



Ministero della Salute



**Linee guida
per la
prevenzione e
il controllo di
Enterobatteri,
*Acinetobacter
baumanniie*
*Pseudomona
s aeruginosa*
resistenti ai
carbapenemi
nelle strutture
sanitarie**



Linee guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie

Linee Guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie

© [Ministero della Salute] [2020]

Questo lavoro è disponibile sotto la Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Licenza IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Qualunque sia l'utilizzo di questo lavoro, non dovrebbero essere contenuti suggerimenti riguardanti il sostegno dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) verso una particolare organizzazione, prodotti o servizi specifici. L'uso del logo OMS non è autorizzato. Nel caso il lavoro venga riadattato, è necessario concederlo con la stessa licenza Creative Commons o equivalente. La presente traduzione non è stata condotta dall'OMS, che non è responsabile per l'accuratezza dei contenuti del presente manuale. La presente traduzione in italiano dal manuale dell'OMS in lingua inglese è a cura di Akab srl, Michela Sabbatucci e Stefania Iannazzo.

La versione originale inglese è "Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO". L'edizione inglese originale deve essere considerata l'edizione autentica. Qualsiasi mediazione relativa a controversie derivanti dalla licenza deve essere condotta secondo le regole di mediazione dell'Organizzazione Mondiale della Proprietà Intellettuale.

Si prega di citare il presente volume come segue: Linee Guida per la prevenzione e il controllo di Enterobatteri, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi nelle strutture sanitarie. Ministero della Salute. 2020. Licenza CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Dichiarazione di esclusione di responsabilità. Le designazioni utilizzate e la presentazione del materiale in questa pubblicazione non implicano l'espressione di alcun tipo di opinione da parte del Ministero della Salute e dell'OMS in merito allo status giuridico di alcun Paese, territorio, città o area o delle sue autorità, o sulla delimitazione delle sue frontiere o confini. Le linee sulle mappe a punti e tratteggiate rappresentano linee di confine approssimative per le quali potrebbe non essere stato ancora stabilito un completo accordo.

La menzione di aziende specifiche o di determinati produttori non implica che essi siano approvati o raccomandati dal Ministero della Salute o dall'OMS in favore di altri di natura simile che non sono menzionati.

L'OMS ha adottato ogni precauzione ragionevole per verificare le informazioni contenute nella pubblicazione originale. Tuttavia, il materiale pubblicato viene distribuito senza garanzie di alcun tipo, espresse o implicite. La responsabilità per l'interpretazione e l'uso del materiale è del lettore. In nessun caso l'OMS o il Ministero della Salute saranno responsabili per i danni derivanti dal suo utilizzo.

Le fotografie di copertina erano state riprodotte nel documento originale in lingua inglese con gentile permesso del Dr. Lindsay Grayson, Austin Health e Università di Melbourne, Australia (foto di pazienti e guanti) e Marcel Leroi, Austin Health, Australia (foto di una piastra per laboratorio di microbiologia).

CONTENUTI

Sommario

RINGRAZIAMENTI.....	5
Abbreviazioni e Acronimi	6
Glossario dei termini	7
Dichiarazioni di interesse	8
Sommario.....	9
1. CONTESTO	18
1.1 Epidemiologia e peso delle patologie da Enterobatteri (CRE), <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAB) e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CRPsA) resistenti ai carbapenemi	18
1.2 Razionale per lo sviluppo di raccomandazioni per prevenire e controllare la colonizzazione e/o infezione con CRE-CRAB-CRPsA	20
1.3 Ambito e obiettivi delle linee guida.....	21
2. METODI.....	22
2.1 Processo di sviluppo delle linee guida dell'OMS	22
2.2 Identificazione e reperimento delle evidenze	23
3. RACCOMANDAZIONI BASATE SULLE EVIDENZE RIGUARDANTI LE MISURE PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DI CRE-CRAB-CRPsA	27
3.1 Raccomandazione 1: implementazione di strategie multimodali di prevenzione e controllo delle infezioni.....	27
3.2 Raccomandazione 2: importanza della compliance all'igiene delle mani per il controllo di CRE-CRAB-CRPsA	33
3.3 Raccomandazione 3: sorveglianza dell'infezione da CRE-CRAB-CRPsA e colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica da CRE	36
3.4 Raccomandazione 4: precauzioni da contatto.....	42
3.5 Raccomandazione 5: isolamento del paziente	46
3.6 Raccomandazione 6: pulizia dell'ambiente	50
3.7 Raccomandazione 7: colture di sorveglianza per la colonizzazione/contaminazione ambientale da CRE-CRAB-CRPsA.....	53
3.8 Raccomandazione 8: monitoraggio, audit e feedback.....	56
4. IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE PROGRAMMATA DELLE LINEE GUIDA	59
Bibliografia.....	66
Appendice 1.....	70
Appendice 2.....	74
Bibliografia	75

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i numerosi esperti e le Organizzazioni che hanno permesso la realizzazione del manuale originario in lingua inglese, prodotto dall'OMS, a cui la presente traduzione fa riferimento:

Coordinamento generale e scrittura delle linee guida OMS

Benedetta Allegranzi e Sara Tomczyk (Department of Service Delivery and Safety, WHO) hanno coordinato lo sviluppo delle linee guida OMS e contribuito al processo di scrittura. M. Lindsay Grayson (Austin Health and University of Melbourne, Australia) ha guidato la stesura delle linee guida OMS e contribuito all'interpretazione delle evidenze per alimentare i contenuti. Rosemary Sudan e Hiroki Saito hanno fornito assistenza professionale all'editing e alla revisione finale del documento OMS. Revekka Vital ha fornito assistenza grafica professionale al documento OMS.

Gruppo di sviluppo delle linee guida dell'OMS (GDG)

Il presidente del GDG, M. Lindsay Grayson (Austin Health and University of Melbourne, Australia). Il metodologo GRADE del GDG, Matthias Egger (Università di Berna, Svizzera). I seguenti esperti hanno prestato servizio nel GDG: George L. Daikos (Ospedali Laikon e Attikon, Grecia), Petra Gastmeier (Charité Universitätsmedizin, Germania), Neil Gupta (Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie [CDC], Stati Uniti d'America [USA]), Ben Howden (Il Peter Doherty Institute for Infection and Immunità, Università di Melbourne e Austin Salute, Australia), Bijie Hu (Chinese Infection Control Association, Cina), Kushlani Jayatileke (Sri Jayewardenapura General Hospital, Sri Lanka), Marimuthu Kalisvar (Ospedale Tan Tock Seng e National University of Singapore, Singapore), Anna-Pelagia Magiorakos (European Centre for Disease Prevention and Control, Sweden), Shaheen Mehtar (Infection Control Africa Network and Stellenbosch University Faculty of Health Sciences, South Africa), Maria Luisa Moro (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Regione Emilia-Romagna, Italy), Babacar Ndoye (Infection Control Africa Network, Senegal), Folasade Ogunola (College of Medicine, University of Lagos, Nigeria), Fernando Otaiza (Ministry of Health, Chile), Pierre Parneix (Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales Sud-Ouest [South-West France Health Care-Associated Infection Control Centre] and the Société Française d'Hygiène, Hôpital Pellegrin, France), Mitchell J. Schwaber (National Center for Infection Control of the Israel Ministry of Health; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel), Sharmila Sengupta (Medanta - The Medicity Hospital, India), Wing-Hong Seto (WHO Collaborating Centre for Infectious Disease Epidemiology and Control, Hong Kong SAR, China), Nalini Singh (Children's National Medical Center and George Washington University, USA), Evelina Tacconelli (University Hospital Tübingen, Germany), Maha Talaat (CDC Global Disease Detection Programme, Egypt), Akeau Unahalekhaka (Chiang Mai University, Thailand).

Gruppo direttivo dell'OMS

I seguenti esperti dell'OMS hanno prestato servizio nel Gruppo direttivo dell'OMS: Benedetta Allegranzi (Department of Service Consegna e sicurezza), Sergey Eremin (Antimicrobial Segreteria della Resistenza), Bruce Gordon (Acqua, Sanitation and Hygiene), Rana Hajjeh (WHO Ufficio regionale per il Mediterraneo orientale), Valeska Stempliuk (Ufficio regionale dell'OMS per le Americhe), Elizabeth Tayler Antimicrobial Segreteria della Resistenza).

Gruppo di esperti per le revisioni sistematiche

Stephan Harbarth (Ospedali universitari di Ginevra e Facoltà di Medicina / OMS Collaborano Center on Patient Safety, Svizzera), Sara Tomczyk (Department of Service Delivery and Safety, WHO) e Veronica Zanichelli (Ospedali universitari di Ginevra, Svizzera) ha guidato la revisione sistematica. Le seguenti persone hanno contribuito alla revisione sistematica: Mohamed Abbas (Ospedali universitari di Ginevra / OMS Centro di collaborazione sulla sicurezza dei pazienti, Svizzera), Daniela Pires (Ospedali universitari di Ginevra / OMS Centro di collaborazione sulla sicurezza dei pazienti, Svizzera), Anthony Twyman (Department of Service Delivery and Safety, WHO). Tomas John Allen (Biblioteca e reti di informazione per Knowledge, WHO) ha fornito assistenza con la ricerca di revisioni sistematiche.

Gruppo di revisori esterni

Silvio Brusaferrò (EUNETIPS, Università di Udine Hospital, Italia), An Caluwaerts (Médecins Sans Frontières [Medici Senza Frontiere], Belgio), Garance Fannie Upham (World Alliance Against Resistenza agli antibiotici, Francia e pazienti dell'OMS per la rete di sicurezza dei pazienti), Jean-Christophe Lucet (Hôpital Bichat - Claude Bernard, Francia), Maria Virginia Villegas (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas, Colombia).

Ringraziamento per la revisione al WHO Public Health Ethics Consultation Group

WHO Public Health Ethics Consultation Group, in particolare: Evelyn Kortum (co-presidente), Anaïs Legand, Dermot Maher (co-presidente), Andreas Reis (segretario), e Rebekah Thomas Bosco.

Ringraziamento per il supporto finanziario

Il finanziamento per lo sviluppo delle linee guida OMS è stato fornito principalmente da CDC, oltre che all'OMS. Tuttavia, le opinioni espresse non riflettono necessariamente le politiche ufficiali dei CDC.

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

AMR antimicrobial resistance, antimicrobico-resistenza

CDC Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA); centri per il controllo e prevenzione delle malattie

CP carbapenemase-producing; produttore di carbapenemasi

CPE carbapenemase-producing Enterobacteriaceae; Enterobatteri produttori di carbapenemasi

CRAB carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi

CRE carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; Enterobatteri resistenti ai carbapenemi

CRPsA carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi

EPOC Effective Practice and Organisation of Care (group); pratica efficace e organizzazione della cura (gruppo)

ESBL extended-spectrum beta-lactamases; beta-lattamasi a spettro esteso

GDG Guidelines Development Group; gruppo per lo sviluppo di linee guida

GLASS Global Antimicrobial Resistance Surveillance System; sistema di sorveglianza globale della antimicrobico-resistenza

GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; classificazione delle raccomandazioni, sviluppo e valutazione

ICA infezione correlata all'assistenza sanitaria

ICU intensive care unit; unità di terapia intensiva

IHR International Health Regulations; regolamento sanitario internazionale

IPC infection prevention and control; prevenzione e controllo delle infezioni

ITS interrupted time series; serie temporali ad intervalli

LMIC low- and middle-income countries; paesi a basso e medio reddito

LTCF long-term care facilities; strutture di assistenza per lungodegenza

PCR polymerase chain reaction; reazione a catena della polimerasi

PICO Population (P), intervention (I), comparator (C) and outcome(s) (O); Popolazione (P), intervento (I), indicatore (C) ed esito/i (O)

PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; elementi di reporting preferiti per revisioni sistematiche e meta-analisi

SDG Sustainable Development Goals; obiettivi di sviluppo sostenibile

USA United States of America; Stati Uniti d'America

WASH water, sanitation and hygiene; acqua, servizi igienico-sanitari e igiene

WHO World Health Organization; Organizzazione Mondiale della Sanità

GLOSSARIO DEI TERMINI

Struttura sanitaria per acuti: una struttura utilizzata per trattare episodi di ferite e malattie improvvisi, spesso inattesi, urgenti o emergenti, che possono portare a morte o invalidità in assenza di un pronto intervento. Il termine "cure acute" comprende una gamma di funzioni di assistenza sanitaria, compresa la medicina d'urgenza, traumatologia, le cure di emergenza pre-ospedaliera, chirurgia d'urgenza, rianimazione, cure urgenti, e la stabilizzazione con ricovero a breve termine.

Frizione a base alcolica: è una preparazione a base alcolica progettata per l'igiene delle mani per inattivare i microrganismi e/o temporaneamente sopprimere la loro crescita. Tali preparati possono contenere uno o più tipi di alcol e altri principi attivi con eccipienti e umettanti.

Sorveglianza dell'antimicrobico-resistenza degli isolati invasivi: i principali sistemi di sorveglianza riguardanti la resistenza antimicrobica raccolgono i dati degli isolati invasivi. Secondo la rete europea di sorveglianza dell'antimicrobico-resistenza (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/earsnet-protocollo-2017>) e la rete nazionale di sicurezza sanitaria degli Stati Uniti d'America (<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscscurrent.pdf>), i campioni idonei per identificare gli isolati invasivi sono il liquido cerebrospinale e il sangue.

Resistenza ai carbapenemi (incluso produzione di carbapenemasi - PC): indica la resistenza ai farmaci carbapenemi fra i batteri della famiglia Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, è può dipendere da vari meccanismi. Alcuni ceppi possono essere intrinsecamente resistenti ai carbapenemi, mentre altri contengono elementi genetici mobili (ad esempio, plasmidi, trasposoni) che determinano la produzione di enzimi carbapenemasi che sono in grado di inattivare la maggior parte degli antibiotici beta-lattamici, compresi i carbapenemi. Frequentemente, i geni che codificano per la produzione di carbapenemasi sono co-localizzati con altri geni di resistenza che possono causare una resistenza crociata a molti altre classi di farmaci antibiotici. Pertanto, i ceppi di questi agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sono frequentemente PC (CP-Enterobacterales [CPE], CP-A. *Baumannii*, CP-P. *aeruginosa*), e possono avere altri meccanismi di resistenza che li rendono ugualmente difficili da trattare e gestire clinicamente. Quindi, il termine "Enterobatteri resistenti ai carbapenemi" include tutti i ceppi resistenti ai carbapenemi, incluso i CPE. Per questo motivo, le azioni di prevenzione e controllo delle infezioni dovrebbero concentrarsi su tutti i ceppi di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*, indipendentemente dal loro meccanismo di resistenza. Adeguate misure di prevenzione e controllo delle infezioni sono essenziali sia in caso di epidemie che di situazioni endemiche.

Cohorting: il cohorting è la pratica del raggruppamento di pazienti che sono stati colonizzati o infettati dallo stesso organismo per limitare la loro assistenza in una zona dedicata e impedire il contatto con altri pazienti suscettibili. Le coorti sono predisposte in base alla diagnosi clinica, alla conferma microbiologica, la situazione epidemiologia e la via di trasmissione dell'agente infettivo. Il cohorting è definito secondo i criteri stabiliti dai Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie degli Stati Uniti *Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings*, 2007.

Precauzioni da contatto: misure intese a prevenire la trasmissione di agenti infettivi che possono essere diffusi per contatto diretto o indiretto con il paziente o l'ambiente del paziente. Queste misure includono: garantire un posizionamento appropriato del paziente; indossare un equipaggiamento protettivo personale, compresi guanti e abiti; limitare il trasporto e il movimento dei pazienti; utilizzare strumenti monouso o attrezzature dedicate; dare il giusto ordine di priorità (prima superfici e zone "meno sporche", poi quelle più a rischio di contaminazione microbica) alla pulizia e disinfezione delle camere. Le precauzioni da contatto sono definite in base ai criteri stabiliti dai Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie degli Stati Uniti *Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings*, 2007.

Classificazione delle Raccomandazioni, Sviluppo e Valutazione (GRADE): è un approccio utilizzato per valutare la qualità di una evidenza e produrre e riferire raccomandazioni.

Struttura sanitaria: in riferimento allo scopo di queste linee guida, una struttura sanitaria include qualsiasi tipo di struttura per acuti, strutture per cure secondarie o terziarie, strutture di assistenza a lungo termine e centri di riabilitazione.

DICHIARAZIONI D'INTERESSE

In conformità alla politica dell'OMS, prima di ogni riunione, è stato richiesto a tutti i membri del gruppo per lo sviluppo di linee guida (GDG) di completare e presentare un modulo di Dichiarazione d'interesse OMS, dichiarandovi i conflitti di interesse negli ultimi tre-quattro anni. Lo stesso è stato richiesto anche ai revisori ed esperti esterni che hanno condotto le revisioni sistematiche. La segreteria ha quindi controllato e verificato ciascuna Dichiarazione. In caso di potenziale conflitto d'interesse, la motivazione è stata presentata al GDG.

Conformemente alla politica dell'ufficio di conformità, gestione del rischio ed etica dell'OMS, le biografie dei potenziali membri del GDG sono state pubblicate su Internet per un minimo di 14 giorni prima di rilasciare gli inviti formali. Si è aderito anche alla guida di tale ufficio che è stata inclusa effettuando una ricerca in Internet su tutti i membri potenziali per assicurare l'identificazione di qualsiasi possibile Dichiarazione d'interesse significativa.

Sono state avviate le procedure per la gestione dei conflitti d'interesse dichiarati in accordo con le Linee guida OMS per la dichiarazione di interessi (Esperti OMS). Quando un conflitto di interessi è stato considerato abbastanza significativo da costituire un rischio per il processo di sviluppo delle linee guida o per la loro credibilità, è stato richiesto agli esperti di dichiarare apertamente tale conflitto all'inizio della Consultazione tecnica. Tuttavia, i conflitti dichiarati sono stati considerati irrilevanti in tutte le occasioni e non hanno causato esclusioni dal gruppo. Tutti i membri hanno quindi partecipato pienamente alla formulazione delle raccomandazioni e non sono state intraprese ulteriori azioni.

Sono stati dichiarati i seguenti interessi da parte dei componenti del GDG e degli esperti esterni:

- Nalini Singh ha dichiarato una consulenza all'OMS dal 15 settembre 2014 al 16 gennaio 2015 per lo sviluppo di norme di sistemi di sorveglianza della resistenza antimicrobica (per un totale di circa 55.000 USD).
- Folasade Ogunsola ha dichiarato di essere il presidente di un comitato di revisione scientifica di un fondo fiduciario di ricerca di AstraZeneca per scienziati nigeriani (3.000 USD per anno per tre anni, completato nel 2016); di aver ricevuto 4.000 USD da AstraZeneca nel 2014 per viaggi; e una sovvenzione dalla Fondazione CDC per lo sviluppo di un programma per il controllo preventivo delle infezioni e la valutazione dei bisogni (circa 148.000 USD per il periodo 2016-2017).
- Petra Gastmeier ha dichiarato che il suo istituto ha ricevuto dei contributi finanziari da società che producono frizioni a base alcolica (Bode, Schülke, Ecolab, B Braun, Lysoform, Antiseptica, Dr Schumacher and Dr Weigert) per finanziare la campagna nazionale tedesca di sensibilizzazione sull'igiene delle mani (circa 60.000 EUR tra il 2014 e il 2015).
- Kalisvar Marimuthu ha dichiarato di essere un membro del comitato nazionale di controllo e prevenzione delle infezioni di Singapore.

SOMMARIO

Introduzione

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) rappresentano uno degli eventi avversi più frequenti dell'assistenza sanitaria e, per la diffusione endemica e il verificarsi di epidemie di ICA, un problema di salute pubblica rilevante. Le ICA hanno un significativo impatto su morbilità, mortalità e qualità di vita e rappresentano un fardello economico che ricade sulla società. Una elevata percentuale di queste infezioni è, tuttavia, prevenibile attraverso efficaci misure di prevenzione e controllo delle infezioni (IPC) (8-10).

I batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi, ossia gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) (ad esempio *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), *Acinetobacter baumannii* (CRAB) e *Pseudomonas aeruginosa* (CRPsA), sono motivo di preoccupazione nazionale e internazionale in quanto causa emergente di ICA, una significativa minaccia per la salute pubblica (1). Questi batteri sono difficilmente trattabili a causa degli elevati livelli di antimicrobico-resistenza (AMR) e sono associati ad elevata mortalità. E, soprattutto, sono in grado di trasmettere in maniera diffusa la resistenza attraverso elementi genetici mobili (11).

Razionale per lo sviluppo delle linee guida su CRE-CRAB-CRPsA

A partire dal 2009, quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato un documento di consenso di esperti sulle componenti essenziali per la prevenzione e il controllo delle infezioni (12), le minacce rappresentate da epidemie, pandemie e AMR hanno assunto un peso sempre più importante tra le sfide universali in corso e sono oggi riconosciute come priorità assolute per l'azione nei programmi di salute globale. Efficaci sistemi di IPC sono il fondamento di tali azioni volte a controllare l'AMR e la diffusione di patogeni multifarmaco-resistenti, come CRE, CRAB e CRPsA. Ciò è enfatizzato dal regolamento sanitario internazionale (IHR), che individua un efficace sistema di IPC come una strategia chiave per affrontare le minacce alla salute pubblica di interesse internazionale. Più recentemente, gli obiettivi di sviluppo sostenibile (SDG) delle Nazioni Unite hanno evidenziato l'importanza dell'IPC come contributo alla diffusione di un'assistenza sanitaria sicura, efficace e di alta qualità, in particolare per quanto riguarda le norme correlate all'acqua, ai servizi igienico-sanitari e all'igiene (WASH) e alla copertura sanitaria universale e di qualità. Nel 2016 l'OMS ha pubblicato delle Linee guida aggiornate sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13). Tali linee guida rappresentano un punto chiave nelle strategie dell'OMS per prevenire minacce correnti e future, rafforzare la resilienza dei servizi sanitari e aiutare a combattere l'AMR. Durante il processo di sviluppo delle linee guida e le numerose dettagliate discussioni tra i membri del Gruppo per lo sviluppo di linee guida (GDG), è emerso chiaramente come la specifica minaccia posta dalle infezioni da CRE-CRAB-CRPsA richiedesse una specifica attenzione, che comprendesse il fatto di disporre di linee guida di IPC chiare e pratiche su come gestire al meglio questo problema in rapida crescita. Le infezioni da CRE-CRAB-CRPsA sono particolarmente degne di nota poiché si associano ad elevate morbilità e mortalità e hanno, inoltre, la capacità potenziale di causare epidemie e di contribuire alla diffusione di resistenze. Oltre a ciò è stato dimostrato che, quasi in tutti i casi, la colonizzazione con CRE-CRAB-CRPsA precede o coesiste con la corrispondente infezione. Pertanto, una precoce individuazione delle colonizzazioni da CRE-CRAB-CRPsA potrebbe molto probabilmente aiutare nell'identificazione dei pazienti più a rischio di sviluppare infezione. Questo permetterà inoltre l'introduzione tempestiva di misure di IPC nelle strutture sanitarie al fine di prevenire la trasmissione dei patogeni ad altri pazienti e all'ambiente ospedaliero.

Per questa ragione si è stati concordi nell'affermare che una priorità chiave dovesse essere lo sviluppo di linee guida OMS specificamente focalizzate sulla prevenzione e il controllo della colonizzazione ed infezione da CRE-CRAB-CRPsA nelle strutture sanitarie.

Obiettivi

Gli obiettivi di queste linee guida sono quelli di fornire:

- raccomandazioni basate sull'evidenza riguardo al riconoscimento precoce e alle pratiche e procedure specifiche di prevenzione e controllo necessarie a prevenire in maniera efficace la comparsa e a controllare la diffusione delle colonizzazioni e infezioni da CRE-CRAB-CRPsA nelle strutture sanitarie per acuti;
- un quadro basato sull'evidenza che aiuti a informare riguardo allo sviluppo e/o il rafforzamento delle politiche e programmi di prevenzione e controllo nazionali e di struttura per controllare la trasmissione di CRE-CRAB-CRPsA nei diversi tipi di strutture sanitarie.

Le raccomandazioni incluse in queste linee guida sono state create a partire dagli standard globali di IPC definiti dalle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13) e, in questo contesto, sono pensate per allinearsi ai principi fondamentali di IPC e per rafforzarne la diffusione.

Destinatari

Le linee guida su CRE-CRAB-CRPsA sono pensate per supportare il miglioramento delle pratiche di IPC a livello nazionale e di struttura sanitaria, sia nel settore pubblico che in quello privato. A livello di struttura sanitaria, i destinatari principali sono i gruppi IPC locali e/o i professionisti incaricati di programmare, sviluppare e migliorare i programmi locali di IPC. Queste figure includono gli alti dirigenti (ad esempio i Direttori Generali) e, in ultima analisi, tutti gli operatori sanitari che forniscono cure ai pazienti. A livello nazionale, questo documento rappresenta in primo luogo una guida per i decisori politici responsabili della creazione e del monitoraggio dei piani nazionali di IPC e della diffusione dei piani nazionali contro l'AMR all'interno dei ministeri della salute.

Le linee guida sono inoltre rilevanti per manager e responsabili della qualità e sicurezza nazionale e di struttura, per enti regolatori e organizzazioni associate, incluse le accademie, le associazioni nazionali per l'IPC, le organizzazioni non governative coinvolte nell'IPC e gruppi della società civile.

Le linee guida si concentrano principalmente sulle strutture sanitarie per acuti. In ogni caso, i principi e le pratiche chiave dell'IPC da applicare come misura di controllo contro l'emergenza e la diffusione di CRE-CRAB-CRPsA sono comuni a qualsiasi struttura in cui vengano erogate cure sanitarie. Pertanto, queste linee guida possono essere implementate con alcuni adattamenti dalle strutture di assistenza primarie e a lungo termine (LTCF) durante lo sviluppo e la revisione dei propri programmi di IPC.

Nonostante i contesti legali, politici e regolatori possano variare, queste linee guida sono rilevanti sia per i Paesi a elevato che per quelli a basso reddito.

Metodi

Le linee guida sono state sviluppate secondo il metodo delineato dal Manuale OMS per lo sviluppo delle linee guida del 2014 (14). Il processo di sviluppo ha incluso sei passaggi principali: (1) identificazione delle questioni PICO (popolazione/partecipanti, intervento, indicatore, esito/i), un approccio comunemente utilizzato per formulare domande di ricerca; (2) esecuzione di una revisione sistematica per il reperimento delle evidenze; (3) realizzazione di un inventario dei piani d'azione IPC e dei documenti strategici nazionali e regionali; (4) valutazione e sintesi delle evidenze; (5) formulazione di raccomandazioni utilizzando l'approccio di classificazione delle raccomandazioni, sviluppo e valutazione GRADE; (6) stesura delle linee guida e pianificazione delle strategie di diffusione e implementazione.

Lo sviluppo delle linee guida ha comportato la formazione di quattro gruppi principali per guidarne il processo: il Gruppo direttivo dell'OMS per le linee guida, il Gruppo per lo sviluppo di linee guida (GDG), il Gruppo di esperti per le revisioni sistematiche e il Gruppo di revisori esterni. Il Gruppo direttivo ha identificato i principali risultati e argomenti, ha formulato le domande di ricerca ed ha individuato i gruppi per la revisione sistematica, il metodologo delle linee guida e i membri del GDG. Il GDG includeva esperti internazionali in

IPC e malattie infettive, in salute pubblica, ricercatori e rappresentanti dei pazienti, così come delegati nazionali e stakeholder provenienti dalle sei regioni OMS.

La revisione sistematica ha valutato la seguente domanda di ricerca: *qual è un approccio efficace per prevenire e controllare l'acquisizione di e l'infezione da CRE e/o CRAB e/o CRPsA tra i pazienti ricoverati in strutture sanitarie?* Sono stati inclusi studi senza limiti di tempo e abstract di conferenze degli ultimi cinque anni (2012-2016). I termini di ricerca includevano tre concetti: (1) carbapenemasi/resistenza ai carbapenemici; (2) principali misure di IPC; e (3) tassi di colonizzazione e/o infezione da CRE e/o CRAB e/o CRPsA (cioè CRE-CRAB-CRPsA).

La revisione della letteratura su CRE-CRAB-CRPsA ha utilizzato i criteri per il rischio di bias elaborato per le revisioni Cochrane sulla pratica efficace e l'organizzazione della cura (EPOC). Basandosi sulle revisioni sistematiche, il GDG ha formulato le raccomandazioni utilizzando l'approccio GRADE. Infine, il GDG ha identificato le lacune e le implicazioni per la ricerca. Inoltre, una revisione delle linee guida è stata condotta dal gruppo di consultazione dell'OMS sull'etica della salute pubblica (*WHO Public Health Ethics Consultation Group*) e i suoi riscontri sono stati pertanto inseriti.

Raccomandazioni

Le Linee guida dell'OMS del 2016 sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13) hanno fornito una base iniziale per lo sviluppo delle raccomandazioni per la prevenzione e il controllo di CRE-CRAB-CRPsA. Il GDG ha valutato la rilevanza delle componenti principali, insieme all'evidenza emersa dalla nuova revisione sistematica specifica su CRE-CRAB-CRPsA. Ha così identificato otto raccomandazioni chiave da applicare a livello di struttura sanitaria e che possono essere utilizzate per migliorare lo sviluppo di politiche nazionali sulla prevenzione e il controllo della trasmissione e infezione da CRE-CRAB-CRPsA nei settori sanitari.

Le otto raccomandazioni sono riassunte nella Tabella 1, comprese la forza di ciascuna raccomandazione e la qualità dell'evidenza a supporto. Si specifica che l'elenco numerato delle raccomandazioni di IPC incluso nelle linee guida non è da intendersi come un ordine di importanza di ciascuna raccomandazione. Quando i Paesi e le strutture locali implementeranno le raccomandazioni (o intraprenderanno azioni atte a revisionare e rafforzare i programmi di IPC esistenti), potrebbero decidere di dare priorità a specifiche componenti in base al contesto, a risultati precedenti o lacune identificate, con l'obiettivo a lungo termine di costruire un approccio inclusivo e dettagliato per tutte le otto raccomandazioni.

Implementazione delle linee guida

Il successo dell'implementazione delle presenti linee guida dipende da una robusta strategia di implementazione e da un definito e appropriato processo di adattamento ed integrazione nelle politiche e strategie rilevanti a livello regionale, nazionale e di struttura locale. Queste linee guida su CRE-CRAB-CRPsA devono essere integrate con le Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13) e con i piani d'azione nazionali per l'AMR. Tale implementazione dell'IPC è cruciale per il raggiungimento dell'obiettivo strategico 3 del Piano d'azione globale sull'AMR adottato da tutti i Paesi membri durante l'Assemblea mondiale della sanità del 2015. Il supporto da parte dei decisori nazionali, dei principali stakeholder, delle agenzie e delle organizzazioni partner è anch'esso essenziale per consentire un'efficace implementazione e per colmare le lacune di ricerca (come delineato nelle linee guida), specialmente nei contesti a risorse limitate.

Tabella 1. Sintesi delle raccomandazioni per la prevenzione e il controllo di CRE, CRAB e CRPsA

Raccomandazione formale	Commenti chiave del GDG*	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza**
Raccomandazione 1: implementazione di strategie multimodali di IPC		
<p>Il gruppo di lavoro raccomanda di implementare strategie multimodali di IPC per la prevenzione e il controllo dell'infezione o colonizzazione da CRE-CRAB-CRPsA e che queste comprendano almeno le seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • igiene delle mani • sorveglianza (in particolare per CRE) • precauzioni da contatto • isolamento del paziente (isolamento in stanza singola o cohorting) pulizia dell'ambiente. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'evidenza a supporto di questa raccomandazione ha dimostrato che nella maggior parte degli studi sono state utilizzate come intervento strategie multimodali che includevano numerosi elementi implementati in un sistema integrato. L'utilizzo di strategie multimodali è anche fortemente raccomandato come l'approccio più efficace per implementare con successo gli interventi di IPC delle Linee guida OMS del 2016 sulle componenti fondamentali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level). • La maggior parte degli studi provenivano da ambienti ad elevata prevalenza di CRE-CRAB-CRPsA. Tuttavia, il GDG ha considerato che i principi di IPC delineati in questa raccomandazione sono ugualmente validi a tutti i livelli di prevalenza. • Poiché il controllo delle epidemie di grandi dimensioni è notoriamente molto costoso, tutti questi studi sono stati condotti in Paesi a reddito elevato-intermedio. Pertanto, esistono preoccupazioni riguardo alle implicazioni dei costi e all'accessibilità alle misure di controllo delle epidemie in strutture con risorse limitate. • Sebbene il campo di applicazione delle presenti revisione e raccomandazione siano le strutture di cura per acuti, è ugualmente importante che tutti i tipi di struttura sanitaria applichino principi di IPC simili per il controllo di CRE-CRAB-CRPsA. L'implementazione di questa raccomandazione può risultare complessa in determinati sistemi sanitari poiché richiede un approccio multidisciplinare che includa una leadership esecutiva, l'impegno degli stakeholder, la coordinazione e, in alcuni casi, possibili modifiche della forza lavoro della struttura e dei suoi processi. I vertici della struttura dovrebbero decisamente supportare i programmi di IPC volti a prevenire la diffusione di CRE-CRAB-CRPsA tramite la fornitura di materiali ed il supporto organizzativo ed amministrativo attraverso l'allocazione di un budget protetto e dedicato, in accordo con il piano di attività per l'IPC. Tale approccio è stato considerato coerente con la componente centrale 1 nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level) • Il supporto di un laboratorio di microbiologia di buona qualità è un fattore cruciale per un efficace programma di IPC e per l'implementazione di questa raccomandazione. • L'istruzione/formazione e il monitoraggio, l'audit e il feedback sono fattori importanti per il successo di una strategia multimodale. Questi dovrebbero avere particolare importanza nell'implementazione di interventi multimodali e delle loro componenti specifiche, in particolare nel contesto di un programma di IPC. • Ogni componente della strategia multimodale inclusa in questa 	<p><i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da bassa a molto bassa</i></p>

Raccomandazione formale	Commenti chiave del GDG*	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza**
	raccomandazione è anche l'oggetto di singole raccomandazioni aggiuntive. Commenti e dettagli di ogni componente sono forniti nelle sezioni dedicate delle linee guida	
Raccomandazione 2: importanza della compliance all'igiene delle mani per il controllo di CRE-CRAB-CRPsA		
Il gruppo di lavoro raccomanda l'implementazione delle buone pratiche per l'igiene delle mani secondo le linee guida dell'OMS sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria.	<ul style="list-style-type: none"> • L'evidenza che dimostra l'elevato impatto benefico di una buona compliance all'igiene delle mani è stata già precedentemente revisionata in maniera sufficientemente dettagliata e vanno pertanto seguite le raccomandazioni OMS sull'igiene delle mani (vedi <i>Linee guida dell'OMS sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria</i>). Efficaci strategie di implementazione sono state sviluppate e testate e sono ora utilizzate a livello mondiale. Gli approcci pratici per implementare tali strategie a livello di struttura sono descritti nella <i>guida all'implementazione dell'OMS</i> e negli strumenti associati (http://www.who.int/infection-prevention/tools/hand-hygiene/). È importante utilizzare questi approcci e risorse adattandoli al contesto locale. • La compliance all'igiene delle mani e l'utilizzo appropriato di soluzioni a base alcolica per la frizione delle stesse sono strettamente dipendenti da un appropriato posizionamento del prodotto e dalla sua disponibilità. Sono dunque necessarie adeguate risorse per assicurarsi che tali requisiti siano soddisfatti. • È importante monitorare le pratiche di igiene delle mani attraverso la misurazione della compliance in accordo con l'approccio raccomandato dall'OMS. 	<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa.</i>
Raccomandazione 3: sorveglianza dell'infezione da CRE-CRAB-CRPsA e colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica da CRE		
Il gruppo di lavoro raccomanda quanto segue: a) realizzare la sorveglianza delle infezioni da CRE-CRAB-CRPsA; b) effettuare altresì colture di sorveglianza per colonizzazione asintomatica da CRE, basandosi sulla epidemiologia locale e sulla definizione del rischio. Le popolazioni da considerare per tale sorveglianza includono i pazienti con pregressa colonizzazione da CRE, i pazienti contatti di pazienti colonizzati o infetti da CRE e i pazienti con anamnesi di recente ricovero in ambienti endemici per CRE.	<p><i>Sorveglianza dell'infezione da CRE-CRAB-CRPsA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La sorveglianza dell'infezione da CRE-CRAB-CRPsA è essenziale (e consiste nel monitoraggio clinico di segni e sintomi di infezione, così come nell'esecuzione di test di laboratorio e nell'identificazione di resistenza ai carbapenemi tra gli isolati di CRE-CRAB-CRPsA da campioni clinici). • La possibilità di effettuare test di laboratorio e di identificare resistenza ai carbapenemi tra potenziali isolati di CRE-CRAB-CRPsA potrebbe non essere disponibile o di routine in alcuni ambienti (come ad esempio nei Paesi LMIC), ma dovrebbe ora essere considerata di routine in tutti i laboratori di microbiologia per assicurare un'accurata e tempestiva diagnosi di CRE-CRAB-CRPsA. La sorveglianza dell'infezione da CRE-CRAB-CRPsA permette alle strutture di definire l'epidemiologia locale di CRE-CRAB-CRPsA, di identificare gli andamenti e di migliorare l'allocazione delle risorse alle aree più carenti. <p><i>Colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica da CRE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le informazioni riguardanti lo stato di colonizzazione da CRE del paziente non rappresentano (ancora) uno standard di cura routinario fornito dai sistemi sanitari. Tuttavia, durante un'epidemia o in situazioni durante le quali esista un elevato rischio di acquisizione di CRE (per esempio un possibile contatto con un paziente colonizzato/infetto con CRE, una prevalenza endemica di CRE), lo stato di colonizzazione da CRE dovrebbe essere conosciuto. Le informazioni riguardanti lo stato di colonizzazione da CRE possono potenzialmente avere 	<i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa.</i>

Raccomandazione formale	Commenti chiave del GDG*	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza**
	<p>importanti effetti benefici sul piano della terapia antibiotica empirica in pazienti già sottoposti a test che sviluppino successivamente una infezione da CRE.</p> <p>Questa raccomandazione deve essere sempre applicata in una situazione di epidemia e anche, idealmente, in ambienti endemici. Tuttavia, il GDG ha discusso a lungo su quale sia il miglior approccio alle colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica da CRE in ambienti a prevalenza elevata (endemica) di CRE, particolarmente in Paesi a basso reddito in cui le risorse e le strutture sono limitate e il miglioramento delle strutture e delle buone pratiche di IPC possono avere la priorità sulla sorveglianza. Il GDG ha concordato che non esiste un unico miglior approccio, ma piuttosto che la decisione dovrebbe essere guidata dall'epidemiologia locale, dalla disponibilità di risorse e dall'ipotetico impatto clinico di un'epidemia di CRE.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lo screening di sorveglianza si dovrebbe basare sulla determinazione del rischio del paziente (ossia, pazienti con un rischio più elevato di acquisizione di CRE e il rischio potenziale che tali pazienti rappresentano per altri nel loro ambiente). Le seguenti categorie di pazienti a rischio dovrebbero essere prese in considerazione: <ul style="list-style-type: none"> – pazienti con una precedente anamnesi documentata di colonizzazione o infezione da CRE; – contatti epidemiologicamente connessi con pazienti di nuova identificazione colonizzati o infetti da CRE (questi possono includere pazienti nella stessa stanza, unità o reparto); – pazienti con anamnesi di recente ricovero in regioni in cui l'epidemiologia locale di CRE suggerisca un aumentato rischio di acquisizione di CRE (per esempio ricovero in una struttura con nota o sospetta presenza di CRE); – pazienti che, basandosi sull'epidemiologia della loro unità di ricovero, potrebbero essere a maggior rischio di acquisizione o infezione da CRE (per esempio pazienti immunosoppressi o pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva (ICU), reparti dedicati al trapianto o di ematologia ecc.). • Le coproculture di sorveglianza o i tamponi rettali o perianali (in rare condizioni cliniche, come ad esempio per i pazienti neutropenici) erano considerati i metodi migliori, in ordine decrescente di accuratezza. <p>Tuttavia, è stato riconosciuto che i tamponi rettali venivano spesso considerati i campioni clinici più adeguati in molte situazioni, per ragioni pratiche. Era considerata necessaria almeno una coltura, anche se ulteriori colture possono incrementare il livello di accuratezza dell'esame.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le colture di sorveglianza dovrebbero essere eseguite quanto prima possibile dopo il ricovero o l'esposizione a rischio, elaborate e refertate prontamente per evitare ritardi nell'identificazione di colonizzazioni da CRE. Non è stato possibile identificare la frequenza ottimale per l'esecuzione del test dopo il ricovero a causa delle evidenze limitate ed eterogenee; però numerosi studi includevano uno schema di screening regolare (ad esempio settimanale o bi-settimanale) dopo lo screening iniziale al momento del ricovero. <p><i>Ulteriori commenti</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le attività di sorveglianza raccomandate possono implicare potenziali rischi o conseguenze indesiderate per il paziente con implicazioni etiche (per esempio un senso di offesa culturale o 	

Raccomandazione formale	Commenti chiave del GDG*	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza**
	<p>di stigma associato all'ottenimento di un tampone rettale o alla raccolta di un campione di feci o una discriminazione dei pazienti colonizzati o infetti). Le misure di controllo sono state incluse nella sezione "Valori e preferenze", così come i riferimenti principali in questo ambito.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le evidenze disponibili riguardo alle colture di sorveglianza per la colonizzazione da CRAB e CRPsA non si sono rivelate sufficientemente pertinenti per estendere la raccomandazione a questi due microrganismi. <p>In particolare, il valore della sorveglianza attiva per la colonizzazione da CRAB e CRPsA, benché a volte utile, dipende dallo scenario clinico, dalla fase epidemiologica (per esempio, presenza di focolai) e dal sito corporeo. È richiesta ulteriore ricerca sui metodi microbiologici ottimali per le colture di sorveglianza della colonizzazione da CRAB e CRPsA.</p>	
Raccomandazione 4: precauzioni da contatto		
<p>Il gruppo di lavoro raccomanda l'implementazione delle precauzioni da contatto quando si presta assistenza a pazienti colonizzati o infetti con CRE-CRAB-CRPsA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Le "precauzioni da contatto" includono: (1) appropriato posizionamento dei pazienti; (2) utilizzo di dispositivi di protezione personale, inclusi guanti e camici; (3) limitazione del trasporto e dello spostamento dei pazienti; (4) utilizzo di dispositivi monouso o dedicati per la cura dei pazienti; e (5) dare priorità alla pulizia e disinfezione della stanza del paziente (vedere Glossario). L'utilizzo dell'isolamento del paziente è trattato nella Raccomandazione 5. Le precauzioni da contatto dovrebbero essere considerate uno standard di cura in presenza di pazienti colonizzati o infetti da CRE-CRAB-CRPsA nella grande maggioranza dei sistemi sanitari. È essenziale la formazione degli operatori sanitari riguardo ai principi di IPC e al monitoraggio delle precauzioni da contatto. In alcune circostanze, in base alla valutazione del rischio individuale di determinati pazienti, potrebbe essere necessario un preventivo isolamento/cohorting e l'utilizzo di precauzioni da contatto fino alla disponibilità dei risultati delle colture di sorveglianza per CRE-CRAB-CRPsA. <p>Ciò è considerato importante per pazienti con anamnesi di recente ricovero in regioni in cui l'epidemiologia locale di CRE suggerisca un aumentato rischio di acquisizione di CRE (vedi Raccomandazione 3: categorie di rischio del paziente).</p> <ul style="list-style-type: none"> È importante una chiara comunicazione riguardo allo stato di colonizzazione/infezione del paziente, ad esempio la segnalazione in cartella clinica. L'applicazione di precauzioni da contatto potrebbe implicare potenziali conseguenze indesiderate per il paziente (per esempio frustrazione o disagio durante il trattamento con precauzioni da contatto). Le misure di controllo sono state incluse nella sezione "Valori e preferenze", così come i riferimenti principali in questo ambito. Inoltre, è stato riconosciuto che dovrebbero essere prese in considerazione, per gli operatori sanitari, problematiche occupazionali associate all'uso di alcuni dispositivi di protezione individuale (ad esempio, guanti in lattice). 	<p><i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da molto bassa a bassa</i></p>
Raccomandazione 5: isolamento del paziente		
<p>Il gruppo di lavoro raccomanda la separazione fisica dei</p>	<ul style="list-style-type: none"> È stato notato che in alcuni ambienti esiste una incoerenza nell'utilizzo dei termini "isolamento" e "cohorting". Per queste linee guida sono state utilizzate le seguenti definizioni 	<p><i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da</i></p>

Raccomandazione formale	Commenti chiave del GDG*	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza**
<p>pazienti colonizzati o infetti con CRE-CRAB-CRPsA dai pazienti non colonizzati o non infetti utilizzando: (a) isolamento in stanza singola o (b) cohorting di pazienti con lo stesso patogeno resistente.</p>	<p>standard:</p> <ul style="list-style-type: none"> - isolamento: pratica di collocamento dei pazienti in stanze singole (preferibilmente con un bagno riservato), ove disponibili. In caso di disponibilità limitata di stanze singole, si procede con il cohorting. - Cohorting: pratica di raggruppamento di pazienti colonizzati o infetti dallo stesso organismo per limitare la loro assistenza in una zona dedicata e impedire il contatto con altri pazienti suscettibili. • Lo scopo dell'isolamento è quello di separare i pazienti colonizzati/infetti da quelli non colonizzati/non infetti. • L'evidenza più forte riguardo all'efficacia dell'isolamento del paziente è stata osservata tra i pazienti con infezione/colonizzazione da CRE. Il gruppo di lavoro ritiene che questa raccomandazione sia verosimilmente efficace anche per prevenire la trasmissione crociata tra pazienti colonizzati o infetti con CRAB e/o CRPsA. 	<p><i>molto bassa a bassa</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> • L'isolamento del paziente potrebbe essere associato ad alcuni rischi potenziali e conseguenze negative indesiderate (ad esempio isolamento sociale e conseguenze psicologiche quali depressione o ansia). Le misure di controllo sono state incluse nella sezione "Valori e preferenze", così come i riferimenti principali in questo ambito. È preferibile che i pazienti colonizzati/infetti vengano gestiti in stanze singole, quando possibile. Il cohorting è riservato a situazioni in cui vi sia un'insufficienza di stanze singole o in cui il raggruppamento di pazienti colonizzati o infetti dallo stesso patogeno rappresenti l'utilizzo più efficace delle stanze e delle risorse dell'ospedale. L'isolamento del paziente dovrebbe sempre essere realizzato nel contesto di un'epidemia. L'isolamento in stanze singole può non essere possibile in situazioni endemiche, specialmente in realtà a basso reddito dove le risorse e le strutture sono limitate. • Esistono evidenze ed esperienze cliniche a supporto dell'utilizzo di personale sanitario dedicato in maniera esclusiva alla gestione di pazienti isolati o raggruppati, anche se potrebbero sussistere dei problemi sulla praticabilità di questo approccio. 	<p><i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da molto bassa a bassa</i></p>
<p>Raccomandazione 6: pulizia dell'ambiente</p>		
<p>Il gruppo di lavoro raccomanda che venga sempre assicurata la compliance ai protocolli di pulizia degli ambienti nelle aree immediatamente circostanti i pazienti (la "zona paziente") colonizzati o infetti da CRE-CRAB-CRPsA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il prodotto detergente ottimale per i protocolli di igiene ambientale delle zone immediatamente circostanti i pazienti colonizzati o infetti da CRE-CRAB-CRPsA non è ancora stato definito. Tre studi su CRE-CRAB-CRPsA utilizzavano ipoclorito (generalmente in concentrazioni di 1000 parti per milione, ppm) come agente per realizzare la pulizia ambientale. • Appropriati programmi formativi per gli addetti alle pulizie dell'ospedale sono fondamentali per raggiungere una buona igiene dell'ambiente. • Si considera essenziale l'utilizzo di strategie multimodali per implementare la pulizia dell'ambiente. Queste includono politiche istituzionali, formazione strutturata e monitoraggio della compliance ai protocolli di pulizia. • La verifica dell'efficacia delle pulizie attraverso la 	

Raccomandazione formale	Commenti chiave del GDG*	Forza della raccomandazione e qualità dell'evidenza**
	<p>realizzazione di colture ambientali di screening per CRE-CRAB-CRPsA si è dimostrata utile in alcuni ambienti (Raccomandazione 7).</p> <ul style="list-style-type: none"> In alcune situazioni, in presenza di focolai, si è resa necessaria la chiusura temporanea del reparto per permettere una pulizia potenziata. 	
Raccomandazione 7: colture di sorveglianza per la colonizzazione/contaminazione ambientale da CRE-CRAB-CRPsA		
<p>Il gruppo di lavoro raccomanda di considerare l'effettuazione di colture di sorveglianza ambientale per CRE-CRAB-CRPsA ove epidemiologicamente indicato.</p>	<ul style="list-style-type: none"> La correlazione tra i risultati delle colture di sorveglianza ambientale e i tassi di infezione/colonizzazione dei pazienti con CRE-CRAB-CRPsA dovrebbe essere valutata con cautela e dipende dalla comprensione dei dati clinici ed epidemiologici locali. In base alle opinioni degli esperti (e alla presenza di dati limitati), le colture di sorveglianza dell'ambiente generale sono state considerate più rilevanti nelle epidemie da CRAB. Le epidemie di infezione/colonizzazione da CRPsA tra i pazienti sembrano essere più comunemente associate alla contaminazione ambientale da CRPsA legata alle acque ed alle acque di scarico, come lavandini e rubinetti. 	<p><i>Raccomandazione condizionata, qualità dell'evidenza molto bassa</i></p>
Raccomandazione 8: monitoraggio, audit e feedback		
<p>Il gruppo di lavoro raccomanda il monitoraggio, l'audit dell'implementazione di strategie multimodali e il feedback dei risultati agli operatori sanitari e ai decisori.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Il monitoraggio, l'audit e il feedback degli interventi di IPC sono una componente fondamentale di qualsiasi intervento efficace e sono specialmente importanti nelle strategie di controllo di CRE-CRAB-CRPsA. Sono cruciali l'appropriata formazione del personale responsabile del monitoraggio e il feedback dei risultati. Tutte le componenti della strategia multimodale di intervento dovrebbero essere regolarmente monitorate, inclusa la compliance all'igiene delle mani. Il monitoraggio, l'audit e il feedback delle strategie multimodali rappresentano una componente chiave di tutti i programmi formativi sull'IPC. Il monitoraggio dell'IPC dovrebbe incoraggiare il miglioramento e promuovere l'apprendimento attraverso l'esperienza in una cultura istituzionale non punitiva, contribuendo in tal modo al miglioramento della cura del paziente e degli esiti di qualità. 	<p><i>Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da molto bassa a bassa</i></p>

CRE: Enterobatteri resistenti ai carbapenemi; CRAB *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi; CRPsA: *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi; ICA: Infezioni correlate all'assistenza; AMR: antimicrobico-resistenza; IPC: prevenzione e controllo delle infezioni; GDG: Gruppo per lo sviluppo di linee guida.

* Ulteriori commenti più dettagliati sono disponibili in ogni sezione dedicata alle specifiche raccomandazioni.

** La qualità dell'evidenza è stata classificata come alta, moderata, bassa o molto bassa in base ai fattori che includono metodologia dello studio, coerenza e precisione dei risultati e immediatezza delle prove (15).

1. CONTESTO

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) rappresentano uno degli eventi avversi più frequenti dell'assistenza sanitaria, sia per la diffusione endemica di alcuni microrganismi che per il verificarsi di epidemie, e costituiscono un problema di salute pubblica rilevante. Le ICA hanno un significativo impatto su morbilità, mortalità e qualità di vita e rappresentano un fardello economico che ricade sulla società. Tuttavia, un'elevata percentuale di ICA sono prevenibili e vi è un numero crescente di prove che aiutano a far aumentare la consapevolezza del peso globale di pericolo provocato da tali infezioni (8, 9), incluse strategie per ridurre la diffusione (10).

La prevenzione e il controllo delle infezioni (IPC) è una componente universalmente importante di tutti i sistemi sanitari e influenza la salute e la sicurezza delle persone che usufruiscono dei servizi e di coloro che li forniscono. Spinti da una serie di fattori emergenti nel campo della salute pubblica globale, è necessario sostenere gli Stati membri nello sviluppo e nel rafforzamento delle strategie di IPC per offrire sistemi sanitari resilienti, a livello nazionale e di struttura. Questi fattori sono strettamente legati alle conseguenze delle emergenze di salute pubblica globali recenti di portata internazionale, quali l'epidemia del virus Ebola nel 2013-2015 e l'attuale revisione del regolamento sanitario internazionale (IHR), insieme al programma d'azione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per l'antimicrobico-resistenza (AMR) e il suo ruolo guida nell'implementazione del Piano d'azione globale correlato.

Vi è un consenso globale sulla necessità di azioni urgenti da parte di tutti gli Stati membri per prevenire e controllare la diffusione di microrganismi antimicrobico-resistenti. In seguito all'approvazione del Piano d'azione globale di contrasto all'AMR, tutti gli Stati membri si sono impegnati a sviluppare dei piani d'azione nazionali entro l'Assemblea mondiale della sanità del 2017, includendo l'IPC come uno dei cinque obiettivi.

Esperti internazionali, incluso il gruppo consultivo tecnico e strategico contro l'AMR (*AMR Strategic and Technical Advisory Group*, STAG-AMR), hanno sottolineato l'urgente bisogno di un forte ruolo guida dell'OMS, incluso lo sviluppo di linee guida e di pacchetti di implementazione sulle procedure mirate a contenere la diffusione di microrganismi specifici.

In un recente incontro formale dell'OMS per lo sviluppo di linee guida sulle componenti essenziali dei programmi di IPC, gli esperti hanno consigliato di dare priorità ai batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi, un problema di preoccupazione crescente, che rappresenta una minaccia significativa alla salute pubblica in Paesi con reddito alto, medio e basso. Sono attualmente disponibili delle linee guida internazionali non specifiche basate sulle evidenze, sulle buone pratiche e sulle procedure di IPC per prevenire e controllare i batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi, e pertanto, gli esperti le ritengono particolarmente necessarie.

1.1 Epidemiologia e peso delle patologie da Enterobatteri (CRE), *Acinetobacter baumannii* (CRAB) e *Pseudomonas aeruginosa* (CRPsA) resistenti ai carbapenemi

I batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi, ossia CRE (ad esempio *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), CRAB e CRPsA, sono una causa emergente di ICA e rappresentano una minaccia significativa per la salute pubblica (1). Questi batteri sono difficilmente trattabili a causa degli elevati livelli di AMR e sono associati a elevata mortalità. E, soprattutto, sono in grado di trasmettere in maniera diffusa la resistenza attraverso elementi genetici mobili (11). Mentre alcuni ceppi presentano una resistenza innata ai carbapenemi, altri contengono elementi genetici mobili (ad esempio plasmidi, trasposoni) che portano alla produzione di enzimi, come le carbapenemasi, che inibiscono l'azione della maggior parte degli antibiotici beta-lattamici, inclusi i carbapenemi.

Spesso, questi geni produttori di carbapenemasi (CP) sono localizzati sullo stesso elemento mobile di altri geni resistenti, portando così a una co-resistenza a molte altre classi farmaceutiche di antibiotici (1-3). In particolare, questi elementi genetici mobili che codificano le carbapenemasi possono essere trasmessi velocemente tra batteri intestinali (11).

Pertanto, mentre i ceppi resistenti ai carbapenemi di questi patogeni sono spesso CP (CP-Enterobatteri [CPE], CP-*A. baumannii* e CP-*P. Aeruginosa*), possono avere anche altri meccanismi di resistenza ai carbapenemi che li rendono altrettanto difficili da trattare e gestire clinicamente. Per tale motivo, le azioni di IPC devono concentrarsi su tutti i ceppi di CRE, CRAB e CRPsA, a prescindere dal meccanismo di resistenza. Appropriate misure di IPC sono essenziali in ambienti epidemici ed endemici (4).

Durante l'ultimo decennio, si è verificato un aumento globale allarmante nell'incidenza e prevalenza dei batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi.

In Europa, la percentuale media pesata in funzione della popolazione di isolati invasivi resistenti ai carbapenemi nel 2015 era del 17,8% per *P. aeruginosa*, 8,1% per *K. pneumoniae* e 0,1% per *E. coli* (16). Dal 2012-2015 è stato osservato un aumento di isolati invasivi di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi, soprattutto in Croazia, Portogallo, Romania e Spagna. I Paesi con i tassi più elevati di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi includevano la Grecia, l'Italia e la Romania (16). Tra i 27 Paesi che hanno segnalato i risultati di resistenza per più di 10 isolati di *A. baumannii*, 12 avevano tassi di percentuale di resistenza ai carbapenemi del 50% o superiori (17). In base a un'indagine di prevalenza puntuale di ICA e utilizzo antimicrobico in Europa, 18 dei 28 Paesi hanno segnalato CRE e tre Paesi hanno segnalato ICA con più del 20% di isolati resistenti, con la percentuale più elevata (39,9%) in Grecia (18). Negli Stati Uniti d'America (USA), il 49,5% di isolati invasivi di *A. baumannii*, il 19,2% di *P. aeruginosa*, il 7,9% di *K. pneumoniae* e il 0,6% di *E. coli* presentati al National Healthcare Safety Network erano resistenti ai carbapenemi nel 2014 (19).

Secondo il report globale del 2014 sull'AMR, *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi sono stati segnalati da tutte le regioni dell'OMS, nonostante solo il 37% degli Stati membri sia stato in grado di fornire dei dati (20).

Questi includevano due regioni con alcuni Paesi che hanno segnalato fino al 50% di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi. Erano presenti alcune variazioni nella diffusione geografica segnalata di CRE e dei geni di carbapenemasi. Le aree e i Paesi identificati ad alta prevalenza includevano Grecia, Israele, Italia, Nord Africa, Turchia, USA e il sub-continente Indiano (20).

In particolare, dalla sua scoperta negli USA nel 1996, è stata osservata una rapida diffusione internazionale di *K. pneumoniae* CPE a causa di un'espansione clonale di alcuni ceppi (il complesso clonale 258) (21). Di notevole preoccupazione è la recente segnalazione da parte di ospedali nella regione Asia/Pacifico, Europa, America Latina e Nord America di isolati umani esprimenti il gene *mcr-1* che media la resistenza alla colistina, un potente antimicrobico considerato come l'ultima linea di difesa contro i CRE (22).

I batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi sono altamente trasmissibili e hanno un elevato potenziale di causare epidemie in ambienti ospedalieri. In seguito alla diffusione mondiale dei CRE, si sono verificate una serie di epidemie in diverse regioni globali in strutture sanitarie per acuti, così come in quelle di assistenza a lungo termine (23-29). In Europa, si sono verificate diverse epidemie nosocomiali su vasta scala in Repubblica Ceca, Francia, Germania, Grecia, Italia, Spagna e Regno Unito, soprattutto di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (30). Un confronto delle fasi epidemiologiche (cioè casi sporadici, outbreak nosocomiali, diffusione regionale, endemicità) di CPE e CRAB in Europa nel 2013 ha suggerito che i batteri CRAB hanno avuto una diffusione maggiore (31). Si è scoperto che le epidemie di CRAB sono trasmesse soprattutto attraverso le mani degli operatori sanitari, l'attrezzatura contaminata e l'ambiente ospedaliero (32, 33). Sono state segnalate anche epidemie simili di CRPsA, inclusa un'associazione con dispositivi medici contaminati (3, 34, 35).

Si è notato che le epidemie di batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi comportano un dispendio economico consistente.

Ad esempio, una valutazione dei costi di un'epidemia di CPE avvenuta in cinque ospedali nel Regno Unito ha stimato un costo di circa un milione di euro in 10 mesi (36).

La mortalità e gli esiti clinici associati ai batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi possono essere gravi. Una meta-analisi che valutava il numero di decessi attribuibili alle infezioni da CRE ha rilevato che il 26-44% dei decessi in sette studi erano attribuibili alla resistenza ai carbapenemi. Tra questi, il numero di decessi tra

i pazienti infetti da CRE erano due volte superiori rispetto a quelli attribuiti agli Enterobatteri suscettibili ai carbapenemi (37). Uno studio osservazionale condotto in sette Paesi dell'America Latina ha scoperto che la mortalità attribuibile era significativamente maggiore in pazienti con infezioni del torrente circolatorio da CPE rispetto a quelle in cui i patogeni erano suscettibili ai carbapenemi (38).

Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie ha segnalato inoltre che la mortalità variava tra il 30-70% ed era superiore al 50% in pazienti con infezioni del sistema circolatorio da CRE (30). Una meta-analisi ha rilevato che i pazienti con batteriemia da CRPsA avevano una probabilità di decesso del 3,07 superiore rispetto a quelli con batteriemia da *P. aeruginosa* suscettibile ai carbapenemi (intervallo di confidenza del 95% [IC]: 1,60-5,89) (39). Un'altra meta-analisi ha individuato un'associazione significativa tra la resistenza ai carbapenemi e la mortalità tra i pazienti con *A. baumannii* (odds ratio aggiustato: 2,49; IC 95%: 1,61-3,84) (40).

1.2 Razionale per lo sviluppo di raccomandazioni per prevenire e controllare la colonizzazione e/o infezione con CRE-CRAB-CRPsA

Il Gruppo per lo sviluppo di linee guida (GDG) era particolarmente preoccupato per il peso delle patologie associate all'infezione e alla colonizzazione da CRE-CRAB-CRPsA e ha valutato lo sviluppo di linee guida IPC come una priorità impellente per fermare la diffusione di tali microorganismi. Tra le motivazioni si annoverano:

- associazione dell'infezione da CRE-CRAB-CRPsA a un'elevata morbilità e mortalità (vedi sezione 1.1);
- associazione della trasmissione di CRE-CRAB-CRPsA a un elevato potenziale di causare epidemie (vedi sezione 1.1);
- un meccanismo chiave della resistenza ai carbapenemi tra CRE-CRAB-CRPsA è un gene mobile resistente che può essere velocemente trasmesso tra diverse specie di batteri intestinali, portando a un'ulteriore acquisizione di resistenza (vedere sezione 1.1);
- gravità delle conseguenze a lungo termine dell'acquisizione di CRE-CRAB-CRPsA, cioè durata della colonizzazione (e conseguente rischio di infezione) potenzialmente lunga, con possibili implicazioni sostanziali psicologiche e di gestione per i pazienti colonizzati (41);
- mancanza attuale di trattamenti efficaci disponibili per (1) pazienti infetti con CRE-CRAB-CRPsA e (2) pazienti colonizzati con CRE-CRAB-CRPsA (cioè decolonizzazione);
- CRE-CRAB-CRPsA individuati come patogeni di priorità critica assoluta nella pubblicazione dell'OMS Prioritizzazione dei patogeni per guidare la scoperta, la ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici per le infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici (*Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections*) (42);
- elevato impatto in termini di costi della colonizzazione/infezione con CRE-CRAB-CRPsA sui sistemi sanitari e potenziale minaccia per la stabilità del sistema sanitario sia a breve che a lungo termine; l'IPC è fondamentale per controllare tali costi e implicazioni nell'utilizzo delle risorse (36).

Il GDG ha, altresì, sottolineato che l'attenzione posta alla prevenzione e controllo di CRE-CRAB-CRPsA è da inquadrare nel contesto della più ampia priorità di implementazione dei programmi di IPC efficaci per la prevenzione di tutte le ICA e il rafforzamento dell'erogazione dei servizi sanitari. Le minacce poste da epidemie, pandemie e AMR sono diventate sempre più evidenti come sfide universali in corso e sono oggi riconosciute come priorità assolute per l'azione nei programmi mondiali relativi alla sanità. Un programma di IPC efficace rappresenta il cardine di tale azione. Questo è stato sottolineato anche dall'IHR che identifica un IPC efficace come una strategia chiave per la preparazione e la risposta alle minacce alla salute pubblica di preoccupazione internazionale. Inoltre, gli obiettivi di sviluppo sostenibile (SDG) delle Nazioni Unite sottolineano l'importanza dell'IPC come contributo alla diffusione di un'assistenza sanitaria sicura, efficace e di alta qualità, in particolare per quanto riguarda le norme correlate all'acqua, ai servizi igienico-sanitari e all'igiene (WASH) e alla copertura sanitaria universale e di qualità.

Le linee guida 2016 dell'OMS riguardanti le componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of*

infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level) (13) e i principi chiave delle precauzioni standard (5) forniscono le basi per lo sviluppo di un programma di IPC efficace e delle pratiche correlate. Occorre adoperarsi per implementare tali componenti essenziali e principi chiave. Le buone pratiche e le procedure raccomandate per prevenire e controllare CRE-CRAB-CRPsA incluse in questa linea guida sono fortemente basate sulle raccomandazioni delle componenti essenziali.

Pur non rientrando nell'ambito di queste linee guida, la gestione degli antimicrobici o gli "interventi coordinati progettati per migliorare e misurare l'uso appropriato di agenti [antibiotici] promuovendo la selezione del regime posologico [antibiotico] ottimale incluso dosaggio, durata della terapia e via di somministrazione" ricoprono un ruolo importante nella prevenzione di CRE-CRAB-CRPsA e sono inclusi in altri documenti guida su tali patogeni (43, 44).

Interventi di gestione degli antimicrobici sono stati collegati a una diminuzione dei tassi di resistenza antimicrobica ed esiti migliori per i pazienti (43).

1.3 Ambito e obiettivi delle linee guida

Il problema generale che definisce lo scopo delle presenti linee guida su CRE-CRAB-CRPsA è: *qual è un approccio efficace per prevenire e controllare l'acquisizione di e l'infezione da CRE-CRAB-CRPsA tra i pazienti ricoverati in strutture sanitarie?*

Destinatari

Le linee guida su CRE-CRAB-CRPsA sono pensate per supportare il miglioramento delle pratiche di IPC a livello nazionale e di struttura sanitaria, sia nel settore pubblico che in quello privato. A livello di struttura, i destinatari principali sono i leader e i punti focali dell'IPC (cioè professionisti responsabili della pianificazione, sviluppo e implementazione di programmi di IPC presso la struttura locale) e alti dirigenti (ad esempio i Direttori generali) e, in ultima analisi, tutti gli operatori sanitari che forniscono cure ai pazienti. A livello nazionale, questo documento rappresenta in primo luogo una guida per i decisori politici responsabili della creazione e del monitoraggio dei piani nazionali di IPC e della diffusione dei piani nazionali contro l'AMR all'interno dei ministeri della salute.

Le linee guida sono inoltre rilevanti per manager e responsabili della qualità e sicurezza nazionale e di struttura, per enti regolatori e organizzazioni associate, incluse le accademie, le associazioni nazionali per l'IPC, le organizzazioni non governative coinvolte nell'IPC e gruppi della società civile.

Le linee guida si concentrano principalmente sulle strutture sanitarie per acuti. In ogni caso, i principi e le pratiche chiave dell'IPC da applicare come una contromisura per l'emergenza e la diffusione di CRE-CRAB-CRPsA sono comuni a qualsiasi struttura in cui vengano erogate cure sanitarie. Pertanto, i principi chiave delle presenti linee guida devono essere implementati anche da strutture di assistenza primaria e a lungo termine durante lo sviluppo e la revisione dei propri programmi di IPC considerando il contesto locale.

Nonostante i contesti legali, politici e regolatori possano variare, queste linee guida sono rilevanti sia per i Paesi a elevato che per quelli a basso reddito.

Obiettivi e ambito delle linee guida

L'obiettivo primario di queste linee guida è di fornire raccomandazioni basate sull'evidenza e sul consenso degli esperti sul riconoscimento precoce e le pratiche e procedure specifiche di IPC necessarie per prevenire in maniera efficace la comparsa e per controllare la diffusione delle colonizzazioni e infezioni da CRE-CRAB-CRPsA nelle strutture sanitarie per acuti.

Sono altresì destinate a fornire un quadro basato sull'evidenza per informare riguardo allo sviluppo e/o il rafforzamento delle politiche e programmi di IPC nazionali e di struttura per controllare la trasmissione di CRE-CRAB-CRPsA in diversi tipi di strutture sanitarie.

Le raccomandazioni possono essere adattate al contesto locale in base alle informazioni raccolte prima dell'implementazione e, quindi, influenzate dalle risorse disponibili e dai bisogni di salute pubblica.

Le linee guida per CRE-CRAB-CRPsA si basano sul fondamento fornito dalle linee guida del 2016 dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control*

programmes at the national and acute health care facility level) (13), con lo scopo di descrivere nel dettaglio le buone pratiche e procedure per prevenire e controllare la diffusione di CRE-CRAB-CRPsA nelle strutture sanitarie. Il GDG ha valutato l'importanza di queste componenti, insieme alle evidenze provenienti dalle revisioni sistematiche, e ha sviluppato le raccomandazioni elencate nel presente documento, pensate per allinearsi ai principi fondamentali di IPC e per rafforzarne l'utilizzo.

È importante notare che l'elenco numerato delle raccomandazioni sull'IPC incluso nelle presenti linee guida non è da intendersi come un ordine di importanza di ciascuna componente. Quando i Paesi e le strutture locali implementeranno le raccomandazioni (o intraprenderanno azioni atte a revisionare e rafforzare i programmi di IPC esistenti), potrebbero decidere di dare priorità a specifiche componenti in base al contesto, a risultati precedenti o lacune identificate, con l'obiettivo a lungo termine di costruire un approccio tanto comprensivo quanto dettagliato a tutte le otto raccomandazioni.

2. METODI

2.1 Processo di sviluppo delle linee guida dell'OMS

Le linee guida sono state sviluppate secondo i requisiti descritti nel *Manuale OMS per lo sviluppo delle linee guida* (14) e una proposta di pianificazione approvata dal Comitato di revisione delle linee guida dell'OMS.

Il processo di sviluppo ha incluso sei passaggi principali:

(1) identificazione delle questioni PICO (popolazione/partecipanti, intervento, indicatore, esito/i), un approccio comunemente utilizzato per formulare domande di ricerca; (2) esecuzione di due revisioni sistematiche per il reperimento delle evidenze utilizzando una metodologia standard; (3) realizzazione di un inventario dei piani d'azione IPC e dei documenti strategici nazionali e regionali; (4) valutazione e sintesi delle evidenze; (5) formulazione di raccomandazioni utilizzando l'approccio di classificazione delle raccomandazioni, sviluppo e valutazione GRADE; e (6) stesura delle linee guida e pianificazione delle strategie di diffusione e implementazione.

Il processo di sviluppo ha incluso anche la partecipazione di quattro gruppi principali che hanno aiutato a guidare e hanno contribuito notevolmente all'intero processo. I ruoli e le funzioni sono di seguito descritti.

Gruppo direttivo dell'OMS per le linee guida

Il gruppo direttivo dell'OMS per le linee guida è stato presieduto dal coordinatore dell'Unità IPC dell'OMS nel Dipartimento prestazione di servizi e sicurezza (*Service Delivery and Safety, SDS*). I membri partecipanti provenivano anche dal Segretariato della resistenza antimicrobica, dall'Unità WASH (acqua, sanità e igiene), e i punti focali IPC presso l'Ufficio regionale OMS delle Americhe e l'Ufficio regionale del Mediterraneo orientale.

Il gruppo direttivo ha contribuito al documento iniziale di pianificazione per lo sviluppo delle linee guida, ha identificato gli esiti critici e gli argomenti primari e ha formulato le domande di ricerca. Il gruppo ha poi designato le équipes di revisione sistematica, il metodologo delle linee guida, i membri del GDG e i revisori esterni *inter pares*.

Il presidente del GDG e il coordinatore dell'Unità globale IPC hanno supervisionato la ricerca, le sintesi e le analisi delle evidenze, organizzato le riunioni del GDG, preparato o revisionato il documento finale delle linee guida, gestito i commenti dei revisori esterni e la pubblicazione e diffusione delle linee guida. I membri del Gruppo direttivo dell'OMS sono indicati nella sezione Ringraziamenti.

Gruppo per lo sviluppo di linee guida OMS

Il Gruppo direttivo dell'OMS per le linee guida ha identificato 24 esperti esterni, delegati nazionali e stakeholder provenienti dalle sei regioni dell'OMS per costituire il GDG (chiamato anche "gruppo di lavoro"). Il gruppo garantiva la rappresentanza di diversi gruppi di professionisti e stakeholder come IPC,

microbiologi clinici, epidemiologi, specialisti di salute pubblica e patologie infettive e ricercatori. Nella selezione dei membri del GDG si è tenuto conto anche della rappresentanza geografica e dell'equilibrio di genere. I membri di questo gruppo hanno valutato le evidenze alla base delle raccomandazioni, fornito suggerimenti sull'interpretazione delle stesse, formulato le raccomandazioni definitive tenendo conto delle Linee guida dell'OMS del 2016 sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13), e rivisto e approvato il documento finale delle linee guida su CRE-CRAB-CRPsA. I membri del GDG sono indicati nella sezione Ringraziamenti.

Gruppo di esperti inter pares per le revisioni

Il Gruppo era composto da cinque esperti tecnici con un elevato livello di conoscenza ed esperienza in IPC, AMR e gestione della salute, inclusa l'implementazione sul campo e un rappresentante dei pazienti. Il Gruppo era geograficamente bilanciato per assicurare un punto di vista che tenesse conto delle realtà dei Paesi con reddito alto, medio e basso; nessun membro ha dichiarato alcun conflitto di interessi. Il focus primario era la revisione del documento finale delle linee guida e l'identificazione di qualsiasi inaccuratezza o errore e il commento su contenuto tecnico ed evidenze, chiarezza del linguaggio, problemi contestuali e implicazioni per l'implementazione. Il Gruppo ha assicurato che i processi decisionali delle linee guida avessero incorporato valori e preferenze degli utenti finali, inclusi i professionisti sanitari e i decisori politici. Si noti che non rientrava nelle competenze del Gruppo la modifica delle raccomandazioni formulate dal GDG. Tutti i revisori sono stati d'accordo con ogni raccomandazione e alcuni hanno suggerito piccole modifiche. I membri del Gruppo OMS di esperti *inter pares* per le revisioni sono indicati nella sezione Ringraziamenti.

Domanda di ricerca/PICO

La domanda specifica PICO è stata sviluppata dal segretariato dell'OMS in base al riscontro e alla discussione del responsabile GDG per Linee guida dell'OMS del 2016 sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13). La principale domanda di ricerca alla base di questo lavoro era:

qual è un approccio efficace per prevenire e controllare l'acquisizione di e l'infezione da CRE e/o CRAB e/o CRPsA tra i pazienti ricoverati in strutture sanitarie?

Per ogni intervento, la domanda PICO è stata formulata come segue:

Popolazione: pazienti di qualsiasi età ricoverati in una struttura sanitaria incluse strutture sanitarie per acuti, strutture di assistenza secondaria e terziaria, strutture sanitarie a lungo termine e centri di riabilitazione.

Intervento: qualsiasi misura di IPC (misure singole o parte di una strategia multimodale) implementate per contenere la trasmissione di CRE-CRAB-CRPsA in strutture ospedaliere (ad esempio politiche di screening, precauzioni da contatto, interventi di igiene delle mani, pulizia dell'ambiente). Sono stati esclusi studi che affrontavano esclusivamente la raccolta e l'identificazione di isolati batterici, test di suscettibilità, modelli di scienza di base o animali, trattamento, profilassi, gestione o duodenoscopia/endoscopia.

Indicatore: pratiche assistenziali regolari senza interventi specifici di IPC.

Esito: trasmissione di CRE-CRAB-CRPsA all'interno di strutture ospedaliere misurata dall'incidenza o prevalenza dell'acquisizione di colonizzazione/o infezione con questi organismi.

2.2 Identificazione e reperimento delle evidenze

In accordo con il piano di sviluppo delle linee guida approvato dal Comitato di revisione delle linee guida dell'OMS, sono stati condotti una revisione sistematica della letteratura e un inventario dei piani d'azione IPC nazionali e regionali e dei documenti strategici.

Revisione sistematica della letteratura

La revisione sistematica ha seguito il piano di sviluppo delle linee guida approvato dal Comitato di revisione delle linee guida dell'OMS e gli elementi di reporting preferiti per revisioni sistematiche

e meta-analisi (PRISMA) (45).

Strategia di ricerca

Sono state condotte ricerche nelle seguenti banche dati:

1. MEDLINE
2. *Excerpta Medica Database*
3. *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*
4. *Global Index Medicus*
5. *Cochrane Library*
6. *Outbreak Database*

Sono stati recuperati anche gli abstract delle seguenti conferenze internazionali:

- *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the American Society of Microbiology Microbe;*
- *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases;*
- *Infectious Diseases Society of America Annual Scientific Meeting (ID-Week);*
- *International Conference on Prevention and Infection Control.*

Non sono stati impostati dei limiti di tempo per la selezione degli studi, ma le ricerche degli abstract delle conferenze sono state limitate agli ultimi cinque anni (2012-2016). Sono stati inclusi studi in inglese, francese, tedesco, italiano, portoghese e spagnolo. I termini di ricerca utilizzati sono stati adattati per ciascuna banca dati, ma basati sempre su una combinazione di tre concetti:

1. presenza di carbapenemasi/resistenza ai carbapenemi;
2. misure principali di IPC;
3. tassi di colonizzazione e/o infezione da CRE e/o CRAB e/o CRPsA (esiti primari).

Tutti i passaggi della revisione sistematica riguardanti i riferimenti recuperati da banche dati elettroniche sono stati effettuati utilizzando il software di revisione sistematica *DistillerSR®* (*Evidence partners*, Ottawa, Canada). I riferimenti recuperati dalle conferenze sono stati manualmente analizzati utilizzando gli stessi criteri di inclusione ed esclusione. La rimozione dei duplicati è stata eseguita con l'analisi di titolo e abstract utilizzando *Endnote* e l'algoritmo fornito dal software *Distiller SR®* oppure manualmente.

Analisi ed estrazione dei dati

Utilizzando un modulo di analisi standard, due revisori hanno vagliato i titoli e gli abstract recuperati dalle banche dati elettroniche e dai siti degli abstract delle conferenze. Le discordanze tra revisori sono state risolte con delle discussioni e la consultazione di un terzo revisore, quando necessario.

Non sono stati considerati gli studi il cui titolo e abstract indicavano chiaramente la non soddisfazione dei criteri di inclusione (vedi Domanda di ricerca PICO precedente). Se uno studio passava la fase di screening del titolo, ma non vi era un abstract disponibile, si passava allo screening dell'intero testo. Se un report dello stesso studio era duplicato in diversi archivi, è stata inclusa la pubblicazione più recente rivista da esperti *inter pares*.

L'idoneità dell'intero testo di tutti gli studi è stata valutata indipendentemente da due revisori con i motivi per l'esclusione annotati e monitorati in *Distiller* (ad esempio, "non riguarda CRE-CRAB-CRPsA").

Il motivo di esclusione primario era la non soddisfazione dei criteri di idoneità definiti dell'articolo (vedi domanda di ricerca PICO precedente). Conflitti e incertezze sull'inclusione o esclusione di un riferimento sono stati discussi con un altro revisore dell'équipe fino al raggiungimento del consenso.

Due revisori hanno effettuato in maniera indipendente l'estrazione dei dati di tutti gli studi inclusi usando un modulo di estrazione dei dati standard e qualsiasi incertezza sui dati estratti è stata discussa con l'équipe.

Rischio di bias nel giudizio e valutazione dell'evidenza

Tutti gli studi inclusi sono stati valutati in base ai criteri di qualità e inclusione specifici delle progettazioni di pratica efficace e organizzazione della cura (EPOC) (<http://epoc.cochrane.org/epoc-specific-resources-review-authors>).

Disegni di studio idonei secondo EPOC includevano studi clinici randomizzati controllati, studi clinici non randomizzati controllati, studi controllati prima-dopo e a serie temporali a intervalli (ITS) con dati sufficienti per valutare statisticamente le tendenze prima-dopo. Quando gli studi sembravano essere potenzialmente conformi allo standard EPOC, ma i dati pubblicati erano insufficienti per esserne certi, sono stati contattati gli autori dello studio per ulteriori informazioni rilevanti. In base ai dati pubblicati e alle risposte degli autori sui dati richiesti (e ulteriori analisi dei dati se necessarie), questi studi sono stati nuovamente valutati per la conformità allo standard EPOC.

Perché uno studio ITS potesse essere classificato come EPOC sono stati ritenuti necessari i quattro criteri seguenti.

1. Periodi di tempo ben definiti in cui sono avvenuti gli interventi.
2. Almeno tre periodi di tempo prima dell'intervento principale e tre dopo.
3. Misurazione obiettiva di prestazione/comportamento dell'operatore e di salute/esito paziente in una situazione clinica (ad esempio, rilevamento di CRE-CRAB-CRPsA in colture cliniche e/o tamponi di screening).
4. Dati rilevanti e interpretabili presentati o ottenibili. I risultati preferiti includevano un cambio di tendenza da pre-comparazione a post-intervento e di livello (dopo l'implementazione dell'intervento) nella prevalenza o incidenza dell'esito.

Il rischio di *bias* tra gli studi ITS è stato valutato utilizzando la checklist Cochrane specifica per ITS che include:

- intervento indipendente da altri cambiamenti;
- forma dell'effetto dell'intervento pre-specificata;
- intervento che è improbabile influisca sulla raccolta dati;
- conoscenza degli interventi assegnati adeguatamente in cieco durante lo studio;
- dati incompleti sull'esito adeguatamente trattati;
- studio privo di segnalazione selettiva di esiti;
- studio privo di altri rischi di *bias*.

Per gli studi compatibili con EPOC, sono stati creati profili di evidenza GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>) valutando:

1. i limiti dello studio;
2. l'inconsistenza dei risultati;
3. l'obliquità dell'evidenza;
4. la probabilità di errori di pubblicazione;
5. il numero di partecipanti;
6. la qualità.

Le valutazioni di rischio di bias utilizzando il quadro EPOC sono state effettuate da due revisori. Qualsiasi disaccordo è stato risolto con il consenso o il consulto con l'autore senior del progetto e/o con il metodologo, in caso di incapacità a raggiungere un accordo. Gli studi che non rispondevano ai criteri di disegno dello studio EPOC ("studi non EPOC") non sono stati valutati formalmente e la loro qualità è stata considerata molto bassa.

Una valutazione dell'intero corpo di evidenze è stata condotta utilizzando il sistema GRADE e, in base a esiti specifici, attraverso una sintesi dei risultati e una valutazione della qualità delle evidenze. Le evidenze sono state sintetizzate in maniera descrittiva.

Non è stato possibile effettuare una meta-analisi a causa dell'ampia gamma di pacchetti di intervento ed esiti valutati e di un elevato grado di eterogeneità nei disegni e metodi di studio utilizzati negli studi inclusi. La qualità delle evidenze è stata valutata in termini di limiti dello studio, coerenza e precisione dei risultati, immediatezza o applicabilità delle stime e il rischio di errori di pubblicazione (46, 47). In base a questi fattori, la qualità delle evidenze è stata quindi classificata come alta, moderata, bassa o molto bassa (15).

Inventario dei piani d'azione IPC e dei documenti strategici nazionali e regionali

Per l'inventario sono stati sviluppati una metodologia e approccio di acquisizione dati per poter identificare, registrare e analizzare documenti regionali e nazionali che si rivolgono a linee guida correlate alla gestione delle infezioni e/o colonizzazioni con CRE-CRAB-CRPsA. Questo ha incluso una ricerca web e una consultazione di esperti. L'approccio ha coperto tutte le sei regioni dell'OMS (Africa, America, Mediterraneo orientale, Europa, Asia sudorientale e Pacifico occidentale). È stato richiesto ai punti focali regionali dell'OMS e ai membri del GDG di fornire degli input sui documenti esistenti redatti dagli uffici nazionali e regionali. Per i documenti di cui non era disponibile una traduzione in inglese, francese, spagnolo, tedesco, italiano o portoghese, è stato richiesto agli esperti contattati di riassumere i punti chiave presentati nei documenti.

Una sintesi dei risultati dell'inventario è riportata in Appendice 2.

Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni da parte del GDG

I risultati della revisione sistematica e dell'inventario regionale sono stati presentati in una riunione del GDG tenutasi l'1-2 marzo 2017. In questa occasione è stata descritta la metodologia standard, inclusi la domanda PICO, l'approccio GRADE e i criteri EPOC. Il GDG ha inoltre valutato la pertinenza delle Linee guida dell'OMS del 2016 sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13) come base iniziale per lo sviluppo delle raccomandazioni per la prevenzione e il controllo di CRE-CRAB-CRPsA.

Le raccomandazioni sono quindi state formulate dal GDG in base alla qualità delle evidenze, l'equilibrio tra vantaggi e rischi, valori e preferenze (ad esempio quelli di pazienti, operatori sanitari e decisori politici), implicazioni in termini di risorse (ad esempio a livello di struttura e nazionale), accettabilità e fattibilità.

Tali criteri sono stati valutati attraverso discussioni tra i membri del GDG. La forza delle raccomandazioni è stata valutata come "forte" (il gruppo di lavoro ha ritenuto che i vantaggi dell'intervento superassero i rischi) oppure "condizionata" (il gruppo di lavoro considerava che i vantaggi dell'intervento superassero probabilmente i rischi). Per alcune raccomandazioni, il GDG ha deciso che la raccomandazione dovesse essere "forte" nonostante le limitate evidenze disponibili e la sua qualità da molto bassa a bassa. Queste decisioni si sono basate sulla considerazione della grandezza degli effetti segnalati negli studi inclusi e il consenso dell'opinione degli esperti. Il metodologo ha fornito una guida al GDG nel formulare il testo e la forza delle raccomandazioni. Il consenso totale (100% di accordo) è stato raggiunto per il testo e la forza di ogni raccomandazione.

I capitoli bozza delle linee guida contenenti i dettagli delle raccomandazioni sono stati quindi preparati dalla squadra dell'Unità globale di IPC e sono stati distribuiti ai membri del GDG per l'approvazione definitiva e/o eventuali commenti. Tutti i suggerimenti di modifica rilevanti sono stati incorporati in una seconda bozza.

La seconda bozza è stata quindi prodotta e distribuita ai revisori *inter pares* esterni; il documento bozza è stato quindi rivisto per rispondere a tutti i commenti rilevanti.

In base ai commenti dei revisori, la discussione è stata anche ampliata in alcuni casi dopo la riunione principale del GDG via e-mail o teleconferenze. Quando ritenuto necessario, è stato richiesto a tutti i membri del GDG un riscontro e l'approvazione finale. Inoltre, una revisione delle linee guida è stata condotta dal gruppo di consultazione dell'OMS sull'etica della salute pubblica.

Il gruppo ha raccomandato una discussione più ampia dei rischi potenziali (ad esempio sofferenze psicologiche tra i pazienti identificati come colonizzati o infetti), conseguenze non volute (ad esempio discriminazione) con implicazioni etiche e misure potenziali di mitigazione. Per rispondere a questo riscontro, sono stati aggiunti dei suggerimenti da parte dei revisori. Inoltre, sono stati valutati e incorporati i principi e le lezioni chiave scaturiti dalla guida sulle considerazioni etiche per altre patologie infettive.

3. RACCOMANDAZIONI BASATE SULLE EVIDENZE RIGUARDANTI LE MISURE PER LA PREVENZIONE E IL CONTROLLO DI CRE-CRAB-CRPsA

3.1 Raccomandazione 1: implementazione di strategie multimodali di prevenzione e controllo delle infezioni

Il gruppo di lavoro raccomanda l'implementazione delle strategie multimodali di IPC per la prevenzione e il controllo dell'infezione o colonizzazione da CRE-CRAB-CRPsA e che queste comprendano almeno le seguenti:

- igiene delle mani
- sorveglianza (soprattutto per CRE)
- precauzioni da contatto
- isolamento del paziente (isolamento in stanza singola o cohorting)
- pulizia dell'ambiente

(Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da molto bassa a bassa)

Razionale per la raccomandazione

- Le strategie multimodali che comprendono numerosi elementi sono state utilizzate come intervento nella maggior parte degli studi. La raccomandazione include gli elementi presenti negli studi revisionati maggiormente supportati dalle evidenze e implementati in maniera integrata.
- Tra gli 11 studi che esaminavano l'impatto di un intervento di IPC sull'infezione o colonizzazione da CRE, 10 hanno valutato un intervento multimodale (28, 48-56). Nove dei 10 studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE, dimostrando così l'impatto significativo dell'intervento multimodale (28, 48, 49, 51-56).
- Tra i cinque studi che valutavano l'impatto di un intervento IPC sull'infezione o colonizzazione da CRAB, quattro hanno esaminato un intervento multimodale (50, 57-59). Tre dei cinque studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB, dimostrando così l'impatto significativo dell'intervento multimodale (50, 57, 59).
- Tra i tre studi che esaminavano l'impatto di un intervento IPC sull'infezione o colonizzazione da CRPsA, tutti hanno valutato un intervento multimodale (58, 60, 61). Due hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRPsA, dimostrando così l'impatto significativo di un intervento multimodale (60, 61).
- A causa della diversità di metodologie, interventi ed esiti valutati, non è stato possibile effettuare una meta-analisi.
- La qualità delle evidenze era bassa per gli esiti clinicamente più importanti (cioè infezione da CRE, infezione o colonizzazione da CRAB e infezione da CRPsA) e molto bassa per tutti gli altri esiti di CRE-CRAB-CRPsA.
- Nonostante le limitate evidenze disponibili e la loro qualità da molto bassa a bassa, il GDG ha raccomandato all'unanimità lo sviluppo di un programma di IPC con strategie multimodali per prevenire e controllare l'acquisizione di e l'infezione da CRE-CRAB-CRPsA in tutte le strutture sanitarie per acuti. Ha, altresì, suggerito che la forza di questa raccomandazione deve essere elevata. Tale decisione si è basata su:
 - ampio effetto nella riduzione di colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA riportato in 13 dei 17 studi che hanno valutato gli interventi multimodali per CRE-CRAB-CRPsA;
 - convinzione del gruppo di lavoro che l'esistenza di un tale programma multimodale di IPC è necessario

per controllare la colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA, che sia coerente con le evidenze riviste che hanno portato allo sviluppo e al contenuto delle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13) in cui l'uso delle strategie multimodali è altamente raccomandato come l'approccio più efficace per implementare con successo gli interventi di IPC;

- evidenze e preoccupazione internazionale riguardo al peso e all'impatto della colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA (in particolare, vedi i dati epidemiologici nella sezione 1.1 e i motivi specifici per lo sviluppo delle presenti raccomandazioni nella sezione 1.2).

Commenti

- Il GDG ha riconosciuto che la maggior parte degli studi provenivano da ambienti ad elevata prevalenza di CRE-CRAB-CRPsA. Tuttavia, ha considerato che i principi di IPC delineati in questa raccomandazione sono ugualmente validi a tutti i livelli di prevalenza.
- Il GDG ha notato che poiché il controllo delle epidemie di grandi dimensioni è notoriamente molto costoso, tutti questi studi sono stati condotti in Paesi a reddito elevato-intermedio. Pertanto, esistono preoccupazioni riguardo alle implicazioni dei costi e all'accessibilità alle misure di controllo delle epidemie in ambienti con risorse limitate.
- Sebbene il campo di applicazione della presente revisione e delle raccomandazioni siano le strutture di cura per acuti, il GDG ha considerato ugualmente importante che tutti i tipi di struttura sanitaria applichino principi di IPC simili per il controllo di CRE-CRAB-CRPsA.
- Il GDG ha riconosciuto che alcune componenti dell'intervento multimodale raccomandato potrebbero comportare dei rischi potenziali (ad esempio sofferenze psicologiche per i pazienti isolati) o conseguenze non volute (ad esempio discriminazione dei pazienti colonizzati o infetti) con delle implicazioni etiche. Queste sono state discusse con un gruppo di valutazione etica e, nella sezione "Valori e preferenze", sono state incluse le considerazioni risultanti e le relative misure di mitigazione insieme ai riferimenti principali in questo ambito.
- Il GDG ha riconosciuto che l'implementazione di questa raccomandazione può risultare complessa in determinati sistemi sanitari poiché richiede un approccio multidisciplinare che includa una leadership esecutiva, l'impegno degli stakeholder, la coordinazione e, in alcuni casi, possibili modifiche della forza lavoro della struttura e dei suoi processi. I vertici della struttura dovrebbero decisamente supportare i programmi di IPC volti a prevenire la diffusione di CRE-CRAB-CRPsA tramite la fornitura di materiali e il supporto organizzativo e amministrativo attraverso l'allocazione di un budget protetto e dedicato, in accordo con il piano di attività per l'IPC. Tale approccio è stato considerato coerente con la componente centrale 1 delle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13).
- Il GDG ha identificato che il supporto di un laboratorio di microbiologia di buona qualità è un fattore cruciale per un efficace programma di IPC e per l'implementazione di questa raccomandazione.
- Il GDG ha considerato che la pulizia dell'ambiente era importante soprattutto nell'area immediatamente intorno al paziente, cioè, la "zona paziente" (vedi Raccomandazione 6) (61).
- L'istruzione/formazione e il monitoraggio, l'audit ed il feedback sono fattori importanti per il successo di una strategia multimodale. Questi dovrebbero avere particolare importanza nell'implementazione di interventi multimodali e delle loro componenti specifiche, in particolare nel contesto di un programma di IPC.
 - Istruzione/formazione: otto degli 11 studi CRE menzionavano il sostegno a istruzione e formazione (48-55). Tra questi, sette hanno riportato una riduzione significativa negli esiti di CRE (48, 49, 51-55). Quattro su cinque studi CRAB hanno menzionato istruzione e formazione (50, 57-59) e, tra questi, tre hanno riportato una riduzione significativa negli esiti di CRAB (50, 57, 59). Tutti e tre gli studi CRPsA hanno menzionato istruzione e formazione (58, 60, 61) e, tra questi, due hanno riportato una riduzione significativa negli esiti di CRPsA (60, 61).
 - Monitoraggio, audit e feedback: vedi Raccomandazione 8 per maggiori dettagli.

- In un numero limitato di studi con risultati misti o inconsistenti faceva anche parte dell'intervento di IPC un bagno quotidiano del paziente con clorexidina (due su 11 CRE; due su cinque CRAB e nessuno dei tre studi CRPsA) (50, 51, 62). Tuttavia, il GDG ha considerato il livello di evidenze insufficiente per poter essere formalmente raccomandato per la prevenzione e il controllo di CRE-CRAB-CRPsA.

Contesto

È noto che i crescenti problemi derivanti da infezione e colonizzazione da CRE-CRAB-CRPsA pesano sui costi dell'assistenza sanitaria, l'uso di agenti antimicrobici ad ampio spettro (talvolta tossici) e sono associati ad alti tassi di morbilità e mortalità. I programmi di IPC hanno dimostrato di essere efficaci nel controllare molte ICA, incluse quelle dovute a CRE-CRAB-CRPsA. Tuttavia, i dettagli della loro efficacia sono stati a volte difficili da definire a causa delle differenze nei sistemi sanitari, della natura delle diverse epidemie e delle differenze correlate all'endemicità di sfondo di CRE-CRAB-CRPsA. Considerando questi problemi, il GDG ha esplorato le evidenze acquisite attraverso una revisione sistematica per identificare l'impatto degli interventi di IPC nella riduzione dei tassi di infezione e colonizzazione da CRE-CRAB-CRPsA.

Sintesi delle evidenze

Scopo della revisione delle evidenze era di valutare l'efficacia degli interventi di IPC in strutture di assistenza sanitaria per acuti nel prevenire e controllare gli esiti dei pazienti correlati a CRE-CRAB-CRPsA. Gli esiti primari variavano come di seguito:

- undici studi includevano esiti dei pazienti correlati a CRE, cioè incidenza dell'infezione da CRE, infezione del sistema circolatorio da CRE, prevalenza dell'infezione da CRE e incidenza di infezione o colonizzazione da CRE (28, 48-56, 63);
- cinque studi includevano esiti dei pazienti correlati a CRAB, cioè incidenza dell'infezione da CRAB, incidenza di infezione o colonizzazione da CRAB e incidenza di colonizzazione da CRAB e CRPsA (50, 57-59, 62);
- tre studi includevano esiti dei pazienti correlati a CRPsA, cioè incidenza dell'infezione da CRPsA e incidenza di colonizzazione da CRAB e CRPsA (58, 60, 61).

Tutti gli studi inclusi erano di tipo ITS condotti in Paesi delle regioni America (quattro su 11 studi CRE, tre su cinque CRAB e uno su tre CRPsA), Mediterraneo orientale (quattro su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Europa (due su 11 studi CRE, nessun CRAB e uno su tre CRPsA) e Pacifico occidentale (uno su 11 studi CRE, due su cinque CRAB e uno su tre CRPsA).

CRE: tra gli 11 studi che esaminavano l'impatto di un intervento di IPC sull'infezione o colonizzazione da CRE, 10 hanno valutato un intervento multimodale (28, 48-56).

Nove dei 10 studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE come dimostrato da un significativo calo nel trend (tendenza pre-post intervento intervallo: da -0,01 a -3,55) (28, 50, 51, 53-56) e/o nel livello (inteso come cambiamento immediato: da -1,19 a -31,80) (28, 48, 51, 54-56) dopo l'intervento.

Tutti includevano le precauzioni da contatto come una componente della strategia multimodale adottata. Inoltre, nove dei 10 studi includevano sorveglianza attiva del paziente (ad esempio raccolta di campioni rettali tra i pazienti a rischio al momento del ricovero e settimanalmente, nonché screening di contatto, eccetto uno studio che ha valutato la sorveglianza attiva estesa come unico intervento), monitoraggio, audit e feedback (ad esempio feedback alla dirigenza e agli operatori sanitari) e isolamento del paziente. Sei dei 10 studi includevano igiene delle mani; quattro includevano formazione e gestione degli antibiotici; tre includevano pulizia dell'ambiente potenziata e segnalazione dei pazienti positivi nella cartella medica elettronica; due includevano bagni quotidiani con clorexidina gluconato (uno studio che valutava i bagni con clorexidina gluconato come unico intervento è stato escluso); uno includeva rotazione di personale dedicato per prevenire sovraccarico di lavoro, colture di sorveglianza ambientale, creazione di una task force di IPC multidisciplinare e chiusura del reparto di terapia intensiva.

Quattro studi hanno mostrato una riduzione significativa sia nel trend (tendenza pre-post intervento: da -0,32 a -3,55) che nel livello (cambiamento immediato dopo l'implementazione dell'intervento: da -1,19 a -31,80) nell'incidenza di infezione da CRE per 10.000 giorni-paziente (28, 54-56). Questi studi hanno utilizzato un

approccio multimodale con rigide precauzioni da contatto, sorveglianza attiva avanzata (ad esempio con campioni di colture rettali da pazienti in terapia intensiva e sub-intensiva al momento del ricovero e settimanalmente), screening di contatto, cohorting per casi positivi con personale e attrezzature dedicati, coltura dell'ambiente e delle mani del personale, rafforzamento dell'igiene delle mani, restrizione nella prescrizione di carbapenemi, segnalazione nelle cartelle cliniche, una banca dati di pazienti infetti per identificare le riammissioni e report regolari alle autorità di gestione dell'ospedale e della sanità pubblica.

CRAB: tra i cinque studi che valutavano l'impatto di un intervento IPC sull'infezione o colonizzazione da CRAB, quattro hanno esaminato un intervento multimodale (50, 57-59). Tre dei quattro studi hanno riportato un significativo cambio di tendenza da pre/post-intervento (intervallo: da -0,01 a -4,81) (50, 57, 59) e di livello (dopo l'implementazione dell'intervento) e/o nel livello post-intervento (-48,86) (50).

Tutti questi studi includevano precauzioni da contatto, igiene delle mani, formazione, monitoraggio, audit e feedback come componenti della strategia multimodale. Inoltre, tre dei quattro includevano sorveglianza attiva del paziente, isolamento del paziente e pulizia dell'ambiente potenziata, due includevano formazione e uno includeva colture di sorveglianza dell'ambiente, segnalazione dei pazienti positivi nella cartella clinica, bagni quotidiani con clorexidina gluconato, gestione degli antibiotici e riunioni di una task force multidisciplinare. Uno studio (50) ha dimostrato una riduzione significativa nel trend (pre-post intervento: -4,81) e nel livello (cioè cambiamento immediato: -48,86) nell'incidenza di infezione o colonizzazione da CRAB per 10.000 giorni-paziente. Enfield *et al* (50) hanno utilizzato un approccio multimodale di monitoraggio, audit e feedback, isolamento preventivo di tutti i pazienti, formazione avanzata del personale sulle precauzioni da contatto, cohorting di pazienti e personale, gestione avanzata degli antibiotici, sorveglianza attiva avanzata di tutti i pazienti (campioni da ferita e respiratori) due volte a settimana e screening di tutti i pazienti in ICU, bagni con clorexidina, limitazione dell'accesso pubblico alle sale e alle aree comuni e pulizia dell'ambiente.

CRPsA: Tra i tre studi che esaminavano l'impatto di un intervento IPC sull'infezione o colonizzazione da CRPsA, tutti hanno valutato un intervento multimodale. Due hanno segnalato una riduzione significativa negli esiti da CRPsA come dimostrato da una significativa riduzione nel trend (pre-post intervento: -1,36) (61) e/o nel livello post-intervento (inteso come cambiamento immediato: -0,02) (60). Tutti e tre gli studi includevano sorveglianza attiva dei pazienti, precauzioni da contatto, monitoraggio, audit e feedback come componenti della strategia multimodale.

Inoltre, due studi comprendevano pulizia dell'ambiente potenziata, colture di sorveglianza ambientale e gestione degli antibiotici, e uno includeva isolamento del paziente, igiene delle mani, formazione, chiusura dei reparti e rimozione delle macchine di raccolta automatica delle urine.

Il GDG ha considerato la qualità globale delle evidenze da molto bassa a bassa, il rischio di *bias* nel disegno e nell'implementazione degli studi da medio a elevato. Per alcuni esiti specifici valutati con pochi studi e variabili calcolate, l'imprecisione dei risultati ha abbassato la qualità dell'evidenza.

Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione

Valori e preferenze

Il GDG ha riconosciuto che la presente raccomandazione potrebbe avere le seguenti possibili implicazioni importanti:

- implementare la strategia multimodale potrebbe avere implicazioni sul carico di lavoro per gli operatori sanitari e altro personale e questo potrebbe influenzare il morale a meno che non venga gestito con considerazione e formazione adeguate (64).
- I pazienti colonizzati/infetti da CRE-CRAB-CRPsA potrebbero subire discriminazione nella qualità dell'assistenza sanitaria a meno che non vengano formate strutture di gestione appropriate. Se non gestito con considerazione e formazione adeguate, questo potrebbe avere un impatto emotivo sul morale dei pazienti colonizzati/infetti da CRE-CRAB-CRPsA. Per tale motivo, i sistemi sanitari dovrebbero tenere in particolare considerazione gli aspetti di gestione e formazione importanti correlati a CRE-CRAB-CRPsA.
- È stato riconosciuto che la revisione della letteratura non ha incluso studi che trattassero direttamente alcuni di questi problemi. Tuttavia, in base alla loro ampia esperienza clinica, i membri del gruppo di

lavoro del GDG hanno supportato all'unanimità queste considerazioni sui valori di pazienti e personale.

Questi aspetti sono esaminati più nel dettaglio nei capitoli successivi delle presenti linee guida. Nonostante queste problematiche, il GDG ha considerato la limitazione della diffusione di CRE-CRAB-CRPsA talmente importante che la presente raccomandazione è stata sostenuta all'unanimità.

Nonostante non sia stato trovato alcuno studio su valori e preferenze dei pazienti riguardo alla presente raccomandazione, il GDG ha ritenuto che i pazienti e il pubblico sarebbero fortemente a favore di programmi di IPC per controllare CRE-CRAB-CRPsA visti i rischi di morbilità e mortalità legati a questi patogeni. Inoltre, gli assistenti sanitari e i decisori politici probabilmente supporterebbero i programmi di IPC per CRE-CRAB-CRPsA per ridurre i danni provocati dalle ICA e AMR e raggiungere una fornitura dei servizi sanitari sicura e di qualità, nel contesto della copertura sanitaria universale.

In più, possono essere presi in considerazione principi e lezioni dalla guida sulle considerazioni etiche nella salute pubblica per altre patologie infettive (42, 65-67).

In breve, questi documenti guida descrivono i seguenti valori chiave:

- necessità di salute pubblica (ad esempio i poteri in materia di sanità pubblica sono esercitati in base alla teoria secondo cui sono necessari per prevenire un danno evitabile);
- mezzi ragionevoli ed efficaci (ad esempio deve esserci una relazione ragionevole tra l'intervento di salute pubblica e il raggiungimento di un obiettivo legittimo di salute pubblica);
- proporzionalità (ad esempio il peso imposto sull'uomo non deve essere sproporzionato rispetto ai vantaggi attesi);
- giustizia sociale, distributiva ed equità (ad esempio i rischi, i vantaggi e il peso delle azioni di salute pubblica sono equamente distribuiti, precludendo il rivolgersi ingiustificato a popolazioni già vulnerabili);
- solidarietà e bene comune (ad esempio le patologie infettive aumentano il rischio di danni per popolazioni intere; tutti possono trarre vantaggio dalla cooperazione sociale e dalle strutture sanitarie pubbliche forti per ridurre la minaccia di infezione);
- efficacia (ad esempio gli operatori di salute pubblica hanno il compito di evitare azioni prive di efficacia e di implementare misure basate sulle evidenze che possano portare vantaggio);
- fiducia, trasparenza e responsabilità (ad esempio gli operatori di salute pubblica devono prendere decisioni che siano efficienti, basate sulle evidenze e comunicate in maniera aperta);
- autonomia (ad esempio bisogna garantire agli individui il diritto di prendere decisioni sulla propria vita, incluse le opzioni di assistenza sanitaria e trattamento);
- partecipazione (ad esempio gli operatori di salute pubblica hanno la responsabilità di coinvolgere il pubblico e i pazienti);
- sussidiarietà (ad esempio bisogna prendere le decisioni quanto più vicine possibile all'individuo e alla comunità);
- reciprocità (ad esempio gli operatori sanitari meritano dei vantaggi in cambio dei rischi corsi per trattare i pazienti con patologie infettive, come azioni per minimizzare tali rischi quali una fornitura affidabile di dispositivi di protezione).

In relazione alla prevenzione e al controllo di CRE-CRAB-CRPsA, questi valori possono essere considerati per ognuna delle componenti della strategia multimodale descritta nelle seguenti raccomandazioni.

Un attento giudizio deve essere utilizzato per decidere quali siano i valori più rilevanti in base a ogni contesto specifico e come questi possano essere utilizzati per articolare i relativi obblighi. La promozione di questi valori richiede la cooperazione attiva di molteplici individui ed enti che condividono la responsabilità per la prevenzione e il controllo di CRE-CRAB-CRPsA.

Utilizzo delle risorse

Il GDG ha ritenuto che la raccomandazione possa essere applicata in tutti i Paesi. Tuttavia, ha riconosciuto la presenza di implicazioni particolari nell'utilizzo delle risorse per i Paesi a basso e medio reddito (LMIC), soprattutto, un accesso limitato a professionisti di IPC qualificati e formati e capacità inadeguate dei laboratori di microbiologia.

Al momento, in alcuni Paesi non esiste un chiaro percorso lavorativo per l'IPC, restringendo così lo sviluppo professionale degli operatori sanitari. Inoltre, la capacità di risorse umane è spesso limitata, soprattutto per

quel che riguarda i medici disponibili e altri professionisti sanitari esperti. Molti Paesi con esperienza di implementazione dei programmi di IPC, includendo dati provenienti dai Paesi con reddito medio e alto, ne indicano fattibilità ed efficacia. Tuttavia, in ambienti con risorse limitate, bisogna assegnare delle priorità in base ai bisogni locali/regionali per determinare gli approcci più importanti, fattibili ed efficaci.

Infine, il GDG ha convenuto che non tutti i Paesi dispongono delle risorse e dell'esperienza adeguate a supportare completamente tutti gli aspetti di questa raccomandazione quando eseguita alla sua massima potenzialità. Nonostante le evidenze disponibili siano limitate ad ambienti con risorse da medie a elevate, il gruppo di lavoro crede che le risorse investite valgano il guadagno netto, indipendentemente dal contesto. Pertanto, la fornitura di linee di bilancio garantite sarà importante per supportare la totale implementazione della raccomandazione.

Accettabilità

Il GDG ha ritenuto che gli stakeholder chiave avrebbero trovato questa raccomandazione accettabile, pur riconoscendo la necessità di un supporto diffuso ed esecutivo, così come di azioni specifiche per il coinvolgimento delle parti interessate. È stato, quindi, constatato il bisogno di un sostegno efficace per assistere nella progressione dell'accettazione della raccomandazione.

Limiti della ricerca

Il GDG ha discusso il bisogno di ulteriori ricerche in diverse aree collegate alla presente raccomandazione che includano:

ulteriori studi di ricerca ben impostati, soprattutto per i Paesi LMIC, poiché le evidenze disponibili si focalizzano sui Paesi ad alto reddito e sono quindi difficili da applicare più ampiamente. In particolare, un'analisi situazionale delle misure attuali di prevenzione e controllo di CRE-CRAB-CRPsA nei Paesi LMIC potrebbe fornire una base per valutare l'implementazione delle linee guida.

- Impatto e composizione ideale delle strategie multimodali, inclusi standard minimi di formazione di IPC e studi sul rapporto costo-efficacia per determinare un budget adeguato alle attività di controllo per CRE-CRAB-CRPsA.
- Percezioni, comprensione e accettazione da parte dei pazienti dell'implementazione di queste strategie multimodali di IPC.
- Impatto di un programma di IPC efficace a sostegno di strategie per migliorare l'igiene e l'IPC nelle comunità.

3.2 Raccomandazione 2: importanza della compliance all'igiene delle mani per il controllo di CRE-CRAB-CRPsA

Il gruppo di lavoro raccomanda l'implementazione delle buone pratiche per l'igiene delle mani secondo le linee guida dell'OMS sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria (6).

(Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa)

Razionale per la raccomandazione

- Tra gli studi CRE, sei su 11 includevano l'igiene delle mani (ad esempio formazione, audit della compliance ed esecuzione) come parte degli interventi valutati (48-51, 54, 55). Cinque su sei hanno riportato una riduzione significativa degli esiti di CRE dopo l'intervento (48, 49, 51, 54, 55).
- Tra gli studi CRAB, quattro su cinque includevano l'igiene delle mani come parte dell'intervento valutato (50, 57-59). Tre dei quattro studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB (50, 57, 59).
- Tra gli studi CRPsA, uno su tre includeva l'igiene delle mani come parte dell'intervento valutato (58). Questo studio non ha riportato una riduzione significativa degli esiti di CRPsA dopo l'intervento.
- Nonostante le limitate evidenze disponibili e la loro qualità molto bassa, il GDG ha raccomandato all'unanimità di enfatizzare l'importanza di una compliance all'igiene delle mani appropriata nel controllo di CRE-CRAB-CRPsA e che la forza di questa raccomandazione dovesse essere forte. Tale decisione si è basata su:
 - la convinzione del gruppo di lavoro che la compliance all'igiene delle mani sia fondamentale per tutti gli interventi multimodali di IPC, coerente con le evidenze sostanziali revisionate sull'impatto dell'igiene delle mani nella riduzione di ICA e AMR che ha portato allo sviluppo e al contenuto delle linee guida dell'OMS sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria (6) e le Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13);
 - evidenze e preoccupazione internazionale riguardo al peso e all'impatto della colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA (in particolare, vedi i dati epidemiologici nella sezione 1.1 e i motivi specifici per lo sviluppo delle presenti raccomandazioni nella sezione 1.2).

Commenti

- Il GDG ha considerato che l'evidenza che dimostra l'elevato impatto benefico di una buona compliance all'igiene delle mani era stata già precedentemente revisionata in maniera sufficientemente dettagliata e che bisogna seguire le raccomandazioni OMS sull'igiene delle mani (vedi *Linee guida dell'OMS sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria* (6)). Efficaci strategie di implementazione sono state sviluppate e testate e sono ora utilizzate a livello mondiale (68, 69), gli approcci pratici per implementare tali strategie a livello di struttura sono descritti nella *guida dell'OMS all'implementazione* e negli strumenti associati (<http://www.who.int/infection-prevention/tools/hand-hygiene/>). Il GDG ha sottolineato l'importanza dell'utilizzo di tali approcci e risorse e del loro adattamento al contesto locale.
- Il GDG ha riconosciuto che la compliance all'igiene delle mani e l'utilizzo appropriato di soluzioni a base alcolica per la frizione delle stesche sono strettamente dipendenti da un appropriato posizionamento del prodotto e dalla sua disponibilità come notato nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13). Sono dunque necessarie adeguate risorse per assicurarsi che tali requisiti siano soddisfatti.
- Il GDG ha sottolineato l'importanza di monitorare le pratiche di igiene delle mani attraverso la misurazione della compliance in accordo con l'approccio raccomandato dall'OMS (7).

Contesto

La compliance all'igiene delle mani appropriata è considerata fondamentale per tutti i buoni programmi di

IPC e per il controllo della contaminazione multipladi diversi patogeni, inclusi CRE-CRAB-CRPsA (vedi *Linee guida dell'OMS sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria* (6)). L'evidenza generale per sostenere l'implementazione dell'igiene delle mani come parte di programmi efficaci di IPC per prevenire ICA e AMR è stata già sintetizzata nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13) e documenti associati (70).

Sintesi delle evidenze

In questa sezione, sono esaminate le evidenze che includono l'igiene delle mani come parte dell'intervento per prevenire e controllare gli esiti dei pazienti correlati a CRE-CRAB-CRPsA.

Gli studi inclusi che valutavano l'igiene delle mani erano di tipo ITS condotti in Paesi delle regioni America (tre su 11 studi CRE, tre su cinque CRAB e uno su tre CRPsA), Mediterraneo orientale (uno su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Europa (uno su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA) e Pacifico occidentale (uno su 11 studi CRE, uno su cinque CRAB e nessun CRPsA). L'igiene delle mani era spesso descritta come l'audit delle pratiche di igiene delle mani e la supervisione e il feedback dei risultati, piuttosto che l'esclusiva formazione sull'igiene delle mani.

CRE: sei degli 11 studi CRE includevano l'igiene delle mani come parte di un approccio multimodale (48-51, 54, 55). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRE (tre su sei), infezione del sistema circolatorio da CRE (due su sei), prevalenza dell'infezione da CRE (uno su sei) e incidenza di infezione o colonizzazione da CRE (uno su sei), includendo uno studio con due esiti segnalati. Cinque dei sei hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE, includendo stime significative nel trend (intervallo: da -0,09 a -3,55) e nel livello (inteso come cambiamento immediato, intervallo: da -1,19 a -31,80) (48, 49, 51, 54, 55).

CRAB: quattro dei cinque studi CRAB includevano l'igiene delle mani come parte di un approccio multimodale. Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRAB (uno su quattro), infezione o colonizzazione da CRAB (due su quattro) e colonizzazione da CRAB e CRPsA (uno studio) (50, 57-59). Tre dei quattro studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB, inclusi cambiamenti significativi nelle stime del trend (intervallo: da -0,01 a -4,81) e un cambiamento significativo nella stima del livello (cambiamento immediato: -48,86) (50, 57, 59).

CRPsA: uno dei tre studi CRPsA includeva l'igiene delle mani come parte di un approccio multimodale (58). In questo studio, l'esito primario era l'incidenza della colonizzazione da CRAB e CRPsA. Non è stata segnalata alcuna riduzione significativa negli esiti di CRPsA dopo l'intervento.

Il GDG ha considerato la qualità globale dell'evidenza come molto bassa. L'igiene delle mani non era una componente di intervento presente in tutti gli studi ed è stata valutata solo come parte di una strategia multimodale, inoltre la valutazione GRADE è stata effettuata per patogeno (cioè CRE, CRAB o CRPsA) ed esito (ad esempio incidenza di infezione, incidenza di infezione del sistema circolatorio, prevalenza della colonizzazione, incidenza di infezione e/o colonizzazione ecc.), piuttosto che in base agli interventi specifici da soli.

Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione

Valori e preferenze

Non è stato reperito alcuno studio sui valori e le preferenze dei pazienti riguardo questo intervento poiché non rappresentava il focus della revisione della letteratura. Tuttavia, quest'argomento è stato approfonditamente rivisto precedentemente (vedi *Linee guida dell'OMS sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria* (6)). In particolare, i punti di vista dei pazienti sull'importanza delle buone pratiche di igiene delle mani durante le pratiche di assistenza sanitaria sono stati esplorati in numerose indagini negli ultimi 10 anni. I risultati hanno chiaramente mostrato che i pazienti valutano molto positivamente la compliance visibile a questa misura preventiva chiave e la considerano come un segno di assistenza di alta qualità (71, 72). In alcuni studi, è stata anche inclusa e testata la partecipazione attiva dei pazienti nelle strategie di

miglioramento dell'igiene delle mani, ad esempio, questi sono stati incoraggiati a chiedere agli operatori sanitari di mettere in pratica l'igiene delle mani quando necessario (73). Nonostante queste esperienze non abbiano sempre portato a risultati positivi in termini di compliance all'igiene delle mani migliorata (74), il GDG ha ritenuto che i valori e le preferenze tipici degli assistenti sanitari, dei decisori politici e dei pazienti sarebbero favorevoli a quest'intervento.

È probabile che gli assistenti sanitari, i decisori politici e gli operatori sanitari attribuiscono un valore elevato a questa raccomandazione.

Utilizzo delle risorse

Il GDG ha ritenuto che le risorse utilizzate potessero valere il vantaggio netto atteso da questa raccomandazione, pur riconoscendo la necessità di risorse e materiali per l'approvvigionamento della frizione a base alcolica. È stato anche constatato che l'implementazione delle strategie di miglioramento multimodali per l'igiene delle mani richiede adeguate risorse umane ed esperti per lo sviluppo e l'adattamento locali, così come infrastrutture e attrezzatura per l'esecuzione, anche se alcune soluzioni possono essere a basso costo.

Fattibilità

Il GDG ha considerato che questa raccomandazione potrebbe essere applicata in tutti i Paesi. Tuttavia, il gruppo di lavoro ha notato che la fattibilità dipende dalla presenza di programmi ed esperti di IPC e dalla disponibilità di materiali e attrezzature per l'adeguato adattamento alle esigenze locali.

Accettabilità

Il GDG ha ritenuto che gli stakeholder chiave avrebbero trovato questa raccomandazione accettabile.

Limiti della ricerca

Il GDG ha discusso il bisogno di ulteriori ricerche collegate alla presente raccomandazione che includano:

- l'esatto contributo relativo di una buona igiene delle mani per prevenire e controllare le infezioni/colonizzazioni da CRE-CRAB- CRPsA;
- misure efficaci e fattibili per monitorare la compliance all'igiene delle mani tra operatori sanitari in ambienti con risorse limitate.

3.3 Raccomandazione 3: sorveglianza dell'infezione da CRE-CRAB-CRPsA e colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica da CRE

Il gruppo di lavoro raccomanda quanto segue:

- a) realizzare la sorveglianza delle infezioni da CRE-CRAB-CRPsA, e
- b) effettuare altresì colture di sorveglianza per colonizzazione asintomatica da CRE, basandosi sulla epidemiologia locale e sulla definizione del rischio. Le popolazioni da considerare per tale sorveglianza includono i pazienti con pregressa colonizzazione da CRE, i pazienti contatti di pazienti colonizzati o infetti da CRE e i pazienti con anamnesi di recente ricovero in aree endemiche per CRE.

(Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa)

Razionale per la raccomandazione

Sorveglianza delle infezioni da CRE-CRAB-CRPsA

- Vista l'importanza clinica delle infezioni da CRE-CRAB-CRPsA, il GDG ha considerato necessaria la sorveglianza attiva e continua delle infezioni.

Colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica da CRE

- Per poter intraprendere colture di sorveglianza per la colonizzazione da CRAB e CRPsA erano disponibili solo evidenze limitate. Pertanto, il GDG ha deciso che la raccomandazione dovesse focalizzarsi sulla sorveglianza per la colonizzazione da CRE (vedi *Ulteriori commenti* di seguito).
- Il GDG ha riconosciuto che la colonizzazione da CRE di solito precede o coesiste con l'infezione da CRE. Pertanto, la precoce individuazione della colonizzazione da CRE potrebbe aiutare nell'identificazione dei pazienti più a rischio di conseguente infezione da CRE, permettendo inoltre l'introduzione tempestiva di misure di IPC (soprattutto quelle indicate nella Raccomandazione 1) per prevenire la trasmissione di CRE ad altri pazienti e all'ambiente ospedaliero.
- Tra gli studi CRE, 10 su 11 includevano la sorveglianza attiva dei pazienti (ad esempio raccolta di campioni rettali dei pazienti a rischio al momento del ricovero e settimanalmente, screening di contatto) come parte dell'intervento valutato (28, 48-53, 55, 56, 63). Otto su 10 hanno riportato una riduzione significativa degli esiti di CRE dopo l'intervento (28, 48, 49, 51-53, 55, 56).
- Tra gli studi CRAB, tre su cinque includevano la sorveglianza attiva dei pazienti come parte dell'intervento valutato (50, 57, 58). Due dei tre hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB (50, 57).
- In tre studi CRPsA, tutti includevano la sorveglianza attiva dei pazienti come parte dell'intervento valutato (58, 60, 61). Due studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRPsA (60, 61).
- Nonostante le limitate evidenze disponibili e la loro qualità da molto bassa a bassa, il GDG è stato d'accordo all'unanimità che questa raccomandazione dovesse essere forte. Tale decisione si è basata su:
 - la convinzione del gruppo di lavoro sul vantaggio della sorveglianza come una componente chiave per prevenire e controllare CRE-CRAB-CRPsA, che sia coerente con le evidenze riviste che hanno portato allo sviluppo e al contenuto delle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13) in cui la sorveglianza è già oggetto di una raccomandazione forte;
 - evidenze e preoccupazione internazionale riguardo al peso e all'impatto delle infezioni da CRE-CRAB-CRPsA e della colonizzazione da CRE (in particolare, vedi i dati epidemiologici nella sezione 1.1 e i motivi specifici per lo sviluppo delle presenti raccomandazioni nella sezione 1.2).

Commenti

Sorveglianza delle infezioni da CRE-CRAB-CRPsA

- Il GDG è stato d'accordo all'unanimità sul fatto che la sorveglianza dell'infezione da CRE-CRAB-

CRPsA sia essenziale (cioè monitoraggio clinico di segni e sintomi di infezione, esecuzione di test di laboratorio e identificazione di resistenza ai carbapenemi tra i potenziali isolati di CRE-CRAB-CRPsA da campioni clinici).

- Il GDG ha riconosciuto che i test di laboratorio e l'identificazione di resistenza ai carbapenemi tra potenziali isolati di CRE-CRAB-CRPsA potrebbero non essere disponibili o di routine in alcuni ambienti (ad esempio nei Paesi LMIC). Tuttavia, data la situazione attuale, il gruppo di lavoro ha convenuto all'unanimità sulla necessità di considerare l'esecuzione di test per la resistenza ai carbapenemi in questi patogeni come esame di routine in tutti i laboratori di microbiologia per assicurare una identificazione accurata e tempestiva di CRE-CRAB-CRPsA.

Colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica da CRE

- Il GDG ha riconosciuto che le informazioni riguardanti lo stato di colonizzazione da CRE del paziente non rappresentano (ancora) uno standard di cura routinario fornito dai sistemi sanitari. Tuttavia, durante un'epidemia o in situazioni durante le quali esista un elevato rischio di acquisizione di CRE (per esempio un possibile contatto con un paziente colonizzato/infetto da CRE, una prevalenza endemica di CRE), lo stato di colonizzazione da CRE dovrebbe essere noto. I risultati della coltura di sorveglianza per l'identificazione della colonizzazione da CRE possono non avere un vantaggio immediato per il paziente sottoposto al test, ma potrebbero invece contribuire alla risposta di IPC generale ai CRE. È stato altresì constatato che le informazioni riguardanti lo stato di colonizzazione da CRE possono potenzialmente avere importanti effetti benefici sull'impostazione della terapia antibiotica empirica in pazienti già sottoposti a test che sviluppino successivamente un'infezione da CRE.
- Il GDG ritiene che questa raccomandazione debba essere sempre applicata in una situazione di epidemia ed anche, idealmente, in aree endemiche. Tuttavia, il gruppo di lavoro ha discusso a lungo su quale sia il miglior approccio alle colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica da CRE in ambienti a prevalenza elevata (endemica) di CRE, particolarmente in Paesi a basso reddito in cui le risorse e le strutture sono limitate e il miglioramento delle strutture e delle buone pratiche di IPC possono avere la priorità sulla sorveglianza. Il gruppo di lavoro ha concordato che non esiste un unico miglior approccio, ma piuttosto che la decisione dovrebbe essere guidata dall'epidemiologia locale, dalla disponibilità di risorse e dall'ipotetico impatto clinico di un'epidemia di CRE.
- Il GDG ritiene che lo screening di sorveglianza si dovrebbe basare sulla determinazione del rischio del paziente (ossia, pazienti con un rischio più elevato di acquisizione di CRE e il rischio potenziale che tali pazienti rappresentano per altri nel loro ambiente). Le seguenti **categorie di pazienti a rischio** dovrebbero essere prese in considerazione:
 - pazienti con una precedente anamnesi documentata di colonizzazione o infezione da CRE;
 - contatti epidemiologicamente connessi con pazienti di nuova identificazione colonizzati o infetti da CRE (questi possono includere pazienti nella stessa stanza, unità o reparto);
 - pazienti con anamnesi di recente ricovero in regioni in cui l'epidemiologia locale di CRE suggerisca un aumentato rischio di acquisizione di CRE (per esempio ricovero in una struttura con nota o sospetta presenza di CRE);
 - pazienti che, basandosi sull'epidemiologia della loro unità di ricovero, potrebbero essere a maggior rischio di acquisizione o infezione da CRE (per esempio pazienti immunosoppressi o pazienti ricoverati in ICU, reparti dedicati al trapianto o di ematologia ecc.).
- Il GDG ha notato che le colture di sorveglianza di materiale fecale erano l'approccio preferito per l'identificazione della colonizzazione da CRE. Per quel che riguarda la raccolta di campioni, le coproculture/i tamponi rettali o perianali in rare condizioni cliniche (come ad esempio per i pazienti neutropenici) erano considerati i metodi migliori, in ordine decrescente di accuratezza. Tuttavia, è stato riconosciuto che per ragioni pratiche i tamponi rettali venivano spesso considerati i campioni clinici più adeguati in molte situazioni. Era considerata necessaria almeno una coltura, anche se ulteriori colture possono incrementare il livello di accuratezza dell'esame.
- Il GDG ha constatato che le colture di sorveglianza dovrebbero essere eseguite quanto prima possibile dopo il ricovero o l'esposizione a rischio, elaborate e refertate prontamente per evitare ritardi nell'identificazione di colonizzazioni da CRE. Il GDG non è stato in grado di identificare la

frequenza ottimale per l'esecuzione del test dopo il ricovero a causa delle evidenze limitate ed eterogenee e ha notato che numerosi studi includevano uno schema di screening regolare (ad esempio settimanale o bi-settimanale) dopo lo screening iniziale effettuato al momento del ricovero.

Ulteriori commenti

- Il GDG ha riconosciuto che le attività di sorveglianza raccomandate possono implicare potenziali rischi o conseguenze indesiderate per il paziente (per esempio, un senso di offesa culturale o di stigma associato all'ottenimento di un tampone rettale o alla raccolta di un campione di feci o una discriminazione dei pazienti colonizzati o infetti) con implicazioni etiche.
- Queste sono state discusse con un gruppo di valutazione etica e, nella sezione "Valori e preferenze", sono state incluse le considerazioni risultanti e le relative misure di mitigazione insieme ai riferimenti principali in questo ambito.
- Il GDG ha notato che diversi studi hanno identificato i vantaggi delle segnalazioni in tempo reale sulle cartelle mediche riguardanti lo stato dei pazienti sullo stato di colonizzazione/infezione da CRE, in particolare l'identificazione migliorata di pazienti ad alto rischio, e che tali segnalazioni hanno aiutato la sorveglianza diretta appropriata di IPC e gli sforzi di contenimento.
- Il GDG ha inoltre considerato le evidenze disponibili riguardo alle colture di sorveglianza per la colonizzazione da CRAB e CRPsA e ha concluso che queste non erano sufficientemente rilevanti per estendere la raccomandazione a questi due microrganismi. In particolare, è stato notato che il valore della sorveglianza attiva per la colonizzazione da CRAB e CRPsA, benché a volte utile, dipende dallo scenario clinico, dallo stato epidemiologico (ad esempio presenza di epidemia) e dai siti corporei. È stata anche riconosciuta la necessità di ulteriore ricerca sui metodi microbiologici ottimali per le colture di sorveglianza della colonizzazione da CRAB e CRPsA.
- Inoltre, il sistema globale di sorveglianza antimicrobica (GLASS) raccomanda l'inclusione delle specie di *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Acinetobacter* resistenti ai carbapenemi tra i target di sorveglianza AMR nazionale (<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>).

Contesto

La sorveglianza delle infezioni da CRE-CRAB-CRPsA e le colture di sorveglianza della colonizzazione da CRE asintomatica permettono l'introduzione precoce di misure di IPC per prevenire la trasmissione ad altri pazienti e all'ambiente ospedaliero. L'evidenza generale per sostenere la sorveglianza come un elemento chiave per prevenire le ICA e la trasmissione crociata di patogeni è stata già sintetizzata nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level) (13).

Sintesi delle evidenze

In questa sezione, sono esaminate le evidenze che includono la sorveglianza come parte dell'intervento per prevenire e controllare gli esiti dei pazienti correlati alla colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA.

Gli studi inclusi che valutavano la sorveglianza attiva dei pazienti erano di tipo ITS condotti in Paesi delle regioni delle Americhe (cinque su 11 studi CRE, due su cinque CRAB e uno su tre CRPsA), Mediterraneo orientale (tre su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Europa (due su 11 studi CRE, nessun CRAB e uno su tre CRPsA) e Pacifico occidentale (nessuno su 11 CRE, uno su cinque CRAB e uno su tre CRPsA). La sorveglianza attiva dei pazienti per la colonizzazione asintomatica è stata spesso descritta come la raccolta di campioni rettali dei pazienti a rischio (cioè quelli ricoverati in unità intensiva o sub-intensiva) al momento del ricovero, settimanalmente o ogni due settimane, così come lo screening di contatto.

CRE: dieci degli 11 studi CRE includevano la sorveglianza attiva dei pazienti come parte dell'approccio multimodale valutato (eccetto uno studio che ha valutato la sorveglianza espansa come intervento unico (28, 48-53, 55, 56, 63). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRE (sette su 10), infezione del sistema circolatorio da CRE (due su 10), prevalenza dell'infezione da CRE (uno su 10) e incidenza di infezione o

colonizzazione da CRE (uno su 10), includendo uno studio con due esiti segnalati. Inoltre, gli studi hanno valutato la sorveglianza attiva delle popolazioni target, includendo pazienti ad alto rischio, come quelli in terapia intensiva (nove su 10), contatti (otto su 10) e quelli con anamnesi di ricovero recente (sette su 10). Nove studi su 10 hanno sottoposto a screening i pazienti per colonizzazione da CRE al momento del ricovero e sette su 10 almeno settimanalmente o a settimane alterne. Otto dei 10 studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE, inclusi cambiamenti significativi nell'andamento (cioè la tendenza; intervallo: da -0,01 a -2,39) e nel livello (cioè cambiamento immediato, intervallo: da -1,19 a -25,33) degli eventi (28, 48, 49, 51-53, 55, 56).

CRAB: tre dei cinque studi CRAB includevano la sorveglianza attiva dei pazienti come parte di un approccio multimodale (50, 57, 58). Gli esiti primari erano incidenza di infezione o colonizzazione da CRAB (due su tre) e incidenza della colonizzazione da CRAB e CRPsA (uno studio). Due dei tre studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB, inclusi cambiamenti significativi nell'andamento (cioè la tendenza; intervallo: da -0,01 a -4,81) e nel livello (cioè cambiamento immediato; -48,86) degli eventi (50, 57).

CRPsA: tutti e tre gli studi CRPsA includevano la sorveglianza attiva dei pazienti come parte dell'intervento considerato (58, 60, 61). Gli esiti primari erano l'incidenza di infezione da CRPsA (due su tre) e l'incidenza della colonizzazione da CRAB e CRPsA (uno studio) (58, 60, 61). Due studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento per CRPsA, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (-1,36) e di livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè nel cambiamento immediato; -0,02) (60, 61).

Il GDG ha considerato la qualità globale dell'evidenza come molto bassa. L'approccio alla sorveglianza variava spesso tra i diversi studi.

Pertanto, è stata valutata solo come parte di una strategia multimodale e la valutazione GRADE è stata effettuata per CRE per esito (ad esempio incidenza di infezione, incidenza di infezione del sistema circolatorio, prevalenza della colonizzazione, incidenza di infezione e/o colonizzazione), piuttosto che in base agli interventi specifici da soli.

Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione

Valori e preferenze

Il GDG ha riconosciuto che potrebbero esserci delle preoccupazioni sugli eventi avversi correlati alla raccolta di tamponi rettali in alcuni scenari clinici (ad esempio pazienti neutropenici, neonati). In questi casi, è possibile raccogliere un campione/coltura di feci o, se non disponibili, un tampone perianale.

Il GDG ha inoltre riconosciuto la possibile presenza di altre preoccupazioni e conseguenze sociali e involontarie in alcuni ambienti, come un senso di offesa o stigma culturale associato al prelievo del tampone rettale o alla consegna di un campione/coltura fecale e, infine, all'identificazione del paziente come colonizzato da CRE. In rare situazioni, questo potrebbe portare a un rifiuto del paziente nel fornire la coltura di sorveglianza. Per mitigare il sorgere di possibili malintesi, bisognerebbe garantire un'adeguata comunicazione con il paziente e sforzi volti a mantenere la dignità e il rispetto del paziente che includano la formazione degli operatori sanitari al fine di aumentare la consapevolezza di tali potenziali problematiche.

Il gruppo di lavoro ha riconosciuto che l'identificazione della colonizzazione da CRE, mentre è potenzialmente vantaggiosa per il paziente e la natura delle risposte sanitarie, potrebbe anche risultare discriminante per il paziente nel caso in cui la struttura sanitaria non sia in grado di gestire tali situazioni.

Il gruppo di lavoro ha riconosciuto che questa importante potenziale preoccupazione etica deve essere bilanciata con le questioni etiche maggiori e l'impatto clinico associati alla possibile diffusione della trasmissione di CRE in assenza di colture di sorveglianza. La riservatezza dei dati e dello stato di colonizzazione o infezione dei pazienti deve essere mantenuta e condivisa solo attraverso i canali appropriati per ridurre al minimo potenziali discriminazioni.

Nonostante non sia stato reperito alcuno studio su valori e preferenze dei pazienti su quest'intervento (poiché non rappresentava il focus della revisione della letteratura), il gruppo di lavoro ha ritenuto che, in generale, i valori e le preferenze tipici dei pazienti e degli operatori sanitari sarebbero stati a favore delle colture di

sorveglianza. Il gruppo di lavoro ha inoltre ritenuto probabile che la maggior parte degli assistenti sanitari e dei pazienti nella maggior parte degli ambienti attribuisca maggior valore alle informazioni sulla colonizzazione con CRE rispetto alle preoccupazioni sopracitate, viste le implicazioni sulla salute potenzialmente gravi dell'infezione da CRE.

Tuttavia, il GDG ha considerato che una valutazione del rischio del paziente sia una componente importante di un programma di sorveglianza poiché gli sforzi di screening dovrebbero focalizzarsi sulle popolazioni di pazienti ad alto rischio come indicato nella raccomandazione e nei commenti correlati, in particolare quelli a rischio di acquisizione di CRE.

Inoltre, il GDG ha considerato essenziale lo sviluppo di una robusta comunicazione e informazione sulla strategia che riguarda lo stato di colonizzazione da CRE di un paziente. Questo è particolarmente valido in caso di trasferimento dei pazienti tra strutture. Infatti, si è notato, dalla letteratura, che molti outbreak da CRE sono avvenuti in strutture dove i risultati delle colture di sorveglianza di un paziente non erano stati adeguatamente comunicati alla struttura sanitaria ricevente.

Altre lezioni condivise sulle considerazioni etiche della sorveglianza possono essere trovate nel Documento di discussione dell'OMS sulle questioni etiche nella pianificazione in caso di pandemia influenzale (*WHO discussion paper on addressing ethical issues in pandemic influenza planning*) (65) e in altre guide pubbliche sull'etica sanitaria (66, 67).

Utilizzo delle risorse

Il GDG ha riconosciuto implicazioni economiche nell'utilizzo delle risorse correlate alle colture per la sorveglianza della colonizzazione. Tuttavia, il GDG ha considerato che l'utilizzo di tali risorse vale il vantaggio atteso netto, anche se tale vantaggio può variare in base al contesto e alle risorse disponibili.

Il GDG ha inoltre riconosciuto il bisogno di supporto finanziario e tecnico in alcuni contesti per rinforzare la capacità dei laboratori di eseguire test adeguati alla resistenza ai carbapenemi e per essere in grado di fornire test adeguati e tempestivi per l'analisi dei campioni biologici per le colture di sorveglianza e per quelli clinici. Inoltre, in alcuni contesti, potrebbero rendersi necessari sforzi e una formazione avanzata per le analisi di laboratorio e l'interpretazione dei risultati microbiologici. Inoltre, capacità epidemiologiche e cliniche sono richieste per utilizzare adeguatamente i risultati delle colture di sorveglianza.

Infine, deve essere disponibile un trattamento appropriato per CRE-CRAB-CRPsA.

Fattibilità

Il GDG ha ritenuto che questa raccomandazione possa essere applicata in tutti i Paesi, ma è noto che le implicazioni delle risorse sopracitate possono rappresentare delle sfide di fattibilità. È probabile che la raccomandazione richieda un adattamento o una personalizzazione in base all'ambiente sociale. Inoltre, la formazione continua per supportare un'adeguata sorveglianza potrebbe essere difficile e impegnativa in alcuni Paesi, soprattutto in quelli in cui vi è una bassa disponibilità o mancanza di professionisti esperti capaci di insegnare l'IPC. In più, la sorveglianza efficace ed effettiva per le infezioni da CRE-CRAB-CRPsA e la colonizzazione da CRE richiedono un'adeguata raccolta di dati e un'appropriata gestione delle infrastrutture. Ad esempio, il GDG ha riconosciuto che la sorveglianza potrebbe essere più laboriosa in sistemi che utilizzano le cartelle mediche cartacee rispetto a quelle elettroniche.

Accettabilità

Il GDG ha considerato che gli stakeholder possono considerare questa raccomandazione accettabile.

Lacune della ricerca

Il GDG ha discusso il bisogno di ulteriori ricerche in diverse aree collegate alla presente raccomandazione che includano i seguenti argomenti.

Programma ideale per le colture di sorveglianza della colonizzazione da CRE, e per gli ambienti in cui i CRE sono rari ed endemici.

- Approccio più costo-efficace della sorveglianza dei CRE, in particolare negli ambienti con risorse limitate.

- Metodi di laboratorio ottimali in base al rapporto costo-efficacia per la sorveglianza di CRE, inclusa la caratterizzazione degli isolati (ad esempio identificazione dei genotipi).
- Identificazione di metodi e definizioni appropriati per identificare accuratamente la clearance della colonizzazione e su cui basare le strategie per l'interruzione della sorveglianza attiva. Questo potrebbe avere anche delle implicazioni importanti per il morale dei pazienti colonizzati con CRE poiché la speranza di clearance della colonizzazione da CRE potrebbe essere importante per la loro assistenza sanitaria e la probabilità di discriminazione future. Inoltre, i pazienti non più portatori, ma comunque ricoverati in coorti di portatori a causa di una mancata identificazione della clearance, potrebbero essere a rischio di ri-acquisizione di CRE.
- Fattori di rischio per l'acquisizione e la colonizzazione prolungata di nuovi ceppi di CRE.
- Epidemiologia globale e nazionale delle infezioni da CRE-CRAB- CRPsA. Questa è necessaria per fornire una valutazione accurata dei pazienti correlata al loro rischio probabile di colonizzazione con questi patogeni, inclusa una comprensione dei dati di prevalenza del Paese. È stato notato che una segnalazione aperta di questo tipo potrebbe essere associata ad alcune preoccupazioni politiche in alcune regioni. Il GDG ha ritenuto che ulteriori riflessioni e approcci migliori siano necessari per ottimizzare la comunicazione su tale questione con lo scopo di raggiungere trasparenza evitando al contempo allarmismi.
- Metodi ottimali per la sorveglianza di colonizzazione asintomatica con CRAB e CRPsA. È stato constatato che il valore dello screening per CRAB e CRPsA, anche se a volte vantaggioso, dipendeva dall'ambiente clinico, dalla fase epidemiologica (ad esempio casi sporadici contro epidemie, ecc.) e dall'epidemiologia locale di CRAB e CRPsA.
- In particolare, la relazione tra disponibilità di risultati di colture di sorveglianza per colonizzazione asintomatica con CRE-CRAB-CRPsA e l'implementazione di interventi efficaci di IPC per il contenimento effettivo.
- Importanza degli approcci alla sorveglianza utilizzati per *Klebsiella* spp. produttrici di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) per lo screening di CRE.
- Valori e preferenze dei pazienti riguardo all'implementazione delle colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica con CRE e strategie di comunicazione.

3.4 Raccomandazione 4: precauzioni da contatto

Il gruppo di lavoro raccomanda l'implementazione delle precauzioni da contatto quando si presta assistenza a pazienti colonizzati o infetti con CRE-CRAB-CRPsA.

(Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da molto bassa a bassa)

Razionale per la raccomandazione

- Tra gli 11 studi CRE, 10 includevano precauzioni da contatto come parte dell'intervento valutato, mentre lo studio restante includeva precauzioni da contatto come componente della strategia di base (pre-intervento) (28, 48-56). Nove su 10 studi hanno riportato una riduzione significativa di esiti di CRE post-intervento (28, 48, 49, 51-56).
- Tra i cinque studi CRAB, quattro includevano precauzioni da contatto come parte dell'intervento valutato, mentre lo studio restante includeva precauzioni da contatto nella strategia di base (pre-intervento) (50, 57-59). Tre dei quattro hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti di CRAB (50, 57, 59).
- Tra i tre studi CRPsA, tutti includevano precauzioni da contatto come parte dell'intervento valutato (58, 60, 61). Due studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRPsA (60, 61).
- Nonostante le limitate evidenze disponibili e la loro qualità da molto bassa a bassa, il GDG è stato d'accordo all'unanimità che questa raccomandazione dovesse essere forte. Tale decisione si è basata su:
 - inclusione delle precauzioni da contatto nelle linee guida di IPC e fortemente raccomandate per essere rese disponibili, implementate e insegnate agli operatori sanitari a livello nazionale e di struttura come parte della componente centrale 2 dei programmi efficaci di IPC nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13);
 - preoccupazioni del gruppo di lavoro riguardo la nota trasmissibilità di CRE-CRAB-CRPsA attraverso contatto diretto o indiretto con il paziente o l'ambiente del paziente, efficacia dimostrata e applicabilità pratica di tale intervento nel ridurre la trasmissione di altri patogeni simili resistenti a più farmaci;
 - evidenze e preoccupazione internazionale riguardo al peso e all'impatto della colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA (in particolare, vedi i dati epidemiologici nella sezione 1.1 e i motivi specifici per lo sviluppo delle presenti raccomandazioni nella sezione 1.2).

Commenti

- In linea con altri documenti guida essenziali e riconosciuti a livello internazionale, il GDG ha definito le "precauzioni da contatto" in queste linee guida come: (1) controllo dell'appropriato posizionamento del paziente; (2) utilizzo di dispositivi di protezione personale, inclusi guanti e camici; (3) limitazione del trasporto e dello spostamento del paziente; (4) utilizzo di equipaggiamento monouso o dedicato per la cura del paziente; e (5) priorità alla pulizia e disinfezione della stanza del paziente (vedere Glossario) (5). L'utilizzo dell'isolamento del paziente è trattato nella Raccomandazione 5.
- Il GDG ha constatato che le precauzioni da contatto dovrebbero essere considerate uno standard di cura in presenza di pazienti colonizzati/infettati da CRE-CRAB-CRPsA nella grande maggioranza dei sistemi sanitari.
- È stato riconosciuto altresì che la formazione degli operatori sanitari riguardo ai principi di IPC e al monitoraggio delle precauzioni da contatto è essenziale.
- Il GDG ha convenuto che in alcune circostanze, in base alla determinazione del rischio individuale di determinati pazienti, potrebbe essere necessario un preventivo isolamento/cohorting e l'utilizzo di precauzioni da contatto fino alla disponibilità dei risultati delle colture di sorveglianza per CRE-CRAB-CRPsA. Ciò è considerato importante per pazienti con anamnesi di recente ricovero in regioni in cui l'epidemiologia locale di CRE suggerisca un aumentato rischio di acquisizione di CRE (vedi Raccomandazione 3: categorie di rischio del paziente).
- È importante una chiara comunicazione riguardo allo stato di colonizzazione/infezione del paziente (ad esempio la segnalazione in cartella clinica).

- Il GDG ha riconosciuto che l'applicazione di precauzioni da contatto potrebbe implicare potenziali conseguenze indesiderate per il paziente (per esempio frustrazione o disagio durante il trattamento con precauzioni da contatto). Queste sono state discusse con un gruppo di valutazione etica e, nella sezione "Valori e preferenze", sono state incluse le considerazioni risultanti e le relative misure di mitigazione insieme ai riferimenti principali in questo ambito. Inoltre, è stato riconosciuto che dovrebbero essere prese in considerazione, per gli operatori sanitari, problematiche occupazionali associate all'uso di alcuni dispositivi di protezione individuale (ad esempio, guanti in lattice).

Contesto

Le precauzioni da contatto sono una componente fondamentale delle misure di IPC necessarie per controllare le ICA e altre infezioni. Le precauzioni da contatto sono parte delle precauzioni basate sulla trasmissione e sono incluse nell'elenco delle linee guida di IPC fortemente raccomandate per essere rese disponibili, implementate e insegnate agli operatori sanitari a livello nazionale e di struttura come parte della componente centrale 2 dei programmi efficaci di IPC (13). Tali precauzioni includono misure intese a prevenire la trasmissione di agenti infettivi trasmessi attraverso il contatto diretto o indiretto con il paziente o con l'ambiente del paziente. Queste includono: (1) controllo dell'appropriato posizionamento del paziente; (2) utilizzo di dispositivi di protezione personale, inclusi guanti e camici; (3) limitazione del trasporto e dello spostamento del paziente; (4) utilizzo di equipaggiamento monouso o dedicato per la cura del paziente; e (5) priorità alla pulizia e disinfezione della stanza del paziente (5). Le evidenze generali a supporto della loro implementazione sono riassunte nelle linee guida OMS Linee guida sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13).

Sintesi delle evidenze

In questa sezione, sono esaminate le evidenze che includono le precauzioni da contatto come parte dell'intervento per prevenire e controllare gli esiti dei pazienti correlati a CRE-CRAB-CRPsA.

Gli studi che valutavano le precauzioni da contatto erano di tipo ITS condotti in Paesi delle regioni America (quattro su 11 studi CRE, tre su cinque CRAB e due su tre CRPsA), Mediterraneo orientale (tre su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Europa (due su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA) e Pacifico occidentale (uno su 11 studi CRE, uno su cinque CRAB e uno su tre CRPsA). L'intervento correlato alle precauzioni da contatto non era spesso ben definito, ma alcuni studi lo hanno descritto come formazione degli operatori sanitari sulle precauzioni da contatto e audit della compliance alle precauzioni da contatto.

CRE: dieci degli 11 studi CRE includevano precauzioni da contatto come parte di un approccio multimodale, mentre lo studio restante includeva precauzioni da contatto solo nella strategia di base (pre-intervento) (28, 48-56). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRE (sette su 10), infezione del sistema circolatorio da CRE (due su 10), prevalenza dell'infezione da CRE (uno su 10) e incidenza di infezione o colonizzazione da CRE (uno su 10), includendo uno studio con due esiti segnalati.

Novi dei 10 studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE, inclusi un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (intervallo: da -0,01 a -3,55) e di livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè nel cambiamento immediato, intervallo: da -1,19 a -31,80) (28, 48, 49, 51-56).

CRAB: quattro dei cinque studi CRAB includevano precauzioni da contatto come parte di un approccio multimodale, mentre lo studio restante includeva precauzioni da contatto solo nella strategia di base (pre-intervento) (50, 57-59). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRAB (uno su quattro), incidenza dell'infezione e colonizzazione da CRAB (due su quattro) e incidenza della colonizzazione da CRAB e CRPsA (uno studio). Tre dei quattro studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB, inclusi un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (intervallo: da -0,01 a 4,81; -1,36) e di livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè nel cambiamento immediato; -48,86) (50, 57, 59).

CRPsA: tutti e tre gli studi CRPsA includevano le precauzioni da contatto come parte di un approccio multimodale (58, 60, 61). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRPsA (due su tre) e incidenza della colonizzazione da CRAB e CRPsA (uno su tre).

Due studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRPsA, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (-1,36) e nella stima del livello dopo l'implementazione dell'intervento (cambiamento immediato; -0,02) (60, 61).

Il GDG ha considerato la qualità globale dell'evidenza da molto bassa a bassa. L'approccio alle precauzioni da contatto variava spesso tra i diversi studi. È stato valutato solo come parte di una strategia multimodale e la valutazione GRADE è stata effettuata per patogeno (cioè CRE, CRAB o CRPsA) ed esito (ad esempio incidenza di infezione, incidenza di infezione del sistema circolatorio, prevalenza della colonizzazione, incidenza di infezione e/o colonizzazione ecc.), piuttosto che in base agli interventi specifici da soli.

Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione

Valori e preferenze

Non è stato reperito alcuno studio sui valori e le preferenze dei pazienti riguardo a quest'intervento poiché queste non costituivano una componente della strategia di ricerca della letteratura.

Nonostante ciò, il GDG ha riconosciuto che alcuni pazienti e loro parenti potrebbero avere delle preoccupazioni sull'aspetto degli operatori sanitari che indossano dispositivi di protezione personale e potrebbero non sentirsi a loro agio. Bisognerebbe intraprendere una formazione e una comunicazione adeguata dei pazienti sull'importanza delle precauzioni da contatto per evitare la diffusione di CRE-CRAB-CRPsA ad altri. Gli operatori sanitari dovrebbero essere formati per poter affrontare potenziali preconcetti sulle precauzioni da contatto e per poter comunicare con i pazienti nel miglior modo possibile. Dovrebbero essere prese in considerazione, per gli operatori sanitari, problematiche occupazionali associate all'uso di alcuni dispositivi di protezione individuale (ad esempio, guanti in lattice). Tuttavia, il GDG ha ritenuto che gli assistenti sanitari, gli operatori sanitari e i decisori politici in tutti gli ambienti sarebbero a favore di questa raccomandazione poiché le evidenze sostengono la correlazione dell'intervento a esiti migliori per i pazienti e alla protezione del personale sanitario. Quando fattibile, bisognerebbe considerare dei servizi, un'assegnazione di personale sanitario dedicato e risorse ai pazienti soggetti a precauzioni da contatto prioritari per alleviare frustrazione, disagio e danno potenziale.

Utilizzo delle risorse

Il GDG ha riconosciuto che l'applicazione delle precauzioni da contatto richiede un aumento nell'utilizzo delle risorse (ad esempio camici e guanti), così come uno smaltimento appropriato e costi associati. Il GDG ha inoltre constatato che l'utilizzo di precauzioni da contatto è stato spesso associato ad alcuni inconvenienti e aumenti del carico di lavoro per gli operatori sanitari che gestiscono i pazienti colonizzati/infetti con CRE-CRAB-CRPsA.

È stato notato che l'utilizzo di guanti potrebbe a volte essere associato ad alcuni problemi di esposizione professionale, come reazioni cutanee.

Quando si implementano le precauzioni da contatto, è necessaria esperienza tecnica per il coordinamento generale e la gestione dei programmi, che potrebbe creare delle difficoltà nei Paesi LMIC. Altre lezioni condivise sulle considerazioni etiche dei dispositivi di protezione personale possono essere trovate nel Documento di discussione dell'OMS sulle questioni etiche nella pianificazione in caso di pandemia influenzale (*WHO discussion paper on addressing ethical issues in pandemic influenza planning*) (65) e in altre guide pubbliche sull'etica sanitaria (66, 67).

Nonostante tali preoccupazioni, il GDG ha ritenuto che le risorse utilizzate valgono il vantaggio atteso netto che può conseguire dall'implementazione di questa raccomandazione.

Fattibilità

Il GDG ha considerato che questa raccomandazione potrebbe essere implementata in tutti i Paesi, pur riconoscendo delle possibili difficoltà per i Paesi LMIC.

Accettabilità

Il GDG ha considerato che gli stakeholder chiave possono ritenere questa raccomandazione accettabile, soprattutto per la sua coerenza con le Linee guida dell'OMS approvate sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13).

Limiti della ricerca

Il GDG ha discusso il bisogno di ulteriori ricerche in diverse aree collegate alla presente raccomandazione che includano:

- pianificazione delle risorse e ottimizzazione riguardo l'uso di camici e guanti (cioè schemi di uso previsto per permettere una fornitura adeguata).
- Efficacia e rapporto costo-efficacia di diversi tipi di materiali utilizzati per realizzare i camici. Ad esempio, i camici monouso sono migliori rispetto a quelli riutilizzabili? Nonostante la mancanza di evidenze, gli esperti del GDG sono stati d'accordo sul possibile utilizzo di entrambi i tipi di camici (con lavaggio appropriato di quelli riutilizzabili).
- Identificazione del momento in cui le precauzioni da contatto debbano essere adeguatamente interrotte tra pazienti colonizzati/infetti con CRE-CRAB-CRPsA.
- Ricerca qualitativa per comprendere i fattori che facilitano la buona riuscita dell'implementazione, inclusa l'identificazione di barriere e difficoltà.
- Guida sull'assegnazione delle priorità per l'implementazione delle precauzioni da contatto in ambienti con risorse limitate (ad esempio ai pazienti che hanno più probabilità di trasmettere l'infezione, tipo di assistenza fornita).
- Valori e preferenze dei pazienti riguardanti l'implementazione delle precauzioni da contatto.

3.5 Raccomandazione 5: isolamento del paziente

Il gruppo di lavoro raccomanda la separazione fisica dei pazienti colonizzati o infetti con CRE-CRAB-CRPsA dai pazienti non colonizzati o non infetti utilizzando:

- a) **isolamento in stanza singola; oppure**
- b) **cohorting di pazienti con lo stesso patogeno resistente.**

(Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da molto bassa a bassa)

Razionale per la raccomandazione

- Tra gli 11 studi CRE, nove includevano l'isolamento del paziente come parte dell'intervento valutato (28, 48-55). Otto su nove hanno riportato una riduzione significativa di esiti di CRE dopo l'intervento (28, 48, 49, 51-55).
- Tra i cinque studi CRAB, tre includevano l'isolamento del paziente come parte dell'intervento valutato (50, 57, 59). Tutti e tre hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti di CRAB.
- Tra i tre studi CRPsA, uno includeva l'isolamento del paziente come parte dell'intervento considerato e ha segnalato una riduzione significativa degli esiti di CRPsA dopo l'intervento (61).
- Nonostante le limitate evidenze disponibili e la loro qualità da molto bassa a bassa, il GDG è stato d'accordo all'unanimità che questa raccomandazione dovesse essere forte. Tale decisione si è basata su:
 - inclusione dell'isolamento del paziente come un elemento essenziale delle precauzioni da contatto da utilizzare per i pazienti con colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA poiché rappresentano un aumento del rischio per la trasmissione da contatto (5, 13);
 - preoccupazioni del gruppo di lavoro riguardo la nota trasmissibilità di CRE-CRAB-CRPsA e l'efficacia dimostrata dell'isolamento/cohorting dei pazienti nel ridurre la trasmissione di altri patogeni simili multiresistenti;
 - evidenze e preoccupazione internazionale riguardo al peso e all'impatto della colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA (in particolare, vedi i dati epidemiologici nella sezione 1.1 e i motivi specifici per lo sviluppo delle presenti raccomandazioni nella sezione 1.2).

Commenti

- È stato notato che in alcuni ambienti esiste una incoerenza nell'utilizzo dei termini "isolamento" e "cohorting". Per gli scopi delle presenti linee guida sono state utilizzate le seguenti definizioni standard (5):
 - isolamento: pratica di collocamento dei pazienti in stanze singole (preferibilmente con un bagno riservato), ove disponibili. In caso di disponibilità limitata di stanze singole, si procede con il cohorting.
 - Cohorting: pratica di raggruppamento di pazienti colonizzati o infetti dallo stesso organismo per limitare la loro assistenza in una zona dedicata e impedire il contatto con altri pazienti suscettibili.
- Lo scopo dell'isolamento è quello di separare i pazienti colonizzati/infetti da quelli non colonizzati/non infetti.
- Il GDG ha notato che mentre l'evidenza più forte riguardo all'efficacia dell'isolamento del paziente è stata osservata tra i pazienti con infezione/colonizzazione da CRE, era opinione del gruppo di lavoro che questa raccomandazione dovrebbe essere efficace anche per prevenire la trasmissione crociata tra pazienti colonizzati/infetti con CRAB e/o CRPsA.
- Il GDG ha constatato che l'isolamento del paziente potrebbe essere associato ad alcuni rischi potenziali e conseguenze negative indesiderate (ad esempio isolamento sociale e conseguenze psicologiche quali depressione o ansia). Queste sono state discusse con un gruppo di valutazione etica e, nella sezione "Valori e preferenze", sono state incluse le considerazioni risultanti e le relative misure di mitigazione insieme ai riferimenti principali in questo ambito. In breve, il GDG ha ritenuto che queste possano essere minimizzate con una gestione appropriata e che i vantaggi dell'isolamento del paziente in termini di prevenzione di contaminazione crociata di CRE-CRAB-CRPsA superano tali preoccupazioni.
- È preferibile che i pazienti colonizzati/infetti vengano gestiti in stanze singole, quando possibile. Il cohorting è riservato a situazioni in cui vi sia un'insufficienza di stanze singole o in cui il

raggruppamento di pazienti colonizzati o infetti dallo stesso patogeno rappresenti l'utilizzo più efficace delle stanze e delle risorse dell'ospedale. Il GDG ritiene che l'isolamento del paziente dovrebbe sempre essere realizzato nel contesto di un'epidemia. L'isolamento in stanze singole può non essere possibile in situazioni endemiche, specialmente in realtà a basso reddito dove le risorse e le strutture sono limitate.

- Il GDG ha notato che esistono evidenze ed esperienze cliniche a supporto dell'utilizzo di personale sanitario dedicato in maniera esclusiva alla gestione di pazienti isolati o raggruppati, anche se il gruppo di lavoro ha riconosciuto che potrebbero sussistere dei problemi di realizzazione (vedi Utilizzo delle risorse e Fattibilità).

Contesto

L'isolamento del paziente è una componente importante delle precauzioni da contatto e punta a prevenire la trasmissione di infezioni tra pazienti separandoli fisicamente in stanze singole o tramite cohorting. L'evidenza generale per sostenere l'isolamento del paziente come un intervento di IPC efficace per prevenire le ICA e la trasmissione crociata di patogeni è stata già sintetizzata nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13).

Sintesi delle evidenze

In questa sezione, sono esaminate le evidenze che includono l'isolamento o il cohorting dei pazienti come parte dell'intervento per prevenire e controllare gli esiti dei pazienti correlati a CRE-CRAB-CRPsA.

Gli studi che valutavano l'isolamento del paziente erano di tipo ITS condotti in Paesi nella regione delle Americhe (quattro su 11 studi CRE, due su cinque CRAB e uno su tre CRPsA), Mediterraneo orientale (due su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Europa (due su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Pacifico occidentale (uno su 11 studi CRE, uno su cinque CRAB e nessun CRPsA). L'intervento di isolamento del paziente è stato spesso descritto come isolamento in stanza singola quando disponibile oppure come cohorting o separazione geografica.

CRE: nove degli 11 studi CRE includevano l'isolamento del paziente come parte di un approccio multimodale (28, 48-55). Gli esiti primari erano infezione da CRE (sei su nove), infezione del sistema circolatorio da CRE (due su nove), prevalenza dell'infezione da CRE (uno su nove) e incidenza di infezione o colonizzazione da CRE (uno su nove), includendo uno studio con due esiti segnalati. Otto su nove hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE, inclusi un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (intervallo: da -0,01 a -3,55) e di livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè nel cambiamento immediato; intervallo: da -1,19 a -31,80) (28, 48, 49, 51-55).

CRAB: tre dei cinque studi CRAB includevano l'isolamento del paziente come parte di un approccio multimodale (50, 57, 59). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRAB (uno su tre) e incidenza dell'infezione e colonizzazione da CRAB (due su tre).

Tutti e tre gli studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB, incluso un cambiamento significativo nelle stime della tendenza pre/post-intervento (intervallo: da -0,01 a -4,81) e nella stima del livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè cambiamento immediato; -48,86) (50, 57, 59).

CRPsA: uno dei tre studi CRPsA includeva l'isolamento del paziente come parte di un approccio multimodale (61). L'esito primario era l'incidenza dell'infezione da CRPsA. Lo studio ha segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRPsA, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (cioè la tendenza; -1,36) (61).

Il GDG ha considerato la qualità globale dell'evidenza da molto bassa a bassa. L'approccio all'isolamento del paziente variava spesso tra i diversi studi. È stato valutato solo come parte di una strategia multimodale e la valutazione GRADE è stata effettuata per patogeno (cioè CRE, CRAB o CRPsA) ed esito (ad esempio incidenza di infezione, incidenza di infezione del sistema circolatorio, prevalenza della colonizzazione,

incidenza di infezione e/o colonizzazione ecc.), piuttosto che in base agli interventi specifici da soli.

Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione

Valori e preferenze

Il GDG ha riconosciuto che l'isolamento del paziente potrebbe essere associato ad alcune potenziali conseguenze negative indesiderate, inclusi un senso di stigma e impatto psicologico sui pazienti isolati. Inoltre, alcuni pazienti potrebbero avvertire un isolamento sociale e avere delle conseguenze psicologiche, come depressione o ansia quando gestiti in una stanza singola (64). Per mitigare possibili malintesi, bisognerebbe garantire un'adeguata comunicazione con il paziente e sforzi volti a mantenere la dignità e il rispetto dello stesso. Questo potrebbe richiedere una formazione specifica sulla comunicazione per alcuni operatori sanitari. In casi di isolamento prolungato con possibili influenze sull'umore, ai pazienti dovrebbe essere fornito supporto psicologico. Allo stesso modo, è stato notato che potrebbe esserci un impatto negativo su alcuni operatori sanitari che gestiscono tali pazienti nelle sale di isolamento, incluso un senso di stress e di umore basso. Il GDG ha considerato che, quando tali questioni vengono riconosciute apertamente, possono essere risolte con una gestione adeguata.

È stato altresì riconosciuto che l'implementazione di questa raccomandazione potrebbe molto probabilmente avere un impatto sulla disponibilità di stanze singole negli ospedali, sul bisogno di maggiore personale, disponibilità di attrezzature e sull'aumento nell'allocazione del budget per l'acquisto di dispositivi di protezione monouso e il costo per il loro smaltimento.

In alcuni casi, l'isolamento in stanza singola e il cohorting hanno dimostrato di essere associati a uno standard inferiore di assistenza medica, se non gestiti bene (64).

Nonostante ciò, era opinione del gruppo di lavoro che tutte queste preoccupazioni devono essere affrontate e possono essere ridotte al minimo o eliminate attraverso una struttura adeguata di gestione.

In conclusione, il GDG ha considerato che ogni preoccupazione possa essere minimizzata con una gestione appropriata e che i vantaggi dell'isolamento del paziente in termini di prevenzione di contaminazione crociata di CRE-CRAB-CRP_sA superano tali preoccupazioni. Quando fattibile, bisognerebbe considerare di offrire servizi prioritari, un'assegnazione di personale sanitario e risorse dedicati ai pazienti soggetti a isolamento o cohorting per mitigare le conseguenze psicologiche e altri danni potenziali.

Altre lezioni condivise sulle considerazioni etiche dell'isolamento del paziente possono essere trovate nella Guida etica dell'OMS per la prevenzione, il trattamento e il controllo della tubercolosi (WHO guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control) (42), nel Documento di discussione dell'OMS sulle questioni etiche nella pianificazione in caso di pandemia influenzale (WHO discussion paper on addressing ethical issues in pandemic influenza planning) (65) e in altre guide pubbliche sull'etica sanitaria (66, 67). Questi documenti guida sottolineano che lo scopo (per quel che riguarda l'isolamento del paziente) deve essere la protezione della salute pubblica riducendo al contempo al minimo le violazioni dei diritti umani e le preoccupazioni etiche. Pertanto, bisogna assicurare e monitorare la "necessità di salute pubblica" e "la giustizia distributiva" (vedi la descrizione dei concetti etici nella Raccomandazione 1).

Utilizzo delle risorse

È stato riconosciuto che l'isolamento del paziente può avere implicazioni considerevoli nell'utilizzo delle risorse, incluso il bisogno di stanze singole. Questo è particolarmente rilevante per i Paesi LMIC in cui le stanze singole sono spesso scarse.

Pertanto, l'utilizzo dell'isolamento del paziente potrebbe avere un impatto sull'infrastruttura del servizio sanitario. L'isolamento in stanza singola può aumentare il carico di lavoro degli operatori sanitari. Tuttavia, il cohorting dei pazienti colonizzati/infetti con lo stesso patogeno può facilitare alcune questioni di carico di lavoro in alcune circostanze. Un'implementazione affidabile di questa raccomandazione è anche probabile richieda personale di IPC adeguatamente formato.

Il GDG ha considerato che le risorse necessarie per separare i pazienti infetti/colonizzati da quelli non infetti/non colonizzati valgono il vantaggio netto atteso ottenuto seguendo le indicazioni di questa raccomandazione.

Fattibilità

Il GDG ha considerato che questa raccomandazione possa essere implementata in quasi tutti i Paesi, anche se potrebbe essere necessario del supporto per i Paesi LMIC. Inoltre, il gruppo di lavoro ha riconosciuto che l'implementazione di questa raccomandazione debba essere eseguita con attenzione e sensibilità per essere fattibile e per evitare incomprensioni e ulteriori sofferenze per alcuni pazienti.

Accettabilità

Il GDG ha riconosciuto la necessità di azioni di sensibilizzazione sui rischi della diffusione di CRE-CRAB-CRPsA e sul peso dei relativi esiti dei pazienti perché la raccomandazione risulti accettabile per gli alti dirigenti delle strutture sanitarie che potrebbero dover prendere delle decisioni per aumentare il numero di camere singole e altre risorse. In generale, il GDG ha ritenuto che gli stakeholder chiave avrebbero trovato questa raccomandazione accettabile.

Limiti della ricerca

Il GDG ha discusso il bisogno di ulteriori ricerche in diverse aree collegate alla presente raccomandazione che includano:

- rapporto costo-efficacia e praticabilità dell'isolamento e del cohorting dei pazienti con CRE-CRAB-CRPsA, in particolare in Paesi LMIC o altri ambienti con esigenze concorrenti;
- dinamiche di trasmissione di CRE-CRAB-CRPsA e identificazione delle differenze tra questi tre gruppi di patogeni;
- vantaggi del personale sanitario dedicato esclusivamente a gestire i pazienti isolati/in cohorting;
- vantaggi dell'aumento di spazi letto in caso di acquisizione di CRE-CRAB-CRPsA in ambienti in cui le opportunità di isolamento/cohorting sono limitate;
- identificazione del momento in cui l'isolamento del paziente debba essere adeguatamente interrotto tra pazienti colonizzati/infetti con CRE-CRAB-CRPsA;
- valori e preferenze dei pazienti riguardo l'implementazione dell'isolamento del paziente per colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA.

3.6 Raccomandazione 6: pulizia dell'ambiente

Il gruppo di lavoro raccomanda che venga sempre assicurata la compliance ai protocolli di pulizia degli ambienti nelle aree immediatamente circostanti i pazienti colonizzati o infettati da CRE-CRAB-CRPsA (la “zona paziente”).

(Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza molto bassa)

Razionale per la raccomandazione

- Tra gli 11 studi CRE, tre includevano la pulizia dell'ambiente come parte dell'intervento valutato (49, 50, 53). Due dei tre hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE (49, 53);
- Tra i cinque studi CRAB, tre includevano la pulizia dell'ambiente come parte dell'intervento valutato (50, 57, 59). Tutti e tre hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB;
- Tra i tre studi CRPsA, due includevano la pulizia dell'ambiente come parte dell'intervento valutato (60, 61). Entrambi gli studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti di CRPsA dopo l'intervento;
- Nonostante le limitate evidenze disponibili e la loro qualità molto bassa, il GDG è stato d'accordo all'unanimità che questa raccomandazione dovesse essere forte. Tale decisione si è basata su:
 - ruolo noto della contaminazione ambientale nel facilitare la trasmissione ai pazienti di CRE-CRAB-CRPsA e altri patogeni simili multiresistenti;
 - riconoscimento del gruppo di lavoro della pulizia dell'ambiente come noto intervento efficace nel ridurre la trasmissione di altri patogeni multiresistenti simili a CRE-CRAB-CRPsA;
 - evidenze e preoccupazione internazionale riguardo al peso e all'impatto di colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA (in particolare, vedi i dati epidemiologici nella sezione 1.1 e i motivi specifici per lo sviluppo delle presenti raccomandazioni nella sezione 1.2);
- considerazione di un ambiente pulito e igienico come una delle componenti centrali di programmi di IPC efficaci secondo le Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13).

Commenti

- Secondo la definizione inclusa nelle *Linee guida dell'OMS sull'igiene delle mani nell'assistenza sanitaria* (6), la “zona paziente” include il paziente e le aree immediatamente circostanti. Di solito questa include tutte le superfici inanimate che sono toccate o che sono in diretto contatto fisico con il paziente, come sponde del letto, tavolino, lenzuola, set di infusione, padelle, pappagalli e altri dispositivi medici. Include anche le superfici toccate di frequente dagli operatori sanitari durante l'assistenza, come monitor, maniglie e pulsanti e altre superfici touch “ad alta frequenza”. La contaminazione è probabile anche nei bagni e negli elementi *associati* (7).
- Il prodotto detergente ottimale per i protocolli di igiene ambientale delle zone immediatamente circostanti i pazienti colonizzati o infetti da CRE-CRAB-CRPsA non è ancora stato definito. Tre studi su CRE-CRAB-CRPsA utilizzavano ipoclorito (generalmente in concentrazioni di 1000 parti per milione, ppm) come agente per realizzare la pulizia ambientale (50, 53, 61).
- Il GDG ha notato che appropriati programmi formativi per gli addetti alle pulizie dell'ospedale sono fondamentali per raggiungere una buona igiene dell'ambiente.
- Si considera essenziale l'utilizzo di strategie multimodali per implementare la pulizia dell'ambiente. Queste includono politiche istituzionali, formazione strutturata e monitoraggio della compliance ai protocolli di pulizia (75, 76).
- La verifica dell'efficacia delle pulizie attraverso la realizzazione di colture ambientali di screening per CRE-CRAB-CRPsA si è dimostrata utile in alcuni ambienti (Raccomandazione 7).
- Il GDG ha notato che in alcune situazioni di epidemia si è resa necessaria la chiusura temporanea del reparto per permettere una pulizia potenziata (48, 61).

Contesto

L'evidenza generale per sostenere la pulizia (e la manutenzione dell'ambiente edificato) come un elemento

chiave per prevenire le ICA e la trasmissione crociata di patogeni è stata già sintetizzata nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13).

Sintesi delle evidenze

In questa sezione, sono esaminate le evidenze che includono la pulizia come parte dell'intervento per prevenire e controllare gli esiti dei pazienti correlati a CRE-CRAB-CRPsA.

Gli studi che valutavano la pulizia dell'ambiente erano di tipo ITS condotti in Paesi delle regioni America (uno su 11 studi CRE, due su cinque CRAB e nessun CRPsA), Mediterraneo orientale (uno su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Europa (uno su 11 studi CRE, nessun CRAB e uno su tre CRPsA) e Pacifico occidentale (nessuno su 11 studi CRE, uno su cinque CRAB e uno su tre CRPsA). L'intervento di pulizia dell'ambiente è stato spesso descritto come "potenziato", ad esempio, aumentando la frequenza della pulizia, cambiando le soluzioni detergenti e facendo un audit delle pratiche con relativo feedback.

CRE: tre degli 11 studi CRE includevano la pulizia dell'ambiente come parte di un approccio multimodale (49, 50, 53). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRE (uno su 10), infezione del sistema circolatorio da CRE (uno su 10) e incidenza di infezione o colonizzazione da CRE (uno su 10). Due su tre hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE, inclusi cambiamenti significativi nel cambio di tendenza pre/post-intervento (intervallo: da -0,09 a -0,91) (49, 53).

CRAB: tre dei cinque studi CRAB includevano la pulizia dell'ambiente come parte di un approccio multimodale (50, 57, 59). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRAB (uno su tre) e incidenza di infezione e colonizzazione da CRAB (due su tre). Tutti e tre gli studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (intervallo: da -0,01 a -4,81) e del livello (cioè cambiamento immediato; -48,86) (50, 57, 59).

CRPsA: due dei tre studi CRPsA includevano la pulizia dell'ambiente come parte di un approccio multimodale (60, 61). L'esito primario era l'incidenza dell'infezione da CRPsA. Entrambi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRPsA, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (-1,36) e del livello (cioè cambiamento immediato; -0,02) (60, 61).

Il GDG ha considerato la qualità globale dell'evidenza come molto bassa. L'approccio alla pulizia dell'ambiente variava spesso tra i diversi studi. È stato valutato solo come parte di una strategia multimodale e la valutazione GRADE è stata effettuata per patogeno (cioè CRE, CRAB o CRPsA) ed esito (ad esempio incidenza di infezione, incidenza di infezione del sistema circolatorio, prevalenza della colonizzazione, incidenza di infezione/colonizzazione ecc.), piuttosto che in base agli interventi specifici da soli.

Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione

Valori e preferenze

Nonostante non sia stato reperito alcuno studio su valori e preferenze dei pazienti riguardo questa raccomandazione, il GDG ha considerato che la pulizia dell'ambiente è probabile abbia implicazioni positive poiché la maggior parte di pazienti e familiari preferisce gli ospedali che sono visibilmente puliti.

Utilizzo delle risorse

Il GDG ha riconosciuto che il rafforzamento della pulizia dell'ambiente è probabile abbia implicazioni nell'utilizzo delle risorse in base ai prodotti detergenti utilizzati e in termini di aumento del carico di lavoro per il personale addetto alle pulizie e una potenziale degradazione più veloce di superfici in vinile o altro materiale negli ospedali.

Tuttavia, il gruppo di lavoro ha considerato che la maggior parte dei prodotti detergenti, incluso l'ipoclorito, hanno di solito un prezzo contenuto e che anche i salari del personale addetto alle pulizie sono di solito relativamente bassi. Il gruppo di lavoro ha notato che alcuni agenti detergenti (ad esempio perossido di idrogeno), nonostante evidentemente efficaci, possono ostacolare il flusso di lavoro in ospedale e l'utilizzo

dei posti letto visto il tempo e l'attrezzatura richiesta per il loro utilizzo. È stato constatato che, mentre alcuni studi citavano l'uso efficace di ipoclorito, questo potrebbe essere associato a problemi di salute professionali se non usato secondo le istruzioni corrette.

Il GDG ha riconosciuto che per alcuni Paesi LMIC potrebbero esserci delle difficoltà correlate ad acqua, cure personali e igiene.

Tuttavia, una fornitura di acqua sufficiente e sicura è essenziale per supportare una pulizia base. Inoltre, elementi ospedalieri condivisi (ad esempio mobili) dovrebbero essere realizzati in materiali facilmente pulibili e utilizzati senza arrecare danni che possano impedire una pulizia adeguata.

Il GDG ha ritenuto che questa raccomandazione potrebbe essere implementata in tutti i Paesi nel lungo termine, inclusi i contesti con risorse limitate e che le risorse richieste valgono il vantaggio netto, nonostante le spese da sostenere. Un ambiente pulito e sicuro è un prerequisito fondamentale per un IPC efficace e un'assistenza di qualità. È necessario che le istituzioni forniscano le risorse fisiche e formative adeguate a soddisfare questa raccomandazione.

Fattibilità

Il GDG riteneva che questa raccomandazione sia fattibile nella maggior parte degli ambienti sanitari, con un'appropriata allocazione delle risorse e una guida esecutiva. Il gruppo di lavoro ha considerato il vantaggio derivante da questa raccomandazione come valido in termini di riduzione del rischio di colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA.

Accettabilità

Il GDG ha ritenuto che gli stakeholder chiave avrebbero trovato questa raccomandazione accettabile.

Limiti della ricerca

Il GDG ha discusso il bisogno di ulteriori ricerche in diverse aree collegate alla presente raccomandazione che includano:

- agenti e metodi di pulizia ottimali in termini di efficacia, rapporto costo-efficacia, semplicità d'utilizzo e disponibilità (in particolare nei Paesi LMIC);
- protocollo di pulizia ottimale, in particolare nei Paesi LMIC in cui l'acqua pulita può essere scarsa;
- standardizzazione della definizione di pulizia "potenziata" (descritta nelle evidenze in modo eterogeneo) e della sua efficacia rispetto alla pulizia dell'ambiente regolare;
- tempo di sopravvivenza o di persistenza nell'ambiente di CRE-CRAB-CRPsA;
- efficacia dei protocolli di pulizia per elementi ad alto rischio, come padelle e pappagalli;
- approccio formativo ottimale sulle pratiche di pulizia dell'ambiente;
- indicatori di monitoraggio più accurati per la pulizia dell'ambiente.

3.7 Raccomandazione 7: colture di sorveglianza per la colonizzazione/contaminazione ambientale da CRE-CRAB-CRPsA

Il gruppo di lavoro raccomanda di considerare l'effettuazione di colture di sorveglianza ambientale per CRE-CRAB-CRPsA ove epidemiologicamente indicato.

(Raccomandazione condizionata, qualità dell'evidenza molto bassa)

Razionale per la raccomandazione

- Tra gli 11 studi CRE, solo uno includeva colture di sorveglianza ambientale come parte dell'intervento valutato e ha segnalato una riduzione significativa degli esiti di CRE dopo l'intervento (55).
- Tra i cinque studi CRAB, solo uno includeva colture di sorveglianza ambientale come parte dell'intervento valutato e ha segnalato una riduzione significativa degli esiti di CRAB dopo l'intervento (59). Inoltre, uno studio ha monitorato la contaminazione ambientale dopo la pulizia con un test della bioluminescenza con adenosina trifosfato (ATP) come parte dell'intervento e ha scoperto una riduzione significativa negli esiti di CRAB post-intervento (50).
- Tra i tre studi CRPsA, due includevano colture di sorveglianza ambientale come parte dell'intervento valutato e hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti di CRPsA dopo l'intervento (60, 61).
- Il gruppo di lavoro ha notato che la contaminazione ambientale con CRE-CRAB-CRPsA è di solito associata a tassi aumentati di colonizzazione e infezione di pazienti con questi patogeni, in particolare CRAB e CRPsA.
Tutti gli studi hanno utilizzato le colture di sorveglianza ambientale per monitorare l'efficacia della pulizia degli ospedali, uno degli elementi chiave dei loro interventi multimodali di IPC.
- Tali evidenze non erano uniformi, di qualità molto bassa e sembravano essere più forti per CRAB e CRPsA piuttosto che per CRE. Pertanto, il GDG ha considerato le colture di sorveglianza ambientale una raccomandazione condizionata.

Commenti

- Il gruppo di lavoro ha notato che la correlazione tra i risultati delle colture di sorveglianza ambientale e i tassi di infezione/colonizzazione dei pazienti con CRE-CRAB-CRPsA dovrebbe essere valutata con cautela e dipende dalla comprensione dei dati clinici ed epidemiologici locali e dalle risorse.
- In base alle opinioni degli esperti (e alla presenza di dati limitati), le colture di sorveglianza dell'ambiente generale sono state considerate più rilevanti nelle epidemie da CRAB. Le epidemie di infezione/colonizzazione da CRPsA tra i pazienti sembrano essere più comunemente associate alla contaminazione ambientale da CRPsA legata alle acque ed alle acque di scarico, come lavandini e rubinetti.
- Devono essere valutate epidemiologia, capacità dei laboratori di microbiologia e risorse disponibili quando si considera l'implementazione di questa raccomandazione, per questo è definita "condizionata".

Contesto

Nonostante la contaminazione ambientale con CRE-CRAB-CRPsA sia di solito osservata quando i pazienti sono colonizzati e/o infetti con questi patogeni, l'attribuzione esatta della contaminazione ambientale al problema clinico non è sempre chiara, eccetto come un segno di accuratezza della pulizia dell'ospedale. Tuttavia, la sorveglianza ambientale potrebbe essere una misura potenzialmente utile per valutare il livello di contaminazione ed efficacia della pulizia nelle aree immediatamente circostanti i pazienti infetti o colonizzati con CRE-CRAB-CRPsA. Considerando queste questioni, il GDG ha esplorato le evidenze correlate al ruolo delle colture di sorveglianza ambientale come parte degli interventi usati per controllare CRE-CRAB-CRPsA all'interno della revisione sistematica effettuata come base per queste linee guida.

Sintesi delle evidenze

In questa sezione, sono esaminate le evidenze che includono la sorveglianza ambientale come parte dell'intervento per prevenire e controllare gli esiti dei pazienti correlati a CRE-CRAB-CRPsA.

Gli studi inclusi che valutavano la sorveglianza ambientale erano di tipo ITS condotti in Paesi delle regioni America (nessuno su 11 studi CRE, uno su cinque CRAB e uno su tre CRPsA), Mediterraneo orientale

(uno su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Europa (nessuno su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA) e Pacifico occidentale (uno su 11 studi CRE, nessuno su cinque CRAB e uno su tre CRPsA).

La sorveglianza ambientale è stata spesso descritta come colture ambientali implementate insieme a una pulizia dell'ambiente potenziata.

CRE: uno degli 11 studi CRE includeva la sorveglianza ambientale come parte di un approccio multimodale (55). L'esito primario era l'incidenza dell'infezione da CRE. Lo studio ha segnalato una riduzione significativa delle infezioni da CRE dopo l'intervento, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (-0,32) e nel livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè cambiamento immediato: -3,93).

CRAB: uno dei cinque studi CRAB includeva la sorveglianza ambientale come parte di un approccio multimodale (59). L'esito primario era l'incidenza dell'infezione da CRAB. Lo studio ha riportato una riduzione significativa delle infezioni post-intervento di CRAB, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (-0,09). Inoltre, uno studio ha monitorato la contaminazione ambientale dopo la pulizia con un test della bioluminescenza con adenosina trifosfato (ma non con una coltura) come parte dell'intervento e ha rilevato una riduzione significativa nell'infezione e colonizzazione da CRAB (50).

CRPsA: due dei tre studi CRPsA includevano la sorveglianza ambientale come parte di un approccio multimodale (60, 61). L'esito primario per entrambi era l'incidenza dell'infezione da CRPsA. Due studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRPsA, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (-1,36) e nella stima del livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè cambiamento immediato; -0,02).

Il GDG ha considerato la qualità globale dell'evidenza come molto bassa. L'approccio alle colture di sorveglianza dell'ambiente variava spesso tra i diversi studi. È stato valutato solo come parte di una strategia multimodale poiché non era una componente di intervento presente in tutti gli studi e la valutazione GRADE è stata effettuata per patogeno (cioè CRE-CRAB-CRPsA) ed esito (ad esempio incidenza di infezione, incidenza di infezione del sistema circolatorio, prevalenza della colonizzazione, incidenza di infezione e/o colonizzazione ecc.), piuttosto che in base al singolo intervento specifico. Inoltre, il GDG ha notato che le colture di sorveglianza ambientali erano una componente in pochi studi e l'efficacia della raccomandazione è sembrata variare in base al patogeno responsabile e al contesto epidemiologico.

Per tale motivo, il GDG ha considerato questa raccomandazione come condizionata.

Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione

Valori e preferenze

Il GDG ha considerato che i valori e le preferenze specifici degli assistenti sanitari, dei decisori politici e dei pazienti favorirebbero la sorveglianza ambientale ospedaliera quando collegata alla pulizia dell'ambiente e al feedback tempestivo dei risultati agli stakeholder.

Utilizzo delle risorse

Il GDG ha riconosciuto che la raccolta e i test microbiologici delle colture ambientali possono richiedere un approccio specializzato e che potrebbe essere necessario in alcuni ambienti uno sviluppo delle capacità, soprattutto nei Paesi LMIC. Il GDG ha altresì constatato che lo scopo delle colture ambientali era quasi sempre quello di tenerne conto nelle iniziative di pulizia dell'ospedale ma, per raggiungere una pulizia ottimale, potrebbero essere necessari sviluppo di capacità nelle tecniche di pulizia e formazione.

In alcune circostanze, il GDG ha ritenuto che le risorse finanziarie supplementari richieste per le colture di sorveglianza ambientale valgano il vantaggio netto atteso dal seguire tale raccomandazione. Tuttavia, il GDG ha riconosciuto che la sua implementazione potrebbe richiedere molte risorse, in particolare nei LMIC. È stato anche notato che per l'implementazione della presente raccomandazione vi sono delle implicazioni significative in termini di risorse umane disponibili, supporto microbiologico e dei laboratori, sistemi informatici e di gestione dei dati. Inoltre, gli standard di qualità dei laboratori devono essere considerati poiché questi influiscono sugli esiti dei dati di sorveglianza e sulla loro interpretazione. Nonostante questo potenziale utilizzo delle risorse, il GDG ha considerato la funzione delle colture di sorveglianza ambientale come importanti in alcune condizioni.

Fattibilità

Nonostante la fattibilità possa variare sostanzialmente in diversi ambienti, il GDG ha ritenuto che questa raccomandazione possa essere applicata in tutti i Paesi. Tuttavia, le risorse umane locali (incluse le capacità tecniche) e la capacità dei laboratori dovranno essere valutate e affrontate, in particolare nei LMIC.

Formazione aggiuntiva sarà probabilmente necessaria per aiutare a standardizzare il processo di audit e sorveglianza in tutti i Paesi.

Accettabilità

Il GDG ha ritenuto che gli stakeholder chiave avrebbero trovato questa raccomandazione condizionale accettabile quando applicata nelle giuste circostanze. Si noti che è necessaria una valutazione delle priorità per valutare adeguatamente la sorveglianza ambientale e prendere delle decisioni.

Limiti della ricerca

Il GDG ha discusso il bisogno di ulteriori ricerche in diverse aree collegate alla presente raccomandazione che includano:

- metodi di campionamento ottimali per identificare accuratamente la contaminazione ambientale con CRE-CRAB-CRPsA e i processi di laboratorio appropriati delle colture per massimizzare l'identificazione di questi patogeni da tali campioni;
- approcci con un rapporto costo-efficacia ottimale per le colture di sorveglianza di CRE-CRAB-CRPsA.

3.8 Raccomandazione 8: monitoraggio, audit e feedback

Il gruppo di lavoro raccomanda il monitoraggio, l'audit dell'implementazione di strategie multimodali e il feedback dei risultati agli operatori sanitari e ai decisori.

(Raccomandazione forte, qualità dell'evidenza da molto bassa a bassa)

Razionale per la raccomandazione

- Tra gli 11 studi CRE, nove includevano monitoraggio, audit e feedback (ad esempio feedback dei risultati a dirigenti e operatori sanitari) come parte dell'intervento valutato (28, 48, 50-56). Otto su nove hanno riportato una riduzione significativa di esiti di CRE (28, 48, 51-56).
- Tra i cinque studi CRAB, quattro includevano monitoraggio, audit e feedback come parte dell'intervento valutato (50, 57-59). Tre dei quattro hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti di CRAB (50, 57, 59).
- Tra i tre studi CRPsA, tutti includevano monitoraggio, audit e feedback come parte dell'intervento valutato (58, 60, 61). Due studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti di CRPsA (60, 61).
- Nonostante le limitate evidenze disponibili e la loro qualità molto bassa, il GDG è stato d'accordo all'unanimità che questa raccomandazione dovesse essere forte. Tale decisione si è basata su:
 - la convinzione del gruppo di lavoro sul vantaggio di monitoraggio, audit e feedback come una componente chiave dell'IPC per prevenire e controllare CRE-CRAB-CRPsA, che sia coerente con le evidenze riviste che hanno portato allo sviluppo e al contenuto delle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13) in cui questi processi sono già oggetto di una raccomandazione forte;
 - evidenze e preoccupazione internazionale riguardo al peso e all'impatto della colonizzazione/infezione da CRE-CRAB-CRPsA (in particolare, vedi i dati epidemiologici nella sezione 1.1 e i motivi specifici per lo sviluppo delle presenti raccomandazioni nella sezione 1.2).

Commenti

- Il GDG ha considerato il monitoraggio, l'audit ed il feedback degli interventi di IPC come una componente fondamentale di qualsiasi intervento efficace e specialmente importanti nelle strategie di controllo di CRE-CRAB-CRPsA.
- Sono cruciali l'appropriata formazione del personale responsabile del monitoraggio dell'implementazione delle strategie multimodali e il feedback dei risultati.
- Tutte le componenti della strategia multimodale di intervento dovrebbero essere regolarmente monitorate, inclusa la compliance all'igiene delle mani.
- Il monitoraggio, l'audit e il feedback delle strategie multimodali rappresentano una componente chiave di tutti i programmi formativi sull'IPC.
- Il GDG ha convenuto che il monitoraggio dell'IPC dovrebbe incoraggiare il miglioramento e promuovere l'apprendimento attraverso l'esperienza in una cultura istituzionale non punitiva, contribuendo in tal modo al miglioramento della cura del paziente e degli obiettivi di qualità.

Contesto

L'evidenza generale per sostenere monitoraggio, audit e feedback degli interventi di IPC come una raccomandazione efficace e pratica per prevenire le ICA e la trasmissione crociata di patogeni è stata già sintetizzata nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (*WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level*) (13).

Sintesi delle evidenze

In questa sezione, sono esaminate le evidenze che includono monitoraggio, audit e feedback come parte

dell'intervento per prevenire e controllare gli esiti dei pazienti correlati a CRE-CRAB-CRPsA.

Gli studi che valutavano monitoraggio, audit e feedback erano di tipo ITS condotti in Paesi delle regioni America (quattro su 11 studi CRE, tre su cinque CRAB e due su tre CRPsA), Mediterraneo orientale (due su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA), Europa (due su 11 studi CRE, nessun CRAB e tre CRPsA) e Pacifico occidentale (uno su 11 studi CRE, uno su cinque CRAB e uno su tre CRPsA).

L'intervento di monitoraggio, audit e feedback è stato spesso descritto come il monitoraggio di pratiche di IPC e il feedback ai dirigenti ospedalieri e regionali, così come direttamente agli operatori sanitari.

CRE: nove degli 11 studi CRE includevano monitoraggio, audit e feedback come parte di un approccio multimodale (28, 48, 50-56). Gli esiti primari erano infezione da CRE (sei su 10), infezione del sistema circolatorio da CRE (due su 10), prevalenza dell'infezione da CRE (uno su 10) e incidenza di infezione o colonizzazione da CRE (uno su 10), includendo uno studio con due esiti segnalati. Otto dei nove studi hanno riportato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRE, inclusi un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (intervallo: da -0,01 a -3,55) e del livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè cambiamento immediato, intervallo: da -1,19 a -31,8) (28, 48, 51-56).

CRAB: quattro dei cinque studi CRAB includevano monitoraggio, audit e feedback come parte di un approccio multimodale (50, 57-59). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRAB (uno su quattro), infezione o colonizzazione da CRAB (due su quattro) e colonizzazione da CRAB e CRPsA (uno studio). Tre dei quattro studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRAB, incluso un cambiamento significativo nel cambio di tendenza pre/post-intervento (intervallo: da -0,01 a -4,81) e nella stima del livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè cambiamento immediato; -48,86) (50, 57, 59).

CRPsA: tutti e tre gli studi CRPsA includevano monitoraggio, audit e feedback come parte di un approccio multimodale (58, 60, 61). Gli esiti primari erano incidenza di infezione da CRPsA (due su tre) e incidenza della colonizzazione da CRAB e CRPsA (uno su tre). Due studi hanno segnalato una riduzione significativa degli esiti post-intervento di CRPsA, incluso un cambiamento significativo nella tendenza pre/post-intervento (-1,36) e del livello dopo l'implementazione dell'intervento (cioè cambiamento immediato; -0,02) (60, 61).

Il GDG ha considerato la qualità globale dell'evidenza da molto bassa a bassa. Nonostante monitoraggio e feedback siano una componente comune della maggior parte degli studi su CRE-CRAB-CRPsA, l'approccio spesso variava tra gli studi e la valutazione GRADE era fatta per esito (ad esempio incidenza di infezione, incidenza di infezione del sistema circolatorio, prevalenza di colonizzazione, incidenza di infezione e/o colonizzazione ecc.), piuttosto che in base a questo specifico intervento.

Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione

Valori e preferenze

Nonostante non sia stato reperito alcuno studio su valori e preferenze dei pazienti e degli operatori sanitari su monitoraggio, audit e feedback, questi rappresentavano un punto chiave nella revisione della letteratura. Tuttavia, il GDG ha ritenuto che gli operatori sanitari e i pazienti in tutti gli ambienti attribuiscono un valore elevato a questa raccomandazione. Il GDG era anche d'accordo all'unanimità che una istruzione e una formazione pratica riguardanti gli approcci adeguati a monitoraggio, audit e feedback accurati degli interventi di IPC sarebbero ben accolti in tutti i contesti ospedalieri.

Altre lezioni condivise sulle considerazioni etiche del monitoraggio possono essere trovate nella Guida etica dell'OMS per la prevenzione, il trattamento e il controllo della tubercolosi (*Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control*) (42), nel Documento di discussione dell'OMS sulle questioni etiche nella pianificazione in caso di pandemia influenzale (*WHO discussion paper on addressing ethical issues in pandemic influenza planning*) (65). In particolare, un sistema di monitoraggio efficace dovrebbe essere anche considerare il grado in cui le considerazioni etiche sono state incorporate in politiche formali.

Utilizzo delle risorse

Il GDG ha ritenuto che le risorse necessarie per intraprendere monitoraggio, audit e feedback efficaci valgono il vantaggio atteso netto, e che l'implementazione di questa raccomandazione probabilmente riduce i costi sanitari generali.

Fattibilità

Il GDG ha ritenuto che questa raccomandazione possa essere fattibile in tutti i Paesi.

Accettabilità

Il GDG ha ritenuto che gli stakeholder chiave avrebbero trovato questa raccomandazione accettabile, soprattutto vista la sua coerenza con le evidenze già sintetizzate nelle Linee guida dell'OMS sulle componenti centrali di un programma di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e di strutture sanitarie per acuti (WHO guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level) (13).

Limiti della ricerca

Il GDG ha discusso il bisogno di ulteriori ricerche in diverse aree collegate alla presente raccomandazione che includano:

- monitoraggio, audit e feedback di aspetti di IPC critici oltre quello dell'igiene delle mani (nonostante la sua importanza), soprattutto correlati a CRE-CRAB-CRPsA in aree come la pulizia dell'ambiente e la disinfezione e le iniziative di isolamento/cohorting;
 - feedback a pazienti e assistenti;
- metodi più innovativi e affidabili di monitoraggio oltre agli approcci tradizionali, ad esempio, monitoraggio e feedback elettronici.

4. IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE PROGRAMMATA DELLE LINEE GUIDA

L'obiettivo generale di queste linee guida è di migliorare la qualità e la sicurezza dell'assistenza sanitaria e l'esito dei pazienti che accedono ai servizi sanitari, così come la sicurezza degli operatori sanitari, nel contesto dei piani d'azione nazionali e locali per prevenire o ridurre la diffusione di AMR. L'emergenza di CRE-CRAB-CRPsA e la loro rapida diffusione in diversi Paesi è considerata uno dei problemi più allarmanti nell'agenda della salute globale correlato all'AMR. L'adozione delle presenti linee guida in forma di politiche locali e nazionali e la loro traduzione in pratica al livello di struttura sono pertanto essenziali. La loro integrazione all'interno di approcci già esistenti all'IPC e alla sorveglianza e controllo dell'AMR è cruciale.

L'impegno nazionale nei confronti dell'IPC e dell'implementazione dei programmi di IPC, incluse le componenti chiave raccomandate nelle linee guida dell'OMS recentemente pubblicate (13) e la loro integrazione all'interno di piani d'azione nazionali per l'AMR sono fondamentali per il successo delle linee guida per CRE-CRAB-CRPsA. Questo risulta cruciale per il raggiungimento dell'obiettivo strategico 3 del Piano d'azione globale sull'AMR adottato da tutti i Paesi membri durante l'Assemblea mondiale della sanità del 2015. È importante che i programmi di IPC nazionali supportino i programmi locali con diversi mezzi, inclusa la formazione di standard nazionali, favorendo la formazione e l'assunzione di personale di IPC, facilitando la fornitura regolare di strumenti di IPC, supportando la disponibilità di infrastrutture adeguate e di un ambiente pulito, e lo sviluppo di attività di coordinamento con la squadra locale di IPC e altri programmi correlati.

Implementazione delle linee guida

Il successo dell'implementazione delle raccomandazioni presenti in queste linee guida su CRE-CRAB-CRPsA dipende da una robusta strategia di implementazione e da un definito e appropriato processo di adattamento e integrazione a livello di strutture, così come dalla loro inclusione nelle strategie regionali e nazionali. L'efficacia dell'implementazione sarà influenzata dai sistemi sanitari esistenti in ogni Paese, incluse le risorse disponibili, la capacità e le politiche esistenti e un forte meccanismo di coordinamento a livello nazionale e subnazionale. È altresì fondamentale il supporto di stakeholder chiave, agenzie e organizzazioni partner.

Dettagli specifici che devono essere considerati per implementare in maniera adeguata le presenti linee guida su CRE-CRAB-CRPsA sono spesso esaminati all'interno delle linee guida nelle sezioni "*Commenti*" e "*Ulteriori fattori considerati nella formulazione della raccomandazione*" di ogni raccomandazione.

I punti chiave per ogni raccomandazione sono sintetizzati di seguito nella Tabella 2.

Tabella 2. Utilizzo delle risorse e considerazioni sulla fattibilità delle raccomandazioni

Raccomandazione	Utilizzo delle risorse e considerazioni sulla fattibilità
<p>1. Implementazione delle strategie multimodali di IPC Raccomandazione forte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le strategie multimodali possono risultare complesse e richiedere un approccio multidisciplinare che includa una guida esecutiva, impegno degli stakeholder, coordinamento, responsabili locali o modelli di ruolo e possibili modifiche alla struttura e al processo della forza lavoro. Prevenire o controllare la diffusione di CRE-CRAB-CRPsA dovrebbe essere considerato una questione di sicurezza del paziente e una risposta all'AMR prioritarie. • La capacità delle risorse umane inclusi professionisti di IPC formati, budget di IPC dedicati e sostegno di laboratori di microbiologia di buona qualità sono essenziali per programmi di IPC efficaci. • La maggior parte dei dati sull'implementazione di programmi di IPC proviene da Paesi con alto e medio reddito. Tuttavia, il gruppo di lavoro ritiene che le risorse investite per i programmi di IPC valgano il guadagno netto, a prescindere dal contesto. In ambienti con risorse limitate, bisognerebbe dare priorità ai bisogni locali/regionali.
<p>2. Importanza della compliance all'igiene delle mani per il controllo di CRE-CRAB-CRPsA Raccomandazione forte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • È necessario considerare approcci pratici al miglioramento e all'implementazione dell'igiene delle mani secondo le raccomandazioni dell'OMS (http://www.who.int/infection-prevention/tools/hand-hygiene/) con un adeguato adattamento alle esigenze locali. • La compliance all'igiene delle mani e l'utilizzo di soluzioni a base alcolica per la frizione delle stesse sono influenzati da un appropriato posizionamento del prodotto e dalla sua disponibilità. Pertanto, risulta fondamentale assicurare la presenza di tali risorse adeguate.
<p>3. Colture di sorveglianza per la colonizzazione asintomatica e sorveglianza delle infezioni da CRE Raccomandazione forte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • I test di laboratorio e l'identificazione di resistenza ai carbapenemi tra potenziali isolati di CRE-CRAB-CRPsA potrebbero non essere disponibili o di routine in ambienti con risorse limitate. Tuttavia, data la minaccia rappresentata dalla diffusione dell'AMR, il gruppo di lavoro ritiene che bisogna considerare l'esecuzione di test per la resistenza ai carbapenemi in questi patogeni come esame di routine in tutti i laboratori di microbiologia per assicurare una identificazione accurata e tempestiva di CRE-CRAB-CRPsA. Per tale motivo, potrebbero rendersi necessari sforzi e formazione avanzata sulle analisi di laboratorio e l'interpretazione dei risultati. • Per sostenere la sorveglianza, potrebbe essere necessaria anche una formazione avanzata sui metodi epidemiologici, sulla raccolta adeguata dei dati e la gestione delle infrastrutture. • Le informazioni riguardanti lo stato di colonizzazione da CRE del paziente non rappresentano (ancora) uno standard di cura routinario fornito dai sistemi sanitari. Tuttavia, in una situazione di epidemia o ad alto rischio, è stato determinato che lo stato della colonizzazione da CRE deve essere noto e tale informazione deve essere considerata una questione importante per la sicurezza dei pazienti. Questo potrebbe non produrre un vantaggio immediato per il paziente monitorato, ma contribuirà alla risposta di IPC generale alla CRE. • In alcuni ambienti con risorse limitate, il potenziamento delle infrastrutture di IPC e delle buone pratiche può avere maggiore priorità rispetto alla sorveglianza. Il gruppo di lavoro ha concordato che non esiste un unico miglior approccio, ma piuttosto che la decisione dovrebbe essere guidata dall'epidemiologia locale, dalla disponibilità di risorse e dall'ipotetico impatto clinico di un'epidemia di CRE. • Il gruppo di lavoro ha notato che nonostante le colture di sorveglianza di materiale fecale siano state preferite per l'identificazione della

Raccomandazione	Utilizzo delle risorse e considerazioni sulla fattibilità
	<p>colonizzazione da CRE, i tamponi rettali potrebbero essere un campione clinico più pratico da raccogliere in molte situazioni assistenziali.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vi è una crescente evidenza del ruolo della genotipizzazione e del sequenziamento dell'intero genoma degli isolati di CRE. Integrare tali informazioni nell'indagine epidemiologica delle epidemie è importante per decidere le azioni successive necessarie per il loro controllo. Tuttavia, alcune questioni restano irrisolte, inclusi i criteri che definiscono accuratamente quando un paziente non è più colonizzato da CRE. Il gruppo di lavoro ritiene che almeno due colture successive negative devono essere disponibili per considerare un paziente non più colonizzato.
<p>4. Precauzioni da contatto Raccomandazione forte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'applicazione delle precauzioni da contatto comporta un aumento del carico di lavoro per gli operatori sanitari che gestiscono tali pazienti, inclusi gli esperti tecnici per il coordinamento generale e la gestione dei programmi. • L'applicazione delle precauzioni da contatto richiede un aumento nell'utilizzo delle risorse (ad esempio camici e guanti), così come il costo per il loro smaltimento appropriato. È stato notato che l'utilizzo di guanti potrebbe a volte essere associato ad alcuni problemi di esposizione professionale, come reazioni cutanee.
<p>5. Isolamento del paziente Raccomandazione forte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • È preferibile che i pazienti colonizzati/infetti vengano gestiti in stanze singole, quando possibile. Il cohorting è riservato a situazioni in cui vi sia un'insufficienza di stanze singole o in cui il raggruppamento di pazienti colonizzati/infetti dallo stesso patogeno rappresenti l'utilizzo più efficace delle stanze e delle risorse dell'ospedale. Tuttavia, il gruppo di lavoro ritiene che l'isolamento del paziente dovrebbe sempre essere realizzato nel contesto di un'epidemia. • L'utilizzo di operatori sanitari dedicati a gestire esclusivamente i pazienti in isolamento/cohorting è raccomandato quando fattibile, nonostante il gruppo di lavoro riconosca che questo potrebbe essere difficoltoso in ambienti con risorse limitate. <p>L'isolamento del paziente deve essere intrapreso con attenzione e sensibilità per evitare incomprensioni e un aumento delle sofferenze per alcuni pazienti.</p>
<p>6. Pulizia dell'ambiente Raccomandazione forte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il potenziamento della pulizia dell'ambiente potrebbe avere delle implicazioni nell'utilizzo delle risorse in base al tipo di prodotto detergente utilizzato. La maggior parte dei prodotti detergenti, incluso l'ipoclorito, hanno di solito un prezzo contenuto. Alcuni agenti detergenti (ad esempio perossido di idrogeno), nonostante evidentemente efficaci, possono ostacolare il flusso di lavoro in ospedale e l'utilizzo dei posti letto visto il tempo e l'attrezzatura richiesta per il loro utilizzo. I prodotti devono essere utilizzati seguendo le corrette istruzioni per prevenire problemi di salute professionali. • Potrebbe esserci un aumento del carico di lavoro per il personale addetto alle pulizie dell'ospedale, anche se i loro salari sono spesso generalmente bassi. • Alcuni ambienti con risorse limitate potrebbero avere delle difficoltà base per quel che riguarda acqua, servizi igienico-sanitari e igiene (WASH). Una fornitura di acqua sufficiente e affidabile è essenziale per supportare una pulizia base. • Tutti i mobili dovrebbero essere facilmente pulibili poiché i mobili danneggiati possono impedire una pulizia adeguata. La pulizia dell'ambiente potrebbe anche potenzialmente portare a una degradazione avanzata di alcune superfici in vinile o altro materiale negli ospedali.
<p>7. Colture di sorveglianza per la</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Le colture di sorveglianza ambientale possono richiedere l'utilizzo di molte risorse, in termini di risorse umane di laboratorio, infrastrutture

Raccomandazione	Utilizzo delle risorse e considerazioni sulla fattibilità
<p>colonizzazione/contaminazione ambientale da CRE-CRAB-CRPsA</p> <p>Raccomandazione condizionata</p>	<p>informatiche e di gestione dei dati. Il GDG ritiene che le risorse investite valgano il guadagno netto in alcune condizioni, soprattutto per le epidemie di CRAB.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La raccolta e i test microbiologici di colture ambientali possono richiedere un approccio specialistico con un conseguente rafforzamento delle capacità, in particolare in ambienti con risorse limitate. <p>Sarà probabilmente necessaria anche una formazione aggiuntiva per aiutare a standardizzare le tecniche di pulizia e i metodi di sorveglianza.</p>
<p>8. Monitoraggio, audit e feedback</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Un'appropriata formazione del personale responsabile del monitoraggio dell'implementazione delle strategie multimodali e il feedback dei risultati sono essenziali. • Il GDG ha convenuto che il monitoraggio dell'IPC dovrebbe incoraggiare il miglioramento e promuovere l'apprendimento attraverso l'esperienza in una cultura istituzionale non punitiva, contribuendo in tal modo al miglioramento della cura del paziente e degli obiettivi di qualità.

Raccomandazione 1

Il successo di questa raccomandazione dipende ovviamente dall'implementazione della componente centrale 5 di IPC correlata alle strategie multimodali come l'approccio migliore per implementare praticamente un intervento di IPC (13). Una strategia multimodale indica il "modo" in cui implementare gli interventi di IPC e consiste di diversi elementi o componenti (tre o più, di solito cinque) implementati in maniera integrata con lo scopo di migliorare un esito e di cambiare un comportamento. Spesso include strumenti che facilitano l'organizzazione del lavoro e l'esecuzione di processi e compiti di assistenza, quali pacchetti ed elenchi oppure procedure operative standard. Équipe multidisciplinari capaci di tenere in considerazione e influenzare le condizioni locali sono essenziali per sviluppare e guidare l'implementazione delle strategie multimodali. L'identificazione e il coinvolgimento di testimonial esperti o modelli di ruolo (cioè individui che promuovono attivamente le componenti della strategia e le loro pratiche basate sulle evidenze in un'istituzione) ha dimostrato di essere molto efficace in diversi casi. L'implementazione della strategia multimodale indicata in questa raccomandazione richiede il coordinamento organizzativo di attività all'interno della struttura e tra le équipes e i dipartimenti (ad esempio controllo delle infezioni, microbiologia, patologie infettive ecc.) e un forte supporto da parte dei dirigenti senior. Prevenire o controllare la diffusione di CRE-CRAB-CRPsA dovrebbe essere considerato una questione di sicurezza del paziente prioritaria. Pertanto, sviluppare o rafforzare una cultura di sicurezza del paziente all'interno della struttura dovrebbe essere un focus essenziale delle strategie multimodali in risposta all'AMR, anche nelle situazioni epidemiche.

Raccomandazione 2

Il miglioramento della compliance all'igiene delle mani sul luogo di assistenza può essere ottenuto implementando la strategia dell'OMS e usando il toolkit OMS o altre strategie multimodali simili (<http://www.who.int/infection-prevention/tools/hand-hygiene/en/>). Le componenti chiave della strategia di miglioramento dell'igiene delle mani (77) sono:

1. **Cambiamenti del sistema:** assicurare che le infrastrutture necessarie siano disponibili per permettere agli operatori sanitari di praticare l'igiene delle mani. Questo include due elementi chiave: (1) accesso a una fornitura d'acqua, sapone e asciugamani sicura e continua; e (2) frizioni a base alcolica sempre disponibili presso il punto di assistenza.
2. **Istruzione/formazione:** fornire una formazione regolare sull'importanza dell'igiene delle mani a tutti gli operatori sanitari, basandosi sull'approccio "Cinque momenti per l'igiene delle mani" e le procedure corrette per frizionare e sciacquare le mani.
3. **Valutazione e feedback:** monitorare l'igiene delle mani e dell'infrastruttura, insieme alle percezioni e alla conoscenza correlate tra gli operatori sanitari, mentre si forniscono feedback sulle prestazioni e sui risultati al personale.

4. **Promemoria sul posto di lavoro:** suggerire e ricordare agli operatori sanitari l'importanza dell'igiene delle mani e le indicazioni e procedure appropriate per la sua esecuzione ottimale.
5. **Clima di sicurezza istituzionale:** creare un ambiente e percezioni che facilitano la consapevolezza sulle questioni di sicurezza dei pazienti, garantendo al contempo la considerazione del miglioramento dell'igiene delle mani come un'alta priorità a tutti i livelli. Questo dovrebbe includere partecipazione attiva a livello istituzionale e individuale, consapevolezza della capacità individuale istituzionale per cambiare e migliorare (autoefficacia), e collaborazione con pazienti e organizzazioni dei pazienti.

Raccomandazione 3

La raccolta di campioni per la sorveglianza della colonizzazione da CRE e la segnalazione dei risultati devono essere effettuate il prima possibile dopo il ricovero in ospedale o l'esposizione al rischio. Alcuni esperti ritengono addirittura che lo screening dei pazienti ad alto rischio debba essere eseguito in pronto soccorso quando risulti evidente la necessità di un ricovero in ospedale. Tuttavia, anche con uno screening immediato, vi è un ritardo inevitabile tra la raccolta del campione e i risultati del laboratorio. Pertanto, per i pazienti considerati potenzialmente ad alto rischio di infezione o colonizzazione da CRE, l'isolamento preventivo del paziente può essere preso in considerazione in alcune circostanze fino a quando non siano disponibili i risultati di sorveglianza. Il GDG ha considerato tali azioni e informazioni come una questione importante di sicurezza dei pazienti. Per tale motivo, il GDG ritiene che non vi sia bisogno di ottenere un consenso scritto formale del paziente per ogni coltura di screening, a condizione che vi sia un robusto sistema che spieghi regolarmente ai pazienti il programma di prevenzione e controllo di CRE e la sua importanza.

Tuttavia, è importante riconoscere che tali programmi di sorveglianza possono essere associati a costi economici aggiuntivi in termini di colture microbiologiche, del conseguente bisogno di isolamento e di attrezzatura necessaria.

Nonostante ciò, questi costi sono universalmente considerati utili quando aiutano a evitare un'epidemia di CRE, poiché queste ultime sono note per essere molto costose da contenere.

Il GDG riconosce le evidenze crescenti del ruolo della genotipizzazione e del sequenziamento dell'intero genoma di isolati di CRE e il valore dell'integrare tali informazioni nell'indagine epidemiologica delle epidemie per orientare le azioni conseguenti necessarie per il loro controllo. Nonostante ciò, alcune questioni restano irrisolte, inclusi i criteri che definiscono accuratamente quando un paziente non è più colonizzato da CRE. Problemi pratici del tipo *“quante colture di sorveglianza negative corrispondono realmente a un paziente non più colonizzato”* restano incerti, tuttavia possono avere implicazioni pratiche considerevoli in termini di gestione del paziente in ambienti epidemici ed endemici. In base all'opinione degli esperti, il GDG ha notato che devono essere disponibili almeno due colture successive negative per considerare un paziente non più colonizzato. Ma esistono anche altri protocolli che riguardano le istruzioni di sorveglianza tra altre misure di prevenzione e controllo di CRE (78).

Raccomandazioni 4 e 5

Il GDG riconosce che una disponibilità adeguata e continua di stanze per pazienti e attrezzature/strumenti sono necessari per un'implementazione positiva delle precauzioni da contatto e che il costo di queste infrastrutture e materiali (incluso il loro smaltimento) era una considerazione critica che richiede una pianificazione attenta, inclusa la disponibilità delle risorse. In alcuni casi, è stato notato che dettagli importanti, come quale materiale sia ottimale per alcune attrezzature (ad esempio per i camici), restano ancora incerti e richiedono ulteriori ricerche.

Si noti che l'istruzione e la formazione del personale su queste raccomandazioni è cruciale per la riuscita e l'affidabilità della loro implementazione, così come una comunicazione adeguata della loro importanza ai pazienti.

Raccomandazioni 6 e 7

Un'adeguata pulizia di routine delle strutture ospedaliere è un pilastro fondamentale di un buon programma di IPC, ma potrebbe non essere eseguita così scrupolosamente come dovrebbe o come si pensa debba essere. Per il controllo di CRE-CRAB-CRPsA, una buona pulizia è essenziale. Nonostante ciò, l'agente detergente ottimale non è stato ancora completamente individuato. Il GDG ha notato che assicurare una pulizia adeguata regolare non dovrebbe essere considerato una pulizia “potenziata” ma, piuttosto, dovrebbe

comprendere l'esecuzione attenta di protocolli di pulizia standard con un'attenzione speciale alla "zona del paziente". Inoltre, il GDG ha riconosciuto che le evidenze che dimostrano il valore delle colture di screening ambientale correlate al loro impatto sugli standard e le attività di pulizia dell'ambiente potenziati erano limitate.

Raccomandazione 8

Monitoraggio, audit e feedback sono un aspetto fondamentale di qualsiasi intervento di IPC per dimostrare la compliance e quindi collegarla agli esiti che si vogliono migliorare. Tali linee guida sottolineano il bisogno di monitorare la strategia multimodale (Raccomandazione 1) e l'implementazione di ogni specifica raccomandazione. Strumenti standardizzati nazionali o internazionali dovrebbero essere utilizzati quanto più possibile (ad esempio monitoraggio della compliance all'igiene delle mani secondo il metodo raccomandato dall'OMS; quadro di autovalutazione sull'igiene delle mani: http://www.who.int/gpsc/country_work/hhsa_framework_October_2010.pdf?ua=1).

Nonostante la compliance alle raccomandazioni dovrebbe dimostrare l'effetto delle presenti linee guida su CRE-CRAB-CRP_sA, il GDG ha riconosciuto che alcuni argomenti importanti che potrebbero avere un impatto sul loro successo non sono stati discussi in questo documento e devono essere considerati nel contesto delle pratiche di monitoraggio, audit e feedback. In particolare, l'importanza di buoni programmi di gestione antimicrobica per assicurare delle prescrizioni antimicrobiche appropriate per minimizzare l'emergenza di CRE-CRAB-CRP_sA e la "pressione selettiva" che le prescrizioni inadeguate possono giocare nei problemi associati alla colonizzazione e infezione da CRE-CRAB-CRP_sA.

Diffusione delle linee guida

Le linee guida saranno rese disponibili in versione online e cartacea, insieme a tutte le informazioni aggiuntive e addizionali. Saranno anche accessibili attraverso la banca dati dell'OMS e le pagine web dell'Unità globale di IPC dell'OMS, del Segretariato della resistenza antimicrobica dell'OMS e del Dipartimento dell'OMS prestazione di servizi e sicurezza (*Service Delivery and Safety, SDS*).

La diffusione attiva sarà effettuata con diversi meccanismi inclusi (ma non limitati a):

- rete globale OMS per la prevenzione e il controllo delle infezioni e le campagne globali dell'OMS *Salva vite: lavati le mani* e *La chirurgia sicura salva le vite*;
- i meccanismi di coordinamento dell'OMS per l'AMR, inclusa la Newsletter;
- i centri di collaborazione dell'OMS;
- gli stakeholder e i collaboratori dell'OMS (ad esempio altre Unità di servizio e prestazione, unità WASH, programmi di risposta alle emergenze);
- uffici regionali e nazionali dell'OMS, ministeri della salute, organizzazioni non governative (inclusi corpi della società civile);
- altre agenzie delle Nazioni Unite;
- associazioni di professionisti;
- società nazionali e internazionali di professionisti.

Sarà tenuto in considerazione il ruolo dei workshop di diffusione regionale e altre conferenze e incontri internazionali, in base a una proficua mobilitazione delle risorse.

Anche l'uso dei social media all'interno del contesto delle tecnologie di salute mobile sarà esplorato come un meccanismo per completare gli approcci di disseminazione convenzionali.

Le linee guida saranno tradotte in tutte le lingue ufficiali delle Nazioni Unite il prima possibile. Le traduzioni di terze parti in lingue non ufficiali delle Nazioni Unite saranno incoraggiate, in base alla guida dell'OMS sulle traduzioni. Un breve sommario delle linee guida sarà reso disponibile su supporto cartaceo e online.

Su richiesta dei ministeri di salute o degli uffici regionali o nazionali dell'OMS, sarà fornito supporto tecnico per l'adattamento e l'implementazione delle linee guida nei diversi Paesi.

Le équipes di IPC a tutti e tre i livelli dell'OMS continueranno a lavorare con tutti gli stakeholder e gli attuatori

per identificare e valutare le priorità, le barriere e i facilitatori per l'implementazione delle presenti linee guida. L'équipe sosterrà gli sforzi degli stakeholder volti a sviluppare l'adattamento e l'implementazione delle strategie delle linee guida adattate in base al contesto locale. L'adattamento delle raccomandazioni contenute nelle linee guida è un prerequisito importante per la diffusione e l'adozione di successo per assicurare lo sviluppo di documenti adeguati a livello locale che siano in grado di soddisfare i bisogni specifici di ogni Paese e del suo servizio sanitario. Tuttavia, le modifiche alle raccomandazioni devono essere giustificate in maniera esplicita e trasparente.

La divulgazione attraverso la letteratura scientifica è considerata cruciale per un'adozione di successo delle raccomandazioni, quindi l'OMS e i membri del Gruppo di esperti per le revisioni sistematiche puntano a sviluppare alcuni articoli per la pubblicazione in riviste specialistiche.

Valutazione delle raccomandazioni

L'implementazione delle presenti linee guida su CRE-CRAB-CRPsA può essere misurata in diversi modi e sarà cura dell'Unità globale di IPC dell'OMS sviluppare un quadro di riferimento per la valutazione in collaborazione con gli stakeholder coinvolti nello sviluppo delle linee guida. Le lezioni apprese dalla diffusione e dall'implementazione delle presenti linee guida saranno revisionate nello sviluppo delle strategie di valutazione.

Saranno studiati dei meccanismi per tenere traccia di:

- numero di Paesi che includono le linee guida su CRE-CRAB-CRPsA nei loro programmi di AMR e IPC a livello nazionale e di struttura. Al momento, non esiste un sistema di monitoraggio che possa raccogliere quest'informazione in maniera comprensiva su base ordinaria, ma sarà attivamente considerato.
- Numero di copie stampate e di download dal sito dell'OMS come un indicatore di interesse nelle linee guida.
- Numero di richieste di assistenza tecnica per gli Stati membri.
- Numero di richieste correlate all'adattamento e alle traduzioni.

Revisione e aggiornamento delle raccomandazioni

In base alla valutazione, l'OMS provvederà alla revisione di queste linee guida ogni 3-5 anni.

Bibliografia

1. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infections in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options. *Microb Drug Resist*. 2016;22(5):412-31.
2. Kaye KS, Pogue JM. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: epidemiology and management. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):949-62.
3. Labarca JA, Salles MJ, Seas C, Guzman-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(2):276-92.
4. Savard P, Perl TM. Combating the spread of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a battle that infection prevention should not lose. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):854-61.
5. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 Suppl 2):S65-164.
6. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44102/1/9789241597906_eng.pdf, accessed 26 October 2017).
7. Hand hygiene technical reference manual. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://www.who.int/infectionprevention/tools/handhygiene/evaluation_feedback/en/, accessed 26 October 2017).
8. Report on the endemic burden of healthcare-associated infection worldwide. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf, accessed 26 October 2017).
9. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9761):228-41.
10. Shekelle PG, Wachter RM, McDonald KM, Schoelles K, Dy SM, et al. Top 10 patient safety strategies that can be encouraged for adoption now. *Ann Intern Med*. 2013;58 (5 Pt 2):365-8.
11. Tangden T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Int Med*. 2015;277(5):501-12.
12. Core components for infection control prevention and control programmes. Geneva: World Health Organization; 2009 (http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2009_1/en/index.html, accessed 26 October 2017).
13. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/gpsc/ipc-componentsguidelines/en/>, accessed 26 October 2017).
14. WHO handbook for guideline development. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, accessed 26 October 2017).
15. Brozek JL, Aki EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64(5):669-77.
16. Antimicrobial resistance surveillance in Europe: technical report. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015 (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobialresistance-europe-2015.pdf>, accessed 26 October 2017).
17. Rapid risk assessment: carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016. (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/8-Dec-2016-RRAAcinetobacter%20baumannii-Europe.pdf>, accessed 26 October 2017).
18. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European hospitals 2011–2012. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2013. (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcareassociated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>, accessed 26 October 2017).
19. CDC's Antibiotic Resistance Patient Safety Atlas 2016. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2016 (<http://www.cdc.gov/hai/surveillance/ar-patientsafety-atlas.html>, accessed 26 October 2017).
20. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1, accessed 26 October 2017).

21. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017;215(Suppl. 1):S28-s36.
22. Castanheira M, Griffin MA, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN, Flamm RK. Detection of mcr-1 among *Escherichia coli* clinical isolates collected worldwide as part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in 2014 and 2015. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5623-4.
23. Borgia S, Lastovetska O, Richardson D, Eshaghi A, Xiong J, Chung C, et al. Outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae containing bla_{NDM-1}, Ontario, Canada. *Clin Infect Dis.* 2012;55(11):e109-17.
24. Jin Y, Shao C, Li J, Fan H, Bai Y, Wang Y. Outbreak of multidrug resistant NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* from a neonatal unit in Shandong Province, China. *PloS One.* 2015;10(3):e0119571.
25. Silva KE, Cayo R, Carvalhaes CG, Patussi Correia Sacchi F, Rodrigues-Costa F, Ramos da Silva AC, et al. Coproduction of KPC-2 and IMP-10 in carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolates from an outbreak in a Brazilian teaching hospital. *J Clin Microbiol.* 2015;53(7):2324-8.
26. Jamal WY, Albert MJ, Rotimi VO. High prevalence of New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) producers among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Kuwait. *PloS One.* 2016;11(3):e0152638.
27. Chitnis AS, Caruthers PS, Rao AK, Lamb J, Lurvey R, Beau De Rochars V, et al. Outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at a long-term acute care hospital: sustained reductions in transmission through active surveillance and targeted interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(10):984-92.
28. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):848-55.
29. Forde C, Stierman B, Ramon-Pardo P, dos Santos T, Singh N. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Barbados: driving change in practice at the national level. *PloS One.* 2017;12(5):e0176779.
30. Rapid risk assessment: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016 (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/carbapenemresistant-enterobacteriaceae-risk-assessmentapril-2016.pdf>, accessed 26 October 2017).
31. Carbapenemase-producing bacteria in Europe: technical report. Stockholm; European Centre for Disease Control and Prevention; 2013 (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobialresistance-carbapenemase-producing-bacteriaeurope.pdf>, accessed 26 October 2017).
32. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis.* 2006;42(5):692-9.
33. Liu WL, Liang HW, Lee MF, Lin HL, Lin YH, Chen CC, et al. The impact of inadequate terminal disinfection on an outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *PloS One.* 2014;9(9):e107975.
34. Voor In 't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EM, Vos MC. A systematic review and metaanalyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2626-37.
35. Rutala WA, Weber DJ. Outbreaks of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections associated with duodenoscopes: what can we do to prevent infections? *Am J Infect Control.* 2016;44(Suppl. 5):e47-51.
36. Otter JA, Burgess P, Davies F, Mookerjee S, Singleton J, Gilchrist M, et al. Counting the cost of an outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: an economic evaluation from a hospital perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(3):188-96.
37. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1170-5.
38. Villegas MV, Pallares CJ, Escand_n-Vargas K, Hern_ndeiz-G_mez C, Correa A, Ivarez C, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in seven Latin American countries. *PloS One.* 2016;11(4):e0154092.
39. Zhang Y, Chen XL, Huang AW, Liu SL, Liu WJ, Zhang N, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a meta-analysis of cohort studies. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5:e27.
40. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Casta_eda C, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2013;20(5):416-23.
41. Haverkate MR, Weiner S, Lolans K, Moore NM, Weinstein RA, Bonten MJM, et al. Duration of colonization with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria at long-term acute care hospitals in Chicago, Illinois. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(4):ofw178.

42. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. 2010. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44452/1/9789241500531_eng.pdf?ua=1, accessed 26 October 2017).
43. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-e77.
44. WHO AWaRe framework for AB treatments of infections caused by these bacteria. Geneva: World Health Organization; 2017.
45. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
46. Balshem H HM, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
47. Guyatt G OA, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
48. DalBen MF, Teixeira Mendes E, Moura ML, Abdel Rahman D, Peixoto D, Alves Dos Santos S, et al. A model-based strategy to control the spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: simulate and implement. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1315-22.
49. Viale P, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Ambretti S, et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3):242-7.
50. Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, Low DJ, Hazen KC, Toney DM, et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae toolkit. *Infect Control Hospital Epidemiol*. 2014;35(7):810-7.
51. Hayden MK, Lin MY, Lolans K, Weiner S, Blom D, Moore NM, et al. Prevention of colonization and infection by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015;60(8):1153-61.
52. Gagliotti C, Cappelli V, Carretto E, Marchi M, Pan A, Ragni P, et al. Control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a region-wide intervention. *Euro Surveill*. 2014;19(43).
53. Ciobotaro P, Oved M, Nadir E, Bardenstein R, Zimhony O. An effective intervention to limit the spread of an epidemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an acute care setting: from theory to practice. *Am J Infect Control*. 2011;39(8):671-7.
54. Kim NH, Han WD, Song KH, Seo HK, Shin MJ, Kim TS, et al. Successful containment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by strict contact precautions without active surveillance. *Am J Infect Control*. 2014;42(12):1270-3.
55. Borer A, Eskira S, Nativ R, Saidel-Odes L, Riesenber K, Livshiz-Riven I, et al. A multifaceted intervention strategy for eradication of a hospital-wide outbreak caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Southern Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(12):1158-65.
56. Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospitalwide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(6):620-6.
57. Cho OH, Bak MH, Baek EH, Park KH, Kim S, Bae IG. Successful control of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Korean university hospital: a 6-year perspective. *Am J Infect Control*. 2014;42(9):976-9.
58. DalBen MF, Basso M, Garcia CP, Costa SF, Toscano CM, Jarvis WR, et al. Colonization pressure as a risk factor for colonization by multiresistant *Acinetobacter* spp and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clinics*. 2013;68(8):1128-33.
59. Munoz-Price LS, Carling P, Cleary T, Fajardo-Aquino Y, DePascale D, Jimenez A, et al. Control of a two-decade endemic situation with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: electronic dissemination of a bundle of interventions. *Am J Infect Control*. 2014;42(5):466-71.
60. Nagao M, Iinuma Y, Igawa J, Saito T, Yamashita K, Kondo T, et al. Control of an outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a haemato-oncology unit. *J Hosp Infect*. 2011;79(1):49-53.
61. Suarez C, Pena C, Arch O, Dominguez MA, Tubau F, Juan C, et al. A large sustained endemic outbreak of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition. *BMC Infect Dis*. 2011;11:272.

62. Chung YK, Kim JS, Lee SS, Lee JA, Kim HS, Shin KS, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on acquisition of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in the medical intensive care unit with CRAB endemicity. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1171-7.
63. Campbell E, Neelakanta A, Sitaras, J, Schmidt M, Passaretti C. Impact of expanded carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) screening on rates of hospital acquired (HA) CRE infection. IDWeek; New Orleans (LA): 26-30 October 2016; poster55-333.
64. Maben J, Griffiths P, Penfold C, Simon M, Pizzo E, Anderson J, et al. Evaluating a major innovation in hospital design: workforce implications and impact on patient and staff experiences of all single room hospital accommodation. *Health Serv Delivery Res* 3.3. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 Feb.
65. Addressing ethical issues in pandemic influenza planning. Geneva: World Health Organization; 2008 (http://www.who.int/ethics/influenza_project/en/, accessed 26 October 2017).
66. Thomas JC, Sage M, Dillenberg J, Guillory VJ. A code of ethics for public health. *Am J Public Health*. 2002;92(7):1057-9.
67. Childress JF, Bernheim RG. Public health ethics. Public justification and public trust. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2008;51(2):158-63.
68. Allegranzi B, Gayet-Ageron A, Damani N, Bengaly L, McLaws ML, Moro ML, et al. Global implementation of WHO's multimodal strategy for improvement of hand hygiene: a quasi-experimental study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(10):843-51.
69. Luangasanatip N, Hongsuwan M, Limmathurotsakul D, Lubell Y, Lee AS, Harbarth S, et al. Comparative efficacy of interventions to promote hand hygiene in hospital: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h3728.
70. Evidence of hand hygiene as the building block for infection prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/infectionprevention/campaigns/cleanhands/evidence.pdf?ua=1>, accessed 26 October 2017).
71. Pittet D, Panesar SS, Wilson K, Longtin Y, Morris T, Allan V, et al. Involving the patient to ask about hospital hand hygiene: a National Patient Safety Agency feasibility study. *J Hosp Infect*. 2011;77(4):299-303.
72. McGuckin M, Govednik J. Patient empowerment begins with knowledge: consumer perceptions and knowledge sources for hand hygiene compliance rates. *Am J Infect Control*. 2014;42(10):1106-8.
73. McGuckin M, Govednik J. Patient empowerment and hand hygiene, 1997-2012. *J Hosp Infect*. 2013;84(3):191-9.
74. Stewardson AJ, Sax H, Gayet-Ageron A, Touveneau S, Longtin Y, Zingg W, et al. Enhanced performance feedback and patient participation to improve hand hygiene compliance of health-care workers in the setting of established multimodal promotion: a single-centre, cluster randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1345-55.
75. Sattar SA, Maillard JY. The crucial role of wiping in decontamination of high-touch environmental surfaces: review of current status and directions for the future. *Am J Infect Control*. 2013;41:S97-S104.
76. Essential environmental health standards in health care. Geneva: World Health Organization; 2008 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43767/1/9789241547239_eng.pdf?ua=1, accessed 26 October 2017).
77. Guide to the implementation of the WHO multimodal hand hygiene improvement strategy. Geneva; World Health Organization; 2009 (http://www.who.int/gpsc/5may/Guide_to_Implementation.pdf, accessed 26 October 2017).
78. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): November 2015 update - CRE toolkit 2015. Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention; 2015 (<https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cretoolkit/index.html>, accessed 26 October 2017).

APPENDICI

Appendice 1: esperti esterni e personale dell'OMS coinvolto nella preparazione delle Linee Guida

Gruppo di lavoro per lo sviluppo delle Linee Guida OMS

Regione Africana

Shaheen Mehtar
Infection Control Africa Network
Stellenbosch, South Africa
Babacar Ndoye
Infection Control Africa Network
Dakar, Senegal

Folasade Ogunsola
Provost, College of Medicine
University of Lagos
Lagos, Nigeria

Regione delle Americhe

Neil Gupta
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA, USA

Fernando Otaiza
Ministry of Health
Santiago, Chile

Nalini Singh
Children's National Medical Center and George
Washington University
Washington, DC, USA

Regione del Sud-Est Asiatico

Kushlani Jayatilleke
Sri Jayewardenapura General Hospital
Sri Jayewardenapura Kotte, Sri Lanka

Sharmila Sengupta
Medanta - The Medicity Hospital
Gurugram, India

Akeau Unahalekhaka
Faculty of Nursing
Chiang Mai University
Chiang Mai, Thailand

Regione Europea

George L. Daikos
Laikon and Attikon Hospitals
Athens, Greece

Petra Gastmeier
Charité Universitätsmedizin
Berlin, Germany

Anna-Pelagia Magiorakos
European Centre for Disease Prevention and Control
Stockholm, Sweden

Maria Luisa Moro
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale
Regione Emilia-Romagna, Italy

Pierre Parneix
Centre de Coordination de Lutte contre les Infections
Nosocomiales Sud-Ouest [South-West France Health
Care-Associated Infection Control Centre] and
Société Française d'Hygiène
Hôpital Pellegrin
Bordeaux, France

Mitchell J. Schwaber
National Center for Infection Control of the Israel
Ministry of Health and Sackler Faculty of Medicine
Tel Aviv University
Tel Aviv, Israel

Evelina Tacconelli
University Hospital Tübingen
Tübingen, Germany

Regione del Mediterraneo Orientale

Maha Talaat
Centers for Disease Control and Prevention Global
Disease Detection Programme
Cairo, Egypt

Regione del Pacifico Occidentale

Ben Howden
The Peter Doherty Institute for Infection and
Immunity, University of Melbourne and Austin
Health Melbourne, Australia

Bijie Hu
Chinese Infection Control Association
Beijing, China

Marimuthu Kalisvar
Tan Tock Seng Hospital and National University
of Singapore
Novena, Singapore

Wing-Hong Seto
WHO Collaborating Centre for Infectious Disease
Epidemiology and Control/University of Hong Kong
Hong Kong SAR, China

Metodologo

Matthias Egger
Institute of Social and Preventive Medicine
University of Bern
Bern, Switzerland

Gruppo direttivo dell'OMS

Benedetta Allegranzi
Department of Service Delivery and Safety
WHO

Geneva, Switzerland

Sergey Eremin
Antimicrobial Resistance Secretariat
WHO
Geneva, Switzerland

Bruce Gordon
Water, Sanitation and Hygiene
WHO
Geneva, Switzerland

Rana Hajjeh
WHO Regional Office for the Eastern
Mediterranean
Cairo, Egypt

Valeska Stempliuk
WHO Regional Office for the Americas
Washington, DC, USA

Elizabeth Tayler
Antimicrobial Resistance Secretariat
WHO
Geneva, Switzerland

Gruppo degli esperti delle Revisioni Sistematiche

Mohamed Abbas
Geneva University Hospitals/WHO Collaborating
Centre on Patient Safety
Geneva, Switzerland

Tomas John Allen
Library and Information Networks for Knowledge
WHO
Geneva, Switzerland

Stephan Harbarth
Geneva University Hospitals and Faculty of
Medicine/WHO Collaborating Centre on Patient
Safety
Geneva, Switzerland

Daniela Pires
Geneva University Hospitals/WHO Collaborating
Centre on Patient Safety
Geneva, Switzerland

Sara Tomczyk
Department of Service Delivery and Safety
WHO
Geneva, Switzerland

Anthony Twyman
Department of Service Delivery and Safety
WHO
Geneva, Switzerland

Veronica Zanichelli

Geneva University Hospitals
Geneva, Switzerland

Gruppo di esperti esterni

Silvio Brusaferrò
EUNETIPS and Udine University Hospital
Udine, Italy

An Caluwaerts
Médecins Sans Frontières
(Doctors Without Borders)
Brussels, Belgium

Garance Fannie Upham
World Alliance Against Antibiotic Resistance/WHO
Patients for Patient Safety Network
Prévessin-Moëns, France

Jean-Christophe Lucet
Hôpital Bichat – Claude Bernard
Paris, France

Maria Virginia Villegas
Centro Internacional de Entrenamiento
e Investigaciones Médicas
Cali, Colombia

Appendice 2: Inventario delle Linee Guida nazionali e regionali

È stato prodotto e analizzato un inventario dei documenti regionali e nazionali relativi alla gestione delle infezioni/colonizzazioni di CRE-CRAB-CRPsA, inclusa la ricerca sul web e la consulenza di esperti. L'approccio copriva tutte e sei le regioni dell'OMS (Regione africana, Regione delle Americhe, Regione del Sud-Est asiatico, Regione Europea, Regione del Mediterraneo Orientale e Regione del Pacifico Occidentale). I *focal point* regionali dell'OMS e i membri del GDG sono stati invitati dalle nazioni e dagli uffici regionali a fornire contributi sui documenti esistenti. Per i documenti privi di una traduzione esistente in inglese, francese, tedesco, italiano, portoghese o spagnolo, è stato chiesto agli esperti di riassumere i punti chiave presentati. Lo scopo era di imparare dai documenti di indirizzo identificati e di confrontarli, pur riconoscendo la loro significativa diversità, evidenziando in tal modo la necessità di sviluppare Linee Guida basate su evidenze internazionali per la gestione di CRE-CRAB-CRPsA.

In totale, sono stati identificati 34 documenti di orientamento, tra cui 30 documenti nazionali e 4 regionali (1-34). Ventisei (76%) non hanno segnalato il metodo di sviluppo dei documenti. Due (6%) hanno riferito solo un processo di consultazione tra esperti, cinque (15%) hanno riferito un processo di consultazione tra esperti e una revisione della letteratura, e due (6%) hanno riferito sia una revisione della letteratura che una valutazione delle evidenze.

Quattordici (38%) includevano suggerimenti per le strategie di implementazione (ad esempio, ruoli suggeriti, processi e strumenti di pianificazione organizzativa e strategica). Ventuno (62%) erano specifici per CRE/CPE.

Tabella. Caratteristiche generali dei documenti di orientamento identificati.

Caratteristiche N=34 (%)

Livello di applicazione delle linee guida identificate
Documenti ad indirizzo nazionale 30 (88)
Documenti ad indirizzo regionale 4 (12)
Metodi per lo sviluppo delle linee guida
Non riportati 25 (74)
Solo consulenza 2 (6)
Consulenza e revisione della letteratura 5 (15)
Revisione della letteratura e classificazione dell'evidenza 2 (6)
Strategie di implementazione incluse* 14 (41)
Oggetto delle linee guida
CRE/CPE 20 (59)
Batteri Gram-negativi resistenti 14 (41)

* Per esempio, ruoli suggeriti, processi e strumenti di pianificazione organizzativa e strategica.

L'anno di pubblicazione delle Linee Guida identificate variava tra il 2012 e il 2014 per i sette documenti di orientamento che riportavano una revisione della letteratura. L'origine delle pubblicazioni includeva la Regione Europea (cinque, il 71%), la Regione del Pacifico Occidentale (una, il 20%) e un gruppo di lavoro internazionale (uno, il 20%) (2-8). In tutti i documenti di orientamento, venivano considerati molteplici aspetti (cioè screening, precauzioni di contatto, isolamento del paziente, cohorting, igiene delle mani, igiene ambientale e aspetti strutturali). Tale strategia multimodale è fortemente raccomandata nelle *Linee Guida dell'OMS sulle componenti principali dei programmi di prevenzione e controllo delle infezioni a livello nazionale e delle strutture sanitarie per acuti* (35).

Le linee guida pubblicate nel 2014 dalla Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive per la gestione delle misure di controllo delle infezioni per ridurre la trasmissione di batteri Gram-negativi multi-resistenti nei pazienti ospedalizzati hanno usato i metodi più solidi basati sull'evidenza scientifica, inclusa una revisione sistematica completa e l'approccio GRADE per formulare raccomandazioni (2).

Bibliografia

1. Facility guidance for control of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE): November 2015 update - CRE toolkit 2015. Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention; 2015 (<https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cretoolkit/index.html>, accessed 26 October 2017).
2. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant gram-negative bacteria in hospitalized patients. Clin Microbiol Infect. 2014;20 (Suppl. 1):1-55.
3. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, Pardo PR, Daikos G, Hsueh PR, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. J Chemother. 2013;25(3):129-40 (<http://www.sati.org.ar/files/infectologia/2010-kpc-enterobacterias-productoras-carbapenemasas-guias-adaptadas-del-cdchicpac.pdf>, accessed 26 October 2017).
4. Haut Conseil de la Santé Publique (France). French recommendations for the prevention of emerging extensively drug-resistant bacteria (eXDR) cross-transmission. 2013 (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=372>, accessed 26 October 2017).
5. Robert Koch Institute (Germany). Infection control measures for infections or colonisation by multidrug-resistant gram-negative bacteria. 2012 (http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Gramneg_Erreger.pdf?blob=publicationFile, accessed 26 October 2017).
6. Ministry of Health, Welfare and Sport (Netherlands). Guidelines for multidrug-resistant microorganisms (MDRO). 2013.
7. Public Health England. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. 2013 (<https://www.gov.uk/government/publications/carbapenemase-producing-enterobacteriaceae-early-detection-management-and-control-toolkit-for-acute-trusts>, accessed 26 October 2017).
8. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Recommendations for the control of multidrug resistant gram-negatives: carbapenem resistant Enterobacteriaceae. 2013 (<https://www.safetyandquality.gov.au/wpcontent/uploads/2013/12/MRGN-Guide-Enterobacteriaceae-PDF-1.89MB.pdf>, accessed 26 October 2017).
9. United States Agency for Healthcare Research and Quality. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) control and prevention toolkit. 2014 (<https://www.ahrq.gov/professionals/qualitypatient-safety/patient-safetyresources/resources/cretoolkit/index.html>, accessed 26 October 2017).
10. Risk assessment and systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients, Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2014 (<https://ecdc.europa.eu/en/publicationsdata/systematic-review-effectiveness-infection-control-measures-prevent-transmission>, accessed 26 October 2017).
11. Bundesministerium für Gesundheit (Austria). Control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Austria. 2011 (https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/krankenhaushygiene/HygMappe/News/CPE_Kontrollieren_Sep_11.pdf, accessed 26 October 2017).
12. Conseil Supérieur de la Santé (Belgium). Measures to apply following the emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Belgium. 2011 (<https://www.health.belgium.be/fr/publicationset-recherches>, accessed 26 October 2017).
13. Ministry of Health (Czech Republic). Control of imported cases of colonisation and/or infection by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. 2012 (http://www.mzcr.cz/legislativa/dokumenty/vestnik-c8/2012_6865_2510_11.html, accessed 26 October 2017).
14. Ministry of Health (Greece). Action plan for the management of infections by multidrug-resistant Gram-negative pathogens in healthcare settings 'Prokroustis'. 2014 (<http://www.keelpno.gr/Portals/0/%CE%91%CF%81%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%B1/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CF%85%CE%B1%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC%20%CE%A0%CE%B1%CE%B8%CE%BF%CE%B3%CF%8C%CE%BD%CE%B1/prokroustis%20final-1.pdf>, accessed 26 October 2017).
15. Ministry of Health (Italy). Surveillance and control of infections caused by carbapenemase-producing bacteria (CPE). 2013 (<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=45499&parte=1%20&serie=>, accessed 26 October 2017).
16. Ministry of Health, Social and Family Affairs (Hungary). Guidance of national center for epidemiology on

identification and prevention of spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in healthcare facilities. 2011 (<http://www.oek.hu/oekfile.pl?fid=4089>, accessed 26 October 2017).

17. Royal College of Physicians of Ireland. Clinical advisory group on healthcare associated infections. Multi-drug resistant organisms excluding MRSA in the healthcare setting. 2012 (http://www.hpsc.ie/az/microbiologyantimicrobialresistance/infectioncontrolandhai/guidelines/File_12922_en.pdf, accessed 26 October 2017).

18. Ministry of Health and Care Services (Norway). Prevention and control of transmission of multidrug-resistant gram-negative and ESBL-producing bacteria in healthcare facilities. 2009 (<https://www.fhi.no/>, accessed 26 October 2017).

19. Ministry of Health (Poland). Recommendations for the control of sporadic cases and outbreaks caused by gram-negative bacteria of the family Enterobacteriaceae. 2012 (<http://www.oipip.bialystok.pl/sites/oipip.com.pl/files/dokumenty/kpc-20120713.pdf>, accessed 26 October 2017).

20. Ministry of Health (Slovakia). Guidance for the diagnosis, prevention and control of infections by bacteria with clinically and epidemiologically important resistance mechanisms. 2014 (<http://www.ruvztn.sk/OU%20MZ%20SR.pdf>, accessed 26 October 2017).

21. Ministry of Health (Slovenia). Recommendations for the control of ESBL positive bacteria and carbapenemase-positive bacteria. 2010 (http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebni/NAKOBO_oktober_2010/PRIPOROCILA_ESBL_26.10.10.pdf, accessed 26 October 2017).

22. Salud Madrid (Spain). Prevention and control against infection with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. 2013 (http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=ContentDisposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPLAN+PREVENCIO%3C%93N+Y+CONTROL+EPC+CM_v1_sept+2013.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352838664739&ssbinary=true, accessed 26 October 2017).

23. Ministry of Health and Social Affairs (Sweden). ESBL-producing enterobacteria: knowledge base with draft notices to limit the spread of Enterobacteriaceae with ESBL. 2013 (<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationer/ESBL-producerandetarmbakterier>, accessed 26 October 2017).

24. Health Protection Scotland. Toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Scottish acute settings. 2016 (<http://www.nhsggc.org.uk/media/238033/cpeacute-toolkit.pdf>, accessed 26 October 2017).

25. Public Health Agency of Canada. Carbapenem-resistant gram-negative bacilli. 2010 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/noissinp/guide/ipcm-mpci/pdf/guide-eng.pdf>, accessed 26 October 2017).

26. Pan American Health Organization. Prevention and control of carbapenemase-producing infections. 2012 (http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=18671&Itemid=4130, accessed 26 October 2017).

27. Ministry of Health (Brazil). Prevention and control of multidrug-resistant Enterobacteriaceae infection. 2013 (<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+01+de+2013+-+Medidas+de+preven%C3%A7%C3%A3o+e+controle+de+infec%C3%A7%C3%B5es+por+enterobact%C3%A9rias+múltiresistentes/eb5ba76ed51a-46d9-a461-32c737687c1c>, accessed 26 October 2017).

28. Ministry of Health (Chile). Containment of antimicrobial-resistant organisms of public health importance. 2017.

29. Ministry of Public Health (Ecuador). Protocol for the care of patients with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). 2013 ([https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/7.%20protocolo%20de%20atenci%C3%B3n%20de%20paciente%20kpc%20\(18\).pdf](https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/7.%20protocolo%20de%20atenci%C3%B3n%20de%20paciente%20kpc%20(18).pdf), accessed 26 October 2017).

30. Ministry of Public Health (Uruguay). Recommendations for the control of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) transmission in hospitals. 2012 (<http://www.msp.gub.uy/publicaci%C3%B3n/plan-de-control-de-la-dispersi%C3%B3n-deenterobacterias-productoras-de-kpc>, accessed 26 October 2017).

31. Ministry of Health (Panama). Control of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). 2011.

32. Ministry of Health (Israel). Recommendations on carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. 2017.

33. Ministry of Public Health (Thailand). Guidelines for the prevention of multidrug resistant organism transmission in hospitals. 2011.

34. Ministry of Health (Singapore). Guidelines for control and prevention of multi-drug resistant organisms

(MDROs) in healthcare facilities. 2013
(https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/Publications/Guidelines/Infection%20Control%20guidelines/GUIDELINES%20FOR%20CONTROL%20AND%20PREVENTION%20OF%20MULTIDRUG%20RESISTANT%20ORGANISMS%20%28MDROS%29%20IN%20HEALTHCARE%20FACILITIES%20-%20Nov%202013.pdf, accessed 26 October 2017).

35. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/gpsc/ipc-componentsguidelines/en/>, accessed 26 October 2017).

