra la presenza dell'infezione e di un fattore di rischio.

I fattori che contribuiscono a scatenare l'epidemia sono l'alto numero di portatori nell'ambiente ospedaliero, la capacità del patogeno di sviluppare resistenze agli antibiotici e la sua resistenza agli insulti esterni. L'ottima capacità di adattamento all'ambiente di *Staphylococcus aureus* gli ha permesso di sviluppare sistemi diversi di resistenza agli antibiotici utilizzati di volta in volta. La produzione di betalattamasi ha ridotto in poco più di 50 anni l'efficacia della penicillina a meno del 5%.

Alcuni reparti come i centri ustionati, le terapie intensive neonatali e i nidi¹³ richiedono sistemi di controllo rigorosi perché il rischio di incorrere in infezioni epidemiche resistenti alla meticillina è più alto.

Le principali patologie causate da *Staphylococcus aureus* sono:

- affezioni della cute e degli annessi;
- tossinfezioni alimentari;
- infezioni ematogene (artriti settiche, setticemie, osteomieliti);
- infezioni respiratorie (polmoniti, empiemi pleurici, ascessi polmonari);
- sindrome da shock tossico.¹⁴

Gli stafilococchi vengono trasmessi sia per via diretta sia per via indiretta attraverso il contatto con le mani del personale, le superfici o le attrezzature contaminate.

Enterococchi vancomicina-resistenti

Gli enterococchi possono essere resistenti a molti antibiotici come gli aminoglicosidi, le penicilline e i glicopeptidi.

Dal 1990 al 1997 negli Stati Uniti la prevalenza di enterococchi vancomicina-resistenti, isolati nei pazienti ospedalizzati, è aumentata dall'1 al 15%.¹⁵

Nel 1999 quasi il 25% di tutte le infezioni da enterococchi che interessavano i pazienti ricoverati in terapia intensiva era vancomicina-resistente, mentre nel 2003 tale dato era salito al 28,5%.³

Occorre precisare che la maggior parte dei ceppi resistenti alla vancomicina causa solo colonizzazione ma non infezione e che in assenza di infezione non va fatta alcuna terapia antibiotica.¹⁴

Gli enterococchi vengono trasmessi sia per via diretta sia per via indiretta attraverso il contatto con le mani del personale, le superfici o le attrezzature contaminate.¹

Batteri Gram negativi resistenti

Alcuni microrganismi Gram negativi (in particolare *Escherichia Coli*, *Klebsiella* spp, *Acinetobacter* spp, *Enterobacter cloacae*, *Serratia* spp, *Pseudomonas* spp e *Citrobacter* spp) hanno sviluppato resistenza ai fluorochinoloni e ai nuovi antibiotici betalattamici, cefalosporine di terza generazione e imipenem.

Negli ultimi anni sono stati trovati ceppi produttori di betalattamasi a spettro allargato, resistenti non solo alle penicilline ma anche alle cefalosporine.¹ Negli Stati Uniti nel 1997 si trovavano ceppi di *Klebsiella pneumoniae* resistenti alla ceftazidima e alle altre cefalosporine di terza generazione nel 6,6% delle setticemie, nel 9,7% delle polmoniti e nel 15,4% delle infezioni delle vie urinarie.

Nel 2003 il 20,6% dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* isolati dalla National Nosocomial Infection Surveillance nei reparti di terapia intensiva era resistente a questi antibiotici. Tra il 1999 e il 2003

si è osservato un aumento dell'incidenza di *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai fluorochinoloni dal 23% al 29,5% degli isolati.³

La gestione del paziente

Le recenti linee guida dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta¹⁶ indicano alle strutture sanitarie una serie di raccomandazioni generali per la prevenzione e il controllo di routine delle infezioni da microrganismi resistenti agli antibiotici. Inoltre forniscono indicazioni aggiuntive da mettere in atto se le raccomandazioni generali non fossero sufficienti (*Recommendations for intensified multidrug resistant organism control efforts*).

In particolare i CDC¹⁶ e la letteratura¹⁷ raccomandano di applicare e far rispettare scrupolosamente in ospedale e in tutte le strutture sanitarie (strutture per lungodegenza, RSA, ambulatori) le *precauzioni standard*¹⁸ (per maggiori dettagli sulle *precauzioni standard* si rimanda al Dossier InFAD *Rischio biologico* 2007;14:3). Queste misure preventive devono essere messe in atto dagli operatori sanitari con tutti i pazienti indipendentemente dalla loro condizione clinica.

In particolare gli operatori sanitari devono:

- considerare tutti i pazienti potenzialmente infetti, indipendentemente dalla diagnosi di ingresso;
- fare un lavaggio delle mani accurato prima e dopo ogni contatto con il soggetto;
- usare i dispositivi di protezione individuale (DPI);
- seguire le indicazioni relative al trattamento dei rifiuti, della biancheria e dei dispositivi medici;
- rispettare le indicazioni relative al contatto con campioni biologici e al trasporto del malato.

I CDC raccomandano di non utilizzare di routine le maschere chirurgiche per prevenire la trasmissione delle infezioni, ma di usarle durante le procedure che possono generare schizzi di materiale biologico, nel trasporto di pazienti con tracheostomia e quando la trasmissione può avvenire da siti colonizzati, per esempio in caso di ferite o lesioni (per maggiori dettagli sull'uso delle mascherine chirurgiche si rimanda al Dossier InFAD *Rischio biologico* 2007;14:5).¹⁸

I soggetti con infezione o colonizzazione, sospetta o accertata, devono essere sistemati in una camera singola, se disponibile. Devono essere tenuti in isolamento i pazienti che possono trasmettere l'infezione più facilmente, per esempio i soggetti incontinenti, con lesioni, ferite o con secrezioni. Se non è disponibile la camera singola è possibile riunire i soggetti colonizzati o infetti con altri pazienti nelle stesse condizioni o con soggetti a basso rischio di acquisire infezioni.

E' importante seguire scrupolosamente le raccomandazioni relative alla pulizia, disinfezione e sterilizzazione dei dispositivi utilizzati per il paziente, delle superfici della camera di degenza (per esempio letto, comodino, sanitari del bagno, maniglie), separando gli oggetti esposti ai soggetti infetti o colonizzati.

Se necessario può essere utile chiudere l'accettazione per nuovi ricoveri.

Gli operatori sanitari devono porre particolare attenzione durante l'esecuzione di procedure a rischio come le medicazioni di ferite, di cateteri venosi centrali, il posizionamento di catetere vescicale, l'aspirazione dei secreti respiratori. E' importante:

- eseguire tali manovre sui soggetti infetti o colonizzati dopo essere intervenuti sugli altri pazienti;
- effettuare gli interventi nella stanza di degenza;
- accertarsi che nella stanza sia disponibile il materiale necessario per la procedura da compiere. Nel caso ciò non fosse possibile, deve essere preparato un carrello o un vassoio con solo il materiale necessario;
- lavarsi le mani prima dell'ingresso nella stanza e prima di uscire;
- indossare i guanti, il camice monouso e gli altri dispositivi medico-chirurgici necessari;
- smaltire il materiale all'interno della stanza negli appositi contenitori per l'incenerimento.

In caso di intervento chirurgico in elezione è necessario tentare una bonifica dello stafilococco meticillino-resistente prima dell'intervento ed eseguire comunque una profilassi antibiotica pre operatoria con un glicopeptide.

Gli interventi su pazienti con contaminazione o infezione da stafilococco meticillino-resistente devono essere eseguiti a fine seduta. Prima dell'intervento il paziente deve fare un bagno con clorexidina al 4% o con iodopovidone al 2% e vestire indumenti puliti.

Eventuali lesioni infette devono essere coperte con medicazioni impermeabili e l'area circostante va disinfettata con etanolo al 70%. Ridurre al minimo il personale e il materiale all'interno della sala operatoria; gli operatori dovrebbero evitare contatti con gli altri pazienti prima del termine dell'intervento. Occorre utilizzare sovracamici monouso e smaltire tutto il

materiale monouso nei contenitori per incenerimento all'interno della sala operatoria. La biancheria va smaltita negli appositi sacchi per la biancheria infetta all'interno della sala operatoria. Il personale deve lavarsi accuratamente le mani con disinfettante antisettico prima di lasciare la sala operatoria e il paziente deve essere riportato nella propria stanza di degenza appena possibile. Disinfettare accuratamente la sala operatoria e il lettino utilizzato per il trasposto del paziente (non ci sono indicazioni particolari; seguire la prassi).

La bonifica nasale

Fondamentali nella diffusione e mantenimento degli stafilococchi meticillino-resistente sono i soggetti che hanno una colonizzazione nasale.¹⁹

Numerosi studi hanno dimostrato che la bonifica nasale, ottenuta generalmente con l'applicazione topica di mupirocina, determina l'eradicazione del germe dalle mani del personale sanitario^{20,21} e riduce il rischio di infezione delle vie respiratorie.

Deve essere valutato attentamente l'uso della mupirocina in situazioni cliniche come la profilassi delle infezioni nei pazienti sottoposti a intervento con posizionamento di protesi, per il possibile rischio di resistenza.^{22,23} Nei soggetti ad alto rischio, come quelli appena citati, può essere utile fare al momento del ricovero un tampone nasale per isolare gli stafilococchi meticillino-resistenti²⁴ ed eseguire una bonifica mirata limitando così l'uso di mupirocina o di altri antibiotici.

I CDC non raccomandano la bonifica nasale di routine, ma solo dopo attenta valutazione del singolo caso e nell'ambito di programmi intensivi di controllo delle infezioni multiresistenti.¹⁶

Per ridurre il rischio di epidemia è importante trovare la fonte dell'infezione individuando i pazienti colonizzati o infetti e gli ambienti contaminati. Inoltre è fondamentale limitare l'uso degli antibiotici per ridurre il rischio di resistenza. A tal fine la politica ospedaliera dovrebbe assicurarne un uso appropriato facendo in modo che sia ottimizzata la scelta e la durata della terapia. Inoltre deve essere tenuto sotto controllo l'andamento della resistenza agli antibiotici e nelle varie strutture devono essere di conseguenza aggiornate le linee guida interne per la terapia antibiotica.¹⁴

Occorre notare che l'intervento di bonifica nasale non va messo in atto in caso di portatori sani di stafilococchi meticillino-sensibili.

Infezioni da *Staphylococcus aureus* nei reparti di neonatologia

L'impetigine, la pustolosi del neonato e altre manifestazioni purulente possono essere segno di una malattia stafilococcica acquisita in un nido ospedaliero.

Le lesioni cutanee si sviluppano in seguito a colonizzazione di naso, ombelico, sito della circoncisione, retto o congiuntiva (la colonizzazione di queste sedi con ceppi di stafilococco non patogeni è normale e non comporta malattie).

Più comunemente le lesioni si manifestano nelle pliche cutanee ma possono essere distribuite in qualunque parte del corpo. Esse sono inizialmente caratterizzate da vescicole, che rapidamente si evolvono in forma sieropurulenta, circondate da una base eritematosa e si possono formare delle bolle (impetigine bollosa). La rottura delle pustole favorisce la loro diffusione. Le complicazioni sono rare, ma sono state riportate linfadenite, ascesso della mammella, polmonite, sepsi, artrite, osteomielite e altre gravi malattie.

Inoltre, in casi rari, si può manifestare la sindrome della pelle ustionata (malattia di Ritter). Le manifestazioni cliniche vanno da un eritema diffuso scarlattiniforme fino a una desquamazione bollosa generalizzata della cute. Questa condizione, come l'impetigine bollosa, è causata da ceppi di *Staphylococcus aureus* che producono una tossina epidermolitica.¹⁴ In letteratura sono descritti numerosi cluster epidemici di infezioni cutanee da *Staphylococcus aureus* verificatisi in reparti di neonatologia.^{25,26}

Gestione dell'epidemia nei nidi ospedalieri

Il manifestarsi di 2 o più casi contemporanei di malattia stafilococcica in un nido o in un reparto di maternità potrebbe essere segno di epidemia e richiede un'indagine. Va eseguito un esame colturale di tutte le lesioni per determinare il tipo di antibiotico-resistenza e il tipo di ceppo epidemico.

In un reparto di neonatologia occorre mettere in atto misure di isolamento per i casi e i contatti fino alla loro dimissione. Utilizzare un sistema rotazionale (metodo della coorte), per cui una volta riempita una sezione (A) i successivi bambini vengono ricoverati in una seconda sezione (B); quando la prima (A) dimette i bambini deve essere pulita prima di nuovi ricoveri. I bambini portatori di ceppi patogeni o infetti dovrebbero essere raggruppati insieme in un'altra coorte. Va assegnato personale specifico per ogni coorte.

Prima di entrare in contatto con i bambini nei nidi si raccomanda un lavaggio delle mani adeguato e se necessario l'uso di procedure asettiche. Inoltre bisogna evitare che personale ospedaliero con lesioni cutanee (pustole, bolle, ascessi, paronichia, congiuntivite, acne grave, otite esterna o lesioni infette aperte) lavori in un nido.

E' necessario fare un'indagine epidemiologica tra tutto il personale di assistenza ed eventualmente allontanare i portatori e trattarli fino alla negativizzazione delle colture. Generalmente si raggiunge questo scopo con nasale di creme antibiotiche.

In caso di epidemia bisogna intensificare i controlli rispettando le misure per prevenire la trasmissione di infezioni da contatto. Deve quindi essere richiesto:

- il lavaggio delle mani con soluzione di clorexidina al 2% prima e dopo le attività assistenziali e prima e dopo il contatto con i neonati;
- l'uso di guanti monouso prima di ogni attività assistenziale;
- la sostituzione dei guanti quando si passa a un altro bambino;
- l'uso di camici monouso non sterili e della mascherina chirurgica nelle fasi di emergenza;
- l'adozione di confezioni personali per la toilette, la prevenzione degli arrossamenti, la medicazione del moncone ombelicale con la conseguente eliminazione delle confezioni;
- l'educazione sanitaria alle mamme per la corretta gestione del neonato in ospedale e a casa;
- la disinfezione dell'ambiente, preferibilmente con ipoclorito al 5% per tutte le superfici (non diluito per la vaschetta della sala parto e per l'aspiratore con tubo) e con clorexidina per i presidi, le attrezzature sanitarie e la bilancia.^{14,26}

Bibliografia

1. Moro ML. Epidemiologia dei patogeni emergenti. Patologie da microrganismi emergenti ed esperienze di sorveglianza. Corso di Aggiornamento ANIPIO 1999;5-7.
2. Boyce JM, Jackson MM, Pugliese G et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a briefing for acute care hospitals and nursing facilities. The AHA Technical Panel on Infections Within Hospitals. Infection control and hospital epidemiology 1994;15:105-15.
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). System report data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. American Journal of Infection Control 2003;31:481-98.
4. Varaldo PE, Montanari MP, Biavasco F et al. Stafilococchi meticillino-resistenti: aspetti microbiologici e problemi connessi. Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere 1994;1:17-22.
5. Noble WC, Valkenburg HA, Wolters CHL. Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. Journal of Hygiene 1967; 65: 567-73.
6. Tuazon CU, Perez A, Kishaba T et al. *Staphylococcus aureus* among insulin injecting diabetic patients: an increased carrier rate. Jama 1975; 231:1272.
7. Tuazon CU, Sheagren JN. Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* among narcotic addicts. Journal of Infectious Disease 1974;129:725-7.
8. Yu VL, Goetz A, Wagener M et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis: efficacy of antibiotic prophylaxis. New England Journal of Medicine 1986; 315:91-6.
9. Weinstein HJ. The relation between the nasal staphylococcal carrier state and the incidence of postoperative complications. New England Journal of Medicine 1959;260:1303-8.
10. Weinke T, Schiller R, Fehrenbach FJ et al. Association between *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal colonization and septicemia in patients infected with the human immunodeficiency virus. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease 1992;11:985-9.
11. Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. The Journal of Hospital Infection 1995;31:13-24.
12. Pan A. Valutazione del tampone nasale per *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) nel personale sanitario. Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere 2000;7:104-9.
13. Meier PA, Carter CD, Wallace SE et al. A prolonged outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the burn unit of a tertiary medical center. Infection Control and Hospital Epidemiology, 1996;17:798-802.
14. Benenson AS. Manuale per il controllo delle malattie trasmissibili. DEA editrice 1997;396-400.
15. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. Chest 2001;119:397-404.

16. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M et al. Management of multidrug resistant-organism in the healthcare settings. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2006. www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf.
17. Pan A, Tomasoni D, Calza A et al. Linee guida per il controllo della diffusione intraospedaliera dello *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente. Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere 1999;6:29-42.
18. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospital. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2007. www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation_pti.html.
19. Barrett SP, Mummery RV, Chattopady B. Trying to control MRSA causes more problems than it solves. The Journal of Hospital Infection 1998;39:85-93.
20. Cookson BD, Phillips I. Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1988;21:57-65.
21. Herwaldt LA. Reduction of *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in dialysis patients. The Journal of Hospital Infection 1998;40:13-24.
22. Reagan DR, Doebbeling BN, Pfaller MA et al. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Annals of Internal Medicine 1991;114:101-6.
23. Boyce JM. Preventing staphylococcal infections by eradicating nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: proceeding with caution. Infection Control and Hospital Epidemiology 1996;17:775-9.
24. Mehtar S. New strategies for the use of mupirocin for the prevention of serious infection. The Journal of Hospital Infection 1998;40:39-44.
25. Reboli AC, John JJ, Levkoff JR. Epidemic methicillin-gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. American Journal of Disease of Child 1989;143:34-9.
26. Casella P, De Cani C, Caglio M et al. Episodio epidemico di infezioni da *Staphylococcus aureus* in un reparto di neonatologia. Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere 2000;7:143-7.

Dossier InFad – anno 2, n.17, febbraio 2007

© Editore Zadig via Calzecchi 10, 20133 Milano

www.zadig.it

e-mail: segreteria@zadig.it

tel.: 02 7526131 fax: 02 76113040

Direttore: Pietro Dri

Redazione: Nicoletta Scarpa

Autore dossier: Paola Gobbi, infermiere coordinatore Azienda Ospedaliera Salvini, Garbagnate Milanese, Milano