



GRUPPO ITALIANO STUDIO IGIENE OSPEDALIERA (GISIO)

Serratia marcescens è un batterio Gram-negativo della famiglia delle *Enterobacteriaceae* descritto per la prima volta nel 1819. Il microrganismo è stato considerato un “innocuo saprofita” fino alla seconda metà del 20° secolo. Le evidenze scientifiche successive hanno infatti definito *S. marcescens* come un importante patogeno opportunisto responsabile di infezioni correlate all’assistenza (ICA), in particolare in contesti ad elevato rischio quali le Unità di Terapia Intensiva (UTI), causando polmoniti, infezioni del tratto urinario, infezioni del torrente ematico e meningiti (Mahlen SD, 2011). In Europa, i dati più recenti dell’*HAI-Net* dell’*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) riportano che *Serratia* spp. è al sesto posto tra i microrganismi isolati nelle polmoniti in pazienti ricoverati nelle UTI europee nel 2016 (5,2 per 100 microrganismi) e rispettivamente, al decimo e al nono posto nelle infezioni del torrente ematico (3,3 per 100 microrganismi) e nelle infezioni del tratto urinario (1,6 per 100 microrganismi) (ECDC, 2018). In Italia, nelle UTI partecipanti all’edizione 2016-17 del Progetto Sorveglianza Prospettica delle Infezioni Nosocomiali nelle UTI, SPIN-UTI, del Gruppo Italiano Studio Igiene Ospedaliera (GISIO) della Società Italiana di Igiene, Medicina preventiva e Sanità pubblica (SItI), *S. marcescens* è al settimo posto tra i microrganismi isolati nelle polmoniti (3,1 per 100 microrganismi) e al nono posto nelle infezioni del torrente ematico associate a catetere venoso centrale (3,3 per 100 microrganismi) (Report SPIN-UTI 2016-17).

Gli episodi epidemici da *S. marcescens* sono sempre più frequentemente riportati dalla letteratura internazionale come difficili da eradicare. Tale problema è ancor più grave quando a causare tali epidemie sono ceppi di *S. marcescens* resistenti agli antibiotici. La resistenza antibiotica rappresenta infatti una vera sfida per le strutture sanitarie, considerando che molti microrganismi tra cui *S. marcescens* sono multiresistenti agli antibiotici oggi disponibili.

La prima descrizione di casi letali di *S. marcescens* in neonati è stata pubblicata nel 1961 (Urmenyi and Franklin, 1961). Ad oggi, in letteratura sono stati descritti molti episodi epidemici dovuti a *S. marcescens* nei neonati, di durata variabile da qualche mese ad anni, con elevati tassi di mortalità e nel 2013, in Argentina, è stato riportato il primo episodio epidemico da *S. marcescens* produttore di carbapenemasi (Nastro et al., 2013; Gastmeier P, 2014).

Nei neonati *S. marcescens* è responsabile di un’ampia varietà di manifestazioni, dalla colonizzazione asintomatica a infezioni, quali quelle del tratto urinario, polmoniti, infezioni del torrente ematico, meningiti, infezioni del sito chirurgico e sepsi (Mahlen SD, 2011). I neonati ospedalizzati sono inoltre particolarmente suscettibili alle congiuntiviti e alle infezioni dell’occhio. I fattori di rischio per l’acquisizione di *Serratia* spp. da parte dei neonati sono associati in particolar modo all’immaturità, al parto pretermine, al basso peso alla nascita, alla degenza prolungata, all’utilizzo di antibiotici e all’esposizione a procedure invasive quali la ventilazione meccanica e la cateterizzazione per la nutrizione parenterale, fattori strettamente necessari nell’assistenza dei neonati pretermine.

Le ICA nelle UTI neonatali (UTIN) tendono a manifestarsi in *cluster*, a volte come epidemie devastanti. Recentemente è stato dimostrato che la probabilità di infezione del torrente ematico in

presenza nella stessa UTIN di un altro neonato con lo stesso patogeno è di gran lunga più elevata, rispetto ad altri microrganismi, per *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia* spp. Questi microrganismi sono infatti straordinari nel loro potenziale di diffusione nelle UTIN e trasmettersi ai neonati con basso peso alla nascita. Pertanto, vigorosi sforzi dovrebbero essere attuati per intensificare le misure di controllo delle infezioni ogni volta che questi microrganismi vengono isolati in un paziente ricoverato in UTIN (Reichert et al., 2016).

Diversi rapporti su episodi epidemici hanno concluso che i neonati colonizzati o infetti rappresentano il più importante potenziale serbatoio di *S. marcescens* nelle UTIN e, una volta acquisito il microrganismo, molti neonati rimangono colonizzati - e in particolar modo nell'intestino - per lunghi periodi nonostante il trattamento antibiotico.

S. marcescens è un patogeno ubiquitario la cui completa eradicazione dall'ambiente è spesso difficile da attuare. Campionamenti ambientali estesi hanno prodotto raramente risultati positivi, suggerendo che la contaminazione ambientale può giocare un ruolo limitato.

L'identificazione di *S. marcescens* nelle feci neonatali può essere considerata un evento frequente nelle UTIN, anche se tale microrganismo di per sé non fa parte della normale popolazione microbica intestinale precoce di neonati sani. Tuttavia, una volta che il loro intestino viene colonizzato da *S. marcescens* dall'esterno, tali neonati possono diventare la sorgente di focolai epidemici. Questo rende il controllo delle epidemie molto difficile da ottenere e ribadisce l'importanza delle mani degli operatori sanitari quali veicoli nella trasmissione del patogeno: probabilmente il veicolo di trasmissione più importante.

Pertanto, l'identificazione precoce dei pazienti colonizzati o infetti e la rapida implementazione di misure di controllo delle infezioni, e in particolar modo la rigorosa igiene delle mani, sono fattori essenziali e spesso sufficienti per il controllo della diffusione epidemica, insieme alle precauzioni da contatto e alla formazione degli operatori sanitari, specialmente sui temi dell'igiene delle mani, dell'utilizzo dei guanti e della pulizia ambientale. Nel caso di sospetto di episodi epidemici, sono ritenuti efficaci anche le misure di isolamento per coorte e l'assegnazione di staff dedicato per i pazienti colonizzati.

In merito allo screening precoce, è stata evidenziata l'utilità di estenderlo a tutti i neonati e non solo a quelli con basso peso alla nascita (<1500 g) (Dawczynski et al., 2016). In particolare, nonostante i diversi focolai epidemici di *S. marcescens* riportati nelle UTIN negli ultimi anni abbiano frequentemente riguardato neonati pretermine e con basso peso alla nascita, in Germania, un recente articolo ha riportato che, a seguito di uno screening esteso a tutti i neonati, la maggior parte dei colonizzati con *S. marcescens* erano in realtà neonati con un peso alla nascita superiore a 1500 g. Tali episodi di colonizzazione sarebbero passati inosservati se lo screening non fosse stato esteso e tra l'altro tali neonati avrebbero potuto costituire una sorgente per la trasmissione a quelli con basso peso alla nascita. Infatti, dal 2013, la *Commission for Hospital Hygiene and Infectious Disease Prevention at the Robert Koch Institute* (KRINKO), in Germania, ha aggiornato le raccomandazioni per la prevenzione delle ICA nei pazienti in UTIN, includendo l'esecuzione una volta a settimana di tamponi rettali e faringei su tutti i neonati indipendentemente dal loro peso alla nascita (Dawczynski et al., 2016). Anche la colonizzazione oculare potrebbe giocare un ruolo importante nella diffusione epidemica (Montagnani et al., 2015) e potrebbe essere utile l'esecuzione di tamponi congiuntivali in caso di sospetta congiuntivite (Dawczynski et al., 2016).

La sorveglianza continua, parte integrante dei programmi di controllo delle infezioni, permette di identificare precocemente epidemie non direttamente evidenti per indirizzare efficacemente gli interventi di controllo.

Il GISIO-SItI, è da tempo impegnato e ha condotto diverse attività relative ai temi della sorveglianza, prevenzione e controllo delle ICA, l'uso corretto degli antimicrobici in ambito umano e la formazione su queste tematiche. Il GISIO ha attivamente collaborato alla predisposizione del "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-resistenza (PNCAR) 2017-2020" del Ministero della Salute, che si propone di fornire un indirizzo coordinato e sostenibile per contrastare il fenomeno dell'antimicrobico-resistenza che costituisce un'importante sfida per la medicina moderna e la sanità pubblica (<http://www.societaitalianaigiene.org/site/new/images/docs/gdl/docs/2017/gisiopncar.pdf>). Il PNCAR è stato predisposto da un gruppo di lavoro, istituito nel 2015 presso la Direzione Generale (DG) della prevenzione sanitaria, a cui hanno partecipato la DG della sanità animale e dei farmaci veterinari, la DG per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione, la DG della programmazione sanitaria, la DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico, la DG della ricerca e dell'innovazione in sanità, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), rappresentanti delle Regioni e alcune Società scientifiche, tra cui la SItI. Per guidare e dare piena attuazione al Piano e alla strategia nazionale di contrasto in esso delineata, all'interno della DGPREV del Ministero è stato istituito, con Decreto dirigenziale del 3 novembre 2017, un Gruppo tecnico di coordinamento, monitoraggio e aggiornamento del Piano e della Strategia nazionale di contrasto dell'AMR, di cui fanno parte il Coordinatore del GISIO-SItI, e altri soci SItI.

Per la sorveglianza delle ICA nelle UTIN, il GISIO-SItI ha già condotto due studi pilota (progetto Sorveglianza Prospettica delle Infezioni Nosocomiali nelle UTIN, SPIN-UTIN, nel 2013 e nel 2015) e ha in programma di avviare a breve il sistema di sorveglianza a livello multicentrico nazionale includendo nel protocollo la rilevazione delle dimensioni ritenute essenziali per la sorveglianza e il controllo delle ICA nelle UTIN incluse quelle relative a *S. marcescens*. Il protocollo SPIN-UTIN, basato su quello della rete di sorveglianza tedesca NEO-KISS (Geffers et al., 2008), include la rilevazione, su tutti i neonati ricoverati nelle UTIN, indipendentemente dal loro peso alla nascita, dei fattori di rischio relativi al paziente, all'esposizione alle procedure invasive e al trattamento antimicrobico. Inoltre, la sorveglianza *patient-based* verrà integrata con la sorveglianza *laboratory-based* per monitorare e analizzare, la frequenza di colonizzazione dei pazienti e la trasmissione di microrganismi *alert* nell'UTIN, includendo lo screening dei neonati e la caratterizzazione epidemiologica-molecolare dei microrganismi isolati e dei loro profili di resistenza agli antimicrobici (Agodi A, <https://wiki.ecdc.europa.eu/fem/w/wiki/3663.molecular-epidemiology>; Boccia et al., 2015a; Boccia et al., 2015b).

Bibliografia

- Agodi A. Molecular epidemiology. <https://wiki.ecdc.europa.eu/fem/w/wiki/3663.molecular-epidemiology>.
- Boccia S, Pasquarella C, Colotto M, Barchitta M, Quattrocchi A, Agodi A, and the Public Health Genomics and GISIO Working Groups of the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health (SItI). Molecular epidemiology tools in the management of healthcare-associated infections: towards the definition of recommendations. *Epidemiol Prev.* 2015a; 39 (5): 21-26.

- Boccia S, Barchitta M, Colotto M, Ianuale C, Quattrocchi A, Agodi A. Molecular epidemiology in healthcare-associated infections: guidelines of the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health (SItI). *Ig Sanità Pubbl.* 2015b May-Jun;71(3):241-325.
- Dawczynski K, Proquitté H, Roedel J, Edel B, Pfeifer Y, Hoyer H, Dobermann H, Hagel S, Pletz MW. Intensified colonisation screening according to the recommendations of the German Commission for Hospital Hygiene and Infectious Diseases Prevention (KRINKO): identification and containment of a *Serratia marcescens* outbreak in the neonatal intensive care unit, Jena, Germany, 2013-2014. *Infection* 2016; 44(6): 739-746.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
- Gastmeier P. *Serratia marcescens*: an outbreak experience. *Front Microbiol.* 2014; 6, 5:81.
- Geffers C, Bärwolff S, Schwab F, Gastmeier P. Incidence of healthcare-associated infections in high-risk neonates: results from the German surveillance system for very low birth weight infants. *J Hosp Infect* 2008; 68: 214-21.
- Mahlen SD. *Serratia* infections: from military experiments to current practice. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24:755-91.
- Montagnani C, Cocchi P, Lega L, Campana S, Biermann KP, Braggion C, Pecile P, Chiappini E, de Martino M, Galli L. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit: crucial role of implementing hand hygiene among external consultants. *BMC Infect Dis.* 2015 Jan 13;15:11.
- Nastro M, Monge R, Zintgraff J, Vaulet L, Boutureira M, Famiglietti A, et al. First nosocomial outbreak of VIM-16-producing *Serratia marcescens* in Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19,617–619.
- Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-resistenza (PNCAR) 2017-2020. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4891&area=Malattie%20infettive&menu=vuoto
- Reichert F, Piening B, Geffers C, Gastmeier P, Bühner C, Schwab F. Pathogen-Specific Clustering of Nosocomial Blood Stream Infections in Very Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016 Apr;137(4).
- Report Progetto SPIN-UTI, Sorveglianza attiva Prospettica delle Infezioni Nosocomiali nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI), GISIO-SItI. Sesta edizione 2016/2017. Dicembre 2017. <http://www.sitinazionale.org/bds/index.php/gruppi-di-lavoro/igiene-ospedaliera>
- Urmenyi A, Franklin A. Neonatal death from pigmented coliform infection. *Lancet* 1961; 1, 313–315.

Catania, 29 agosto 2018

Antonella Agodi