

# Le infezioni ospedaliere: elementi di epidemiologia e prevenzione

CLAUDIO CAPOZZI

*Medico di Direzione Sanitaria Aziendale,  
Azienda ospedaliera universitaria Policlinico "Tor Vergata", Roma*

ARNALDO CAPOZZI

*Cattedra di Igiene, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma*

GIUSEPPE VISCONTI

*Direttore Sanitario di Presidio,  
Azienda ospedaliera universitaria Policlinico "Tor Vergata", Roma*

FRANCESCA IGNESTI

*Medico di Direzione Sanitaria di Presidio,  
Azienda ospedaliera universitaria Policlinico "Tor Vergata", Roma*

AUGUSTO PANÀ

*Direttore Cattedra di Igiene, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma*

ISABELLA MASTROBUONO

*Direttore Sanitario Aziendale,  
Azienda ospedaliera universitaria Policlinico "Tor Vergata", Roma*

## Perché è importante occuparsi di infezioni ospedaliere?

Il problema delle infezioni contratte durante la degenza ospedaliera è riconosciuto a livello internazionale quale una tra le principali minacce per la salute pubblica. Le infezioni ospedaliere rappresentano un evento non desiderato da alcuno; non desiderato certamente dal paziente che ne sconta le conseguenze, non voluto dall'operatore sanitario al quale viene attribuita la responsabilità, non desiderato dall'amministrazione dell'Istituto erogante prestazioni assistenziali. Nonostante ciò, le infezioni ospedaliere continuano a rappresentare un problema rilevante di sanità pubblica, nell'ambito dell'assistenza prestata negli ospedali, a causa del loro notevole impatto sia in termini di morbilità e mortalità sia in termini di costi economici ad esse correlati. Negli ultimi trent'anni il tema del controllo delle infezioni è anzi cresciuto di importanza a causa delle sofferenze e dei costi aggiuntivi associati alle infezioni ospedaliere nonché per la loro evitabilità con l'adozione di misure note.

Le infezioni ospedaliere rappresentano le complicanze più frequenti tra i pazienti ricoverati in ospedale. Secondo uno studio condotto negli anni novanta negli USA<sup>1</sup>, una singola infezione, e precisamente quella del sito chirurgico, si poneva al secondo posto tra tutti gli eventi avversi rilevati in pazienti ricoverati in ospedale.

Al momento attuale la frequenza di occorrenza delle infezioni ospedaliere è pari al 5-10%<sup>2</sup>. Nonostante si conoscano i principali fattori di rischio e le relative misure di prevenzione, le iniziative per tenere sotto controllo le infezioni ospedaliere si scontrano con la modificata tipologia di pazienti

trattati, sempre più anziani, con l'aumento delle procedure invasive e delle terapie immunosoppressive, con lo sviluppo di microrganismi, come virus e funghi, contro cui esistono terapie limitate; poiché alcuni di questi fattori sono anche la conseguenza dei progressi ottenuti in campo medico, per le condizioni attuali della medicina una certa percentuale di infezioni ospedaliere appare inevitabile, ma sicuramente molto si può e si deve fare per limitarne l'incidenza.

Pur in presenza di stime variabili in merito alle proporzioni di infezioni ospedaliere prevenibili, si può valutare che circa il 30% di esse sono prevenibili con l'adozione di specifiche pratiche assistenziali, di corretti comportamenti professionali nonché di adeguati assetti organizzativi e strutturali<sup>3</sup>; uno studio molto recente ha quantificato nel 10-70% la proporzione delle infezioni ospedaliere prevenibili in seguito a programmi di intervento, dipendendo tale variabilità dal tipo di infezione e dal contesto assistenziale<sup>4</sup>.

Oltre ad essere frequenti, le infezioni ospedaliere sono anche gravi: ciò è vero, in particolare, per le sepsi e le polmoniti, per le quali si considera un livello di mortalità pari al 20-30%; complessivamente, l'1% dei pazienti che contraggono un'infezione muoiono successivamente come effetto diretto dell'insorgenza di infezione, mentre nel 3% dei casi l'infezione contribuisce attivamente al decesso, anche se non è la sola causa di morte<sup>5</sup>.

Un'altra dimensione per valutare l'impatto delle complicanze infettive dell'assistenza sanitaria è quella dei costi: in tal senso le infezioni ospedaliere rappresentano una componente importante di incremento dei costi correlati ai servizi sanitari<sup>6</sup>.

La quantificazione dei costi non è facilmente

effettuabile, soprattutto a causa delle molteplici variabili da considerare: esami diagnostici, terapie antibiotiche, consulenze specialistiche e giornate aggiuntive di degenza. Nel 1986 in Gran Bretagna l'*Infection Control Standards Working Party*, partendo dall'assunto di un aumento medio di 4 giorni di degenza nei pazienti interessati da infezioni ospedaliere, con una prevalenza del 5%, ha stimato il relativo costo annuo in 111 milioni di sterline e quantificato in 950.000 i giorni di degenza persi. Considerando anche il costo a carico della comunità ci si rende conto di quale sia il notevole peso economico di questa problematica<sup>7</sup>.

In base a dati più recenti<sup>8</sup> provenienti sempre dall'Inghilterra si stima che l'impatto delle infezioni ospedaliere sia persino maggiore di quanto previsto.

In Italia, sulla base delle indicazioni della letteratura, tenendo conto dei dati di ospedalizzazione desumibili dalla Scheda di dimissione ospedaliera (SDO), strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso dagli istituti pubblici e privati in tutto il territorio nazionale e parte integrante della cartella clinica, si può stimare che ogni anno si verifichino dalle 450 mila alle 900 mila infezioni in pazienti ospedalizzati e, poiché sono potenzialmente prevenibili il 30% di quelle insorte, si può anche stimare che ogni anno si verifichino dalle 135 mila alle 270 mila infezioni prevenibili. Valutando che le infezioni ospedaliere sono direttamente causa del decesso nell'1% dei casi, si può calcolare che dai 1350 ai 2700 decessi circa potrebbero essere prevenibili in un anno<sup>9,10</sup>.

In relazione alla vigente normativa nazionale relativa all'accreditamento<sup>11</sup>, inteso quale strumento di regolamentazione dell'accesso al mercato dei soggetti erogatori di prestazioni assistenziali, le infezioni ospedaliere sono anche considerate un indicatore della qualità dell'assistenza prestata, in quanto il loro manifestarsi indica che alcuni aspetti delle procedure assistenziali devono essere riesaminati e corretti. Al riguardo può essere utile il richiamo a quanto già previsto dal decreto del Ministro della sanità 24 luglio 1995<sup>12</sup>, e soprattutto a quanto previsto dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 (Parte I "Gli obiettivi di salute", Obiettivo 2 "Contrastare le principali patologie", Capitolo "Malattie infettive") relativamente alla prevenzione delle infezioni ospedaliere. Nel capitolo in parola del citato Psn<sup>13</sup> vengono dichiarati sia la magnitudo del problema sia gli obiettivi specifici da perseguire nonché le necessarie azioni da adottare e viene esplicitata l'importanza della prevenzione delle infezioni ospedaliere quale fattore di qualità nel processo assistenziale, in dettaglio si afferma "l'incidenza di infezioni acquisite in ospedale, che in Italia colpisce tra il 5% e il 10% di tutti i pazienti ricoverati, è un importante e sensibile indicatore della qualità dell'assistenza prestata. Accanto ai tradizionali rischi legati ai problemi di igiene ambientale, particolare rilevanza nella prevenzione delle infezioni ospedaliere assume infatti l'adozione di comportamenti e pratiche professionali e di assetti organizzativi orien-

tati a minimizzare il rischio di trasmissione dell'infezione".

Il processo di accreditamento professionale, tramite l'adesione a progetti di miglioramento continuo della qualità e l'individuazione ed adozione di specifici indicatori di infezioni ospedaliere - strumenti quantitativi in grado di misurare l'effettiva performance dei programmi di controllo del rischio infettivo - potrebbe consentire la valutazione delle conoscenze e dei comportamenti delle organizzazioni e, conseguentemente, l'identificazione delle soluzioni migliorative più adatte<sup>14,15</sup>.

### Infezione ospedaliera: cos'è e cosa non è

"Per infezione acquisita in ospedale (comunemente detta ospedaliero nosocomiale) si definisce: una infezione di pazienti ospedalizzati non presente né in incubazione al momento dell'ingresso in ospedale, comprese le infezioni successive alla dimissione, ma riferibili per tempo di incubazione al ricovero. Le infezioni acquisite in ospedale comprendono anche le infezioni che il personale ospedaliero può contrarre nell'assistenza ai malati. La diagnosi di infezione ospedaliera si basa su sintomi clinici e su dati microbiologici o sierologici. Per «infezione» si intende l'invasione e la moltiplicazione di microrganismi con eventuale invasione dei tessuti e reazione infiammatoria, con distrettuale presenza di linfangiti o adenopatie e con presenza dell'agente patogeno nel sangue. L'infezione va distinta dalla «colonizzazione» definita come la moltiplicazione a livello locale di microrganismi senza apparenti reazioni tissutali o sintomi clinici"<sup>16</sup>.

Relativamente alla colonizzazione, e all'importanza del suo controllo con misure appropriate, sono inoltre da sottolineare due rilievi: il primo riguarda la considerazione che se una infezione si sviluppa, in genere essa proviene dai germi che colonizzano il paziente, il secondo concerne la possibilità di trasmissione dei microrganismi dal paziente colonizzato ad un altro paziente, ad esempio tramite le mani di un operatore sanitario, con ciò innescando o mantenendo attivo un processo di diffusione di potenziali agenti patogeni. Riguardo a quest'ultimo rilievo, appare interessante la segnalazione in letteratura che spesso le mani degli operatori sanitari, dopo ogni visita e prima del lavaggio delle mani, risultano positive alla coltura per Enterococchi vancomicina-resistenti (*Vancomycin Resistant Enterococci*, VRE), peraltro reperibili anche su varie superfici ambientali nelle camere dei pazienti, con una sopravvivenza documentabile per periodi prolungati fino a 7 giorni.

Più modernamente, alcuni studiosi, soprattutto anglosassoni, preferiscono oggi parlare di infezioni nelle strutture sanitarie (*Health Care Acquired Infections*, HCAI), anziché di infezioni ospedaliere (*Hospital Acquired Infections*, HAI) dal momento che le infezioni ospedaliere si verificano non solo negli ospedali, ma anche in strutture sanitarie alternative di tipo residenziale o domiciliare.

## Elementi di epidemiologia e di prevenzione

L'illusione che gli antibiotici potessero essere farmaci in grado di sconfiggere qualsiasi tipo di microrganismo e di infezione svanì rapidamente intorno agli anni cinquanta quando il Nord Europa e gli Stati Uniti divennero teatro di pandemie causate da ceppi di Stafilococchi meticillino-resistenti che soprattutto negli ospedali trovarono un fertile terreno di diffusione. La conseguenza di questi eventi fu l'intensificazione degli studi sui microrganismi responsabili di infezione e proprio in questa prospettiva in molti ospedali degli Stati Uniti nacquero in modo informale gruppi multidisciplinari con l'obiettivo di monitorare tale fenomeno.

A partire dal 1970, sempre negli Stati Uniti, i *Centers for Disease Control and Prevention* di Atlanta (CDC) avviarono un sistema di sorveglianza delle infezioni ospedaliere (*National Nosocomial Infection Surveillance*, NNIS) che coinvolse molti ospedali e consentì di raccogliere una grande quantità di informazioni sul fenomeno delle infezioni ospedaliere. Questi dati hanno rappresentato la base per molte indagini epidemiologiche mirate allo studio dei più importanti fattori di rischio che sono alla base delle principali modalità di trasmissione dei microrganismi in ospedale. Il sistema di sorveglianza è tuttora operativo e coinvolge circa 300 ospedali, la cui identità è mantenuta riservata, i quali erogano prestazioni assistenziali per acuti a pazienti sia adulti che pediatrici<sup>17</sup>.

Nel 1974 i CDC avviarono il Progetto SENIC (*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*) finalizzato al raggiungimento di tre obiettivi fondamentali: stimare la grandezza del problema "infezioni ospedaliere" negli ospedali statunitensi; descrivere il grado di implementazione delle misure di prevenzione; valutare i risultati delle misure stesse. Da questa esperienza nacquero una serie di raccomandazioni per la prevenzione delle infezioni ospedaliere, per la gran parte valide ancor oggi.

Un elenco aggiornato delle linee guida relative al controllo delle infezioni ospedaliere è disponibile sul sito web dei CDC<sup>18</sup>.

In Italia non esiste un sistema di sorveglianza<sup>19</sup> nazionale di queste infezioni in termini di rilevazione corrente dei casi di infezione ospedaliere (probabilmente a causa della onerosità dell'unico sistema in grado di fornire dati affidabili e cioè il sistema attivo di rilevazione dei dati con personale dedicato che si reca nei singoli reparti e registra i casi di infezione verificatisi), ma sono stati condotti, a partire dagli anni ottanta, numerosi studi di prevalenza e di incidenza per quantificare l'entità del fenomeno e descriverne le principali caratteristiche<sup>20</sup>.

Occorre sottolineare che i dati nazionali disponibili possono essere influenzati, nel senso prevalente di una sottostima del fenomeno, dalla metodologia della rilevazione, dall'addestramento del personale addetto e dall'appropriatezza dei ricoveri ospedalieri. È evidente, per esempio, che la presenza di ricoveri impropri a carico dei pazienti non critici o trattabili ambulatorialmente, e quindi

a basso rischio di infezione, riduce la frequenza delle stesse. Anche i lunghi tempi di degenza, in particolare in attesa di accertamenti diagnostici, possono comportare una sottostima del fenomeno<sup>21</sup>.

Tali studi, comunque, hanno dimostrato che la frequenza delle infezioni ospedaliere e le loro caratteristiche epidemiologiche (localizzazioni più frequenti, patogeni coinvolti, procedure e pazienti a rischio) sono simili a quanto rilevato dal NNIS statunitense ed è quindi possibile far riferimento ai dati di questo sistema per delineare il quadro epidemiologico delle infezioni ospedaliere anche in Italia.

Secondo stime internazionali accreditate le infezioni ospedaliere si verificano nel 5-10% dei pazienti ospedalizzati e sono responsabili, nei soli Stati Uniti, di circa 80 mila decessi all'anno<sup>22</sup>. Il problema delle infezioni contratte durante la degenza ospedaliera è, quindi, di elevato impatto clinico.

L'Organizzazione mondiale della sanità ed importanti organizzazioni sanitarie internazionali fra cui i CDC, da sempre particolarmente attente alla prevenzione ed al controllo del fenomeno in questione, hanno emanato numerosi documenti di supporto all'adozione di specifiche misure di contenimento delle infezioni<sup>23,24,25,26</sup>.

Le infezioni ospedaliere sono un fenomeno diffuso, legato alla circolazione ed alla capacità infettante di un numero elevato di microrganismi di varia natura, batterica, virale, fungina, circolanti in ambito ospedaliero, nonché alla particolare suscettibilità a detti agenti patogeni da parte dei soggetti ospedalizzati sottoposti a interventi diagnostici e terapeutici di varia tipologia. Per l'elevato uso di terapie antibiotiche in ambito ospedaliero, i batteri che causano infezioni ospedaliere sono per di più frequentemente resistenti ad uno o più antibiotici.

In tutti i Paesi, compresa l'Italia, in cui tali infezioni sono state studiate, quelle ospedaliere hanno una frequenza che varia, come detto, dal 5-10% ma può arrivare fino a più del 30% dei soggetti ospedalizzati, in relazione soprattutto al reparto di ricovero, il quale, a sua volta, è indice della gravità della patologia che viene trattata e della suscettibilità del paziente all'infezione.

I più frequenti siti di sviluppo di infezione sono il tratto urinario, le ferite (comprese quelle chirurgiche e da decubito), i polmoni e i punti di inserzione del catetere vascolare; per quel che riguarda l'etiologia, nei diversi studi disponibili in letteratura sono state identificate diverse decine di microrganismi appartenenti a generi diversi.

Dati preliminari, comunque di grande rilievo, sulla frequenza delle infezioni batteriche gravi sono stati recentemente comunicati a seguito della conclusione della prima parte del "Progetto nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero"<sup>27</sup>.

Tale studio multicentrico, coordinato dall'Istituto superiore di sanità e condotto in 50 centri ospedalieri, ha reclutato a fine 2004 circa 6.000 pazienti; il 43% dei soggetti studiati sono entrati in ospedale per curare un'infezione batterica grave,

ma oltre la metà del campione l'ha contratta durante il periodo di degenza mentre era in cura per altre patologie.

Nella mappa geografica (fig. 1) il primato spetta al Sud e alle Isole (con il 48% dei pazienti infettatisi in ospedale dove erano andati a curarsi per altre cause), seguono il Nord (30%) ed il Centro (22%).

Scendendo nel dettaglio della distribuzione delle infezioni, non si notano differenze significative tra le varie Regioni, tranne che per la diagnosi di setticemia, largamente prevalente nelle regioni del Nord dove l'infezione colpisce il 54% dei pazienti ospedalizzati, mentre percentuali inferiori si registrano al Centro (32%) e al Sud (21%); segue la polmonite che primeggia al Sud con l'11% di malati rispetto al 10% del Centro e all'8% del Nord.

Relativamente alla distribuzione delle infezioni per reparto, si può osservare come la maggior parte dei pazienti si è ammalata di setticemia nei reparti di medicina generale (26%), di terapia intensiva (19%) e di ematologia (13%); la polmonite, invece, colpisce maggiormente nel reparto di terapia intensiva (29%), seguito da quello di pneumologia (18%) e da quello di medicina (16%); la quasi totalità (80%) di chi ha contratto una polmonite da ventilazione assistita si trova nei reparti di terapia intensiva seguiti da quelli di cardiocirurgia (7%).

Prendendo in considerazione ogni singolo agente patogeno, i ricercatori hanno potuto disegnare anche la mappa geografica della loro diffusione. Lo *Staphylococcus aureus*<sup>28</sup> predomina al Sud presente nel 36% dei casi, nel 34% al Nord e nel 25% al Centro. Lo *Pseudomonas aeruginosa*<sup>29</sup> trova terreno fertile al Centro con il 32% dei casi, al Sud col 30% e al Nord col 19%. L'*Escherichia coli*<sup>30</sup> è responsabile del 25% delle infezioni al Nord, del 18% al Centro, del 13% al Sud. Lo *Staphylococcus epidermidis* è la causa del 12% delle infezioni osservate al Centro e del 10% di quelle diagnosticate sia nel Nord che nel Sud; l'*Enterococcus* (sia *faecalis* che *fecium*) lo si ritrova nel 7% delle infezioni al Centro, nel 6% al Nord, nel 5% al Sud, infine la *Klebsiella pneumoniae* è presente nel 6% dei casi sia nel Sud che nel Centro e nel Nord.

La prevenzione delle infezioni ospedaliere costituisce una sfida determinante per la salute pubblica, perché esse sono causate da un insieme piuttosto eterogeneo di condizioni diverse sotto il profilo microbiologico, fisiologico ed epidemiologico, con notevole incidenza sui costi sanitari, e sono certamente indicatori della qualità del servizio offerto ai pazienti ricoverati. Incidendo signifi-

Fig. 1 - Distribuzione geografica delle infezioni ospedaliere in Italia (%)

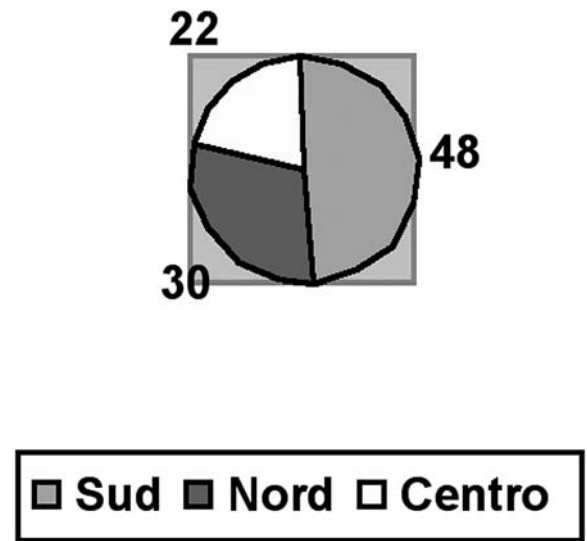
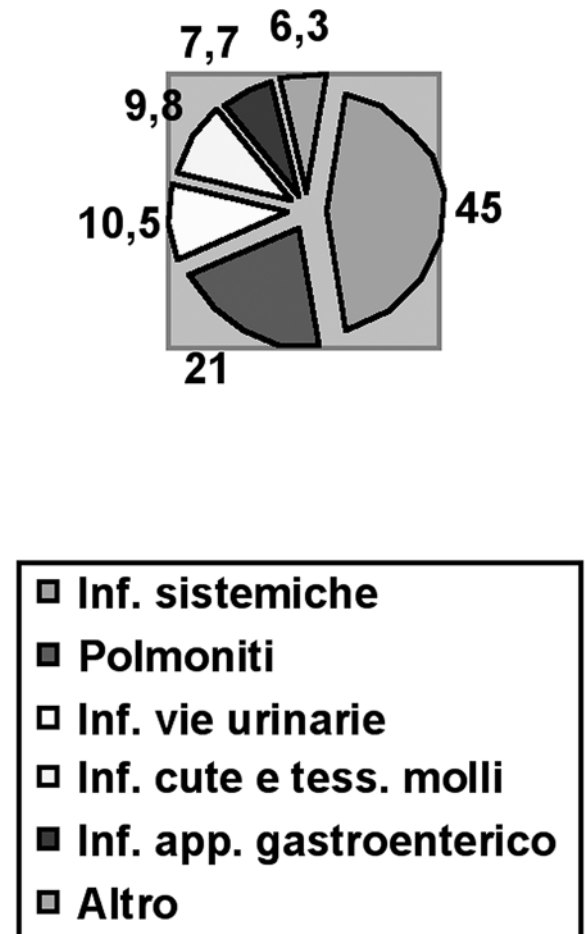


Fig. 2 - Tipi di infezione (%)



cativamente sui costi unitari e prolungando la degenza ospedaliera dei pazienti ricoverati, le infezioni ospedaliere sono anche in grado di influenzare notevolmente la capacità dei presidi ospedalieri di garantire ricovero ad altri pazienti. Nonostante l'elevato impatto socio-economico delle infezioni ospedaliere, i sistemi di sorveglianza e controllo e le azioni per ridurre gli effetti sono, invece, ancora piuttosto disomogenei a livello internazionale e nazionale, anche se negli ultimi tempi sono stati messi a punto ed implementati numerosi programmi. Al riguardo è da segnalare l'iniziativa europea del Progetto Helics (*Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance*) messo a punto per standardizzare e rendere omogenea la vigilanza sulle infezioni del sito chirurgico e sulle infezioni delle vie urinarie.

Gli studi svolti hanno fornito un'indicazione della possibile prevenibilità delle infezioni ospedaliere nella misura del 30% con conseguente riduzione dei costi e migliore qualità dell'offerta del servizio sanitario. Non esistono misure che consentano di contrastare totalmente l'infezione ospedaliera; esistono, tuttavia, misure diverse che ne possono diminuire l'incidenza e la gravità. Queste misure, tuttora oggetto di approfondimento e di dibattito, sono incentrate in generale sulle seguenti iniziative:

- approfondita conoscenza della diffusione degli agenti infettivi e delle patologie provocate nelle diverse istituzioni ospedaliere (tale conoscenza si sviluppa in una necessaria sorveglianza attiva dell'infezione ospedaliera secondo criteri analitici per i diversi ospedali e per i diversi reparti);
- implementazione delle misure di igiene personale ed ambientale, con particolare riguardo al lavaggio delle mani del personale sanitario nonché all'uso di tutti i dispositivi di protezione individuale di contenimento della trasmissione degli agenti infettivi (mascherine, camici, soprascarpe, guanti, ecc.);
- corretta gestione del paziente con adozione rapida, se necessario, delle procedure di isolamento e corretta implementazione delle procedure diagnostiche, di intervento chirurgico e terapeutico, in conformità agli standard previsti in merito all'uso dei cateteri, degli antibiotici, dei disinfettanti e delle modalità di sterilizzazione.

Le misure segnalate devono essere coordinate e valutate nella loro efficacia e, se del caso, modificate da un apposito comitato che deve essere presente in ogni ospedale. Al riguardo il Ministero della salute, con proprie circolari<sup>31,32</sup>, ha definito da tempo i criteri e i requisiti dei programmi di controllo con la previsione specifica della costituzione di un Comitato di controllo per la lotta alle infezioni ospedaliere (CIO)<sup>33</sup>.

È peraltro indispensabile la promozione dell'attivazione di detti Comitati dal momento che da un'indagine nazionale<sup>34</sup> condotta recentemente dall'Istituto superiore di sanità si è rilevato che solo il 50% dei 428 ospedali che hanno partecipato all'indagine avevano attivato il Comitato stesso.

Al riguardo è degna di nota l'istituzione presso il Ministero della salute di una commissione tecnica sul rischio clinico con gli obiettivi di studiare la

prevalenza e le cause del rischio clinico nonché di formulare indicazioni generali e specifiche misure organizzative e comportamentali per la riduzione e la gestione del problema. La commissione ha elaborato il documento "Risk management in sanità: il problema degli errori", pubblicato lo scorso 2 luglio 2004 sul sito web del Ministero della salute, il quale, partendo da una analisi approfondita sul rischio clinico, fornisce una raccolta di riflessioni e di raccomandazioni utili agli operatori sanitari del settore. Ancor più recentemente è stato costituito un gruppo tecnico con lo specifico compito di elaborare un rapporto ricognitivo sulle iniziative avviate sia a livello normativo sia a livello tecnico-operativo in merito agli approcci metodologici in tema di rischio clinico, con particolare riferimento alla ricerca di appropriate soluzioni operative per la definizione di un sistema di monitoraggio degli eventi avversi e di criteri e modalità per la formazione degli operatori sanitari.

#### *Lavaggio delle mani: opportunità di miglioramento*

Non è mai sufficientemente enfatizzata l'importanza di una corretta pratica di igiene delle mani, dal momento che è noto che la maggior parte dei patogeni acquisiti in ambiente ospedaliero sono trasmessi da paziente a paziente per il tramite delle mani degli operatori sanitari<sup>35</sup>.

Il termine "lavaggio delle mani" definisce varie azioni finalizzate alla diminuzione della colonizzazione delle mani da parte della flora microbologica transitoria, diminuzione ottenuta tramite il lavaggio standard delle mani (con acqua e sapone) oppure tramite la disinfezione delle mani (con sapone medicato o con alcool).

Esistono evidenze che individuano in tale pratica il metodo più semplice e nello stesso tempo più efficace nel ridurre l'incidenza delle infezioni nosocomiali<sup>36,37</sup>. In effetti già più di 150 anni fa Ignaz Semmelweis provò che la mortalità correlata all'infezione poteva essere ridotta con l'adozione di tale pratica da parte degli operatori sanitari<sup>38</sup>. Nonostante sia ben documentato il rapporto fra migliorata igiene delle mani e ridotta incidenza dei tassi di infezione, è ancora scarsa l'aderenza a questa basilare misura di igiene personale fra le varie tipologie di personale sanitario<sup>39,40,41</sup>. Uno dei motivi di questa scarsa aderenza può essere ricondotto alla oggettiva sottovalutazione da parte degli operatori sanitari di questo semplice protocollo di controllo delle infezioni (Jarvis, 1994).

Sulla base di questi dati è evidente come ci sia un ampio spazio per interventi finalizzati al miglioramento. Uno studio recente (Pittet, 1999) ha individuato molti fattori di rischio per la non compliance, con ciò suggerendo la possibilità di interventi mirati e diversificati. Un altro studio<sup>42</sup> ha riportato che la maggior parte degli operatori non ritiene efficaci le misure di punizione-premio ai fini dell'incremento della adozione delle misure di igiene delle mani, mentre valuta funzionali allo scopo la disponibilità ed il facile accesso ad impianti sanitari per il lavaggio delle mani. Infine,

una recente evidence-based review<sup>43</sup> ha individuato 14 studi (tabella 1, mod. da Shojania, 2001) che hanno indagato i metodi per migliorare la compliance alla procedura di igiene delle mani: dal momento che sono stati identificati molti fattori di rischio per la non-compliance, non sorprende che siano stati studiati molti interventi differenti per migliorare questa pratica. In effetti, la maggior parte di tali studi ha dimostrato un miglioramento significativo nella compliance al lavaggio delle mani, ma alcuni non hanno riportato risultati statisticamente significativi; nessuna singola strategia si è dimostrata capace di migliorare tale compliance in modo coerente e sostenuto nel tempo<sup>44</sup>, ed infatti tutti e tre gli studi (Larson, 1997; Maury, 2000; Tibballs, 1996) che hanno valutato i risultati a distanza dopo l'intervento hanno registrato tassi decrescenti di compliance, spesso con un ritorno ai livelli precedenti l'intervento stesso.

Un potenziale effetto collaterale del lavaggio delle mani è costituito dalla irritazione della cute e ciò rappresenta un ostacolo al rispetto delle guidelines relative a tale pratica<sup>45</sup>. I saponi ed i detergenti possono danneggiare la cute quando sono utilizzati in modo costante. Le preparazioni su base alcolica sono molto meno irritanti e possono essere ancor meglio tollerate se usate insieme a preparati emollienti (Larson, 1999).

Un ulteriore danno potenziale correlato all'incremento della compliance alla pratica del lavaggio delle mani è rappresentato dalla quantità di tempo richiesto per farlo in modo adeguato. Le raccomandazioni attuali suggeriscono un periodo di 15-30 secondi per lavaggio; in considerazione delle molte occasioni di lavaggio durante un turno infermieristico standard USA, tale impegno di tempo diviene rilevante e può potenzialmente interferire con l'effettuazione di altre incombenze di natura assistenziale: in effetti, la perdita di tempo è una delle motivazioni più frequentemente addotte a sostegno del mancato lavaggio delle mani (Larson, 1995). Lo strofinamento con preparati a base di alcol richiede molto meno tempo ed uno studio recente<sup>46</sup> ha quantificato un considerevole risparmio di tempo (3 vs 16 ore, nel corso di un turno giornaliero infermieristico standard).

Per quel che concerne i costi, gli interventi finalizzati a migliorare il lavaggio delle mani possono richiedere l'impegno di adeguate risorse sia finanziarie che umane per dar corso a iniziative di tipo educativo e per l'acquisto di appositi dispositivi e prodotti per l'igiene personale; ovviamente, i costi devono essere valutati alla luce dei potenziali benefici derivanti dalla riduzione delle infezioni nosocomiali. Uno studio<sup>47</sup> ha valutato in modo specifico le implicazioni di carattere economico correlate alle iniziative per promuovere la pratica del lavaggio delle mani: l'implementazione di una campagna educativa, quando confrontata con la stima di costo di 5 mila dollari per ogni episodio di infezione ospedaliera, può tradursi in un risparmio annuale di circa 58 mila dollari per un ospedale di 300 posti letto con 10 mila ricoveri all'anno; dal momento che il costo attribuito ad un singolo episodio di setticemia è stato stimato di circa 40 mila dollari per paziente soprav-

vissuto<sup>48</sup> i risparmi potenziali possono essere anche più cospicui.

### *Impatto delle precauzioni di barriera nel ridurre la trasmissione delle infezioni ospedaliere gravi*

Molte infezioni ospedaliere sono facilmente trasferibili da paziente a paziente, sia tramite le mani degli operatori sanitari<sup>49,50</sup> sia tramite la contaminazione di oggetti<sup>51,52</sup>.

Per alcune infezioni il pericolo è considerato sufficientemente grave da giustificare l'adozione di speciali precauzioni o misure di barriera (come l'utilizzo di guanti, camici e dispositivi monouso) per tutti i contatti con soggetti colonizzati o infetti con tali patogeni. Gli Enterococchi vancomicina-resistenti (*Vancomycin Resistant Enterococci*, VRE)<sup>53</sup> ed il *Clostridium difficile*<sup>54</sup> sono due tipici esempi di patogeni nosocomiali che possono motivare l'uso di tali precauzioni in quanto le infezioni da loro causate aumentano significativamente la morbosità e la mortalità dei pazienti ospedalizzati e sono anche associate ad un incremento dei costi ospedalieri.

Sebbene sia ovvia l'importanza dell'uso di precauzioni mirate a prevenire la diffusione di patogeni particolarmente preoccupanti, rimangono ancora da chiarire alcuni aspetti relativi all'utilità nonché alla modalità ottimale d'utilizzo di alcuni specifici interventi di applicazione delle misure di barriera, intendendo con tale termine ogni attività finalizzata a prevenire la diffusione di patogeni nosocomiali da paziente a paziente.

### Uso di camici e guanti per tutti i contatti con pazienti colonizzati o infetti con VRE e/o C. difficile

Gli operatori sanitari normalmente indossano guanti e camici quando entrano nella stanza di un paziente colonizzato o infetto e li tolgono al momento dell'uscita (con lavaggio delle mani immediatamente dopo) per ridurre la probabilità di contaminazione di vestiario o di strumentario in grado di trasmettere patogeni ad altri pazienti.

### Uso di strumentario dedicato o monouso per pazienti colonizzati o infetti con VRE e/o C. difficile

Lo strumentario ospedaliero (ad es. termometri, manicotti per la misurazione della pressione sanguigna) rimangono nella stanza del paziente e non sono portati di stanza in stanza.

### Pazienti e staff assistenziale

I pazienti colonizzati o infetti con patogeni simili sono ricoverati in locali specifici dove sono presi in carico da operatori sanitari dedicati.

Evidenze recenti individuano l'infezione da C. difficile quale fattore di rischio per lo sviluppo di una infezione da VRE<sup>55</sup>. L'aumentata incidenza sia di VRE che di C. difficile può essere attribuita alla trasmissione da paziente a paziente e la mancata consapevolezza di questo pattern di disseminazione può causare un'incapacità di contenere un outbreak quando esso si sviluppi in un ospedale.

Il C. difficile è fra le cause più importanti di

diarrea infettiva nosocomiale in pazienti adulti (tale causa infettiva è riconoscibile fin nel 30% dei casi). Uno studio di qualche anno fa<sup>56</sup> ha dimostrato un tasso di acquisizione del 13% in pazienti ospedalizzati per 1-2 settimane, con valori crescenti fino al 50% nei pazienti con ospedalizzazione superiore alle 4 settimane. Più recentemente<sup>57</sup> è stato dimostrato un incremento di 5-6 volte dell'incidenza dell'infezione da *C. difficile*. L'infezione da *C. difficile* aumenta il periodo di ospedalizzazione spesso fino a 18-30 giorni<sup>58</sup>, con necessità di procedure chirurgiche di tipo esplorativo o terapeutico nei casi gravi<sup>59</sup>. La mortalità attribuibile a *C. difficile* si verifica in meno del 5% dei pazienti<sup>60</sup>; i costi associati alla diarrea da questo patogeno possono essere stimati intorno ai 10 mila dollari per paziente<sup>61</sup>.

Gli Enterococchi vancomicina-resistenti sono stati descritti per la prima volta nel 1988 ed attualmente rappresentano circa il 25% della popolazione enterococcica nosocomiale (Murray, 2000). I tassi di mortalità associati ad infezioni da VRE sono pari al 35%, percentuale più che doppia di quella associata ad infezioni da ceppi sensibili alla vancomicina (VSE)<sup>62</sup>. Anche se studi successivi hanno messo in discussione questi risultati<sup>63,64</sup>, contributi recenti suggeriscono che la vancomicina-resistenza comporta un effetto indipendente sulla mortalità<sup>65</sup>. Le infezioni da VRE sono anche associate a costi ospedalieri più alti di quelli dovuti ad infezioni da VSE (Stosor, 1998).

Anche altri patogeni sono rilevanti dal punto di vista nosocomiale (come lo *Staphylococcus aureo* meticillino-resistente, gli Enterobatteri produttori di beta-lattamasi ad ampio spettro, alcuni ceppi di *Acinetobacter* e lo *Pseudomonas aeruginosa*), ma il *C. difficile* e i VRE hanno la peculiarità di essere molto comuni nonché di rappresentare sia la categoria dei patogeni antibiotico-sensibili (*C. difficile*) sia quella dei patogeni antibiotico-resistenti (VRE). Inoltre, l'epidemiologia di entrambi questi patogeni è complessa, dal momento che rappresentano sia la trasmissione da persona a persona sia l'associazione con uso precedente di terapia antibiotica, permettendo una discussione completa dei meriti specifici attribuibili, da una parte, agli interventi sull'uso degli antibiotici e, dall'altra, agli interventi sulle precauzioni di barriera con la possibilità di valutare l'estensione ad altri patogeni sia dell'una che dell'altra misura.

Come detto, le infezioni da VRE e da *C. difficile* colpiscono molti pazienti ospedalizzati. Un miglioramento nell'uso delle misure di barriera contro questi patogeni avrebbe un impatto cospicuo. Sono pochi i dati attualmente disponibili sulla percentuale di ospedali che utilizzano uno o più misure di barriera (ad es. guanti, camici o termometri monouso)<sup>66</sup>; inoltre, la compliance nei confronti dell'uso di tali precauzioni di barriera è spesso scarsa<sup>67</sup>, talora inferiore al 50%<sup>68</sup>, con motivazioni riconducibili a scarsità di risorse e cospicui carichi di lavoro; questi dati, comunque, evidenziano la presenza di ampi margini di miglioramento.

Una recente *evidence-based review* ha individuato 19 studi (tabelle 2, 3 e 4, mod. da Shojania,

2001) che hanno indagato la implementazione delle misure di barriera allo scopo di ridurre l'impatto delle infezioni da VRE e da *C. difficile*.

Dal momento che sia il *C. difficile* sia il VRE sono trasmissibili da paziente a paziente, gli interventi finalizzati a migliorare le precauzioni di barriera si traducono in riduzioni significative nell'incidenza di infezioni con questi due patogeni.

Tutti gli studi che hanno esaminato l'effetto del potenziamento delle misure di barriera sulle infezioni da *C. difficile* hanno dimostrato risultati positivi, suggerendo che tali misure sono efficaci nel controllare l'emergenza di tali infezioni. La maggior parte degli studi ha utilizzato un approccio che comprendeva l'uso combinato di differenti misure di barriera (per esempio, uso combinato di guanti di vinile ed interventi educazionali<sup>69</sup> o combinazioni di altro tipo<sup>70,71</sup>) e ciò rende difficile determinare l'effetto specifico di ciascun componente.

L'evidenza dell'efficacia delle precauzioni di barriera nelle infezioni da VRE è in qualche modo ancora meno chiaro, dal momento che non tutti gli studi che hanno indagato l'effetto delle precauzioni di barriera hanno mostrato un beneficio; fra gli studi che non hanno mostrato un effetto significativo, uno ha paragonato l'uso dei guanti con l'uso combinato dei guanti e dei camici (Slaughter, 1996), un secondo studio<sup>72</sup> ha registrato una casistica locale dovuta a ceppi geneticamente non correlati, suggerendo una minor importanza della diffusione interpersonale in quella determinata istituzione e quindi non è sorprendente che le precauzioni di barriera risultino di scarso effetto, nel terzo studio<sup>73</sup> la sorveglianza di routine con tampone rettale e le precauzioni da contatto sono state implementate in risposta ad un outbreak di VRE, sono continuati solo per 6 mesi e non c'è stata la determinazione del genotipo, nel quarto studio<sup>74</sup> è stata documentata una risposta non ottimale (riduzione nell'isolamento di VRE ma non eradicazione) attribuita dagli autori ad una scarsa compliance con le guidelines sulle precauzioni da contatto.

Conclusivamente, pur essendo in genere efficaci nel ridurre l'incidenza di VRE, sembra che l'"efficacia pragmatica" delle precauzioni di barriera possa essere influenzata sia dalla presenza di aspetti relativi all'epidemiologia degli outbreak di tali patogeni sia dalla effettiva operatività delle relative guidelines.

Non sono segnalati effetti collaterali conseguentemente all'adozione di precauzioni di barriera; tuttavia, il tempo necessario per l'attuazione di tali interventi (indossare guanti o camici) può essere considerato come un aspetto potenzialmente dannoso dal momento che può interferire con l'erogazione delle pratiche assistenziali (in effetti, uno studio ha riscontrato che è meno probabile l'ingresso degli operatori sanitari nelle stanze di pazienti in condizioni di isolamento da contatto<sup>75</sup>, mentre un altro studio ha notato una minore probabilità che venisse eseguito l'esame obiettivo di un paziente in condizioni di isolamento da contatto, perlomeno da parte dell'*attending physician*<sup>76</sup>).

Un ulteriore danno potenziale correlato all'applicazione delle misure di barriera è rappresentato dall'effetto psicologico che tali misure possono avere sul paziente anche se al momento attuale sono pochi i contributi in letteratura che hanno investigato gli effetti psicologici dell'isolamento da contatto<sup>77</sup>.

Per quel concerne l'implementazione delle precauzioni da barriera, uno studio ha notato una compliance a queste precauzioni vicina al 90% (Jochimsen, 1999) mentre un altro studio ha riscontrato valori vicini al 70% (Lai, 1998).

Per quel riguarda i costi, alcuni dati possono essere tratti da quattro studi specifici: si è stimato che l'implementazione dell'uso dei termometri monouso possa comportare una spesa annua di circa 14 mila dollari per un ospedale di 343 posti letto<sup>78</sup> ovvero di 600 dollari per caso prevenuto di infezione da *C. difficile*<sup>79</sup>; un terzo studio (Lai, 1998) ha stimato in circa 11 mila dollari la spesa annua direttamente dovuta all'aumentata richiesta di camici e guanti; infine un quarto studio ha stimato in circa 8 mila dollari il costo totale sostenuto da una struttura sanitaria di lungodegenza di 254 posti letto per un intervento comprensivo di camici, guanti, non condivisione di strumentario personale, doppia pulizia giornaliera delle stanze dei pazienti ed intervento educativo<sup>80</sup>. Ovviamente, il costo di implementazione di un programma di potenziamento delle pratiche relative alle misure di barriera deve essere valutato in funzione dei potenziali risparmi dovuti alla ridotta incidenza di infezioni nosocomiali. Poiché sia le infezioni da VRE che quelle da *C. difficile* sono associate ad un significativo incremento del periodo di degenza (Johnson, 1998; Murray, 2000), è molto probabile che la prevenzione anche di un piccolo numero di queste infezioni abbia un impatto finanziario significativo; al riguardo esistono diversi studi in grado di documentare i costi associati a singoli interventi (Brooks, 1992; Jernigan, 1998; Johnson, 1998; Armstrong-Evans, 1999; Murray, 2000), ma non sembra attualmente disponibile uno studio che paragoni in modo sistematico e comparativo questi costi ed i potenziali risparmi determinati dalla prevenzione delle infezioni.

Conclusivamente, la gran parte degli studi disponibili hanno dimostrato che gli interventi di adozione delle precauzioni di barriera sono in grado di ridurre in modo significativo le infezioni da VRE e da *C. difficile*. Il fatto che non tutti gli studi abbiano mostrato un risultato positivo è uno stimolo per studi futuri che dovranno identificare gli scenari di miglior utilizzo di tali misure. Inoltre, è possibile che possa essere necessario un intervento combinato che preveda l'uso sia di misure di barriera sia di un intervento farmacologico, con lo scopo di pervenire al cambiamento più grande possibile nei tassi di infezione da VRE e da *C. difficile*. Gli studi futuri, infine, dovranno probabilmente focalizzare l'attenzione sull'efficacia a lungo termine (essendo già stata dimostrata quella a breve termine) e su una migliore determinazione del rapporto costo-efficacia.

*Impatto del cambiamento delle pratiche d'uso della terapia antibiotica sulle infezioni ospedaliere e sul fenomeno dell'antibiotico-resistenza (il caso del C. difficile e dell'Enterococco vancomicina-resistente)*

Il controllo delle infezioni nosocomiali si è da sempre focalizzato sulla prevenzione della trasmissione dei patogeni nosocomiali sia da paziente a paziente sia fra operatore sanitario e paziente.

Da molti anni è anche riconosciuto il ruolo potenziale della sorveglianza dell'uso ospedaliero degli antibiotici come una misura di controllo delle infezioni<sup>81</sup>; con la diffusione delle infezioni antibiotico-resistenti, fenomeno che si è verificato con ampiezza negli ultimi 15 anni, sono divenuti prioritari gli sforzi istituzionali rivolti alla sorveglianza dell'uso degli antibiotici, intesa quale strumento di controllo delle complicazioni da uso eccessivo o anomalo degli antibiotici<sup>82,83</sup>.

Gli interventi possibili mirati alla limitazione dell'uso degli antibiotici includono:

- approvazione da parte dello specialista infettivologo (tutte le richieste di un antibiotico sono discusse con l'infettivologo, il quale decide circa l'appropriatezza d'uso);
- monitoraggio dell'uso da parte del Servizio di farmacia interna (i farmacisti monitorano l'uso di specifici antibiotici ed elaborano raccomandazioni al medico prescrittore);
- linee guida per il corretto uso (disseminazione ai medici di guidelines descrittive l'uso appropriato ed inappropriato);
- prescrizione assistita da software specifici (limitazione alla prescrizione in termini di richiesta via computer di specifica documentazione alla indicazione per quel determinato farmaco);
- programma di gestione dell'antibiotico (la prosecuzione della terapia antibiotica oltre una specifica durata richiede apposita approvazione da parte dello specialista infettivologo o del farmacista).

Si stima che circa la metà dei pazienti ospedalizzati siano trattati con antibiotici; questi ultimi rappresentano una porzione significativa della spesa assistenziale globale con il loro 20-50% della spesa farmaceutica totale<sup>84</sup>. È stato stimato, peraltro, che il 50% circa di tutti gli antibiotici prescritti siano sbagliati nella dose oppure nella durata o nel tipo di principio attivo<sup>85,86</sup>, e ciò suggerisce che ci sia un ampio spazio per il miglioramento della pratica prescrittiva.

La maggior parte degli ospedali adottano restrizioni locali nell'utilizzo di certi farmaci (in modo particolare nei confronti dei farmaci particolarmente costosi) tramite la selezione di un farmaco da un gruppo di sostanze equivalenti; solo in pochi casi la restrizione si estende all'uso di intere classi di antibiotici o di uno specifico farmaco. Nella gran parte dei casi in cui esistono restrizioni al prontuario locale, queste restrizioni rispondono ad una logica di controllo dei costi e non sono una misura di controllo delle infezioni<sup>87</sup>. Conseguentemente, esiste la possibilità di intervenire sui programmi esistenti relativi ai prontuari ospedalieri per agire sul versante del controllo dell'emergenza del fenomeno della resistenza.



Una recente evidence-based review ha individuato 10 studi che hanno indagato i metodi per modificare la somministrazione di antibiotici nelle infezioni da VRE e da *C. difficile*, due patogeni nosocomiali fra i più importanti in relazione all'uso inappropriato della terapia antibiotica (tabella 5, mod. da Shojania, 2001).

Tranne tre studi<sup>88,89,90</sup>, tutti gli altri hanno dimostrato riduzioni significative nell'incidenza delle infezioni da VRE e da *C. difficile* in seguito ai cambiamenti introdotti. Per spiegare i risultati negativi dei tre studi citati ci sono varie possibili spiegazioni. La prima riguarda la possibilità che gli interventi effettuati possano non aver prodotto alterazioni significative nel cambio dell'uso degli antibiotici con la conseguenza di tassi di infezione inalterati. La seconda concerne la possibilità che la trasmissione da paziente a paziente, peraltro ben nota nel caso di questi patogeni per il tramite delle mani degli operatori sanitari, possa aver limitato l'efficacia degli interventi (Handwerker, 1993; Chang, 2000). Terzo, dal momento che con entrambi questi patogeni si verifica contaminazione ambientale, può essere necessario, in taluni casi, procedere alla disinfezione ambientale (Byers, 1998; Mayfield, 2000). Focalizzare l'attenzione sull'uso degli antibiotici può non essere sufficiente per ridurre l'incidenza di questi patogeni dal momento che un numero anche cospicuo di pazienti, infetti o colonizzati, può fungere da reservoirs. Se questo è vero, diviene ancor più convincente la proposta di considerare le precauzioni di barriera quali misure aggiuntive di prevenzione della trasmissione da paziente a paziente. In effetti, uno studio (Bender, 1986) ha considerato entrambi questi aspetti, la terapia antibiotica e le misure di barriera, e studi futuri, probabilmente, valuteranno l'impatto di tale intervento combinato sia sulle infezioni da VRE e da *C. difficile* sia su altre infezioni nosocomiali, in particolare su quelle fortemente associate all'uso inappropriato di antibiotici come le infezioni da Enterobatteri ESBL-produttori<sup>91</sup>. Una motivazione ulteriore, sebbene di tipo indiretto, alla base del controllo delle infezioni da VRE è costituita dalla necessità di ritardare l'emergenza del fenomeno della vancomicina-resistenza nello *Staphylococcus aureus*<sup>92,93</sup>, fenomeno che, una volta costituito ad alto livello, sarebbe un disastro in termini di sanità pubblica<sup>94</sup> dal momento che lo *Staphylococcus aureus* rappresenta una delle cause più frequenti di infezione nosocomiale se non la più frequente in assoluto<sup>95</sup>.

Intervenire sulla politica della terapia antibiotica può determinare effetti collaterali. Una possibile conseguenza degli interventi mirati a ridurre l'uso di un antibiotico, o di una classe di antibiotici, è rappresentata dall'incremento d'uso di un altro antibiotico. In effetti uno studio ha mostrato tale tipo di comportamento compensativo nel caso specifico della azione finalizzata a ridurre l'uso di clindamicina<sup>96</sup>. Un ulteriore, potenziale effetto collaterale può essere riconosciuto nell'incremento dei tassi di infezione conseguente all'inappropriato ritiro di antibiotici appropriati; comunque, uno dei dieci studi sopracitati<sup>97</sup> non ha evidenziato incrementi nei tassi delle infezioni del sito chi-

urgico dopo la diminuzione nell'uso della vancomicina nella profilassi pre-operatoria.

Per quel riguarda i costi, essi vanno confrontati con i potenziali risparmi indotti dagli interventi in parola. Le fonti di risparmio possono essere individuate nel ridotto uso di antibiotici<sup>98</sup> ma anche nell'uso di farmaci meno costosi e nei ridotti costi determinati dalle infezioni nosocomiali prevenute. Fra i costi, invece, occorre ricordare le spese correlate al monitoraggio istituzionale dell'uso degli antibiotici e soprattutto al monitoraggio delle sensibilità dei patogeni nosocomiali ai differenti antimicrobici. La raccomandazione all'uso di determinati antibiotici piuttosto che di altri richiede, per essere operativa ed efficace, l'accesso alla determinazione di routine della sensibilità ai vari antimicrobici e ciò ovviamente comporta un supporto di tipo logistico e finanziario. Il monitoraggio dei patterns di resistenza è fondamentale al fine di operare i cambiamenti necessari per rispondere ai quadri emergenti di resistenza e per determinare i farmaci più efficaci in un dato contesto di sensibilità.

Conclusivamente, dal momento che esiste una forte correlazione fra uso di antibiotici e successiva infezione (correlazione dimostrata sia per il *C. difficile* che per VRE) non è sorprendente che modifiche nell'uso di antibiotici possano ridurre l'incidenza delle infezioni sostenute da questi due patogeni, come dimostrato dalla maggior parte degli studi considerati da una specifica, recente review (Shojania, 2001). Rimangono da determinare gli effetti a lungo termine di tali interventi di modifica. Così come rimane da determinare l'efficacia pragmatica di integrare le strategie relative agli antibiotici con gli sforzi mirati al potenziamento delle precauzioni di barriera. Restano, infine, da approfondire le tematiche relative al rapporto costo-efficacia di tali strategie.

### Alcune considerazioni finali

Lo studio delle infezioni ospedaliere ha contribuito a diffondere conoscenze e a sensibilizzare sia gli operatori sanitari sia i cittadini-utenti nei confronti di patologie che si possono contrarre nel corso della degenza ospedaliera. D'altra parte la struttura ospedaliera rappresenta, riguardo all'offerta sanitaria pubblica, l'offerta di livello più alta fornita dal Servizio sanitario nazionale sia in termini di intensità di cure sia in termini di risorse finanziarie assorbite. Entrambi gli aspetti citati, il riscontro di potenziali rischi per la sicurezza del paziente attribuibili all'assistenza sanitaria e l'importanza del livello di assistenza coinvolto nella genesi di questo rischio, devono impegnare le migliori competenze intellettuali e professionali nonché richiamare i mezzi, anche economico-finanziari, più efficaci per svolgere un'azione di controllo e prevenzione di un problema così complesso.

La grandezza del tema "infezioni ospedaliere" in senso globale è veramente cospicua e può essere utile rammentare alcune quantificazioni di recente pubblicazione<sup>98-bis</sup>. Attualmente la popolazione mondiale è rappresentata da circa 6 miliardi di persone. Se si stima che il 5% di essa può andare in-

contro ad una ospedalizzazione, stima prudenziale rispetto alle percentuali effettive di ospedalizzazione presenti nella maggior parte delle nazioni, si ottiene un numero pari a circa 300 milioni di pazienti ospedalizzati ogni anno nel mondo; se il 5% di essi sviluppasse una infezione ospedaliera avremmo 15 milioni di pazienti ospedalizzati con almeno un episodio di infezione ospedaliera. Considerando un tasso di mortalità attribuibile del 10% si può calcolare un'occorrenza di 1,5 milioni di decessi ogni anno riferibili alle infezioni ospedaliere.

Per quel che riguarda i costi, valutando in mo-

do molto conservativo la cifra di 1.000 dollari ad episodio, si può calcolare il costo globale annuo in 1,5 miliardi di dollari.

Tenere a mente queste cifre può aiutare a mantenere alto il livello di attenzione nei confronti di una realtà preoccupante che richiede sia "l'assegnazione di specifiche responsabilità gestionali a personale qualificato e la definizione di politiche di intervento e di protocolli scritti" sia lo sviluppo di un forte approccio interdisciplinare alla base di ogni iniziativa finalizzata a ridurre la frequenza delle infezioni ospedaliere.

#### *Hierarchy of study designs*

- level 1: randomized controlled trials
- level 2: non-randomized controlled trials
- level 3: observational studies with controls
- level 4: observational studies without controls

#### *Hierarchy of outcome measures*

- level 1: clinical outcomes
- level 2: surrogate measures (eg, laboratory results)
- level 3: other measurable variables with an indirect or unestablished connections to the target safety outcome (eg, pre-test/post-test after an educational intervention)
- level 4: no outcomes relevant to decreasing adverse events (patient satisfaction as only measured outcome)

**Tab. 1 - Fourteen studies of practices to improve handwashing compliance\***

<i>Study Setting; Practice</i>	<i>Study Design, Outcomes</i>	<i>Handwashing Compliance (unless otherwise noted)**</i>
All medical staff in a neurologic ICU and a surgical ICU in a 350-bed tertiary care teaching hospital in Washington, DC, 1983-84; multifaceted intervention (education, automatic sinks, feedback) <sup>99</sup>	Level 2 Level 2	69% vs. 59% (p=0.005)
Medical staff in 2 ICUs in a university teach hospital in Philadelphia; increase number of available sinks <sup>100</sup>	Level 2 Level 2	76% vs. 51% (p<0.01)
Medical staff in a 6-bed post-anesthesia recovery room and a 15-bed neonatal ICU in a tertiary care hospital in Baltimore, 1990; automatic sink compared with standard sink <sup>101</sup>	Level 2 Level 2	Mean handwashes per hour: 1.69 vs. 1.21 on unit 1; 2.11 vs. 0.85 on unit 2; (p<0.001)
All staff at a large acute-care teaching hospital in France, 1994-97; hand hygiene campaign including posters, feedback, and introduction of alcohol-based solution <sup>102</sup>	Level 3 Level 1	Nosocomial infections: 16.9% vs. 9.9% Handwashing: 66.2% vs. 47.6% (p<0.001)
Medical staff in a 6-bed pediatric ICU in a large academic medical center in Virginia, 1982-83; mandatory gowning <sup>103</sup>	Level 3 Level 2	29.6% vs. 30.7%
Medical staff in 2 ICUs in a community teaching hospital in Tennessee, 1983-84; sequential interventions of lectures, buttons, observation, and feedback <sup>104</sup>	Level 3 Level 2	29.9% vs. 22% (p=0.071)
Medical staff in an 18-bed ICU in a tertiary care hospital in Australia; introduction of chlorhexidine-based antiseptic handrub lotion <sup>105</sup>	Level 3 Level 2	45% vs. 32% (p<0.001)
12 nurses in a 12-bed ICU in Mississippi, 1990; education/feedback intervention <sup>106</sup>	Level 3 Level 2	92% vs. 81%
Medical staff in an 18-bed pediatric ICU in a children's teaching hospital in Melbourne, 1994; 5-step behavioral modification program <sup>107</sup>	Level 3 Level 2	Handwashing rates after patient contact: 64.8% vs. 10.6%
Medical staff in a 3000-bed tertiary care center in France, 1994-95; 13-step handwashing protocol <sup>108</sup>	Level 3 Level 2	18.6% vs. 4.2% (p<0.0001)
Medical staff in two ICUs at a teaching hospital in Virginia, 1997; 6 education/feedback sessions followed by introduction of alcohol antiseptic agent <sup>109</sup>	Level 3 Level 2	Baseline 22%; Education/feedback 25%; Alcohol antiseptic 48%; (p<0.05)
Medical staff in a 14-bed ICU in a tertiary care hospital in France, 1998; introduction of alcohol-based solution <sup>110</sup>	Level 3 Level 2	60.9% vs. 42.4% (p=0.0001)
All staff in a medical ICU and step-down unit in a large teaching hospital in Virginia; installation of alcohol-based solution <sup>111</sup>	Level 3 Level 2	52% vs. 60% (p=0.26)
Medical staff on 2 general inpatient floor at each of 4 community hospitals in New Jersey; patient education intervention <sup>112</sup>	Level 3 Level 3	Soap usage (as an indicator of handwashing) increased by 34% (p=0.021)

\* ICU: Intensive Care Unit

\*\*Results are reported as intervention group vs control group

**Tab. 2 - Studies of multifaceted approaches with and without “cohorting” \***

<i>Study Setting</i>	<i>Compliance</i>	<i>Study Design, Outcomes</i>	<i>Change in C. difficile or VRE</i>
725-bed academic medical center in Philadelphia in 1987-88: before-after study of impact of multifaceted intervention (isolation precautions, clindamycin restriction) on <i>C. difficile</i> <sup>113</sup>	NA	Level 3 Level 1	Cases of <i>C. difficile</i> decreased from 1.47 cases/100 hospital discharges in 1987 to 0.74 cases/100 hospital discharges by the second half of 1988
350-bed acute care hospital in Virginia in 1987-96: before-after study of impact of multifaceted intervention on <i>C. difficile</i> infections <sup>114</sup>	NA	Level 3 Level 1	Mean annual new cases of <i>C. difficile</i> decreased from 155/year in the before period to 67/year in the after period (p<0.05)
840-bed tertiary care center in Brussels in 1989-90: impact of a multifaceted infection control intervention, including cohorting, on incidence of <i>C. difficile</i> <sup>115</sup>	NA	Level 3 Level 1	Incidence of <i>C. difficile</i> decreased from 1.5 cases/1000 admissions to 0.3 cases/1000 admission (protective efficacy 73%, 95% CI: 46-87%)
Bone marrow transplant unit of a large academic medical center in Texas in 1995: impact of multifaceted infection control intervention on <i>C. difficile</i> attack rate <sup>116</sup>	NA	Level 3 Level 1	Attack rate for third week in May was 60%. Following intervention, rate dropped to 17% for remainder of May, 21% for June, and 7% for July (p<0.05)
Tertiary-care Veterans Affairs Medical Center in Brooklyn in 1991-95: impact of multifaceted infection control intervention on VRE rates <sup>117</sup>	NA	Level 3 Level 1	Incidence of VRE cases per 1000 admissions was 0.6 in 1991, 3.3 in 1992. Following intervention, the rates were 8.0 in 1993 and 9.2 in 1994
22-bed oncology unit in a 650-bed tertiary care hospital in New York in 1993-95: impact of multifaceted infection control program, including cohorting, on VRE infection and colonization <sup>118</sup>	91.7% of persons who entered room used gowns and gloves appropriately	Level 3 Level 1	Incidence of VRE bloodstream infection (patients per 1000 patient-days) decreased from 2.1 to 0.45 (p=0.04). VRE colonization decreased from 20.7 to 10.3 (p<0.001)
375-bed community hospital in Indianapolis in 1995-96: impact of cohorting on VRE prevalence <sup>119</sup>	Compliance with recommendations rose from 22% to 88% (p<0.001)	Level 3 Level 1	VRE prevalence decreased from 8.1% to 4.7% (p=0.14). VRE among patients whose VRE status was unknown before cultures were obtained decreased from 5.9% to 0.8% (p=0.002)
254-bed long-term care facility in Toronto in 1996-97: impact of barrier precautions including cohorting on prevalence of VRE <sup>120</sup>	NA	Level 3 Level 1	4/85 (4.7%) patients initially screened were VRE colonized. No patients in subsequent screenings were positive
23-bed oncology unit in a 1300-bed teaching hospital in South Africa in 1998: impact of barrier precautions including cohorting on VRE prevalence <sup>121</sup>	NA	Level 3 Level 1	VRE colonization decreased from 19/34 (55%) patients to 1/14 (7%) following implementation of infection control interventions
347-bed tertiary care medical center in Massachusetts in 1993: impact of a multifaceted infection control intervention including cohorting on VRE infection and colonization <sup>122</sup>	Overall hand-washing compliance was 71%	Level 3 Level 1	In the year prior interventions, 116 patients were colonized or infected with VRE, compared with 126 in the year after implementation

\* NA: Not Applicable; VRE: Vancomycin-Resistant Enterococci

**Tab. 3 - Studies of barrier precaution interventions \***

<i>Study Setting</i>	<i>Compliance</i>	<i>Study Design, Outcomes</i>	<i>Change in C. difficile or VRE</i>
370-bed academic medical center in Massachusetts in 1991-92: before-after study of impact of infection control interventions on C. difficile incidence <sup>123</sup>	NA	Level 3 Level 1	Incidence of C. difficile increased from 0.49% to 2.25% from 1989 to 1993. Following interventions, incidence of C. difficile decreased to 1.32%
Veterans Administration Medical Center in Minnesota in 1986-87: impact of universal glove use on incidence of C. difficile <sup>124</sup>	Mean glove use/100 pts: 4539 on glove ward; 3603 on control ward (p=NS)	Level 2 Level 1	Incidence of C. difficile on glove wards decreased from 7.7/1000 patients discharges to 1.5/1000 (p=0.015). No significant change in incidence on the control wards
8-bed combined medical and surgical ICU in a 235-bed acute care hospital in New York City in 1990-91: impact of barrier precautions on VRE colonization <sup>125</sup>	NA	Level 3 Level 1	16 patients infected or colonized with VRE identified over 6 months period. No new VRE infection or colonization in the 2 months after intervention
250-bed university-affiliated hospital in Rhode Island in 1991-92: impact of sequential barrier precaution intervention on VRE <sup>126</sup>	NA	Level 3 Level 1	13 patients with VRE identified over 8 month period. In the 3 months after the first intervention (private room + gloves) 20 patients were found to have VRE. In the 6 months after the second intervention (gowns added), 4 patients were VRE positive
181 consecutive patients admitted to the medical ICU in a 900-bed urban teaching hospital in Chicago in 1994-95: comparison of impact of gown and glove vs. glove on incidence of VRE colonization <sup>127</sup>	Compliance in glove and gown group, 79%; glove group, 62% (p<0.001)	Level 2 Level 1	24 (25.8%) of the glove and gown group acquired VRE in the ICU compared to 21 (23.9%) of those patients in the gown only room (p=NS)
550-bed tertiary teaching hospital in Minneapolis in 1993-94: impact of barrier precautions on VRE colonization <sup>128</sup>	NA	Level 3 Level 1	Weekly rectal swab surveillance performed. Rates of VRE colonization remained at 7-9% throughout 6 month study period

\* ICU: Intensive Care Unit; NA: Not Applicable; NS: Not Statistically Significant; VRE: Vancomycin-Resistant Enterococci

Tab. 4 - Studies of use of dedicated or disposable examining equipment \*

<i>Study Setting</i>	<i>Compliance</i>	<i>Study Design, Outcomes</i>	<i>Change in C. difficile or VRE</i>
343-bed acute hospital and 538-bed skilled nursing facility in New York: before-after study of impact of replacing electronic thermometers with disposable thermometers on <i>C. difficile</i> infection rate <sup>129</sup>	100% replacement of electronic thermometers	Level 3 Level 1	Incidence of <i>C. difficile</i> decreased from 2.71 to 1.76 cases per 1000 patients in the acute hospital (p<0.01) Incidence of <i>C. difficile</i> decreased from 0.41 to 0.11 cases per 1000 patient days in the skilled nursing facility (p<0.01)
20 inpatient units in a 700-bed university hospital in Virginia: randomized crossover trial of impact of disposable thermometers for prevention of <i>C. difficile</i> <sup>130</sup>	100% compliance with use of specific types of thermometers	Level 3 Level 1	Incidence of <i>C. difficile</i> was 0.16 cases/1000 patient days in the intervention group compared to 0.37/1000 patient days in controls (RR 0.44, 95% CI: 0.21-0.93; p=0.026]
343-bed acute care facility in New York in 1992: impact of change to tympanic thermometers on VRE incidence <sup>131</sup>	100% switch to tympanic thermometers	Level 3 Level 1	Tympanic thermometer use resulted in risk reduction for VRE of 60% (RR 0.41, 95% CI: 0.31-0.55)

\* CI: Confidence Interval; RR: Relative Risk; VRE: Vancomycin-Resistant Enterococci

**Tab. 5 - Before-after studies of practices to improve antibiotic use \***

<i>Study Setting and Intervention</i>	<i>Outcomes</i>	<i>Results: before vs. after practice</i>
Elderly care unit of a large teaching hospital in England, 1984-85; Changes in empiric antibiotic regimens <sup>132</sup>	Level 1	C. difficile infections decreased from 37 to 16 cases (p=0.002)
Chronic care facility in Baltimore, 1985-86; multifaceted intervention <sup>133</sup>	Level 1	Patients with C. difficile toxin decreased from 28% to 24% (p=NS); Patients with C. difficile culture increased from 33% to 42% (p=NS)
Veterans Affairs Medical Center in Arizona, 1990-92; restriction of clindamycin use <sup>134</sup>	Level 1	C. difficile infections decreased from 7.7 to 1.9 cases/month (p<0.001)
660-bed Veterans Affairs hospital in California, 1992-94; removal of antibiotic restrictions <sup>135</sup>	Level 1	Monthly incidence of C. difficile infections per 1,000 admissions increased from 3.4 to 6.2 (p<0.05)
703-bed Veterans Affairs Medical Center in Virginia, 1993-94; restriction of clindamycin use <sup>136</sup>	Level 1	C. difficile infections decreased from 11.5 to 3.33 cases/month (p<0.001)
557-bed academic medical center in Maryland, 1994; restriction of vancomycin use <sup>137</sup>	Level 2	Mean monthly prevalence of VRE decreased from 26% to 25% (p=NS)
35-bed hematologic malignancy unit in a large medical center in England, 1994-95; sequential antimicrobial formulary changes <sup>138</sup>	Level 2	VRE colonization for phases 1, 2, and 3 were 57%, 19%, 36%, respectively (p<0.001 for phase 1 vs. 2; p=0.08 for phase 2 vs. 3)
Large academic medical center in Virginia, 1994-95; computer-based restriction of vancomycin use <sup>139</sup>	Level 2	VRE colonization decreased (p<0.001, test for trend)
310-bed Veterans Affairs medical center in New York, 1995; restriction of multiple antibiotics <sup>140</sup>	Level 2	Point prevalence of VRE decreased from 42% to 15% (p<0.001)
725-bed teaching hospital in Philadelphia, 1995-96; restriction of vancomycin use <sup>141</sup>	Level 2	Incidence of VRE was unchanged at 30% (p=NS)

\* NS: Not Statistically significant; VRE: Vancomycin-Resistant Enterococci

## NOTE

<sup>1</sup> Leape L.L., Brennan T.A., Laird N. et al. (1991): The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard medical practice study II. *N Engl J Med.*; 324(6):377-84.

<sup>2</sup> Jarvis W.R. (2001): Infection control and changing health-care delivery systems. *Em Infect Dis.*; 7:170-3.

<sup>3</sup> Haley R.W., Quade D., Freeman H.E. et al. (1980): Study on the efficacy of nosocomial infection control (SENIC Project): summary of study design. *Am J Epidemiol.*; 111:472-85.

<sup>4</sup> Harbarth S., Sax H., Gastmeier P. (2003): The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect.*; 54:258-266.

<sup>5</sup> Moro M.L. (1993): *Infezioni ospedaliere. Prevenzione e controllo*. Centro Scientifico Editore.

<sup>6</sup> Jarvis W.R. (1994): Handwashing-the Semmelweis lesson forgotten? *Lancet*; 344:1311-2.

<sup>7</sup> Infection Control Standards Working Party (1993): Standards in infection control in hospitals. Public Health Laboratory Service, Londra. (Cit. da Argentero P.A., Campobasso G.A. (2002): *Manuale di accreditamento per la prevenzione del rischio infettivo in ospedale*. Centro Scientifico Editore).

<sup>8</sup> [http://www.hpa.org.uk/hpa/publications/bookshop/socio\\_economic\\_hai.htm](http://www.hpa.org.uk/hpa/publications/bookshop/socio_economic_hai.htm) (1999 Health Protection Agency, HPA).

<sup>9</sup> Ministero della salute (2004): *Rapporto annuale sulle attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2002*.

Tipologia di attività	2000		2001		2002 (*)	
	Dimessi	Giorni	Dimessi	Giorni	Dimessi	Giorni
Acuti degenza ordinaria	9.299.703	64.718.767	9.158.928	62.275.391	<b>8.878.595</b>	59.449.206
Acuti day hospital	2.673.687	7.609.503	3.042.564	8.370.923	3.302.961	9.004.920
Riabilitazione deg. ordinaria	220.801	5.788.375	246.896	6.177.128	252.309	6.619.688
Riabilitazione day hospital	49.040	496.669	55.030	549.349	51.573	594.680
Lungodegenza	74.238	2.553.670	80.422	2.752.131	88.103	2.821.328
Neonati	320.733	1.150.955	354.382	1.258.257	369.760	1.285.532
Totale	12.637.847	82.317.939	12.938.222	81.383.179	12.943.301	79.775.354

\* Sono escluse 5.409 schede, pari a 617.999 giorni di degenza, con regime di ricovero assente o errato.

<sup>10</sup> Istituto superiore di sanità (2001): Indagine conoscitiva nazionale sulle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere negli ospedali pubblici italiani. *Rapporto ISTISAN*; aprile 2001.

<sup>11</sup> Normativa di riferimento: D.Lgs. 502/1992 e 517/1993; D.P.R. 1° marzo 1994, n. 107; L. 23 dicembre 1994, n. 724; D.P.R. 14 gennaio 1997; D.Lgs. 19 giugno 1999, n. 229.

Differenze fra accreditamento istituzionale e di eccellenza (da: Argentero P.A., et al. 2002, *op.cit.*)

	Accreditamento istituzionale	Accreditamento di eccellenza
Obiettivo	Accesso al mercato, regolamentato dal soggetto pagatore	Promozione qualità delle attività sanitarie e dei risultati sui pazienti
Opzione	Obbligatorio per erogare prestazioni per conto Ssn	Volontario
Livello di qualità richiesto	Minimo, focalizzato sulla sicurezza	Eccellente, che miri all'ottimizzazione dei risultati sul paziente
Contenuti	Prevalentemente istituzionali e normativi	Prevalentemente professionali e scientifici
Riferimenti	Norme, regolamenti, piani sanitari	Evidenza scientifica e stato dell'arte
Processo	Adeguamento a standard	Processo continuo mirato a migliorare la performance
Gestione	Istituzionale, tramite appositi uffici e procedure formalizzate	Professionale, in collaborazione con società scientifiche e associazioni del settore
Modalità operativa	Ispezione per la verifica della formale corrispondenza ai requisiti. Ispezione generale: - perlopiù senza preavviso - senza contraddittorio	Azione di consulenza, revisione tra pari finalizzata alla promozione. Ispezione generale: - programmata - in contraddittorio conclusivo con rappresentanti della struttura
Valutatori	Ispettori/valutatori: - designati dalla Regione - attività di ufficio - non prestano consulenza - non ricusabili	Ispettori/valutatori: - da poco usciti dal ruolo attivo o in servizio ma senza conflitti di interesse - volontari - opportunamente addestrati - forniscono supporto metodologico e consulenza - ricusabili



	<i>Accreditamento istituzionale</i>	<i>Accreditamento di eccellenza</i>
Esito	Rapporto finale: - esito dicotomico - utilizzato a fini istituzionali	Rapporto finale: - può contenere oltre alla dichiarazione di accreditamento, raccomandazioni per migliorare gli aspetti critici - di proprietà della struttura
Ricaduta	Economica	Prestigio, promozione professionale

<sup>12</sup> Ministero della sanità. Decreto ministeriale 24 luglio 1995 "Contenuti e modalità di utilizzo degli indicatori di efficienza e di qualità nel Ssn" nell'Allegato, al capitolo "assistenza ospedaliera", tra gli indicatori di risultato, al punto 4e08, è inserito il rapporto "n. casi di infezioni ospedaliere/n. dimissioni x 1000". Pur trattandosi di un indicatore molto grezzo, la sua inclusione costituisce il riconoscimento della rilevanza che il contenimento delle infezioni ospedaliere ha sulla qualità dell'assistenza e sugli aspetti economico-finanziari.

<sup>13</sup> Piano sanitario nazionale 1998-2000: Parte I, Obiettivo 2, Capitolo Malattie Infettive.

**Il Problema:** "Le malattie infettive continuano a rappresentare un rilevante problema sanitario, nonostante la disponibilità, per molte di esse, di efficaci interventi preventivi e terapeutici."; "Il Psn 1998-2000 individua quattro aree prioritarie di intervento: ...; la prevenzione delle infezioni ospedaliere; ...";

**Gli obiettivi:** "L'incidenza delle infezioni ospedaliere dovrà ridursi di almeno il 25%, con particolare riguardo a infezioni delle vie urinarie, infezioni della ferita chirurgica, polmoniti post operatorie o associate a ventilazione assistita e infezioni associate a cateteri intravascolari".

**Le azioni:** "La lotta alle malattie infettive emergenti e riemergenti si realizza attraverso:

- la realizzazione di interventi volti alla sensibilizzazione della popolazione e di tutti gli operatori sanitari nei confronti della prevenzione delle malattie infettive e della importanza di una efficace copertura vaccinale;
- l'attivazione o l'adeguamento di sistemi di sorveglianza integrati, che includano sistemi di sorveglianza basati sul laboratorio;
- l'attivazione di sistemi informativi di rapida allerta, collegati ad analoghi sistemi europei ed extraeuropei;
- l'attivazione di sistemi di sorveglianza della farmacoresistenza, con particolare riguardo alla Tbc umana;
- l'adozione di politiche dell'uso del farmaco antimicrobico, nel mondo umano e in quello animale, volte a contrastare lo sviluppo di germi antibiotico-resistenti;
- la sorveglianza delle infezioni trasmesse da e con alimenti;
- l'attivazione di un programma per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle infezioni in ogni presidio ospedaliero, orientato sia ai pazienti sia agli operatori sanitari. Tale programma rappresenta un criterio di accreditamento della struttura e deve prevedere l'istituzione di un Comitato di controllo delle infezioni ospedaliere, l'assegnazione di specifiche responsabilità gestionali a personale qualificato e la definizione di politiche di intervento e di protocolli scritti.

<sup>14</sup> Organisation for Economic Cooperation and Development (2004): Selecting indicators for patient safety at the health systems level in OECD countries. *OECD Health Technical Papers*, n. 18.

<sup>15</sup> Associazione Nazionale Medici Direzioni Ospedaliere (2003): *Manuale di accreditamento dei Comitati per la lotta e la sorveglianza delle infezioni ospedaliere*. Edicom.

<sup>16</sup> Ministero della sanità. Circolare 20 dicembre 1985, n. 52 "Lotta contro le infezioni ospedaliere". Scopo dichiarato del documento è quello di sensibilizzare gli operatori sanitari al problema delle infezioni ospedaliere; dopo un'introduzione che riassume le raccomandazioni internazionali e nazionali emanate sul tema è riportata sia la definizione di infezione ospedaliera e la quantificazione del problema in Italia sia l'identificazione delle componenti organizzative di un adeguato programma di controllo e lotta contro le infezioni stesse con riferimento al CIO (Comitato contro le Infezioni Ospedaliere) e all'ICI (Infermiera addetta al Controllo delle Infezioni ospedaliere).

<sup>17</sup> NNIS System (2004): National Nosocomial Infections Surveillance System Report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control*; 32:470-85.

<sup>18</sup> <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/GUIDE/guide.htm> (accesso marzo 2005).

#### **Infection Control Guidelines**

2003 Preventing Healthcare-Associated Pneumonia  
2003 Environmental Infection Control in Healthcare Facilities  
2002 Hand Hygiene in Healthcare Settings  
2002 Intravascular Device-Related Infections  
1999 Surgical Site Infections  
1996 Isolation Precautions  
1981 Catheter Associated Urinary Tract Infections

#### **Healthcare Worker Safety Guidelines**

2001 Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, HIV & Recomm. for Postexposure Prophylaxis  
1998 Infection Control in Healthcare Personnel

#### **Other Guidelines by topic**

1994 Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Facilities

<sup>19</sup> Pasquarella C. (2002): *Glossario di igiene ospedaliera*. Centro Scientifico Editore. "Sorveglianza epidemiologica: rilevazione continua e sistematica della frequenza e della distribuzione di un evento sanitario e dei fattori che aumentano il rischio che l'evento si verifichi. Si basa normalmente sulle informazioni raccolte durante l'assistenza sanitaria ordinaria".

Nell'ambito delle infezioni ospedaliere, la sorveglianza è uno strumento fondamentale per descrivere quanto accade in ospedale e quindi per avviare azioni di controllo e di tipo preventivo.

Gli obiettivi principali sono analiticamente descritti nelle già citate circolari ministeriali 52/1985 e 8/1988.

I metodi di sorveglianza, plurimi, hanno ciascuno una sensibilità specifica (v. Glenister H.M., Taylor L.J., Bartlett C.L.R. et al. (1993): An evaluation of surveillance methods for detecting infections in hospital inpatients. *J Hosp Infect*; 23:229-242), pur in presenza di un numero ristretto di elementi costitutivi e di fonti informative.

#### Sorveglianza: metodi

- Metodo CDC (fonti: dati di laboratorio, grafico della temperatura, quaderno terapie, rx, cartelle cliniche)
- Metodo Kardex (analisi cartelle cliniche alla ricerca di indicatori di rischio)
- Metodo Haley (sorveglianza per obiettivi)
- Sorveglianza periodica (Chelgren-Laforce 1983; mensile, trimestrale)
- Studi di prevalenza ripetuti nel corso dell'anno
- Sorveglianza a rotazione (i reparti sono sorvegliati a rotazione per un periodo di 6 settimane)
- Sorveglianza di processo (valutazione dell'adesione alle procedure assistenziali e alle misure di controllo)
- Sorveglianza limitata ai reparti a rischio
- Sorveglianza di laboratorio (per tutte le infezioni, per infezioni selezionate, per germi selezionati, per l'identificazione di epidemie)
- Sistemi che combinano metodi diversi
- Sistemi basati su un S.I.O. computerizzato

#### Sorveglianza: elementi costitutivi

- Presenza di obiettivi specifici per la raccolta dei dati
- Definizione di valori soglia oltre i quali intervenire
- Identificazione a priori degli interventi efficaci in caso di superamento dei valori soglia

#### Sorveglianza: fonti informative

- Dati di laboratorio, grafico della temperatura, quaderno terapie, esami radiologici, cartelle

<sup>20</sup> Cinotti R. (a cura di) (2004): *La gestione del rischio nelle organizzazioni sanitarie*. Pensiero Scientifico Editore, pag. 101, tab. 7.1 (mod.) Studi multicentrici sulla frequenza di infezioni in Italia (Ospedali per acuti).

#### Studi di prevalenza

Autore, anno	Luogo	Reparto (n.)	N. pazienti	Frequenza % di I.O.*
Moro, 1983	Italia	Ospedale (130)	34.577	7,6
Giuliani, 1987	Toscana	Ospedale (26)	5.564	6,4
Moro, 1994	Roma	Ospedale (15)	5.695	6,3
Lizioli, 2000	Lombardia	Ospedale (88)	18.667	4,9
Anonimo, 2000	Piemonte	Ospedale (60)	9.467	7,8

#### Studi di incidenza

Autore, anno	Luogo	Reparto (n.)	N. pazienti	Frequenza % di I.O.
Ippolito, 1985	Italia	Terapia intensiva (104)	6.928	24,4 (14,4)**
Langer, 1993	Italia	Terapia intensiva (99)	2.775	24,2 (13,8)**
Moro, 1993	Italia	Patologia neonatale (23)	2.733	24,9
Greco, 1987-89	Abruzzo, Campania, Sardegna	Chirurgia Generale (20)	7.641	13,6
Moro, 1991	Roma e Arezzo	Chirurgia Generale (3)	1.019	4,9
ASR, 2000	Friuli Venezia Giulia	Chirurgia Generale	1.402	7,4
Moro, 2002	Emilia Romagna	Chirurgia Generale	1.298	6,2

\* Infezioni ospedaliere

\*\* Infezioni acquisite in terapia intensiva

<sup>21</sup> Argentero P.A., Campobasso G.A. (2002): *Manuale di accreditamento per la prevenzione del rischio infettivo in ospedale*. Centro Scientifico Editore, (op.cit.).

<sup>22</sup> Jarvis W.R. (1996): Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 17:552-557.

<sup>23</sup> <http://www.who.int/csr/resources/publications/en/index.html>.

<sup>24</sup> <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/>.

<sup>25</sup> <http://www.apic.org/> (Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, APIC).

<sup>26</sup> <http://www.shea-online.org/> (Society for Healthcare Epidemiology of America, SHEA).

<sup>27</sup> Istituto superiore di sanità. Comunicato stampa del 12 novembre 2004.

<sup>28</sup> Appartiene alla famiglia degli stafilococchi, batteri gram-positivi di forma rotondeggiante. L'aureus, così denominato per la produzione di un pigmento giallo-oro in terreni solidi, è diffuso negli animali e nell'uomo, spesso portatore sano di stafilococchi localizzati sulla cute e a livello del naso o della faringe. Le manifestazioni cliniche variano a seconda della penetrazione o della localizzazione del batterio. Forme infiammatorie acute instaurano infezioni cutanee localizzate con produzione di pus, come impetigine, ascessi, foruncoli, favi, infezioni a livello della ghiandola mammaria, del polmone e localizzazioni metastatiche tra cui setticemie, endocarditi, osteomieliti e artriti setticemiche. Molti ceppi di *S. aureus* sono resistenti ai comuni antibiotici, a causa della produzione di beta lattamasi.

<sup>29</sup> Si tratta di un bacillo gram-negativo a forma di bastoncino che può provocare diverse infezioni (come polmoniti, setticemie, infezioni da catetere ed anche congiuntiviti, riniti, cistiti meningiti) di natura anche cronica e in molti casi estremamente resistenti agli antibiotici.

<sup>30</sup> È un batterio corto, ciliato, gram-negativo, normalmente presente nel tubo digerente dell'uomo e degli animali, diffuso anche nell'ambiente e negli alimenti. Alcuni ceppi sono capaci di provocare, in particolari condizioni, quadri patologici molto gravi. È la causa più importante e frequente di gastroenteriti e setticemie, nonché di infezioni associate a catetere urinario.

<sup>31</sup> Ministero della sanità. Circolare 20 dicembre 1985, n. 52 "Lotta contro le infezioni ospedaliere". (circ. cit.).

<sup>32</sup> Ministero della sanità. Circolare 30 gennaio 1988, n. 8 "Lotta contro le infezioni ospedaliere: la sorveglianza". Scopo della circolare è quello di delineare gli aspetti chiave per l'avvio, ritenuto necessario, di un sistema di sorveglianza e di suggerire i diversi approcci possibili a questo problema, non esistendo un modello di sorveglianza adattabile a tutti gli ospedali. Alla raccomandazione di adottare criteri omogenei per la definizione di infezione (infezione vs colonizzazione; infezione ospedaliera vs infezione comunitaria; descrizione dei criteri specifici per le singole infezioni di più comune riscontro) segue la descrizione dei vari sistemi di sorveglianza e si suggeriscono alcuni criteri generali cui fare riferimento.

<sup>33</sup> Un'efficace politica di lotta contro le infezioni ospedaliere richiede la pianificazione di specifici programmi di controllo. La soluzione organizzativa di tali programmi e dei relativi interventi è demandata dalla Circolare 30 gennaio 1988, n. 8 essenzialmente al Comitato di controllo per la lotta alle Infezioni Ospedaliere-CIO e al Gruppo Operativo-GO (mod. da Argentero P.A. et al.: *op.cit.*)

#### Programma di controllo delle infezioni ospedaliere

		Note
Gli attori	CIO GO	Identificare, sostenere, controllare gli interventi Attuare gli interventi individuati
Le aree di interesse	Diagnosi e trattamento delle infezioni Pratiche di assistenza al paziente Uso degli antibiotici Pratiche di pulizia, disinfezione, sterilizzazione Igiene ospedaliera (cucine, lavanderie, rifiuti) Prevenzione delle infezioni occupazionali Interventi strutturali di edilizia ospedaliera (ventilazione) Sorveglianza delle infezioni, indagine delle epidemie Formazione permanente del personale	Conoscere il quadro epidemiologico di interesse in termini di: - gruppi di pazienti a maggior rischio - interventi assistenziali a maggior rischio - infezioni "prioritarie" per frequenza/gravità - fonti e meccanismi trasmissione "prioritari" per frequenza/gravità al fine di predisporre un piano di azioni volte alla riduzione delle infezioni ospedaliere prevenibili

<sup>34</sup> Istituto superiore di sanità (2001). Indagine conoscitiva nazionale sulle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere negli ospedali pubblici italiani. Rapporto ISTISAN aprile 2001. (*op.cit.*)

<sup>35</sup> Larson E. (1988): A causal link between handwashing and risk of infection? Examination of the evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol.*;9:28-36.

<sup>36</sup> Pittet D. (2000): Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 21:381-386.

<sup>37</sup> Larson E. (1999): Skin hygiene and infection prevention: more of the same or different approaches? *Clin Infect Dis.*; 29:1287-1294.

<sup>38</sup> Newsom S.W. (1993): Pioneers in infection control. Ignaz Philipp Semmelweis. *J Hosp Infect.*; 23:175-187.

<sup>39</sup> Doebbeling B.N., Stanley G.L., Sheetz C.T., Pfaller M.A., Houston A.K., Annis L. et al. (1992): Comparative efficacy of alternative handwashing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med.*; 327:88-93.

<sup>40</sup> Pittet D., Mourouga P., Perneger T.V. (1999): Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med.*; 130:126-130.

- <sup>41</sup> Graham M. (1990): Frequency and duration of handwashing in an intensive care unit. *Am J Infect Control*; 18:77-80.
- <sup>42</sup> Harris A.D., Samore M.H., Nafziger R., Dirosario K., Roghmann M.C., Carmeli Y. (2000): A survey on handwashing practices and opinions of healthcare workers. *J Hosp Infect*; 45:318-321.
- <sup>43</sup> Shojania K.G., Duncan B.W., McDonald K.M. et al. (eds.) (2001): *Making Health Care Safer: A Critical Analysis of Patient Safety Practices*. Evidence report/technology Assessment n. 43, AHRQ.
- <sup>44</sup> Larson E., Kretzer E.K. (1995): Compliance with handwashing and barrier precautions. *J Hosp Infect*; 30(Suppl):88-106.
- <sup>45</sup> Larson E. (1985): Handwashing and skin: physiologic and bacteriologic aspects. *Infect Control*; 6:14-23.
- <sup>46</sup> Voss A., Widmer A.F. (1997): No time for handwashing? Handwashing versus alcoholic rub: can we afford 100% compliance? *Infect Control Hosp Epidemiol*; 18:205-208.
- <sup>47</sup> McGuckin M., Waterman R., Porten L., Bello S., Caruso M., Juzaitis B. et al. (1999): Patient education model for increasing handwashing compliance. *Am J Infect Control*; 27:309-314.
- <sup>48</sup> Pittet D., Tarara D., Wenzel R.P. (1994): Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*; 271:1598-1601.
- <sup>49</sup> Handwerker S., Raucher B., Altarac D., Monka J., Marchione S., Singh K.V. et al. (1993): Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis*; 16:750-755.
- <sup>50</sup> Chang V.T., Nelson K. (2000): The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clin Infect Dis*; 31:717-722.
- <sup>51</sup> Byers K.E., Durbin L.J., Simonton B.M., Anglim A.M., Adal K.A., Farr B.M. (1998): Disinfection of hospital rooms contaminated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 19:261-264.
- <sup>52</sup> Mayfield J.L., Leet T., Miller J., Mundy L.M. (2000): Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*; 31:995-1000.
- <sup>53</sup> Murray B.E. (2000): Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*; 342:710-721.
- <sup>54</sup> Johnson S., Gerding D.N. (1998): *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*; 26:1027-1036.
- <sup>55</sup> Roghmann M.C., McCarter R.J., Brewrink J., Cross A.S., Morris J.G. (1997): *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis*; 25:1056-1059.
- <sup>56</sup> Clabots C.R., Johnson S., Olson M.M., Peterson L.R., Gerding D.N. (1992): Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence of colonized new admissions as the source of infection. *J Infect Dis*; 166:561-567.
- <sup>57</sup> Wilcox M.H., Smyth E.T.M. (1998): Incidence and impact of *Clostridium difficile* infection in the UK, 1993-1996. *J Hosp Infect*; 39:181-187.
- <sup>58</sup> Riley T.V., Codde J.P., Rouse I.L. (1995): Increased length of hospital stay due to *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *Lancet*; 345:455-456.
- <sup>59</sup> Kent K.C., Rubin M.S., Wroblewski L., Hanff P.A., Sline W. (1998): The impact of *Clostridium difficile* on a surgical service. *Ann Surg*; 227:296-301.
- <sup>60</sup> Olson M.M., Shanholtzer C.J., Lee J.T., Gerding D.N. (1994): Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 15:371-381.
- <sup>61</sup> Spencer R.C. (1998): Clinical impact and associated costs of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Antimicrob Chemother*; 41(Suppl C):C5-12.
- <sup>62</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1993): Nosocomial enterococci resistant to vancomycin - United States, 1989-93. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 42:579-597.
- <sup>63</sup> Lautenbach E., Bilker W.B., Brennan P.J. (1999): Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*; 20:318-323.
- <sup>64</sup> Linden P.K., Pasculle A.W., Manez R., Kramer D.J., Fung J.J., Pinna A.D. et al. (1996): Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis*; 22:663-670.

<sup>65</sup> Stosor V., Peterson L.R., Postelnick M., Noskin G.A. (1998): Enterococcus faecium bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med.*; 158:522-527.

<sup>66</sup> Scheckler W.E., Brimhall D., Buck A.S., Farr B.M., Friedman C., Garibaldi R.A. et al. (1998): Requirements for infrastructure and essential activities of infection control and epidemiology in hospitals: a consensus panel report. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 19:114-124.

<sup>67</sup> Kollef M.H., Fraser V.J. (2001): Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med.*; 134:298-314.

<sup>68</sup> Jochimsen E.M., Fish L., Manning K., Young S., Singer D.A., Baker R. et al. (1999): Control of vancomycin-resistant enterococci at a community hospital: efficacy of patient and staff cohorting. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 20:106-109.

<sup>69</sup> Johnson S., Gerding D.N., Olson M.M., Weiler M.D., Hughes R.A., Clabots C.R. et al. (1990): Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt Clostridium difficile nosocomial transmission. *Am J Med.*; 88:137-140.

<sup>70</sup> Struelens M.J., Maas A., Nonhoff C., Deplano A., Rost F., Serruys E. et al. (1991): Control of nosocomial transmission of Clostridium difficile based on sporadic case surveillance. *Am J Med.*; 91(Suppl 3B):138S-44S.

<sup>71</sup> Hanna H., Raad I., Gonzalez V., Umphrey J., Tarrand J., Neumann J. et al. (2000): Control of nosocomial Clostridium difficile transmission in bone marrow transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 21:226-8.

<sup>72</sup> Quale J., Landman D., Atwood E., Kreiswirth B., Willey B.M., Ditore V. et al. (1996): Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control.*; 24:372-379.

<sup>73</sup> Wells C.L., Juni B.A., Cameron S.B., Mason K.R., Dunn D.L., Ferrieri P. et al. (1995): Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis.*; 21:45-50.

<sup>74</sup> Lai K.K., Kelley A.L., Melvin Z.S., Belliveau P.P., Fontecchio S.A. (1998): Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 19:647-652.

<sup>75</sup> Kirkland K.B., Weinstein J.M. (1999): Adverse effects of contact isolation. *Lancet*; 354:1177-1178.

<sup>76</sup> Higgins L.A., Saint S., Nallamothu B.K., Chenoweth C. (2001): Do physicians examine patients under contact precautions less frequently? Paper presented at: 24<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for General Internal Medicine; May 2-5; San Diego, CA.

<sup>77</sup> Gammon J. (1999): The psychological consequences of source isolation: a review of the literature. *J Clin Nurs.*; 8:13-21.

<sup>78</sup> Brooks S.E., Veal R.O., Kramer M., Dore L., Schupf N., Adachi M. (1992): Reduction in the incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-use disposables. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 13:98-103.

<sup>79</sup> Jernigan J.A., Siegman-Igra Y., Guerrant R.C., Farr B.M. (1998): A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of Clostridium difficile and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 19:494-499.

<sup>80</sup> Armstrong-Evans M., Litt M., McArthur M.A., Willey B., Cann D., Liska S. et al. (1999): Control of transmission of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 20:312-317.

<sup>81</sup> Kunin C.M., Tupasi T., Craig W.A. (1973): Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. *Ann Intern Med.*; 79:555-560.

<sup>82</sup> Gaynes R. (1997): The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. *Infect Dis Clin North Am.*; 11:757-765.

<sup>83</sup> Goldmann D.A., Huskins W.C. (1997): Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clin Infect Dis.*; 24:S139-145.

<sup>84</sup> Pestotnik S.L., Classen D.C., Evans R.S. (1996): Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med.*; 124:884-890.

<sup>85</sup> Yates R.R. (1999): New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest.*; 115:24S-27S.

<sup>86</sup> Piquette R.K. (1991): A targeted review of vancomycin use. *Can J Hosp Pharm.*; 44:83-7.

<sup>87</sup> John J.F., Fishman N.O. (1997): Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis.*; 24:471-485.

- <sup>88</sup> Morris J.G., Shay D.K., Hebden J.N., McCarter R.J., Perdue B.E., Jarvis W. et al. (1995): Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med.*; 123:250-259.
- <sup>89</sup> Morgan A.S., Brennan P.J., Fishman N.O. (1997): Impact of a vancomycin restriction policy on use and cost of vancomycin and incidence of vancomycin-resistant enterococcus. *Ann Pharmacother.*; 31:970-973.
- <sup>90</sup> Bender B.S., Laughon B.E., Gaydos C., Forman M.S., Bennett R., Greenough W.B. et al. (1986): Is *Clostridium difficile* endemic in chronic-care facilities? *Lancet*; 2:11-13.
- <sup>91</sup> Jacoby G.A. (1997): Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am.*; 11:875-887.
- <sup>92</sup> Michel M., Gutmann L. (1997): Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: therapeutic realities and possibilities. *Lancet*; 349:1901-1906.
- <sup>93</sup> Smith T.L., Pearson M.L., Wilcox K.R., Cruz C., Lancaster M.V., Robinson-Dunn B. et al. (1999): Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med.*; 340:493-501.
- <sup>94</sup> Edmond M.B., Wenzel R.P., Pasculle A.W. (1996): Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: perspectives on measures needed for control. *Ann Intern Med.*; 124:329-334.
- <sup>95</sup> Archer G.L. (1998): *Staphylococcus aureus*: a well-armed pathogen. *Clin Infect Dis.*; 26:1179-1181.
- <sup>96</sup> Climo M.W., Israel D.S., Wong E.S., Williams D., Coudron P., Markowitz S.M. (1998): Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med.*; 128:989-995.
- <sup>97</sup> Anglim A.M., Klym B., Byers K.E., Scheld W.M., Farr B.M. (1997): Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Arch Intern Med.*; 157:1132-1136.
- <sup>98</sup> McNulty C., Logan M., Donald I.P., Ennis D., Taylor D., Baldwin R.N. et al. (1997): Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother.*; 40:707-711.
- <sup>98bis</sup> Wenzel R.P. (ed) (2003): *Prevention and control of nosocomial infections*. 4<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- <sup>99</sup> Larson E.L., Bryan J.L., Adler L.M., Blane C. (1997): A multifaceted approach to changing handwashing behavior. *Am J Infect Control.*; 25:3-10.
- <sup>100</sup> Kaplan L.M., McGuckin M. (1986): Increasing handwashing compliance with more accessible sinks. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 7:408-410.
- <sup>101</sup> Larson E., McGeer A., Quraishi A., Krenzschek D., Parsons B.J., Holdford J. et al. (1991): Effect of an automated sink on handwashing practices and attitudes in high-risk units. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 12:422-428.
- <sup>102</sup> Pittet D., Hugonnet S., Harbarth S., Mourouga P., Sauvan V., Touveneau S. et al. (2000): Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet*; 356:1307-1312.
- <sup>103</sup> Donowitz L.G. (1987): Handwashing technique in a pediatric intensive care unit. *Am J Dis Child.*; 141:683-685.
- <sup>104</sup> Simmons B., Bryant J., Km N., Spencer L., Arheart K. (1990): The role of handwashing in prevention of endemic intensive care unit infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 11:589-594.
- <sup>105</sup> Graham M. (1990): Frequency and duration of handwashing in an intensive care unit. *Am J Infect Control.*; 18:77-80, (op. cit.).
- <sup>106</sup> Dubbert P.M., Dolce J., Richter W., Miller M., Chapman S.W. (1990): Increasing ICU staff handwashing: effects of education and group feedback. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 11:191-193.
- <sup>107</sup> Tibballs J. (1996): Teaching hospital medical staff to handwash. *Med J Aust.*; 164:395-398.
- <sup>108</sup> Coignard B., Grandbastien B., Berrouane Y., Krembel C., Queverue M., Salomez J.L. et al. (1998): Handwashing quality: impact of a special program. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 19:510-513.
- <sup>109</sup> Bischoff W.E., Reynolds T.M., Sessler C.N., Edmond M.B., Wenzel R.P. (2000): Handwashing compliance by health care workers: the impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. *Arch Intern Med.*; 160:1017-1021.

<sup>110</sup> Maury E., Alzieu M., Baudel J.L., Haram N., Barbut F., Guidet B. et al. (2000): Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.*; 162:324-327.

<sup>111</sup> Muto C.A., Sistrom M.G., Farr B.M. (2000): Hand hygiene rates unaffected by installation of dispensers of a rapidly acting hand antiseptic. *Am J Infect Control.*; 28:273-276.

<sup>112</sup> McGuckin M., Waterman R., Porten L., Bello S., Caruso M., Juzaitis B. et al. (1999): Patient education model for increasing handwashing compliance. *Am J Infect Control.*; 27:309-314, (op. cit.).

<sup>113</sup> Brown E., Talbot G.H., Axelrod P., Provencher M., Hoegg C. (1990): Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 11:283-290.

<sup>114</sup> Zafar A.B., Gaydos L.A., Furlong W.B., Nguyen M.H., Mennonna P.A. (1998): Effectiveness of infection control program in controlling nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control.*; 26:588-593.

<sup>115</sup> Struelens M.J., Maas A., Nonhoff C., Deplano A., Rost F., Serruys E. et al. (1991): Control of nosocomial transmission of *Clostridium difficile* based on sporadic case surveillance. *Am J Med.*; 91(Suppl 3B):138S-44S, (op. cit.).

<sup>116</sup> Hanna H., Raad I., Gonzalez V., Umphrey J., Tarrand J., Neumann J. et al. (2000): Control of nosocomial *Clostridium difficile* transmission in bone marrow transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 21:226-8, (op. cit.).

<sup>117</sup> Quale J., Landman D., Atwood E., Kreiswirth B., Willey B.M., Ditore V. et al. (1996): Experience with a hospital-wide outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control.*; 24:372-379, (op. cit.).

<sup>118</sup> Montecalvo M.A., Jarvis W.R., Uman J., Shar D.K., Petrullo C., Rodney K. et al. (1999): Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. *Ann Intern Med.*; 131:269-272.

<sup>119</sup> Jochimsen E.M., Fish L., Manning K., Young S., Singer D.A., Baker R. et al. (1999): Control of vancomycin-resistant enterococci at a community hospital: efficacy of patient and staff cohorting. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 20:106-109, (op. cit.).

<sup>120</sup> Armstrong-Evans M., Litt M., McArthur M.A., Willey B., Cann D., Liska S. et al. (1999): Control of transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a long-term care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 20:312-317, (op. cit.).

<sup>121</sup> McCarthy K.M., Van Nierop W., Duse A., Von Gottberg A., Kassel M., Perovic O. et al. (2000): Control of an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an oncology ward in South Africa: effective use of limited resources. *J Hosp Infect.*; 44:294-300.

<sup>122</sup> Lai K.K., Kelley A.L., Melvin Z.S., Belliveau P.P., Fontecchio S.A. (1998): Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 19:647-652, (op. cit.).

<sup>123</sup> Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J., Kotilainen H.R., Baker S. (1997): *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 18:628-632.

<sup>124</sup> Johnson S., Gerding D.N., Olson M.M., Weiler M.D., Hughes R.A., Clabots C.R. et al. (1990): Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med.*; 88:137-140.

<sup>125</sup> Handwerker S., Raucher B., Altarac D., Monka J., Marchione S., Singh K.V. et al. (1993): Nosocomial outbreak due to *Enterococcus faecium* highly resistant to vancomycin, penicillin, and gentamicin. *Clin Infect Dis.*; 16:750-755, (op. cit.).

<sup>126</sup> Boyce J.M., Opal S.M., Chow J.W., Zervos M.J., Potter-Bynoe G., Sherman C.B. et al. (1994): Outbreak of multi-drug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol.*; 32:1148-53.

<sup>127</sup> Slaughter S., Hayden M.K., Nathan C., Hu T.C., Rice T., Van Voorhis J. et al. (1996): A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns with that of glove use alone on acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Ann Intern Med.*; 125:448-456.

<sup>128</sup> Wells C.L., Juni B.A., Cameron S.B., Mason K.R., Dunn D.L., Ferrieri P. et al. (1995): Stool carriage, clinical isolation, and mortality during an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in hospitalized medical and/or surgical patients. *Clin Infect Dis.*; 21:45-50, (op. cit.).

<sup>129</sup> Brooks S.E., Veal R.O., Kramer M., Dore L., Schupf N., Adachi M. (1992): Reduction in the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-use disposables. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 13:98-103, (op. cit.).

<sup>130</sup> Jernigan J.A., Siegman-Igra Y., Guerrant R.C., Farr B.M. (1998): A randomized crossover study of disposable

thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 19:494-499, (*op. cit.*).

<sup>131</sup> Brooks S.E., Veal R.O., Kramer M., Dore L., Schupf N., Adachi M. (1992): 13:98-103, (*op. cit.*).

<sup>132</sup> McNulty C., Logan M., Donald I.P., Ennis D., Taylor D., Baldwin R.N. et al. (1997): Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother.*; 40:707-711, (*op. cit.*).

<sup>133</sup> Bender B.S., Laughon B.E., Gaydos C., Forman M.S., Bennett R., Greenough W.B. et al. (1986): Is *Clostridium difficile* endemic in chronic-care facilities? *Lancet*; 2:11-13, (*op. cit.*).

<sup>134</sup> Pear S.M., Williamson T.H., Bettin K.M., Gerding D.N., Galgiani J.N. (1994): Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med.*; 120:272-277.

<sup>135</sup> Ho M., Yang D., Wyle F.A., Mulligan M.E. (1996): Increased incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea following decreased restriction of antibiotic use. *Clin Infect Dis.*; 23(suppl 1):S102-S106.

<sup>136</sup> Climo M.W., Israel D.S., Wong E.S., Williams D., Coudron P., Markowitz S.M. (1998): Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med.*; 128:989-995, (*op. cit.*).

<sup>137</sup> Morris J.G., Shay D.K., Hebden J.N., McCarter R.J., Perdue B.E., Jarvis W. et al. (1995): Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. *Ann Intern Med.*; 123:250-259, (*op. cit.*).

<sup>138</sup> Bradley S.J., Wilson A.L.T., Allen M.C., Sher H.A., Goldstone A.H., Scott G.M. (1999): The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother.*; 43:261-266.

<sup>139</sup> Anglim A.M., Klym B., Byers K.E., Scheld W.M., Farr B.M. (1997): Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Arch Intern Med.*; 157:1132-1136, (*op. cit.*).

<sup>140</sup> Quale J., Landman D., Saurina G., Atwood E., DiTore V., Patel K. (1996): Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis.*; 23:1020-1025.

<sup>141</sup> Morgan A.S., Brennan P.J., Fishman N.O. (1997): Impact of a vancomycin restriction policy on use and cost of vancomycin and incidence of vancomycin-resistant enterococcus. *Ann Pharmacother.*; 31:970-973, (*op. cit.*).