

# Gestione degli eventi epidemici in Terapia Intensiva Neonatale

*Management of outbreaks of nosocomial pathogens in Neonatal Intensive Care Unit*

B. Ghirardi,<sup>1</sup> C. Pietrasanta,<sup>1</sup> E. Ciuffini,<sup>1</sup> M. F. Manca,<sup>1</sup> S. Uccella,<sup>1</sup> A. Lavizzari,<sup>1</sup> L. Pugni,<sup>1</sup> E. Mosca<sup>1</sup>

*Key words: outbreak, nosocomial infection, multidrug-resistant organism, neonatal intensive care unit, very low birth weight infant*

## Abstract

Outbreaks of nosocomial pathogens are one of the most relevant problems in Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Many factors contribute to the onset of an epidemic, including virulence of the pathogen and vulnerability of the infants hospitalized in NICU. Outbreaks are often caused by multidrug-resistant organisms (MDROs). MDROs are defined as microorganisms, predominantly bacteria, that are resistant to one or more classes of antimicrobial agents. MDROs, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE) and certain gram-negative bacilli (GNB), have important infection control implications. Once MDROs are introduced into a healthcare setting, transmission and persistence of the resistant strain is determined by the availability of vulnerable patients, selective pressure exerted by antimicrobial use, increased potential for transmission from larger numbers of infected or colonized patients ("colonization pressure"), and the impact of adherence to prevention efforts. Often, routine infection control measures are not enough to contain outbreaks, and additional control measures are needed, including implementation of hand hygiene, cohorting of infected/colonized infants, neonatal surveillance cultures, screening of healthcare workers and decolonization of neonates and/or healthcare workers in selected cases. In this review, we report the practices we developed in our NICU to contain an epidemic. These recommendations reflect the experience of the group, as well as the findings of the current literature.

<sup>1</sup> NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Lorenza Pugni, MD

NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy

Via Commenda 12, 20122 Milan, Italy

Tel: +393355793713; Fax: +390255032429; e-mail: lorenza.pugni@mangiagalli.it

## Riassunto

Gli eventi epidemici sostenuti dai patogeni nosocomiali rappresentano uno dei problemi più rilevanti nelle Terapie Intensive Neonatali (TIN). Sempre maggiore è la rilevanza dei microorganismi patogeni multiresistenti (MDROs = multidrug-resistant organisms) come causa di epidemie, anche in ambito neonatale. I MDROs sono quei microorganismi, principalmente batteri, che sono resistenti a uno o più classi di agenti antimicrobici. I MDROs, compresi lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), gli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) e alcuni bacilli gram-negativi (GNB), sono particolarmente implicati nelle infezioni nosocomiali. Una volta che i MDROs sono presenti in un ambiente ospedaliero, la trasmissione e la persistenza dei ceppi resistenti sono favorite dalla vulnerabilità immunologica dei pazienti ricoverati, dalla pressione selettiva esercitata dall'uso di antimicrobici, dalla presenza di un tasso elevato di infezione e di colonizzazione ("colonization pressure") che aumenta il rischio di trasmissione e da una scarsa adesione alle misure di prevenzione. Nella maggior parte dei casi le misure di precauzione standard non sono sufficienti a controllare un evento epidemico e si rendono necessarie misure di controllo addizionali, come l'implementazione del lavaggio delle mani, il cohorting dei neonati infetti/colonizzati, l'esecuzione di colture di sorveglianza ai neonati ricoverati e al personale di assistenza, la decolonizzazione dei neonati e/o del personale in casi selezionati. In questo lavoro, riportiamo il protocollo operativo che è stato adottato nella nostra TIN per la gestione degli eventi epidemici. Le misure contenute in questo protocollo sono il risultato dell'esperienza maturata dal gruppo nella gestione di tali eventi, nel rispetto delle misure raccomandate dalla letteratura internazionale.

## Introduzione

Un'epidemia è generalmente definita in termini probabilistici come "un aumento statisticamente significativo della frequenza di una infezione rispetto alla frequenza della stessa infezione osservata pre-

cedentemente". Tale definizione sottolinea come il numero di casi necessario a decidere se si sia verificata o meno un'epidemia dipenda dalla frequenza endemica di quella specifica infezione in un determinato reparto o ospedale. Un'epidemia è più facilmente riconoscibile quando si verifica durante un breve intervallo di tempo e interessa un gruppo di pazienti ben definito. In molti casi, però, la situazione è più complessa: i casi di infezione possono, infatti, insorgere in un prolungato intervallo di tempo (se ad esempio la fonte di infezione rimane attiva nel tempo) o coinvolgere diversi reparti o ospedali (se l'epidemia è stata causata, ad esempio, dalla contaminazione di un farmaco durante la sua produzione). Un cluster epidemico è definito dalla comparsa di alcuni casi di infezione che condividono uno o più fattori di rischio, in assenza di un aumento statisticamente significativo della frequenza dell'infezione.<sup>1</sup>

Le epidemie rappresentano un importante problema sanitario e sono importanti per diversi motivi:

- si verificano frequentemente in reparti ad alto rischio e spesso si manifestano clinicamente come batteriemie
- sono solitamente causate da microorganismi pericolosi, i microorganismi "sentinella", ad elevato grado di diffusibilità e trasmissibilità
- la mortalità in corso di epidemia è spesso elevata
- sono nella maggior parte dei casi attribuibili ad errori nelle pratiche assistenziali e sono, quindi, in parte prevenibili: la loro tempestiva identificazione e l'attuazione di interventi mirati deve rappresentare un obiettivo prioritario dei programmi di controllo delle infezioni ospedaliere
- mettono in evidenza problemi assistenziali spesso misconosciuti o sottovalutati: un'indagine epidemiologica in grado di identificare con chiarezza tali problemi consente di avviare un processo di sensibilizzazione del personale, mirato a ridefinire i protocolli assistenziali
- contribuiscono ad accrescere le conoscenze sulle fonti e sui meccanismi di trasmissione delle infezioni in ospedale: il rischio associato a molte procedure invasive, ad esempio, è stato inizialmente messo in evidenza dal verificarsi di fenomeni epidemici nei pazienti esposti

### *Microorganismi responsabili di epidemie*

L'elenco dei microorganismi in grado di causare epidemie ospedaliere è lunghissimo, arrivando ad includere molte decine di batteri, un numero quasi altrettanto elevato di virus, diversi funghi e qualche parassita. Ogni Centro dovrebbe disporre di una propria lista di microorganismi "sentinella" concordata con il Laboratorio di Microbiologia/Virologia sulla base della realtà locale.

Un importante lavoro di metanalisi pubblicato nel 2005 da Gastmeier e coll.,<sup>2</sup> in cui erano analizzati 1022 eventi epidemici ospedalieri descritti nella letteratura scientifica, riporta che gli agenti patogeni più frequentemente responsabili di epidemie sono i batteri (73.5% dei casi), in particolare *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Serratia marcescens*, seguiti dai virus (19.5% dei casi), dai miceti (6% dei casi) e dai protozoi (1% dei casi).

Sempre maggiore è la rilevanza dei ceppi patogeni multiresistenti come causa di epidemie, anche in ambito neonatale. I microorganismi patogeni multiresistenti (MDROs = multidrug-resistant organisms) sono quei microorganismi, principalmente batteri, che sono resistenti a uno o più classi di agenti antimicrobici. I MDROs, compresi lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), gli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) ed alcuni bacilli gram-negativi (GNB), sono particolarmente implicati nelle infezioni nosocomiali. Nella maggior parte dei casi, le infezioni da MDROs causano manifestazioni cliniche simili a quelle causate da patogeni non multiresistenti; tuttavia le opzioni per il trattamento dei pazienti colpiti da queste infezioni sono spesso estremamente limitate. Una volta che i MDROs sono presenti in un ambiente ospedaliero, la trasmissione e la persistenza dei ceppi resistenti sono favorite dalla vulnerabilità immunologica dei pazienti ricoverati, dalla pressione selettiva esercitata dall'uso di antimicrobici, dalla presenza di un tasso elevato di infezione e di colonizzazione ("colonization pressure") che aumenta il rischio di trasmissione e da una scarsa adesione alle misure di prevenzione. Esiste una ampia evidenza epidemiologica che i MDROs sono trasferiti da un paziente all'altro attraverso le mani del personale sanitario. Pertanto, le strategie per aumentare e monitorare l'aderenza alle raccomandazioni per l'igiene delle mani sono componenti importanti dei programmi di controllo delle infezioni sostenute dai MDROs.<sup>3</sup>

Lo *Stafilococco aureo* meticillino-resistente (MRSA) e i patogeni Gram-negativi multiresistenti, produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL +), sono tra i patogeni batterici più frequentemente causa di epidemie nelle Terapie Intensive Neonatali (TIN). Gli Enterococchi vancomicina-resistenti (VRE), anche se ad oggi non sono tra i patogeni più frequentemente causa di eventi epidemici nelle TIN, meritano attenzione da parte del neonatologo, considerata la loro pericolosità e le limitate opzioni terapeutiche disponibili.

### *Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA)*

MRSA è stato per la prima volta isolato in una NICU nel 1981 e da allora è diventato una causa sempre più importante di infezioni ospedaliere nei neonati. Il determinante genetico della meticillino-resistenza è il gene *mecA*, inserito in un più ampio blocco di DNA denominato SCC<sub>mec</sub> (Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*); il gene *mecA* codifica per la Penicillin Binding Protein 2A (PBP2A), una PBP a bassa affinità per gli antibiotici  $\beta$ -lattamici.<sup>4,5</sup> Il tasso di colonizzazione da MRSA nel neonato varia dal 5 al 50%; nel 18-81% dei neonati colonizzati si può avere un'infezione, contrariamente a quanto si verifica per lo *Stafilococco aureo* meticillino-sensibile (MSSA), che causa infezione in una piccola percentuale dei neonati colonizzati. Le infezioni sostenute da MRSA sono andate aumentando nelle ultime due decadi e oggi rappresentano un'evenienza frequente nelle TIN in tutto il mondo; circa il 10% delle sepsi tardive nei neonati di peso molto basso alla nascita, inferiore a 1500 g (VLBWI = Very Low Birth Weight Infants), sono causate da MRSA.<sup>6</sup> La maggior parte dei neonati in TIN sono ricoverati fin dalla nascita e le infezioni da MRSA sono in gran parte a trasmissione orizzontale.<sup>7</sup> Uno studio su più di 5700 coppie madre-neona-

to ha evidenziato che solo il 3.5% delle madri erano colonizzate a livello ano-vaginale da MRSA, ma nessun caso di sepsi neonatale precoce era attribuibile a MRSA, il che suggerisce che la trasmissione verticale di MRSA è rara.<sup>8</sup> Diversi Centri hanno segnalato eventi epidemici da MRSA nelle TIN negli ultimi dieci anni. Le epidemie da MRSA nelle TIN sono state attribuite alla trasmissione del patogeno da operatori sanitari infetti o colonizzati, da altri neonati ricoverati attraverso le mani del personale o dai genitori. Diversi studi hanno documentato che il controllo degli eventi epidemici da MRSA nelle TIN è possibile attraverso l'isolamento dei neonati infetti e/o colonizzati e il trattamento dei neonati infetti e/o degli operatori sanitari affetti.<sup>7</sup> Gli sforzi per l'eradicazione e il controllo delle infezioni e delle colonizzazioni da MRSA hanno comportato successi di vario grado, e ricorrenze di eventi epidemici sono state descritte.<sup>9-11</sup> Nel 2006, un Gruppo di Lavoro sulle epidemie da MRSA dell'Area Neonatale di Chicago ha formulato raccomandazioni per la prevenzione e il controllo delle infezioni e delle colonizzazioni da MRSA nelle TIN. Tali raccomandazioni comprendevano, oltre allo screening periodico dei pazienti ricoverati al fine di individuare i colonizzati, il cohorting dei neonati infetti o colonizzati, la loro assistenza da parte di personale dedicato e l'utilizzo della mupirocina nasale per la decolonizzazione dei neonati e/o degli operatori sanitari.<sup>12</sup>

#### *Patogeni Gram-negativi multiresistenti*

I patogeni Gram-negativi sono una causa frequente di sepsi nel neonato, in particolare nei neonati VLBW (18% circa delle sepsi tardive in questa categoria di neonati); *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* sono le specie più frequentemente coinvolte. In costante aumento sono i patogeni Gram-negativi resistenti ad almeno una classe di antibiotici, inclusi i  $\beta$ -lattamici e gli aminoglicosidi comunemente utilizzati nel neonato. In costante aumento sono i ceppi batterici produttori di  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso (ESBL). Le  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso sono enzimi plasmidici, comunemente espressi dalle Enterobacteriaceae, che conferiscono resistenza alla maggior parte degli antibiotici  $\beta$ -lattamici; in particolare sono capaci di idrolizzare le cefalosporine a spettro esteso e l'aztreonam, farmaci ampiamente utilizzati nel trattamento delle infezioni da Gram-negativi. I geni che codificano per la produzione di ESBL, inoltre, sono frequentemente correlati ad altri geni di resistenza, per cui i microorganismi produttori di ESBL sono spesso multiresistenti. L'utilizzo eccessivo di antibiotici ad ampio spettro, come le cefalosporine di terza generazione, è stato implicato nell'emergenza dei ceppi ESBL produttori.<sup>13</sup>

#### *Enterococco vancomicina-resistente (VRE)*

I ceppi di VRE, un tempo rari, sono oggi comuni ed endemici in molti ospedali. Il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle Infezioni Nosocomiali (NNISS) dei CDC riporta, nel 2004, una frequenza del 28.5% di vancomicina-resistenza per gli enterococchi isolati nelle colture.<sup>14</sup> La resistenza alla vancomicina è stata messa in relazione con l'uso eccessivo di vancomicina e cefalosporine. I due prin-

cipali fenotipi resistenti ai glicopeptidi, VanA e VanB, producono precursori che impediscono il legame della vancomicina alla parete della cellula batterica; pericolosa è la capacità dei VRE di trasferire questa vancomicina-resistenza ad altri microorganismi Gram-positivi, in particolare lo *Stafilococco aureo*.<sup>3,15</sup> Il tasso di mortalità per le infezioni sostenute da VRE è elevato, potendo raggiungere il 60-70% dei casi, decisamente più elevato di quello riportato per le infezioni da enterococco vancomicina-sensibile. Anche se al momento le infezioni da VRE non sono frequenti nelle TIN, il neonatologo deve essere consapevole della pericolosità del problema, considerate anche le limitate opzioni terapeutiche disponibili, soprattutto in epoca neonatale.<sup>3,15</sup>

#### *Modalità di trasmissione dei patogeni, fonti di infezione, fattori di rischio di infezione/colonizzazione nelle Terapie Intensive Neonatali*

Deve essere in primo luogo sottolineato che, in corso di evento epidemico, l'aumentata incidenza di infezione sostenuta da un determinato agente patogeno si accompagna ad un aumentato tasso di colonizzazione nei pazienti ricoverati; quanto più il tasso di colonizzazione è elevato, tanto più è difficile eradicare l'epidemia.

Le principali modalità di trasmissione degli agenti patogeni responsabili di epidemie nelle TIN sono le seguenti:

1. contatto diretto, con trasmissione del patogeno da un neonato infetto o colonizzato ad un altro, soprattutto attraverso le mani del personale
2. contatto indiretto, che implica il contatto con un oggetto contaminato inanimato, ad esempio termometro, umidificatore
3. trasmissione attraverso un veicolo contaminato, ad esempio soluzioni per infusione endovenosa, latte, emoderivati
4. trasmissione aerea a breve distanza attraverso goccioline ( $> 5 \mu$ ) generate con la tosse o lo starnuto
5. trasmissione aerea a lunga distanza attraverso goccioline ( $< 5 \mu$ ) contenenti microorganismi che rimangono sospesi nell'aria a lungo e che possono essere trasmessi a distanza

Le possibili fonti di infezione/colonizzazione sono molteplici, variando da patogeno a patogeno. Per fonte o serbatoio di infezione si intende un luogo in cui un determinato microorganismo riesce a sopravvivere e in alcuni casi anche a moltiplicarsi (superfici ambientali, sistemi idrici, sistemi di ventilazione, soluzioni detergenti e disinfettanti, soluzioni farmacologiche, etc.). Nella maggior parte dei casi, tuttavia, non è possibile identificare una fonte ambientale di contaminazione; in questi casi la trasmissione è orizzontale, attraverso le mani degli operatori ("via hand to hand"), e i pazienti infetti o colonizzati costituiscono essi stessi il reservoir dell'agente patogeno. Diversi fattori, sia propri del neonato sia ambientali, aumentano considerevolmente il rischio di infezione e di colonizzazione:<sup>16</sup>

- prematurità e basso peso
- presenza di patologie associate
- procedure diagnostiche e terapeutiche invasive, come l'intubazione tracheale, la ventilazione assistita, la cateterizzazione venosa o arteriosa, la nutrizione parenterale
- norme igieniche disattese

- tempi di degenza prolungati
- eccessivo affollamento del reparto
- carenza di strutture, attrezzature, materiale e personale

### Misure raccomandate dalla letteratura scientifica per eradicare le epidemie

Linee guida internazionali<sup>12,17</sup> raccomandano, in caso di evento epidemico, l'adozione di misure di controllo, tra cui:

- implementazione delle misure di prevenzione (lavaggio delle mani)
- isolamento/cohorting dei pazienti infetti/colonizzati
- colture di sorveglianza ai pazienti ricoverati
- colture di sorveglianza al personale
- trattamento dei pazienti colonizzati in casi selezionati (colonizzazione da MRSA)
- colture ambientali
- educazione del personale
- modifiche nelle pratiche assistenziali
- limitazione dei ricoveri/chiusura del reparto

Di fondamentale importanza in corso di evento epidemico sostenuto da patogeni batterici è anche la tipizzazione dei ceppi isolati, oggi possibile utilizzando tecniche di biologia molecolare, come la PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) e la repetitive extragenic palindromic (REP)-PCR. Per una indagine epidemiologica, infatti, i metodi fenotipici non sono sufficienti, in quanto due microorganismi con lo stesso antibiotipo non sono obbligatoriamente correlati tra di loro. A questo proposito sono state sviluppate diverse tecniche di tipizzazione molecolare, basate sull'analisi del DNA batterico, che consentono di determinare il grado di correlazione genotipica tra isolati multipli di una stessa specie.<sup>18</sup>

### Azioni da intraprendere in caso di evento epidemico: esempio di protocollo operativo presso una TIN

#### Dichiarazione dell'evento epidemico

Per una tempestiva istituzione di misure di controllo mirate ed efficaci nel controllare un evento epidemico, è fondamentale l'esistenza all'interno dei reparti di TIN di un sistema di sorveglianza. Con il termine "sorveglianza", che definisce una attività mirata a monitorare nel tempo specifici parametri di salute in una determinata popolazione al fine di attivare tempestivamente opportuni provvedimenti preventivi e di controllo, ci si riferisce, oltre che ad una sorveglianza attiva in reparto, da attuarsi attraverso una attività continua di rilevazione dati sulle infezioni che insorgono nei neonati ricoverati dopo i primi tre giorni di vita, ad una sorveglianza indiretta, svolta dal Laboratorio di Microbiologia con il fine di contribuire a identificare i microorganismi pericolosi e le epidemie sostenute da un unico microorganismo.

Nell'ambito degli indirizzi nazionali sulle politiche di controllo delle infezioni ospedaliere, la Regione Lombardia ha adottato, nel

2002, un modello organizzativo originale, dando vita ad un comitato regionale, il CR-CIO, costituito da rappresentanti dei comitati per la lotta alle infezioni ospedaliere di ospedali che rispondessero ad alcuni criteri di qualità, quali l'aver costituito il gruppo operativo, destinato risorse mediche ed infermieristiche, documentato l'attività di riunioni e formazione. Nel 2004 sono stati elaborati e proposti dai componenti del CR-CIO tre progetti di sorveglianza a partire dai Laboratori di Microbiologia, il cui avvio è stato successivamente concordato con la UO Prevenzione della Direzione Generale Sanità della Regione Lombardia. All'iniziale progetto SENTILOMB, per la rilevazione di alcuni patogeni sentinella, si sono poi affiancati il progetto RESILOMB, su resistenze antibiotiche di *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* e *Pseudomonas aeruginosa*, e BASALOMB, su batteriemie da *Staphylococcus aureus*. Il progetto SENTILOMB prevedeva inizialmente la segnalazione di 21 patogeni sentinella (SENTILOMB 1); altri sette patogeni sentinella sono stati aggiunti negli anni successivi all'elenco, e attualmente il progetto (SENTILOMB 3) prevede la segnalazione di 28 patogeni sentinella, di seguito elencati:

1. *Acinetobacter spp.*
2. *Serratia spp.*
3. *S. maltophilia*
4. *B. cepacia*
5. *M. tuberculosis complex*
6. *N. meningitidis da sangue o liquor*
7. *S. aureus MRSA*
8. *E. faecium VRE*
9. *E. faecalis VRE*
10. *C. difficile*
11. *Rotavirus*
12. *Virus Respiratorio Sinciziale (RSV)*
13. *Legionella*
14. *S. pyogenes da sangue*
15. *S. agalactiae da sangue o liquor*
16. *Lieviti da sangue*
17. *Aspergillus fumigatus*
18. *Salmonella enterica*
19. *Salmonella typhi*
20. *Shigella spp.*
21. *Campylobacter spp.*
22. *E. coli ESBL +*
23. *Klebsiella spp. ESBL +*
24. *P. mirabilis ESBL +*
25. *E. coli resistente ai carbapenemici*
26. *K. pneumoniae resistente ai carbapenemici*
27. *P. aeruginosa resistente ai carbapenemici*
28. *S. pneumoniae resistente alla penicillina*

Preso coscienza dell'esistenza di un evento epidemico grazie al suddetto sistema di sorveglianza, è fondamentale che l'evento epidemico venga formalmente dichiarato, con immediata comunicazione sia verbale sia scritta da parte del Direttore dell'UO o del medico da lui identificato alla Direzione Medica di Presidio, al Servizio di Prevenzione e Igiene Ospedaliera, ai medici e agli infermieri dell'UO.

Contestualmente alla comunicazione dell'esistenza di un evento epidemico in atto, devono essere fornite a tutti gli operatori sanitari che prestano la loro attività nell'UO le informazioni sulle misure di controllo che devono essere subito adottate per eradicare l'epidemia e sulle indagini epidemiologiche che devono essere effettuate con l'obiettivo di identificare eventuali serbatoi del patogeno, la modalità di trasmissione e i possibili fattori di rischio.

### *Implementazione delle misure di precauzione universal/standard*

Le precauzioni universal/standard e le misure di isolamento dei materiali biologici (body substance isolation = BSI) devono essere utilizzate nell'assistenza di tutti i pazienti indipendentemente dallo stato, presunto o accertato, di infezione, in tutti i casi in cui sia ipotizzabile un contatto con il sangue o altri liquidi biologici; l'obiettivo principale è quello di ridurre il rischio di trasmissione sia ai pazienti sia al personale sanitario dei patogeni trasmessi attraverso il sangue o altri liquidi biologici. In corso di evento epidemico tali misure devono essere implementate, in particolare va favorita la compliance del personale di assistenza al lavaggio delle mani, verificando che le soluzioni alcoliche siano disponibili e facilmente accessibili nelle sale di degenza e che le indicazioni di UO sul lavaggio delle mani siano seguite scrupolosamente da tutti coloro che entrano in contatto con i neonati ricoverati.

Potranno essere decise, in base al patogeno responsabile, misure di precauzione particolari riguardanti l'utilizzo di guanti non sterili e di camici monouso per assistere i neonati infetti/colonizzati che possono trasmettere malattie per contatto diretto e anche l'utilizzo di mascherine per assistere i neonati infetti/colonizzati in caso di epidemie causate da virus o da altri agenti patogeni trasmissibili per via aerea.

### *Isolamento/cohorting*

I neonati infetti o colonizzati devono essere isolati in stanza singola o coortati in stanze dedicate.

Il medico dell'UO identificato per gestire l'evento epidemico deve decidere quali sono le sale di coorte. Le sale di coorte identificate devono essere comunicate a tutti i medici e infermieri dell'UO.

Per i neonati isolati/coortati devono essere rispettate le seguenti misure:

1. nei limiti del possibile, i neonati coortati devono essere assistiti da personale sia medico sia infermieristico dedicato; quando ciò non è possibile, il personale di assistenza deve prima assistere i neonati non colonizzati e poi quelli colonizzati
2. i neonati coortati devono essere asportati dalle sale di coorte solo per motivi essenziali e, in questo caso, deve essere prestata particolare attenzione a non mettere a stretto contatto i neonati colonizzati con quelli che non lo sono
3. i neonati coortati devono rimanere tali fino alla dimissione, indipendentemente dal risultato delle colture di sorveglianza successive
4. il numero di persone, sia personale di assistenza sia visitatori, che accedono alle sale di coorte deve essere ridotto al minimo possibile

### *Culture di sorveglianza ai neonati ricoverati*

Tutti i neonati degenti in TIN alla data di inizio dell'evento epidemico e tutti i neonati successivamente ricoverati devono essere sottoposti a colture di sorveglianza (tamponi nasofaringeo, rettale, oculare, auricolare e cutaneo, diversamente associati a seconda del patogeno responsabile) ai seguenti tempi: all'ingresso in reparto, ad ogni spostamento del neonato da una sala di degenza ad un'altra e periodicamente (una/due volte alla settimana) in giorni prestabiliti fino alla eradicazione dell'evento epidemico. I medici e gli infermieri dell'UO devono essere tenuti costantemente informati sui risultati delle colture di sorveglianza dal medico di UO che gestisce l'evento epidemico.

### *Screening del personale di assistenza e colture ambientali*

Potrà essere concordata con la Direzione Sanitaria di Presidio e con il Servizio di Prevenzione e Igiene Ospedaliera l'esecuzione di colture di controllo al personale, sanitario e non, che presta la sua attività in TIN. Potrà essere decisa, ad esempio, l'esecuzione di:

- tampone nasofaringeo in caso di epidemia da MRSA: allontanamento temporaneo dei soggetti colonizzati, trattamento con mupirocina nasale dei soggetti colonizzati (7 giorni), quindi tamponi di controllo una volta a settimana fino ad avere tre referti consecutivi negativi
- tamponi faringeo e rettale in caso di epidemia da Enterobacteriaceae: allontanamento temporaneo dei soggetti colonizzati
- coprocultura in caso di epidemia da Salmonella enterica: allontanamento temporaneo dei soggetti colonizzati

In accordo con la Direzione Sanitaria di Presidio sarà deciso l'allontanamento temporaneo dei soggetti colonizzati e la loro riammissione dopo esecuzione di colture di controllo.

In caso di epidemie sostenute da patogeni batterici, potranno essere decise l'esecuzione di colture ambientali (ad esempio acqua dei rubinetti, scarichi dei lavandini, erogatori delle soluzioni disinfettanti, incubatrici, set di ventilazione, calderette, scaldabiberon, fasciatoi, piani di lavoro, tastiere dei personal computer).

### *Tipizzazione molecolare dei ceppi*

In caso di evento epidemico sostenuto da patogeni batterici, sarebbe auspicabile che i ceppi isolati dai neonati ricoverati, dal personale di assistenza e dall'ambiente fossero conservati dal Laboratorio di Microbiologia in una ceppoteca per eventuale successiva tipizzazione.

### *Misure particolari in caso di epidemia da MRSA*

In caso di evento epidemico da MRSA, i neonati infetti/colonizzati devono essere sottoposti a decolonizzazione con mupirocina nasale (tre applicazioni al giorno per sette giorni).

### *Limitazione dei ricoveri/Chiusura del reparto*

Nel caso in cui l'evento epidemico risultasse difficile da eradicare nonostante le misure messe in atto, potrà essere decisa dal Direttore di UO, in accordo con la Direzione Medica di Presidio, di limitare i ricoveri dei neonati in TIN o di chiudere l'accettazione per i neonati che necessitano di ricovero nella suddetta area.

## Considerazioni conclusive

Gli eventi epidemici, spesso sostenuti da agenti patogeni ad alto grado di diffusibilità e trasmissibilità, aumentano considerevolmente il rischio già elevato di morbilità e di mortalità nei neonati ricoverati nelle TIN. Gli sforzi per l'eradicazione e il controllo degli eventi epidemici hanno comportato successi di vario grado. Nonostante i risultati variabili delle misure di controllo delle epidemie riportati in letteratura, il riconoscimento precoce dei focolai di infezione e l'istituzione di misure di controllo mirate ed efficaci si sono dimostrati clinicamente ed economicamente vantaggiosi. L'educazione e la sensibilizzazione del personale operante all'interno delle TIN è di fondamentale importanza nel favorire la rigorosa applicazione delle misure di precauzione a volte particolarmente restrittive che si rendono necessarie e nel consentire l'eradicazione dell'evento epidemico. L'aumentata circolazione nelle TIN di ceppi patogeni "pericolosi", spesso multiresistenti, associata alla estrema vulnerabilità dei pazienti ricoverati in queste aree, richiede una escalation di sforzi per raggiungere o ristabilire il controllo, e quindi per ridurre la frequenza di trasmissione al livello più basso possibile. I neonatologi non devono accettare come "status quo" epidemie causate da patogeni pericolosi o tassi endemici elevati di questi patogeni nelle TIN.

## Bibliografia

- 1 Moro ML. Infezioni Ospedaliere: Prevenzione e Controllo. Centro Scientifico Editore;1993
- 2 Gastmeier P, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Nitzschke-Tiemann F, Zuschneid I, Groneberg K, Ruden H. How outbreaks can contribute to prevention of nosocomial infection: analysis of 1,022 outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:357-61
- 3 Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007;35:S165-93
- 4 Deurenberg RH, Vink C, Kalenic S, Friedrich AW, Bruggeman CA, Stobberingh EE. The molecular evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:222-35
- 5 Tsubakishita S, Kuwahara-Arai K, Sasaki T, Hiramatsu K. Origin and molecular evolution of the determinant of methicillin resistance in staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4352-9
- 6 Sakaki H, Nishioka M, Kanda K, Takahashi Y. An investigation of the risk factors for infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2009;37:580-6
- 7 Gregory ML, Eichenwald EC, Puopolo KM. Seven-year experience with a surveillance program to reduce methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009;123:e790-6
- 8 Andrews WW, Schelonka R, Waites K, Stamm A, Cliver SP, Moser S. Genital tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: risk of vertical transmission in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2008;111:113-8
- 9 Khoury J, Jones M, Grim A, Dunne WM Jr, Fraser V. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a neonatal intensive care unit by active surveillance and aggressive infection control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:616-21
- 10 Hitomi S, Kubota M, Mori N, Baba S, Yano H, Okuzumi K, Kimura S. Control of a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in a neonatal intensive care unit by unselective use of nasal mupirocin ointment. *J Hosp Infect* 2000;46:123-9
- 11 Lepelletier D, Corvec S, Caillon J, Reynaud A, Rozé JC, Gras-Leguen C. Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit: which measures for which success? *Am J Infect Control* 2009;37:195-200
- 12 Gerber SI, Jones RC, Scott MV, Price JS, Dworkin MS, Filippell MB, Rearick T, Pur SL, McAuley JB, Lavin MA, Welbel SF, Garcia-Houchins S, Bova JL, Weber SG, Arnow PM, Englund JA, Gavin PJ, Fisher AG, Thomson RB, Vescio T, Chou T, Johnson DC, Fry MB, Molloy AH, Bardowski L, Noskin GA. Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:139-45
- 13 Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006;34:S20-8
- 14 National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85
- 15 Bizzarro MJ, Gallagher PG. Antibiotic-resistant organisms in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2007;31:26-32
- 16 Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders;2006
- 17 Sehulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-10):1-42
- 18 Styers D, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among *Staphylococcus aureus*: 2005 status in the United States. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006;5:2