

**Direzione Diritti di cittadinanza  
e coesione sociale**

**Linee di indirizzo per un approccio  
integrato alla prevenzione e  
contrasto alle infezioni correlate  
all'assistenza, all'antimicrobico  
resistenza e alla sepsi**



## 1.0 Premessa

Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) rappresentano in tutto il mondo un problema preminente di salute pubblica per la loro frequenza e gravità tanto che questa viene talora definita un'epidemia 'silente'. Le ICA hanno infatti un impatto rilevante sulle persone e sui sistemi sanitari in termini di morbosità, mortalità e costi attribuibili.

Un aspetto ad esse strettamente correlato è rappresentato dalla antibiotico-resistenza, fenomeno in continuo aumento che ha assunto negli ultimi anni una enorme rilevanza e rappresenta attualmente una priorità di sanità pubblica ed una vera e propria emergenza globale. In particolare l'Italia risulta, in ambito europeo, uno dei paesi con il più elevato consumo di antibiotici e con preoccupanti livelli di resistenza, soprattutto per alcuni microrganismi a diffusione ospedaliera e territoriale.

Oltre a essere un problema sanitario, le ICA hanno anche un notevole impatto socio economico, secondo la ricerca del CEIS-EEHTA dell'Università di Roma Tor Vergata 'Burden economico delle infezioni ospedaliere in Italia', per ogni infezione ospedaliera si stimano costi tra 9 mila e 10.500 euro considerato che, oltre ai costi legati direttamente al trattamento dell'infezione, si verifica un prolungamento della degenza del 7,5-10%, con un impatto negativo a tendere, secondo recenti stime del Fondo Monetario Internazionale, di circa il 3,5% sul PIL mondiale.

La Regione Toscana, avvalendosi anche dell'Agenzia Regionale di Sanità con la rete di sorveglianza microbiologica, ha adottato nel corso degli anni politiche sanitarie e sviluppato strumenti per il controllo delle infezioni correlate all'assistenza e dell'antibiotico-resistenza, mutuati dalle migliori esperienze internazionali, ottenendo risultati positivi per la salute dei cittadini.

A livello regionale la prevenzione delle ICA è espressamente prevista tra i requisiti di *governance* clinica nel sistema di accreditamento sanitario regionale<sup>1</sup> che prevedono l'adozione di metodiche di prevenzione e di gestione del rischio di infezioni legate alla pratica clinica, monitorandone l'adesione da parte di tutte le strutture operative ed è ricompresa nel più vasto ambito delle valutazioni relative alla sicurezza dei pazienti riferite a specifiche buone pratiche definite dal Centro Gestione Rischio Clinico (GRC) regionale.

La Toscana è inoltre una delle regioni che si è dotata di un sistema di monitoraggio delle resistenze antibiotiche. Attraverso la Rete di sorveglianza microbiologica e dell'antibiotico-resistenza (Rete SMART) istituita con la Deliberazione GR n. 1258 del 28 dicembre 2012 e che oggi comprende tutti i

---

<sup>1</sup> Decreto del Presidente della Giunta Regionale 17 novembre 2016 n. 79/R "Regolamento di attuazione della legge regionale 5 agosto 2009 n. 51 (Norme in materia di qualità e sicurezza delle strutture sanitarie: procedure e requisiti autorizzativi di esercizio e sistemi di accreditamento) in materia di autorizzazione e accreditamento delle strutture sanitarie".



laboratori di microbiologia pubblici presenti a livello regionale. Ogni anno sono disponibili dati che permettono di tracciare il quadro epidemiologico e mettere in luce differenze territoriali sia a livello di azienda sanitaria che di zona socio-sanitaria e paragonare direttamente la situazione epidemiologica locale con quella nazionale e di altri paesi europei riportata dalla rete di sorveglianza EARS-NET di ECDC.

Pur essendo i risultati ottenuti visibili e misurabili per affrontare adeguatamente la complessità crescente di queste problematiche occorre rivedere e aggiornare le strategie di intervento. I processi di prevenzione e controllo già in essere vanno potenziati in termini di efficacia e omogeneità sul territorio regionale introducendo all'interno del Servizio sanitario regionale ulteriori strumenti per il monitoraggio e l'implementazione delle attività di controllo delle infezioni correlate all'assistenza e all'antimicrobico-resistenza, anche in settori diversi dall'ambito ospedaliero, in modo tale da rendere più incisive le azioni di contrasto.

## 2.0 Quadro epidemiologico

Non tutte le ICA sono prevenibili perché in alcuni casi l'infezione è solo temporalmente associata all'episodio assistenziale senza essere imputabile ad alcun fattore modificabile, i microrganismi fanno infatti parte del microbiota endogeno del paziente e l'insorgenza dell'infezione è attribuibile alle particolari condizioni cliniche dell'ospite.

Studi recenti hanno, però, dimostrato come la quota prevenibile sia molto più ampia di quanto ritenuto fino a poco tempo fa, per questo motivo ogni singola infezione correlata all'assistenza in linea teorica dovrebbe essere considerata come un evento avverso da prevenire con azioni specifiche (la cosiddetta "zero tolerance").

### 2.1 Infezioni correlate all'assistenza

A livello mondiale, le ICA costituiscono la complicanza più frequente e grave nella cura di pazienti ospedalizzati. In Europa, oltre 4 milioni di persone ogni anno vengono colpite da infezioni batteriche ospedaliere, con 25 mila morti attese per infezioni da germi resistenti. Si stima che nel 2050 le infezioni batteriche da batteri resistenti potrebbero causare nel mondo circa 10 milioni di morti l'anno, superando ampiamente i decessi per tumore (8,2 ml/anno), diabete (1,5 ml/anno) o incidenti stradali (1,2 ml/anno).

Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità ogni anno, in Italia, si verificano 450-700 mila infezioni in pazienti ricoverati in ospedale, si tratta soprattutto di infezioni urinarie (35-40% del totale), della ferita chirurgica, polmoniti e sepsi. Di queste, si stima che circa il 30% siano potenzialmente prevenibili (135-210 mila) e che siano direttamente causa del decesso nell'1% dei casi (1.350-2.100 decessi prevenibili in un anno). Rispetto al 2015 il trend di incremento delle infezioni ospedaliere si è complessivamente ridotto, seppure in misura diversificata tra le diverse regioni, ma il dato su cui occorre riflettere è quello relativo agli ultimi dieci anni.

L'ultimo rapporto SDO disponibile (2017), confrontando i dati relativi alle schede di dimissione ospedaliere del 2016, evidenzia rispetto al 2015 un leggero incremento dei casi di infezioni mediche (da 12,36 casi a 12,39 per 100mila dimessi) e per quelle chirurgiche (passate da 229,74 a 233,07 casi sempre per 100mila dimessi). I dati della Toscana sono rispettivamente 8.24 casi per 100mila dimessi per le infezioni mediche e 199.75 per quelle chirurgiche. Va a tale proposito precisato che i criteri sui quali attualmente si basa il rapporto SDO sottostimano ampiamente il fenomeno.

I risultati del progetto HALT-3 (fonte: Report Ars 2017 "Prevalenza di infezioni e uso di antibiotici nelle strutture residenziali per anziani in Toscana) sull'andamento a livello regionale delle infezioni e uso di antibiotici nelle strutture residenziali per anziani mostrano una prevalenza pari a 4,3%, equivalente a 1 ogni 23, il 9% delle ICA erano di provenienza ospedaliera, l'1% sconosciuta e le restanti 90% sviluppate in RSA. Il dato nazionale in HALT-2 era pari al 3%.

## 2.2 Antibiotico resistenza

La questione della resistenza antibatterica ha assunto una rilevanza di politica sanitaria a livello mondiale ed anche europeo, lo si rileva dall'ultimo Rapporto OMS del sistema di sorveglianza "GLASS" (Global Antimicrobial Surveillance System, 2018) e dal Rapporto relativo al Sistema Europeo di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza dell'EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, 2017).

Oggi si stima che il 16% delle infezioni nosocomiali sia causata da batteri 'resistenti' e l'Italia è tra i Paesi europei con percentuali di resistenza più elevate, terza dopo Grecia e Turchia; il fenomeno è andato aumentando, passando dal 16-17% nel 2005 al 33-34% in circa 10 anni.

Due terzi delle infezioni batteriche sono determinate da patogeni Gram negativi con un tasso di MDR (Multi Drug Resistance) del 50% e questo è già di per sé un

fattore indipendente associato ad una mortalità più elevata. Rispetto a questo dato occorre prestare particolare attenzione al fenomeno sepsi, considerato che, a livello nazionale, nonostante le continue evoluzioni terapeutiche e diagnostiche nella gestione del paziente settico, il tasso di mortalità per shock settico si è attestato stabilmente intorno al 50% (dati GiViTI 2017).

I dati della Rete SMART<sup>2</sup> regionale relativi al 2017, forniti dal Report Ars del maggio 2018, mostrano a livello regionale un'incidenza di batteriemie da GRAM positivi pari a 63,4 per 100.000 abitanti, con un totale di 2.362 batteriemie per gli isolati batterici oggetto di sorveglianza, mentre l'incidenza di batteriemie da GRAM negativi è stata pari a 96,3 per 100.000 abitanti, con un totale di 3.605 batteriemie. Le azioni di prevenzione, già attivate sia negli ospedali toscani che sul territorio, forniscono dati positivi: dal 2016 il consumo totale di antibiotici (non in ambito ospedaliero) e le resistenze risultano infatti in lieve diminuzione.

## 2.3 Sepsi

In Toscana ogni anno sono attesi oltre 15.000 casi di sepsi o shock settico. Questo dato è costruito facendo riferimento alle stime di incidenza presenti in letteratura che variano tra 300 e 400 casi per 100.000 abitanti. I ricoveri per sepsi o shock settico in Toscana nel 2017 sono stati pari a 9168, in aumento dal 2012 del 33%. A questi numero va aggiunto il numero di pazienti che non fanno ricorso a cure ospedaliere o che muoiono al di fuori dell'ospedale. Anche il numero di accessi al pronto soccorso è in aumento e nel 2017 si sono registrati 6116 casi di sepsi o shock settico. Circa 300 di questi pazienti, pari al 5%, muore in pronto soccorso.

## 3.0 Contesto europeo di riferimento

L'Unione europea ha varato nel 2017 la nuova *joint action* EU-JAMRAI attraverso cui fronteggiare l'antimicrobial resistance (AMR) e le infezioni correlate all'assistenza (HCAI). Il programma riunisce 44 partner provenienti da 28 paesi e contiene al proprio interno la definizione di 'Policies for prevention of Healthcare-Associated Infections and their implementation' che prevedono in particolare:

- la definizione di assetti organizzativi adeguati e delle risorse necessarie per l'attuazione dei programmi di prevenzione e contrasto delle infezioni correlate all'assistenza e dell'antimicrobico-resistenza
- la realizzazione di modelli di gestione appropriati per la prevenzione ed il

<sup>2</sup> Specie analizzate: *Acinetobacter* spp., *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Candida* spp.



controllo delle HCAI

- l'inserimento dei programmi di controllo delle infezioni nella pratica clinica per migliorare la *compliance* degli operatori rispetto a questa tematica
- lo sviluppo di interventi per aumentare la consapevolezza e le conoscenze in materia
- la promozione di approcci che garantiscano la cooperazione tra i diversi livelli coinvolti (nazionale / regionale / locale) e le parti interessate.

Sempre a livello europeo l'European Centre for Disease Prevention and Control's (ECDC) ha emanato il protocollo HALT (Healthcare-associated infections and antimicrobial use in long-term care facilities) per le indagini di prevalenza nelle strutture per la post acuzie.

## 4.0 Riferimenti normativi nazionali

A livello nazionale le indicazioni rispetto ad azioni da intraprendere per il contrasto alle infezioni correlate all'assistenza sono da ricondurre essenzialmente al DM 24 luglio 1995 “Contenuti e modalità degli indicatori di efficienza nel SSN” con il quale il ministero della Salute inserisce tra i parametri, attraverso i quali viene misurata l'efficienza e la qualità delle cure erogate, i casi di infezioni ospedaliere, seguito dal Piano sanitario nazionale 1998-2000 che individua tra gli obiettivi specifici da conseguire la riduzione delle infezioni ospedaliere e dai più recenti Piani Nazionali Prevenzione 2010-2011 e 2015-2018 fino al Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) emanato nel 2017, con i quali vengono individuate azioni specifiche per assicurare un adeguato controllo delle resistenze antimicrobiche ed un corretto uso degli antibiotici.

Sotto il profilo organizzativo gli unici riferimenti disponibili sono quelli contenuti nella Circolare Ministeriale n.52/1985 “Lotta alle infezioni ospedaliere” con la quale viene raccomandato l'avvio di un programma di controllo delle infezioni in ciascun presidio ospedaliero che include la costituzione di un Comitato multidisciplinare, l'istituzione di un gruppo operativo e di personale infermieristico dedicato, affidando alle Regioni il compito di coordinare le attività e di rinforzare i programmi di formazione professionale.

Rispetto alla Circolare n.52 siamo però attualmente in presenza di un contesto di riferimento completamente mutato sia per quanto riguarda l'assetto organizzativo del SSR, con l'avvento dell'aziendalizzazione e lo spostamento graduale di una quota sempre più consistente di assistenza al di fuori dell'ospedale, sia per quanto riguarda il quadro epidemiologico che vede oggi oltre ad un incremento del fenomeno anche una sua forte estensione nei setting territoriali sanitari e sociosanitari. È inoltre nel frattempo evoluta la conoscenza su questa tematica e sono disponibili nuovi strumenti ed approcci oltre ad una maggiore diffusione delle informazioni.

## 5.0 Piano di intervento integrato regionale

La sfida alle ICA, la lotta alla sepsi e la spinta all'uso responsabile di antibiotici richiedono una visione di ampio respiro e un approccio coerente e integrato a livello della singola struttura e di tutto il sistema socio sanitario.

La prevenzione e il controllo delle ICA si iscrive in un'area complessiva di intervento del Sistema sanitario regionale che coinvolge ad altri due campi rilevanti:

- il contrasto alla diffusione dei fenomeni di resistenza agli antibiotici con emergenza di ceppi microbici multi resistenti
- il percorso di cura per la sepsi.

Sono state già definite nel 2016 le prime raccomandazioni regionali per la realizzazione di un programma di Antibiotic *Stewardship* (AS)<sup>3</sup> in ospedale, con la finalità di contrastare lo sviluppo di antibiotico-resistenze, attraverso un uso appropriato e responsabile degli antibiotici, migliorare gli esiti clinici e diminuire l'incidenza di eventi avversi relativamente allo sviluppo di infezioni collegate a pratiche assistenziali.

Per quanto riguarda la diagnosi e il trattamento della Sepsis grave e dello Shock settico nel 2017 è stato varato il Programma regionale di lotta alla sepsi<sup>4</sup>, che persegue i seguenti obiettivi di medio periodo:

- attribuire una priorità alla lotta alla sepsi nell'agenda del servizio sanitario regionale
- assicurare le risposte necessarie e le modalità organizzative adeguate al trattamento e alla riabilitazione dei pazienti con sepsi siano disponibili ed il

<sup>3</sup> Delibera di Giunta Regionale 620 del 27 giugno 2016 - Antibiotico-Resistenza: "Raccomandazioni per la realizzazione di un programma di Antibiotic Stewardship in ospedale". Approvazione documento.

<sup>4</sup> Delibera di Giunta Regionale 752 del 10 luglio 2017 - Approvazione "Programma regionale di lotta alla sepsi"



- personale sanitario adeguatamente formato
- recepire le linee guida internazionali per migliorare il riconoscimento tempestivo ed il trattamento più efficace dei pazienti settici,
  - attivare tutti i portatori d'interesse al fine di assicurare l'attuazione delle strategie per prevenire e controllare l'impatto della sepsi a livello regionale

I programmi di *antimicrobial stewardship* si inseriscono in un'azione sistematica di controllo delle infezioni costituendo uno strumento per la gestione oculata e la protezione dell'efficacia delle nuove molecole antibatteriche. Recentemente è emerso un altro fattore chiave per lo sviluppo di strategie di prevenzione e controllo delle infezioni: la precisione nella diagnosi clinica.

**L'*antimicrobial stewardship* ha l'obiettivo di assicurare la scelta ottimale dell'indicazione clinica, della selezione empirica o mirata, del dosaggio e durata della terapia antimicrobica, che esiti nel miglior beneficio clinico per il trattamento o la prevenzione delle infezioni con la minima tossicità per l'organismo ed il minimo impatto sull'emergenza di resistente antimicrobiche**

**La *diagnostic stewardship* è orientata a selezionare il giusto percorso diagnostico per il giusto paziente generando il più rapidamente possibile risultati clinicamente rilevanti e accurati al fine di impattare positivamente sull'*outcome* clinico del paziente e di fatto si realizza mediante una diagnostica microbiologica rapida, strettamente e temporalmente integrata alla clinica.**

**La *diagnostic stewardship* inoltre non è focalizzata solo sull'individuazione degli agenti eziologici del singolo caso di sospetta infezione ma, in maniera più estesa, opera anche in funzione dell'epidemiologia locale di comunità e di ospedale**

Prevenzione e controllo delle Infezioni, *stewardship* antimicrobica e diagnostica sono strettamente e indissolubilmente legati sia per quanto riguarda l'ottica clinica che sotto il profilo del management sanitario e pertanto per approcciare in maniera moderna tale problematica è assolutamente necessario prevederne la completa integrazione. La precisione nella diagnosi clinica, un uso prudente ed appropriato degli antibiotici e lo sviluppo di strategie di prevenzione e controllo delle infezioni sono quindi i principali interventi da attuare per prevenire la selezione e la trasmissione di batteri resistenti. A questi si deve aggiungere la prevenzione e la gestione precoce ed integrale della sepsi e dello shock settico.

La *governance* di tale percorso integrato non può essere esercitata dal singolo

specialista, ma deve coinvolgere in modo multidisciplinare più figure non solo all'interno dei presidi ospedalieri ma anche a livello territoriale con i medici di medicina generale, i pediatri, i farmacisti, i veterinari secondo un approccio One Health, dove tutti gli attori sono protagonisti poiché la diffusione della resistenza agli antibiotici è un problema che riguarda non solo il settore umano, ma anche quello veterinario, con la documentata trasmissibilità di antibiotico-resistenze tra settori diversi.

E' ritenuto quindi necessario superare ogni frammentazione negli interventi finalizzati alla gestione delle infezioni e al contrasto alle resistenze antimicrobiche ricorrendo ad un approccio innovativo integrato multidisciplinare. Il modello proposto recentemente in letteratura prevede un sistema unitario che ricomprende tre programmi tra di loro fortemente interconnessi (antimicrobial, infection prevention e diagnostic *stewardship*) e che riunisce tutti i soggetti interessati nei diversi contesti e richiede la cooperazione dei diversi professionisti coinvolti nella cura e nell'assistenza del paziente in un unico network (AID).

Questo modello consente di capitalizzare maggiormente le competenze e le risorse disponibili e di ottenere maggiori risultati. Il focus delle attività di *stewardship* diviene in tal modo più ampio e integra tutte le aree della gestione delle infezioni.

### **5.1 Il modello integrato multidisciplinare regionale**

Nel contesto del SSR si ritiene necessario rendere sinergici e nativamente integrati i diversi ambiti che concorrono alla prevenzione e controllo delle infezioni e dell'antimicrobico-resistenze e alla gestione della sepsi, la cui trattazione a livello tattico ed operativo si avvale di figure professionali analoghe e riconosce finalità unitarie. L'obiettivo è offrire una gestione omogenea ed efficace degli interventi per il contrasto alle infezioni correlate all'assistenza e all'antibiotico resistenza che coniughi gli aspetti programmatori con quelli di carattere clinico assistenziali e che si espliciti a stretto contatto ed a supporto del personale delle aree di cura e di assistenza.

Si tratta di un approccio più attuale e completo per applicare l'insieme delle indicazioni dirette alla prevenzione, diagnosi tempestiva, trattamento e monitoraggio delle infezioni correlate all'assistenza, all'orientamento sull'utilizzo degli antimicrobici e alla prevenzione, diagnosi precoce e gestione della sepsi, attraverso un approccio integrato supportato dalle evidenze.

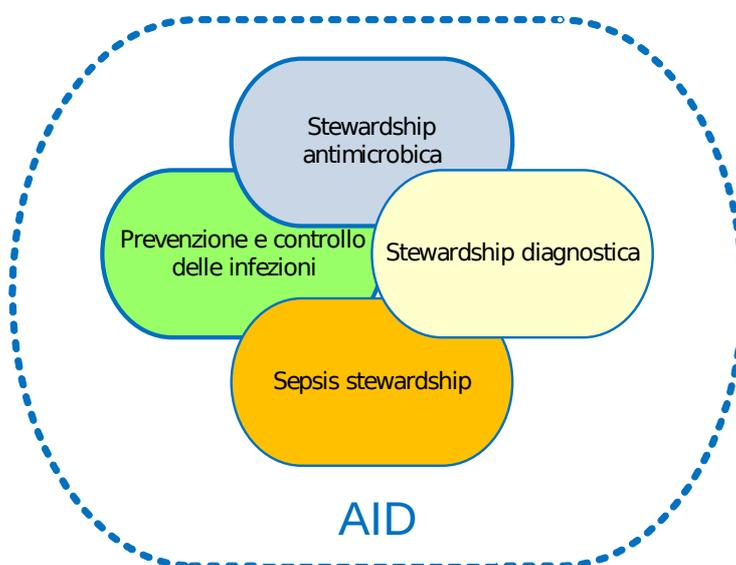
Vengono così ridefinite le modalità organizzative mediante le quali assicurare la prevenzione ed il controllo delle ICA, rivedendo e rendendo maggiormente

operative le indicazioni della Circolare n. 52 del 1985 che vengono ricondotte ad una funzione complessiva più ampia che ricomprende le diverse aree di azione sia a livello ospedaliero che territoriale ed in ambito sanitario e socio sanitario.

Gli elementi costitutivi del nuovo modello sono finalizzati ad assicurare:

- l'integrazione delle attività di prevenzione e controllo del rischio infettivo, della *stewardship* antimicrobica e della *stewardship* diagnostica in un unico sistema
- l'integrazione delle attività di controllo del rischio infettivo tra ospedale e territorio per i
- frequenti spostamenti dei pazienti nella rete dei servizi,
- il coinvolgimento diretto degli organi preposti nelle singole Aziende alla pianificazione strategica (Ufficio di Direzione) nella definizione e validazione degli obiettivi d'intervento
- la disponibilità di risorse professionali dedicate e formate
- la chiara definizione delle responsabilità e dei rapporti tra le diverse figure coinvolte.

**Figura 1 : AID *stewardship***



Un aspetto cruciale, considerato che le problematiche delle ICA e delle antimicrobico-resistenze sono fortemente influenzate dalla circolazione dei pazienti nei diversi setting di cura e di assistenza, è costituito dalla necessità di assicurare un lavoro in rete e sinergico tra le diverse aziende sanitarie, enti e strutture private convenzionate del SSR per la realizzazione delle azioni di contrasto e l'applicazione omogenea delle linee di indirizzo emanate in progress

a livello regionale.

## 5.2 Gli assetti organizzativi

Viene prevista l'introduzione, nelle aziende sanitarie regionali, negli altri enti del servizio sanitario regionale e nelle strutture sanitarie e sociosanitarie convenzionate, di:

- una funzione unica integrata (AID) di *stewardship* per la prevenzione ed il controllo delle ICA, la *stewardship* antimicrobica e la *stewardship* diagnostica, rivolta anche alla prevenzione e gestione della sepsi

articolata in più livelli, estesa a tutte le aree di attività a maggior rischio e declinata con modalità differenziate tra aziende sanitarie e ospedali privati accreditati e le strutture private accreditate extraospedaliere che erogano cure intermedie, riabilitazione residenziale e le RSA.

### 5.2.1 AZIENDE SANITARIE

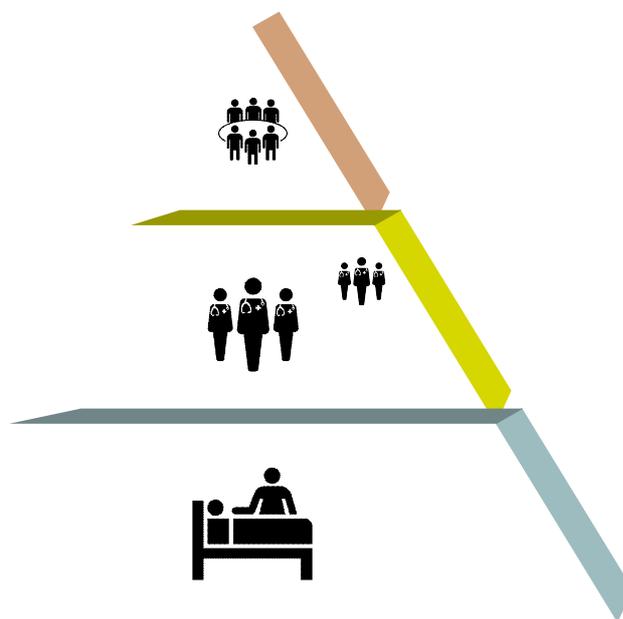
Nelle aziende sanitarie e negli altri enti del SSR la funzione AID si sviluppa su tre livelli fortemente sinergici ed integrati tra di loro:

**a. Governance aziendale delle strategie complessive per il contrasto alle infezioni, alla sepsi e alle antimicrobico-resistenze**

**b. Stewardship integrata AID (Antimicrobica, prevenzione e controllo Infezioni, Diagnostica)**

**c. Professionisti rete AID**

**Figura 2 : Struttura della funzione AID nelle aziende sanitarie**



### **a. Governance aziendale**

L'esigenza di inserire le strategie per il contrasto alle infezioni e alle resistenze nell'ambito della complessiva *governance* clinica aziendale fa emergere l'opportunità di ricondurre alcune delle funzioni previste per i CIO dalla Circolare n.52 agli organi di indirizzo introdotti dal Dlgs.vo n.502/1992, nello specifico, all'Ufficio di direzione.

Con l'avvio del nuovo modello le strategie di intervento in materia devono essere definite e monitorate a livello aziendale nell'ambito dell'Ufficio di Direzione con l'apporto del Team AID.

Il piano di intervento deve essere rivisto periodicamente (la letteratura internazionale suggerisce almeno quattro volte all'anno) e deve contenere azioni mirate rivolte sia ai presidi ospedalieri pubblici e privati accreditati convenzionati che ai servizi in ambito territoriale. È opportuno che la programmazione e la valutazione dei risultati avvenga in modo congiunto e coerente tra l'Azienda Ospedaliero universitaria e l'Azienda USL di Area Vasta anche mediante incontri periodici programmati tra i Team AID aziendali.

## b. Stewardship AID

Viene costituito un Team AID aziendale multidisciplinare ed interprofessionale che afferisce alla Direzione Sanitaria con articolazioni nelle aziende USL all'interno dei diversi presidi ospedalieri, composto da un nucleo ristretto di professionisti altamente qualificati ed esperti nelle seguenti aree: igiene ospedaliera, gestione del rischio clinico, gestione delle infezioni, gestione della sepsi, uso antibiotici, diagnosi microbiologica. Il team di esperti AID supporta i professionisti della rete aziendale AID sia a livello ospedaliero che territoriale. Il continuo scambio di informazioni tra queste figure professionali rappresenta l'elemento cardine per la riuscita del modello. In particolare in ambito clinico va perseguita una stretta collaborazione tra microbiologo e clinici per un corretto inquadramento diagnostico e la conseguente scelta dell'approccio terapeutico appropriato.

Il Team AID ha il compito di proporre e attuare le misure definite di gestione del rischio infettivo e antimicrobico-resistenza, diversificando al proprio interno i ruoli per quanto concerne gli aspetti igienistico-organizzativi e l'intervento clinico. Quest'ultimo inoltre si realizzerà con modalità diversificate in base alla complessità della situazione da affrontare secondo un approccio scalare predefinito.

Si tratta di attività di interesse aziendale per le quali occorre prevedere e stabilire una disponibilità oraria per lo svolgimento dei compiti assegnati (sia per le figure a tempo pieno, che per quelle appartenenti ad altri servizi o UO, che devono però dedicare formalmente parte della loro attività alla funzione AID).

### b.1 TEAM AID aziendale

I Team AID vengono costituiti facendo riferimento al modello organizzativo delle "Units", intese come entità funzionali multidisciplinari e interprofessionali che, partendo da risorse già disponibili, riuniscono e coordinano le competenze di diversi professionisti coinvolti nella gestione di uno specifico percorso assistenziale complesso. Come tali i Team AID sono costituiti da professionisti con elevata specializzazione afferenti ad Unità Operative e Dipartimenti diversi, organizzati in equipe multidisciplinari che assorbono pertanto fattori produttivi delle Unità Operative al cui interno si sviluppa, pro quota parte, la funzione AID. L'assorbimento di risorse, in relazione alla casistica è negoziato in sede di budget.

Il Team AID aziendale afferisce per la funzione alla Direzione sanitaria aziendale.

Il modello di funzionamento interno è definito con apposita procedura operativa standard con la quale, in particolare, vengono stabiliti gli ambiti di intervento per ciascuno dei componenti, le modalità di attivazione e di interazione all'interno del Team.

Il Team assicura in particolare:

- le attività di sorveglianza epidemiologica attraverso l'analisi dell'andamento complessivo dei dati microbiologici, dei dati di gestione degli eventi sentinella e degli alert microbiologici, delle indagini su focolai infezioni o casi incidenti, dei report sugli eventi avversi di origine infettiva e dei sinistri presenti nei sistemi di reporting&learning
- il monitoraggio aziendale della gestione dei sistemi di notifica e delle schede sorveglianza
- il monitoraggio aziendale dell'efficacia delle azioni di contenimento adottate
- il monitoraggio aziendale dell'attuazione delle buone pratiche per la prevenzione delle infezioni
- la definizione di istruzioni operative e protocolli in materia di Prevenzione e controllo delle Infezioni, *stewardship* diagnostica e antimicrobica, gestione della sepsi e la loro revisione periodica sulla base dei dati epidemiologici locali
- la diffusione dei protocolli e delle istruzioni operative con modalità efficaci ad assicurare la massima fruibilità dell'informazione da parte degli utilizzatori
- il monitoraggio complessivo dell'aderenza alle istruzioni operative e ai protocolli
- la progettazione formativa ai vari livelli ed il monitoraggio della realizzazione degli interventi formativi
- il coordinamento complessivo dei Team AID di presidio delle AUSL
- l'espressione di pareri per l'acquisizioni di tecnologie o di servizi, ristrutturazioni o nuovi interventi edilizi, ecc.

Per la definizione di istruzioni, protocolli, valutazioni di progettualità, espressione pareri può avvalersi di gruppi di lavoro istituiti ad hoc (es. infezioni chirurgiche, buon uso antibiotici, uso disinfettanti, sterilizzazione, ecc.)

Assicura inoltre la stretta collaborazione con la struttura competente in materia di Qualità e accreditamento, il Servizio di Prevenzione e protezione e Sorveglianza dei lavoratori, l'Area tecnica e le specifiche Commissioni o tavoli tecnici aziendali (ad es. CTA, CDA, ecc.

Si raccorda con il/i Team AID delle altre aziende dell'Area Vasta e, nel caso delle Aziende USL, con i referenti AID delle strutture di cure intermedie convenzionate e delle RSA del territorio in modo da favorire un approccio sinergico.

**Deve essere individuato un responsabile del Team AID che assicuri il coordinamento e un'organizzazione che consenta agilità e tempestività di azione e la massima integrazione operativa del Team.**

#### EVIDENZE

- è costituito formalmente il Team AID aziendale multi professionale
- è individuato il responsabile del Team
- sono definite le modalità operative del Team e comunicate le modalità di attivazione (Procedura Operativa Standard)

#### b.2 TEAM AID di presidio

(nelle AOU può coincidere con quello aziendale, nelle aziende ospedaliere di grandi dimensioni possono essere previsti più team per macro-aree)

I team multidisciplinari AID individuati in ciascun presidio delle AUSL intervengono per assicurare un'azione quotidiana sui temi della sorveglianza, prevenzione e trattamento delle infezioni correlate all'assistenza e, in particolare:

- ambito igienistico-organizzativo
  - la gestione delle segnalazioni di eventi epidemici e germi sentinella e il supporto ai referenti di UO/Area di attività nella gestione degli alert microbiologici per l'individuazione e messa in atto delle necessarie azioni di contenimento
  - le indagini su focolai infezioni o casi incidenti
  - la gestione dei sistemi di notifica e delle schede sorveglianza ed il loro monitoraggio
  - il monitoraggio dell'efficacia delle azioni di contenimento adottate
  - il monitoraggio dell'attuazione delle buone pratiche per la prevenzione delle infezioni
  - il monitoraggio dell'aderenza alle istruzioni operative e ai protocolli in materia di Prevenzione e controllo delle Infezioni, *stewardship* diagnostica e antimicrobica, gestione della sepsi

- ambito clinico
  - gli interventi per la gestione clinica dei casi complessi di ICA e i casi di sepsi e shock settico
  - la collaborazione alla definizione del piano diagnostico terapeutico dei pazienti colonizzati/infetti da germi difficili, fornendo consulenza al personale delle diverse aree
  - la valutazione degli approcci chemioterapici nelle aree a maggior rischio

**Deve essere individuato un responsabile del Team AID che assicuri il coordinamento e un' organizzazione che consenta agilità e tempestività di azione e la massima integrazione operativa del Team mediante modalità codificate di attivazione dei vari componenti diversificata in base alla tipologia di intervento necessario.**

#### **EVIDENZE**

- **è costituito formalmente il Team AID aziendale multi professionale**
- **è individuato il responsabile del Team**
- **sono definite le modalità operative del Team e comunicate le modalità di attivazione (Procedura Operativa Standard)**

### **b.3 Referenti AID**

Sono individuate figure di riferimento sia in ambito medico che infermieristico o ostetrico per ciascuna UO/area di assistenza, almeno per le aree a maggior rischio, sia a livello ospedaliero che territoriale, individuando le responsabilità nei rispettivi ambiti. Tali figure sono formalmente identificate, appositamente formate e operano in rete con il Team AID.

Possono coincidere con le figure della rete qualità e sicurezza. In ogni caso operano a stretto contatto e in modo coordinato per la valutazione



dell'andamento delle infezioni e dell'antimicrobico-resistenza e l'individuazione delle proposte di correttivi.

Le principali funzioni dei referenti sono:

- promuovere la percezione, la cultura, le azioni comportamentali nei confronti del contrasto alle infezioni e alla sepsi, al buon uso dei farmaci antimicrobici e all'antimicrobico-resistenza
- assicurare che vengano adottati da tutti gli operatori i protocolli, le istruzioni operative e le buone pratiche per ridurre il rischio di insorgenza di infezioni durante l'assistenza e per la gestione dei casi di infezione
- identificare tempestivamente le epidemie ed i pazienti infetti
- segnalare al Team AID cambiamenti nelle pratiche assistenziali che possono incrementare il rischio di infezione
- collaborare alla stesura di procedure/protocolli
- supportare la rilevazione dei dati epidemiologici

**Un aspetto fondamentale è rappresentato dalla promozione di un uso responsabile degli antibiotici: evitare l'uso inappropriato, selezionare l'antibiotico appropriato, il dosaggio e la durata di trattamento secondo i protocolli clinici definiti a livello aziendale per la sepsi e le infezioni più frequentemente riscontrate nella pratica clinica.**

**Questo si realizza in tre diversi momenti:**

- **all'ammissione con la ricerca della presenza di colonizzazioni, in caso di infezione mediante l'identificazione della fonte e la scelta dell'approccio terapeutico appropriato**
- **durante il ricovero con una scelta supportata da elementi clinici e diagnostici, la progressiva de-escalation con la riduzione dello spettro di azione al germe isolato e lo *switch* precoce a terapia orale**
- **alla dimissione valutando la necessità di proseguimento della terapia antibiotica ed assicurando un corretto *handover*.**

## EVIDENZE

- sono individuati i referenti AID
- è realizzata la formazione specifica
- sono definite le modalità operative e le modalità di attivazione del Team AID

### b.4 RETE AID

La rete più ampia per la prevenzione ed il controllo ICA, della spesa e dello shock settico e dell'antimicrobico-resistenza, intesa come l'insieme delle figure professionali coinvolte nella messa in opera delle azioni necessarie, comprende, in particolare, oltre alle figure sopra descritte:

- Medici di Medicina Generale
- Pediatri di Famiglia
- Farmacisti territoriali e di comunità

**Il controllo delle infezioni correlate all'assistenza e l'uso responsabile di antibiotici deve essere garantito oltre che in ospedale in tutti gli ambiti nei quali viene prestata assistenza sanitaria e socio-sanitaria ed in particolare le strutture residenziali e semiresidenziali. L'obiettivo è comunque quello di estendere gradualmente il piano all'assistenza ambulatoriale e domiciliare.**

### 5.2.2 STRUTTURE OSPEDALIERE PRIVATE ACCREDITATE

Ogni struttura ospedaliera privata accreditata adotta chiare disposizioni nell'ambito della *governance* aziendale ed individua specifici ruoli e responsabilità per la prevenzione e il controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria e l'antimicrobico-resistenza.

- In ogni ospedale è presente un Team AID composto da un nucleo ristretto di professionisti altamente qualificati ed esperti nelle seguenti aree: igiene ospedaliera, gestione del rischio clinico, gestione delle infezioni, gestione della sepsi, uso antibiotici.
- Nelle diverse aree di degenza sono individuati i referenti AID.

**E' utile un collegamento formale e contatti su base regolare con un laboratorio microbiologico di riferimento o altre figure esperte per il monitoraggio dell'uso degli antibiotici oltre ad un raccordo con il Team AID della AUSL di riferimento o della AO di Area Vasta per potersi avvalere delle competenze di *stewardship* antimicrobica e diagnostica.**

#### **EVIDENZE**

- **È individuato il Team e i referenti AID**
- **è realizzata la formazione specifica**
- **sono definite le modalità operative e di attivazione del Team AID**

### **5.2.3 STRUTTURE EXTRAOSPEDALIERE PRIVATE ACCREDITATE DI CURE INTERMEDIE, RIABILITAZIONE RESIDENZIALE E RSA**

La letteratura di settore e le esperienze internazionali sottolineano la necessità di estendere le strategie per la prevenzione ed il contrasto alle infezioni correlate all'assistenza anche a questi due ambiti modulando ed adattando le azioni allo specifico contesto. L'utilizzo corretto degli antibiotici è inoltre uno dei temi sui quali occorre intervenire in maniera appropriata anche nei setting per la post acuzie e la long term care.

Il CDC a tale proposito ha emanato nel 2015 specifiche raccomandazioni per l'adozione di programmi di Antibiotic *Stewardship* riferite alle Nursing Homes così come il Department of Health and Human Services, USA nell'ambito dei Programmi Medicare e Medicaid ha inserito nella revisione dei requisiti per le Long-Term del 2015 la previsione dell'*antibiotic stewardship* nei programmi di Infection prevention and control.

In entrambi i casi l'enfasi è sulla necessità che la direzione della struttura adotti e sostenga un programma per il contrasto alle ICA e all'antimicrobico-resistenza



identificando alcuni ruoli e funzioni specifiche attribuite ad operatori con le competenze necessarie, per assicurare la massima attenzione all'uso corretto degli antibiotici monitorando l'appropriatezza prescrittiva, le resistenze sviluppate e i casi di infezioni insorti.

Più recentemente è stata posta grande attenzione ad assicurare una forte integrazione tra i programmi di Infection Control negli ospedali e nelle Nursing e Long Term Facilities. Queste strutture, per la loro stessa natura e caratteristiche, non sempre sono in possesso delle competenze necessarie ad affrontare le problematiche complesse legate alla prevenzione e gestione delle ICA e dell'antimicrobico-resistenza.

La possibilità di strutturare collaborazioni e programmi fortemente integrati con le strutture sanitarie in particolare ospedaliere costituisce una grande opportunità per perseguire obiettivi comuni per ridurre le infezioni e migliorare la qualità e la sicurezza delle cure.

A tale proposito è di interesse l'esperienza avviata da Kaiser Permanente che ha promosso partnerships con Nursing facilities basate su una collaborazione bidirezionale e su un approccio proattivo e finalizzate in particolare alla riduzione delle riammissioni legate alle infezioni. Uno degli obiettivi delle collaborazioni è quello di sperimentare l'inclusione delle Nursing facilities nei programmi di Infection prevention, risk assessment and control degli ospedali in modo da mettere a disposizione delle facilities competenze specifiche avanzate.

Analogamente in Irlanda i “National Standards for the prevention and control of healthcare-associated infections in acute healthcare services” prevedono la stipula di accordi inter-organizzativi per la *governance* delle infezioni associate all'assistenza sanitaria e della resistenza antimicrobica. Ciò include la collaborazione di personale esperto dei setting per acuti con i servizi di comunità e sociosanitari.

### **Funzione AID nelle Strutture di cure intermedie, riabilitazione e RSA**

Ciascuna struttura deve adottare chiare disposizioni nell'ambito della *governance* aziendale ed individuare all'interno del personale in dotazione specifici ruoli e responsabilità per la prevenzione e il controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria, in particolare:

- un infermiere esperto in Prevenzione e controllo delle infezioni .
- un medico con competenze avanzate in materia di infezioni e di uso corretto degli antimicrobici (solo per le strutture

extraospedaliere sanitarie)

Il programma di intervento della struttura deve essere orientato:

- a.** alla raccolta di dati sistematica per identificare le infezioni nelle persone ricoverate o residenti e la loro discussione periodica con il personale
- b.** allo sviluppo e alla revisione costante delle pratiche correnti in particolare di quelle relative a:
  - procedure a maggior rischio d'infezione
  - sanificazione e disinfezione
  - isolamento
- c.** alla definizione dei protocolli da attivare in caso outbreak di infezioni correlate all'assistenza
- d.** alla formazione del personale

*Per le RSA verranno successivamente definite, di concerto con le parti interessate e con la Medicina Generale, modalità innovative, anche a carattere sperimentale, con le quali assicurare l'apporto di competenze mediche avanzate in materia.*

**E' utile la definizione di un collegamento formale e contatti su base regolare con un laboratorio microbiologico di riferimento, un servizio farmaceutico esterno o altre figure esperte per il monitoraggio dell'uso degli antibiotici oltre ad un raccordo con il Team AID della AUSL di riferimento o della AO di Area Vasta per potersi avvalere delle competenze di *stewardship* antimicrobica.**

#### **EVIDENZE**

- **è individuato l'infermiere esperto e, per le strutture sanitarie, il medico di riferimento**
- **è realizzata la formazione specifica**
- **sono definite le modalità operative (Procedura Operativa Standard)**

### **5.2.3 LA NUOVA RETE DELLE MICROBIOLOGIE CLINICHE**

Nell'ultimo decennio le potenzialità e di conseguenza il ruolo dei laboratori specialistici di microbiologia clinica sono profondamente cambiati, mediante l'uso di nuove tecnologie analitiche è ora possibile ottenere risultati impensabili fino a poco tempo fa e che forniscono informazioni di cruciale importanza per la diagnosi ed il tempestivo trattamento di pazienti ad alta complessità.

Nello specifico la progressiva diffusione del fenomeno dell'antibiotico-resistenza, l'aumento della complessità dei quesiti diagnostici (patogeni emergenti, multi-antibiotico-resistenze, nuovi farmaci), la disponibilità di nuove tecnologie diagnostiche (*fast microbiology*) fanno emergere la necessità di rivedere l'offerta dei laboratori di microbiologia clinica prevedendo all'interno della nuova rete regionale dei percorsi ad alta intensità diagnostica (apertura H24 in alcuni centri, nuove tecnologie diagnostiche, ecc.).

## EVIDENZE

- **è formalmente definita la nuova rete di Microbiologia clinica con la diversificazione delle attività nei diversi nodi e la disponibilità di risposte H24 e 7 giorni su 7 per i percorsi ad alta intensità diagnostica**

## 6.0 Coordinamento AID regionale

A livello regionale opera un Coordinamento tecnico organizzativo composto da:

- i referenti regionali PNCAR
- i responsabili AID delle AUSL, delle Aziende Ospedaliere e degli altri enti del SSR,
- un rappresentante dei referenti AID delle strutture ospedaliere accreditate
- un rappresentante dei referenti AID delle strutture socio-sanitarie accreditate
- un rappresentante dei MMG
- un esperto di infezioni correlate all'assistenza dell'Agenzia Regionale di Sanità
- il coordinatore del gruppo tecnico del programma regionale Lotta alla sepsi
- un medico esperto di infezioni correlate all'assistenza in Area critica individuato dalla Direzione regionale competente in materia di sanità
- un infermiere esperto in prevenzione e controllo delle infezioni individuato dalla Direzione regionale competente in materia di sanità
- un esperto in gestione del rischio clinico e sicurezza del paziente

individuato dal GRC

- i responsabili dei settori regionali competenti

Il Coordinamento tecnico stabilisce il Piano annuale di attività nel quale vengono individuati gli obiettivi vincolanti per le Aziende, i relativi indicatori e gli standard e le azioni di miglioramento e di monitoraggio previste dal PNCAR.

Il Coordinamento è organizzato al proprio interno con un comitato tecnico scientifico del quale fanno parte i referenti regionali PNCAR, i due esperti sopra indicati, il rappresentante ARS e il coordinatore del gruppo tecnico Lotta alla sepsi.

Il comitato tecnico scientifico fornisce il supporto metodologico per l'attuazione delle progettualità specifiche in ambito AID ed assolve i compiti e le funzioni previste dal Piano Nazionale di Contrasto dell'Antibiotico-resistenza (PNCAR) 2017 – 2020.

Al Coordinamento è affidato:

- il monitoraggio dell'andamento delle infezioni correlate all'assistenza e delle antimicrobico-resistenze utilizzando i dati del sistema di reporting regionale
- il monitoraggio delle azioni di contrasto condotte a livello aziendale
- la predisposizione di strumenti per l'informazione degli operatori, pazienti e caregiver
- la formulazione di indirizzi regionali per la definizione di protocolli specifici
- la definizione delle proposte formative ed il monitoraggio delle iniziative di formazione attuate
- la produzione di documenti tecnici, anche avvalendosi di gruppi di lavoro ad hoc, per la definizione di indirizzi regionali.

## 6.1 Sistema di monitoraggio

Le informazioni necessarie per la gestione complessiva delle pratiche di contenimento delle ICA e dell'antimicrobico-resistenza sono:

- tutte le informazioni e i dati necessari a garantire la tempestività dell'azione clinica (warning dei laboratori di microbiologia, notifiche, segnalazioni cliniche)
- informazioni raccolte sistematicamente, riassunte nella tabella seguente.

TIPO DI REPORT	FONTE DEI DATI	ANALISI DEL DATO E REPORTING	UTILIZZATORI ESTERNI	UTILIZZATORI INTERNI
Report microbiologici	Laboratori Microbiologia Rete SMART	Rete delle microbiologie Comitato tecnico scientifico AID ARS	Regione Toscana	Ufficio Direzione TEAM AID Responsabile Qualità Clinical Risk manager
Report consumo di antibiotici	Farmacia ARS	Responsabile Farmacia Comitato tecnico scientifico AID ARS	Regione Toscana	Direzioni Dipartimento Direzione presidio/struttura /
Pazienti in isolamento	Team AID di presidio e aziendali	Coordinamento AID	Regione Toscana	Responsabile Zona Distretto/Sds
Dati mortalità	ARS	ARS Comitato tecnico scientifico AID	Regione Toscana	Dipartimenti tecnici
Report indagini di prevalenza	Rilevazione ad hoc	Comitato tecnico scientifico AID	Regione Toscana ECDC	Responsabile Farmacia
Report lavaggio mani, consumo saponi antisettici, disinfettanti	Farmacia ESTAR Direzione presidio/struttura a Farmacia Osservazioni sul campo	Coordinamento AID GRC	Regione Toscana	Responsabile Laboratorio Servizi Prevenzione e Protezione
Dati clinici pazienti con ICA	Cartella clinica, altre registrazioni cliniche	Team AID		
Report adesione pratiche di sicurezza (CV, VAP)	Cartella clinica, altre registrazioni cliniche	Team AID Struttura Qualità Rischio Clinico Coordinamento AID	Regione Toscana	
Monitoraggio Legionella	Direzione presidio/struttura Servizi Prevenzione e Protezione	Coordinamento AID	Regione Toscana	
Monitoraggio CPE	Direzione presidio/struttura ARS	Coordinamento AID	Regione Toscana Ministero Salute	
Report SiGRC	GRC	Coordinamento AID	Regione Toscana Ministero Salute	

## Bibliografia

Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic *Stewardship* Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014

Centers for Disease Control and Prevention, Core Elements of Antibiotic *Stewardship* for Nursing Homes” Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2015

Department of Health and Human Services Medicare and Medicaid Programs; Reform of Requirements for Long-Term Care Facilities; Proposed Rule 42 CFR Parts 405, 431, 447, 482, 483, 485, and 488 [CMS–3260–P] Federal Register / Vol. 80, No. 136 / July 16, 2015

Dik JW, Poelman R, Friedrich AW, Panday PN, Lo-Ten-Foe JR, van Assen S, van Gemert-Pijnen JE, Niesters HG, Hendrix R, Sinha B. 2016. An integrated *stewardship* model: antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID). *Future Microbiol* 11:93–102

Dik JH, Poelman R, Friedrich AW. Niesters HGM, Rossen JWA, Sinha B Nov-2017 In :



Journal of Clinical Microbiology. 55, 11, p. 3306-3307

Dyar OJ, Huttner B, Shouten J, Pulcini C, ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial *stewardship*). What is antimicrobial *stewardship*? Clin Microbiol Infect. 2017 Nov;23(11): 793-798

Mody L, Washer L, Flanders S. Can Infection Prevention Programs in Hospitals and Nursing Facilities Be Integrated? From Silos to Partners. JAMA. 2018;319(11):1089-1090

Morgan DJ, Malani P, Diekema DJ. 2017. Diagnostic *Stewardship*-leveraging the laboratory to improve antimicrobial use. JAMA 318: 607–608

Messacar K, Parker SK, Todd JK et al. Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial *Stewardship*. J Clin Microbiol 2017;55(3): 715

Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. Reply to "Integrated *Stewardship* Model Comprising Antimicrobial, Infection Prevention, and Diagnostic *Stewardship* (AID *Stewardship*)". J Clin Microbiol. 2017 Nov; 55(11):3308

Rush LJ, Hilton S, McDaid LM, Pattreson C. Are sepsis awareness and antimicrobial *stewardship* competing goals? a content analysis of the framing of sepsis and antimicrobial resistance in the popular news media. SSM Annual Scientific Meeting 2017

Sepsis Alliance Webinar: Integration of Infection Control and Antimicrobial *Stewardship* with Sepsis Initiatives. Oct, 17. 2018

Smith PW, Bennet G, Bradley S, Drinkes P, Lautenboch E, Marx J et al. SHEA/APIC Guidelines: Infection Prevention and control in the long term care Facility

## APPENDICE



# Prevenzione e controllo delle infezioni correlate all'assistenza, delle antimicrobico resistenze e lotta alla sepsi

