

Linee guida per la prevenzione delle infezioni ospedaliere nel neonato

Sommario

PREFAZIONE.....	3
INTRODUZIONE	6
1. OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE	9
1.1. Obiettivi sanitari.....	9
1.2. Target della linea guida	10
1.3. Benefici attesi	10
1.4. Popolazione	11
1.5. Utilizzatori target	11
2. METODI	12
2.1. Gruppo che ha elaborato la linea guida	12
2.2. Punti di vista e preferenze della popolazione target.....	15
2.3. Metodologia di elaborazione della linea guida	15
2.4. Metodologie di aggiornamento della linea guida.....	20
2.5. Fonti di finanziamento	20
2.6. Disclosure dei conflitti di interesse.....	20
2.7. Aderenza alla normativa vigente.....	21
3. RACCOMANDAZIONI CLINICHE	22
1. Igiene delle mani.....	22
2. Prevenzione delle infezioni correlate all'uso di cateteri intravascolari	33
3. Prevenzione della polmonite e di altri eventi associati a ventilazione meccanica	46
4. Gestione degli eventi epidemici.....	63
5. Stewardship antibiotica	74
Appendice. Linee guida sottoposte a valutazione iniziale	81

PREFAZIONE

Le infezioni ospedaliere (“correlate all’assistenza”) costituiscono ancora oggi un grave problema per il carico di sofferenza e mortalità che comportano e per il peso che hanno sulla spesa sanitaria; la loro frequenza non è diminuita significativamente nel tempo, nonostante numerosi studi in tutto il mondo abbiano chiaramente individuato i principali fattori di rischio e abbiano evidenziato le misure più appropriate per ridurne la frequenza.

Ciò è verosimilmente in parte attribuibile alla rapida e profonda evoluzione verificatasi della popolazione neonatale, con la sopravvivenza di neonati di età gestazionali molto basse e con criticità rilevanti, e al conseguente sviluppo di aree di Terapia Intensiva in cui l’assistenza ha assunto caratteristiche di complessità prima sconosciute. In queste aree si compenetrano due elementi critici: da un lato la presenza di pazienti in condizioni cliniche gravi, dall’altra il frequente utilizzo di procedure ad elevato grado di invasività rese disponibili dall’evoluzione tecnologica e indispensabili per consentire la sopravvivenza dei pazienti ricoverati. Ne consegue che risulta enormemente aumentato il rischio di esposizione alle infezioni in soggetti che già di per sé, a causa della loro condizione clinica, sono maggiormente suscettibili all’azione dei microrganismi patogeni.

Numerosi sono i fattori che contribuiscono ad aumentare il rischio di insorgenza di infezione ospedaliera in epoca neonatale. Tra questi, le caratteristiche peculiari, anatomiche e funzionali, del sistema immunitario del neonato rivestono sicuramente una rilevante importanza. Durante la vita intrauterina i sistemi immunitari della madre e del feto rimangono in una condizione di relativa “soppressione” funzionale, finemente regolata, al fine di consentire la reciproca tolleranza tra due organismi di costituzione genetica diversa. L’ambiente intrauterino, inoltre, è molto povero di antigeni ambientali e ciò limita la maturazione esperienziale del sistema immunitario fetale. Subito dopo la nascita, però, il neonato viene a contatto con innumerevoli antigeni ambientali, sia innocui commensali che andranno a comporre il microbiota sia patogeni potenzialmente invasivi. Lo sbilanciamento funzionale verso i meccanismi di immuno-tolleranza e soppressione, che favorisce l’andamento fisiologico della gravidanza e la colonizzazione da parte del microbiota dopo la nascita, contribuisce però, inevitabilmente, all’aumentata suscettibilità alle infezioni in questa epoca della vita. Tale

suscettibilità alle infezioni è particolarmente elevata nel neonato pretermine, sia perché la precoce interruzione della gravidanza impedisce la prosecuzione in utero del fisiologico processo di maturazione del sistema immunitario fetale, sia per il mancato o diminuito trasferimento dalla madre al feto di fattori immunitari protettivi, in particolare immunoglobuline, che si verifica soprattutto nelle ultime settimane di gravidanza. I neonati più piccoli o comunque affetti da patologia ricoverati nelle Terapie Intensive, inoltre, sono frequentemente sottoposti a procedure diagnostico-terapeutiche invasive e a terapie antibiotiche prolungate, che rappresentano entrambi altri importanti fattori di rischio.

A fronte di ciò, sicuramente le infezioni ospedaliere possono essere ridotte adottando misure di prevenzione, sorveglianza e controllo e tale riduzione deve rappresentare un obiettivo prioritario di tutti i Sistemi volti al miglioramento della qualità e all'eccellenza delle cure.

La consapevolezza della rilevanza del problema “Infezioni Ospedaliere” in epoca neonatale e al tempo stesso dell'efficacia di strategie e interventi finalizzati alla prevenzione delle infezioni, ha indotto la Società Italiana di Neonatologia a promuovere la stesura, da parte di un gruppo di Neonatologi del GdS di Infettivologia Neonatale, coordinati da Fabrizio Sandri, con la collaborazione multidisciplinare di vari esperti, di Linee Guida per la prevenzione delle infezioni ospedaliere neonatali. Un lavoro molto impegnativo, per il quale ringrazio di cuore tutti coloro che vi hanno contribuito, che ha richiesto un'attenta analisi della letteratura ed un confronto approfondito, reso più difficile dall'epidemia in corso, che ha solo rallentato un po' il raggiungimento di questo obiettivo così importante per la nostra Società e l'assistenza dei neonati nelle Neonatologie italiane.

In questi ultimi anni è stata conferita alle linee guida grande importanza non solo nell'ambito assistenziale ma anche nell'ambito giudiziario. Un processo iniziato con l'art. 3 della Legge 189/2012 (nota come Legge Balduzzi) ed ulteriormente incrementato ed implementato dalla legge 24/2017, nota come Legge Gelli-Bianco. Giova ricordare che le linee guida non possono (e non devono) essere intese come una serie di disposizioni ex sé vincolanti nei confronti dei professionisti sanitari. In realtà le linee guida esprimono solo delle “raccomandazioni” per la cui applicazione ci si dovrà, successivamente, confrontare con le circostanze locali (con le effettive disponibilità possibili ed esistenti) da cui derivare protocolli, percorsi assistenziali, ecc., che dovranno essere condivisi ed effettivamente applicati da tutti i professionisti sanitari interessati.

Auspichiamo che il documento, che fa riferimento alle più recenti evidenze scientifiche riportate dalla letteratura internazionale, possa servire da guida ai Neonatologi che operano sul territorio nazionale, contribuendo anche ad uniformare i comportamenti tra i vari Centri e a rafforzare quella rete tra le Neonatologie italiane già esistente, necessaria per assicurare la migliore assistenza neonatale.

Fabio Mosca
Past-President SIN

Luigi Orfeo
Presidente SIN

INTRODUZIONE

In Italia i neonati pretermine rappresentano circa il 6,9% delle nascite totali, di cui il 75% nascono tra le 34 e le 36 settimane. Essi costituiscono pertanto una popolazione di circa 28.000 neonati l'anno¹. Sempre in Italia lo 0,9% dei neonati ha un peso <1.500 grammi, il 6,2% ha un peso compreso tra 1500 e 2499 grammi. Dei 1.482 decessi sotto l'anno di vita osservati nel 2015 (tasso di 3,1 decessi per 1.000 nati vivi) il 55% riguarda ancora il neonato^{2,3} e i due terzi delle morti neonatali avvengono nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale (TIN). Si tratta dunque di una popolazione molto fragile, nell'ambito della quale si osserva ancora una quota elevata di mortalità, anche se la disponibilità di tecnologie assistenziali avanzate negli ultimi vent'anni ne ha migliorato la sopravvivenza. La mortalità per distress respiratorio ha infatti subito una flessione dal 17,5% del 2006 al 13,8% del 2015⁴ confermando il ruolo chiave del progresso tecnologico e farmacologico nell'assistenza neonatale: lo stesso tuttavia non è avvenuto per i decessi causati dalle infezioni. L'impiego di procedure assistenziali spesso molto invasive, come il posizionamento di cateteri vascolari per lungo tempo, il supporto ventilatorio con macchinari complessi, la necessità di interventi chirurgici, indispensabili per la vita, la necessità di degenze ospedaliere prolungate mettono a dura prova il sistema immunitario, fragile e soprattutto immaturo, in particolare del neonato pretermine. L'incapacità biologica del neonato pretermine a contenere l'invasione batterica, dovuta al deficit dell'immunità innata e di quella adattativa, e la concomitante azione facilitante delle procedure assistenziali invasive che aboliscono le naturali barriere di difesa, in particolare cute e mucose, generano l'insorgenza delle cosiddette infezioni ospedaliere (o infezioni correlate all'assistenza) che costituiscono uno dei più significativi eventi avversi della moderna neonatologia in tutto il mondo, per la mortalità e la morbosità acuta e cronica che ad esse si associano⁵. Le infezioni ospedaliere, chiamate anche infezioni ad insorgenza tardiva, insorgono dopo almeno 48 ore dalla nascita e sono provocate

¹ Ministero della Salute. 17 novembre, giornata mondiale della prematurità. Disponibile a: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5176. Ultimo accesso: 17 luglio 2021

² Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Rapporto sull'evento nascita in Italia (CeDAP) - anno 2019. Disponibile a: <https://www.epicentro.iss.it/materno/cedap-2019> Ultimo accesso: 17 luglio 2021

³ Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Rapporto sull'evento nascita in Italia (CeDAP) - anno 2018. Disponibile a: <https://www.epicentro.iss.it/materno/dati-cedap-2018>. Ultimo accesso: 17 luglio 2021

⁴ ISTAT. La mortalità in Italia sotto i 5 anni: aggiornamento dei dati per causa, territorio e cittadinanza. Disponibile a: <https://www.istat.it/it/archivio/222483>. Ultimo accesso: 17 luglio 2021

⁵ Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci.* 2013;7:79

da agenti patogeni che non sono di origine materna. Tali infezioni sono 100 volte più frequenti delle infezioni definite ad insorgenza precoce, ovvero quelle acquisite dal neonato in utero o nei primi momenti dell'età perinatale⁶. Nel neonato si tratta soprattutto di sepsi, che occupano ancora oggi il secondo posto fra le cause di morte nei neonati pretermine (12-13% dei decessi⁷), dopo il peso estremamente basso alla nascita, con impatto molto maggiore nelle settimane di vita successive alla prima (15,6% versus 3,5% dei decessi)⁸. Ad essere maggiormente colpiti sono i neonati di età gestazionale più bassa e di minor peso alla nascita, che sono anche i pazienti che mostrano i maggiori esiti a distanza rispetto a quelli più maturi e di peso maggiore (incidenza 21-30% dei casi nei neonati di peso alla nascita <1500 grammi). La necessità di contenere l'insorgenza di infezioni ha portato i neonatologi ad un utilizzo spesso esteso di farmaci antibiotici: le TIN sono i reparti assistenziali dove l'impiego degli antibiotici è più importante. Questo problema sta generando l'emergenza di specie batteriche resistenti ai farmaci, che provocano infezioni generalizzate spesso intrattabili, con elevato tasso di mortalità.

Poichè la maggior parte delle infezioni ospedaliere nel neonato sono associate alle procedure e alla strumentazione, indispensabili alla sopravvivenza di questi piccoli pazienti, non è possibile azzerare l'insorgenza delle infezioni eliminando l'impiego di procedure e strumentazione. È al contrario sostanziale che i clinici riducano al minimo il rischio attuando le procedure invasive soltanto quando indispensabili e nella maniera più sicura possibile⁹.

L'adozione su scala nazionale di procedure basate su raccomandazioni fondate sulle migliori evidenze, volte a perseguire la massima sicurezza nelle cure, come la corretta igiene delle mani, il corretto utilizzo dei cateteri vascolari e della ventilazione meccanica, la gestione degli eventi epidemici e l'adozione di una stewardship antibiotica razionale, può contribuire a ridurre sensibilmente il problema delle infezioni correlate all'assistenza, e ad incrementare l'uniformità dei comportamenti di prevenzione in tutti i centri di assistenza neonatale. Le linee guida costituiscono però uno strumento la cui efficacia diventa progressivamente tangibile

⁶ Polin R, Saiman L. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* March 2003; 4(3):e81-e89

⁷ Patel RM et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 2015;372(4):331-40

⁸ Polin R, Saiman L. Nosocomial Infections in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews* March 2003; 4(3):e81-e89

⁹ Polin RA, Denson S, Brady MT; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics* 2012;129(4):e1085-93

con il miglioramento ed il rafforzamento continuo dell'adesione degli operatori alle raccomandazioni che contengono, che richiede una strategia congiunta e condivisa fra Unità Operative e Direzione Strategica ospedaliera. La prevenzione delle infezioni ospedaliere deve prevedere anche attività di controllo periodico ed interventi di rafforzamento sul personale sanitario *in toto*, attività di monitoraggio e di sorveglianza dei fattori igienico-ambientali e di contesto e degli agenti che sono causa potenziale delle infezioni ospedaliere neonatali, possibile solo con un approccio multidisciplinare che preveda non solo il coinvolgimento dei professionisti direttamente coinvolti nell'assistenza ma anche dei servizi ospedalieri preposti. Grande attenzione deve inoltre essere riservata al ruolo degli staff assistenziali: vi sono dati che indicano chiaramente come la carenza di personale infermieristico sia associata ad un aumentato rischio di infezioni ospedaliere nei neonati di peso molto basso¹⁰.

¹⁰ Rogowsky JA, Staiger D, Patrick T, et al. Nurse staffing and NICU infection rates. JAMA Pediatrics 2013; 167 (5):444-50

1. OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

1.1. Obiettivi sanitari

Le infezioni ospedaliere costituiscono un grave rischio per la sicurezza del paziente, in particolare per i neonati, viste le caratteristiche biologiche dell'età neonatale, in particolare nei nati pretermine. In Italia i neonati pretermine rappresentano circa il 6,9% delle nascite totali, di cui il 75% nascono tra le 34 e le 36 settimane: si calcola che essi costituiscano una popolazione di circa 30.000 neonati l'anno¹¹, vale a dire che 1 ogni 10 bambini nati ogni anno è un neonato pretermine. Sempre in Italia lo 0,9% dei nati ha un peso inferiore a 1.500 grammi, il 6,2% ha un peso compreso tra 1500 e 2499 grammi. Dei 1.482 decessi sotto l'anno di vita osservati nel 2015 (tasso di 3,1 decessi per mille nati vivi) il 55% riguarda ancora il neonato¹². Si tratta quindi di una popolazione molto fragile, anche se la disponibilità di tecnologie avanzate nell'assistenza neonatale ha migliorato negli ultimi vent'anni la sopravvivenza di questi delicati pazienti. I 2/3 delle morti neonatali avvengono infatti nei reparti di Terapia Intensiva Neonatale (TIN). La mortalità per distress respiratorio ha subito una flessione dal 17,5% del 2006 al 13,8% del 2015¹³, confermando il ruolo chiave del progresso tecnologico e farmacologico nell'assistenza neonatale, ma non così è avvenuto per i decessi causati dalle infezioni. I progressi in campo assistenziale hanno infatti reso necessarie per questi pazienti degenze ospedaliere prolungate. L'impiego di procedure spesso molto invasive, come il posizionamento di cateteri vascolari per lungo tempo, il supporto ventilatorio con macchinari complessi, la necessità di interventi chirurgici, indispensabili per la vita, mettono a dura prova il sistema immunitario, fragile e soprattutto immaturo, in particolare nel neonato pretermine. L'incapacità biologica del neonato di contenere l'invasione batterica e la concomitante azione facilitante delle procedure assistenziali invasive hanno generato l'insorgenza delle cosiddette infezioni ospedaliere, altresì note come infezioni correlate all'assistenza, che costituiscono uno dei più significativi eventi avversi della moderna neonatologia in tutto il mondo, per la mortalità e la morbosità acuta e cronica che ad esse si associano. Un recente studio europeo su una popolazione in età

¹¹ Ministero della Salute. 17 novembre, Giornata mondiale della prematurità. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5176. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

¹² Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Rapporto sull'evento nascita in Italia (CeDAP) - anno 2018. Disponibile a: www.epicentro.iss.it/materno/dati-cedap-2018. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

¹³ Istituto Nazionale di Statistica. La mortalità in Italia sotto i 5 anni: aggiornamento dei dati per causa, territorio e cittadinanza. Disponibile a: www.istat.it/it/archivio/222483. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

pediatrica¹⁴ descrive una prevalenza di infezioni ospedaliere del 4,2%, che sale al 10,7% nella popolazione neonatale. La mortalità triplica o quadruplica nei neonati con infezione rispetto a quelli senza infezione. In Italia il tasso di infezioni ospedaliere per i neonati di peso inferiore a 1500 grammi nel 2018 è stato del 14% ed è rimasto costante negli ultimi 10 anni, mentre nel Vermont-Oxford Network (VON) è stato del 7%, con una riduzione di circa il 40% nello stesso periodo, a seguito di interventi mirati di miglioramento della qualità. Si calcola che circa il 20% delle infezioni ospedaliere siano prevenibili (quota variabile legata al tipo di infezione e al contesto assistenziale) con l'adozione di procedure di provata efficacia. È quindi necessario delineare comportamenti di provata efficacia nel prevenire le infezioni ospedaliere neonatali e applicare metodologie di contenimento efficaci, realizzabili in ogni contesto assistenziale neonatale. Tenendo conto di queste considerazioni e della variabilità delle pratiche professionali, non giustificate dalle evidenze disponibili, e delle difformità di processi ed esiti assistenziali, la presente linea guida (LG) ha un elevato potenziale per prevenire le infezioni ospedaliere in tutte le neonatologie italiane, oltre che per ottimizzare le risorse economiche. La LG si pone quindi i seguenti obiettivi:

- Fornire raccomandazioni sulle strategie di provata efficacia per prevenire le infezioni ospedaliere nel neonato di qualunque categoria di peso ed età gestazionale
- Fornire raccomandazioni per gestire correttamente gli eventi epidemici
- Fornire raccomandazioni per la sorveglianza microbiologica e la stewardship antibiotica in ambito neonatologico

1.2. Target della linea guida

Il target della LG sono i pazienti ricoverati presso i reparti di Neonatologia e TIN.

1.3. Benefici attesi

- Ridurre l'incidenza di infezioni ospedaliere in età neonatale
- Ridurre mortalità e morbidità correlate alle infezioni ospedaliere neonatali

¹⁴ Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C; ECDC PPS study group. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(4):381-389.

- Ridurre l'incidenza di infezioni da cateteri vascolari e ventilazione meccanica
- Ridurre l'utilizzo inappropriato di antibiotici
- Aumentare l'adesione alle procedure per una corretta igiene delle mani

1.4. Popolazione

Neonati di qualsiasi peso ed età gestazionale dal momento del ricovero in Neonatologia/TIN al momento della dimissione.

1.5. Utilizzatori target

- Medici specialisti in Pediatria/Neonatologia operanti in ambito ospedaliero
- Medici specialisti in Infettivologia operanti in ambito ospedaliero
- Infermieri di Neonatologia operanti in ambito ospedaliero
- Medici di Direzione Sanitaria
- Componenti del Comitato Infezioni Ospedaliere

Le LG possono essere utilizzate per vari obiettivi: definire standard clinico-assistenziali a livello nazionale e regionale e locale (PDTA, procedure, istruzioni operative, audit clinici), prevenire e gestire contenziosi medico-legali, elaborare piani strategici di politica sanitaria

2. METODI

2.1. Gruppo che ha elaborato la linea guida

Il gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM) è stato costituito secondo principi di rappresentatività professionale e specialistica, oltre che societaria. Il coordinamento metodologico è stato effettuato dalla Fondazione GIMBE. Il GLM è così composto:

- Argo Antonina. Medico specialista in Medicina legale. U.O. Medicina Legale, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo. Dipartimento Universitario "Pro.Mi.Se", Università degli Studi di Palermo.
- Auriti Cinzia. Medico specialista in Neonatologia. U.O. Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.
- Auxilia Francesco. Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva. Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano.
- Barone Giovanni. Medico specialista in Neonatologia. U.O. Terapia Intensiva Neonatale. Ospedale degli Infermi di Rimini, Azienda USL della Romagna.
- Bellù Roberto. Medico specialista in Neonatologia. U.O. Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Lecco.
- Biermann Klaus. Infermiere. Direzione Area Professioni Sanitarie, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze.
- Cartabellotta Antonino. Medico specialista in Medicina Interna e Gastroenterologia. Presidente Fondazione GIMBE.
- Ciccia Matilde. Medico specialista in Pediatria. U.O.C. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda USL Bologna.
- Conoscenti Giancarlo. Medico specialista in Ostetricia e Ginecologia. U.O.C. Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro, Catania.
- Da Rin Della Mora Roberta. Infermiere Pediatrico. Centro di Ricerca Infermieristica e delle Professioni Sanitarie, I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, Genova.

- Gagliardi Luigi. Medico specialista in Neonatologia. U.O. Neonatologia e Pediatria, Ospedale della Versilia, Lido di Camaiore (LU). Area Pediatria, AUSL Toscana Nord Ovest.
- Galli Luisa. Medico specialista in Pediatria. U.O. Malattie Infettive Pediatriche, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze. Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze.
- Giannattasio Antonietta. Medico specialista in Pediatria. U.O.C. Pronto Soccorso-OBi-Astanteria Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon, Napoli.
- Giuffré Mario. Medico specialista in Pediatria. U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone, Palermo.
- Manzoni Paolo. Medico specialista in Pediatria. Dipartimento Materno Infantile, ASL BI.
- Mosca Fabio. Medico specialista in Neonatologia. U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano.
- Pugni Lorenza. Medico specialista in Neonatologia. U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.
- Ronchi Andrea. Medico specialista in Neonatologia. U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.
- Sandri Fabrizio. Medico specialista in Neonatologia. U.O.C. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda USL di Bologna.
- Sorrentino Elena. Medico specialista in Pediatria. U.O.C. Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma.
- Sorrentino Gabriele. Infermiere. U.O.C. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.
- Stolfi Ilaria. Medico specialista in Pediatria. U.O.C. Neonatologia, Patologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma.
- Tzialla Crissoula. Medico specialista in Pediatria. U.O.C. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.

Complessivamente il GLM è rappresentativo di:

- 7 società scientifiche e 1 federazione nazionale di ordini professionali:
 - Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche (FNOPI)
 - Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)
 - Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni (SIMLA)
 - Società Italiana di Neonatologia (SIN)
 - Società Italiana di Neonatologia Infermieristica (SINI)
 - Società Italiana di Pediatria (SIP)
 - Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SITI)
 - Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP)
- 3 professioni:
 - Medico Chirurgo
 - Infermiere
 - Infermiere pediatrico
- 4 specialità:
 - Igiene e Medicina Preventiva
 - Medicina Legale
 - Ostetricia e Ginecologia
 - Pediatria / Neonatologia

Il GLM ha lavorato sia tramite riunioni plenarie, sia tramite meeting di sottogruppi che hanno seguito in parallelo i vari step di avanzamento del processo di elaborazione della LG. Eventuali disaccordi sono stati risolti con metodi di consenso informale.

A causa delle restrizioni imposte dalla pandemia di COVID-19, dal febbraio 2020 le riunioni si sono svolte principalmente attraverso modalità da remoto (*call conference*) utilizzando piattaforme web di uso consolidato e nell'ambito dei vari sottogruppi di lavoro la condivisione dei documenti e delle varie revisioni è stata garantita mediante scambio di e-mail.

Tutti i componenti del GDL hanno avuto lo stesso ruolo nel processo di adattamento delle raccomandazioni

originali e di revisione del testo e hanno potuto esplicitare le proprie osservazioni in presenza o da remoto per tutte le sezioni della LG. Il lavoro di coordinamento è stato svolto da Cinzia Auriti, Roberto Bellù, Luigi Gagliardi e Fabrizio Sandri.

2.2. Punti di vista e preferenze della popolazione target

Punti di vista e preferenze della popolazione target sono stati acquisiti tramite valutazione della letteratura sul tema.

2.3. Metodologia di elaborazione della linea guida

Il processo di ricerca e selezione delle LG di riferimento per l'adattamento nazionale si è basato su una ricerca sistematica nelle principali banche dati di LG, oltre che su PubMed ed EMBASE (Appendice).

2.3.1. Identificazione delle linee guida di riferimento

Il GLM ha esaminato le LG identificate con l'obiettivo di selezionare quelle da sottoporre a valutazione con lo strumento AGREE. I tre sottogruppi di lavoro hanno selezionato per l'adattamento la LG dell'*American Academy of Pediatrics* (LG AAP), pubblicata nel 2012¹⁵ e confermata nel 2016, che soddisfa lo *scope* della presente LG rispetto ad obiettivi, target, popolazione di riferimento e destinatari, in quanto include tutti gli aspetti per la gestione delle infezioni neonatali: lavaggio delle mani, prevenzione delle infezioni correlate all'uso di cateteri intravascolari, prevenzione della polmonite e di altri eventi associati a ventilazione meccanica, gestione degli eventi epidemici, stewardship antimicrobica.

Tuttavia, dopo analisi approfondita, la LG AAP è risultata essere una sintesi parziale di raccomandazioni estratte da altre LG originali. In particolare:

- Lavaggio delle mani: *World Health Organization* (WHO), 2009¹⁶
- Prevenzione delle infezioni correlate all'uso di cateteri intravascolari: *Centers for Diseases and Control*

¹⁵ Polin RA, Denson S, Brady MT; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Strategies for prevention of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012;129:e1085-93. Disponibile a: <https://pediatrics.aappublications.org/content/129/4/e1085>. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

¹⁶ Pittet D, Allegranzi B, Boyce J; World Health Organization World Alliance for Patient Safety First Global Patient Safety Challenge Core Group of Experts. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:611-22. Disponibile a: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906>. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

(CDC), 2011¹⁷, aggiornata nel 2017¹⁸

- Prevenzione della polmonite e di altri eventi associati a ventilazione meccanica: *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)*, 2014¹⁹

Per la “Gestione degli eventi epidemici” e la “Stewardship antimicrobica” la LG AAP non fa invece riferimento esplicito ad altre LG.

In assenza di altre LG sull’argomento e nell’impossibilità di procedere allo sviluppo di una LG ex novo, il GLM ha ritenuto opportuno effettuare il processo di adattamento nazionale delle tre LG (WHO, CDC, SHEA) a cui fa riferimento la LG AAP e utilizzare un processo di consenso formale per formulare le raccomandazioni relative alla “Gestione degli eventi epidemici” e alla “Stewardship antimicrobica”.

Per tutti i dettagli sugli aspetti metodologici delle LG WHO, CDC e SHEA – valutate tramite lo strumento AGREE II – si rimanda alla versione originale, secondo i riferimenti riportati in tabella 1.

¹⁷ O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Summary of recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. Clin Infect Dis. 2011;52(9):1087-1099. Disponibile a: www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/index.html. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

¹⁸ Disponibile a: www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/c-i-dressings/index.html. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

¹⁹ Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, Magill SS, Maragakis LL, Priebe GP, Speck K, Yokoe DS, Berenholtz SM; Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35:915-36. Disponibile a: <http://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/strategies-to-prevent-ventilator-associated-pneumonia-in-acute-care-hospitals-2014-update/2D8A9D3BFD8BC8A68E04906B5C2CEF66>. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI OSPEDALIERE NEL NEONATO

Item AGREE II	WHO	CDC	SHEA
2. Quesiti sanitari trattati dalla LG	Chapter 2. Guidelines' preparation process: pag. 5	-	-
7. Metodi di ricerca bibliografica	Chapter 2. Guidelines' preparation process: pag. 4	-	-
8. Criteri di selezione delle evidenze	-	-	-
9. Punti di forza e limiti delle evidenze	-	-	-
10. Metodi per la formulazione delle raccomandazioni	Chapter 2. Guidelines' preparation process: pag. 5	Pag. 7	Pag. S136
11. Considerazione di benefici e rischi nella formulazione delle raccomandazioni	-	-	-
12. Descrizione del legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni	-	-	-
20. Implicazioni sulle risorse	Chapter 3. 3. Assessing the economic impact of hand hygiene promotion: pag. 168-173	-	-

Tabella 1. Aspetti metodologici delle LG WHO, CDC e SHEA

2.3.2. Adattamento delle raccomandazioni

Il GLM ha utilizzato la metodologia per l'adattamento delle raccomandazioni di LG internazionali sviluppata dalla Fondazione GIMBE:

A. *Scope matching*

A.1. Eliminare le raccomandazioni che esulano dallo *scope* definito per la presente LG riportando le motivazioni

A.2. Identificare nuovi quesiti rilevanti per lo *scope* della LG nazionale, per i quali non esistono raccomandazioni nella LG originale ed elaborarli secondo la struttura P.I.C.O.

B. Valutazione applicabilità raccomandazioni

B.1. Analizzare le singole raccomandazioni per valutarne l'applicabilità nazionale in relazione a:

- Ostacoli
 - Criteri STOP
 - Strutturali
 - Tecnologici
 - Organizzativi
 - Professionali
 - Normativi
 - Orografici e di viabilità
 - Socio-culturali
 - Altro
- Pratiche condivise²⁰

B.2. Riportare per ciascuna raccomandazione gli ostacoli all'applicazione

B.3. Modificare le raccomandazioni originali non applicabili in Italia, riportandone le motivazioni

²⁰ Intese come pratiche condivise a livello della comunità scientifica e sanitaria nazionale. Non includono le innumerevoli variabilità di pratiche regionali, locali e professionali. Accettabili solo se evidenze assenti o conflittuali c/o di bassa qualità (aree grigie).

Tutti gli step sopra riportati sono stati effettuati dai sottogruppi di lavoro e poi discussi in plenaria per raggiungere il consenso sulle modifiche da apportare alle raccomandazioni originali.

2.3.3. Aggiornamento delle raccomandazioni

Il GLM ha aggiornato le raccomandazioni cliniche tramite ricerca bibliografica, analisi, interpretazione e integrazione di revisioni sistematiche e trial clinici pubblicati sino al 30 novembre 2020, utilizzando il metodo ADOLOPMENT²¹. È stata elaborata una strategia di ricerca a massima sensibilità²² al fine di identificare tutte le citazioni relative alla prevenzione delle infezioni ospedaliere nel neonato. Le citazioni sono poi state esaminate indipendentemente da due componenti del GLM per escludere quelle irrilevanti e identificare quelle che determinavano un aggiornamento delle raccomandazioni cliniche o richiedevano nuove raccomandazioni.

2.3.4. Revisione esterna delle linee guida

Sono stati coinvolti nella revisione esterna i seguenti professionisti.

Guido Castelli Gattinara. Medico Chirurgo, specialista in Pediatria e Malattie Infettive. Responsabile Centro Vaccinazioni dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma. Presidente Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP).

Maria Pia Fantini. Medico Chirurgo, specialista in Clinica Pediatrica, Allergologia ed Immunologia Clinica e Neuropsichiatria Infantile. Professore Ordinario in Igiene Generale e Applicata (settore scientifico-disciplinare MED 42), dal 02/11/2016, presso l'Università degli Studi di Bologna, Scuola di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie Direttrice Scuola di Specializzazione Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Bologna. Coordinatrice del Corso di Laurea in Assistenza sanitaria, Università degli Studi di Bologna.

Carlo Biagetti. Medico Chirurgo, specialista in Malattie Infettive. Responsabile Programma per la gestione del rischio infettivo ed uso responsabile degli antibiotici dell'Azienda USL della Romagna (SPIAR). Referente

²¹ Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol 2017;81:101-110.

²² Vascular Access Devices [mh] OR ("central venous catheter" [ti] OR "central line") AND (infection* [ti] OR bloodstream* [ti]) OR Hand Disinfection [mh] OR (hand* [ti] AND wash* [ti] OR handwashing [ti]) OR Cross Infection [mh] OR (bloodstream* [ti] OR infection* [ti]) AND (hospit* [ti] OR intensive [ti] OR ICU [ti] AND (child [mh] OR newborn [mh]) AND (systematic review [pt] OR systematic [sb]) AND english [la])

infettivologo del gruppo di lavoro regionale per l'implementazione del Piano nazionale di contrasto all'antimicrobico-resistenza (PNCAR) presso l'Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia-Romagna. Referente infettivologo del gruppo di lavoro regionale "micor RER" per la sorveglianza microbiologica delle resistenze antimicrobiche emergenti in ambito umano e veterinario presso l'Agenzia Sanitaria Regionale Emilia-Romagna. A ciascun revisore è stato richiesto di rilevare criticità nel processo di elaborazione delle LG, di suggerire eventuali modifiche alle raccomandazioni cliniche, indicando le relative motivazioni, inclusi gli ostacoli all'applicazione, e l'eventuale bibliografia di riferimento. Il GLM ha analizzato le proposte di modifica ed ha integrato nelle raccomandazioni finali tutte quelle ritenute, a proprio giudizio, appropriate e opportune.

2.4. Metodologie di aggiornamento della linea guida

La LG sarà aggiornata tramite due modalità integrate:

- a seguito dell'aggiornamento parziale o integrale delle linee guida originali: WHO, CDC, SHEA;
- a cadenza biennale, tramite ricerca e valutazione critica e integrazione di nuove evidenze scientifiche (revisioni sistematiche, trial clinici, studi osservazionali) che modificano raccomandazioni esistenti o richiedono nuove raccomandazioni.

2.5. Fonti di finanziamento

La LG è stata finanziata da Società Italiana di Neonatologia. Il contenuto della LG non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione.

2.6. Disclosure dei conflitti di interesse

Tutti i membri del GLM hanno compilato il Modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse dei soggetti coinvolti nello sviluppo di LG ISS (Appendice 5 del Manuale Metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica del CNEC, v. 1.3.2 aprile 2019).

- Klaus Biermann ha dichiarato che la Società Italiana di Neonatologia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Roberta Da Rin Della Mora ha dichiarato che la FNOPI ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la

partecipazione ai meeting del GLM.

- Luigi Gagliardi ha dichiarato che la Società Italiana di Neonatologia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Mario Giuffré ha dichiarato che la Società Italiana di Neonatologia ha sostenuto le spese di viaggio e soggiorno per la partecipazione ai meeting del GLM.
- Antonina Argo, Cinzia Auriti, Francesco Auxilia, Giovanni Barone, Roberto Bellù, Matilde Ciccia, Giancarlo Conoscenti, Luisa Galli, Antonietta Gianattasio, Paolo Manzoni, Fabio Mosca, Lorenza Pugni, Andrea Ronchi, Fabrizio Sandri, Elena Sorrentino, Gabriele Sorrentino, Ilaria Stolfi, Crissoula Tzialla non hanno dichiarato alcun conflitto di interesse.

2.7. Aderenza alla normativa vigente

Tutte le raccomandazioni cliniche della LG sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

3. RACCOMANDAZIONI CLINICHE

1. Igiene delle mani

Che il lavaggio delle mani rappresenti un caposaldo degli interventi per ridurre il rischio di infezione è noto.

In effetti l'attenzione al tema nasce in ambiente "perinatologico", con Semmelweis alla metà dell'800. Storicamente, è interessante notare che l'interpretazione dell'eccesso di mortalità da febbre puerperale osservato in una clinica universitaria viennese, e la conseguente modifica alla quotidiana prassi (con l'introduzione del lavaggio delle mani) proposte da Ignaz Semmelweis, basate su un mix di dati epidemiologici "osservazionali" e su un trattamento non randomizzato, non hanno ricevuto diffusione nel mondo medico se non dopo che la teoria microbiologica (Pasteur, Lister) ne ha spiegato il razionale.

Oltre 150 anni dopo la scoperta di Semmelweis, rimane comunque molto da fare per implementare in modo rigoroso il semplicissimo ma fondamentale atto dell'igiene delle mani. Per questo l'OMS ha prodotto nel 2009 una corposa LG *evidence-based*²³ che fornisce agli operatori sanitari, agli amministratori delle strutture sanitarie e alle autorità sanitarie un'approfondita revisione sull'igiene delle mani in sanità, e raccomandazioni specifiche per migliorare le pratiche e ridurre la trasmissione dei microrganismi patogeni ai pazienti e agli altri professionisti sanitari.

Queste raccomandazioni sono applicabili in tutte le situazioni in cui viene erogato un trattamento sanitario ai pazienti o a gruppi della popolazione. Per la loro stessa essenza, queste raccomandazioni non sono specifiche per la neonatologia ed alcune raccomandazioni possono essere più o meno facili da osservare, ma nessuna di esse manca di pertinenza nel nostro contesto. Anzi, la LG specificamente segnala che questa pratica si applica a tutti i setting dove vengono messi in pratica permanentemente o occasionalmente dei trattamenti sanitari (es. trattamento domiciliare da parte degli assistenti al parto).

Nell'ambito dei diversi contesti sociali ed assistenziali, l'igiene delle mani può essere effettuata con i seguenti metodi²⁴:

²³ WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponibile a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144013/> Ultimo accesso: 22 luglio 2021

²⁴ WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponibile a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144013/> Ultimo accesso: 22 luglio 2021

a. Lavaggio con acqua e sapone (lavaggio “sociale”)

Il sapone è il più comune detergente e permette l'allontanamento meccanico della popolazione microbica transitoria. Questo lavaggio non è sufficiente nei contesti assistenziali, dove devono essere usati i metodi sotto descritti.

b. Lavaggio con acqua e sapone antisettico o frizionamento con soluzione alcolica

Questi metodi di igiene delle mani hanno un effetto antimicrobico sulla popolazione microbica transitoria e riducono la flora residente, mediante l'uso di prodotti che contengono come principi attivi alcoli, clorexidina o iodopovidone.

c. Lavaggio chirurgico.

Questo metodo di lavaggio si effettua con gli stessi principi attivi del lavaggio antisettico, ma l'obiettivo è quello di eliminare la flora batterica transitoria e ridurre la flora residente, con un'attività antimicrobica persistente, pertanto l'elemento critico per il risultato è la sua durata.

Mani visibilmente sporche o contaminate da materiale biologico devono essere preliminarmente trattate con un tradizionale lavaggio con sapone (se sporche) o antisettico (se contaminate); mani non visibilmente sporche o contaminate da materiale biologico tramite frizione con soluzione a base alcolica. Per questo, i flaconi oppure i dispenser di soluzione alcolica dovrebbero essere presenti nelle stanze di degenza, nelle medicherie, nei locali di preparazione dei farmaci, nelle consultazioni ambulatoriali, all'ingresso delle Unità Operative e sui carrelli adibiti all'attività assistenziale. Per evitare contaminazioni, i dispenser del sapone liquido, del sapone antisettico o del prodotto a base alcolica non devono mai essere rabboccati.

Categoria	Descrizione
IA	Implementazione fortemente raccomandata in quanto fortemente supportata da studi sperimentali, clinici o epidemiologici con disegno adeguato
IB	Implementazione fortemente raccomandata in quanto supportata da alcuni studi sperimentali, clinici o epidemiologici con robusto razionale teorico
IC	Implementazione richiesta come da normativa o in quanto standard
II	Implementazione consigliata in quanto supportata da studi clinici o epidemiologici preliminari o da un razionale teorico o dal consenso di un gruppo di esperti

Tabella 2. Sistema di classificazione delle evidenze in accordo con CDC/Healthcare Infection Control Practice Advisory Committee System

1.1. Indicazioni per l'igiene delle mani

1.1.1. Lavare le mani con acqua e sapone quando sono visibilmente sporche o con acqua e sapone antisettico se visibilmente contaminate con sangue o altri liquidi corporei (IB) o dopo aver usato la toilette (II).

1.1.2. In caso di sospetta o accertata esposizione a potenziali patogeni formanti spore, comprese le epidemie di *Clostridium difficile*, lavarsi le mani con acqua e sapone antisettico (IB).

1.1.3. Utilizzare soluzioni alcoliche per l'igiene delle mani come prima scelta per l'antisepsi routinaria delle mani in tutte le altre situazioni cliniche di cui ai punti da *a* a *e* della raccomandazione 1.1.4, se le mani non sono visibilmente sporche (IA).

Se la soluzione alcolica per l'igiene delle mani non è disponibile, lavare le mani con acqua e sapone antisettico (IB).

1.1.4. Le seguenti raccomandazioni sono rivolte sia al personale sanitario sia a chiunque abbia contatto con i neonati (genitori, tecnici, etc). Eseguire l'igiene delle mani prima di entrare in reparto e:

- a. prima e dopo aver toccato il paziente (IB)
- b. prima di maneggiare un dispositivo medico invasivo per l'assistenza al paziente, indipendentemente dall'uso o meno dei guanti (IB); a seguito di contatto con liquidi o secrezioni corporee, mucose, cute non intatta o medicazioni di ferite (IA);
- c. se si passa da un sito corporeo contaminato ad un altro sito corporeo durante l'assistenza allo stesso paziente (IB);
- d. dopo il contatto con superfici e oggetti (compresi i dispositivi medici) nelle immediate vicinanze del paziente (IB);
- e. prima di indossare e dopo aver rimosso guanti sterili (II) o non sterili (IB).

1.1.5. Prima di maneggiare farmaci o preparare alimenti, utilizzare una soluzione alcolica per l'igiene delle mani o lavare le mani con acqua e sapone normale o antisettico (IB).

1.1.6. Non utilizzare contemporaneamente sapone e soluzione alcolica per l'igiene delle mani (II).

1.2. Procedura per l'igiene delle mani

1.2.1. Applicare una dose di soluzione alcolica per l'igiene delle mani coprendo tutta la superficie delle mani.

Frizionare le mani fino a quando sono asciutte (IB). La tecnica per frizionare le mani è illustrata nella Figura 1.

Come frizionare le mani con la soluzione alcolica?

**USA LA SOLUZIONE ALCOLICA PER L'IGIENE DELLE MANI!
LAVALE CON ACQUA E SAPONE SOLTANTO SE VISIBILMENTE SPORCHE!**



Durata dell'intera procedura: 20-30 secondi



Figura 1. Tecnica per un corretto frizionamento delle mani²⁵.

²⁵ WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponibile a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144013>. Ultimo accesso: 22 luglio 2021

1.2.2. Quando si lavano le mani con acqua e sapone, bagnare le mani con acqua e applicare la quantità di prodotto necessaria per coprire tutta la superficie delle mani. Sciacquarle con acqua e asciugare accuratamente con un asciugamano monouso.

Usare acqua corrente pulita, quando possibile.

Evitare di usare acqua calda, dal momento che l'esposizione ripetuta all'acqua calda può aumentare il rischio di dermatiti (IB).

Utilizzare lo stesso asciugamano per chiudere il rubinetto (IB).

Asciugare accuratamente le mani in modo da evitarne la ri-contaminazione. Assicurarsi che gli asciugamani non vengano utilizzati più volte o da persone diverse (IB). La tecnica per il lavaggio delle mani è illustrata nella Figura 2.



Figura 2. Tecnica per un corretto lavaggio delle mani²⁶.

²⁶ WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponibile a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144013>. Ultimo accesso: 22 luglio 2021

1.3. Raccomandazioni per la preparazione chirurgica delle mani

1.3.1. Rimuovere anelli, orologi da polso e braccialetti prima di iniziare la preparazione chirurgica delle mani

(II). Non indossare unghie artificiali, estensioni, smalto o gel (smalto trattato con raggi ultravioletti) (IB)^{27,28}.

1.3.2. Utilizzare lavandini progettati per ridurre il rischio di schizzi (II).

1.3.3. Se le mani sono visibilmente sporche, lavarle con sapone normale prima della preparazione chirurgica

(II). Rimuovere eventuali detriti da sotto le unghie usando un apposito detergente, preferibilmente sotto l'acqua corrente (II).

1.3.4. Non utilizzare spazzolini per la preparazione chirurgica delle mani (IB).

1.3.5. Prima di indossare i guanti sterili, eseguire l'antisepsi chirurgica delle mani utilizzando un sapone antimicrobico o una soluzione alcolica per l'igiene delle mani, preferibilmente ad azione prolungata (IB).

1.3.6. Se la qualità dell'acqua in sala operatoria non è garantita, eseguire l'antisepsi chirurgica delle mani utilizzando una soluzione alcolica per l'igiene delle mani prima di indossare i guanti sterili durante l'esecuzione di procedure chirurgiche (II).

1.3.7. Quando si esegue l'antisepsi chirurgica delle mani con sapone antimicrobico, frizionare le mani e gli avambracci per il lasso di tempo raccomandato dal produttore, generalmente 2-5 minuti. Non sono necessari tempi più lunghi (es. 10 minuti) (IB).

1.3.8. Quando si utilizza un prodotto chirurgico a base alcolica ad azione prolungata, seguire le istruzioni del produttore per i tempi di applicazione. Applicare il prodotto solo su mani asciutte (IB).

Non combinare lo scrub chirurgico delle mani e il prodotto chirurgico a base alcolica in sequenza (II).

1.3.9. Quando si utilizza una soluzione alcolica per l'igiene delle mani, utilizzare una quantità di prodotto sufficiente per bagnare le mani e gli avambracci durante la procedura di preparazione chirurgica delle mani (IB).

1.3.10. Dopo l'applicazione della soluzione alcolica per l'igiene delle mani, lasciare asciugare accuratamente le mani e gli avambracci prima di indossare guanti sterili (IB).

1.4. Selezionare e maneggiare i prodotti per l'igiene delle mani

²⁷ Arrowsmith VA, Taylor R. Removal of nail polish and finger rings to prevent surgical infection. Cochrane Database Syst Rev 2014(8): CD003325

²⁸ Hewlett AL, Hohenberger H, Murphy CN, Helget L, Hausmann H, Lyden E, et al. Evaluation of the bacterial burden of gel nails, standard nail polish, and natural nails on the hands of health care workers. Am J Infect Control. 2018; 46:1356-1359

1.4.1. Fornire agli operatori sanitari prodotti efficaci ma non irritanti per l'igiene delle mani (IB).

1.4.2. Per favorire l'accettazione dei prodotti per l'igiene delle mani da parte degli operatori sanitari coinvolgerli in merito alla tolleranza cutanea, alla sensazione e al profumo di tutti i prodotti considerati (IB).

1.4.3. Nella selezione di prodotti per l'igiene delle mani:

- a. determinare qualsiasi interazione nota tra i prodotti utilizzati per l'igiene delle mani, i prodotti per la cura della pelle e i tipi di guanti utilizzati nell'organizzazione (II);
- b. richiedere informazioni ai produttori sul rischio di contaminazione del prodotto (IB);
- c. assicurarsi che gli erogatori dei prodotti siano accessibili nel luogo di assistenza del paziente (IB);
- d. assicurarsi che gli erogatori funzionino correttamente ed erogino un volume adeguato di prodotto (II);
- e. assicurarsi che il sistema di erogazione della soluzione alcolica per l'igiene delle mani sia approvato per materiali infiammabili (IC);
- f. richiedere e valutare le informazioni dei produttori in merito a qualsiasi interazione tra lozioni per le mani, creme o soluzioni alcoliche per l'igiene delle mani e saponi antimicrobici utilizzati nell'organizzazione (IB);
- g. paragonare i prezzi esclusivamente dei prodotti che soddisfano i requisiti di efficacia, tolleranza cutanea e gradimento (II).

1.4.4. Non aggiungere sapone (IA) o formulazioni a base alcolica (II) ad un erogatore parzialmente vuoto. Se gli erogatori di sapone vengono riutilizzati, seguire le procedure raccomandate per la loro pulizia.

1.5. Cura della cute

1.5.1. Includere nei programmi formativi per operatori sanitari informazioni sulla cura delle mani al fine di ridurre il rischio di dermatite da contatto e altri danni cutanei (IB).

1.5.2. Fornire prodotti alternativi per l'igiene delle mani agli operatori sanitari con allergie confermate o reazioni avverse ai prodotti standard utilizzati in ambito sanitario (II).

1.5.3. Fornire agli operatori sanitari lozioni o creme per le mani per ridurre al minimo l'insorgenza di dermatiti da contatto associate all'antisepsi o al lavaggio delle mani (IA).

1.5.4. In caso di disponibilità di soluzione alcolica per l'igiene antisettica delle mani, non utilizzare sapone antimicrobico (II).

1.5.5. Non utilizzare contemporaneamente sapone e soluzione alcolica per l'igiene delle mani (II).

1.6. Utilizzo di guanti

1.6.1. L'utilizzo di guanti non sostituisce l'igiene delle mani tramite frizionamento o lavaggio (IB).

1.6.2. Indossare i guanti quando si prevede ragionevolmente un contatto con sangue o altri materiali potenzialmente infetti, con mucose o con cute non intatta (IC).

1.6.3. Rimuovere i guanti dopo l'assistenza ad un paziente. Non indossare lo stesso paio di guanti per assistere più di un paziente (IB).

1.6.4. Cambiare o rimuovere i guanti durante l'assistenza al medesimo paziente in caso ci si sposti da un sito corporeo contaminato ad un altro sito corporeo (inclusa pelle non intatta, mucosa o dispositivo medico) o si tocchino oggetti nell'ambiente circostante (II).

1.6.5. Non riutilizzare i guanti (IB).

1.6.6. Nell'assistenza dei neonati pretermine di età gestazionale <29 settimane o di peso <1000 g considerare l'uso di guanti non sterili, in aggiunta al lavaggio delle mani (II)²⁹.

1.7. Altri aspetti dell'igiene delle mani

1.7.1. Non indossare anelli, braccialetti, orologi da polso o altri monili durante l'assistenza clinica. Non indossare unghie artificiali o estensioni o gel o smalto trattato con ultravioletti in caso di contatto diretto con i pazienti (IA).

1.7.2. Mantenere le unghie naturali corte (lunghezza delle punte <0,5 cm) (II).

1.8. Programmi formativi e motivazionali per operatori sanitari

1.8.1. Nei programmi di promozione dell'igiene delle mani per operatori sanitari, concentrarsi specificamente sui fattori comportamentali e non solo sul tipo di prodotti per l'igiene delle mani. Utilizzare una strategia multifattoriale che includa formazione e supporto ai dirigenti per l'implementazione (IA).

²⁹ Kaufman DA, Blackman A, Conaway MR, Sinkin RA. Nonsterile Glove Use in Addition to Hand Hygiene to Prevent Late-Onset Infection in Preterm Infants. Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2014; 168:909-916

1.8.2. Formare gli operatori sanitari sul tipo di attività assistenziali che possono provocare contaminazione delle mani e su vantaggi e svantaggi dei diversi metodi per l'igiene delle mani (II).

1.8.3. Monitorare l'aderenza degli operatori sanitari alle pratiche raccomandate e fornire loro un feedback sulle performance (IA).

1.8.4. Incoraggiare la collaborazione fra pazienti, familiari e operatori sanitari per promuovere l'igiene delle mani nei setting sanitari (II).

1.9. Responsabilità governative ed istituzionali

Manager di organizzazioni sanitarie

1.9.1. I manager devono garantire condizioni favorevoli alla promozione di una strategia articolata e multifattoriale per l'igiene delle mani e di una cultura della sicurezza del paziente conformemente alle raccomandazioni da 1.9.2. a 1.9.9.

1.9.2. Fornire agli operatori sanitari l'accesso ad un approvvigionamento idrico continuo, sicuro e ubiquitario e l'accesso alle strutture necessarie per eseguire il lavaggio delle mani (IB).

1.9.3. Garantire agli operatori sanitari un facile accesso alla soluzione alcolica per l'igiene delle mani nel luogo di assistenza del paziente (IA).

1.9.4. Rendere l'aderenza alle pratiche di miglioramento dell'igiene delle mani una priorità istituzionale e garantire una leadership appropriata, supporto amministrativo, risorse finanziarie e supporto per l'igiene delle mani e altre attività di prevenzione e controllo delle infezioni (IB).

1.9.5. Assicurare agli operatori sanitari tempo dedicato per la formazione sul controllo delle infezioni, incluse sessioni sull'igiene delle mani (II).

1.9.6. Implementare un programma multidisciplinare, articolato e multifattoriale per migliorare l'aderenza degli operatori sanitari alle pratiche raccomandate di igiene delle mani (IB).

1.9.7. Per quanto riguarda l'igiene delle mani, garantire che l'approvvigionamento idrico sia fisicamente separato da drenaggi e fognature all'interno delle strutture sanitarie e assicurare un monitoraggio e una gestione routinari del sistema (IB).

1.9.8. Garantire una forte leadership e supporto per l'igiene delle mani e per altre attività di prevenzione e controllo delle infezioni (II).

1.9.9. Nella produzione e stoccaggio di soluzioni alcoliche per l'igiene delle mani rispettare le linee guida di sicurezza nazionali e i requisiti normativi locali (II).

Istituzioni nazionali

1.9.10. Rendere l'aderenza alle pratiche di miglioramento dell'igiene delle mani una priorità del sistema sanitario nazionale e definire un programma di implementazione coordinato e finanziato, garantendo nel contempo il monitoraggio e la sostenibilità a lungo termine (II).

1.9.11. Sostenere il rafforzamento delle capacità di controllo delle infezioni all'interno delle strutture sanitarie (II).

1.9.12. Promuovere l'igiene delle mani a livello di comunità per rafforzare sia la protezione individuale che quella del prossimo (II).

1.9.13. Incoraggiare le strutture sanitarie a utilizzare l'igiene delle mani come indicatore di qualità (II).

2. Prevenzione delle infezioni correlate all'uso di cateteri intravascolari

Le sepsi associate alla presenza di cateteri vascolari (CLABSI) e quelle provocate dal catetere vascolare (CRBSI), anche definite sepsi catetere correlate, rappresentano un grande problema per i pazienti ricoverati in tutte le terapie intensive. La terminologia che definisce queste infezioni viene spesso confusa ed i termini CLABSI e CRBSI vengono impropriamente usati in modo intercambiabile, creando una certa confusione. In realtà, come specificato nelle linee guida dei Centers for Disease Control del 2011, aggiornate al 2017³⁰, la definizione di CRBSI è una definizione strettamente clinica, nella quale il ruolo del catetere come determinante dell'infezione può essere documentato, con alta sensibilità e specificità (> 90%), eseguendo un'emocoltura appaiata da catetere venoso centrale e da accesso venoso periferico^{31,32}. La sepsi catetere associata è una definizione più semplice, che identifica una sepsi primaria in un paziente portatore di una linea vascolare centrale nelle 48 ore che precedono l'insorgenza dell'infezione. L'unico elemento di esclusione è la presenza di localizzazioni primitive dell'infezione rispetto alla linea vascolare (es. pancreatiti, mucositi ecc.). Il termine di CLABSI viene utilizzato ai fini della sorveglianza e probabilmente determina una sovrastima delle responsabilità della linea vascolare nella genesi dell'infezione, ma è una sovrastima calcolata.

Nelle TIN il problema delle sepsi associate e/o determinate dalla linea vascolare assume grande rilievo. I cateteri centrali interessano in media più dei 3/4 dei pazienti ricoverati, sono uno dei principali fattori di rischio nell'insorgenza di sepsi nel neonato perché i sintomi che caratterizzano le sepsi neonatali sono particolarmente gravi, provocano un importante prolungamento della degenza, un incremento della mortalità e un aumento dei costi assistenziali. Sono inoltre sempre più numerosi gli studi che descrivono l'aumento di disabilità a distanza nei neonati, soprattutto pretermine, che hanno avuto una sepsi rispetto a chi non ne è stato colpito.

Le sepsi da catetere vascolare, come tutte le infezioni ospedaliere nei neonati, non possono facilmente essere ridotte a zero, per la immaturità biologica del neonato, che lo rende particolarmente suscettibile alle infezioni.

³⁰ O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2011; 52(9):e162–193.

³¹ Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Med Intensiva (Engl Ed). 2018;42(1):5-36.

³² Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders JA, Sherertz RJ, Warren DK: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2009;49: 1-45.

Tuttavia è stato dimostrato che i programmi e le strategie di miglioramento della qualità dell'assistenza ed il controllo dell'adesione dei professionisti a questi programmi possono avere un grande effetto nel ridurre l'incidenza e i danni di queste infezioni aumentando la sicurezza dell'assistenza ospedaliera^{33, 34,35}.

Le linee guida affrontano le principali problematiche coinvolte nella gestione dei dispositivi di accesso vascolare utilizzati in TIN alla luce delle evidenze scientifiche. L'implementazione continua ed il controllo dell'aderenza dei professionisti sanitari alle misure di prevenzione delle infezioni nella gestione dei cateteri vascolari sono però indispensabili al raggiungimento dello scopo delle linee guida, che è quello di ridurre i tassi di sepsi associate e/o correlate alla linea vascolare nelle UU.OO. di Terapia Intensiva Neonatale.

Categoria	Descrizione
IA	Implementazione fortemente raccomandata in quanto fortemente supportata da studi sperimentali, clinici o epidemiologici con disegno adeguato
IB	Implementazione fortemente raccomandata in quanto supportata da alcuni studi sperimentali, clinici o epidemiologici con robusto razionale teorico
IC	Implementazione richiesta come da normativa o in quanto standard
II	Implementazione consigliata in quanto supportata da studi clinici o epidemiologici preliminari o da un razionale teorico o dal consenso di un gruppo di esperti

Tabella 3. Sistema di classificazione delle evidenze in accordo con CDC/Healthcare Infection Control Practice Advisory Committee System

2.1. Formazione e sviluppo delle risorse umane

2.1.1. Formare il personale sanitario sulle indicazioni per l'uso del catetere intravascolare, sulle corrette procedure di inserimento e gestione del catetere intravascolare e sulle precauzioni adeguate per prevenire le infezioni correlate al catetere intravascolare (IA).

2.1.2 Valutare periodicamente la conoscenza e l'aderenza alle linee guida di tutto il personale coinvolto nell'inserimento e nella manutenzione dei cateteri intravascolari (IA).

2.1.3. Incaricare dell'inserimento e della gestione routinaria di cateteri intravascolari i professionisti della terapia intensiva neonatale (TIN) che dimostrino di aver acquisito le competenze necessarie in questo ambito. In ogni

³³ Shepherd EG, Kelly TJ et al. Significant reduction of central-line associated bloodstream infections in a network of diverse neonatal nurseries. J Pediatr. 2015 Jul;167(1):41-6.e1-3

³⁴ Timsit JF, Baleine J, Bernard L, Calvino-Gunther S, Darmon M, Dellamonica J et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. Ann Intensive Care. 2020;10(1):118

³⁵ Ullman AJ, Bernstein SJ, Brown E, Aiyagari R, Doellman D, Faustino EVS, et al. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters in Pediatrics: miniMAGIC. Pediatrics. 2020 Jun;145(Suppl 3):S269-S284

caso, formare tutto il personale della TIN al corretto posizionamento dei cateteri intravascolari in caso di emergenza (IA).

2.1.4. Garantire la presenza di uno staff infermieristico numericamente adeguato nelle unità di TIN. Studi osservazionali suggeriscono che una percentuale più elevata di infermieri non specializzati o un elevato rapporto paziente/infermiere si associano all'aumento dell'incidenza di sepsi catetere-correlate (*catheter related bloodstream infection-CRBSI*) nelle TIN dove gli infermieri gestiscono pazienti con catetere venoso centrale (CVC) (IB).

2.2. Selezionare il catetere e il sito di inserimento^{36,37,38}

Cateteri inseriti per via periferica e *midline*

Tipo di catetere	Sito d'ingresso	Note
Catetere venoso periferico	Posizionato in vene dell'avambraccio, della mano, degli arti inferiori o dello scalpo	Flebiti in relazione a lungo posizionamento. Elevato rischio di stravasamento delle soluzioni infuse. Raramente associato a sepsi
Catetere arterioso periferico	Posizionato solitamente in arteria radiale; occasionalmente nelle arterie femorali, ascellari, brachiali, tibiali posteriori	Basso rischio infettivo. Raramente insorgenza di CRBSI
Catetere midline	Inserito nelle vene basiliche, cefaliche o brachiali. Siti di inserzione aggiuntivi: le vene degli arti inferiori (safena, poplitea) e le vene dello scalpo. La punta del catetere non entra nelle vene centrali. Vanno considerati come cateteri periferici	I tassi di flebite sono maggiori rispetto ai cateteri periferici più corti
Catetere centrale non tunnellizzato	Inserito per via percutanea nelle vene centrali (sacclavia, giugulare interna, anonima o femorale)	Responsabili della maggior parte delle CRBSI
Catetere arterioso polmonare	Inserito attraverso una guida di Teflon in una vena centrale (sacclavia, giugulare interna o femorale)	Di solito trattati con l'eparina. Tassi simili di infezione del flusso sanguigno come gli altri CVC
Catetere epicutaneo cavale (ECC) ³⁹	Inserito nelle vene superficiali (poste entro 7 mm di profondità), con apice nella vena cava superiore o alla giunzione vena cava superiore – atrio destro	Tasso di infezione inferiore rispetto ai CVC non tunnellizzati
Catetere venoso centrale tunnellizzato	Impiantato nella vena sacclavia, giugulare interna, anonima o femorale	La tunnellizzazione inibisce la migrazione dei microrganismi nel tratto intravascolare del catetere

³⁶ O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2011; 52(9):e162-193.

³⁷ Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, Meyer BM, Nickel B, Rowley S, Sharpe E, Alexander M. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. J Infus Nurs. 2021;44(1S Suppl 1):S1-S224

³⁸ Barone G, Pittiruti M. Epicutaneo-caval catheters in neonates: New insights and new suggestions from the recent literature. J Vasc Access. 2020;21(6):805-809

³⁹ Barone G, Pittiruti M. Epicutaneo-caval catheters in neonates: New insights and new suggestions from the recent literature. J Vasc Access. 2020;21(6):805-809

		Il tasso di infezione è inferiore rispetto ai CVC non tunnellizzati
Catetere totalmente impiantabile	Tunnellizzato sotto la cute con porta sottocutanea di accesso con un ago; impiantato in succlavia o vena giugulare interna	Rischio di CRBSI più basso Di più semplice gestione e tolleranza per il paziente Non c'è bisogno di cure locali per il sito del catetere. Necessaria la chirurgia per la rimozione del CVC.
Catetere ombelicale	Inserito in vena o arteria ombelicale	Associato a rischio elevato di complicanze infettive e di trombosi

Tabella 4. Tipo di catetere, sito di inserzione e osservazioni (modificata da⁴⁰)

2.2.1. Nei neonati e nei lattanti utilizzare i vasi degli arti superiori o inferiori o del capo come siti di inserimento del catetere. Quando possibile, evitare l'inserimento dei cateteri centrali non tunnellizzati nei vasi femorali perché in questa sede sono associati a un rischio di infezione più elevato (II).

2.2.2. Selezionare i cateteri in base allo scopo e alla durata d'uso previsti, alle complicanze infettive e non infettive note (es. flebite e infiltrazione) e all'esperienza dei singoli operatori (IB).

2.2.3. Per la somministrazione di liquidi e farmaci evitare l'uso di aghi di acciaio che potrebbero causare necrosi tissutale in caso di stravasamento (IA).

2.2.4. Utilizzare un catetere epicutaneo cavale (ECC) quando:

a) la probabile durata della terapia endovenosa è >6 giorni *oppure*

b) l'osmolarità della soluzione è >600 mosm/L *oppure*

c) il pH della soluzione è <5 o >9 *oppure*

d) i farmaci o le soluzioni infuse sono irritanti o vescicanti (II).

2.2.5. Valutare quotidianamente il sito di inserimento del catetere con la palpazione attraverso la medicazione o mediante l'ispezione in caso di medicazione trasparente per individuare la presenza di eventuale edema. Non rimuovere la garza e le medicazioni opache in assenza di segni clinici di infezione. Se il neonato presenta dolore alla palpazione locale o altri segni di possibile CRBSI, rimuovere la medicazione non trasparente e ispezionare

⁴⁰ O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2011; 52(9):e162–193

visivamente il sito (II).

2.2.6. Utilizzare scale internazionali di valutazione per il monitoraggio dei segni di flebite (calore al termotatto, edema, eritema o cordone venoso palpabile). Rimuovere i cateteri venosi periferici in presenza di segni di flebite, infezione o malfunzionamento (IB).

Catetere venoso centrale

2.2.7. Valutare con attenzione i rischi e i benefici del posizionamento di un CVC in un sito raccomandato per ridurre le complicanze infettive e quelle meccaniche (es. pneumotorace, puntura dell'arteria succlavia, lacerazione o stenosi della vena succlavia, emotorace, trombosi, embolia gassosa e posizionamento errato del catetere (IA).

2.2.8. Non è possibile raccomandare un sito di inserzione rispetto ad altri per la riduzione del rischio di infezione per un CVC tunnelizzato (questione non risolta).

2.2.9 Non utilizzare il sito della vena succlavia in pazienti in emodialisi e nei pazienti con malattia renale in stadio avanzato per evitare la stenosi della vena (IA).

2.2.10 Nei pazienti con insufficienza renale cronica utilizzare una fistola o un innesto artero-venoso anziché un CVC come accesso permanente per la dialisi (IA).

2.2.11. Promuovere la formazione e il training all'uso della tecnica ecoguidata per posizionare i CVC anche nei contesti assistenziali neonatali. Preferire la tecnica ecoguidata (se disponibile) per posizionare il CVC al fine di ridurre il numero di tentativi di incannulamento vascolare e le complicanze meccaniche. La tecnica ecoguidata di posizionamento dei CVC deve essere utilizzata solo da personale sanitario adeguatamente formato (IB).

2.2.12. Utilizzare un CVC con il numero minimo di lumi essenziali per la gestione del paziente (IB).

2.2.13. Non è possibile formulare raccomandazioni sull'uso di un lume dedicato all'alimentazione parenterale (questione non risolta).

2.2.14. Rimuovere prontamente qualsiasi catetere intravascolare non più necessario (IA).

2.2.15. Quando non è possibile garantire l'adesione alla tecnica asettica durante l'inserimento (es. cateteri inseriti durante un'emergenza medica), sostituire il catetere il prima possibile (IB).

2.3. Igiene delle mani

2.3.1. Eseguire l'igiene delle mani prima e dopo la palpazione dei siti di inserimento del catetere, nonché prima e dopo l'inserimento, la sostituzione, l'accesso, la riparazione o la medicazione di un catetere intravascolare. Eseguire lo "scrub chirurgico" (senza spazzolino) con una soluzione antisettica a base di clorexidina o il frizionamento delle mani con gel in soluzione alcolica. Non eseguire la palpazione del sito di inserzione dopo l'applicazione dell'antisettico sulla cute del paziente, a meno che non venga mantenuta la tecnica asettica (IB).

2.3.2. Mantenere la tecnica asettica per l'inserimento e la gestione dei cateteri intravascolari (IB).

2.3.3. Indossare guanti puliti per l'inserimento di cateteri intravascolari periferici, se il sito di accesso non viene toccato dopo l'applicazione di antisettici cutanei (IC).

2.3.4. Indossare guanti sterili per l'inserimento di cateteri arteriosi, centrali e *midline* (IA).

2.3.5. Utilizzare guanti sterili prima di maneggiare il nuovo catetere prima di sostituire il catetere su guida (II).

2.3.6. Indossare guanti puliti o sterili quando si cambia la medicazione dei cateteri intravascolari (IC).

2.4. Massime precauzioni di barriera

2.4.1. Utilizzare i più efficaci dispositivi di protezione di barriera, inclusi cuffia, mascherina, camice sterile, guanti sterili e un telo sterile per ricoprire interamente il corpo del paziente, per l'inserimento di CVC, ECC o per la sostituzione del catetere su guida (IB).

2.5. Preparazione della cute

2.5.1. Preparare la cute con una soluzione di clorexidina gluconato al 2% in alcool isopropilico al 70% (CGH/IPA) prima di inserire un CVC, un *midline* o un catetere venoso o arterioso periferico e durante la sostituzione della medicazione, utilizzando possibilmente applicatori monouso sterili⁴¹ per l'applicazione dell'antisettico cutaneo. In caso di controindicazioni alla clorexidina, utilizzare iodofori o alcool al 70% (II).

2.5.2. Lasciare asciugare gli antisettici secondo le raccomandazioni del produttore prima di applicare i telini sterili e di posizionare il catetere (II).

⁴¹ European Policy Recommendations. Optimising skin antisepsis. For an enhanced prevention of healthcare-associated infections in the EU. Disponibile a: <https://gavecelt.it/nuovo/sites/default/files/uploads/SKIN%20ANTISEPSIS%20-%20EU%20Recommendations.pdf>. Ultimo accesso: 29 luglio 2021

2.5.3. Nei neonati di età gestazionale <28 settimane detergere dopo 30 secondi la soluzione di CHG/IPA con soluzione salina o acqua sterile. Negli altri casi lasciare asciugare completamente la cute preparata con CHG/IPA prima di applicare i teli sterili o la medicazione occlusiva⁴² (II).

2.6. Medicazioni per il sito di inserimento/emergenza del catetere

2.6.1. Utilizzare una medicazione sterile, trasparente, semipermeabile in poliuretano per coprire il sito di inserimento del catetere (IA).

2.6.2. Se il sito cutaneo sanguina o trasuda, utilizzare una garza fino a quando la situazione non si risolve. Cambiare la garza ogni 24 ore o prima se sporca. Sostituirla al più presto con una medicazione sterile trasparente semipermeabile (II).

2.6.3. Le colle tissutali in cianoacrilato, associate ad una medicazione trasparente standard, sembrano essere efficaci nel ridurre il tempo di sanguinamento e il rischio di dislocazioni del catetere anche se sono necessari studi su casistiche più ampie per confermare tali risultati⁴³ (II).

2.6.4. Sostituire la medicazione nel sito del catetere se si inumidisce, si allenta o è visibilmente sporca (IB).

2.6.5. Non utilizzare unguenti o creme antibiotiche topiche sui siti di inserimento dei CVC, ad eccezione dei cateteri per dialisi, perché possono favorire l'insorgenza di infezioni fungine e di resistenza antimicrobica (IB).

2.6.5. Non immergere il catetere o il sito del catetere in acqua (IB).

2.6.6. Non sostituire le medicazioni trasparenti dei CVC tunnellizzati o impiantati più di una volta alla settimana (a meno che la medicazione non sia sporca o allentata), fino alla guarigione del sito di inserimento (II).

2.6.7. Non è possibile formulare raccomandazioni in merito alla necessità di una medicazione in siti di uscita ben curati di CVC a lungo termine cuffiati e tunnellizzati (questione non risolta).

2.6.8. Assicurarsi che la medicazione del sito del catetere sia effettuata con presidi compatibili con il materiale del catetere (IB).

2.6.9 È raccomandato utilizzare medicazioni impregnate di clorexidina nei neonati di età superiore ai due mesi

⁴² Barnes S, Olmsted RN, Monsees E, Harris JE, Khoury R, Hadaway L, Downham G. Guide to preventing Central Line-Associated Bloodstream Infections. APIC implementation Guide. 2015. Disponibile a: <https://apic.org/professional-practice/implementation-guides>. Ultimo accesso: 29 luglio 2021

⁴³ Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, Meyer BM, Nickel B, Rowley S, Sharpe E, Alexander M. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. J Infus Nurs. 2021;44(1S Suppl 1):S1-S224

quando l'incidenza di infezioni associate o correlate a cateteri a breve termine sia elevata nonostante l'adozione di tutte le raccomandazioni di prevenzione (IB).

Non è possibile formulare raccomandazioni sulla sicurezza e sull'efficacia di questa procedura nei pazienti di età inferiore ai due mesi (questione non risolta).

Non è possibile formulare raccomandazioni per altri tipi di medicazione con clorexidina (questione non risolta).

2.6.10. Quando si cambia la medicazione, monitorare regolarmente il sito di ingresso del catetere, visivamente o mediante la palpazione attraverso una medicazione intatta, in relazione alla situazione clinica del singolo paziente. In presenza di dolorabilità nel sito di inserzione, febbre senza causa evidente o altre manifestazioni che suggeriscono un'infezione locale o sistemica, rimuovere la medicazione per consentire l'esame approfondito del sito (IB).

2.7. Dispositivi di fissaggio

2.7.1. Utilizzare un dispositivo di fissaggio del catetere per ridurre il rischio di infezione (II).

2.8. Profilassi antibiotica sistemica

2.8.1. Non effettuare la profilassi antimicrobica sistemica di routine prima dell'inserimento o durante l'uso di un catetere intravascolare per prevenire la colonizzazione del catetere o una CRBSI (IB).

2.9. Anticoagulanti

2.9.1. Non utilizzare abitualmente la terapia anticoagulante per ridurre il rischio di infezione e/o di trombosi da catetere nei neonati (II).

2.10. Sostituzione di cateteri inseriti per via periferica e *midline*

2.10.1. Sostituire i cateteri inseriti per via periferica nei neonati solo quando clinicamente indicato e non come routine (IB).

2.10.2. Sostituire i cateteri *midline* solo in caso di indicazione specifica e non come routine (II).

2.11. Sostituzione di CVC (inclusi ECC e cateteri per l'emodialisi)

2.11.1. Non sostituire sistematicamente CVC (inclusi ECC e cateteri per emodialisi o cateteri in arteria

polmonare) per prevenire le infezioni (IB).

2.11.2. Non rimuovere sistematicamente CVC o ECC sulla base della sola febbre. Usare il giudizio clinico sull'opportunità di rimuovere il catetere se si manifesta una infezione in altra sede o se si sospetta una causa di febbre non infettiva (II).

2.11.2.1 Il catetere venoso centrale dovrebbe essere rimosso il più presto possibile in corso di infezione sistemica da Candida, quando la sorgente presunta dell'infezione è il catetere stesso e la rimozione può essere praticata in sicurezza per il paziente. Questa decisione dovrebbe essere individualizzata per ogni paziente (raccomandazione forte, moderata qualità dell'evidenza)^{44,45}.

2.11.3. Non sostituire abitualmente il catetere su guida per prevenire le infezioni (IB).

2.11.4. Non sostituire il catetere su guida per cambiare un catetere non tunnellizzato con sospetta infezione (IB).

2.11.5. Sostituire su guida un catetere non tunnellizzato malfunzionante in assenza di evidenze di infezione (IB).

2.11.6. Utilizzare guanti sterili prima di maneggiare il nuovo catetere quando vengono effettuate sostituzioni del catetere su guida. (II).

2.12. Cateteri ombelicali

2.12.1. Rimuovere e non sostituire i cateteri arteriosi ombelicali in presenza di segni clinici di CRBSI, insufficienza vascolare degli arti inferiori o trombosi (II).

2.12.2. Rimuovere e non sostituire i cateteri venosi ombelicali in presenza di segni clinici di CRBSI o trombosi (II).

2.12.3. Pulire il sito di inserzione del catetere ombelicale con una soluzione di CGH/IPA utilizzando possibilmente applicatori monouso sterili⁴⁶ per l'applicazione dell'antisettico cutaneo. Detergere la soluzione di CHG/IPA con soluzione salina dopo 30 secondi dall'applicazione nei neonati di età gestazionale <28 settimane. In caso di controindicazioni all'uso della clorexidina utilizzare uno iodoforo o alcool al 70% (II).

2.12.4. Non applicare pomate o creme antibiotiche topiche sui siti di inserimento del catetere ombelicale perché

⁴⁴ Vasileiou E, Apsemidou A, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive candidiasis and candidemia in pediatric and neonatal patients: A review of current guidelines. *Curr Med Mycol*. 2018 Sep;4(3):28-33

⁴⁵ Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15; 62(4):e1-50

⁴⁶ European Policy Recommendations. Optimising skin antisepsis. For an enhanced prevention of healthcare-associated infections in the EU. Disponibile a: <https://gavecelt.it/nuovo/sites/default/files/uploads/SKIN%20ANTISEPSIS%20-%20EU%20Recommendations.pdf>. Ultimo accesso: 29 luglio 2021

possono favorire l'insorgenza di infezioni fungine e di resistenza antimicrobica; evitare l'utilizzo di medicazioni non traspiranti per il rischio di macerazione e infezione del tralcio ombelicale (IA).

2.12.5. Aggiungere eparina a basse dosi (0,25-1,0 U/ml) ai fluidi infusi attraverso i cateteri arteriosi ombelicali (IB).

2.12.6. Rimuovere i cateteri arteriosi ombelicali il prima possibile, quando non più necessari o in presenza di segni di insufficienza vascolare degli arti inferiori. Idealmente, non lasciare in sede per più di 5 giorni i cateteri arteriosi ombelicali (II).

2.12.7. Rimuovere i cateteri venosi ombelicali il prima possibile quando non più necessari. Tali dispositivi possono comunque essere utilizzati fino a 10 giorni se gestiti in modo asettico⁴⁷ (II).

2.12.8. Considerare la rimozione del catetere venoso ombelicale in IV-V giornata e la sua sostituzione con un catetere epicutaneo cavale come interventi di prevenzione delle CRBSI⁴⁸ (II).

2.13. Cateteri arteriosi periferici e dispositivi per il monitoraggio pressorio in età neonatale

2.13.1. Per l'inserimento di cateteri arteriosi periferici in età neonatale non utilizzare il sito brachiale. Preferire i siti radiale, dorsale del piede e posteriore tibiale ai siti di inserimento femorale o ascellare (II).

2.13.2. Durante l'inserimento del catetere arterioso periferico utilizzare almeno cuffia, mascherina, guanti sterili e un piccolo telo sterile fenestrato (IB).

2.13.3. Durante l'inserimento del catetere arterioso centrale utilizzare i più efficaci dispositivi sterili di barriera (II).

2.13.4. Sostituire i cateteri arteriosi solo su indicazione clinica (II).

2.13.5. Rimuovere il catetere arterioso appena non è più necessario (II).

2.13.6. Se possibile, utilizzare gruppi di trasduttori monouso invece di quelli riutilizzabili (IB).

2.13.7. Non sostituire di routine i cateteri arteriosi per prevenire le infezioni (II).

2.13.8. Sostituire i trasduttori monouso o riutilizzabili ogni 96 ore. Sostituire gli altri componenti del sistema (inclusi il tubo, il dispositivo di scarico continuo e la soluzione di lavaggio) al momento della sostituzione del trasduttore (IB).

⁴⁷ Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, Meyer BM, Nickel B, Rowley S, Sharpe E, Alexander M. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. J Infus Nurs. 2021;44(1S Suppl 1):S1-S224

⁴⁸ Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, Meyer BM, Nickel B, Rowley S, Sharpe E, Alexander M. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. J Infus Nurs. 2021;44(1S Suppl 1):S1-S224

2.13.9. Mantenere sterili tutti i componenti del sistema di monitoraggio della pressione (compresi i dispositivi di calibrazione e la soluzione di lavaggio (IA).

2.13.10. Ridurre al minimo il numero di manipolazioni e di entrate nel sistema di monitoraggio pressorio. Utilizzare un sistema di scarico chiuso (es. lavaggio continuo), piuttosto che un sistema aperto (es. con siringa e rubinetto), per mantenere la pervietà dei cateteri di monitoraggio pressorio (II).

2.13.11. Quando si accede al sistema di monitoraggio pressorio attraverso un diaframma, piuttosto che un rubinetto, pulire il diaframma con un antisettico appropriato prima di accedere al sistema (IA).

2.13.12. Non somministrare soluzioni contenenti destrosio o fluidi nutrizionali parenterali attraverso il circuito di monitoraggio pressorio (IA).

2.13.13. Sterilizzare i trasduttori riutilizzabili secondo le istruzioni del produttore se non è possibile l'uso di trasduttori monouso (IA).

2.14. Sostituzione dei set di infusione

2.14.1. Nei pazienti che non ricevono sangue, emoderivati o emulsioni di lipidi, non sostituire i set di infusione in uso continuo, inclusi i set secondari e i dispositivi aggiuntivi più spesso di 96 ore, ma almeno ogni 7 giorni (IA).

2.14.2. Non è possibile formulare raccomandazioni in merito alla frequenza di sostituzione dei set di infusione utilizzati in modo intermittente (questione non risolta).

2.14.3. Sostituire il deflussore utilizzato per somministrare emulsioni di lipidi (miscelati con aminoacidi e glucosio in un rapporto 3:1 o infusi separatamente) entro 24 ore dall'inizio dell'infusione (IB).

2.14.4 Sostituire il set di infusione per la somministrazione di sangue o emoderivati dopo 4 ore dall'inizio della trasfusione⁴⁹ (II).

2.14.5. Sostituire il deflussore utilizzato per somministrare le infusioni di propofol ogni 6 o 12 ore, quando viene cambiata la fiala, secondo le raccomandazioni del produttore (IA).

2.15. Connettori senza ago

2.15.1. Utilizzare connettori senza ago per accedere al deflussore assicurandosi che tutti i componenti del sistema

⁴⁹ Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, Meyer BM, Nickel B, Rowley S, Sharpe E, Alexander M. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. J Infus Nurs. 2021;44(1S Suppl 1):S1-S224

siano compatibili per ridurre al minimo perdite e rotture (II).

2.15.2. Quando si utilizzano connettori senza ago, prediligere i connettori a pressione neutra perché associati a un più basso rischio di complicanze (II).

2.15.3. Sostituire i connettori senza ago non più spesso di ogni 72 ore o secondo le raccomandazioni del produttore allo scopo di ridurre i tassi di infezione (II).

2.15.4. Quando utilizzato in un set di infusione continua, il connettore senza ago viene sostituito insieme al set infusionale.

2.15.5. Il connettore senza ago dovrebbe essere sostituito nei seguenti casi: ogni qual volta viene rimosso dal set infusionale, se presenta residui di sangue o di altro materiale, prima del prelievo di sangue dal catetere per emocoltura e tutte le volte che viene contaminato. Inoltre, in base alle raccomandazioni del produttore (II).

2.15.6. Ridurre al minimo il rischio di contaminazione del connettore coprendo i raccordi con cappucci contenenti una spugna imbevuta di alcool isopropilico al 70% o altro antisettico (disinfezione “passiva”)⁵⁰. Se non è possibile effettuare la disinfezione passiva dei connettori, strofinare la porta di accesso con un antisettico appropriato (clorexidina, iodio povidone o alcool al 70%) per almeno 15 secondi e accedere alla porta solo con dispositivi sterili (IA).

2.16. Miglioramento delle performance

2.16.1. Implementare attività di miglioramento delle performance, utilizzando strategie multifattoriali per migliorare l’aderenza a raccomandazioni sostenute dalle evidenze scientifiche (IB).

2.16.2. Monitorare periodicamente l’aderenza alle linee guida di tutti gli operatori coinvolti nel posizionamento e nella gestione dei cateteri intravascolari (IA).

2.17. Profilassi delle sepsi catetere correlate con *lock* di soluzioni antibiotiche

2.17.1. Utilizzare la chiusura temporanea del catetere con soluzioni di antibiotico (*lock prophylaxis*) per prevenire le CRBSI nei pazienti portatori di cateteri a lungo termine e storia clinica di ripetute infezioni catetere-correlate, nonostante l’aderenza ottimale alle procedure di asepsi (II).

⁵⁰ Marshall J, Mermel LA, Fakih M et al. Strategies to prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (7):753-71

3. Prevenzione della polmonite e di altri eventi associati a ventilazione meccanica

3.1. Background. Strategie per identificare la polmonite e altri eventi associati a ventilazione meccanica

I. A dispetto della sua rilevanza clinica, la capacità di condurre una sorveglianza accurata della polmonite associata a ventilazione meccanica (*ventilator-associated pneumonia* – VAP) è molto limitata

I.A. La VAP è generalmente definita da criteri clinici, radiografici e microbiologici, che non sono né sensibili né specifici rispetto all'istopatologia. Considerata anche la soggettività di questi criteri, si registra una notevole variabilità tra osservatori. I dati amministrativi sono altrettanto imprecisi. Miglioramenti nei tassi di VAP non sono correlati in modo affidabile con il miglioramento di altri outcome.

I.A.1. I limiti delle definizioni tradizionali per la sorveglianza della VAP ne limitano l'utilità per misurare l'impatto dei programmi di miglioramento dell'assistenza e per valutare la qualità assistenziale tra diverse strutture sanitarie.

II. Framework eventi associati a ventilazione meccanica del Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

II.A. Nel 2011-2012 i CDC hanno convocato i rappresentanti delle società scientifiche degli specialisti di area critica, malattie respiratorie, infettivologia, epidemiologia sanitaria e prevenzione delle infezioni per sviluppare un nuovo approccio alla sorveglianza dei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica con l'intento di superare alcuni dei limiti delle definizioni tradizionali della sorveglianza della VAP.

II.A.1. Le raccomandazioni del gruppo di lavoro sono state le seguenti:

II.A.1.a. Sviluppare nuove definizioni basate su criteri quantitativi oggettivi per aumentare affidabilità, riproducibilità, comparabilità ed efficienza della sorveglianza.

II.A.1.b. Ampliare l'attenzione della sorveglianza dalla sola polmonite alle complicanze della ventilazione meccanica in generale per superare il problema della scarsa specificità delle definizioni della VAP e sottolineare l'importanza di prevenire tutte le complicazioni della ventilazione meccanica.

II.A.2. I CDC e il gruppo di lavoro hanno utilizzato i risultati della ricerca emergente sulle definizioni di sorveglianza per sviluppare definizioni di eventi associati a ventilazione meccanica (*ventilator-associated event* - VAE) valide per gli adulti.

II.A.2.a. Definizioni oggettive basate su aumenti significativi dei parametri ventilatori dopo un periodo di stabilità identificano una serie di eventi clinicamente significativi, tra cui VAP, edema polmonare, sindrome da distress respiratorio acuto e atelettasia. Predicono inoltre in maniera affidabile outcome negativi per i pazienti, tra cui una ventilazione meccanica prolungata, una maggiore durata della degenza sia in terapia intensiva che in ospedale e un aumento della mortalità ospedaliera. I primi dati suggeriscono che gli eventi associati alla ventilazione (*ventilator-associated conditions* - VAC) potrebbero essere prevenibili. La sorveglianza mediante queste definizioni è efficiente e potenzialmente automatizzabile.

II.A.2.b. Il framework di sorveglianza VAE include 3 livelli di definizione, sintetizzati di seguito:

II.A.2.b.i. Ventilator associated conditions (VAC)

II.A.2.b.i (a) La VAC è definita da un numero ≥ 2 giorni con pressione positiva di fine espirazione (PEEP) minima o una frazione minima di ossigeno inspirato (FiO_2) giornaliera stabile o decrescente, seguita da un aumento giornaliero della PEEP minima ≥ 3 cm di H_2O o da un aumento giornaliero della FiO_2 minima $\geq 0,20$ punti per un periodo ≥ 2 giorni.

II.A.2.b.ii. Complicanze infettive associate alla ventilazione (*infection-related ventilator-associated complications* - IVAC).

II.A.2.b.ii.(a) L'IVAC è suggerita dalla presenza di possibili indicatori di infezione simultanei all'insorgenza di VAC, quali anomalie nella temperatura ($<36^\circ C$ o $>38^\circ C$) o nella conta dei globuli bianchi (≤ 4.000 o ≥ 12.000 cellule/ mm^3) e ≥ 1 nuovi antibiotici mantenuti per un periodo ≥ 4 giorni.

II.A.2.b.iii. VAP possibile e VAP probabile

II.A.2.b.iii. (a) Una possibile VAP è definita come evidenza di colorazione di Gram di secrezioni polmonari purulente o di coltura polmonare patogena in un paziente con IVAC. Una probabile VAP è definita come evidenza di colorazione di Gram di secrezioni polmonari purulente associata a crescita quantitativa o semiquantitativa di un organismo patogeno oltre le soglie specificate. Una probabile VAP può anche essere suggerita da test positivi per virus respiratori, legionella, colture di liquidi pleurici e istopatologia suggestiva con o senza anomalie nella colorazione di Gram.

II.A.2.b.iv. Le definizioni di VAC e IVAC sono state sviluppate per disporre di report pubblici adeguati; tuttavia, sono necessarie ulteriori evidenze sulla loro prevenibilità e sulla comparabilità tra differenti

organizzazioni prima di raccomandarne l'adozione per la comunicazione pubblica o il benchmarking.

II.A.2.b.v. Le definizioni di VAP possibile e VAP probabile sono state sviluppate per un uso esclusivamente interno alle strutture sanitarie a fini di miglioramento della qualità. Non sono adeguate alla comunicazione pubblica o al benchmarking in ragione dell'ampia variabilità di tempi e modalità di acquisizione e trattamento dei campioni biologici polmonari di pazienti ventilati.

Attualmente i Centers for Diseases Control (CDC) definiscono le polmoniti associate alla ventilazione nei bambini di età inferiore ad un anno come eventi acuti caratterizzati da:

- almeno 1 alterazione alla radiografia del torace (su un solo radiogramma in assenza di patologia sottostante, su due radiogrammi consecutivi in presenza di una patologia polmonare sottostante) tra le seguenti: infiltrato nuovo o progressivo e persistente, consolidamento, cavitazione, pneumatocele
- peggioramento degli scambi gassosi (esempio desaturazione con pulsossimetria <94%),
- aumentato fabbisogno di ossigeno o incremento dei parametri di supporto ventilatorio
- e almeno tre dei seguenti sintomi:
 - instabilità termica
 - leucopenia (≤ 4000 globuli bianchi/mm³) o leucocitosi ($\geq 15,000$ globuli bianchi/mm³) con viraggio a sinistra della formula leucocitaria ($\geq 10\%$ dei leucociti immaturi)
 - aumento delle secrezioni respiratorie o cambiamento nelle caratteristiche delle secrezioni o necessità aumentata di aspirazione delle vie aeree
 - apnea, tachipnea, alitamento delle pinne nasali, retrazioni inspiratorie della gabbia toracica e stridore inspiratorio
 - *wheezing*, rantoli o ronchi,
 - tosse
 - bradicardia (<100 battiti/min) o tachicardia (>170 battiti/min).

Il paziente deve essere in ventilazione meccanica da almeno due giorni ed il ventilatore presente al momento

della diagnosi di polmonite o il giorno precedente⁵¹.

III. Strategie di sorveglianza raccomandate

III.A. Condurre una sorveglianza attiva per VAE, utilizzando le definizioni del CDC e i relativi protocolli di sorveglianza. Il modulo VAE del CDC richiede la sorveglianza per tutti i livelli di definizione (VAC, IVAC, possibile VAP e probabile VAP).

III.A.1. I responsabili della prevenzione delle infezioni dovrebbero lavorare con il personale delle terapie intensive, dei centri di terapia respiratoria e/o con i tecnici informatici per sviluppare strumenti efficienti per raccogliere e aggregare i dati del ventilatore (PEEP minima giornaliero e FiO₂ minima giornaliera) per tutti i pazienti ventilati per un periodo ≥ 4 giorni. I dati relativi alla temperatura corporea, alla conta dei globuli bianchi e all'esposizione agli antibiotici sono necessari solo per i pazienti che soddisfano i criteri di VAC, al fine di determinare se soddisfano i criteri di IVAC. Campioni polmonari per le prove di colorazione Gram e per i test microbiologici sono richiesti solo per i pazienti che soddisfano i criteri di IVAC per determinare se soddisfano i criteri di possibile o probabile VAP.

III.A.2. L'organizzazione dei dati giornalieri del ventilatore in elenchi per ogni paziente, con una riga di dati per ogni giornata di ricovero, facilita il rilevamento di VAC consentendo a chi effettua la sorveglianza di scorrere verticalmente le impostazioni giornaliere del ventilatore per identificare eventuali aumenti rilevanti che superano la soglia per VAC. Chi effettua la sorveglianza può anche inserire dati grezzi nel "calcolatore VAE" online del CDC per facilitare l'identificazione del caso⁵².

III.A.2.a. Le definizioni di VAE possono essere parzialmente o integralmente automatizzate utilizzando i dati elettronici. Le strutture che intendono automatizzare il rilevamento di VAE dovrebbero collaborare con il personale dei sistemi informativi e/o i fornitori di cartelle cliniche elettroniche.

3.2. Strategie per la prevenzione delle VAP e di altri VAE

⁵¹ NHSN (National Healthcare Safety Network) Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. Device-associated Module PNEU Events, January 2021. Disponibile a: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/6pscvapcurrent.pdf>. Ultimo accesso 22 luglio 2021

⁵² NHSN (National Healthcare Safety Network). Ventilator-Associated Event Calculator (Version 8.0). Disponibile a: <http://www.cdc.gov/nhsn/VAE-calculator/index.html>. Ultimo accesso: 22 luglio 2021.

I. Framework per la valutazione e la definizione delle priorità di intervento

I.A. Sebbene l'analisi dei VAE rappresenti attualmente il sistema di sorveglianza raccomandato dai CDC per i pazienti in ventilazione meccanica, quasi tutta la letteratura esistente sulla prevenzione delle VAP si basa sulle definizioni tradizionali di VAP piuttosto che sulle definizioni di VAE. Al momento non sono disponibili dati sull'impatto delle strategie tradizionali di prevenzione delle VAP sulle "polmoniti probabili" (l'evento valutabile più vicino alle VAP nel framework dei VAE), e ci sono pochissimi dati riguardanti il loro impatto su VAC e IVAC. -Peraltro VAC e IVAC vengono segnalati più della semplice polmonite; pertanto, gli interventi diretti esclusivamente contro la polmonite potrebbero non essere sufficienti per ridurre i tassi di VAE.

I.B. L'analisi delle VAC può rappresentare un marker di sorveglianza per l'insufficienza respiratoria acuta nosocomiale. Analisi qualitative suggeriscono che la maggior parte delle VAC sono dovute a polmonite, edema polmonare, atelettasia e sindrome da distress respiratorio acuto. Interventi che hanno come obiettivo tali complicanze e interventi mirati a ridurre la durata della ventilazione meccanica in generale potrebbero essere quindi strategie efficaci per ridurre il tasso di VAE: riduzione al minimo della sedazione, prove quotidiane di risveglio e respirazione spontanea, mobilitazione precoce, tubi endotracheali dotati di sistemi di aspirazione delle secrezioni sottoglottiche, ventilazione a basso volume corrente, manovre intermittenti di reclutamento alveolare, gestione conservativa dei fluidi e soglie trasfusionali restrittive. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'impatto di questi e altri interventi sui tassi di VAE.

I.C. In assenza di studi sulle strategie più efficaci per la prevenzione di tutti i VAE, la letteratura esistente sulla prevenzione delle VAP rappresenta la migliore guida disponibile per migliorare gli outcome nei pazienti ventilati. Tuttavia, considerati i dubbi su accuratezza e riproducibilità delle diagnosi di VAP, devono essere privilegiati gli interventi sulle VAP che, grazie a trial randomizzati controllati, hanno dimostrato di migliorare outcome oggettivi, quali la durata della ventilazione meccanica, la durata della degenza in terapia intensiva o in generale in ospedale, la mortalità e/o i costi. Inoltre, i potenziali benefici di diversi interventi vanno controbilanciati con la loro fattibilità, i costi e i potenziali rischi.

I Alta	È altamente probabile che il reale effetto sia vicino all'effetto stimato in termini di dimensioni e direzione. Le evidenze sono classificate di alta qualità quando c'è una vasta gamma di studi senza limiti rilevanti, quando c'è poca variabilità tra gli studi e quando la stima complessiva ha un intervallo di confidenza ristretto.
II Moderata	È probabile che il reale effetto sia vicino all'effetto stimato in termini di dimensioni e direzione, ma esiste la possibilità che sia sostanzialmente diverso. Le evidenze sono classificate di qualità moderata quando ci sono pochi studi e alcuni hanno limiti ma non grandi difetti, quando c'è variabilità tra gli studi, o quando l'intervallo di confidenza della stima complessiva è ampio
III Bassa	Il reale effetto può essere sostanzialmente diverso dall'effetto stimato in termini di dimensioni e direzione. Le evidenze sono classificate di bassa qualità quando gli studi a supporto hanno rilevanti difetti metodologici, quando la variabilità tra gli studi è importante, quando l'intervallo di confidenza della stima complessiva è molto ampio, oppure quando si basano non studi rigorosi ma solo sul consenso di esperti
Basato su: Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. <i>BMJ</i> 2008;336:924-926 GRADE. Canadian Task Force on Preventive Health Care website. http://canadiantaskforce.ca/methods/grade/ .	

Tabella 5. Grading della qualità delle evidenze

3.3. Raccomandazioni per la prevenzione di VAP e altri VAE

Gli interventi che migliorano outcome oggettivi con un basso livello di rischio sono classificati come pratiche di base per tutti gli ospedali. Sono inoltre raccomandati gli interventi neutrali in termini di outcome ma che incidono in termini di risparmio sui costi. Gli interventi che migliorano outcome oggettivi ma comportano un certo rischio e gli interventi che riducono i tassi di VAP, ma per i quali non esistono dati sufficienti per determinarne l'impatto su outcome oggettivi, sono classificati come approcci speciali. Gli ospedali possono prendere in considerazione l'adozione di approcci speciali se le loro percentuali di VAE non migliorano nonostante elevati tassi di applicazione delle pratiche di base. Non sono raccomandati interventi che non migliorano né i tassi di VAP né gli outcome oggettivi.

Neonati

Quadro di riferimento per la valutazione e la definizione delle priorità degli interventi. Pochissimi studi sui neonati valutano l'impatto degli interventi di prevenzione della VAP sulla durata della ventilazione meccanica, sulla durata della degenza o sulla mortalità. Pertanto i potenziali interventi sono stati valutati esclusivamente sulla base di sicurezza, fattibilità e potenziale impatto sui tassi di VAP. Gli interventi che riducono le percentuali di VAP e comportano rischi minimi sono classificati come pratiche di base. Gli interventi con potenziali effetti non dimostrati sui tassi di VAP e rischi minimi sono classificati come approcci speciali. Gli ospedali possono

prendere in considerazione approcci speciali se i loro tassi di VAP non migliorano nonostante un'elevata aderenza alle pratiche di base. Non sono raccomandati interventi con benefici sconosciuti, rischi noti o sconosciuti.

Considerazioni specifiche nei neonati pretermine. I segni clinici utilizzati per diagnosticare la VAP negli adulti hanno un'utilità limitata nei neonati pretermine. La febbre si verifica raramente in questi soggetti, inclini all'ipotermia e pertanto spesso termoregolati con incubatrici o riscaldatori radianti. Il peggioramento degli scambi gassosi o dell'apnea può essere causato da rilevanti patologie di origine non polmonare, come sepsi e enterocolite necrotizzante. Gli infiltrati nuovi o progressivi spesso indicano una progressione dell'insufficienza polmonare cronica piuttosto che una nuova infezione. Le percentuali di VAP medie aggregate per i neonati segnalate alla *National Healthcare Safety Network (NHSN)* del CDC variano da 0,2 a 1,8 infezioni per 1.000 giorni di ventilazione. Tuttavia non è noto se questi tassi siano ampiamente rappresentativi di tutte le unità neonatali, in quanto molti ospedali non eseguono la sorveglianza VAP per i neonati alla luce delle limitazioni delle definizioni. I CDC non hanno ancora sviluppato definizioni VAE per neonati, in quanto non riflettono le pratiche standard di gestione del ventilatore per questa popolazione.

I. Pratiche di base per i neonati pretermine: interventi con un rischio minimo che possono ridurre i tassi di VAP

I.A. Evitare l'intubazione, se possibile.

I.A.1. Considerare la ventilazione nasale a pressione positiva continua delle vie aeree con o senza ventilazione meccanica nasale intermittente come alternativa all'intubazione (I).

I.B. Ridurre al minimo la durata della ventilazione meccanica.

I.B.1. Gestire i pazienti senza sedazione quando possibile (III).

I.B.2. Valutare quotidianamente la possibilità di estubare (III).

I.B.3. Evitare estubazioni e reintubazioni non pianificate (III).

I.B.4. Garantire regolarmente l'igiene orale con acqua sterile (raccomandazione basata su studi negli adulti con un solo studio nei neonati pretermine; II).

I.B.5. Ridurre al minimo le interruzioni nel circuito del ventilatore (raccomandazione basata su studi negli adulti, nessun dato nei neonati pretermine; III).

I.B.6. Cambiare il circuito del ventilatore solo se visibilmente sporco o malfunzionante (raccomandazione basata su studi in adulti e bambini, nessun dato nei neonati pretermine; III).

II. Approcci speciali per i neonati pretermine

II.A. Interventi con rischi minimi ma impatto sconosciuto sui tassi di VAP

II.A.1. Posizionamento laterale sul fianco a lati alternati (III)

II.A.2. Posizionamento anti Trendelenburg (III).

II.A.3. Aspirazione a circuito chiuso (III).

III. Generalmente non raccomandato

III.A. Dati inadeguati sui rischi e impatto sconosciuto sui tassi di VAP nei neonati pretermine

III.A.1. Cure orali regolari con antisettico (III).

III.A.1.a. Non ci sono dati sufficienti sull'impatto sulla microflora neonatale e sull'assorbimento degli antisettici orali attraverso la mucosa orale nei neonati pretermine.

III.B. Interventi potenzialmente dannosi per i neonati pretermine

III.B.1. Gli antagonisti del recettore H2 dell'istamina possono aumentare il rischio di infezione nosocomiale e la mortalità nei neonati pretermine (II).

III.B.2. La profilassi con antibiotici ad ampio spettro si associa ad un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante, prolungamento della degenza e mortalità nei neonati prematuri (II).

III.B.3. Prove di respirazione spontanea (III).

III.B.3.a. La sola ventilazione dei neonati pretermine con una pressione positiva continua nelle vie aeree prolungata attraverso il tubo tracheale aumenta il rischio di fallimento dell'estubazione.

III.C. Non applicabile ai neonati pretermine

III.C.1. Interruzione giornaliera della sedazione (III).

III.C.1.a. La sedazione non è richiesta di routine per i neonati sottoposti a ventilazione meccanica.

III.C.1.b. Non ci sono dati sull'impatto dell'interruzione dei sedativi quando viene utilizzata la sedazione.

III.C.2. Probiotici profilattici e simbiotici (III).

III.C.2.a. Al momento non ci sono prodotti approvati dalla *Food and Drug Administration* americana per i neonati prematuri. Evidenze limitate suggeriscono che questi potrebbero essere utili per alcuni pazienti, ma si registrano anche casi di batteriemia da *Lactobacillus* nei neonati e nei bambini a seguito di terapia probiotica.

III.C.3. Tubi endotracheali per il drenaggio delle secrezioni subglottidee; non sono disponibili in commercio prodotti di dimensioni adeguate (qualità delle evidenze: nessuna disponibile).

III.C.4. Tubi endotracheali con rivestimento d'argento; non sono disponibili in commercio prodotti di dimensioni adeguate (qualità delle evidenze: nessuna disponibile).

3.4. Indicatori di performance

Le indicazioni di seguito riportate non rappresentano raccomandazioni cliniche in senso stretto e non riportano livello di evidenza e forza delle raccomandazioni, peraltro non disponibili nella linea guida originale.

I. Reporting interno

I.A. Il monitoraggio regolare e il reporting interno degli outcome dei pazienti e dei tassi di aderenza alle strategie di prevenzione raccomandate (“indicatori di processo”) costituiscono rilevanti strategie di miglioramento della qualità.

I.B. Il reporting degli indicatori sia di esito che di processo è potenzialmente utile: migliorare gli outcome è l’obiettivo principale dei programmi di miglioramento dell’assistenza, ma analizzare i tassi di performance per i processi assistenziali chiave può aiutare ad identificare i processi da migliorare.

I.C. Riportare gli indicatori di processo e di esito ai principali stakeholder dell’organizzazione, inclusi gli operatori sanitari addetti all’assistenza, i direttori delle UU.OO. di terapia intensiva, i responsabili infermieristici e medici, e la dirigenza dell’organizzazione. Fornire questi dati agli operatori ed ai responsabili migliora sia le performance che gli outcome.

I.D. Riportare gli indicatori di processo solo ad uso interno. Il reporting esterno non è al momento appropriato considerata la notevole variabilità dei metodi con cui le differenti organizzazioni definiscono, raccolgono, analizzano e presentano i dati sugli indicatori di processo.

I.E. Ad oggi non ci sono dati sufficienti per la definizione e l’implementazione di indicatori di processo per la prevenzione della VAP nei reparti neonatali e pediatrici.

II. Indicatori di processo

II.A. Esiste un'ampia variabilità nelle definizioni degli indicatori di processo e nelle strategie di misurazione.

II.A.1. Per le organizzazioni che raccolgono e riportano gli indicatori di processo, definire con chiarezza gli indicatori, compresi le fonti dei dati, i criteri di inclusione ed esclusione, la frequenza del monitoraggio e i criteri del numeratore e denominatore.

II.A.2. Sviluppare un sistema formale per documentare la *compliance*.

II.A.2.a. La *compliance* può essere misurata tramite osservazioni dirette o tramite audit delle cartelle cliniche dei pazienti, della documentazione al letto del paziente e/o delle cartelle cliniche elettroniche. Validare periodicamente l'accuratezza della documentazione cartacea e/o elettronica.

II.A.3. Eseguire regolarmente le valutazioni.

II.A.3.a. La frequenza ideale delle valutazioni (es. ogni giorno, due volte al giorno o ogni settimana) non è nota, ma può probabilmente essere adattata sulla base dei tassi di *compliance* (es. quando la compliance migliora è possibile ridurre il numero di osservazioni).

II.B. Set di raccomandazioni per la prevenzione

II.B.1. Considerare la costruzione di un set core di indicatori di processo essenziali per potenziare l'assistenza. Raggruppare i processi assistenziali ne agevola l'implementazione fornendo un set chiaro e concreto di indicazioni da seguire. Inoltre, alcuni processi assistenziali possono essere sinergici.

II.B.2. Non esiste un consenso unanime su quali processi assistenziali includere in un set di raccomandazioni per la prevenzione della VAP. Esiste una notevole eterogeneità nei set di raccomandazioni sulla ventilazione meccanica tra le strutture ospedaliere.

II.B.3. La dimostrazione dell'impatto dei set di raccomandazioni è limitata. Molti set di raccomandazioni per la prevenzione sono stati associati a riduzioni variabili dei tassi di VAP. Un subset più ridotto è stato associato a miglioramenti di outcome oggettivi. Finora, comunque, i set di raccomandazioni per la prevenzione sono stati valutati solo con studi osservazionali *before-after* e di serie storica piuttosto che con trial controllati randomizzati. È quindi difficile distinguere quanto la riduzione dei tassi di VAP e il miglioramento degli outcome siano dovuti ai set di raccomandazioni per la prevenzione contro gli andamenti storici nella gravità

della malattia, nei progressi dell'assistenza sanitaria e nei bias di accertamento.

II.B.4. La compliance può essere riportata per ogni indicatore di processo separatamente e/o come compliance totale o nulla con set di indicatori di processo. Per compliance totale o nulla, viene riconosciuto il criterio solo se tutti gli item sono stati soddisfatti e documentati, mentre se alcuni item non sono stati soddisfatti e/o documentati non viene fornito alcun riconoscimento.

III. Strategie per definire gli indicatori di processo

III.A. Non esiste unanime consenso sulle modalità migliori per definire l'aderenza ai vari indicatori di processo.

Di seguito vengono riportati esempi di come diverse organizzazioni hanno definito indicatori di processo: questi esempi sono tratti principalmente da programmi multicentrici per il miglioramento della qualità.

III.A.1. Ottimizzare l'igiene delle mani

III.A.2. Ridurre al minimo la sedazione

III.A.2.a. Eseguire quotidianamente prove di risveglio spontaneo.

III.A.2.a.i. Definizioni

III.A.2.a.i.(a) Secondo Girard et al. è la percentuale dei giorni di sedazione (giorni di ventilazione durante i quali sono stati somministrati sedativi) in cui le infusioni continue di sedativi ed analgesici sono state interrotte o almeno 1 dose programmata di sedativo o analgesico prescritto in modo intermittente non è stata somministrata.

III.A.2.b. Criteri di inclusione: tutti i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica trattati con 1 o più farmaci sedativi o analgesici oppioidi.

III.A.2.c. Criteri di esclusione: pazienti che hanno ricevuto un'infusione di sedazione per crisi epilettiche attive, dosi di sedativo crescenti dovute ad episodi di agitazione, blocco neuromuscolare, altre condizioni mediche o chirurgiche.

III.A.3. Agevolare l'estubazione

III.A.3.A. Eseguire quotidianamente prove di respirazione spontanea

III.A.3.A.a. Definizioni

III.A.3.A.a.i. La percentuale di giorni di ventilazione in cui i pazienti sono stati sottoposti a una prova di

ventilazione spontanea, definita come un lasso di tempo in cui il supporto respiratorio viene rimosso. Questo può essere fatto permettendo al paziente di

- (a) respirare attraverso un circuito con tubo a T;
- (b) respirare attraverso un circuito ventilatorio con pressione positiva continua delle vie aeree di 5-6 cm di acqua.

III.A.3.A.b. Criteri di inclusione: tutti i pazienti sottoposti a ventilazione meccanica.

III.A.3.A.c. Criteri di esclusione: saturazione di ossigeno $<88\%$, $FiO_2 >50\%$, PEEP >8 cm di acqua, mancanza di sforzo respiratorio spontaneo per un tempo ≥ 5 minuti, agitazione, ischemia miocardica attiva, stato vasopressorio significativo, aumento della pressione intracranica, status terminale con verosimile morte imminente.

IV. Indicatori di esito

IV.A. Garantire una sorveglianza per tutte le VAE, includendo VAC, IVAC, possibili VAP e probabili VAP nelle unità di terapia intensiva. Riportare i tassi per tutti gli eventi inclusi nell'algoritmo. Considerato che le definizioni di VAE non sono al momento disponibili per i pazienti pediatrici e neonatali, queste unità dovrebbero continuare ad utilizzare le definizioni tradizionali di VAP del NHSN.

IV.A.1. Densità di incidenza di VAE

IV.A.1.a. Numeratore: numero totale di VAC, incluse IVAC, possibili VAP e probabili VAP.

IV.A.1.b. Denominatore: giorni di ventilazione totali.

IV.A.1.c. Moltiplicare per 1.000 ed esprimere come VAE per 1.000 giorni di ventilazione.

IV.A.1.d. Notare che il tasso totale di VAE equivale al tasso totale di VAC.

IV.A.2. Densità di incidenza di IVAC

IV.A.2.a. Numeratore: numero totale di IVAC, incluse possibili VAP e probabili VAP.

IV.A.2.b. Denominatore: giorni di ventilazione totale.

IV.A.2.c. Moltiplicare per 1.000 ed esprimere come tasso di IVAC per 1.000 giorni di ventilazione.

IV.A.3. Densità di incidenza di VAP

IV.A.3.a. Le organizzazioni possono considerare di calcolare sia il loro tasso di VAP totale (somma di VAP possibili e probabili), sia il loro tasso di VAP probabile a fini di monitoraggio interno. Verosimilmente il primo

metodo sarà più sensibile, il secondo più specifico.

IV.A.3.b. Tasso di VAP totale

IV.A.3.b.i. Numeratore: numero totale di tutte le VAP possibili e probabili.

IV.A.3.b.ii. Denominatore: giorni di ventilazione totali.

IV.A.3.b.iii. Moltiplicare per 1.000 ed esprimere come tasso di VAP totale per 1.000 giorni di ventilazione.

IV.A.3.c. Tasso di VAP probabile

IV.A.3.c.i. Numeratore: numero totale di tutti le VAP probabili.

IV.A.3.c.ii. Denominatore: giorni di ventilazione totali.

IV.A.3.c.iii. Moltiplicare per 1.000 ed esprimere come tasso di VAP probabile per 1.000 giorni di ventilazione.

V. Reporting pubblico

V.A. VAC e IVAC sono indicatori potenzialmente appropriati per il reporting pubblico, il confronto fra differenti strutture e i programmi di *pay-for-performance*. Tuttavia, sono necessarie ulteriori evidenze sulla loro reattività ai programmi di miglioramento della qualità prima di raccomandarli per confronti tra strutture o programmi *pay-for-performance*. Sono inoltre necessarie adeguate strategie di aggiustamento del rischio.

V.B. VAP possibile e probabile attualmente non sono indicatori adeguati per il reporting pubblico, poiché la notevole variabilità della pratica clinica e di laboratorio nella raccolta, elaborazione e interpretazione dei dati culturali preclude confronti significativi di tassi di VAP tra diverse organizzazioni.

V.C. I tassi di VAP prodotti utilizzando le precedenti definizioni di sorveglianza del NHSN non sono appropriati per il reporting pubblico alla luce della loro rilevante soggettività.

V.D. Gli ospedali che sono tenuti per legge al reporting devono raccogliere e riportare i dati come richiesto dalla normativa locale. Le autorità sanitarie locali e nazionali possono fornire informazioni specifiche sui requisiti di reporting pubblico.

3.5. Strategie di implementazione

L'*accountability* è un principio essenziale per prevenire le infezioni ospedaliere in quanto fornisce il necessario collegamento traslazionale tra scienza ed implementazione. Senza una chiara *accountability*, anche le strategie di implementazione basate su evidenze scientifiche saranno utilizzate in modo incoerente e frammentato, diminuendo

la loro efficacia nella prevenzione delle infezioni. L'*accountability* inizia con la direzione strategica e gli altri dirigenti che forniscono le indicazioni per la prevenzione delle infezioni, rendendola così una priorità organizzativa. È responsabilità della dirigenza garantire le risorse necessarie per un'efficace attuazione di un programma di prevenzione. Queste risorse includono il personale necessario (clinico e non clinico), la formazione e le attrezzature. Coinvolgimento, formazione, implementazione e valutazione sono ulteriori elementi comuni di programmi efficaci di miglioramento dell'assistenza. Questi elementi sono descritti di seguito.

Le indicazioni di seguito riportate non rappresentano raccomandazioni cliniche in senso stretto e non riportano livello di evidenza e forza delle raccomandazioni, peraltro non disponibili nella linea guida originale.

I. Coinvolgimento

I.A. Sviluppare un team multidisciplinare

I.A.1. Un team multidisciplinare fissa gli obiettivi, definisce i passaggi del processo di implementazione e monitora i progressi nel raggiungimento degli obiettivi. Programmi sviluppati sulla base del consenso di un team sono più efficaci e aumentano il grado di aderenza alle linee guida. Un team multidisciplinare include rappresentanti di tutte le discipline che si occupano di pazienti ventilati, tra cui almeno direttori di Unità Operativa, medici e infermieri. Per rinforzare il team possono essere inclusi membri dei team di prevenzione delle infezioni, farmacisti, nutrizionisti, fisioterapisti, terapisti occupazionali, familiari e rappresentanti dei pazienti.

I.B. Coinvolgere *opinion leader* locali

I.B.1. Identificare *opinion leader* locali, compresi quelli "ufficiali" (es. direttore sanitario, direttore infermieristico, coordinatori infermieristici) e quelli informali (es. personale coinvolto in prima linea).

I.B.2. Gli *opinion leader* locali sono importanti perché possono coinvolgere le parti interessate, formare i colleghi, sostenere i miglioramenti acquisiti, aumentare il senso di appartenenza sia del personale che degli amministratori.

I.B.3. Gli *opinion leader* locali dovrebbero conoscere gli interessi e le esigenze del loro ospedale, essere in grado di elaborare strategie che si adattino alla cultura delle unità locali, monitorare i progressi e facilitare i cambiamenti necessari durante l'implementazione. La comunicazione tempestiva e continua tra *opinion leader*

locali e staff in prima linea consente di porre domande, risolvere dubbi, prepararsi all'azione e sostenere miglioramenti.

I.C Utilizzare le reti tra pari.

I.C.1. Il collegamento in rete degli ospedali può promuovere e aumentare l'aderenza alle migliori pratiche basate sull'evidenza. Le reti spontanee tra pari incoraggiano la collaborazione, l'analisi delle prestazioni, l'*accountability* e l'impegno per obiettivi specifici. Confrontare progressi e parametri di riferimento tra reparti di terapia intensiva può aiutare a comprendere meglio punti di forza e di debolezza locali, ad imparare dalle migliori pratiche, a confrontarsi su problemi comuni e a diffondere i successi ottenuti a livello locale.

II. Formazione

II.A. Organizzare sessioni formative

II.A.1. Le sessioni formative aiutano a sintetizzare le evidenze, spiegare nuovi processi, definire le aspettative e incoraggiare il personale ad adottare le pratiche raccomandate. Le sessioni formative possono includere seminari, corsi pratici, conferenze, presentazioni di diapositive e/o discussioni interattive; l'impiego di differenti modalità didattiche permette di soddisfare diverse modalità di apprendimento. Per la formazione del personale possono essere incaricati sia *opinion leader* locali che esperti nei vari campi (es. prevenzione delle infezioni).

II.A.2. Le sessioni formative devono essere informative e pertinenti per i discenti; pertanto, è importante disporre di programmi educativi multidisciplinari personalizzati per le diverse specialità.

II.A.3. La formazione continua del personale aiuta a mantenere elevati livelli di aderenza alle raccomandazioni.

II.A.4. Formare pazienti e familiari può aiutarli a comprendere e supportare i piani assistenziali del team assistenziale.

II.B. Fornire materiali didattici

II.B.1. Fornire materiali didattici per sintetizzare le evidenze, supportare lo studio individuale e ricordare al personale le nuove pratiche (es. schede tascabili, brochure, poster, schede informative, diario giornaliero degli eventi sintesi di linee guida, diagrammi di flusso e bollettini sintetici).

III. Attuazione

III.A. Standardizzare i processi assistenziali

III.A.1. Standardizzare i processi assistenziali attraverso l'implementazione di linee guida, set di raccomandazioni, protocolli o percorsi. La standardizzazione aiuta a trasformare i nuovi processi assistenziali in "comportamenti normali" per il personale.

III.A.2. Ampiamente auspicabili i giri di corsia giornalieri multidisciplinari che dovrebbero avere un formato strutturato e includere una discussione degli obiettivi dei pazienti per la giornata, considerazioni su quali risorse e azioni siano necessarie per raggiungere questi obiettivi e l'identificazione di potenziali barriere e/o problemi di sicurezza.

III.B. Creare ridondanza

III.B.1. Garantire ridondanza o controlli indipendenti nei processi assistenziali per ricordare al personale le nuove pratiche. La ridondanza può assumere la forma di poster, bollettini, penne, schede tascabili, obiettivi giornalieri nelle stanze dei pazienti, checklist e istruzioni prestampate, reminder e salvaschermi su computer. Incoraggiare i familiari a chiedere al team assistenziale se i pazienti stanno ricevendo terapie *evidence-based* per la prevenzione della VAP.

III.B.2. La combinazione di formazione e reminder migliora significativamente i processi assistenziali.

IV. Valutazione

IV.A.3. La valutazione delle prestazioni fornisce un'immagine continua e in *real time* degli effettivi tassi di implementazione.

IV.A. Misurare le performance

IV.A.1. Misurare le performance attraverso frequenti audit clinici formali e informali.

IV.A.2. Misurare processi ed esiti migliora la consapevolezza, stabilisce aspettative, crea urgenza e premia il cambiamento dei comportamenti.

IV.A.3. La valutazione delle performance fornisce un'immagine continua e in *real time* degli effettivi tassi di implementazione.

IV.A.4. Aree di scarsa aderenza possono essere rapidamente identificate e corrette. Se l'aderenza rimane limitata

in una determinata area, il team di miglioramento dovrebbe seguire il processo con il personale per approfondire l'esistenza di eventuali ostacoli all'implementazione.

IV.A.5. Analizzare tutti casi o un campione rappresentativo di VAC per eziologia e possibilità di prevenzione. Polmonite, edema polmonare, sindrome da distress respiratorio acuto e atelettasia sono eziologie tipiche di VAC. Utilizzare le analisi locali per selezionare e perfezionare le strategie di prevenzione per le cause più frequenti e prevenibili di VAC in un determinato setting clinico.

IV.B. Feedback

IV.B.1. Fornire allo staff un feedback regolare sui dati di processo e/o di esito, tramite espositori da parete (es. poster) o in occasione di riunioni.

IV.B.2. Il feedback permette allo staff di apprezzare l'impatto degli sforzi sui tassi di performance e sugli outcome dei pazienti, contribuendo a mantenere alta la motivazione del personale e a rafforzare l'aderenza a nuovi processi.

IV.B.3. Il feedback è inoltre importante per sostenere gli sforzi futuri perché permette di individuare nuove aree di miglioramento e segna transizioni di successo verso nuovi standard assistenziali

4. Gestione degli eventi epidemici

Definizione di epidemia. Un'epidemia è generalmente definita come “un aumento del numero dei casi di malattia oltre l'atteso in una particolare area o gruppo specifico di persone e in uno specifico intervallo temporale”^{53,54}. In accordo con quanto riportato in un documento di indirizzo steso dal *Department of Health (England)* per la gestione e prevenzione degli eventi epidemici sostenuti da patogeni Gram-negativi nelle Unità di Neonatologia, nel caso in cui l'agente causale sia un microrganismo Gram-negativo, si può parlare di evento epidemico in presenza di due o più isolati della stessa specie, con lo stesso antibiogramma, coltivati da siti sterili, da neonati diversi (non gemelli) nell'arco di 2 settimane⁵⁵.

Rilevanza delle epidemie. Le epidemie costituiscono ancora oggi una problematica rilevante in ambito ospedaliero per diverse ragioni:

- si verificano più frequentemente in reparti ad alto rischio in cui sono ricoverati i pazienti più critici;
- sono solitamente causate da patogeni pericolosi, i cosiddetti microrganismi “sentinella” (*alert organisms*), ad elevato grado di diffusibilità e trasmissibilità⁵⁶;
- si associano ad un'elevata mortalità;
- sono talvolta correlate a pratiche assistenziali non corrette e, quindi, in parte prevenibili: la loro tempestiva identificazione e l'attuazione di interventi mirati deve rappresentare un obiettivo prioritario dei programmi di controllo delle infezioni ospedaliere;
- mettono in evidenza problemi assistenziali spesso misconosciuti o sottovalutati: un'indagine epidemiologica in grado di identificare con chiarezza tali problemi consente di avviare un processo di sensibilizzazione del personale, mirato a diffondere ed eventualmente ridefinire i protocolli assistenziali;
- contribuiscono ad accrescere le conoscenze su fonti e meccanismi di trasmissione delle infezioni

⁵³ Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology Glossary. Disponibile a: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/Data_Stats/Glossary.html. Ultimo accesso: 3 maggio 2021

⁵⁴ Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. L'epidemiologia per la sanità pubblica. Disponibile a: <https://www.epicentro.iss.it/infettive/>. Ultimo accesso: 20 aprile 2021

⁵⁵ Anthony M, Bedford-Russell A, Cooper T, Fry C, Heath PT, Kennea N, et al. Managing and preventing outbreaks of Gram-negative infections in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Nov;98(6):F549-53

⁵⁶ Sengupta S, Musuza JS, et al; SHEA Research Committee. Status of the Prevention of Multidrug-Resistant Organisms in International Settings: A Survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38(1): 53-60. doi: 10.1017/ice.2016.242. Epub 2016 Nov 7

ospedaliera.

Microrganismi responsabili di epidemie. Il numero di microrganismi in grado di causare epidemie ospedaliere è molto elevato e include molte decine di batteri, virus, miceti e anche parassiti. Ogni ospedale dovrebbe disporre di una propria lista di microrganismi “sentinella” definita con il Laboratorio di Microbiologia e di Virologia sulla base della realtà locale. Sempre maggiore è la rilevanza, anche in ambito neonatale, dei ceppi patogeni multiresistenti (*Multidrug-Resistant Organisms* - MDRO) come causa di epidemie con conseguenti seri problemi terapeutici considerato che l'utilizzo di molti antibiotici efficaci nei confronti dei patogeni multiresistenti è off-label nel neonato⁵⁷. Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2007 da Gastmeier et coll.⁵⁸, che confronta 276 eventi epidemici verificatisi in TIN con 453 eventi epidemici verificatisi in Terapie Intensive dell'adulto, riporta che il 52,9% degli eventi epidemici nelle TIN era causato da patogeni appartenenti alla famiglia delle *Enterobacteriaceae*, in particolare *Klebsiella* spp. (20,3%) e *Serratia* spp. (12%), mentre gli agenti causali più frequentemente coinvolti nelle Terapie Intensive dell'adulto erano gli Stafilococchi (20,1%), in particolare lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Acinetobacter* spp. (15,9%) e *Pseudomonas* spp. (10,4%).

Fattori di rischio di infezione/colonizzazione nelle Terapie Intensive Neonatali. Diversi sono i fattori, sia propri del neonato sia ambientali, che aumentano considerevolmente il rischio di infezione e di colonizzazione nelle TIN:

- prematurità e basso peso alla nascita;
- presenza di co-morbidità;
- procedure diagnostiche e terapeutiche invasive (intubazione tracheale, ventilazione assistita, cateterizzazione venosa o arteriosa, nutrizione parenterale, etc.);
- tempi di degenza prolungati;
- eccessivo affollamento del reparto;
- norme igieniche disattese;

⁵⁷ Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control 2007;35:S165-93

⁵⁸ Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, Behnke M, Obladen M, Vonberg RP, Rüden H. Outbreaks in neonatal intensive care units—They are not like others. Am J Infect Control 2007;35:172-6

- carenza di strutture, attrezzature, materiale e/o personale.

Fonti di infezione/colonizzazione causa di evento epidemico. Le possibili fonti di infezione/colonizzazione sono molteplici, variando da patogeno a patogeno. Per fonte o serbatoio di infezione si intende il luogo in cui un determinato microrganismo sopravvive e si moltiplica (es. superfici ambientali, sistemi idrici, sistemi di ventilazione, soluzioni detergenti e disinfettanti, soluzioni farmacologiche, etc.). Nella maggior parte degli eventi epidemici verificatisi in TIN riportati in letteratura, tuttavia, non è stato possibile identificare la precisa fonte ambientale di contaminazione. In questi casi, è verosimile che i pazienti infetti/colonizzati costituiscano essi stessi il *reservoir* dell'agente patogeno e che la trasmissione da un paziente all'altro avvenga attraverso le mani degli operatori. Nello studio di Gastmeier e coll.⁵⁹ la fonte ambientale di contaminazione era dimostrata nel 9% dei 276 eventi epidemici considerati, rimanendo del tutto sconosciuta nel 49% dei casi. Va sottolineato che, in corso di evento epidemico, l'aumentata incidenza di infezione sostenuta da un determinato patogeno si accompagna quasi sempre ad un aumentato tasso di colonizzazione nei pazienti ricoverati; quanto più il tasso di colonizzazione è elevato, tanto più è difficile eradicare l'epidemia.

Modalità di trasmissione dei patogeni responsabili di epidemie. Gli agenti patogeni responsabili di epidemie nelle TIN possono essere trasmessi in vario modo, in relazione alle caratteristiche proprie di ciascun microrganismo⁶⁰:

- per contatto diretto, con trasmissione del patogeno da un neonato infetto o colonizzato ad un altro, soprattutto attraverso le mani del personale (*cross-transmission*);
- per contatto indiretto, cioè per contatto con un oggetto contaminato inanimato (es. dispositivi medici, umidificatore);
- attraverso un veicolo contaminato (es. soluzione detergente, soluzione disinfettante, soluzione per infusione endovenosa, latte, emoderivati, etc.);
- per via aerea, distinguendosi una trasmissione aerea a breve distanza attraverso goccioline $>5 \mu$ generate

⁵⁹ Gastmeier P, Loui A, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Zuschneid I, Sohr D, Behnke M, Obladen M, Vonberg RP, Rüden H. Outbreaks in neonatal intensive care units—They are not like others. *Am J Infect Control* 2007;35:172-6

⁶⁰ Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings-Update: July 2019. Disponibile a: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>. Ultimo accesso: 13 luglio 2021

con tosse o starnuti e una trasmissione aerea a lunga distanza attraverso goccioline $<5 \mu$ contenenti microrganismi che rimangono sospesi nell'aria a lungo e che possono essere trasmessi a distanza.

Le raccomandazioni formulate dal GLM a partire dalle fonti bibliografiche citate, sono tutte da intendersi come “basate sul parere degli esperti”.

Raccomandazioni per prevenire le epidemie. Le misure di prevenzione di seguito elencate sono universalmente raccomandate per prevenire le infezioni correlate all'assistenza e gli eventi epidemici^{61,62,63,64,65}:

- corretta igiene delle mani;
- corretto utilizzo dei dispositivi di protezione individuale;
- corretta gestione dei cateteri vascolari e delle linee infusionali;
- controllo ambientale;
- utilizzo di presidi medici monouso, o in caso di indisponibilità loro appropriata disinfezione/sterilizzazione;
- corretta politica sull'utilizzo di antibiotici;
- adeguato rapporto tra staff infermieristico e numero dei neonati degenti;
- spazi adeguati tra i posti letto.

⁶¹ WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge – Clean Care is Safer Care. World Health Organization 2009. Disponibile a: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44102/9789241597906_eng.pdf?sequence=1 Ultimo accesso: 3 maggio 2021

⁶² O'Grady NP, Alexander M, Lillian A, Burns LA, Patchen Dellinger E, Garland J et al., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections, 2011. Update: October 2017. Disponibile a: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/bsi/index.html>. Ultimo accesso: 3 maggio 2021

⁶³ Rutala WA, Weber DJ, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008 - Update: May 2019. Disponibile a: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/index.html> Ultimo accesso: 3 maggio 2021

⁶⁴ Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ et al. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis 2016;62:1197-1202

⁶⁵ Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control 2007;35:S165-93

Raccomandazioni per eradicare le epidemie. Linee guida internazionali^{66,67,68,69,70} raccomandano, in caso di evento epidemico, l'adozione di misure di controllo, tra cui:

- implementazione delle misure standard, in primis la corretta igiene delle mani e il controllo ambientale;
- isolamento/*cohorting* dei pazienti infetti/colonizzati;
- esecuzione di colture di sorveglianza ai pazienti ricoverati e trattamento (decolonizzazione) dei pazienti colonizzati in casi selezionati (colonizzazione da MRSA);
- eventuale esecuzione, di colture di sorveglianza sul personale assistenziale;
- eventuale esecuzione di colture ambientali in caso di epidemie causate da microrganismi con caratteristiche acquicole (es. *Pseudomonas* spp. e *Stenotrophomonas* spp.) o quando le misure adottate non riescono a contenere l'epidemia;
- formazione del personale;
- limitazione dei ricoveri/chiusura del reparto;
- eventuali modifiche alle pratiche assistenziali.

In corso di evento epidemico sostenuto da batteri, inoltre, è auspicabile procedere alla tipizzazione dei ceppi microbici isolati, utilizzando tecniche di biologia molecolare (*Pulsed Field Gel Electrophoresis* - PFGE; *Repetitive Extragenic Palindromic* - REP-PCR; o *Whole Genomic Sequencing* - WGS). Per un'indagine epidemiologica, infatti, i metodi fenotipici non sono sufficienti, in quanto due microrganismi con lo stesso antibiotipo non sono necessariamente correlati tra di loro. Le tecniche di tipizzazione molecolare, basate sull'analisi del DNA batterico, consentono di determinare il grado di correlazione genotipica tra isolati multipli di una stessa specie. In particolare, le analisi WGS consentono non solo di definire la clonalità dei casi inclusi

⁶⁶ Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings-Update: July 2019. Disponibile a: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html>. Ultimo accesso: 13 luglio 2021

⁶⁷ Strausbaugh LJ, Siegel JD, Weinstein RA. Preventing transmission of multidrug-resistant bacteria in health care settings: a tale of 2 guidelines. Clin Infect Dis 2006;42(6):828-35

⁶⁸ Gerber SI, Jones RC, Scott MV, Price JS, Dworkin MS, Filippell MB, Rearick T, et al. Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:139-45

⁶⁹ Anthony M, Bedford-Russell A, Cooper T, Fry C, Paul T, Heath P, et al. Managing and preventing outbreaks of Gram-negative infections in UK neonatal units. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F549-F553

⁷⁰ Gerber SI, Jones RC, Scott MV, Price JS, Dworkin MS, Filippell MB, et al. Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:139-45.

nell'*outbreak*, ma anche potenzialmente di identificare la catena epidemiologica della trasmissione microbica sulla base SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) dei singoli microrganismi analizzati e delle date di isolamento degli stessi⁷¹.

Di fondamentale importanza, inoltre, per una tempestiva istituzione di misure di controllo mirate ed efficaci nel controllare l'evento epidemico, è l'attivazione del Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) all'interno dell'ospedale, al fine di definire e condividere le indagini epidemiologiche da attivare per identificare eventuali serbatoi del patogeno, modalità di trasmissione e possibili fattori di rischio, nonché le misure da adottare per contenere ed eradicare l'epidemia.

4.1. Dichiarazione dell'evento epidemico

4.1.1. Segnalare ogni evento epidemico alla Direzione Sanitaria e al personale sanitario della U.O. di Neonatologia/TIN per attivare un'immediata risposta finalizzata a ridurre l'incidenza di infezioni, la prevalenza di colonizzazione e il rischio di ulteriore trasmissione.

4.1.2. Trasmettere la dichiarazione di evento epidemico a tutte le altre UU.OO. di Neonatologia/TIN dello stesso ambito territoriale, al fine di attivare tempestivamente tutte le opportune misure di prevenzione e controllo.

4.1.3. Informare tempestivamente dell'evento epidemico i genitori dei neonati degenti, anche con l'ausilio di documentazione informativa prestampata. Garantire un'efficace ed esaustiva comunicazione con i genitori, in particolare dei neonati colonizzati o infetti.

4.1.4. Costituire immediatamente un team per il controllo dell'evento epidemico coinvolgendo tutti gli operatori interessati (U.O. di Neonatologia/TIN, CIO, Direzione Sanitaria), con il compito di avviare immediatamente le opportune indagini epidemiologiche e implementare contestualmente le misure di controllo.

4.2. Indagine epidemiologica

4.2.1. Avviare immediatamente una indagine epidemiologica finalizzata a caratterizzare il/i microrganismo/i responsabile/i, definirne le caratteristiche biologiche e la suscettibilità ai farmaci antimicrobici, identificarne

⁷⁰ Gerber SI, Jones RC, Scott MV, Price JS, Dworkin MS, Filippelli MB, et al. Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:139-45

l'origine e il serbatoio, tracciarne le modalità di trasmissione e individuare i possibili fattori di rischio.

4.2.2. Attivare un programma di sorveglianza microbiologica di tutti i neonati degenti al fine di identificare i neonati infetti o colonizzati, tracciandone la collocazione nelle diverse aree della U.O. Neonatologia/TIN.

4.2.3. In accordo con il CIO e la Direzione Sanitaria, valutare la necessità di eseguire, anche in base al microrganismo responsabile dell'epidemia, campionamenti ambientali delle superfici (es. termoculle, isola di rianimazione, lactarium), degli strumenti (es. laringoscopi) e delle apparecchiature (es. sonde ecografiche), che possono fungere da veicolo di contagio indiretto. Nel tentativo di identificare l'eventuale sorgente ambientale dell'epidemia non ritardare in nessun caso l'implementazione immediata di specifiche precauzioni di isolamento finalizzate a interrompere la trasmissione nosocomiale.

4.2.4. In corso di evento epidemico sostenuto da batteri, procedere alla tipizzazione dei ceppi microbici isolati utilizzando preferibilmente tecniche di biologia molecolare (PFGE, REP-PCR o WGS) per determinare il grado di correlazione genotipica tra isolati multipli di una stessa specie e definire la clonalità dei casi inclusi nell'*outbreak*.

4.3. Implementazione delle misure di prevenzione

4.3.1. Garantire le precauzioni standard nell'assistenza di tutti i neonati, indipendentemente dallo stato di infezione, per ridurre il rischio di trasmissione di microrganismi patogeni. In corso di evento epidemico rinforzare tali misure con interventi simultanei in più ambiti:

- Interventi generali
 - favorire la *compliance* del personale e dei genitori alla corretta igiene delle mani;
 - precauzioni da contatto (camici monouso, guanti, mascherine);
 - isolamento/*cohorting* dei pazienti;
 - formazione e *training* del personale e dei genitori.
- Interventi ambientali
 - pulizia e disinfezione;
 - materiale dedicato/monouso.
- Interventi sul personale dedicato all'assistenza

- razionalizzazione del personale;
- *cohorting* del personale;
- rimodulazione delle modalità di accesso dei genitori;
- screening del personale e dei genitori (in casi selezionati di concerto con il CIO e la Direzione Sanitaria).

4.3.2. Rispettare scrupolosamente le pratiche più comuni e basilari, come il lavaggio delle mani e l'uso di soluzioni alcoliche a base di clorexidina, che si sono dimostrate le più efficaci nel prevenire la trasmissione dei microrganismi e migliorare gli outcome correlati (mortalità, durata della degenza).

4.3.3. Organizzare frequenti audit e percorsi di formazione e training del personale sanitario e dei genitori, per aumentare la consapevolezza dell'importanza delle misure di prevenzione e dei rischi collegati e migliorare l'adesione alle buone pratiche cliniche.

4.3.4. Verificare il rispetto degli spazi e standard di sicurezza, evitando il sovraffollamento e garantendo il corretto rapporto tra degenti e personale in base al livello di intensità di cure.

4.3.5. Implementare specifici interventi preventivi focalizzati sui genitori (educazione, formazione, igiene delle mani, campionamenti, decolonizzazione) per ridurre il rischio di trasmissione e di introduzione dei microrganismi nella U.O. di Neonatologia/TIN.

4.3.6. Revisionare il processo di manipolazione (tiralatte), preparazione (formule o fortificazione del latte materno) e conservazione del latte per identificare eventuali errori procedurali che violano delle norme di igiene. Non utilizzare l'acqua del rubinetto per scongelare il latte materno congelato.

4.4. Colture di sorveglianza

4.4.1. Sottoporre tutti i neonati degenti nella U.O. di Neonatologia/TIN alla data di inizio dell'evento epidemico e quelli ricoverati successivamente a colture di sorveglianza (tamponi nasofaringeo, rettale, oculare, auricolare e cutaneo, diversamente associati a seconda del patogeno responsabile) all'ingresso in reparto e periodicamente (1-2 volte/settimana) in giorni prestabiliti fino all'eradicazione dell'evento epidemico, informando costantemente il personale sanitario circa l'esito delle colture di sorveglianza.

4.4.2. Implementare, compatibilmente con le risorse disponibili, un programma routinario di sorveglianza

microbiologica mirato ai patogeni multiresistenti (es. MRSA, Gram-neg. ESBL +, VRE, Gram-neg. carbapenemasi), per una rappresentazione dinamica dell'epidemiologia microbica della U.O., intercettare precocemente un possibile *outbreak*, attuare tempestivamente misure di prevenzione e controllo e identificare i neonati a maggior rischio di infezione (in quanto colonizzati).

4.4.3. Effettuare la sorveglianza routinaria con il campionamento nasale e rettale possibilmente a cadenza settimanale. In corso di epidemie particolarmente gravi e/o da ceppi estremamente pericolosi effettuare anche il campionamento di siti ulteriori (ascellare, auricolare, ombelicale, etc.) e/o con una maggiore frequenza (2 volte/settimana), per ottenere un incremento della sensibilità.

4.5. Isolamento e *cohorting*

4.5.1. Garantire, ove possibile, l'isolamento dei neonati infetti/colonizzati con personale sanitario dedicato o, in alternativa, effettuare un *cohorting* di neonati infetti/colonizzati dallo stesso microrganismo per ridurre il rischio di trasmissione. All'interno di ciascuna coorte rispettare le misure di prevenzione e controllo, per prevenire il rischio di cross-infezione tra neonati infetti/colonizzati da ceppi simili ma non identici.

4.5.2. Organizzare il personale in gruppi dedicati a specifiche coorti di pazienti per ridurre il rischio di trasmissione indiretta, eventualmente richiedendo il supporto di personale supplementare.

4.5.3. Evitare occasioni di sovraffollamento e/o *understaffing*, che si associano ad una minore adesione alle misure di prevenzione e controllo (es. igiene delle mani, norme di asepsi, etc.) e ad un aumento della trasmissione dei microrganismi e del numero di pazienti colonizzati e infetti.

4.5.4. Per i neonati isolati/coortati:

- a) quando non è possibile dedicare personale sanitario alle sale di isolamento/coorte, assistere prima i neonati non colonizzati e poi quelli colonizzati;
- b) spostare i neonati coortati solo per motivi essenziali e, nel caso, evitare contatti stretti tra i neonati colonizzati e quelli che non lo sono;
- c) mantenere il *cohorting* dei neonati fino alla dimissione, indipendentemente dal risultato delle colture di sorveglianza successive;
- d) ridurre al minimo il numero di persone (staff e visitatori) che accedono alle sale di

isolamento/coorte.

4.6. Limitazione dei ricoveri/chiusura del reparto

4.6.1. Considerare la limitazione dei ricoveri per garantire la distanza fra le culle e un adeguato rapporto infermieri/pazienti.

4.6.2. Considerare la chiusura del reparto ai nuovi ricoveri quando:

- il rafforzamento degli standard di igiene, il *cohorting* e le misure per evitare i contatti non sono sufficienti per contenere l'epidemia;
- la struttura non dispone di un numero sufficiente di stanze per l'isolamento o il *cohorting* dei pazienti colonizzati/infetti;
- il numero elevato dei pazienti e la carenza del personale sono probabili cause dell'epidemia.

4.7. Misure particolari in caso di epidemia da MRSA

4.7.1. In caso di epidemia da MRSA o evidenza di incrementata incidenza di infezione/colonizzazione da MRSA, considerare una strategia di decolonizzazione mirata dei neonati attraverso l'applicazione di un unguento nasale a base di mupirocina, per prevenire la progressione verso la malattia invasiva e limitare l'ulteriore trasmissione del microrganismo. Considerare accuratamente il rischio di assorbimento sistemico e di incremento delle resistenze, oltre che il possibile ostacolo alla respirazione (per ostruzione delle narici o delle cannule nasali) nei neonati pretermine e/o di basso peso.

4.7.2. In caso di epidemia da MRSA o evidenza di incrementata incidenza di infezione/colonizzazione da MRSA, considerare lo screening con tampone nasale del personale sanitario e dei genitori dei neonati degenti e la decolonizzazione mirata dei soggetti positivi attraverso l'applicazione di un unguento nasale a base di mupirocina.

4.8. Misure particolari in caso di epidemia da Gram-negativi

4.8.1. Effettuare lo screening ambientale quando si verifica una singola infezione da *Pseudomonas* spp. Per gli altri patogeni Gram-negativi valutare in base al microrganismo lo screening ambientale.

4.8.2. In caso di evento epidemico da *Pseudomonas* spp., considerare l'esecuzione di colture ambientali, in

particolare dei rubinetti, dei lavandini e di eventuali acque ambientali stagnanti (es. sotto i lavandini, nei condizionatori, etc.).

4.8.3. Utilizzare acqua sterile o filtrata per l'igiene dei neonati in caso di contaminazione dell'acqua da *Pseudomonas* spp.

4.8.4. Usare i sistemi di aspirazione chiusi per tutti i pazienti ventilati colonizzati da *Serratia* spp. a livello respiratorio.

4.8.5. Nei neonati con infezione/colonizzazione da *Serratia* spp., coprire gli occhi con garze sterili durante l'aspirazione delle prime vie aeree per ridurre il rischio di congiuntivite⁷².

⁷² Voelz A, Muller A, Gillen J, Le C, Dresbach T, Engelhart S, Exner M, Bates CJ, Simon A Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: Clinical aspects, risk factors and management. Int. J. Hyg. Environ. Health 2010. 213: 79–87.

5. Stewardship antibiotica

L'antibiotico-resistenza dei batteri è un problema globale, un fenomeno in continua crescita che minaccia la salute pubblica e la sicurezza alimentare. L'uso inappropriato degli antibiotici è il principale fattore responsabile dei meccanismi di adattamento delle cellule batteriche ai farmaci, che creano specie resistenti all'azione microbica di più antibiotici, fino alla multiresistenza (*multi-drug-resistant-bacteria* - batteri MDR). Far fronte alla diffusione dei germi resistenti agli antimicrobici è una grande responsabilità per chi lavora nel settore della salute, indipendentemente dal contesto operativo. Le infezioni da batteri resistenti ai farmaci rispondono in maniera limitata agli antibiotici di uso corrente e possono evolvere in modo severo, determinando elevata mortalità. I batteri MDR provocano ogni anno in Europa circa 25.000 decessi, con una perdita economica, fra spese sanitarie e perdita di produttività, di circa 1,5 miliardi di euro⁷³. In Italia, la resistenza agli antibiotici si mantiene tra le più elevate d'Europa. Per contrastare questo problema occorre un approccio multidisciplinare, che coinvolga professionisti e decisori della sanità a tutti i livelli operativi ed organizzativi. L'obiettivo è promuovere l'uso appropriato dei farmaci antimicrobici, nella scelta delle molecole, dei dosaggi, della durata delle terapie e nella selezione dei pazienti che necessitano realmente del trattamento.

Il problema dell'*overuse* di antibiotici assume particolare rilievo nelle TIN, dove gli antibiotici sono i farmaci più frequentemente prescritti. La criticità dei pazienti ricoverati, la necessità di adottare procedure invasive che interrompono le loro barriere naturali di difesa e la condizione di immaturità biologica rendono i neonati, in particolare pretermine, particolarmente suscettibili alle infezioni, spesso con esiti fatali. Si stima infatti che le infezioni siano responsabili del 40% dei 3 milioni di decessi neonatali che si verificano ogni anno nel mondo. Recentemente, Prusakov et al.⁷⁴ hanno esaminato in uno studio di prevalenza la prescrizione di terapie antibiotiche in una giornata di ricovero in 84 TIN di 29 paesi: dallo studio emerge che in quella giornata il 26% dei neonati ricoverati aveva ricevuto almeno un antibiotico; nel 6% dei casi il farmaco era stato utilizzato a scopo profilattico; amikacina, vancomicina e meropenem erano le molecole maggiormente prescritte.

⁷³ European Centre for Disease Prevention and Control / European Medicines Agency Joint Technical Report: the bacterial challenge: time to react. Disponibile a: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf. Ultimo accesso: 13 luglio 2021

⁷⁴ Prusakov P, Goff DA, Wozniak PS, Cassim A, Scipion CA, Urzua S, et al. A global point prevalence survey of antimicrobial use in neonatal intensive care units: The no-more-antibiotics and resistance (NO-MAS-R) study. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100727.

I neonatologi sono quindi investiti di grandi responsabilità, dalla sensibilizzazione della popolazione sull'opportunità di limitare l'uso degli antibiotici alla promozione fra i professionisti di programmi di *start & stop* delle terapie antibiotiche nei neonati ricoverati e di linee guida per la prevenzione e la cura delle infezioni. Con il termine *stewardship* antibiotica si indica una serie di attività basate su un approccio multidisciplinare finalizzato alla sorveglianza, alla verifica e alla formazione continua del personale sull'uso appropriato degli antibiotici nei vari settori dell'assistenza clinica. I programmi di *stewardship* antibiotica attuati nel mondo hanno dimostrato che raggiungere il miglior rapporto costo-efficacia della terapia antibiotica, ridurre al minimo gli effetti tossici e la selezione di batteri multiresistenti sono obiettivi raggiungibili anche in ambito neonatale. Le strategie più promettenti sembrano essere la limitazione dell'uso di antibiotici ad ampio spettro, la selezione dei pazienti con reale necessità di trattamento, la revisione della terapia a 48 ore, la *deescalation* sulla base dei risultati microbiologici e la riduzione della durata della terapia antibiotica.

In questo contesto le raccomandazioni e le linee guida rappresentano strumenti operativi per i professionisti, che hanno nell'ottica descritta, l'obiettivo di promuovere programmi di *stewardship* antibiotica e di uniformare l'assistenza neonatale, a tutti i livelli di cura.

Le raccomandazioni, formulate dal GLM a partire da numerosi fonti bibliografiche^{75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86}, sono tutte da intendersi come “basate sul parere degli esperti”.

5.1. Raccomandazioni

5.1.1. Promuovere e implementare un programma di stewardship antibiotica nelle TIN e nelle UU.OO. di Neonatologia, per ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici e l'emergenza di batteri antibiotico-resistenti.

5.1.2. Dedicare risorse umane, finanziarie e tecnologiche alla realizzazione di programmi di stewardship antibiotica.

5.1.3. Istituire un gruppo multidisciplinare aziendale (che includa infettivologo, farmacista, microbiologo, infermiere addetto al controllo infezioni, epidemiologo e altri professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza) responsabile della definizione della governance dell'uso di antibiotici e del coordinamento degli interventi di monitoraggio e orientamento dell'utilizzo degli antimicrobici, attraverso un confronto costante e approfondito con i medici prescrittori delle UU.OO.

5.1.4. Stilare un elenco locale di antibiotici "soggetti a sorveglianza" quali ad esempio, in ambito neonatale,

⁷⁵ Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-77

⁷⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponibile a: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>. Ultimo accesso: 13 luglio 2021

⁷⁷ Healthcare Improvement Scotland. SAPG (Safeguarding antibiotics). Good Practices Recommendations for Hospital Antimicrobial Stewardship in NHS Scotland. October 2018. Disponibile a: <https://www.sapg.scot/media/4104/good-practice-recommendations-for-hospital-antimicrobial-stewardship.pdf>. Ultimo accesso: 13 luglio 2021

⁷⁸ Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of infant at risk for Group B Streptococcal Disease. Pediatrics 2019;144(2):e20191881

⁷⁹ Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm 2013;70:195-283

⁸⁰ Brindle ME, McDiarmid C, Short K, Miller K, MacRobie A, Lam JYK, et al. Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. World J Surg 2020;44:2482-2492

⁸¹ Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al. for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect 2012;18 Suppl 7:38-52

⁸² Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz K, Golombek S on behalf of members of the 10th SIBEN Clinical Consensus. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). Neoreviews. 2020;21(8):e505-e534.

⁸³ Ramirez CB, Cantey JB. Antibiotic resistance in Neonatal Intensive Care Unit. NeoReviews 2019;20(3):e135-e144.

⁸⁴ Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, Van Den Anker JN. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. Paediatrics and International Child Health 2018; 38:sup1, S3-S15, DOI: 10.1080/20469047.2017.1408738

⁸⁵ Neonatal infection: antibiotic for prevention and treatment. NICE guideline. Published: 20 April 2021. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng195. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

⁸⁶ Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management. Clinical guideline Published: 23 June 2010; Last updated 1 February 2015. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/cg102. Ultimo accesso: 6 settembre 2021.

linezolid, daptomicina, meropenem, imipenem-cilastina, ertapenem e antimicotici sistemici diversi dal fluconazolo.

5.1.5. Implementare interventi per razionalizzare la prescrizione degli antibiotici (es. audit e feedback) e la pre-autorizzazione alla prescrizione degli antibiotici "soggetti a sorveglianza", collaborando con gli specialisti infettivologi o altri esperti di terapia antimicrobica.

5.1.6. Garantire una regolare informazione sull'uso di antibiotici e sui profili di resistenza batterica a medici prescrittori, farmacisti, infermieri e dirigenti ospedalieri.

5.1.7. Promuovere la formazione di medici e infermieri sul problema delle resistenze batteriche agli antibiotici e sulla prescrizione mirata e razionale dei farmaci, monitorando l'impatto della formazione sui comportamenti prescrittivi.

5.1.8. Promuovere la stesura e l'implementazione di protocolli di terapia antibiotica empirica, basati sull'epidemiologia locale, relativi alle più comuni infezioni neonatali.

5.1.9. Promuovere il monitoraggio dell'uso di antibiotici mediante indicatori specifici per la popolazione pediatrica e neonatale (es. somma dei giorni di terapia di ciascun antibiotico ricevuto/1000 giorni/paziente).

5.1.10. Implementare nelle TIN e nelle UU.OO. di Neonatologia programmi di sorveglianza delle infezioni, valutazioni del rischio di infezione e sviluppo di strumenti clinici che supportino il medico nella decisione di iniziare la terapia antibiotica empirica nel sospetto di infezione.

5.1.11. Promuovere e ottimizzare il prelievo di specifici campioni biologici (emocolture, urinocolture e, se indicato, liquorcolture) e l'uso di indagini molecolari prima di iniziare la terapia antibiotica.

5.1.12. Promuovere l'impiego di test diagnostici rapidi (es. PCR multiplex, identificazione dei microrganismi mediante MALDI-TOF) in aggiunta ai metodi colturali tradizionali e compilare routinariamente rapporti periodici sugli isolati.

5.1.13. Implementare l'impiego di test per l'individuazione rapida dei virus respiratori, al fine di ridurre la prescrizione inappropriata di antibiotici in caso di sospetta polmonite batterica.

5.1.14. Nei neonati a rischio di sviluppare infezioni fungine invasive utilizzare anche markers non colturali per la diagnosi di infezione fungina.

5.1.15. Si raccomanda di iniziare precocemente la terapia antibiotica empirica per via endovenosa in tutti i casi

di sospetta sepsi (IA), possibilmente entro un'ora dal sospetto dell'infezione.

5.1.15.1. Considerare la prescrizione di ampicillina (o penicillina) e di un aminoglicoside (gentamicina o amikacina) nel sospetto di sepsi a esordio precoce (<72 ore di vita) in assenza di segni di meningite.

5.1.15.2. Considerare la prescrizione di oxacillina (o cefazolina o nafcillina) associata ad un aminoglicoside (gentamicina o amikacina) nel sospetto di sepsi a esordio tardivo (>72 ore di vita) in assenza di segni di meningite, se il neonato non è colonizzato da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e l'ecologia microbica del reparto è caratterizzata da bassa prevalenza di germi multiresistenti.

5.1.15.3. Se presenti segni clinici e/o radiologici di enteocolite necrotizzante, associare un antibiotico efficace contro i bacilli gram negativi anaerobi (per esempio, metronidazolo).

5.1.15.4. Nel neonato colonizzato da MRSA, considerare la terapia empirica con vancomicina in sostituzione dell'oxacillina.

5.1.15.5. Nel neonato colonizzato da Enterococco vancomicino-resistente (VRE), considerare un regime di terapia antibiotica empirica che comprenda il linezolid.

5.1.15.6. Nel neonato colonizzato da batteri gram negativi produttori di beta lattamasi a spettro esteso, considerare la prescrizione di meropenem in sostituzione della gentamicina.

5.1.15.7. Nel sospetto di meningite a esordio precoce (< 72 ore di vita) considerare un regime basato su ampicillina e cefotaxime.

5.1.15.8. Nel sospetto di meningite a esordio tardivo (> 72 ore) considerare la prescrizione di cefotaxime e gentamicina (o di meropenem nel sospetto di infezione da batteri gram negativi multiresistenti).

5.1.15.9. Trattare la meningite batterica da gram negativi con cefotaxime endovena, salvo indicazioni diverse derivanti dall'antibiogramma, per almeno 21 giorni. In base all'evoluzione del quadro clinico, considerare il prolungamento della terapia e la consultazione di un esperto in malattie infettive pediatriche.

5.1.15.10. Se il liquor è positivo per Streptococco di Gruppo B, considerare il trattamento con ampicillina (o penicillina) per almeno 14 giorni, associata a gentamicina per 5 giorni.

5.1.15.11. Se la meningite è causata da *Listeria monocytogenes*, somministrare ampicillina per 21 giorni associata a gentamicina per 7 giorni.

5.1.16. Incoraggiare la revisione routinaria delle terapie antibiotiche a 48 ore dal loro inizio e stabilire la durata

totale della terapia mediante la rivalutazione clinica del paziente, della diagnosi e dell'esito delle colture microbiologiche.

5.1.17. Nei neonati con sospetta infezione sistemica in terapia antibiotica, considerare l'interruzione del trattamento se le condizioni cliniche del paziente sono buone e l'emocoltura è negativa a 48 ore dall'invio in laboratorio.

5.1.18. Nelle TIN e nelle UU.OO. di Neonatologia implementare il monitoraggio della concentrazione plasmatica degli aminoglicosidi, della vancomicina e del linezolid.

5.1.19. Nei neonati e nei piccoli lattanti somministrare la profilassi perioperatoria standard utilizzando cefalosporine di prima o seconda generazione. Nei pazienti colonizzati da MRSA utilizzare la vancomicina.

5.1.20. Somministrare la profilassi antibiotica perioperatoria entro i 60 minuti che precedono l'incisione cutanea chirurgica. Per antibiotici che richiedono tempi più lunghi di somministrazione, come i glicopeptidi, la somministrazione deve iniziare 120 minuti prima dell'inizio dell'intervento chirurgico.

5.1.21. Nei pazienti con allergia ai beta-lattamici utilizzare clindamicina (o vancomicina nei pazienti colonizzati da MRSA) per la profilassi antibiotica perioperatoria.

5.1.22. Nella maggior parte delle procedure chirurgiche è raccomandata *una dose singola di antibiotico*. Dosi aggiuntive intraoperatorie vengono indicate in caso di interventi di durata superiore alle 4 ore o perdite ematiche intraoperatorie pari o superiori a 25 ml/kg.

5.1.23. La profilassi antibiotica perioperatoria oltre le prime 24 ore del postoperatorio non è giustificata. La necessità di utilizzo di antibiotico oltre le 24 ore diventa terapia e non profilassi e richiede la prescrizione di una molecola diversa da quella utilizzata per la profilassi.

5.1.24. Nei neonati con peso alla nascita <1000 gr ricoverati nelle TIN con elevata incidenza di candidosi invasive o che presentano fattori di rischio per infezione da Candida, somministrare la profilassi antifungina con fluconazolo per 6 settimane.

5.1.25. Non somministrare gel orale di miconazolo quale profilassi antifungina nei neonati, per il possibile sviluppo di resistenze agli azoli che possono vanificare l'attività del fluconazolo.

5.1.26. Utilizzare, se indicato in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente, la nistatina per via orale quando il fluconazolo non è disponibile o si sospetta una resistenza agli azoli.

5.1.27. Nei neonati con emocoltura e/o urinocoltura positiva per *Candida* spp. sostituire il CVC, se presente, ed eseguire il prelievo di liquor, l'esame del fondo oculare e l'ecocardiografia per definire l'estensione dell'infezione. La durata raccomandata della terapia è di 2 settimane dopo la negativizzazione dell'emocoltura e la risoluzione dei segni microbiologici e clinici.

5.1.28. Evitare l'uso del fluconazolo nella terapia delle infezioni fungine certe nei neonati che hanno ricevuto la profilassi con questo antifungino.

Appendice. Linee guida sottoposte a valutazione iniziale

- Recommendations on newborn health. WHO, 2017
- Joint statement – Managing possible serious bacterial infection in young infants 0-59 days old when referral is not feasible. WHO/UNICEF, 2017
- Guideline – Managing possible serious bacterial infection in young infants when referral is not feasible, WHO, 2015
- Management of term infants at increased risk for early onset bacterial sepsis, Canadian Paediatric Society, 2017
- Ocular Prophylaxis for Gonococcal Ophthalmia Neonatorum: Preventive Medication, US Preventive Services Task Force, 2019
- Management of Neonates Born at $\leq 34\frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis, American Academy of Pediatrics, 2018
- Management of Neonates Born at $\geq 35\frac{0}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. American Academy of Pediatrics, 2018
- Strategies for Prevention of Health Care–Associated Infections in the NICU. American Academy of Pediatrics, 2016
- Epidemiology and Diagnosis of Health Care–Associated Infections in the NICU. American Academy of Pediatrics, 2016
- Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. American College of Critical Care Medicine, 2017
- Quality standard on neonatal infection. NICE Guideline, 2014
- Clinical guideline on neonatal infection (early onset) – Antibiotics for prevention and treatment. NICE Guideline, 2012
- Early-onset neonatal infection overview. NICE Pathway, 2019
- Newborn Antibiotic Guideline for early and late onset sepsis during birth episode of care. Clinical Excellence Commission (Australia), 2018

- Newborn Eye Prophylaxis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016
- Preventing ophthalmia neonatorum. Canadian Paediatric Society, 2018
- Patient screening for resistant bacteria, European Standards of Care for Newborn Health, 2018
- Central venous catheter infection prevention, European Standards of Care for Newborn Health, 2018
- Management of suspected early-onset neonatal sepsis (EONS), European Standards of Care for Newborn Health, 2018
- Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. Swiss Society of Neonatology, 2013
- Guidance for neonatal units (NNUs) (levels 1, 2 & 3), adult and paediatric intensive care units (ICUs) in Scotland to minimise the risk of *Pseudomonas aeruginosa* infection from water. Health Protection Scotland, 2018
- Early onset sepsis in the neonate: prevention and treatment. GG&C Paediatric Guidelines (NHS UK), 2018.
- Antibiotic guidelines for the neonatal unit. GG&C Paediatric Guidelines (NHS UK), 2018.