

CONTROLLO E PREVENZIONE INFEZIONI RESPIRATORIE IN FC

CONTROLLO E PREVENZIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE NEL PAZIENTE AFFETTO DA FIBROSI CISTICA

Analisi e revisione critica della letteratura

Edizione a cura della



*fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus*



*fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus*

www.fibrosicisticaricerca.it



Verona, maggio 2005

Controllo e prevenzione delle infezioni respiratorie nel paziente affetto da fibrosi cistica

Analisi e revisione critica della letteratura

AUTORI:

Roberto Buzzetti, Cesare Braggion, Filippo Festini, Gianni Mastella, Donatello Salvatore, Giovanni Taccetti.

COLLABORATORI:

Ermanno Baldo, Fiorella Battistini, Serenella Bertasi, Gemma Braccini, Silvia Campana, Lia Myriam Cappelletti, Lisa Cariani, Diana Costantini, Ersilia Fiscarelli, Maria Lucia Furnari, Rolando Gagliardini, Bianca Grosso, Francesca Mangiantini, Paola Melotti, Anna Silvia Neri, Giovanna Pizzamiglio, Ettore Provenzano, Laura Ricci, Luca Romano, Cinzia Scambi, Cinzia Spaggiari, Sergio Zuffo.

Con il supporto di Chiara Bassi (esperta documentalista).

***Edizione a cura della Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica
Verona, maggio 2005***



*fondazione per la ricerca
sulla fibrosi cistica - onlus*

www.fibrosicisticaricerca.it

Presentazione

Questo lavoro nacque agli inizi del 2004 come sviluppo applicativo di un percorso formativo, condotto con il coordinamento del Dr Roberto Buzzetti, nell'ambito delle attività della Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, occupando un intero anno, dal settembre 2002 al settembre 2003. Quel percorso era mirato a fornire ad un gruppo multidisciplinare di 28 operatori sanitari, attivi nel campo della fibrosi cistica, alcune basi metodologiche per affrontare le tematiche di epidemiologia che, direttamente o indirettamente, coinvolgono la pratica clinica ed assistenziale di ogni giorno. Il tema conduttore del percorso fu "Dai problemi dei pazienti alla ricerca di soluzioni, tra analisi organizzativa e ricerca clinica", a sottolineare l'intento di conferire a quello sforzo formativo il massimo di aderenza ai bisogni emergenti dall'esperienza assistenziale, quale criterio irrinunciabile per accostarsi alla metodologia della scienza medica, che include l'attitudine a formulare quesiti corretti, a progettare lo studio secondo disegni razionali, ad impiegare la statistica e il rigore delle misure, nel tentativo di dare risposte coerenti ai problemi reali, fornendo prove alla validità di quanto facciamo o vogliamo fare per le persone malate .

Nacque da quel percorso il bisogno unanime di cimentarsi con una iniziativa di analisi della letteratura scientifica su qualche tema inerente l'assistenza ai malati di fibrosi cistica che fosse ancora carico di incertezza. Bisogna pur dire che in questo campo, quello della fibrosi cistica, le incertezze predominano sulle certezze e buona parte dei nostri approcci assistenziali sono basati più sulla pratica empirica o di tradizione che su consolidate prove di efficacia.

Quello del come prevenire le infezioni respiratorie ed in particolare prevenirne la diffusione ci era sembrato un ambito nel quale il mondo sanitario, con estrema diversità di comportamenti tra centro e centro, aveva messo in moto azioni molteplici senza che ne fosse comprovata prima l'efficacia, peraltro sulla spinta di eventi clinicamente problematici. Da varie parti sono venute raccomandazioni di pratiche igieniche, sollecitazioni di strategie di isolamento dei malati, di impiego di mezzi di disinfezione, di protezione dal possibile contagio. Abbiamo chiesto ai pazienti di accettare un regime molto pesante di segregazione, che ha diffuso tra loro il sentimento di essere degli appestati pericolosi gli uni agli altri. Ci è sembrato fosse venuto il momento di esaminare quanto di tutto questo avesse una reale valenza di dimostrazione, al di là del bisogno diffusamente avvertito della prudenza.

Ne è venuta questa iniziativa, portata avanti da un gruppo di volontari, che si sono cimentati con una massa enorme di cose scritte, di pareri e di suggerimenti espressi in convegni ed editoriali ma con una assoluta povertà di sperimentazione e di verifica basata sul sano rigore delle prove. Quanto raccolto e analizzato della letteratura in materia è stato composto e commentato in queste pagine, che vengono offerte a quanti si occupano delle cure ai malati di fibrosi cistica, come base documentativa per iniziative di seguito. La nostra speranza si orienta ora su due fronti: da un lato, la possibile elaborazione di raccomandazioni o linee guida, aggiustate sulle conoscenze accumulate e adattate alla realtà delle persone, della cultura e delle strutture assistenziali del nostro paese, con il concorso dei molti operatori e studiosi che gravitano nel mondo italiano della fibrosi cistica; dall'altro, la necessità che nasca qualche iniziativa di ricerca, possibilmente multicentrica, mirata a dare risposte ragionevoli sui punti più deboli ed incerti delle nostre strategie o tecniche di prevenzione delle infezioni respiratorie. Pertanto, il presente documento non vuole essere affatto una raccolta di raccomandazioni praticamente applicabili, né una specie di nuova linea guida. Esso è rivolto a operatori sanitari e studiosi più che a pazienti e famigliari, con il chiaro intento di fornire informazioni di letteratura su una base critica, utile, lo speriamo, alla ricerca di soluzioni, che ancora non ci sono, che siano basate su fatti dimostrati e siano compatibili con i bisogni dei malati ma anche con la sopportabilità degli interventi.

Gli Autori

INDICE

INTRODUZIONE E OBIETTIVI	pag 4
METODI	pag 4
<i>Tabella 1 – Lista dei quesiti</i>	pag 7
RISULTATI	pag 11
<i>Note per la lettura e abbreviazioni</i>	pag 11
A) Relazione tra infezioni ed esiti clinici	pag 12
B) Trasmissione e trasmissibilità	pag 22
C) Fattori di rischio per (o protettivi verso) l'acquisizione dei germi	pag 37
D) Ruolo delle pratiche igieniche e dell'ambiente di cura nel prevenire la diffusione	pag 48
CONCLUSIONI	pag 87
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI ad articoli citati dalle LINEE GUIDA	pag 92
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI ai commenti inseriti nel testo, e disegni di studio	pag 104
APPENDICE A1 – valutazione metodologica delle linee guida	pag 113
APPENDICE A2 – i sistemi di grading delle linee guida	pag 114
APPENDICE B - I DIVERSI DISEGNI DI STUDIO	pag 117

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

La colonizzazione cronica da parte di alcuni microrganismi è considerato uno dei punti critici della vita del paziente fibrocistico, forse il più temuto. E' infatti convinzione diffusa, e probabilmente fondata, che essa possa portare come conseguenza un peggioramento della prognosi. La colonizzazione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, comunemente definita dall'isolamento di questo batterio almeno tre volte nel periodo di 6 mesi, rappresenta prima o poi il problema più comune. Tentativi di ritardarne l'avvento sono stati fatti, senza successo, trattando i pazienti nei primi mesi e anni di vita con antibiotici anti-Stafilococco aureo e anti-emofilo influenzae, considerati agenti facilitatori della colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa*. L'orientamento attuale è quello di trattare il primo isolamento di *Pseudomonas aeruginosa*, fino alla sua eradicazione, anche in assenza di sintomi, mentre la colonizzazione stabilizzata richiede trattamento antibiotico per via aerosolica a mesi alterni, eventualmente associato con cicli di antibiotico per via venosa, a intervalli trimestrali oppure al bisogno, secondo le diverse scuole. L'esacerbazione infettiva viene comunque trattata per via parenterale con cicli di almeno due settimane. Una corretta cura del problema infettivo richiede l'attuazione di frequenti colture di escreato o di aspirato ipofaringeo (almeno ogni 3 mesi).

Negli ultimi anni si è fatta emergente la colonizzazione da *Burkholderia cepacia*, un agente abitualmente saprofito, che può determinare in questa malattia una svolta peggiorativa, specie quando sono in causa alcune varianti gnomiche (oggi si preferisce parlare di *Burkholderia cepacia* complex, poiché ormai numerose sono le specie e le varianti genomiche conosciute nell'ambito di questo gruppo di batteri) particolarmente virulente, capaci di determinare sepsi, e comunque costituzionalmente resistenti agli antibatterici correnti. Altri gram-negativi di difficile eradicazione stanno emergendo, come la *Stenotrophomonas maltophilia* e l'*Acinetobacter (Alcaligenes) xylosoxidans*.

In considerazione del temuto peggioramento prognostico e del particolare impegno richiesto dalla terapia antibiotica, una serie di misure "preventive" sono attualmente messe in atto nel tentativo di prevenire l'instaurarsi dell'evento infettivo: tra queste, una serie di misure igieniche orientate a evitare la trasmissione di germi patogeni da paziente a paziente, specie negli ambienti di cura. Non sempre tuttavia tali misure, alcune anche molto pesanti, come la segregazione dei malati, appaiono sorrette da prove solide della loro efficacia, tant'è che il comportamento dei diversi Centri (in Italia e all'estero) è parecchio variabile nei modi e nei tempi di attuazione delle misure preventive.

Questo lavoro è stato pertanto mosso dall'obiettivo di condurre un'**analisi e revisione critica della letteratura scientifica** disponibile sui principali aspetti del controllo dell'infezione da microrganismi patogeni importanti per la prognosi, in vista della produzione di raccomandazioni cliniche, assistenziali e organizzative in proposito, da operarsi successivamente.

METODI

La revisione è stata condotta da un gruppo di professionisti (medici, biologi, infermieri, fisioterapisti) che avevano recentemente terminato un percorso formativo sulla metodologia della ricerca ("Dai problemi dei pazienti alla ricerca delle soluzioni, tra analisi organizzativa e ricerca clinica" - Verona, settembre 2002 - settembre 2003) sotto la guida e il coordinamento del Dr Roberto Buzzetti, coadiuvato dal gruppo di autori che ha avuto il compito di tracciare le linee generali del lavoro, monitorare lo svolgimento del lavoro in tutte le sue fasi, attraverso la scelta dei quesiti e la definizione di linee strategiche della lettura e analisi critica della letteratura reperita

Le fasi del lavoro sono state le seguenti:

- 1) Formulazione dei quesiti**
- 2) Ricerca della letteratura**
- 3) Recupero degli articoli pertinenti**
- 4) Lettura critica ed estrazione dei dati**

- 5) Analisi critica e comparata delle principali linee guida internazionali**
6) Valutazione dei lavori rilevanti, oltre le linee guida

Il gruppo di coordinamento ha formulato una lunga e articolata lista di quesiti (l'indice dei quesiti è nella tabella 1), che sono stati raggruppati nelle seguenti quattro aree tematiche:

- A. Relazione tra infezioni ed esiti clinici (prognosi)**
B. Trasmissione e trasmissibilità dei vari germi
C. Fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione
D. Ruolo delle pratiche igieniche e dell'ambiente di cura nel prevenire la diffusione dell'infezione

I Microrganismi considerati sono stati principalmente *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) e *Burkholderia cepacia* complex (Bcc); senza tuttavia tralasciare anche *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Micobatteri* non tubercolari (NTMB), *Stenotrophomonas maltophilia* (Sm) e *Alcaligenes xylosoxidans* (Ax); inoltre, si è tenuto conto delle diverse specie o genomovars di Bcc, di Pa non mucoide e mucoide, di germi multiresistenti e di forme virali.

Il gruppo di lavoro, dopo aver esplicitato per ognuno dei quesiti clinico assistenziali di cui alla tabella 1, i soggetti, gli interventi e gli outcome, ha generato con un'operazione di brain storming per via telematica una lista di parole utili per la ricerca nei principali database elettronici. Si veda in proposito la tabella 2.

Successivamente, con la collaborazione e la consulenza di un esperto documentalista sono stati ricercati i seguenti tipi di pubblicazione:

- Linee guida (non solo FC, ma anche generali sul controllo delle infezioni)
- Revisioni sistematiche (Cochrane Library)
- RCT (PubMed, Embase, CINHALL, Central Register of Trials della Cochrane Library)
- Altri studi rilevanti: revisioni tradizionali; studi non randomizzati rilevanti; referenze bibliografiche degli articoli reperiti; CD della Fondazione FFC; Atti di Congressi.

E' stata inoltre condotta una ricerca manuale, comprendente l'analisi di alcuni periodici e la consultazione degli atti delle conferenze europee e nordamericane e dei congressi internazionali attinenti il tema della FC; CYSTIC FIBROSIS CLUB ABSTRACTS; nonché di tutte le pubblicazioni ritenute utili allo scopo.

Sono così stati identificati oltre 1000 studi. Una prima analisi ha eliminato studi che, in base al titolo, erano chiaramente non attinenti, riducendo così il numero a circa 400. Sulla base dei titoli e degli abstract il gruppo dei ricercatori ha selezionato in maniera indipendente gli articoli rilevanti, dei quali si è deciso di ottenere il testo integrale su supporto cartaceo. E' stata privilegiata la lettura di articoli di interesse clinico diretto, caratterizzati cioè da esiti squisitamente clinici (mortalità, morbosità, qualità della vita).

E' stata infine predisposta, per ogni quesito clinico, una sintesi con i seguenti contenuti:

- ❖ che cosa dicono le linee guida e su che cosa basano le loro affermazioni
- ❖ che cosa dicono le revisioni sistematiche e da quali studi traggono le conclusioni
- ❖ che cosa dicono gli RCT (studi randomizzati e controllati)
- ❖ che cosa dicono gli altri studi "importanti", anche non randomizzati

Per ognuno dei quesiti, le seguenti linee guida sono state esaminate per un'analisi comparata:

Linee Guida della Cystic Fibrosis Foundation (USA)

(Saiman L, Siegel J, *Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Am J Infect Control* 2003; 31 (3): S1-S62.).

Linee Guida del Regno Unito, UK CF Trust su *P.aeruginosa*

(CF Trust Infection Control Group. Pseudomonas aeruginosa infection in people with CF: suggestions for prevention and infection control. Cystic Fibrosis Trust. 2001. Bromley)

Linee Guida del Regno Unito, UK CF Trust su *B.cepacia*

(CF Trust Infection Control Group. A statement on Burkholderia cepacia. Cystic Fibrosis Trust. 1999. Bromley)

Linee Guida della Associazione Francese FC "Vaincre la Mucoviscidose"

(Branger B, Ravilly S, Houzard S. Recommandations pour la prevention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la mucoviscidose. 2004, Paris.)

Consensus della European CF Society

(Doering G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2004; 3: 67– 91.)

Linee Guida del CDC (lo statunitense "Center for Disease Control and Prevention") sul controllo ambientale delle infezioni nelle strutture sanitarie

(Sehulster LM, Chinn RYW, Arduino MJ, Carpenter J, Donlan R, Ashford D, Besser R, Fields B, McNeil MM, Whitney C, Wong S, Juraneck D, Cleveland J. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations from CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Chicago IL; American Society for Healthcare Engineering/American Hospital Association; 2004.)

Linee Guida del CDC sull'igiene delle mani nelle strutture sanitarie.

(Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Morbidity and Mortality Weekly Report, October 25, 2002 / Vol. 51 / No. RR-16)

E' stato messo a disposizione di tutti i partecipanti uno spazio Web apposito per la lettura dei principali articoli, per la costruzione di schede e per il dialogo tra i partecipanti ([www.fibrosicisticaricerca.it](http://www.fibrosicistocaricerca.it)).

Tabella 1 – Lista dei quesiti

cod	Quesito	Pagina
A	A) Relazione tra infezioni ed esiti clinici/prognosi	12
a1	Relazione causale fra prima infezione (Pa, Bcc e suoi diversi genomovar, Ax, MRSA, NTMB, Sm; forme virali) e infezione cronica	12
a2	Nesso temporale fra prima infezione (Pa, Bcc, Ax, MRSA, NTMB, Sm) e infezione cronica	13
a3	Relazione causale fra infezione e prognosi (riduzione FEV1; mortalità)	13
a4	Presenza di anticorpi anti - germe è espressione di infezione <u>cronica</u> ?	20
a5	Nesso tra terapia eradicante verso Pa e Sa e colonizzazione da altri patogeni.	21
B	B) Trasmissione e trasmissibilità	22
b1	E' dimostrata la trasmissione dei principali patogeni FC dall'ambiente naturale al paziente?	22
b2	E' dimostrata la trasmissione dei principali patogeni FC da reservoirs nosocomiali a paziente?	24
b3	Quali oggetti connessi con l'ambiente di cura si sono dimostrati fonte di infezione?	25
b4	E' dimostrata la trasmissione dei principali germi patogeni FC da paziente a paziente?	27
b4.1	Ruolo del contatto diretto	27
b4.2	Pulizia delle mani (dei pazienti; degli operatori)?	29
b4.3	Ruolo del contatto indiretto tramite vari substrati	29
b5	Quanto possono sopravvivere nelle secrezioni i principali germi patogeni della FC?	33
b6	Trasmissione attraverso le "droplets": fino a che distanza possono arrivare le goccioline?	34
b7	Trasmissione per via aerogena	34
C	C) Fattori di rischio per (o protettivi verso) l'acquisizione dei germi (infezione e prognosi)	37
c1.1	Riferiti al paziente	37
c1.1.1	Al genotipo	37
c1.1.2	Allo stato nutrizionale	37
c1.1.3	Grado di severità della malattia	37
c1.1.4	Precedenti trattamenti antibiotici	37
c1.2	Ambienti frequentati	39
c1.2.1	Contatti in famiglia, scuola, palestre, piscine, lavoro, con altri pazienti FC fuori Centro	40
c1.3	Riferiti all'ambiente di cura (contatti con strutture sanitarie, ricoveri)	42
c1.3.1	Alla logistica, organizzazione, struttura del Centro	43
c1.3.2	Al numero di pazienti in follow-up	44
c1.3.3	Allo spazio a disposizione	44
c1.3.4	Alla condivisione con servizi dedicati ad altre patologie	44
c1.3.5	Al sistema di "igiene" messo in atto	45
c1.3.6	Alle altre terapie praticate	45
c1.3.7	Altro ancora	45
D	D) Ruolo delle pratiche igieniche e dell'ambiente di cura nel prevenire la diffusione	48
	Efficacia delle varie misure nella prevenzione della infezione e/o del peggioramento prognostico	48

cod	Quesito	Pagina
d1	Misure logistico-organizzative	48
d1.1	▪ uso di protocolli di disinfezione intensiva degli ambienti di cura (agenti, cadenza, modalità)	48
d1.2	▪ disinfezione periodica degli scarichi e delle acque stagnanti degli ambienti di cura	50
d1.3	▪ disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi di uso comune o ripetuto, ovvero: uso di materiale monouso	51
d1.4	▪ ventilazione periodica degli ambienti di cura o uso di particolari sistemi di ricambio di aria	54
d1.5	▪ uso di stanze da visita, devices medicali, servizi igienici, distinti e separati per pazienti portatori del germe in questione	55
d1.6	▪ uso di stanze singole per il regime di ricovero ed utilizzo di forme di isolamento protettivo durante la degenza	56
d1.7	▪ segregazione ("coortizzazione") dei pazienti con il germe in questione - eventuale sottogruppo per classi di età	58
d1.8	▪ misure per ridurre l'affollamento della sala d'attesa e l'accavallarsi degli appuntamenti	60
d1.9	▪ utilizzo di protocolli condivisi e scritti sul controllo delle infezioni in un centro di cura	62
d1.10	▪ diffusione a tutti gli operatori di informazioni sullo status microbiologico più recente dei pazienti	62
d1.11	▪ diffusione di informazione ai pazienti sulle infezioni da principali germi e sulle loro modalità di trasmissione	63
d1.12	▪ altro □	64
d2	Comportamento degli operatori	65
d2.1	▪ igiene accurata delle mani	66
d2.2	▪ uso di guanti e camici monouso in determinati casi	69
d3	Comportamento dei pazienti e loro familiari	71
d3.1	durante i loro contatti con gli ambienti di cura	71
d3.1.1	▪ lavaggio accurato e frequente o disinfezione frequente delle mani	71
d3.1.2	▪ contenimento delle secrezioni emesse	72
d3.1.3	▪ mantenimento di una distanza minima dalle altre persone (esclusi gli operatori?)	73
d3.1.4	▪ non condivisione oggetti con altre persone (giocattoli?, utensili?)	74
d3.1.5	▪ non condivisione di devices per fisioterapia e aerosol	75
d3.1.6	▪ uso di mascherine	76
d3.1.7	▪ altro	76
d3.2	durante la loro vita al di fuori degli ambienti di cura	77
d3.2.1	▪ uso di misure specifiche di disinfezione-sterilizzazione dei devices utilizzati per l'autogestione della terapia al domicilio	77
d3.2.2	▪ evitare condizioni di affollamento , in particolare i congressi sulla FC	79
d3.2.3	▪ evitare l'incontro di altre persone FC nella vita quotidiana	79
d3.2.4	▪ altro	81
d4	Sorveglianza microbiologica	83
d4.1	paziente:	83
d4.1.1	▪ efficacia colture periodiche delle secrezioni delle VA nella prevenzione della infezione	83
d4.2	ambiente di cura:	83
d4.2.1	▪ efficacia colture periodiche nella prevenzione della infezione	83
d4.2.2	▪ modalità di esecuzione	84

Tabella 2 – Lista dei termini utilizzati nella ricerca bibliografica, sia come MeSH (parole chiave) che come termini di testo libero

Termini generali, sulla malattia e la popolazione

- parole chiave o MESH (Medical Subject Headings)

Biological Availability; Cystic Fibrosis; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; Gene Expression; Genotype; Heart-Lung Transplantation; Heterozygote; Inpatients; Outpatients

- termini di testo libero

acquisition; admission; cystic fibrosis ; Cystic fibrosis / Pa infection / prevention, control; cystic fibrosis genotype AND lung infection; inpatient; inpatient room(s); outpatient

Termini relativi ai disegni di studio

- MESH

Case-Control Studies; Clinical Trials; Cohort Studies; Cost-Benefit Analysis; Costs and Cost Analysis; Cross-Over Studies; Cross-Sectional Studies; Double-Blind Method; Evaluation Studies; Follow-Up Studies; Placebos; Predictive Value of Tests; Proportional Hazards Models; Prospective Studies; Random Allocation; Randomized Controlled Trials; Retrospective Studies; Sensitivity and Specificity; Survival Analysis

Termini riferibili ai microrganismi

- MESH

Bacteria; Bacteria, Anaerobic; Bacterial Infections; Genes, Bacterial; Gram-Negative Bacteria; Gram-Negative Bacterial Infections; Opportunistic Infections; Pseudomonas aeruginosa; Pseudomonas Infections; Staphylococcal Infections; Staphylococcus aureus

- termini di testo libero

AX; Achromobacter xylosoxidans ; alcaligenes; alcaligenes xylosoxidans; BC; bacteria; bacterial/germ reservoir(s); bacterial/germ vector(s); biofilm; burkholderia cepacia; cepacia; gram-negative; maltophilia; multiple-drug resistant organism; multiresistant; opportunistic; PA; p. cepacia; Pa colonization / infection / cross infection; Pa infection / Antibiotic therapy / prophylaxis / treatment outcome; Pa infection / Nutritional status / nutrition; Pa infection / physiopathology; Pa infection / Quality of life / survival / mortality / prognosis; Pa infection / Respiratory function test; Pa infection / Sputum / microbiology / bronchoalveolar lavage / oropharyngeal culture ; pathogen; pseudomonas aeruginosa; resistance; SM; Stenotrophomonas maltophilia; strenotrophomonas maltophilia; virus; x. maltophilia; xantomonas maltophilia

Termini riferibili ai vari interventi (fattori di rischio e misure preventive)

- MESH

Aerosols; Air; Air Conditioning; Air Microbiology; Ambulatory Care; Ammonium Compounds; Antibodies; Antibodies, Bacterial; Antibody Formation; Antisepsis; Asepsis; Attitude of Health Personnel; Baths; Bedding and Linens; Bronchoalveolar Lavage Fluid; Caregivers; Carrier State; Catheterization, Central Venous; Chlorhexidine; Chlorobenzenes; Cresols; Decontamination; Detergents; Disinfectants; Disinfection; Disposable Equipment; Educational Status; Environment; Environmental Microbiology; Environmental Monitoring; Equipment Contamination; Food Contamination; Gloves, Protective; Hand; Handwashing; Health Behavior; Health Education; Health Personnel; Hexachlorophene; Hospitalization; Humidity; Hygiene; Infection Control; Infection Control Practitioners; Inflammation; Inflammation Mediators; Iodine; Length of Stay; Longitudinal Studies; Long-Term Care; Masks; Medical Staff, Hospital; Methicillin Resistance; Microbial Sensitivity Tests; Mucus; Nebulizers and Vaporizers; Neonatal Screening; Nursing Care; Nursing Homes; Nursing Service, Hospital; Nursing Staff, Hospital; Nutritional Status; Oropharynx; Oxygen Inhalation Therapy; Parents;

Patient Admission; Patient Care Team; Patient Compliance; Patient Education; Patient Isolation; Patient Isolators; Patient Readmission; Patient-Centered Care; Patients' Rooms; Phenotype; Physical Therapy Techniques; Positive-Pressure Respiration; Primary Health Care; Protective Clothing; Protective Devices; Quality Assurance, Health Care; Quarantine; Respiratory Insufficiency; Respiratory Therapy; Risk Factors; Soaps; Socioeconomic Factors; Solutions; Sterilization; Teaching Materials; Ultraviolet Rays; Ventilation-Perfusion Ratio; Virus Diseases; Water; Water Purification

- termini di testo libero

acetic acid; aerosol; aerosol therapy equipment; air conditioner; airborne; airway clearance device(s); airway clearance equipment; alcohol; alcohol-based hand rubs; antibacterial; antiseptics; antiseptic; barrier; barrier precaution(s); barrier/protection; bleach; boil; boiling; camp; chloramine; chlorine; chlorine based disinfectant(s); cleaning solution; cohorting; communicable disease(s) control; community-acquired infection(s); contact ; contact infection; culture; detergent; device; dishwasher; disinfect; disinfectant; disinfectant(s); disinfecting; disinfection; dispersant; droplet; emergent; endotoxin; Environment; environment; exposure; facial mask(s); filter; filtration; floor; furniture; glove(s); gown(s); hand cleaning; hand hygiene; hand sanitizer(s); hand shaking; handrub(s); handwashing; health care environment; health care setting; healthcare provider ; healthcare worker(s); healthcare worker-to-patient transmission (healthcare worker to patient transmission); horizontal transmission; Hospital Acquisition; hospitalisation; hot tub(s); hugging; humidifiers; hydrotherapy; hyperchlorination; infection control; infection control practice(s); infection prevention; infectivity; isolate; isolating; isolation; isolation precaution(s); kissing; management infection; mask(s); microbic; microwave; microwaving; nebulizer; nosocomial infection(s); nursing; outbreak; outpatient clinic(s); patient-to-patient transmission; pep mask; person-to-person transmission; phenolic; physiotherapy device(s); physiotherapy equipment; pool(s); positive air pressure; precaution; pseudomonas; recommendations ; reservoir; reservoir(s); respiratory equipment; respiratory infection or colonisation; respiratory therapy equipment; risk factors ; sample; sanitation; sanitization; sanitize; sanitizing; school; segregate; segregating; segregation; Segregation of patients; separate; separating; separation; Source; spa; spread; sterilisation; sterilise; sterilising ; sterilization; sterilize; sterilizing; strain; strategy; surface; surveillance; Surveillance strategies; survival; swab; therapy; therapy device(s); therapy equipment; transfer to CF individuals; transmission control; transmission precaution(s); transmission prevention; transmissibility; treatment; universal precautions; vector(s); ventilation; vinegar; waiting area(s); whirlpool(s)

Termini riferibili agli outcomes

- MESH

Airway Obstruction; Bronchial Diseases; Bronchiectasis; Bronchitis; Cost Control; Cost Savings; Cross Infection; Disease Progression; Disease Susceptibility; Disease Transmission, Patient-to-Professional; Disease-Free Survival; Ethics, Medical; Forced Expiratory Flow Rates; Forced Expiratory Volume; Functional Residual Capacity; Hospital Costs; Incidence; Inspiratory Capacity; Lung Diseases; Lung Volume Measurements; Patient Acceptance of Health Care; Patient Satisfaction; Peak Expiratory Flow Rate; Pneumonia; Prognosis; Quality of Life; Recurrence; Residual Volume; Respiratory Tract Infections; Safety; Severity of Illness Index; Spirometry; Sputum; Survival Rate; Total Lung Capacity; Vital Capacity

- termini di testo libero

airborne infection; airway infection or colonisation; bronchial infection or colonisation; chronic infection; Chronic lung disease; chronically infected; Colonisation; colonization; cross infection; cross infection prevention; cross-infection; exacerbation; infection; lung function; lung infection or colonization; morbidity; mortality; prevalence ; prevention; prevention of infection; professional-to-patient transmission (professional to patient transmission); pseudomonas infection or colonisation ; pulmonary infection or colonisation; sputum; superinfection; symptom

RISULTATI

Alcune note per la lettura

La presentazione dei risultati è attuata con le seguenti modalità. Per ognuno dei quattro capitoli considerati, denominati con le lettere A (relazione tra infezioni ed esiti clinici / prognosi), B (trasmissione e trasmissibilità dei vari germi), C (fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione) e D (ruolo delle pratiche igieniche e dell'ambiente di cura nel prevenire la diffusione dell'infezione), si segue la classificazione dei quesiti presentata in tabella 1 (nella quale sono indicate anche le pagine del testo in cui reperire le risposte allo specifico quesito). Per ogni quesito vengono fornite delle tabelle su "che cosa dicono le linee guida", corredate, quando possibile, dal "grading" e dalle referenze bibliografiche sulle quali si basano le affermazioni presenti. La legenda delle varie scale di grading utilizzate si trova nell'appendice 1.

Segue, per i principali quesiti, una breve presentazione dei lavori talvolta già citati dalle linee guida, talvolta ad esse successivi, e una sintesi sia con commenti metodologici sul valore dei principali studi, sia con le conclusioni operative che dalla letteratura si possono trarre.

Vengono utilizzate le seguenti **abbreviazioni**:

Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

Bcc: *Burkholderia cepacia* complex

Sa: *Staphylococcus aureus* (MSSa: Sa meticillino sensibile; MRSA: Sa meticillino resistente)

Ax: *Alcaligenes xylosoxidans*

Sm: *Stenotrophomonas maltophilia*

NTMB: *Micobatteri non tubercolari*

A) Relazione tra infezioni ed esiti clinici/prognosi

a cura di Donatello Salvatore, con la collaborazione di Maria Lucia Furnari e Bianca Grosso

Premessa e definizioni.

Si utilizza generalmente il termine **colonizzazione** per indicare il primo contatto con un patogeno (in assenza di sintomatologia clinica e/o di risposta anticorpale) e il termine **infezione** per indicare la colonizzazione cronica (con presenza di sintomatologia clinica e/o persistenza del germe nelle vie respiratorie e/o presenza di risposta anticorpale).

La letteratura è ambigua su questi sostantivi. Spesso non vengono enunciati criteri sicuri per distinguere "colonizzazione" (semplice assestamento dei patogeni nell'albero respiratorio, anche per lungo tempo, senza risposta immunologica) da "infezione" (attività misurabile di risposta dell'organismo alla colonizzazione).

Si preferisce qui utilizzare i termini **prima infezione** e **infezione cronica**

In questo capitolo si tenta di far luce sul percorso: prima (nuova) infezione -> "infezione intermittente" -> cronicizzazione o "infezione cronica" -> danno polmonare -> prognosi.

Questo primo capitolo (in particolare il quesito a3) regge l'importanza di tutta la questione, ed è pertanto di fondamentale importanza per i capitoli successivi.

a1 Relazione causale fra prima infezione (Pa, Bcc e suoi diversi genomovar, Ax, MRSA, NTMB, Sm; forme virali) e infezione cronica

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Sebbene l'infezione con Bcc sia generalmente cronica, in alcuni pazienti con FC le infezioni potrebbero essere transitorie.		

La nostra analisi:

Per Pa gli studi di scuola danese evidenziano come i pazienti che non ricevono trattamenti anti-Pa dopo il primo isolamento del germe vadano incontro a infezione cronica nella quasi totalità dei casi, con la progressiva comparsa di microcolonie caratterizzate dalla produzione di alginato (colonie con fenotipo mucoide) (348).

Li et al. (349) descrivono, in una coorte prospettica di 56 pazienti diagnosticati per screening, la transizione dalla assenza di Pa all'isolamento di Pa non mucoide (considerato possibilmente eradicabile) e di Pa mucoide (considerato difficilmente eradicabile o non eradicabile). Essi osservano come tutti i pazienti che acquisiscono Pa mucoide abbiano avuto precedentemente la presenza di Pa non mucoide e come l'uso di antibiotici anti-PA (non meglio specificati e utilizzati solo in presenza di sintomi) tenda ad allungare di 1,5-3 anni il passaggio dal fenotipo non mucoide a quello mucoide (349).

Non sono stati trovati lavori che studino tale quesito per Sa, Sm, Ax, NTMB.

Conclusione: sembra essere presente relazione causale fra prima infezione e infezione cronica da Pa ovvero la transizione da Pa non mucoide a Pa mucoide.

a2 Nesso temporale fra prima infezione (Pa, Bcc, Ax, MRSA, NTMB, Sm) e infezione cronica

LG USA: nulla
LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla
LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla
LG Francia (Fra): nulla
Consensus Europeo: nulla

La nostra analisi:

Per Pa, facendo ancora riferimento agli studi danesi, il passaggio dalla prima infezione a quella cronica sembra verificarsi in circa 12 mesi, in assenza di trattamenti specifici. Anche tra i pazienti sottoposti a terapia antibiotica precoce sembra esserci tendenza di alcuni (15%) alla infezione cronica, e quando ciò accade si verifica entro i primi 18 mesi. In una coorte storica di pazienti non trattati, pressoché tutti cronicizzano l'infezione entro 4 anni (348). Lo studio di Li et al. (349) valuta il timing del passaggio da Pa non mucoide a Pa mucoide. Per quanto il parametro osservato sia diverso (fenotipo di Pa) appare forte la differenza con quanto citato sopra: la transizione da fenotipo non mucoide a mucoide sembra avvenire in tempi molto più lunghi (mediana circa 11 anni), e l'uso di antibiotici anti-Pa (usati solo in presenza di sintomi e non in base alla coltura) allunga i tempi per tale transizione di circa 1.5-3 anni rispetto ai pazienti non trattati con antibiotici anti-Pa (349).

Non sono stati trovati lavori che studino tale quesito per Sa, MRSA, Sm, Ax, NTMB.

Conclusione: la relazione temporale fra prima infezione e infezione cronica da Pa ovvero la transizione da Pa non mucoide a Pa mucoide non è ancora ben definibile in termini quantitativi, data la discordanza dei pochi dati di letteratura.

a3 Relazione causale fra infezione e prognosi (riduzione FEV1; mortalità)

Come detto, si tratta del quesito più rilevante, che condiziona l'intera revisione. Nel caso infatti in cui non si dimostrasse un'influenza negativa sulla prognosi da parte dei germi rilevanti, la revisione stessa perderebbe molta della sua rilevanza.

Per questo motivo, per il quesito a3 si mostrano in tabelle le basi di letteratura a sostegno delle varie tesi.

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
I dati attuali, che descrivono l'impatto di MRSA sulla funzione polmonare nella FC, sono inconcludenti		
L'acquisizione di Pa ha un effetto negativo sia sulla funzionalità polmonare che sulla sopravvivenza		1-4
La comparsa del fenotipo mucoide di Pa è stato collegato ad un deterioramento della funzionalità polmonare		5,6
Nel tempo Pa diviene sempre più resistente agli antimicrobici, rendendo la terapia sempre più difficile		7
L'infezione cronica con Bcc è stata associata ad un declino della funzionalità polmonare e ad una marcata riduzione della sopravvivenza mediana.		8-12
Non è stata sufficientemente provata una relazione tra Sm e peggioramento clinico o riduzione della sopravvivenza		14-18
La patogenicità di Ax è scarsamente documentata		2,19

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
E' ora ben assodato che lo stato clinico può peggiorare quando l'infezione da Pa diventa stabile.	IIa, IIb, III	3,5,21-26

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
La precocità della infezione cronica da Pa non rappresenta necessariamente un valore prognostico peggiorativo		
Nella infezione cronica compaiono dei ceppi particolari di Pa la cui presenza è correlata a un declino della funzione polmonare		
La severità dell'infezione da Bcc è molto variabile e dipende dal paziente e dai ceppi		
il significato clinico di Sm e Ax non è chiaro		14,44

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Il verificarsi di positività culturale dell'espettorato per MRSA nei pazienti FC non sembra avere un significato clinico		28
Nella maggior parte dei pazienti FC con infezione polmonare cronica da Pa mucoide, si ha una riduzione più rapida della funzione polmonare rispetto ai pazienti senza infezione cronica da Pa		27
Una prova certa del ruolo patogenetico dell'H. influenzae negli individui con FC è fornita dalla misurazione di markers infiammatori		29
L'infezione con Bcc è associata a una sopravvivenza media notevolmente ridotta		8,10,11
Stando alle prove pubblicate, non è chiaro se l'isolamento di Sm sia correlato con aumento di morbosità o mortalità		14,16,17,30,31
La patogenicità di Ax in pazienti con FC è piuttosto incerta, sebbene sia stata riferita un'associazione di Ax con l'aggravamento polmonare		14,16,17,30,31
NTMB potrebbero essere agenti patogeni nella FC		32-35
Una malattia respiratoria virale può essere più grave nei pazienti con FC rispetto a pazienti senza FC e può contribuire all'avanzamento della malattia polmonare		36-43

La nostra analisi:

Pa

- **Mortalità:** la presenza di infezione cronica da Pa si associerebbe a un incremento di mortalità. Lo studio di Nixon et al. evidenzia che, in bambini diagnosticati per screening, 24 su 56 della coorte acquisivano Pa prima dei 7 anni di vita e di questi 4 (16.6%) morivano entro quella età, contro nessuna morte nel gruppo di pazienti che rimanevano

- liberi da Pa. Da segnalare, comunque, che il germe responsabile di tale catena di eventi era un ceppo mucoide multiresistente agli antibiotici (1). La severità della prognosi in presenza di precoce acquisizione di Pa sembra confermata dallo studio di Demko et al., che evidenzia, in bambini che acquisivano Pa mucoide prima dei 6 anni di età, una mortalità del 26.2% contro il 5.8% di coloro che si infettavano in età più tardiva (352). Henry et al. evidenziano, nell'ambito di un follow up di almeno 8 anni, una mortalità del 42% nella coorte di pazienti positivi per Pa mucoide contro una mortalità dell'8% nei pazienti privi (5). Infine, dati del Registro Nazionale USA mostrano un rischio di mortalità 2.6 volte più elevato in un'ampia coorte (3.323 pazienti) di bambini seguiti per 8 anni, in presenza di esami colturali dall'apparato respiratorio positivi per Pa. (354)
- **Morbilità:** l'infezione cronica da Pa si associa a un maggiore impatto nel decorso clinico dei pazienti. Nixon et al mostrano nella loro coorte di bambini screenati alla nascita come la presenza di Pa si associ ad uno score clinico peggiore, a un maggior numero di ospedalizzazioni ed a un utilizzo più frequente di DNase (1). I dati del Registro USA confermano l'effetto negativo in termini di morbilità, evidenziando uno stato nutrizionale più scadente ed un elevato numero di riacutizzazioni respiratorie e di ospedalizzazioni nei pazienti con Pa (354).
 - **Funzionalità respiratoria:** in presenza di infezione cronica da Pa la funzionalità respiratoria appare ridotta o più rapidamente compromessa (352-353,356). Un possibile effetto sulla funzionalità respiratoria è evidenziabile già precocemente in associazione con l'isolamento di Pa dalle vie respiratorie di bambini nei primi 3 anni di vita (350). Uno studio longitudinale dell'intera popolazione FC svedese con età maggiore di 7 anni associa la presenza di Pa ad un andamento negativo della funzionalità respiratoria (356).
 - **Score radiologici:** l'infezione cronica da Pa si associa ad una più evidente alterazione del quadro bronco - polmonare, come documentato da punteggi radiologici peggiori o più rapidamente in via di deterioramento (3,4,350,352).

Citaz	ref	LG USA	LG REG NO UNIT O (UK) SUPA	cons eur	nostra review	Disegno
Kerem 1990	24		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Abman 1991	2	<input type="checkbox"/>				osserv - coorte prospettica 11 bambini
Henry 1992	5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 50 muPs; 19 non-muPs, 12 no Pa follow up di 8 anni
Hudson 1993	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 5 gruppi di pazienti (< o = 2 anni) secondo la coltura faringea: flora normale (n = 17); Sa, senza Pa (n = 20); Pa senza Sa (n = 6); group Pa+Sa (n = 7); altri germi (n = 31). Follow-up da 5.4 a 13 anni. Alla diagnosi Pa+Sa avevano già situazione peggiore (Brasfield)
Demko 1995	352				<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Pamukcu 1995	26		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Fitzimmons 1996	21		<input type="checkbox"/>			abstract congressuale, non reperito
Frederiksen 1996	23		<input type="checkbox"/>			osserv - coorte storica
Saiman 1996	7	<input type="checkbox"/>				osserv - trasversale (sorveglianza microb)
Frederiksen 1997	22		<input type="checkbox"/>			osserv - coorte prospettica studio disegnato per valutare l'effetto di eradicazione precoce, senza randomizzazione. 48 trattati vs 43 controlli storici

Ballmann 1998	353				<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Jacques 1998	363				<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Parad 1999	6	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	osserv - trasversale 26 paz Pa muc vs 27 non Pa muc. Analisi retrospettiva e trasversale di parametri clinici, con multivariata
Vinton 1999	355				<input type="checkbox"/>	osserv - trasversale
Hoiby 2000	27			<input type="checkbox"/>		testo
Kosorok 2000	25		<input type="checkbox"/>			abstract congressuale, non reperito
Kosorok 2001	4	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica (analisi retrospettiva di dati raccolti prospetticamente su 56 sogg nel contesto del Wisconsin trial; modelli multivariati.
McCloskey 2001	358				<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Navarro 2001	11	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		osserv - coorte storica
Nixon 2001	1	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 56 bb selezionati per screening arruolati < 6 anni seguiti prospetticamente x 7 anni; retrospettivamente aggregati secondo lo stato Pa
Emerson 2002	354				<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Schaedel 2002	356				<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Al Aloul 2004	382					osserv - coorte storica

Bcc

- **Mortalità:** L'infezione da Bcc sembra associarsi ad una significativa riduzione della sopravvivenza (8,12,120-129,357,359). Il rischio di morte varia da 2,16 (360) a 4 volte (362) quando paragonato alla restante popolazione FC senza infezione da Bcc. Lewin et al associano un rischio 4 volte più elevato di mortalità alla infezione da Bcc, ma tale eccesso di mortalità è evidente soprattutto nel 1° anno seguente alla comparsa della infezione (361).
- **Morbilità:** l'infezione cronica da Bcc si associa ad un impatto negativo nel decorso clinico dei pazienti. Vari studi mostrano tale dato in termini di riacutizzazioni respiratorie e maggiore uso delle risorse ospedaliere (120,357,359).
- **Funzionalità respiratoria:** la infezione cronica da Bcc si associa a un deterioramento più rapido della funzionalità polmonare rispetto ai pazienti con solo Pa (120,358,361,362); la presenza contemporanea di Pa e Bcc si associa ad un declino più rapido della funzionalità respiratoria rispetto ai pazienti infetti da uno solo dei 2 germi (363).
- **Score radiologici:** la infezione cronica da Bcc si associa ad un peggioramento più rapido dello score radiologico, specie se in associazione con Pa (363).
- La prognosi può variare a seconda dei genotipi (360,364).

citaz	ref	LG USA	cons eur	nostra review	disegno
Tablan 1987	8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Lewin 1990	361			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Taylor 1993	359			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Whiteford 1995	13	<input type="checkbox"/>			osserv - coorte prospettica Confronto tra 23 sogg Pa+ e 33 Pa+Bcc (condizioni di baseline differenti)
Corey 1996	9	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Muhdi 1996	120			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Rosenfeld 1997	12	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica (n = 21,047), 85% dei pazienti FC USA. Cox proportional hazards regression analysis

Jacques 1998	363			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Frangolias 1999	357			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Liou 2001	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		osserv - coorte storica
McCloskey 2001	358			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Navarro 2001	11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		osserv - coorte storica
Ledson 2002	362			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Soni 2002	360			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Jones 2004	364			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica

Sa (MSSa e MRSA)

Per quanto riguarda Sa non abbiamo trovato dati relativi al suo significato prognostico. Da segnalare come la presenza di Sa insieme con Pa si associ a una mortalità più elevata rispetto ai pazienti con uno solo dei 2 germi (3). In relazione alla storia naturale precoce della pneumopatia FC, va notato come Sa (insieme con *Haemophilus influenzae*) sia il patogeno prevalente nei primi 2 anni di vita e responsabile di risposta infiammatoria neutrofilica (350). Se esista un nesso causale tra tale dato ed il successivo aumento della presenza di Pa nelle vie respiratorie dei pazienti FC, inteso come maggiore suscettibilità a tale infezione, non è possibile stabilire con certezza.

La valutazione della letteratura per quanto riguarda la relazione causale tra infezione e prognosi per MRSA sono molto scarse. Pure in presenza di un aumento della prevalenza, l'identificazione di MRSA sembra essere di limitato significato clinico: Miall et al segnalano che i pazienti che acquisiscono MRSA mostrano una riduzione della velocità di crescita in altezza (ma non del peso) ed una maggiore necessità di terapia antibiotica per via endovenosa (ma sono pazienti che hanno già una maggiore compromissione respiratoria, come evidenziato da punteggi rx più scadenti); viceversa non sembrano esserci significativi riflessi su funzionalità respiratoria e mortalità (351). Thomas et al non evidenziano un significativo impatto prognostico (28).

citaz	ref	LG USA	LG REG NO UNIT O (UK) SU PA	cons eur	nostra review	Disegno
Hudson 1993	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 5 gruppi di pazienti (< o = 2 anni) secondo la coltura faringea: flora normale (n = 17); Sa, senza Pa (n = 20); Pa senza Sa (n = 6); group Pa+Sa (n = 7); altri germi (n = 31). Follow-up da 5.4 a 13 anni. Alla diagnosi Pa+Sa avevano già situazione peggiore (Brasfield)
Thomas 1998	28			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Osserv - coorte storica
Rosenfeld 2001	350				<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 40 soggetti seguiti per due anni manca gruppo di controllo
Miall 2001	351				<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica

Sm

Non vi è evidente associazione della infezione cronica da Sm con un peggioramento della prognosi e/o con un significativo deterioramento della funzionalità polmonare (365,366).

citaz	ref	LG USA	LG Fra	cons eur	disegno
Gladman 1992	30			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Karpati 1994	16			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Demko 1998	14		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Denton 1998	31			<input type="checkbox"/>	review narrativa
Beringer 2000	44		<input type="checkbox"/>		review narrativa
Goss 2000	18	<input type="checkbox"/>			osserv - coorte storica
Saiman 2000	15	<input type="checkbox"/>			abstract congressuale, non reperito
Goss 2002	17			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica
Goss 2004	366				osserv - coorte storica
Marchac 2004	365				osserv - coorte storica

Ax

Secondo lo studio di Tan et al, 13 pazienti con infezione da cronica da Ax non evidenziavano maggiore morbilità o deterioramento della funzionalità respiratoria in 2 anni di follow up (367).

citaz	ref	LG USA	LG Fra	nostra review	disegno
Fabbi 1987	19	<input type="checkbox"/>			osserv - coorte prospettica (sorveglianza microb)
Dunne 1995	20	<input type="checkbox"/>			osserv - coorte prospettica (sorveglianza microb) (1)
Beringer 2000	44		<input type="checkbox"/>		review narrativa
Tan 2002	367			<input type="checkbox"/>	osserv - coorte storica

NTMB

L'analisi della letteratura ci dice che il significato clinico dei NTMB non è completamente definito. Gli studi di Olivier et al su 60 pazienti per un follow up di 15 mesi mostrano un andamento della funzionalità respiratoria, sul breve termine, immutato rispetto ai pazienti privi di NTMB ma, d'altra parte, i pazienti con più costante positività delle colture per NTMB hanno evidenziato un quadro di progressione del danno polmonare, quando questo veniva studiato con TC ad alta risoluzione (32,368).

Citaz	ref	cons eur	nostra review	disegno
Fauroux 1997	33	<input type="checkbox"/>		osserv - coorte prospettica 106 paz FC seguiti per 1 anno 7 casi di positività per micobatteri
Oermann 1997	34	<input type="checkbox"/>		osserv - case report
Oliver 2001	35	<input type="checkbox"/>		osserv - coorte prospettica 37 paz FC, 6 positivi per micobatteri
Olivier 2003	368		<input type="checkbox"/>	osserv - trasversale
Olivier 2003	32	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 60 paz incidenti NTM-positivi e 99 negativi seguiti per 15 mesi

Virus respiratori

- Le infezioni virali possono associarsi a segni di progressione di malattia (peggioramento clinico, riduzione FEV1 e FVC, uso antibiotici, frequenza e durata delle ospedalizzazioni). (38,369,370); inoltre i virus respiratori sono fortemente sospettati, senza peraltro una chiara dimostrazione di questo, della possibilità di predisporre i pazienti all'acquisizione di Pa (39,371,372).
- In particolare sembrano associarsi ad andamento clinico severo le infezioni da RSV (39) e da virus influenzali (41).
- Un altro lavoro al contrario sostiene che le infezioni virali non comportano un significativo degrado della funzione polmonare (40).

Citaz	ref	cons eur	nostra review	disegno
Wang 1984	38	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 49 FC, 99 fratelli non FC come controllo. Confronto interno tra paz FC (correlazione con outcome)
Abman 1988	39	<input type="checkbox"/>		osserv - coorte prospettica 48 bambini FC, di cui 18 ospedalizzati per infezione da RSV
Ramsey 1989	40	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 19 FC in età scolare e loro fratelli come controllo
Pribble 1990	41	<input type="checkbox"/>		osserv - coorte prospettica studio avente come obiettivo osservare le differenze tra riacutizzazioni polmonari associate a infezioni non batteriche e altre riacutizzazioni. 54 pazienti
Smyth 1995	369		<input type="checkbox"/>	osserv - coorte prospettica 108 FC seguiti x 1 anno; 44 infezioni virali (25 da rhinovirus)
Johansen 1992	371		<input type="checkbox"/>	Osservazionale coorte storica
Ong 1989	372		<input type="checkbox"/>	Osservazionale coorte prospettica 36 adulti FC seguiti per 1 anno, 11 riacutizzazioni di natura virale
Armstrong 1998	42	<input type="checkbox"/>		osserv - coorte prospettica 80 bambini FC, 16 ricoverati per infezioni virali
Hiatt 1999	43	<input type="checkbox"/>		osserv - coorte prospettica 22 bambini FC e 27 controlli

Conclusioni finali: le infezioni croniche da Pa e Bcc sembrano associarsi in modo rilevante a un peggioramento dell'andamento clinico e della prognosi nei pazienti FC.

L'impatto prognostico di Sa va probabilmente interpretato diversamente, specie come iniziatore di una flogosi più spiccata in un ambiente già predisposto, laddove il suo ruolo di co-patogeno con altri germi è difficile da definire. Il ruolo di MRSA rimane anch'esso da valutare data la scarsità di dati disponibili, specie in assenza di studi di coorte prospettica.

Per i cosiddetti germi emergenti (Sm, Ax, NTMB), gli studi attualmente disponibili sono su casistiche limitate sia nel numero di pazienti che nella durata del follow up, per cui è difficile esprimere un giudizio fondato sul loro effettivo impatto prognostico.

Le infezioni virali sembrano anch'esse in grado di aumentare la morbilità e sembrano associarsi ad un maggiore rischio di acquisire PA.

Commento di natura metodologica.

Il livello generale degli studi non è molto elevato. Sono piuttosto rari gli studi di coorte prospettici. Molto più comuni gli studi di coorte su dati storici: si tratta di ricostruzioni eseguite retrospettivamente a partire da registri o database; in questi casi si assiste, giustamente, a

una particolare cura nei confronti del confondimento, con attuazione di metodi di tipo multivariato; in altri casi, viene operato un matching con uno o più controlli (non infettati dal germe allo studio) simili ai casi (pazienti infetti) per le principali variabili influenti; ma si tratta comunque di dati raccolti prima dell'ideazione dello studio, e aggregati a posteriori.

Generalmente, nei rari studi di coorte prospettici (disegnati e condotti per seguire i pazienti da un certo istante in poi "nel futuro") manca anche un vero gruppo di controllo, selezionato come tale all'inizio dello studio (ad esempio si parte con un campione di soggetti liberi da infezione; alcuni di essi durante il follow-up si positivizzano, altri no); non è pertanto garantibile un adeguato grado di comparabilità dei gruppi per i dati di baseline, dunque si ha un elevato rischio di bias.

In nessun caso viene attuata la cecità dei valutatori degli outcomes.

La numerosità dei pazienti studiati è generalmente piccola, specie negli studi prospettici.

Difficile valutare in presenza di elementi perturbanti, come ad esempio il trattamento antibiotico.

Nonostante queste pecche di natura metodologica, data la delicatezza del quesito, di natura eziologico-prognostica e la impossibilità di procedere a studi randomizzati, acquistano valore anche studi di qualità inferiore; soprattutto va tenuto conto di una discreta regolarità e consistenza nei risultati di studi differenti, che generalmente tendono a confermare la pericolosità della colonizzazione cronica da parte di alcuni germi (Pa e Bcc).

a4 La presenza di anticorpi anti - germe è espressione di infezione cronica ?

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo: nulla

Per Pa:

- ❖ Anticorpi anti Lipopolisaccaride: le concentrazioni di Ig M e Ig G aumentano con il cronicizzare della infezione; i valori di Ig G aumentano ulteriormente nel tempo (374-376).
- ❖ Anticorpi anti-Fosfolipasi C sono un utile indicatore di infezione cronica (377).
- ❖ Anticorpi anti-lisato cellulare e anti-esotossina A sembrano invece utili nella diagnosi precoce di prima infezione, potendosi positivizzare ancora prima (5-11 mesi) della coltura. L'anticorpo anti-elastasi ha invece una comparsa più tardiva (378,379).
- ❖ Tale tipo di cronologia non si ritrova invece in altro studio, dove la comparsa degli anticorpi si reperta mediamente 15 mesi dopo l'acquisizione della infezione (380).
- ❖ La valutazione longitudinale degli anticorpi anti-lisato cellulare, anti-esotossina A e anti-elastasi sembrerebbe utile anche nella valutazione della transizione dalla assenza di Pa all'isolamento di Pa non mucoide prima e mucoide poi. In ambedue i passaggi (da assenza di Pa a Pa non mucoide e da Pa non mucoide a Pa mucoide) i titoli anticorpali mostrano un repentino e significativo incremento rispetto allo stato precedente (349).
- ❖ La valutazione delle precipitine anti-PA sembra in grado di distinguere l'infezione intermittente da quella cronica, e la valutazione longitudinale del loro numero consente di correlarle con l'entità della flogosi polmonare e con l'efficacia del trattamento antibiotico specifico. (381)

Per Sa:

abbiamo trovato un unico studio in cui si afferma che anticorpi anti-acido teicoico ed anti-tossina alfa venivano trovati solo in pazienti con infezione cronica da Sa (373).

Non sono stati trovati lavori che studino tale quesito per MRSA, Bcc, Sm, Ax e NTMB.

Conclusioni: l'uso degli anticorpi sembra potere offrire informazioni relative all'esordio e alla cronicizzazione della infezione da Pa, per quanto i lavori esaminati utilizzino diverse metodiche e si riferiscano a diversi tipi di anticorpo non facilmente paragonabili fra loro. Egualmente il riflesso di tale dato sulle decisioni cliniche è ancora da definire.

a5	Nesso tra terapia eradicante verso Pa e Sa e colonizzazione da altri patogeni.
-----------	---

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo: nulla

VEDI CAPITOLO C) SUI FATTORI DI RISCHIO

B) Trasmissione e trasmissibilità

a cura di Giovanni Taccetti, con la collaborazione di Silvia Campana, Lisa Cariani, Diana Costantini, Ersilia Fiscarelli, Giovanna Pizzamiglio, Ettore Provenzano, Gemma Braccini, Francesca Mangiantini, Anna Silvia Neri, Laura Ricci

Per una migliore comprensione di questo capitolo, alcune definizioni

Trasmissione per contatto

Due modalità di trasmissione per contatto:

- il contatto diretto implica il trasferimento diretto di un agente infettivo da persone colonizzate o infette a un ospite suscettibile (per esempio toccandosi le mani contaminate con le altrui secrezioni oppure svolgendo attività di assistenza che richiedono contatto con il paziente, oppure con il bacio, ecc)

La pelle alberga principalmente alcuni tipi di microrganismi che costituiscono la flora "residente" (stafilococco coagulasi negativo, *Micrococcus* spp, *Corynebacterium* spp) e la flora "contaminante" o transiente (*E. coli* e Pa). La flora residente ha un basso potenziale patogeno, a meno che non sia introdotta nel corpo con mezzi invasivi, ed è difficile da rimuovere meccanicamente. La flora contaminante sopravvive sulla cute per brevi periodi ma ha un alto potenziale patogeno ed è responsabile della maggior parte di infezioni nosocomiali e di trasmissioni crociate. (263)

- contatto indiretto è il contatto di un ospite suscettibile con un oggetto contaminato con secrezioni o altro materiale, contenenti l'agente infettivo.

Trasmissione attraverso le "droplets" (goccioline di secrezioni): trasmissione da persona a persona di agenti infettivi attraverso grosse particelle (droplets: $>5 \mu\text{m}$) generate con la tosse, starnuto, parlando, o durante certe procedure come broncoscopia o aspirazione.

Si verifica la trasmissione quando le droplets sono proiettate a breve distanza (1 metro) nell'aria e si depositano sulla congiuntiva, mucosa nasale o orale di un ospite suscettibile (o nell'ambiente). La prevenzione della trasmissione delle droplets non richiede speciali tecniche di ventilazione della stanza. Per prevenire la trasmissione attraverso le droplets si richiede una mascherina per coloro che si trovano entro il metro di distanza.

Trasmissione per via aerogena. Trasmissione di agenti infettivi per disseminazione o di piccole particelle ($<5 \mu\text{m}$) che rimangono sospese in aria per lunghi periodi o di particelle di polvere che contengono l'agente infettivo. I microrganismi possono in questo modo essere dispersi dalle correnti d'aria ed essere inalati da ospiti suscettibili nella stessa stanza o a lunga distanza dalla sorgente. Per prevenire la trasmissione per via aerogena sono necessari ambienti a pressione negativa con 12 o più ricambi di aria per ora. I microrganismi diffusi per via aerea sono *M. tuberculosis*, nonché i virus del morbillo e della varicella.

Reservoir: Sorgente animata o inanimata che alberga microrganismi patogeni e costituisce una continua, potenziale sorgente di epidemie.

b1 E' dimostrata la trasmissione dei principali patogeni FC dall'ambiente naturale al paziente?

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Bcc è stato isolato in ambienti domestici di pazienti FC e di controlli		50

Bcc è stato isolato in terreni agricoli ed insediamenti urbani		51-55
Pa è stato isolato in ambienti ospedalieri, in particolare nei centri FC		45-49
Sm è stato isolato in ambienti ospedalieri, in particolare in centri FC, e al domicilio di pazienti FC e di controlli		45-49

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
E' probabile che la maggior parte delle infezioni da Pa siano acquisite al di fuori dell'ospedale		

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
L'habitat naturale di Bcc sono gli ambienti umidi intorno alle radici delle piante e i sedimenti di fiumi e laghi.		

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
La fonte di Pa può trovarsi nell'ambiente		101,125

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Le esatte vie di trasmissione di Pa non sono state scoperte		
Per la maggior parte dei pazienti con FC l'origine della loro infezione da Pa non può essere determinata		

La nostra analisi:

Studi osservazionali di epidemiologia molecolare, oltre che review di rispettate autorità, documentano trasmissione di Pa e Bcc dall'ambiente naturale al paziente (48,54,76,385,386).

Pa è frequentemente isolato nell'ambiente ma il momento del primo contatto con il paziente rimane sostanzialmente sconosciuto. Pa è stato isolato nell'habitat ambientale, principalmente in prossimità di luoghi umidi, o direttamente nell'acqua di laghi, fiumi o in ambienti domestici (48).

L'habitat di Bcc è costituito generalmente dal suolo e dalle acque, ma il germe è stato isolato in svariati ambienti, soprattutto vegetali. Relativamente a Bcc la diffusione nell'ambiente dei suoi genomovars è conosciuta solo parzialmente. Per alcuni genomovar, come *Burkholderia cenocepacia* (genomovar III, il più diffuso tra i malati FC), esiste un'ampia distribuzione ambientale e anche la maggior parte degli isolati clinici appartiene a questo genomovar. La diffusione di ceppi fra ambiente naturale e pazienti FC è stata recentemente descritta e i ceppi patogeni umani non sono necessariamente distinti dai ceppi ambientali. (54) Per altri, come ad es. *Burkholderia ambifaria* (genomovar VII), il ruolo come patogeno umano è sicuramente minore e il ceppo è da ritenere tipicamente ambientale. (54,76,385)

La trasmissione di Sa dall'ambiente al paziente FC non è stata indagata. Sa è largamente diffuso in natura; ma il momento del primo contatto con il germe al di fuori dell'ambiente di cura non è noto. I reservoirs meglio conosciuti di Sa e MRSA non sono rappresentati dall'ambiente, ma dalle fosse nasali dei pazienti o dei portatori (fino al 50% dei soggetti sani). (383)

In conclusione, solo un numero limitato di studi ha affrontato la problematica della trasmissione dei principali patogeni FC dall'ambiente al paziente.

Per Pa, anche se la fonte dell'acquisizione del germe rimane sconosciuta nella maggior parte dei casi, il ruolo maggiore sembra esser giocato dall'ambiente.

Per Bcc il suolo e le piante sembrano essere la sorgente principale dell'infezione, anche se al momento esistono dati parziali sulla distribuzione delle varie sottospecie del germe in natura.

Per quanto concerne Sa e MRSA, la trasmissione dall'ambiente al paziente sembra avere un ruolo minore rispetto al ruolo rappresentato da sorgenti animate (fosse nasali).

b2 E' dimostrata la trasmissione dei principali patogeni FC da reservoirs nosocomiali a paziente?

Consensus europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Studi molecolari hanno mostrato la trasmissione di Bcc da paziente a paziente sia in ambienti sanitari che non sanitari	AI	58,61-63,72-75
E' stata riportata la trasmissione associata alle cure sanitarie di MRSA da soggetti non FC a pazienti con FC e da paziente FC a paziente FC		6,59

LG USA

cosa dice la LG	grading	ref
Per Pa i dati attuali suggeriscono un ruolo per la contaminazione ambientale da parte di secrezioni infette		
MRSA può contaminare le superfici delle stanze ospedaliere di pazienti con MRSA e gli indumenti degli operatori sanitari		124
uno stesso ceppo di PA, come documentato dalla PFGE, è stato isolato dai lavandini e dai pazienti durante il ricovero		47,125
MRSA può contaminare le superfici delle stanze ospedaliere di pazienti con MRSA e gli indumenti degli operatori sanitari		124
Pa sospeso in soluzione fisiologica può sopravvivere su superfici asciutte per 24 ore e nell'escreato dei pazienti per 8 giorni		45,47
uno stesso ceppo di Pa, come documentato dalla PFGE, è stato isolato dai lavandini e dai pazienti durante il ricovero		47,125
Bcc ha sopravvivenza elevata sulle superfici		126

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Bacinelle e lavabi sono stati trovati contaminati da Pa e ceppi identici sono stati isolati sulle mani del personale	III	127, 128

LG Fra

cosa dice la LG	grading	ref
la trasmissione di Sa è interumana, sia diretta che indiretta tramite superfici o materiali contaminati		
La contaminazione dei pazienti da parte di Ax e Sm può avvenire a partire da antisettici contaminati		
Sa è un batterio relativamente resistente che può sopravvivere a lungo sulle superfici inerti		13,129

L'ambiente ospedaliero può essere contaminato da Pa in particolare l'acqua, i sifoni dei lavandini		113,118,119
La fonte di Pa può trovarsi nell'ambiente		101,125
Sa è un batterio relativamente resistente che può sopravvivere a lungo sulle superfici inerti		13,129
L'ambiente ospedaliero può essere contaminato da Pa in particolare l'acqua, i sifoni dei lavandini		113,118,119
La fonte di Pa può trovarsi nell'ambiente		101,125

La nostra analisi:

(VEDI ANCHE CAPITOLO C)

Studi osservazionali di epidemiologia clinica e epidemiologia molecolare documentano la trasmissione di Pa dall'ambiente clinico al paziente. (45,47,48,125,387,388) Gli scarichi dei lavandini e i bagni in genere sono fra i reservoirs nosocomiali di Pa più frequentemente descritti all'interno dei Centri (45,47,388) ed è stata stabilita una correlazione fra la frequenza con cui i pazienti sono venuti in contatto con gli ambienti sanitari e la loro percentuale di contaminazione.(125) Come reservoirs ambientali sono stati segnalati anche i luoghi umidi, inclusi i saponi, le superfici in genere (tavoli, suppellettili...) e i giocattoli. (45) Anche se gli studi riguardanti i reservoirs nosocomiali dei principali patogeni FC sono pochi, Pa è stato isolato, con una frequenza dell'87%, dagli scarichi dei lavandini e l'aerosolizzazione del germe al momento dell'apertura dei rubinetti, con conseguente diffusione nell'ambiente, è ritenuta possibile. (388)

Le esperienze di Speert riguardo a Pa sono in accordo con Doering e Zimakoff, anche se il germe è stato isolato dall'ambiente inanimato più raramente. (387)

Riguardo ai ceppi di Pa epidemici esistono ancora pochi studi, ma per quanto concerne le infezioni crociate fra pazienti descritte da McCallum e da Armstrong non sono stati individuati reservoirs ambientali. (70,389)

Pochi studi hanno valutato la presenza di Bcc in ambito sanitario. (47,99) Studi molecolari condotti nell'ambiente di degenza hanno portato all'isolamento dello stesso ceppo di Bcc responsabile dell'infezione dei pazienti. (390) Il germe è stato isolato solo occasionalmente nei sifoni dei lavandini. (47) L'occasionale contaminazione dei sifoni con Bcc è verosimilmente attribuibile al fatto che gli ambienti di cura erano principalmente occupati da pazienti infettati da Pa. (47) Il ruolo dei reservoirs ospedalieri non è stato comunque indagato a fondo e in molti casi la descrizione delle epidemie non si è accompagnata a indagini ambientali o all'isolamento del germe nell'ambiente.

Il ruolo delle superfici ambientali e di altri fomite nella trasmissione di Sa non è chiaro. La trasmissione avviene per contatto diretto, attraverso le mani, oppure per diffusione per via aerogena del germe durante le normali mansioni sanitarie. (383)

Riguardo a Sm studi osservazionali di epidemiologia molecolare in un limitato numero di pazienti suggeriscono la possibilità di l'acquisizione dall'ambiente ospedaliero dove il germe è stato isolato da lavandini, rubinetti e ambienti a contatto con l'acqua. (56)

In conclusione:

Pa è stato isolato in ambiente ospedaliero, principalmente in ambienti umidi, e può essere acquisito dai pazienti. Relativamente ai ceppi epidemici di Pa, i pochi dati a disposizione non sembrano documentarne l'isolamento nell'ambiente.

Bcc: solo un numero limitato di ceppi è stato isolato nell' ambiente di cura e in molti casi la descrizione di epidemie non si accompagna a isolamento del germe nell'ambiente ospedaliero.

Il ruolo delle superfici ambientali nella trasmissione di Sa non è chiaro. Dati limitati sembrano suggerire la possibilità di acquisizione di Sm dagli ambienti umidi ospedalieri

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
le ampolle nebulizzatrici di pazienti FC possono essere contaminate da Pa		113-115, 117
Pa è stato isolato in vasche per idromassaggio e bagni		116
Pa sospeso in soluzione fisiologica può sopravvivere su superfici asciutte per 24 ore e nell'escreato dei pazienti per 8 giorni		45,47
Bcc ha sopravvivenza elevata sulle superfici		126

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Fra

cosa dice la LG	grading	Ref
le soluzioni antisettiche e i dispositivi medici come i nebulizzatori possono essere contaminati da Pa		113,118-123

Consensus Europeo: nulla

La nostra analisi:

(VEDI ANCHE CAPITOLO C)

Sono stati descritti in ambito sanitario vari tipi di reservoirs da cui sono originate epidemie. Il ruolo delle superfici ambientali non è chiaro, anche per germi ben conosciuti, come Sa, e in patologie diverse dalla FC. (383)

Esperienze recentemente pubblicate riguardo ai Gram negativi non fermentanti in FC fanno principalmente riferimento a infezioni crociate originate in seguito a contaminazione di prodotti usati per via aerosolica, di nebulizzatori, ventilatori e spirometri (75,106,113-115,152,391).

Apparecchi per aerosol dei pazienti FC possono essere contaminati da Pa e Bcc. Hutchinson sottolinea che i pazienti che hanno seguito le appropriate istruzioni per le pratiche igieniche del nebulizzatore, inclusa l'asciugatura, abbiano un basso rischio di contaminazione (113). Lester tuttavia fa notare che un'elevata percentuale di pazienti FC non riceve istruzioni adeguate per la pulizia del nebulizzatore o non segue le istruzioni. (391) Riguardo agli spirometri uno studio di Jacques documenta che dopo l'uso di boccagli con filtro la colonizzazione da Bcc è scesa da 8.2% a 0% senza altri cambiamenti di misure preventive. (363)

Govan sottolinea la possibilità di isolamento di Pa in vasche per idromassaggio e bagni (116).

Infezioni nosocomiali da Bcc con andamento epidemico, causate da pratiche assistenziali eseguite in maniera non asettica, sono state descritte in soggetti non FC oppure fra pazienti FC e non FC (75,91,95,116,152,363,392).

Un'epidemia di Bcc è stata segnalata in 14 pazienti oncologici e il germe è stato isolato dalla sacca usata per preparare la soluzione di lavaggio dei cateteri a base di eparina (95).

Holmes ha descritto un'epidemia causata da un unico clone in circa 200 soggetti fra pazienti con e senza FC: il reservoir è stato individuato in un paziente ventilato e studi microbiologici sui tubi del ventilatore hanno evidenziato occasionali contaminazioni (3/125) (75).

Recentemente, la diluizione con acqua contaminata da Bcc di soluzioni antisettiche cutanee e di fiale di eparina usate per cateteri ha determinato un'epidemia di larghe proporzioni in Libano. (392)

In conclusione, tutti gli oggetti connessi con l'ambiente di cura esposti alle secrezioni dei pazienti possono essere contaminati e teoricamente possono essere considerati fonti di infezione.

Apparecchi per aerosol, ventilatori, spirometri e soluzioni per uso inalatorio rivestono un'importanza critica per il diretto accesso alle vie respiratorie.

Le vasche e gli ambienti umidi, costituiscono un ambiente in cui i gram negativi possono facilmente sopravvivere.

Esperienze di acquisizione dei germi a seguito di pratiche assistenziali, anche non direttamente maturate su pazienti FC, meritano di essere segnalate per individuare le procedure assistenziali connesse con la diffusione di ceppi batterici.

b4 E' dimostrata la trasmissione dei principali germi patogeni FC da paziente a paziente?

Consensus europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
Molti studi epidemiologici che utilizzano metodiche di tipizzazione molecolare dimostrano una infezione crociata da parte di Pa tra pazienti con FC	AI	47,65-71
Studi molecolari hanno mostrato la trasmissione di Bcc da paziente a paziente sia in ambienti sanitari che non sanitari	AI	58,61-63,72- 75
Molti studi hanno confermato che <i>B. cenocepacia</i> (genomovar III) è altamente trasmissibile e virulento nei pazienti con FC		57
E' stata riportata la trasmissione associata alle cure sanitarie di MRSA da soggetti non FC a pazienti con FC e da paziente FC a paziente FC		6,59
Epidemie causate dallo stesso clone di Bcc si sono verificate in diversi centri FC a causa del cambiamento del Centro di cura da parte di pazienti		76,77
Esistono prove scarse di infezione crociata da parte di altri germi patogeni connessi alla FC		78

b4.1 Ruolo del contatto diretto

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
la trasmissione di MRSA fra pazienti è stata documentata		90
La trasmissione ospedaliera di MRSA fra pazienti FC è stata descritta		60
è stata descritta la trasmissione di Sa da paziente a paziente in un campo estivo		1
la maggior parte della trasmissione di Pa avviene attraverso contatti diretti ed indiretti o attraverso le droplets		
la trasmissione di Pa tra fratelli FC è stata documentata		49,68, 91,92
la trasmissione di Pa fra pazienti FC in ambienti non ospedalieri (feste, occasioni sociali) è stata documentata		68,82, 100
la trasmissione di Pa fra pazienti FC in ambienti ospedalieri è stata documentata		1,28,65, 70,80- 83

Alcuni studi condotti su gruppi di pazienti di grandi dimensioni non hanno evidenziato infezione crociata da parte di PA		49,93, 94
la trasmissione di Bcc è stata ampiamente dimostrata tra pazienti FC sia in ambienti sanitari che non sanitari.		8,74,79, 87,88
nella trasmissione di Bcc si ritiene siano implicati contatti sia diretti che indiretti con secrezioni infette, ed il contagio tramite goccioline di secrezioni		8,74,79, 87,88,95
sono stati descritti pazienti con lo stesso genotipo di Sm		84,86
sono stati trovati pazienti con lo stesso genotipo di Ax		84,85

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa

cosa dice la LG	grading	Ref
E' stato provato che i fratelli normalmente albergano lo stesso clone di PA; ciò indica che, nei pazienti FC che condividono la stessa casa per periodi di tempo prolungati, l'infezione crociata è frequente o che esiste un'origine ambientale comune	III	92,96,97

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc

cosa dice la LG	grading	Ref
Le secrezioni respiratorie sono la fonte principale di Bcc e la via principale di trasmissione		98,99

LG Fra

cosa dice la LG	grading	Ref
la trasmissione di Sa è interumana, sia diretta sia indiretta tramite superfici o materiali contaminati		
La trasmissione di Pa può avvenire a partire da altri pazienti colonizzati o infetti e studi non recenti hanno dimostrato che questa trasmissione inter-umana necessita un contatto ravvicinato e prolungato		49,101
la trasmissione di Pa è stata descritta presso i bambini di una stessa famiglia o partecipanti allo stesso campo di vacanza		68,82, 92, 97,100
La trasmissione crociata di ceppi di Pa con caratteristiche di multiresistenza è stata descritta sia nei malati ospedalizzati che tra centri ospedalieri		56,70,81, 94,102
è stata dimostrata l'elevata trasmissibilità di alcuni cloni di Bcc all'interno di comunità di pazienti con FC		88

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
E' stato mostrato che l'infezione crociata tra pazienti con FC avviene nei campi estivi		68,82, 100
La trasmissione di Bcc è facilitata da un contatto prolungato diretto o indiretto		

b4.2 Pulizia delle mani (dei pazienti; degli operatori)?

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
PA può essere isolato sulle mani degli operatori sanitari e dei pazienti.		45,47, 49

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:nulla

LG Fra

cosa dice la LG	grading	Ref
La contaminazione dei pazienti da parte di Ax e Sm può avvenire per trasmissione attraverso le mani		

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
La trasmissione di Sa da portatori sani a pazienti FC attraverso il contatto con le mani è una via importante		
Pa può essere isolato sulle mani degli operatori sanitari e dei pazienti.		

b4.3 Ruolo del contatto indiretto tramite vari substrati

LG USA

cosa dice la LG	grading	Ref
Per Pa i dati attuali suggeriscono un ruolo per la contaminazione ambientale da parte di secrezioni infette		
la trasmissione aerea vera di Pa non è stata sufficientemente documentata		45,49.68
la trasmissione aerea di Bcc non è certa ma non può essere esclusa		98,105, 106

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:nulla

LG Fra

cosa dice la LG	grading	Ref
la trasmissione di Sa è interumana, sia diretta che indiretta tramite superfici o materiali contaminati		
la trasmissione di Pa è stata descritta durante le prove di funzionalità respiratoria o l'aerosolterapia		108
La contaminazione dei pazienti da parte di Ax e Sm può avvenire a partire da antisettici contaminati		

La nostra analisi:

(VEDI ANCHE CAPITOLO D)

Pa:

Studi di epidemiologia clinica suggeriscono la possibilità di trasmissione di Pa. L'istituzione dell'isolamento "per coorti" ha infatti determinato una forte diminuzione dell'incidenza di colonizzazione cronica da Pa presso il Centro danese (168) e una diversa incidenza nell'acquisizione di Pa, attribuibile a una diversa esposizione al germe, è stata segnalata in 2 Centri nel Wisconsin, dove erano in follow-up pazienti diagnosticati per screening neonatale. (167)

Le evidenze maggiori di trasmissione derivano da studi di epidemiologia molecolare (47,65,68-70,80-83,382,389,394-396,414). Non tutti gli studi confermano la trasmissibilità di Pa.(397) Esperienze relative a singoli centri con studi longitudinali di epidemiologia molecolare non mostrano fenomeni di clonalità. Studiando per un periodo di 4 anni un limitato numero di pazienti che condividevano ambiente di studio e strumenti per la fisioterapia, Tubbs non ha dimostrato infezioni crociate (398).

Il rischio di infezione crociata da Pa fra pazienti FC è definito minimo da alcuni studi, ma i prolungati contatti aumentano il rischio (443). L'importanza della durata del contatto sembra essere confermata da studi condotti in fratelli affetti da FC. Rischio di clonalità fra fratelli è stato descritto da Grothues, da Tubbs e da Wolz (68,398,399). Quest'ultimo segnala come i fratelli siano colonizzati dallo stesso clone mentre pazienti senza alcun grado di parentela non lo siano (68). Esistono tuttavia esperienze in cui fratelli, nonostante il contatto prolungato, albergano ceppi genotipicamente diversi (400). Ojeniyi ha sottolineato l'importanza dei contatti sociali durante esperienze nei campi estivi per pazienti nella trasmissione di Pa (82). Wolz ha quantizzato intorno al 10% la possibilità di trasmissione, ma tale deduzione si basa su un numero troppo limitato di pazienti (solo 3/31 pazienti) per poter essere considerata affidabile (68). Non tutte le esperienze maturate nei campi hanno documentato la trasmissione di ceppi. Hunfeld in un'esperienza condotta in un campo con particolare sorveglianza microbiologica non documenta infezioni crociate (80).

In alcuni casi, ceppi di Pa mostrano un elevato grado di trasmissibilità, tanto da meritare l'eponimo di "ceppi epidemici" (65,70,81-83,382,389,395). Non è noto quali siano le caratteristiche microbiologiche responsabili dell'elevato grado di trasmissibilità. Studi su larga scala condotti con il supporto di metodiche di epidemiologia molecolare nel Regno Unito documentano che infezioni crociate si sono ampiamente verificate fra Centri e all'interno dei Centri. Nel Regno Unito sono stati identificati 4 ceppi di Pa responsabili di epidemie, il ceppo più frequentemente riscontrato in Inghilterra e Galles è il "ceppo Liverpool" seguito dal "Midlands 1" e da altri 2 genotipi (396). La presenza di ceppi epidemici è stata rilevata anche in Australia (389) dove 65 (55%) dei pazienti pediatrici del Centro albergavano un ceppo clonale. Studi osservazionali suggeriscono un'associazione fra quasi tutti i ceppi epidemici descritti e la resistenza agli antibiotici. Le caratteristiche fenotipiche del germe riguardo alla resistenza agli antibiotici non sono di per sé un elemento suggestivo di clonalità, ma in alcuni casi proprio da osservazioni relative alla resistenza sono scaturiti studi di epidemiologia molecolare con documentazione di clonalità. 55/65 pazienti a Liverpool albergano lo stesso clone resistente a ceftazidime, responsabile di una epidemia a lungo termine (65). Il clone Pa "Sheffield" ha caratteristiche di resistenza agli antibiotici più spiccate rispetto al clone "Liverpool" e i pazienti colonizzati da ceppi clonali necessitano di un più intenso trattamento antibiotico (65,394,395) Anche 22 adulti di Manchester hanno clone epidemico, con caratteristiche di multiresistenza. (81) Il clone descritto da Armstrong non ha caratteristiche distintive per quanto riguarda la resistenza agli antibiotici (389).

Teoricamente, l'infezione cronica con ceppi epidemici, considerate le caratteristiche di resistenza dei ceppi stessi, potrebbe determinare una prognosi peggiore. Rimane comunque da determinare se i ceppi clonali siano veramente più virulenti rispetto ai non clonali (389). Sia pure su dati numericamente limitati, i pazienti infettati cronicamente con ceppo Liverpool presentano un decremento maggiore di funzione polmonare rispetto ai soggetti colonizzati da ceppi unici. I pazienti descritti da Edenborough hanno avuto necessità di un più intenso trattamento antibiotico. (395)

In sintesi, le evidenze di trasmissione di Pa sono relative a:

- Trasmissione di ceppi in pazienti ricoverati all'interno di strutture ospedaliere
- Trasmissione nei campi o trasmissione di ceppi attraverso i contatti sociali
- Superinfezione da parte di ceppi altamente trasmissibili
- Ceppi altamente trasmissibili descritti frequentemente come ceppi multiresistenti
- Generale necessità di segregare e evitare la socializzazione per ridurre il rischio di infezioni crociate
- Incremento di morbilità associato a trasmissione di ceppi epidemici

Il problema delle infezioni crociate da Pa epidemico sembra solo in parte attribuibile completamente alla trasgressione delle misure di controllo dell'infezione. Poiché finora sono stati descritti solo pochi ceppi epidemici, bisogna ipotizzare che tali ceppi abbiano caratteristiche biologiche tali da favorire la loro diffusione da paziente a paziente. Il ruolo dell'ambiente nella diffusione di questi ceppi rimane tuttora da chiarire. Le osservazioni di Armstrong e McCallum non hanno portato all'isolamento di ceppi clonali nell'ambiente nonostante la sorveglianza (389, 70). Dati osservazionali suggeriscono che la diffusione più probabile di ceppi clonali sia quella da paziente a paziente (401).

Molti sono i punti da chiarire riguardo alla trasmissione dei ceppi di Pa e all'esistenza di ceppi clonali. I problemi che più urgentemente necessitano di una risposta sono lo studio della frequenza del fenomeno, le caratteristiche biologiche dei ceppi, l'impatto dei ceppi clonali sulla morbilità e mortalità e le azioni da attuare per prevenire la trasmissione di cloni epidemici (18). Capire a fondo l'impatto dei ceppi clonali richiede inoltre un'estesa sorveglianza su aree geografiche multiple (402).

La documentazione di ceppi epidemici di Pa solleva tuttavia molti problemi. L'analisi molecolare che documenta la trasmissione non fa parte degli studi microbiologici routinari. Sono attualmente argomenti di discussione se sia giustificata la sorveglianza microbiologica con studi di epidemiologia molecolare, con quale cadenza dovrebbero essere condotte tali indagini, e quali siano le tecniche più idonee per la tipizzazione. Un' appropriata sorveglianza con analisi molecolare ha determinato l'assunzione di misure igieniche che hanno limitato la diffusione del clone epidemico (81).

Bcc

L'infezione da Bcc è riconosciuta come un problema emergente fin dai primi anni '80 (151). Quando studi epidemiologici hanno documentato un incremento della frequenza degli isolati batterici e dei pazienti colonizzati dal germe. Le iniziali osservazioni relative all'ipotesi di trasmissione del germe hanno avuto conferma sia dagli studi di Whiteford, che nel proprio centro ha documentato nel breve periodo (un anno) un forte incremento dei pazienti colonizzati da Bcc (da 1 a 23) (403), che da quelli di Thomassen (91), che ha segnalato un incremento della prevalenza in un anno dal 7% al 15%. Pur in assenza di studi molecolari, tali osservazioni suggeriscono fortemente la trasmissione del germe .

La possibilità che l'infezione crociata originasse all'interno delle strutture ospedaliere è stata presa in considerazione poiché in molti casi la prima coltura dalle vie aeree dopo l'ospedalizzazione documentava l'acquisizione del germe (91).

In via indiretta, la possibilità di infezioni crociate nei centri di cura è stata anche suggerita dal fatto che la segregazione dei pazienti in ambito ospedaliero ha limitato la diffusione di Bcc (120). Paul, con uno studio condotto in 2 centri diversi in Australia, registra una diversa epidemiologia dell'infezione da Bcc in relazione all'implementazione o meno della segregazione (139).

Studi di epidemiologia molecolare hanno documentato infezioni crociate (54,61,74,88,91,120,135,137,139,150,404-412). In 7 dei 13 centri francesi studiati sono presenti infezioni crociate (404). In Italia sono state descritte epidemie, in parte attribuibili a diffusione all'interno dei Centri, e in 28 pazienti siciliani è stata osservata un'analogia molecolare fra il ceppo clonale e il ceppo Bcc ET12 (61,405,406). Il cambiamento di Centro di assistenza da parte di un paziente e la mancata efficacia delle misure di controllo dell'infezione, ha portato alla diffusione del ceppo e ad un cambiamento della situazione epidemiologica relativa a Bcc nell'intero Centro (150). Chen ha descritto questo fenomeno dimostrando anche

come, dopo la trasmissione del ceppo di Bcc denominato PHDC, questo sia rimasto endemico nei centri (150)

Pochi dati esistono sulle modalità di acquisizione del germe. Sheve non ha documentato associazione fra durata di ospedalizzazione, lunghezza dell'esposizione o valore di FEV1 nell'acquisizione del germe (408).

Accanto alla diffusione dell'infezione in strutture ospedaliere, è stata segnalata la possibilità di diffusione tramite la socializzazione fra pazienti al di fuori dell'ospedale. La più chiara evidenza deriva da studi Nord americani sui campi estivi. LiPuma dimostra trasmissione di Bcc da un paziente ad un altro in seguito alla partecipazione a campi estivi. (54) Smith dimostra epidemie occorse al di fuori dell'ambiente ospedaliero e sottolinea l'importanza di segregare in ospedale e di limitare i contatti all'esterno (137). Govan suggerisce che i contatti sociali sono importanti nella diffusione dell'epidemie all'interno delle cliniche e fra le cliniche (88).

Pegues in studi sui campi ha dimostrato l'acquisizione di Bcc sia attraverso la conversione dello sputo sia attraverso l'analisi molecolare degli isolati batterici (74). Anche se la modalità di acquisizione non è stata chiarita, la possibilità per un paziente di essere colonizzato aumenta con la partecipazione ai campi, in maniera proporzionale alla durata (74).

Un'altra esperienza condotta nel nostro Paese sottolinea l'importanza della diffusione nosocomiale del germe da paziente a paziente, documentata in 10 casi, ma sottolinea come il contatto sociale possa aver giocato un ruolo importante nell'infezione da Bcc (61).

Non tutti gli studi analizzati confermano la diffusione dell'infezione da Bcc (409-411).

- In uno studio sono stati messi a confronto 2 gruppi piuttosto piccoli di pazienti (Bcc vs altro). Si è solo dimostrato che non si è trasmessa infezione. In ogni caso uno degli autori ha successivamente pubblicato dimostrando una trasmissibilità dell'infezione (409).

- Taylor su una casistica di 5 pazienti FC mostra come nel suo Centro non si sia verificata trasmissione di Bcc, e conclude che in mancanza di un ceppo epidemico la segregazione può non essere necessaria (410).

- Steinbach analizza 22 pazienti, ma i risultati raggiunti sembrano attribuibili alla natura dei pazienti (in parte trapiantati e provenienti da Centri diversi) e alla fortunata assenza, nella sede oggetto di studio, di un ceppo epidemico "residente" (411).

Il fatto che in alcune sedi manchino i ceppi epidemici, vuoi per l'assenza di ceppi epidemici residenti, vuoi per le misure di segregazione che possono aver contribuito a tali risultati, non deve necessariamente far generalizzare il concetto che Bcc non si trasmette.

Considerata la trasmissibilità tra pazienti, dall'ottobre 2000 la Cystic Fibrosis Foundation ha annunciato che pazienti FC con Bcc non possono partecipare agli eventi organizzati dalla Cystic Fibrosis Foundation.

Alcune caratteristiche molecolari del germe sono state inizialmente associate a elevata trasmissibilità. Poiché i ceppi responsabili di alcune epidemie avevano come caratteristiche molecolari i geni BCESM e a cblA+, si è ritenuto di riconoscere in questi geni i marcatori della trasmissibilità. Oggi sono state ben descritte epidemie da ceppi privi di queste caratteristiche genetiche. Le epidemie in USA sono caratterizzate da bassa prevalenza di BCESM e cblA+, confermando che tali marcatori non sono da considerare a pieno titolo markers di trasmissibilità.

Tutti i genomovars descritti sono stati associati a diffusioni epidemiche in pazienti FC. Il genomovar III sembra potenzialmente il più trasmissibile (412). Anche se i dati relativi alla prevalenza dei vari genomovars in pazienti FC sono incompleti, è stata osservata un'ampia variabilità nelle realtà oggetto di studio. La prevalenza in Canada del genomovar III è 83% mentre in USA è del 50%, con bassa prevalenza di BCESM e cblA+ (135,412). Il fenomeno della superinfezione con sostituzione di un genomovar con un altro è stato descritto e il genomovar III, quello considerato più virulento, ha rimpiazzato il Gv II (135).

In sintesi

Le prove relative alla trasmissione di Bcc sono dunque riferite a:

- Trasmissione di ceppi in pazienti precedentemente ricoverati all'interno di strutture ospedaliere
- Trasmissione di ceppi nei campi estivi o trasmissione attraverso i contatti sociali
- Superinfezione con ceppi appartenenti a diversi genomovars

- Generale necessità di segregare e evitare la socializzazione per ridurre il rischio di infezioni crociate
- Epidemie su larga scala

MSSa e MRSA

E' dimostrata, sulla base di studi di epidemiologia clinica e molecolare, la diffusione del germe fra pazienti FC, da pazienti non FC a FC e viceversa (60,89,383,393). Una revisione sistematica della letteratura (MRSA), pur sottolineando le debolezze metodologiche derivanti dalla mancanza di studi ben disegnati, indica che certi comportamenti, che includono l'isolamento, possono ridurre le problematiche della trasmissione di MRSA (393).

Sm e Ax.

Solo 3 studi riguardano la trasmissione di Sm e uno riguarda la trasmissione di Ax (56,365,421). Le possibilità di giudizio possono pertanto essere solo parziali. E' stata comunque documentata la possibilità di infezioni crociate tra pazienti colonizzati con questi germi.

In conclusione, studi di epidemiologia molecolare documentano la trasmissione di cloni di Sa, MRSA, Pa, Bcc, Sm e Ax fra pazienti. La maggiore evidenza di trasmissione tra pazienti è per Bcc, alcuni ceppi di Pa (da considerare pertanto epidemici, talora con particolari caratteristiche di resistenza agli antibiotici), e MRSA. La maggioranza degli studi analizzati ha come outcome solo l'avvenuta trasmissione, non lo studio della via di trasmissione.

E' documentata la trasmissione di tutti i principali patogeni attraverso il contatto diretto o indiretto con le secrezioni. I contatti stretti fra pazienti e gli ambienti affollati facilitano la diffusione di ceppi. Poiché i principali germi patogeni FC sono stati isolati sulle mani, anche nella FC l'appropriata pulizia delle mani si pone come uno dei cardini per la prevenzione delle infezioni crociate.

b5 Quanto possono sopravvivere nelle secrezioni i principali germi patogeni della FC?

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Pa sospeso in soluzione fisiologica può sopravvivere su superfici asciutte per 24 ore e nell'escreato dei pazienti per 8 giorni		45, 47
Bcc ha sopravvivenza elevata sulle superfici		126

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Fra

cosa dice la LG	grading	ref
SA è un batterio relativamente resistente che può sopravvivere a lungo sulle superfici inerti		13,129

Consensus Europeo: nulla

La nostra analisi:

Qualsiasi superficie inerte può essere contaminata dalle secrezioni. Per le peculiari caratteristiche delle secrezioni bronchiali dei pazienti FC la sopravvivenza di alcuni patogeni sospesi nelle secrezioni bronchiali è più lunga rispetto alla loro sopravvivenza in soluzione fisiologica (45,47,126). La permanenza di alcuni germi nell'esperto è una condizione favorevole per il germe. Pa sospeso in soluzione fisiologica può sopravvivere su superfici asciutte per 24 ore e nell'escreato dei pazienti per 8 giorni (45,47). E' stata documentata

trasmissibilità tramite la normale stretta di mano fino a 30 minuti in caso di sospensione in soluzione fisiologica e trasmissibilità tramite normale stretta di mano fino a 180 minuti in caso di sospensione del germe nelle secrezioni bronchiali (45,47).

Bcc nello sputo ha sopravvivenza di 3-4 ore sulle superfici e ceppi vitali, benché a bassa carica, sono stati segnalati anche dopo 24 ore.

In conclusione, solo un limitato numero di studi analizza le capacità di sopravvivenza dei ceppi nell'ambiente esterno. Le secrezioni bronchiali dei pazienti FC determinano un prolungamento della sopravvivenza di Pa e Bcc.

L'appropriata igiene delle mani delle mani sembra giocare un ruolo essenziale nel prevenire la diffusione dei germi.

b6 Trasmissione attraverso le "droplets" (goccioline di secrezioni): fino a che distanza possono arrivare le goccioline?

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
La possibilità di trasmissione di Pa attraverso droplets è stata dimostrata		45,47

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	Ref
Le secrezioni respiratorie sono la fonte principale di Bcc e la via principale di trasmissione		98,99

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
I batteri presenti nelle droplets colonizzano le vie aeree. E' necessario uno stretto contatto (distanza < 1 metro)	AII	

Viene considerato assodato che la distanza cui arrivano le droplets sia pari a 1 metro (422).

b7 Trasmissione per via aerogena

LG USA

cosa dice la LG	grading	Ref
la trasmissione aerea vera di Pa non è stata sufficientemente documentata		45,49,68
la trasmissione aerea di Bcc non è certa ma non può essere esclusa		98,105,106

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
L'aria potrebbe agire da veicolo di trasmissione da Pa a pazienti con FC negli ospedali		108
Pazienti FC con Bcc potrebbero tossire e in tal modo creare aerosol contaminati da batteri, i quali poi potrebbero colonizzare altri pazienti. Tuttavia, una tale via di trasmissione non è stata sostenuta da altri studi		47,98,106

La nostra analisi:

La trasmissione per via aerogena di Sa durante le normali mansioni sanitarie non è sufficientemente documentata (383).

La trasmissione aerea vera di Pa non è stata sufficientemente documentata. La trasmissione aerea di Bcc non è certa ma non può essere esclusa. Ensor associa l'esecuzione della fisioterapia a campionamenti positivi per Bcc nell'aria (99). Burdge non ha rilevato la possibilità di diffusione di Bcc per via aerogena (106).

In conclusione, dall'analisi dei dati della letteratura emerge che la trasmissione per via aerogena dei patogeni classici della FC non è documentata. La trasmissione avviene principalmente attraverso le goccioline o per contatto diretto.

Valutazioni generali conclusive

Il ruolo dell'ambiente esterno nell'acquisizione dei patogeni classici della FC, soprattutto per i Gram negativi non fermentanti, deve essere definito con certezza e i reservoirs naturali dei germi devono essere meglio precisati.

Il ruolo giocato dagli ambienti sanitari nella trasmissione di patogeni FC deve essere studiato in maniera più approfondita. La sopravvivenza dei germi nelle secrezioni dei pazienti FC è lunga. Tutti gli oggetti connessi con l'ambiente di cura esposti alle secrezioni dei pazienti possono essere contaminati e possono costituire fonte di infezione. La sorveglianza microbiologica degli ambienti sanitari (ambulatori e luoghi di degenza) sembra avvenire in maniera non ottimale. Solo in un limitato numero di casi in corso di epidemie da Gram negativi non fermentanti sono stati indagati gli ambienti sanitari e sono stati isolati i ceppi responsabili dell'infezione.

Gli apparecchi per aerosol, i ventilatori, gli spirometri e soluzioni per uso inalatorio rivestono un'importanza critica per la possibilità di accesso diretto alle vie respiratorie.

La trasmissione fra pazienti dei patogeni classici FC (Sa, MRSA, Pa e Bcc) è stata documentata ma il fenomeno della trasmissione in molti casi deve essere ancora valutato nella sua globalità. La maggior parte degli studi analizzati ha come outcome l'avvenuta trasmissione, non lo studio della via di trasmissione.

I contatti stretti fra i pazienti e gli ambienti affollati facilitano la diffusione di ceppi. Poiché i principali germi patogeni FC sono stati isolati sulle mani, anche nella FC l'appropriata pulizia delle mani rimane uno dei cardini per la prevenzione delle infezioni crociate.

La trasmissione per via aerogena dei patogeni classici della FC non è documentata e la trasmissione avviene principalmente attraverso le goccioline o per contatto diretto.

Rimangono in molti casi da precisare i cambiamenti adottati nei centri di cura a seguito della documentazione di infezioni crociate e i risultati prodotti.

Alcune aree relative a "Trasmissione e trasmissibilità" che meritano approfondimenti

- Habitat naturale dei vari patogeni FC e delle loro sottospecie
- Modalità di "primo contatto" del patogeno con il paziente
- Presenza dei germi nell'ambiente nosocomiale
- Trasmissione di ceppi epidemici di Pa e Bcc. E' necessario precisare l'eventuale ruolo dell'ambiente nosocomiale. Spesso il ruolo dell'ambiente sembra secondario rispetto alla trasmissione diretta da paziente a paziente
- Biologia dei ceppi epidemici di Pa. Come mai si trasmettono così facilmente? Esiste una particolare recettività da parte del paziente? Da cosa è biologicamente determinata l'interazione ceppo epidemico/paziente ?
- Situazione epidemiologica nazionale relativa ai vari patogeni Se la situazione italiana è abbastanza chiara per Bcc, poco si Sa di eventuali ceppi epidemici di Pa sul territorio nazionale
- Sopravvivenza di ceppi clonali nell'ambiente rispetto a ceppi non clonali
- Vitalità dei patogeni FC sulle varie superfici
- Le "goccioline" arrivano veramente a un metro di distanza?
- Possibilità di diffusione per via aerogena
- Prevalenza dei vari patogeni in apparecchi di nebulizzazione, ampolle, spirometri in relazione a misure di pulizia
- I "patogeni menù frequenti" (da studiare: habitat, trasmissibilità, outcomes)

C) Fattori di rischio per (o protettivi verso) l'acquisizione dei germi

A cura di Cesare Braggion, con il contributo di Paola Melotti e Cinzia Scambi

c1.1	Riferiti al paziente
c1.1.1	Al genotipo,
c1.1.2	Allo stato nutrizionale,
c1.1.3	Grado di severità della malattia

LG USA: nulla
LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla
LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla
LG UK Fra: nulla
Consensus Europeo: nulla

c1.1.4	Precedenti trattamenti antibiotici,
---------------	--

LG USA: nulla
LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Ci sono delle prove "storiche" che la terapia profilattica anti-stafilococcica abbia incrementato l'incidenza di nuove infezioni da Pa, ma una recente revisione sistematica mostra che le prove sono inconcludenti	Ia	131

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Fra

cosa dice la LG	grading	ref
Il trattamento prolungato di Sa può favorire l'emergenza di Pa		
Un trattamento antibiotico profilattico (orale o per inalazione) a lungo termine è un fattore predisponente alla colonizzazione da <i>Aspergillus</i>		133,134

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Il trattamento antibiotico può far aumentare la colonizzazione dell'intestino umano con Pa		132

La nostra analisi:

Pa

Notare la contraddizione tra linee-guida francesi (la profilassi antibiotica anti-stafilococcica è associata ad un aumento di incidenza di Pa) e quelle inglesi, che riportano le conclusioni di una revisione sistematica Cochrane, secondo la quale non sono state raccolte prove conclusive sull'aumento di incidenza di Pa in rapporto all'uso di una profilassi antibiotica anti-stafilococcica nei primi anni di vita (424).

Questa revisione sistematica ha incluso un RCT, che segnalava l'associazione tra profilassi antistafilococcica e comparsa di Pa (425), ma non uno studio prospettico, che ha esaminato una coorte di pazienti diagnosticati attraverso screening neonatale nel Wisconsin (379). I dati di quest'ultimo studio indicano che l'uso prolungato (oltre 30 giorni) di antibiotici per os non mirati a Pa è un significativo fattore di rischio per avere un titolo di anticorpi anti-Pa (lisato cellulare ed esotossina A) maggiore o uguale a 1:256 (OR rispettivamente di 1.87 e 1.96) (379). La misura di esito di questo studio è rappresentata dall'aumento significativo degli anticorpi anti-Pa, che avviene circa 6-12 mesi prima che la coltura si positivizzi per il patogeno; altro fattore di rischio, la frequenza di un Centro dove pazienti con e senza Pa erano in contatto tra loro (OR rispettivamente di 2.57 e 6.52) (379).

Due studi osservazionali di coorte, uno su dati storici, sulla popolazione afferente il Centro di Cleveland (352). e il secondo prospettico, che ha analizzato pazienti diagnosticati per screening neonatale a Denver (426), hanno esaminato il ruolo del sesso nell'acquisizione di Pa. Il sesso femminile si associava ad una acquisizione più precoce di 1,7 anni di Pa mucoide cronico (352). Il sesso femminile, come il genotipo omozigote per DeltaF508 e la positività delle colture di escreato per Sa, erano fattori di rischio per la prima acquisizione di Pa (426). Quest'ultimo studio di coorte prospettico ha una qualità accettabile, poiché il drop out ha riguardato il 14% dei pazienti e i dati mancanti il 23% dei pazienti (426). Anche un altro studio conclude per il sesso femminile come fattore di rischio per l'acquisizione di Pa (427). La più precoce età di prima comparsa di Pa o di colonizzazione da Pa, lo stato di infezione da parte di Pa mucoide o un rischio di acquisire Pa sono stati associati ad un genotipo con mutazioni cosiddette "severe" (classe I, II, III) (426). Peraltro il genotipo aveva una influenza modesta sul declino di funzione polmonare, sul quale agivano probabilmente altri fattori (428). Tutti questi studi che hanno esaminato il ruolo del genotipo sono osservazionali: uno solo di questi, già citato (426), è di coorte prospettico.

Al contrario di quanto verificato per Bcc, uno studio retrospettivo di Toronto ha mostrato che, un anno prima dell'acquisizione di Pa, i parametri della spirometria non sono diversi da quelli dei pazienti "Pa-free" (24). Tuttavia, due studi prospettici su coorti di screenati hanno mostrato che uno score radiologico maggiore di 5 (danno iniziale) e la tosse cronica erano presenti prima dell'acquisizione di Pa (2,379). In quest'ultimo studio, 11/42 pazienti avevano una coltura positiva per Pa e 8/42 pazienti avevano una colonizzazione cronica da Pa (2). Una questione che rimane molto attuale è se il trattamento di Pa al primo isolamento ritardi l'avvio dell'infezione cronica e perciò modifichi l'evoluzione della pneumopatia. Uno studio osservazionale di coorte e sorveglianza microbiologica si è limitato fino ad ora a dimostrare che si otteneva eradicazione di Pa nella maggior parte dei pazienti (429). Anche le osservazioni retrospettive trasversali dei Centri di Copenhagen e Leeds, che hanno considerato però provvedimenti multipli e sequenziali, hanno suggerito che la prevalenza e l'incidenza annuale di infezione cronica da Pa si riducevano in rapporto ad un trattamento della prima infezione (168,430).

L'esperienza del Wisconsin ha indicato che lo screening neonatale non si associerebbe a un ritardo di acquisizione di Pa rispetto ad una diagnosi per sintomi: un fattore confondente di questo studio randomizzato e controllato è rappresentato da differenze organizzative nei due centri partecipanti al programma di screening, di cui uno caratterizzato da promiscuità tra pazienti di diversa età, che presumibilmente favoriva l'acquisizione di Pa (167). Due studi epidemiologici sui dati del Registro USA forniscono risultati contrastanti. Il primo ha incluso tutti i pazienti, che ha raggruppato per la modalità di diagnosi: quelli screenati avevano un rischio di acquisire Pa minore rispetto a quelli diagnosticati per ileo da meconio e sintomi (427). Il secondo ha incluso una coorte di pazienti (3.625, diagnosi entro il 3° anno di vita e tra il 1982 ed il 1990; esclusione dei diagnosticati per ileo da meconio): non vi erano differenze nelle frequenze di acquisizione di Pa a 1, 6 e 10 anni e nel rischio relativo di acquisire Pa tra pazienti diagnosticati prima o dopo le 6 settimane di vita, entrambi i gruppi con o senza sintomi alla diagnosi (431). Una recente messa a punto sullo screening neonatale raccoglie tutti gli studi sull'argomento e sulle diverse misure di esito analizzate (432).

Bcc

L'acquisizione di Bcc è stata associata a una maggior severità della malattia (maggiore bronco-ostruzione, danno radiologico e malnutrizione) e a un'età più avanzata: su questa associazione concordano i rilievi della letteratura, che sono studi caso-controllo (8,151) o osservazionali di coorte. (363,359) Bcc è stato isolato anche nei pazienti afferenti ai Centri pediatrici: anche in questo caso il germe era associato a un'età maggiore e a una malattia più severa (13). Non abbiamo trovato informazioni sull'associazione tra Bcc e genotipo.

Un solo studio ha associato l'acquisizione di Bcc alla somministrazione abituale di aminoglicosidi per via aerosolica (87). Un altro studio di coorte retrospettivo, ma soprattutto i dati microbiologici di due studi clinici multicentrici randomizzati e controllati sull'uso di tobramicina per via aerosolica, non hanno confermato questo fattore di rischio: queste conclusioni vanno considerate nel contesto dei due studi clinici, che hanno incluso circa 500 pazienti trattati con antibiotico per via aerosolica per non più di un semestre (423,134).

Altri patogeni

Due studi osservazionali retrospettivi non consentono di individuare fattori di rischio individuali per l'acquisizione di MRSA. (28,433) Per quanto riguarda SM, gli studi caso-controllo concordano nell'attribuire ad un più frequente o continuativo uso di antibiotici ev una concausa nell'acquisizione del germe. (16,365) Uno studio ha associato all'emergenza di Sm anche la presenza di *Aspergillus fumigatus* e l'uso protratto di steroidi per os. (365) Per quanto riguarda i NTMB, la prevalenza ed i fattori di rischio per l'acquisizione sono diversi in diversi paesi. Negli USA uno studio osservazionale, prospettico e trasversale ha esaminato circa il 10% dei pazienti adulti di 21 centri ed ha segnalato una prevalenza del 13% (*Micobacterium avium* complex 72%, *Mycobacterium abscessus* 16%) e, tra i fattori di rischio per l'acquisizione, l'età più avanzata, una funzione polmonare migliore e la presenza nell'espettorato di Sa (368). Uno studio caso-controllo inglese ha segnalato una prevalenza inferiore, del 3.8% e come fattore di rischio l'uso più frequente di antibiotici per via endovenosa (436).

c1.2 Ambienti frequentati

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
Sono state associate con la trasmissione di Bcc in pazienti FC le seguenti attività:	IA	8,47,74,8 8,95,135
Partecipare a campi scuola estivi FC		74
Dormire nella stessa tenda o bungalow		
Condividere utensili personali (es. posate)		
Ballare con o abbracciare un partecipante al campo con Bcc		
Partecipare a programmi educazionali estivi		135
Partecipare a gruppi FC di adulti		137
Baciarsi		88,137
Contatti intimi		88,137
Prolungati percorsi automobilistici		88,137
Corsi di fitness		88,137
Condividere utensili per bere		88,137
Fratelli con Bcc		8
Stringersi la mano		47,88,95, 136

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
Le seguenti forme di contatto mettono il paziente FC a rischio di infezione Bcc durante eventi sociali con altri pazienti FC:		
Brevi incontri al coperto o all'aperto - Rischio basso		
Contatti sociali più stretti - serate nei pub o ristoranti - Alto		
Stringersi la mano - Alto		
Contatti tra fratelli FC - Alto		
Condividere camere da letto - Alto		
Baciarsi (contatto sociale) - Alto		
Viaggiare insieme in ambienti chiusi, ad esempio auto o ascensore - Alto		
Sport o esercizio fisico collettivo - Alto		
Condividere utensili per mangiare o per bere - Alto		
Contatti intimi - baciarsi, rapporti sessuali - Alto		
La casa, il posto di lavoro, "salad bars" e drogherie non pongono un rischio significativo di acquisire Bcc		
Lavabi domestici, verdure e il tipico concime da giardino non sono fonti importanti di contagio da Bcc.		
Non è necessario per i pazienti con FC evitare il contatto con cipolle e altre verdure		

LG Fra: nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
E' stato mostrato che nei campi estivi si verifica l'infezione crociata tra pazienti con FC da parte di Pa		68,82, 100
Quanto più lunghi e stretti sono i contatti tanto maggiore è il rischio di trasmissione di Pa	AII	

c1.2.1 Contatti in famiglia, scuola, palestre, piscine, lavoro, con altri pazienti FC fuori Centro

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
ridurre i contatti sociali tra i pazienti con Bcc e gli altri pazienti FC fuori dall'ospedale è stato associato a ridotta trasmissione di Bcc		88,91, 138,139
vietare la partecipazione dei pazienti Bcc ai congressi FC è stato associato a ridotta trasmissione di Bcc		13,14

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
La promiscuità sociale al di fuori dell'ospedale e la partecipazione alle vacanze sono, per persone con FC, fattori rilevanti per l'infezione da Pa	III	82

E' stato riportato che l'infezione crociata con Pa avviene, ma con una bassa frequenza, nei campeggi e durante le vacanze per le persone con FC	IIb	82,142,143
E' stato riportato che le vasche per l'idroterapia e le vasche per l'idromassaggio sono ambienti a rischio per le persone con FC perché la combinazione di acqua, calore, aerazione e contaminazione umana ostacola una adeguata disinfezione, fornendo invece le condizioni di sviluppo ideali per Pa	III	58,141
Le docce non sono state segnalate come fonti di infezione crociata da parte di Pa		
Le piscine sono generalmente sicure, purché la clorazione sia mantenuta ai livelli raccomandati		

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
Le piscine, se correttamente disinfettate con il cloro, non sono considerate rischiose		
La trasmissione di Bcc è facilitata da un contatto prolungato diretto o indiretto		
"Whirlpools" e le tinozze calde presentano un alto rischio per gli individui FC		116,145
Gli animali di plastica usati nelle piscine potrebbero essere contaminati da Pa		146
Anche le condutture nell'attrezzatura del dentista contenenti acqua potrebbero essere contaminati da Pa		144,147,148,149

Pa

Gli apparecchi per l'aerosol-terapia di uso domiciliare sono veri reservoir di Pa (119,158). L'ambiente domestico è stato poco indagato per la presenza di Pa, ma è molto probabile che il patogeno sia presente anche qui. Recentemente Pa è stata isolata nel 72% di conviventi domestici sani di pazienti, oltre che nelle tubazioni di drenaggio di docce, bagno, lavandini e toilets (439).

Bcc

Gli studi principali su cui si basano i rilievi di infezione crociata di cui parlano le linee guida sono studi descrittivi, di sorveglianza microbiologica, che hanno utilizzato tecniche di tipizzazione del genotipo di Bcc (88,137). Anche uno studio osservazionale prospettico caso-controllo ha confermato la possibilità di infezione crociata in ambienti diversi da quelli associati alle cure (437). Questo studio ha considerato le nuove infezioni da Bcc in un periodo di 3 anni ed ha incluso 149 "casi" e 286 controlli (435 pazienti in 21 centri): l'analisi multivariata ha identificato come fattori di rischio l'ospedalizzazione, la convivenza con pazienti positivi per Bcc, la frequenza di campi estivi ed il contatto diretto con pazienti positivi (437).

Poco si conosce sulla possibilità per i pazienti con FC di acquisire Bcc direttamente dall'ambiente: uno studio ne ha dimostrato la presenza nel latte non pastorizzato ma non in altri cibi e nell'acqua (438) ed un altro ha segnalato che ceppi ambientali sono identificabili in pazienti con FC e possono essere responsabili di epidemie (54). Sulla base di questo rilievo negli USA è stata promossa una azione legislativa per impedire che Bcc venga utilizzato in agricoltura.

L'acquisizione di Bcc dall'ambiente esterno e attraverso contatti al di fuori dall'ambiente di cura spiegano il rilievo che le misure di "segregazione" dei pazienti nei Centri può contribuire a ridurre la prevalenza del germe ma non ad annullarne l'acquisizione.

Altri patogeni

Le informazioni in letteratura sono molto frammentarie. Sm si può isolare in campioni prelevati dal domicilio anche di pazienti non colonizzati dal germe (56). Sm e Ax possono essere trasmessi da paziente a paziente nel caso di contatto stretto (es. fratelli) (441). E' possibile che un maggior numero di informazioni consenta di configurare anche per questi ed altri patogeni polmonari una trasmissibilità non diversa dai più noti.

c1.3 riferiti all'ambiente di cura (contatti con strutture sanitarie, ricoveri)

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
È possibile che condizioni di sovraffollamento e le mani contaminate di operatori sanitari possano facilitare la trasmissione.		
l'aver condiviso la stanza in Ospedale con altro pazienti con Bcc è stato associato con la trasmissione di Bcc in pazienti FC		95
il contatto con gli ambienti sanitari è fattore di rischio per Bcc		91, 95
la scarsa igiene delle mani è fattore di rischio per Bcc		75,95
L'uso di apparecchiatura respiratoria contaminata è stata associata all'infezione con Bcc		75,152
l'uso di docce ospedaliere contaminate è stato associato all'infezione con Bcc		95,136
la condivisione di strumenti per aerosol ospedalieri, spirometri, boccagli è stata associata all'infezione con Bcc		88,106,151
l'uso di stanze singole e docce separate è stato associato a ridotta trasmissione di Bcc		13,74,88,91,138,139,150

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Pa può essere acquisita in ospedale	cfr sotto	
Vi sono report ben documentati sulle epidemie nelle cliniche FC, con la trasmissione di Pa resistenti agli antibiotici	III	65,83,153-156
Bacinelle e lavabi sono stati trovati contaminati da Pa e ceppi identici sono state identificate sulle mani del personale	III	107,128

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
Il contatto con i genitori dei bambini FC e con il personale medico non comporta un rischio significativo di trasmissione indiretta ad altri pazienti FC.		

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
La trasmissione di MRSA potrebbe essere facilitata dal ricovero in ospedale di pazienti con FC		6,59
Pazienti FC con Bcc potrebbero tossire e in tal modo creare aerosol contaminati con batteri, i quali poi potrebbero colonizzare altri pazienti.		98
Pa può essere isolata in molte fonti nei centri FC, tra queste le mani degli operatori sanitari e dei pazienti e l'aria attorno ai pazienti con FC mentre tossiscono		45,47,49,108,157
Uno stretto contatto con serbatoi contaminati (come nebulizzatori, toilette, tubi di scarico dei lavabi, rubinetti non manuali e attrezzatura dentistica) sembra essere importante per la trasmissione di Pa		8-11,114,127
I ceppi di Pa provenienti da lavabo potrebbero colonizzare i pazienti o viceversa		12,13,47,162
Un importante serbatoio umano per Pa è il paziente FC cronicamente infetto		
Il personale ospedaliero e l'aria possono agire da veicoli di trasmissione di Pa a pazienti con FC negli ospedali		47,108,109,127

c1.3.1 logistica, organizzazione, struttura del Centro

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
misure comprendenti la separazione delle attività ambulatoriali per pazienti FC con o senza Pa sono state associate a una riduzione della incidenza e della prevalenza delle infezioni di Pa		66,163
l'assistenza di neonati FC presso un centro che non adottava misure di contenimento del sovraffollamento è risultato fattore di rischio per una precoce colonizzazione da Pa		164
interventi di informazione sul rischio e di educazione a pratiche igieniche sono stati associati a ridotta trasmissione di Bcc		45,91,138,139,150
segregare i pazienti con Bcc ricoverati da tutti gli altri è stato associato a ridotta trasmissione di Bcc		91
segregare i pazienti con Bcc in ambulatorio da tutti gli altri è stato associato a ridotta trasmissione di Bcc		88,138,139,150

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
La diversa prevalenza di infezione cronica da Pa tra Centri Specialistici FC probabilmente riflette la variabilità delle opportunità di contrarre nuove infezioni e dei relativi trattamenti	III	165,166

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
E' incerto se le differenze nella prevalenza di Pa tra i centri riflettano le differenze nelle dimensioni del centro e nelle occasioni di contatto tra pazienti con FC		

c1.3.2 numero di pazienti in follow-up

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
I report sulle epidemie con Pa resistenti agli antibiotici indicano che l'infezione da Pa potrebbe essere acquisita dall'ambiente ospedaliero quando la densità di pazienti aumenta	III	155,164, 167

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Il rischio di infezione crociata aumenta con l'aumentare del numero di pazienti che frequentano il centro FC		168
Il rischio di infezione crociata aumenta se la prevalenza di pazienti infetti è >20%		

c1.3.3 spazio a disposizione,

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Il rischio di infezione crociata aumenta con la densità dei contatti tra pazienti infetti e pazienti non-infetti		
Quanto più lungo e stretto è il contatto tanto maggiore è il rischio di trasmissione	AII	

c1.3.4 condivisione di servizi dedicati ad altre patologie

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo: nulla

c1.3.5 sistema di "igiene" messo in atto

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
l'applicazione delle precauzioni per il contatto ai pazienti ricoverati è stato associato a ridotta trasmissione di Bcc		95,138

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
In alcune cliniche, precauzioni igieniche efficaci e l'isolamento dei pazienti in rapporto con lo stato microbiologico, sembrano aver ridotto l'incidenza di acquisizione e di infezione crociata da parte di Pa	cfr sotto	
Nei centri FC dove vengono prese delle precauzioni per evitare l'infezione crociata, compresi l'isolamento dei pazienti in relazione al loro stato microbiologico e le buone pratiche igieniche, non si è avuta alcuna prova che l'ambiente ospedaliero fosse un'importante fonte di infezione	III	170
Seguendo una strategia di isolamento e di trattamento precoce l'età media di acquisizione di infezione cronica da Pa in un centro FC si è alzata	III	27,66, 169
L'isolamento dei pazienti con infezione cronica da Pa riduce l'incidenza di infezione tra pazienti	III	27

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Se si seguono le istruzioni per il controllo dell'infezione, tra cui la separazione dei pazienti infetti dai pazienti non infetti e suscettibili di contagio, e l'implementazione delle misure igieniche, è stata dimostrata la prevenzione della infezione crociata		

c1.3.6 Altre terapie praticate

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo: nulla

c1.3.7 Altro ancora

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Sebbene non specificatamente provato per Pa, l'attrezzatura contaminata, per esempio l'attrezzatura per la funzione respiratoria, potrebbe essere una fonte di infezione		
Non è stato provato che l'attrezzatura per la funzione respiratoria sia una fonte principale di infezione se vi sono appropriati standard di igiene		

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
L'alta prevalenza di infezione da Pa fa sì che l'infezione crociata accada con maggior probabilità rispetto ad altri patogeni prevalenti, correlati a FC, come indicato da modelli matematici		66

La nostra analisi:

(VEDI ANCHE CAPITOLO D)

Pa

Gli studi riportati dalle linee-guida sono per lo più studi osservazionali di sorveglianza microbiologica, di cui i più recenti con tecniche di caratterizzazione del genotipo di Pa, che indicano la possibilità di infezione crociata intraospedaliera e l'isolamento del germe nell'ambiente ospedaliero (sifoni dei lavandini), sulle mani dei pazienti e del personale, seppur in una bassa percentuale (45,47,143,170). La prassi di separazione dei pazienti con infezione da Pa dagli altri è ormai diffusa: due studi retrospettivi di Copenhagen e Leeds hanno suggerito che questo provvedimento contribuisce a una riduzione dell'incidenza di Pa (168,430). Le misure di isolamento dei pazienti con Pa tuttavia non ha eliminato la possibilità di infezioni crociate da parte di ceppi di Pa multiresistenti: sono state segnalate diverse epidemie di questi ceppi, che provocavano sovrainfezione in pazienti già colonizzati da Pa (81,83).

Tre studi epidemiologici hanno riportato che, con l'eccezione dei fratelli, l'infezione crociata era assente o non comune (398,443). Uno studio del centro di Hannover ha mostrato inoltre che nonostante la separazione dei pazienti in un reparto distinto, ceppi di Pa, molto concentrati in questa sede, non sono stati identificati nei pazienti e sono stati ritrovati anche in reparti vicini (125).

E' interessante riportare la recente esperienza del centro di Manchester: 1) l'adozione delle stanze singole ed il lavaggio delle mani di pazienti ed operatori non è stato sufficiente a evitare la trasmissione di un ceppo "trasmissibile" di Pa; anzi un numero crescente di pazienti con Pa aveva una sovrainfezione con il ceppo "trasmissibile"; per questa ragione il centro ha deciso per il prossimo futuro di "chiudere" la cucina ed una sala di incontro, dove i pazienti avevano occasioni di contatto, e di adottare servizi igienici nelle singole stanze; 2) i pazienti senza Pa sono stati "segregati" per non avere contatto nel reparto ed ambulatorio con i pazienti con Pa: non è stata registrata l'acquisizione di Pa "trasmissibile" ma 12/31 pazienti hanno comunque acquisito un ceppo singolo di Pa in 3 anni; 3) le misure di "segregazione" adottate per i pazienti con Bcc hanno impedito l'acquisizione di Pa "trasmissibile" in questa coorte di pazienti (444). Questa esperienza suggerisce che il creare coorti di pazienti ed adottare misure di stretto isolamento per queste coorti è efficace per impedire la trasmissione di patogeni tra i pazienti. Occorre peraltro sottolineare i seguenti aspetti: a) la dimostrazione di sovrainfezione da Pa multiresistente non si può basare sulla coltura semplice e l'antibiogramma ma implica l'adozione di tecniche di caratterizzazione genotipica dei batteri, che sono costose e perciò non ancora entrate nella pratica (445); b) man mano che le conoscenze aumenteranno e si applicheranno tecniche di sorveglianza microbiologica, che caratterizzano il genotipo dei germi, è da immaginare che l'esigenza di creare corti di pazienti aumenterà e vi è da chiedersi come

ciò sarà organizzabile e gestibile; c) i provvedimenti di isolamento non escludono l'acquisizione di Pa e degli altri patogeni dall'ambiente esterno e dall'ambiente domestico.

Bcc

Soprattutto le linee-guida USA riportano studi caso-controllo o di sorveglianza microbiologica con metodi di tipizzazione genetica dei ceppi di Bcc che indicano che l'ospedalizzazione è un fattore di rischio per l'acquisizione di Bcc: il germe si può ritrovare nei lavandini, sulle mani di pazienti e del personale, nella strumentazione per l'aerosol-terapia e per la spirometria, nell'aria dopo una seduta di fisioterapia (47,150,437). L'applicazione dell'isolamento dei pazienti durante l'ospedalizzazione ha ridotto l'incidenza di nuove infezioni, anche se non l'ha completamente abolita (13,91,120).

Due sole le voci "fuori del coro": due studi epidemiologici USA rispettivamente del 1994 e del 1986, di cui il primo ha segnalato anche che cinque pazienti trapiantati conservavano lo stesso genotipo di Bcc dopo il trapianto polmonare (409,411). Vi è dimostrazione di epidemie di Bcc in reparti di Cure Intensive, dove erano degenti pazienti non FC: queste epidemie sono state attribuite a contaminazione di ampole di albuterolo da somministrare per via aerosolica, utilizzate per più pazienti (152,442).

L'identificazione di ceppi più trasmissibili e più patogeni potrebbe portare in futuro a isolare ulteriormente i pazienti portatori, come si sta verificando nei centri inglesi per Pa multiresistente.

Altri patogeni

Non si trovano segnalazioni sia per MRSA che per altri patogeni, a parte lo studio osservazionale di sorveglianza microbiologica, citato dal Consensus europeo, che ha mostrato che l'ospedalizzazione è un fattore di rischio per la trasmissione di MRSA (60).

Per quando riguarda Sm, l'ospedalizzazione non rappresenterebbe un fattore di rischio, né sono state verificate epidemie tra i Centri USA. (56,441) Sia per Sm che per Ax l'infezione crociata è un evento che si è verificato in fratelli o pazienti con rapporti stretti prolungati (441). Nemmeno per i NTMB lo studio epidemiologico USA ha dimostrato infezioni crociate (368).

In conclusione si segnalano alcune aree che meritano riflessioni e futuri approfondimenti.

- 1) Il tema del rischio e del controllo delle infezioni associate alle cure è stato integrato con la discussione sui fattori di rischio individuali, poco o non considerati nelle diverse linee-guida. In una malattia complessa come la fibrosi cistica, fattori individuali, come la gravità della malattia ed il conseguente uso più massiccio della terapia antibiotica e/o antiinfiammatoria, possono contribuire all'acquisizione di patogeni polmonari.
- 2) L'ambiente esterno e l'ambiente domestico possono rappresentare fonti di acquisizione di patogeni polmonari. Abbiamo a disposizione a tutt'oggi poche informazioni su questo argomento. E' intuibile che la sorveglianza microbiologica non può riguardare esclusivamente l'ambiente di cura: la conoscenza dei rischi di infezione contratta dall'ambiente "esterno" è indispensabile per mettere in atto misure di prevenzione basate su prove di efficacia anche in questo contesto e per "pesare" il rischio di infezione nei diversi ambienti.
- 3) Il Centro, o altri ambienti dove si concentrano pazienti (campi estivi, etc.), sono ambienti ad alto rischio di infezione da parte di patogeni. Sono emergenti sempre nuovi patogeni, e anche tra quelli più noti si possono selezionare ceppi con caratteristiche di maggiore trasmissibilità e patogenicità. Per quali germi è indispensabile creare coorti di pazienti da isolare dagli altri? Oppure ogni paziente deve essere isolato dagli altri pazienti e occorre pensare alle norme di controllo dell'infezione efficaci ed indispensabili per il singolo paziente?

D) Ruolo delle pratiche igieniche e dell'ambiente di cura nel prevenire la diffusione

a cura di Filippo Festini, con la collaborazione di Sergio Zuffo, Rolando Gagliardini, Gemma Braccini, Francesca Mangiantini.

Dopo aver considerato la pericolosità dei principali patogeni, la loro trasmissibilità e i fattori in grado di favorire l'infezione, si tratta ora di comprendere l'efficacia delle misure preventive.

Per questa analisi sono stati presi in considerazione esclusivamente gli studi provenienti dalla letteratura primaria FC-specifica e disegnati per indagare l'efficacia di misure di controllo e prevenzione delle infezioni applicate a pazienti FC o a centri di cura per la FC.

Sono stati quindi considerati esclusivamente gli studi che tentano di dare risposta a quesiti relativi all'efficacia delle misure di prevenzione, comparando l'attuare una misura con un'altra o con il non attuarla, che prendono in considerazione come outcomes variazioni di prevalenza, di incidenza, di età di acquisizione del germe; ovvero che tentano di valutare una misura di prevenzione applicata nella pratica clinica con l'intenzione di produrre un cambiamento di incidenza e prevalenza o l'interruzione di un'epidemia.

Non sono stati presi in considerazione gli studi che, pur concludendo sulla necessità di una certa misura di prevenzione, hanno indagato esclusivamente le vie di trasmissione, le sorgenti ambientali o i fattori di rischio in modo avulso da una valutazione dell'efficacia nella pratica clinica delle misure suggerite o sconsigliate. Neppure sono stati considerati lettere, review narrative, case reports.

Tra gli 11 studi selezionati, non sono stati trovati RCT o CCT né revisioni sistematiche.

8 articoli riguardano la prevenzione dell'infezione da Bcc, 6 la prevenzione di Pa e Pa multiresistente (MRPa), 2 altri microrganismi.

Non sono stati trovati articoli che associno l'adozione di misure di prevenzione con la prognosi dei pazienti.

Efficacia delle varie misure nella prevenzione della infezione e/o del peggioramento prognostico

d1 Misure logistico-organizzative

d1.1 uso di protocolli di disinfezione intensiva degli ambienti di cura (agenti, cadenza, modalità)

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Disinfettare le superfici ambientali che si sono contaminate con le secrezioni respiratorie, es. durante i tests di funzionalità respiratoria, nelle stanze di attività dell'ospedale	IB	126
negli ambulatori usare un processo di disinfezione a fase singola ed un disinfettante/detergente di livello ospedaliero pensato per la sanificazione alberghiera in aree di cura.	IB	171
Pulire le superfici della sala da visita e quelle di appoggio delle attrezzature qualora siano state contaminate con secrezioni respiratorie, anche subito dopo che la stanza viene liberata.	IB	172
Pulire le superfici non sanitarie della stanza (pavimenti, muri, ripiani) con regolarità e anche quando sono visibilmente sporche o qualcosa è stato versato.	IB	171-173

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
La pulizia di superfici e apparecchi tra un paziente e l'altro dovrebbe essere specificata da strategie locali di controllo delle infezioni per l'ambulatorio FC	C	
Le stanze di degenza dovrebbero essere pulite tra un paziente e l'altro secondo il protocollo locale di controllo delle infezioni per FC	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
Al termine del ricovero disinfezione approfondita della stanza	A	
Si deve eseguire un lavaggio disinfettante regolare delle superfici in contatto diretto con i pazienti	B	198
Si deve eseguire un lavaggio delle superfici ogni qualvolta esse sono visibilmente sporche	B	
Si deve eseguire una disinfezione quotidiana dopo utilizzazione delle stanze da visita, delle sale di attesa e dei lavandini e delle toilettes	C	
Una pulizia del pavimento e delle superfici lavabili (sedie, tavoli, maniglie delle porte...) della sala d'attesa deve essere eseguita quotidianamente secondo una procedura prestabilita		198
La stanza da visita deve essere disinfettata tra un paziente e l'altro: in particolare le superfici con cui il paziente è venuto a contatto ed i dispositivi medicali	B	198
La disinfezione con un prodotto detergente disinfettante è necessaria dopo l'utilizzo e tra un paziente e l'altro per i seguenti materiali: lo statimetro o il metro a nastro usati per misurare la lunghezza, la bilancia, il fonendoscopio, lo sfigmomanometro e l'ossimetro	C	199,200

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
La pulizia quotidiana della stanza di degenza con saponi disinfettanti è una precauzione igienica per prevenire l'infezione crociata in pazienti con FC	AII	
Pazienti con Bcc intermittente/cronica (servizi ambulatoriali): pulizia della stanza dopo ogni paziente	AIII	

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC).

cosa dice la LG	grading	ref
Tenere le superfici domestiche (ad esempio, pavimenti, muri, piani dei tavoli) visibilmente pulite con regolarità e pulire prontamente le macchie	II	178

Utilizzare un procedimento semplice (one-step) e un disinfettante/detergente ospedaliero autorizzato EPA (EPA = Environmental Protection Agency = Ente per la protezione dell'ambiente) ideato per scopi generali di economia domestica nelle aree di cura del paziente dove vi sia incertezza riguardo alla presenza o assenza su tali superfici di organismi resistenti a più farmaci	II	177,183-185
Pulire e disinfettare le superfici altamente esposte al tatto/tocco (ad esempio, pomelli della porta, sbarre del letto, interruttori della luce, e superfici dentro e attorno ai gabinetti nelle stanze dei pazienti) più frequentemente rispetto alle superfici domestiche meno esposte al tatto	II	
Pulire muri, schermi, e tende delle finestre nelle aree di cura dei pazienti quando sono visibilmente polverosi o sporchi	II	173,174,180,182
Non utilizzare disinfettanti nebulizzanti nelle aree di cura dei pazienti	IB	174,181
Non usare alcool per disinfettare estese superfici ambientali	II	176
Pulire e decontaminare prontamente le fuoriuscite di fluidi corporei potenzialmente infetti. E' preferibile un prodotto autorizzato EPA a base di sodio ipoclorito, ma se tali prodotti non sono disponibili, potrebbero essere usate delle versioni generiche di soluzioni di sodio ipoclorito (ad esempio, la candeggina domestica). Usare una diluizione di 1:100 (500-615 ppm di cloro disponibile) per decontaminare superfici non porose dopo aver pulito una fuoriuscita di fluidi corporei in ambienti di cura del paziente	IB, IC	179,186-192
Usare protocolli standard di pulizia e disinfezione per controllare la contaminazione ambientale con cocchi gram-positivi resistenti agli antibiotici (ad esempio, MRSA, <i>Sa</i> con resistenza intermedia alla vancomicina, o <i>Enterococcus</i> vancomicino-resistente). Fare molta attenzione alla pulizia e disinfezione di superfici altamente esposte al tatto nelle aree di cura del paziente (ad esempio, sbarre del letto, carrelli, comodini, sponde del letto, pomelli della porta, o manopole dei rubinetti). Usare disinfettanti ospedalieri autorizzati EPA adatti alla superficie da disinfettare (ad esempio, disinfezioni di livello basso o intermedio) come specificato dalle istruzioni del produttore	IB	175,193-195
Pulire e disinfettare a fondo e con regolarità l'attrezzatura per superfici ambientali e medicali usando disinfettanti autorizzati EPA secondo le istruzioni del produttore	IB, IC	177,179,196,197

d1.2 disinfezione periodica degli scarichi e delle acque stagnanti degli ambienti di cura

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Attuare un programma di disinfezione regolare dei lavandini delle stanze da visita e dei bagni della sala d'attesa.	II	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Lavandini, rubinetti e docce dovrebbero essere puliti secondo strategie locali di controllo dell'infezione per l'unità FC	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Fra

cosa dice la LG	grading	ref
disinfettare quotidianamente i sifoni dei bagni delle stanze di degenza con candeggina al 2,6% (50ml), da lasciare per 15 minuti prima di far scorrere l'acqua, o con un altro prodotto quale un detergente-disinfettante secondo il protocollo dell'ospedale.	PE	
Ogni mattina eseguire un risciacquo abbondante del lavandino e del piatto della doccia della stanza di degenza con acqua calda in modo da limitare la creazione di biofilms favorenti la persistenza dei batteri	PE	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Misure igieniche per decontaminare serbatoi ambientali di Pa, compresi i nebulizzatori e altre attrezzature mediche, lavelli, gabinetti e attrezzi dentistici, sono state raccomandate, ed è stato mostrato che alcune di queste sono efficaci		107,170
La disinfezione dei lavandini con meccanismi di riscaldamento negli ospedali è un provvedimento igienico per prevenire l'infezione crociata in pazienti con FC	AII	

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities

cosa dice la LG	grading	ref
Eliminare, laddove sia possibile, serbatoi ambientali di acqua o fluidi contaminati (ad esempio, nell'attrezzatura o nelle soluzioni)	IB	106,201
Pulire e disinfettare lavandini e lavabi con regolarità usando un prodotto autorizzato EPA come stabilito dai protocolli locali	II	

d1.3 disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi di uso comune o ripetuto, ovvero: uso di materiale monouso

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Per i presidi usati per l'assistenza ai pazienti, per gli articoli critici è obbligatoria la sterilizzazione, per gli articoli semicritici è necessaria come misura minima la disinfezione di alto livello, per gli articoli non critici è richiesta una disinfezione di basso livello.	IA	21,203

Prima della disinfezione di alto livello o della sterilizzazione delle attrezzature di assistenza ed i dispositivi dei pazienti, pulire da residui organici visibili in maniera pratica e veloce con detergenti ed acqua.	IA	171,199, 208-214
Dopo la disinfezione di alto livello degli articoli semi-critici e dei dispositivi usati sulle vie respiratorie, utilizzare uno dei seguenti metodi di risciacquo: acqua del rubinetto seguita da alcool etilico o isopropilico dal 70 al 90% seguita da asciugatura all'aria, o acqua sterile o acqua filtrata a 0.2µm. Non usare la sola acqua di rubinetti, imbottigliata o distillata per sciacquare le attrezzature. Asciugare completamente all'aria le attrezzature dopo averle sciacquate.	IB	205-207,209, 215,240
Assegnare a ciascun paziente per il quale sono previste le precauzioni per il contatto gli articoli non critici necessari per l'assistenza in modo che siano usati da loro in via esclusiva. Tali articoli dovranno essere disinfettati prima di essere usati da un altro paziente. In alternativa si potranno usare articoli monouso	IB	202
Prima dell'uso sui pazienti, devono essere sterilizzati gli articoli critici, medici e chirurgici, e gli strumenti che penetrano in tessuti normalmente sterili o nel sistema vascolare, o attraverso i quali scorrono fluidi corporei sterili	IA	171,210, 212,216
Come misura minima, sottoporre a disinfezione di alto livello l'attrezzatura semicritica che entra a contatto con le mucose o cute non integra. Alla disinfezione deve seguire appropriato risciacquo con acqua di rubinetto seguita da alcool etilico o isopropilico dal 70 al 90% con asciugatura all'aria, o con acqua sterile, o con acqua filtrata 0,2 µm. Far seguire al risciacquo una asciugatura e una conservazione del materiale facendo attenzione a non contaminare gli oggetti durante il processo.	IA	171,209, 217,218
Sottoporre a disinfezione di basso livello le attrezzature non critiche che entrano in contatto con la cute integra.	II	219-222
Dopo l'uso, e prima di ogni nuovo paziente, cambiare il tubo usato per erogare ossigeno dall'uscita a muro, incluse le cannule nasali o la maschera	IB	240
Le ampolle per aerosol non devono essere condivise da più persone	IA	8,74,87,114
Sterilizzare o disinfettare ad alto livello gli spirometri portatili e gli altri dispositivi respiratori utilizzati in differenti pazienti	IB	223,224, 240
Usare di preferenza boccagli monouso per la spirometria	II	
Se si usa materiale riutilizzabile per la spirometria, sterilizzare o disinfettare ad alto livello i boccagli, i tubi ed i raccordi tra l'uso su differenti pazienti	IB	227
Utilizzare un filtro antibatterico monouso in linea per ciascun paziente che esegue la spirometria.	II	
non occorre disinfettare o sterilizzare il macchinario interno dello spirometro nell'uso tra differenti pazienti.	II	225,226, 240
Usare fenoli o composti dell'ammonio quaternario per disinfettare superfici di presidi non critici, quali il manicotto dello sfigmomanometro, i vest per la fisioterapia respiratoria, le padelle, i mobili etc. Un'alternativa è l'uso di candeggina diluita da 1:100 a 1:500	II	228

Durante il ricovero, dopo che un paziente FC ha lasciato la stanza utilizzata per attività in luoghi diversi dalla sua stanza, pulire le superfici e quanto manipolato dal paziente con un disinfettante/detergente.	IB	172,206
--	-----------	---------

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
Si dovrebbero stabilire strategie locali di controllo delle infezioni per prevenire la contaminazione e l'infezione crociata dell'attrezzatura clinica. Questo dipenderà dalla natura dell'attrezzatura	C	
Tutta l'attrezzatura dovrebbe essere pulita e asciugata dopo l'uso e conservata secondo le strategie locali di controllo delle infezioni per l'unità FC	C	
Apparecchi, stetoscopi, sfigmomanometri, otoscopi ecc. dovrebbero essere puliti regolarmente	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	Ref
gli oggetti prestati ai pazienti durante il ricovero (es, libri, videocassette) devono essere disinfettati. I telecomandi e le tastiere devono essere coperti da plastica, che verrà cambiata alla dimissione	B	
pulire carrozzine, barelle, cyclette dopo l'uso da parte di un paziente	B	
L'utilizzo di materiali comuni come le barelle con bombole d'ossigeno e gli ergometri per le prove da sforzo richiede la disinfezione delle superfici di questi oggetti (manubri, impugnature...) prima e dopo l'utilizzo	B	
non utilizzare alcun dispositivo senza averlo prima adeguatamente disinfettato nel passaggio da un paziente a un altro	C	
se i pazienti si sottopongono ad esami diagnostici durante il ricovero, far disinfettare adeguatamente le superfici che vengono a contatto con pelle e mucose prima e dopo l'esame	B	
Nessun materiale deve passare dalla stanza di un paziente ad un'altra senza essere sottoposto a una disinfezione adeguata	C	
i tubi e le maschere per ossigeno devono essere cambiati tra un paziente e l'altro	B	
Non condividere i medicinali tra i pazienti (non flaconi multidose)	B	
Disinfettare il saturimetro usato durante il ricovero	B	
i boccagli per i test di funzionalità respiratoria devono essere monouso, o sottoposti a disinfezione di alto livello	B	
Lo spirometro deve essere usato con un filtro antibatterico monouso	C	230
gli spirometri a circuito aperto sono preferibili per il paziente		231

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
La pulizia seguita dalla sterilizzazione o dalla disinfezione di alto grado dell'attrezzatura non usa e getta, inclusi i nebulizzatori, è una precauzione igienica atta a prevenire l'infezione crociata in pazienti con FC	AII	

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities:

cosa dice la LG	grading	Ref
Pulire le superfici di attrezzature medicali "non critiche" con un detergente/disinfettante. A ciò potrebbe seguire una applicazione di un disinfettante ospedaliero autorizzato EPA con o senza proprietà tuberculocida (dipende dalla natura della superficie e dal grado di contaminazione), secondo le istruzioni sull'etichetta del disinfettante	II	177
Usare rivestimenti protettivi di barriera appropriati per superfici di attrezzature "non critiche" che: 1) siano toccate di frequente da guanti durante l'erogazione di cure ai pazienti; 2) probabilmente verranno contaminate da sangue o sostanze corporee; o 3) siano difficili da pulire (ad esempio, tastiere del computer)	II	229

d1.4 ventilazione periodica degli ambienti di cura o uso di particolari sistemi di ricambio di aria

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
I test di funzionalità respiratoria dovrebbero essere eseguiti in una stanza ben ventilata	C	
La raccolta di campioni di espettorato e di tamponi faringei dovrebbe essere fatta in una stanza ben ventilata	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Fra

cosa dice la LG	grading	Ref
Una ventilazione che assicuri un rinnovo dell'aria superiore ai volumi abituali: 6 volumi /ora sembrano essere il minimo di sicurezza	PE	

Consensus Europeo: nulla

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities

cosa dice la LG	grading	Ref
Sistemi di ventilazione monitorati secondo le istruzioni dei costruttori e produttori per garantire una progettazione preventiva, un'ottima performance nel rimuovere le particelle, e l'eliminazione dell'umidità in eccesso	IB, IC	232-239

Commento

Non abbiamo trovato studi specifici che considerino la disinfezione delle superfici degli ambienti di cura FC o di specifici protocolli di igiene ambientale a una riduzione di incidenza e/o prevalenza di infezioni da germi respiratori nei pazienti FC.

Colpisce la disparità di giudizio tra le diverse linee guida: le linee guida USA, le linee guida del REGNO UNITO Su Pa e il consensus europeo non raccomandano la disinfezione routinaria delle superfici non critiche dell'ambulatorio FC e degli oggetti con cui i pazienti vengono a contatto. Diversamente, le linee guida Francesi raccomandano la disinfezione degli ambulatori tra un paziente e l'altro. Le linee guida del CDC Environmental Infection Control in Health-care Facilities del 2003 sottolineano l'importanza di una disinfezione delle superfici di cura venute a contatto con secrezioni anche non visibili del paziente, in particolare laddove vi sia incertezza riguardo alla presenza o assenza su tali superfici di organismi resistenti a più farmaci e facendo particolare attenzione alle superfici altamente esposte al tatto (es. interruttori, maniglie).

Il ruolo delle pratiche di disinfezione nei luoghi di cura FC nel prevenire le infezioni crociate è dunque poco chiaro. Benchè non supportato da evidenze provenienti da studi sperimentali o osservazionali, l'adozione di pratiche di disinfezione routinarie delle superfici non critiche dei centri di cura FC sembra però sostenuta da un razionale teorico forte. Come risulta dal capitolo B, i principali germi rilevanti in FC (Pa, Bcc) hanno una elevata sopravvivenza su superfici inerti. Anche se non è stata provata in pazienti FC l'acquisizione di germi provenienti dalle superfici non critiche degli ambienti di cura è plausibile ritenere che i batteri espulsi con la tosse dalle vie respiratorie dei pazienti FC che soggiornano in un locale di cura, o depositati dalle loro mani contaminate, possano rimanere vivi a lungo sulla superficie inerte e quindi entrare in contatto con altri pazienti FC.

Non sono stati trovati studi condotti in ambito FC che abbiano indagato l'efficacia dei diversi disinfettanti verso i diversi patogeni respiratori. Le LG USA, tuttavia raccomandano di non utilizzare acido acetico per la disinfezione dei dispositivi per la terapia respiratoria

Per quanto riguarda gli scarichi dei lavandini dei centri FC, noti per essere reservoir di Pa, le linee guida raccomandano di attuare una disinfezione regolare.

d1.5 uso di stanze da visita, devices medicali, servizi igienici, distinti e separati per pazienti portatori del germe in questione

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
Dovrebbero esserci sessioni di ambulatorio distinte per pazienti cronicamente infetti con Pa e per quelli che non lo sono	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
Per pazienti con Bcc intermittente/cronica dovrebbero essere predisposti ambulatori con stanza d'isolamento, sala d'aspetto e ingresso separati.	AIII	

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities:

cosa dice la LG	grading	ref
Quando vengono indicate delle precauzioni di contatto per la cura del paziente, usare articoli di cura del paziente usa e getta (ad esempio, manicotti per la pressione arteriosa) ogniqualvolta sia possibile riduce al minimo la contaminazione con microrganismi multiresistenti	IB	190
Usare rivestimenti protettivi di barriera appropriati per superfici di attrezzature "non critiche" che: 1) siano toccate di frequente da guanti durante l'erogazione di cure ai pazienti; 2) probabilmente verranno contaminate da sangue o sostanze corporee; o 3) siano difficili da pulire (ad esempio, tastiere del computer)	II	229

d1.6 uso di stanze singole per il regime di ricovero ed utilizzo di forme di isolamento protettivo durante la degenza

LG USA:

Cosa dice la LG	grading	ref
Ai pazienti FC ricoverati con infezione (o colonizzazione) da MRSA, Bcc, Pa multi resistente, RSV, virus parainfluenzale, e VRE, applicare anche le precauzioni per il contatto	IA	202
Ai pazienti FC ricoverati con infezione da adenovirus applicare anche le precauzioni da contatto e le precauzioni per droplet.	IA	202,204
Ai pazienti FC ricoverati con influenza applicare anche le precauzioni per droplet	IA	202,204
i pazienti FC colonizzati con Bcc, MRSA, o VRE vanno sistemati in una stanza singola che non abbia servizi in comune (es. bagno o doccia) con altri pazienti	IA	91,138, 150,202
i pazienti FC non colonizzati con Bcc, MRSA, o VRE vanno sistemati in una stanza singola ogni volta che sia possibile, oppure è suggerito di fargli condividere una stanza con un altro paziente non FC e a basso rischio di infezione.	II	
I pazienti FC che dormono nella loro abitazione privata nella stessa stanza possono condividere la stessa stanza anche in ospedale.	II	
Mettere i pazienti FC trapiantati in stanza singola, secondo i protocolli dell'ospedale. Non sono necessari sistemi di filtrazione HEPA ed aerazione a pressione positiva delle stanze di degenza.	II	

durante il ricovero, eseguire tutti gli interventi respiratori, inclusi l'aerosol terapia, la fisioterapia e la raccolta dell'espettorato nella stanza dei pazienti	IB	99
---	-----------	----

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
I pazienti dovrebbero avere stanze singole di dimensioni adeguate, ben ventilate, con servizi igienici propri	C	
Test di funzionalità respiratoria, test da sforzo, sedute di nebulizzazione e di fisioterapia dovrebbero essere eseguiti separatamente nel reparto di fisioterapia, in una stanza di cura o nella stanza stessa del paziente con la porta chiusa	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
I pazienti di classe 1 devono essere ricoverati di preferenza in stanze singole o, se impossibile con pazienti non FC a basso rischio infettivo	C	
I pazienti di classe 2, 3 e 4 devono essere ricoverati in stanze singole e non devono usare i bagni di altri pazienti. La porta deve rimanere chiusa	A	
Per i pazienti di classe 2,3 4 ricoverati, la porta della camera deve essere chiusa e la stanza deve essere dotata di dispositivi medici d'uso esclusivo per la durata del ricovero	PE	
Per l'assistenza ai pazienti 2,3,4 applicare precauzioni standard più precauzioni per il contatto	A	
I pazienti che hanno ricevuto un trapianto polmonare, cardiaco o epatico devono essere ricoverati in stanza singola	C	
I pazienti che a casa propria dormono nella medesima stanza possono condividere una camera anche durante il ricovero	C	
Le camere di degenza devono essere dotate di:una anticamera, se la struttura lo permette, dotata di un distributore di prodotti per la disinfezione delle mani, un lavandino equipaggiato, un distributore meccanico di sapone antisettico, un distributore di asciugamani monouso, un attaccapanni per i camici di stoffa o monouso, mascherine e guanti. In assenza dell'anticamera, la soluzione alcolica per mani, i guanti e le mascherine possono essere disponibili fuori della stanza mentre i camici restano all'interno della stanza.	PE	
prevedere apparecchiature medicali dedicate a ciascuna stanza di degenza e a ciascun paziente, privilegiando i materiali monouso ove esistenti: termometri auricolari ed altri termometri con protezioni monouso, fonendoscopi, sfigmo, aerosol, ossimetri (altrimenti si dovrà usare una protezione o si dovrà effettuare una pulizia dopo ciascun utilizzo).	PE	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
In regime di ricovero i pazienti devono essere tenuti separati in reparti diversi. Reparto 1: pazienti non Pa/non Bcc e pazienti con Pa intermittente in corso di eradicazione. I pazienti con Pa cronico ma sensibile possono stare solo se nel reparto non ci sono altri pazienti FC.	AIII	
Reparto 2: Pazienti con Pa multiresistente.		
Reparto 3 (stanze di isolamento) pazienti con Pa cronico ma sensibile al di fuori del caso previsto sopra e pazienti con Bcc		

d1.7 Segregazione ("coortizzazione") dei pazienti con il germe in questione - eventuale sottogruppo per classi di età

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
I pazienti FC con Bcc devono essere segregati dagli altri pazienti FC e dagli altri pazienti FC con Bcc.	IB	150,202
Le visite dei pazienti con Bcc devono essere programmate in un giorno a parte o alla fine della giornata di visite.	IB	150,202
I pazienti con Bcc vanno sistemati nella stanza da visita immediatamente dopo l'arrivo.	IB	138,139, 150,202
I pazienti con Pa multi-resistente vanno sistemati nella stanza da visita immediatamente dopo l'arrivo.	IB	1,66,70, 81,163, 164,168
Gestire i pazienti FC che ospitano altri organismi multi-resistenti, quali ad esempio Sm o Ax, secondo i protocolli dell'ospedale	II	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
I centri FC specialistici dovrebbero considerare l'idea di mettere in atto una strategia di segregazione modulata sulla batteriologia delle basse vie aeree per i loro pazienti con FC. Il rischio di infezione crociata, anche se basso, è presente. Sebbene non sembri essere un problema in molti ambulatori FC, l'infezione crociata potrebbe essere un problema significativo in altri ambulatori	B	
La segregazione dei pazienti sarebbe molto importante dove è stata identificata la presenza di specie trasmissibili	B	
La strategia di segregazione dovrebbe riguardare sia i ricoveri dei degenti che il loro accesso ai servizi ambulatoriali	C	
Se non si possono realizzare servizi ambulatoriali separati, i pazienti con Pa sporadica e quelli senza infezione da Pa potrebbero invece essere visti all'inizio o in un momento diverso da quelli che sono cronicamente infetti	C	
I pazienti noti per avere specie trasmissibili dovrebbero essere visti al di fuori dei normali orari	C	

Le sedute ambulatoriali di pazienti Pa-negativi e Pa-positivi dovrebbero essere tenute in giorni diversi per evitare ai pazienti di incontrarsi e mescolarsi in altri reparti, come, ad esempio, laboratorio, farmacia, radiologia	C	
Durante il ricovero dei degenti, i pazienti Pa-positivi non dovrebbero mescolarsi con pazienti Pa-negativi. E' raccomandato che siano disponibili in reparto bagni e toilette separati	C	
Progetti scolastici/educativi ospedalieri dovrebbero essere organizzati per evitare di mescolare pazienti Pa-positivi e Pa-negativi	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
E' raccomandata la segregazione di pazienti Bcc-positivi l'uno dall'altro così come da tutti gli altri pazienti FC		241

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
gli appuntamenti in ambulatorio devono essere presi secondo la classe microbiologica	B	
In ambulatorio i pazienti di classe 4 devono essere visitati separatamente dagli altri: o in un giorno diverso oppure alla fine della sessione di visite. Devono essere fatti entrare nella stanza da visita subito dopo il loro arrivo	B	
In ambulatorio i pazienti di classe 3 devono essere fatti entrare nella stanza da visita subito dopo il loro arrivo	B	
In ambulatorio i pazienti di classe 1 vengono visitati in fasce orarie diverse dai pazienti di classe 2	B	168
I pazienti portatori di Bcc devono essere separati dagli altri pazienti sia riservando loro un giorno specifico, sia dando loro appuntamento alla fine della sessione di visite. Devono essere messi nella stanza da visita subito dopo il loro arrivo		13
Una qualche segnalazione sulla porta della stanza di degenza per i pazienti di classe 2, 3 e 4 deve invitare le persone che desiderano entrare nella camera a informarsi prima presso gli infermieri	PE	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Si è visto in parecchi centri FC che la segregazione dei pazienti previene l'infezione crociata		71,91, 168
Stabilire gruppi separati all'interno e all'esterno dell'ospedale è una precauzione igienica atta a prevenire l'infezione crociata	AII	
In regime ambulatoriale i pazienti devono essere separati per giorni nei seguenti gruppi:	AIII	
Giorno 1: pazienti nonPA/non Bcc e pz con Pa intermittente in corso di eradicazione.		
Giorno 2: pazienti con Pa cronico ma sensibile.		

Giorno 3: pazienti con Pa multiresistente. I pazienti con Bcc dovranno avere locali distinti con entrata e sala di attesa separati. Pulizia della stanza dopo ogni paziente		
In regime di ricovero i pazienti devono essere tenuti separati in reparti diversi.	AIII	
Reparto 1: pazienti nonPA/non Bcc e pazienti con Pa intermittente in corso di eradicazione. I pazienti con Pa cronico ma sensibile possono stare solo se nel reparto non ci sono altri pazienti FC.		
Reparto 2: pazienti con Pa multiresistente.		
Reparto 3 (stanze di isolamento) pazienti con Pa cronico ma sensibile al di fuori del caso previsto sopra e pazienti con Bcc		

d1.8 Misure per ridurre l'affollamento della sala d'attesa e l'accavallarsi degli appuntamenti

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Programmare e gestire le presenze dei pazienti in modo da minimizzare il tempo di permanenza nelle aree comuni di attesa. Le strategie includono: predisporre un'agenda degli appuntamenti scaglionata; far entrare i pazienti in una stanza da visita subito dopo l'arrivo all'ambulatorio; utilizzare un sistema di cercapersone in modo da chiamare a distanza i pazienti quando una stanza da visita è disponibile; far rimanere ciascun paziente in una stanza da visita mentre il team FC si sposta da una stanza all'altra.	II	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla
 LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
I tempi di attesa nella sala d'aspetto devono essere più brevi possibile	C	
Durante la degenza in reparto, le visite devono essere limitate, con un massimo di due persone alla volta	C	

Consensus Europeo: nulla

La nostra analisi:

Sono stati trovati 10 studi che hanno indagato l'efficacia delle misure di separazione dei pazienti tra loro sulla base del germe presente nella coltura respiratoria.

Di essi uno solo possiede un disegno prospettico con controllo. (74) Tale studio ha esaminato l'effetto della non partecipazione a campi estivi specifici per ragazzi con FC, caratterizzati da rapporti sociali prolungati e ravvicinati, senza alcuna limitazione. Sono stati esaminati i pazienti di 3 centri negativi per Bcc: 220 pazienti negativi per Bcc che partecipavano a campi estivi in cui erano presenti pazienti positivi per Bcc, ed i restanti 92 pazienti negativi per Bcc che non partecipavano ai campi. Il tasso di incidenza di nuove infezioni da Bcc nel periodo di follow up è stato 6.1% nei partecipanti al campo e 0 nei non partecipanti (p=0.02). Un importante limite dello studio è costituito tuttavia dalla brevità del follow up.

Uno studio di coorte controllato ma su dati storici (167) ha esaminato l'efficacia, ai fini della prevenzione dell'acquisizione di Pa, della separazione nel centro di cura dei bambini neo-diagnosticati dagli altri pazienti più grandi. Lo studio ha evidenziato una minor prevalenza di infezioni da Pa tra i bambini neo-diagnosticati seguiti in un centro in cui la misura era applicata rispetto a quelli seguiti in un centro dove non veniva seguita, ed anche una mediana del tempo libero da Pa più alta. In particolare, nei bambini diagnosticati per screening curati nel centro ove la misura era applicata anche l'incidenza di nuove infezioni da Pa era più bassa. Questo studio appare limitato da una definizione non molto chiara delle misure considerate e dalla presenza di numerosi fattori confondenti.

Dall'analisi sono risultati anche 5 studi retrospettivi "prima-dopo" senza gruppo di controllo. (91,143,150,168,448) Questi hanno analizzato outcomes quali la prevalenza, l'incidenza e l'età di acquisizione dei patogeni, calcolati retrospettivamente prima e dopo l'introduzione di misure di segregazione all'interno di singoli centri. I germi verso cui si applicavano le misure erano Bcc (91,150) e PA. (143,168,448) Questi studi inoltre prendevano in considerazione situazioni in cui era stata messa in atto una pluralità di misure considerate solidalmente nel loro effetto, quali ad esempio la separazione dei pazienti ricoverati, l'uso di sale di attesa distinte, giorni di visita distinti in ambulatorio, l'utilizzo di mascherine in sala d'attesa ed altre (150) oppure la separazione dei pazienti anche in occasioni sociali al di fuori dei luoghi di cura (3) o l'introduzione di programmi educazionali sul controllo delle infezioni (91,150) o campi estivi separati. (91,168)

Chen (150) associa l'introduzione di politiche complessive di controllo delle infezioni (comprendenti la segregazione dei colonizzati) adottate in due diversi centri FC ad una riduzione di incidenza e prevalenza di Bcc, ma senza offrire un'analisi statistica. Frederiksen (3) osserva una diminuzione significativa della prevalenza e dell'incidenza annuali di Pa, della prevalenza di infezioni croniche da Pa ed un aumento dell'intervallo dal primo contatto del germe alla colonizzazione cronica dopo l'introduzione di una politica comprendente la segregazione in ambulatorio, in reparto di degenza e in eventi sociali esterni all'ospedale. Thomassen (91) riporta una riduzione significativa della incidenza di nuove infezioni da Bcc a seguito dell'introduzione di misure di segregazione in regime di ricovero, unita a educazione dello staff e dei pazienti sulle precauzioni igieniche da adottare. Lo studio di Pedersen (448) riporta i dati preliminari dello studio di Frederiksen, mentre lo studio di Tummler (143) riporta una generica riduzione delle trasmissioni nosocomiali di Pa dimostrate con PFGE, a seguito dell'introduzione di segregazione dei pazienti con Pa.

Infine, 3 studi trasversali (139,446,447) confrontano le prevalenze dei vari patogeni in centri che adottano misure di segregazione diverse. Festini (446) riscontra una prevalenza di Pa minore in 16 centri FC ove viene applicata segregazione per i pazienti portatori di questo germe, in confronto a 5 Centri dove non è applicata. Johansen (447) riporta una prevalenza più bassa di Bcc in un centro che adotta segregazione sia per Pa che per Bcc, rispetto ad un altro che non l'adotta, ma riporta anche una prevalenza di Pa più bassa solo tra i pazienti di età inferiore a 10 anni. Paul (139) riscontra una prevalenza di ceppi di Bcc genotipicamente uguali più bassa in un centro dove si attua segregazione per pazienti Bcc positivi rispetto ad un secondo centro dove non è attuata.

Commento

In generale, un limite riscontrato in tutti questi studi è la difficoltà di distinguere l'effetto della misura considerata da quello concomitante di altre misure introdotte contemporaneamente, ivi comprese alcune terapie farmacologiche quale la terapia eradicante precoce per Pa (168). Rendono problematica la valutazione comparativa di questi studi la diversità di definizioni di infezione e colonizzazione utilizzate nei diversi studi e la varietà di definizioni degli outcomes considerati.

Tutte le linee guida concordano sulla necessità di segregare (o separare, isolare) i pazienti con Bcc tra di loro e da tutti gli altri, sia in regime ambulatoriale che in regime di ricovero. Per quanto riguarda PA, le indicazioni sono invece più diversificate: mentre le LG USA raccomandano la segregazione solo per pazienti con Pa multiresistente, le LG REGNO UNITO (UK) SU Pa, quelle francesi ed il consensus europeo raccomandano di coortizzare anche i pazienti con Pa sensibile e di separarli dai non colonizzati.

Nonostante non sia chiara la patogenicità di MRSA, le LG USA sostengono l'importanza di segregare anche i pazienti con questo germe dagli altri.

La segregazione viene generalmente intesa dalle linee guida come la separazione in giorni di ambulatorio diversi ma anche, specie per Bcc, in locali diversi.

Per i pazienti in regime di ricovero, è riconosciuta da tutte le linee guida la necessità di collocare i pazienti in stanze singole con servizi propri per prevenire l'infezione crociata con altri pazienti FC.

Evitare l'affollamento di pazienti in attesa e ridurre il più possibile i tempi di attesa nella sala d'aspetto è raccomandato da alcune LG per prevenire la l'infezione crociata

d1.9 Utilizzo di protocolli condivisi e scritti sul controllo delle infezioni in un centro di cura

LG USA: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Ogni centro FC specialistico e ogni servizio clinico FC, grandi o piccoli, dovrebbero avere una strategia di sorveglianza e di controllo delle infezioni per i loro servizi clinici FC, che tenga in considerazione il rischio dell'infezione crociata. I metodi usati e l'intensità della segregazione dei pazienti da parte dei servizi clinici dovrebbero essere determinati da strategie locali basate sulla conoscenza della batteriologia locale dei pazienti	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
Ogni ospedale dovrebbe avere una specifica strategia per la gestione dei pazienti Bcc-positivi		

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo: nulla

d1.10 Diffusione a tutti gli operatori di informazioni sullo status microbiologico più recente dei pazienti

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Creare un metodo affidabile (ad es. un database computerizzato) per assicurare la disponibilità della coltura dell'escreato più recente di ogni paziente e dei test di sensibilità antimicrobica.	IB	242
Mettere al corrente gli altri servizi diagnostici (ad es. radiologia o servizio di spirometria) delle precauzioni basate sulla trasmissibilità da applicare ai pazienti, specialmente se questi sono portatori di germi che costituiscono un rischio per i pazienti non FC, come ad esempio MRSA o VRE	IB	202

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
Lo status microbiologico dei pazienti deve essere noto a tutti gli operatori e classificato secondo la tabella allegata	C	1,65,244, 245
La classe batteriologica più recente di ciascun paziente deve essere conosciuta al momento in cui si fissano gli appuntamenti	B	
Lo stato di portatore di BMR deve essere segnalato al momento in cui si prende l'appuntamento allo scopo di evitare, ad esempio, la coabitazione con soggetti colonizzati o portatori di altri BMR. La classe di rischio di contaminazione ed il tipo di isolamento devono apparire sulle richieste di appuntamento	B	
Il personale dell'Ambulatorio/DH deve ricevere adeguata formazione sui protocolli di disinfezione e sulle regole igieniche		243

Consensus Europeo: nulla

d1.11 Diffusione di informazione ai pazienti sulle infezioni da principali germi e sulle loro modalità di trasmissione

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Sviluppare materiale educativo mirato per età e cultura d'origine, in formato scritto, audio e audiovisivo, utilizzando un linguaggio comprensibile a non esperti.	II	
Informare il paziente e i membri della famiglia (ove possibile) sullo stato microbiologico del paziente stesso.	II	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
E' raccomandato che i pazienti discutano il problema dell'infezione crociata con il loro medico e che siano consapevoli del loro status microbiologico	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
E' importante che i pazienti sappiano in ogni caso se sono infetti con Bcc		

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
affiggere cartelli con le norme igieniche da seguire in sala d'attesa	PE	
L'ambulatorio/DH è un luogo dove sono necessarie l'informazione e l'educazione sulle regole igieniche dei pazienti e delle loro famiglie		200,243

Si devono informare i pazienti e le loro famiglie sui rischi di trasmissione	C	247
I pazienti affetti da fibrosi cistica devono conoscere il loro status batterico	C	246
La base della prevenzione della trasmissione crociata è informare tutti coloro che si muovono attorno al paziente affetto in tutti i campi dell'assistenza e della vita sociale	PE	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
C'è bisogno di programmi didattici specifici con un supporto attivo da parte degli amministratori della sanità per superare le barriere all'adesione alle linee-guida sul controllo delle infezioni nei centri FC		

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities

cosa dice la LG	grading	ref
Informare le famiglie, i visitatori, e i pazienti circa l'importanza dell'igiene delle mani per ridurre al minimo la contaminazione delle superfici a causa delle sostanze corporee (ad esempio, secrezioni respiratorie o materia fecale)	II	177

d1.12 Altro

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Applicare precauzioni standard a TUTTI i pazienti FC per contenere le loro secrezioni e per ridurre al minimo la possibilità per i pazienti FC di entrare in contatto con le secrezioni di altri pazienti FC.	IA	202
Insieme alle precauzioni standard attuare anche le precauzioni per il contatto, precauzioni per le goccioline e precauzioni per le malattie a trasmissione aerea pubblicate da CDC/HICPAC secondo i casi per Bcc, Pa multiresistenti, MRSA, o <i>M. tuberculosis</i>		

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
La fisioterapia dovrebbe essere eseguita in una stanza separata lontano dalla sala d'aspetto	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
non tenere piante verdi negli ambienti del Centro	C	262
non tenere tende, piante e fiori nelle stanze di degenza	PE	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
L'educazione del personale, dei pazienti e dei loro parenti riguardo alla necessità di segregazione e igiene è obbligatoria	AIII	

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities

cosa dice la LG	grading	ref
Stabilire e mantenere una appropriata sorveglianza su malattie ambientali aerotrasportate (ad esempio, l'aspergillosi) durante le attività di costruzione, rinnovo, riparazione, e demolizione	IB, IC	248,250-252
Implementare misure di controllo dell'infezione attinenti la costruzione, il rinnovo, il mantenimento, la demolizione, e la riparazione	IB, IC	235,253, 254,256, 257
Evitare di mettere fontane decorative e vasche dei pesci nelle aree di cura del paziente; garantire la disinfezione e la manutenzione delle fontane se vengono usate fontane decorative nelle aree pubbliche del servizio sanitario	IB	259
Filtrare e pulire l'attrezzatura per l'idroterapia (ad esempio, "vasche Hubbard, tinozze, mulinelli, sorgenti termali, whirlpool, o birthing tanks") dopo l'uso da parte di ciascun paziente, e disinfettare le superfici delle attrezzature e dei singoli componenti usando un prodotto autorizzato EPA secondo le istruzioni del produttore. In mancanza di un prodotto autorizzato EPA per il trattamento con acqua, aggiungere sodio ipoclorito all'acqua	II	
Assegnare la cura e il mantenimento di fiori e piante in vaso al personale non direttamente implicato nella cura dei pazienti. Se la cura di piante o fiori da parte del personale che cura direttamente i pazienti è inevitabile, ordinare al personale di indossare i guanti quando toccano le piante e i fiori e di effettuare un'igiene delle mani dopo aver tolto i guanti. Non ammettere fiori freschi o secchi, o piante nei vasi nelle aree di cura dei pazienti per pazienti immunosoppressi	II	249,255, 258,260, 261

d2 Comportamento degli operatori

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	Ref
le "precauzioni standard" devono essere applicate a tutti i pazienti	A	
non stringere la mano ai malati e non abbracciarli qualunque sia la classe di rischio a cui appartengono	PE	247

d2.1 Igiene accurata delle mani

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
Lavare le mani con acqua e sapone antimicrobico quando le mani sono visibilmente contaminate; negli altri casi si può usare "alcohol hand rub"	IA	263,265
eseguire l'igiene delle mani indipendentemente dall'aver usato o meno i guanti.	IA	263,265
eseguire l'igiene delle mani dopo il contatto con mucose, secrezioni respiratorie, oggetti contaminati con secrezioni respiratore	IA	263,265
eseguire l'igiene delle mani dopo la rimozione dei guanti prima e dopo il contatto con ogni paziente	IB	263,265
Non è ammesso l'utilizzo di unghie artificiali per gli operatori sanitari a diretto contatto con i pazienti	II	267-269

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
Lavare le mani o disinfettarle frizionandole con disinfettante alcolico o utilizzare guanti usa e getta all'inizio e alla fine delle visite cliniche, e prima e dopo il contatto con ogni paziente è raccomandato per ridurre al minimo l'infezione crociata	C	
Tutti i membri del personale medico, di assistenza, infermieristico e altro che hanno un contatto fisico con i pazienti dovrebbero praticare il lavaggio delle mani o una disinfezione appropriata delle mani fra un rapporto e l'altro con pazienti diversi. Questo include chiunque venga in contatto con il paziente	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
Per situazioni a rischio infettivo minimo: lavaggio delle mani in caso di contaminazione evidente.	A	247,264, 300- 305
Per situazioni a rischio infettivo minimo: Frizione con disinfettante alcolico o lavaggio mani prima e dopo un contatto con un paziente e dopo aver tolto i guanti	B	247,264, 300- 305
Per situazioni a rischio infettivo minimo: Frizione con disinfettante alcolico o lavaggio mani all'inizio del servizio/fine del servizio, per attività abituali, dopo essere stati alla toilettes, dopo essersi soffiati il naso, prima dei pasti, in caso di cure a contatto con la pelle sana di pazienti portatori di microrganismi di classe 1	C	247,264, 300- 305

Per situazioni a rischio infettivo certo: Lavaggio approfondito in caso di mani visibilmente sporche o macchiate, dopo contatti accidentali con sangue o liquidi biologici, dopo contatto con le secrezioni respiratorie, dopo aver toccato del materiale in contatto con le secrezioni	A	247,264, 300- 305
Per situazioni a rischio infettivo certo: lavaggio approfondito delle mani o frizione con disinfettante alcolico prima della somministrazione di aerosol, di ventilazione non invasiva	C	247,264, 300- 305
Per situazioni a rischio infettivo certo: lavaggio approfondito delle mani o frizione con disinfettante alcolico dopo contatto con un paziente portatore di microrganismi di classe 2, 3 e 4 in ospedale e nel suo ambiente	PE	
lavaggio delle mani o frizione con disinfettante alcolico all'entrata e all'uscita della stanza dove è ricoverato il paziente e prima e dopo l'esame clinico o l'assistenza diretta	A	
un distributore di disinfettante alcolico per mani deve essere presente nella stanza da visita	C	
Ad ogni ingresso nella stanza di degenza, il personale deve eseguire una disinfezione delle mani per frizione o per lavaggio semplice. All'uscita dalla stanza il personale di cura deve eseguire una frizione o un lavaggio semplice delle mani qualora il paziente sia portatore di microrganismi di classe 1 e 2. Per i pazienti portatori di classe 3 e 4, le mani devono essere disinfettate con frizione o con lavaggio igienico	PE	
Non portare gioielli, nè anelli alle mani o orologio e unghie corte senza smalto	PE	
tenere la fede nuziale	Non consenso	264

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
L'igiene delle mani di pazienti, personale, visitatori è una precauzione igienica per prevenire l'infezione crociata nei pazienti con FC	AII	270
L'uso di antisettici per mani alcolici e senz'acqua è più efficace rispetto al lavaggio delle mani con acqua e sapone semplice o antimicrobico		

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities

cosa dice la LG	grading	ref
Praticare l'igiene delle mani per prevenire la trasmissione manuale di agenti patogeni propagati con l'acqua, e usare misure precauzionali di barriera (ad esempio, i guanti) come definito da altre linee-guida	IA	201,202, 266,271-273

Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings:

cosa dice la LG	grading	Ref
Quando le mani sono visibilmente sporche o contaminate da proteino-simili o sono visibilmente macchiate di sangue o di altri fluidi corporei, lavarle con acqua e con un sapone antimicrobico o non antimicrobico.	IA	282
Se le mani non sono visibilmente sporche, frizionare le mani con alcool per una ordinaria decontaminazione delle mani in tutte le altre situazioni cliniche descritte alle voci seguenti	IA	286-292,295
Alternativamente, lavare le mani con un sapone antimicrobico e acqua in tutte le situazioni cliniche descritte alle voci seguenti	IB	283-286
* prima di avere un contatto diretto con i pazienti	IB	274,318
* prima di indossare dei guanti sterili quando si inserisce un catetere intravascolare centrale	IB	297,298
* prima di inserire cateteri urinari fissi, cateteri vascolari periferici, o altri dispositivi invasivi che non richiedono una procedura chirurgica	IB	275, 299
* dopo il contatto con la pelle intatta del paziente (ad esempio quando si rileva polso o pressione arteriosa, e "lifting a patient"	IB	275,276, 278,318
* dopo il contatto con fluidi corporei o escrezioni, mucose, pelle non intatta, e lavaggio delle ferite se le mani non sono visibilmente macchiate	IA	296
* se ci si sposta da una zona del corpo contaminata a una zona del corpo pulita durante la cura del paziente	II	275,280
* dopo il contatto con oggetti inanimati (inclusa l'attrezzatura medica) nelle immediate vicinanze del paziente	II	124,277, 280
* dopo aver tolto i guanti.	IB	279,281, 293
Non può essere fatta alcuna raccomandazione circa l'ordinaria frizione delle mani senza alcool per l'igiene delle mani in ambienti sanitari	Non consenso	
Non indossare unghie artificiali o "extenders" quando si ha un contatto diretto con pazienti ad alto rischio (ad esempio, quelli nei centri di rianimazione o nelle sale operatorie)	IA	268,294, 269,267
Mantenere le estremità delle unghie naturali ad una lunghezza inferiore a 1/4-inch	II	268
Non può essere fatta nessuna raccomandazione circa il fatto di indossare anelli in ambienti sanitari	Non consenso	

Commento

Nelle linee guida c'è generale consenso sul ruolo delle mani degli operatori nell'infezione crociata. Tutte le LG raccomandano perciò un'accurata igiene delle mani degli operatori (sia con lavaggio tradizionale, sia attraverso l'uso di gel a base di alcol) e di evitare la stretta di

mano tra operatori e pazienti. Per quanto riguarda l'uso di misure di barriera da parte degli operatori quali camici, guanti e mascherine, ci sono raccomandazioni molto diversificate, e in certi casi contrastanti, da parte delle varie linee guida, che tengono conto anche di raccomandazioni provenienti da linee guida generali sulla prevenzione delle infezioni crociate. Non ci sono però studi FC-specifici sull'efficacia di tali misure nel prevenire l'infezione crociata in FC.

d2.2 **Uso di guanti e camici monouso in determinati casi**

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
Indossare i guanti quando si assistono pazienti, cui si applicano le precauzioni per il contatto e le precauzioni per le goccioline.	IA	202,263, 265
indossare i guanti durante la manipolazione di secrezioni respiratorie o di oggetti contaminati da secrezioni respiratorie di qualsiasi paziente.	IA	202,263, 265
Cambiare i guanti: dopo la manipolazione delle secrezioni respiratorie o dopo la manipolazione di oggetti contaminati con secrezioni di un paziente e prima del contatto con un nuovo paziente, oggetto, o superficie ambientale; Quando ci si sposta da un luogo del corpo contaminato verso uno pulito o verso le vie respiratorie o un dispositivo respiratorio dello stesso paziente; prima e dopo il contatto con ciascun paziente.	IB	263,265, 307
Non lavare i guanti e poi riutilizzarli.	IB	263,265, 293,307
Indossare un camice monouso quando si manipolano materiali biologici (cfr precauzioni standard).	IB	202,308
Indossare un camice monouso per i pazienti cui si applicano le precauzioni per il contatto e le precauzioni per le goccioline quando si prevede un contatto ravvicinato col paziente o con le sue immediate vicinanze	IB	202,306
indossare un camicie monouso quando è possibile prevedere la possibilità di sporcarsi con le secrezioni respiratorie di un paziente, es. durante la fisioterapia, l'aspirazione o l'esame fisico di un paziente che si Sa avere accessi di tosse. Rimuoverlo dopo tale contatto e prima di fornire assistenza a un altro paziente.	IB	201
Indossare maschera e occhiali, o protezione per il volto quando si prevedono spruzzi di liquidi biologici (cfr precauzioni standard)	IB	201
Quando si eseguono procedure fisioterapiche che stimolano la tosse, attenersi alle precauzioni standard (usando un'appropriata combinazione di igiene delle mani, guanti, camice monouso, maschera ed occhiale di protezione)	IA	99,201

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
Lavare le mani o disinfettarle frizionandole con disinfettante alcolico o utilizzare guanti usa e getta all'inizio e alla fine delle visite cliniche, e prima e dopo il contatto con ogni paziente è raccomandato per ridurre al minimo l'infezione crociata	C	
I fisioterapisti dovrebbero prendere precauzioni igieniche appropriate per prevenire la contaminazione delle loro mani e dei loro vestiti con le secrezioni respiratorie	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	Ref
Camice monouso e guanti per l'assistenza diretta ai pazienti di classe 3 e 4	A	
L'uso dei guanti da parte del fisioterapista è indicato in tutti i casi in cui ci sia un rischio di contatto con sputo	PE	
Il sopracamice deve essere indossato dal fisioterapista in occasione di assistenza in prossimità del paziente	PE	
Durante i test di funzionalità respiratoria, se i pazienti sono portatori di microrganismi di classe 3 e 4, si raccomanda l'uso di sopracamice, mascherina e guanti per gli operatori sanitari		311,312

Consensus Europeo: nulla

Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings.

cosa dice la LG	grading	Ref
Indossare i guanti quando potrebbe avvenire un contatto con il sangue o con altre sostanze potenzialmente infette, mucose, e pelle non intatta	IC	311
Rimuovere i guanti dopo aver curato un paziente. Non indossare lo stesso paio di guanti per curare più di un paziente, e non sciacquare i guanti tra un uso e l'altro con pazienti diversi	IB	279,281, 307,393
Cambiare i guanti durante la cura di un paziente se ci si sposta da una zona corporea contaminata a una zona corporea non contaminata	II	279,281, 309

La nostra analisi:

Un unico studio trasversale (113) su di in un piccolo gruppo di nebulizzatori per aerosol utilizzati da pazienti FC evidenzia una minor contaminazione da Bcc e Sm nei nebulizzatori sottoposti abitualmente a disinfezione. Non è però chiaro, in questo risultato, l'effetto del tipo di disinfettante usato e del tipo di terapia somministrata tramite il nebulizzatore.

Nelle linee guida i dispositivi per terapia respiratoria (aerosolterapia, fisioterapia) e per i test di funzionalità respiratoria che entrano in contatto con la mucosa respiratoria dei pazienti FC sono considerati articoli semicritici e potenziale via di trasmissione di infezione. C'è generale consenso sulla necessità di utilizzare solo dispositivi monouso o personali e di non consentire mai la condivisione di questi dispositivi da parte di più pazienti.

C'è anche consenso sulla necessità di sottoporre i dispositivi personali a disinfezione periodica ma i protocolli di disinfezione proposti differiscono notevolmente. Sembra prevalere una tendenza all'uso di disinfettanti cloderivati ma in assenza di studi specifici di efficacia.

d3 Comportamento dei pazienti e loro familiari

d3.1 Durante i loro contatti con gli ambienti di cura

d3.1.1 Lavaggio accurato e frequente o disinfezione frequente delle mani

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
Garantire la disponibilità di antisettici a base di alcool per le mani, o prodotti simili in tutte le stanze dei pazienti, nelle stanze dove si eseguono test respiratori e nelle sale di attesa per i pazienti e i loro familiari.	IA	263,265
Istruire i pazienti e le loro famiglie ad osservare una adeguata igiene delle mani all'arrivo al Centro ed al momento di andarsene	IB	88,95, 136,313

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
I pazienti dovrebbero lavare o disinfettare le mani prima di utilizzare uno spirometro o altri apparecchi che si utilizzano con le mani	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	Ref
Una buona igiene è importante nella riduzione dell'infezione da tutti i tipi di batteri, e in particolare per Bcc		314
Nell'usare attrezzature da toilette/bagno i pazienti dovrebbero evitare saponette multiuso e optare dispensatori di sapone anti-batterico, asciugamani di carta usa e getta o asciugatrici per mani ad aria calda		
I pazienti dovrebbero lavare le mani di frequente, in particolare se tossiscono molto		

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	Ref
far disinfettare al paziente le mani all'uscita ed al rientro in reparto	PE	
lavare o disinfettare le mani prima di eseguire i test di funzionalità respiratoria	A	
mettere a disposizione in sala d'attesa dei prodotti per la disinfezione delle mani, da usare all'arrivo al Centri e dopo i colpi di tosse	A	247,300
misurazione della saturazione con apposito ditale monouso	B	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
L'igiene delle mani di pazienti, personale, visitatori è una precauzione igienica per prevenire l'infezione crociata nei pazienti con FC	AII	
L'uso di antisettici per mani alcolici e senz'acqua è più efficace rispetto al lavaggio delle mani con acqua e sapone semplice o antimicrobico		270

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities

cosa dice la LG	grading	ref
Informare le famiglie, i visitatori, e i pazienti circa l'importanza dell'igiene delle mani per ridurre al minimo la contaminazione di superfici a causa delle sostanze corporee (ad esempio, secrezioni respiratorie o materia fecale).	II	177

d3.1.2 Contenimento delle secrezioni emesse

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Istruire i pazienti a tossire in fazzoletti monouso ed a gettare il fazzoletto immediatamente dopo l'uso in un contenitore di rifiuti coperto e che non richieda apertura manuale, oppure nel WC; istruirli inoltre a lavarsi le mani dopo aver tossito.	II	
I fazzoletti monouso usati per espettorare vanno gettati in contenitori chiusi ad apertura non manuale	II	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Bisogna incoraggiare i pazienti a coprirsi la bocca e il naso quando tossiscono o starnutiscono	C	
I raccoglitori degli escreti non dovrebbero essere lasciati scoperti e i tessuti sporchi devono essere gettati nel bidone della spazzatura della clinica immediatamente dopo l'uso	C	
L'escreato non dovrebbe essere espettorato dentro gabinetti, lavelli, e lavandini o nelle docce	C	
La raccolta di campioni di espettorato e di tamponi faringei dovrebbe essere fatta in una stanza ben ventilata lontano dagli altri pazienti	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
I pazienti dovrebbero sempre coprire la bocca e il naso quando tossiscono o starnutiscono		
Non lasciare scoperti i raccoglitori di escreato		
I pazienti dovrebbero buttare via i tessuti contaminati da secrezioni immediatamente dopo averli usati		

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo: nulla

d3.1.3 Mantenimento di una distanza minima dalle altre persone (esclusi gli operatori?)

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
Scoraggiare l'uso di stringere la mano ed il contatto fisico tra pazienti FC, per prevenire il contatto diretto ed indiretto con secrezioni respiratorie.	IA	45,47,91
Mantenere una distanza minima di un metro tra i pazienti	IB	45

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
I test di funzionalità respiratoria dovrebbero essere eseguiti in una stanza ben ventilata lontano dagli altri pazienti	C	
Per i pazienti che entrano in ospedale, il cibo dovrebbe essere consumato nelle stanze dei pazienti piuttosto che a un tavolo pubblico	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	Ref
I pazienti dovrebbero astenersi dallo stringere la mano agli altri		
I pazienti dovrebbero usare stanze singole nell'eventualità di aver bisogno di una sistemazione per la notte ed evitare di frequentare le stanze delle altre persone		

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	Ref
durante il ricovero ridurre al minimo gli spostamenti e le uscite dalla stanza di degenza, nonché la frequentazione di spazi comuni	C	
evitare di stringere la mano	A	
mantenere sempre una distanza di almeno 1 metro da tutti gli altri pazienti FC	B	45,198,315
durante il ricovero sconsigliare i contatti con altri pazienti	C	

Consensus Europeo: nulla

d3.1.4 Non condivisione oggetti con altre persone (giocattoli?, utensili?)

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
non condividere utensili per bere	IA	cfr e3.2.3
Scoraggiare l'uso in comune di oggetti da parte dei pazienti nell'area di attesa come, ad esempio, computers, giocattoli, playstation che non possano essere puliti nel passaggio da un paziente all'altro.	II	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Si dovrebbe tenere in considerazione il rischio potenziale di una possibile infezione crociata prodotta da giocattoli, libri, computer, playstation e altri servizi pubblici. Preferibilmente, i bambini dovrebbero essere incoraggiati a portare i loro giocattoli e libri	C	
Si dovrebbe tenere in considerazione di rendere minima, per mezzo di una pulizia regolare, la possibilità di infezione crociata prodotta dall'uso di giocattoli, penne, computer, giochi da tavolo pubblici	C	
Senza dubbio i pazienti non dovrebbero condividere utensili per mangiare e per bere né dolci	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
I pazienti non dovrebbero mangiare o bere usando gli stessi utensili degli altri		
I pazienti non dovrebbero avere in comune recipienti per bere, tazze o bottiglie		
Fratelli con FC, uno Bcc positivo e l'altro Bcc negativo, dovrebbero evitare di condividere spazzolini e bevande e altre attività che implicino lo scambio di secrezioni respiratorie o il contatto con l'escreato		

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
evitare di toccare oggetti a disposizione di tutti nella sala d'attesa	C	
se durante il ricovero sono stati utilizzati giocattoli o oggetti personali, bisogna disinfettarli prima della dimissione		316

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Il divieto di condividere nebulizzatori, spazzolini, bicchieri, ecc. è una precauzione igienica per prevenire l'infezione crociata nei pazienti con FC	AII	

d3.1.5 Non condivisione di devices per fisioterapia e aerosol

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Le ampolle per aerosol non devono essere condivise da più persone	IA	8,74,87,113,114
durante il ricovero, a ciascun singolo paziente devono essere riservati dispositivi per facilitare l'espettorazione (quali flutter, "acapella", maschera PEP e vest), i quali devono essere usati solo da quel paziente e da nessun altro	II	
Incoraggiare i pazienti ad usare i loro dispositivi fisioterapici personali (ad es.: flutter, "acapella", maschera PEP, e vest) durante il ricovero.	II	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Tutti i pazienti che ne hanno bisogno dovrebbero avere il proprio sistema di compressore d'aria e nebulizzatore, i dispositivi per l'ossigenoterapia e i dispositivi per la pulizia delle vie aeree. In generale, le attrezzature non dovrebbero essere condivise tra pazienti	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
I pazienti non dovrebbero condividere le attrezzature di fisioterapia come i nebulizzatori		

LG Fra

cosa dice la LG	grading	ref
Non condividere i nebulizzatori tra fratelli e sorelle	B	
Se a casa ci sono più bambini affetti da FC, bisogna assicurarsi che non si scambino i loro oggetti che possono entrare a contatto con le mucose o l'albero respiratorio		

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Il divieto di condividere nebulizzatori, spazzolini, bicchieri, ecc. è una precauzione igienica per prevenire la l'infezione crociata nei pazienti con FC	AII	

d3.1.6 Uso di mascherine

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
il paziente ricoverato cui si applicano le precauzioni per "droplet" (es. influenza) deve indossare la mascherina quando esce dalla sua stanza	IA	202
nessuna raccomandazione può essere fatta per l'utilizzo routinario della mascherina per i pazienti ricoverati che escono dalla propria stanza	Non consenso	
Nessuna raccomandazione può essere fatta riguardo al far indossare routinariamente ai pazienti mascherine durante la loro permanenza nella sala d'attesa del Centro	Non consenso	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
Per i pazienti ricoverati far mettere la mascherina tutte le volte che il paziente esce dalla stanza	PE	
I pazienti di classe 3 e 4 devono portare la mascherina durante la permanenza all'ambulatorio	PE	98
uso della mascherina durante la permanenza in ambulatorio per i pazienti di classe 1 e 2	Non consenso	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Al momento non ci sono prove che indossare mascherine chirurgiche sia utile		

d3.1.7 Altro

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Evitare il contatto diretto o indiretto (minore di 1 metro) di operatori sanitari FC con pazienti che hanno FC.	IB	74,91,88, 137,163
Se è noto che un operatore sanitario con FC è infetto/colonizzato da Bcc, segregarlo dai pazienti con FC	IB	79,91, 138,139, 150

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	ref
Si dovrebbe mettere in pratica una buona igiene in tutti gli ambulatori e nei servizi dei degenti per ridurre al minimo il rischio di trasmissione di Pa tra pazienti	B	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	ref
Non è richiesta una disinfezione particolare di gabinetti e lavandini di casa		

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
i pazienti di classe 3 e 4 non devono frequentare la scuola e la ludoteca ospedalieri	PE	
uso della scuola e della ludoteca ospedalieri da parte dei pazienti di classe 1 e 2	Non consenso	
Per i pazienti portatori di BMR l'utilizzo delle docce comuni è sconsigliato a favore di docce individuali nelle camere; in caso di uso di docce comuni, è necessaria una disinfezione prima e dopo la doccia e i pazienti con BMR devono fare la doccia per ultimi.	PE	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	ref
Una gestione appropriata di articoli contaminati è una precauzione igienica per prevenire l'infezione crociata nei pazienti con FC		

d3.2 Durante la loro vita al di fuori degli ambienti di cura

d3.2.1 Uso di misure specifiche di disinfezione-sterilizzazione dei devices utilizzati per l'autogestione della terapia al domicilio

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
Gestire tutti i dispositivi di terapia respiratoria usati a domicilio secondo gli stessi principi applicati in ambiente ospedaliero	IB	113,114
1° Rimuovere tutte le secrezioni respiratorie dagli oggetti riutilizzabili che entrano in contatto con le mucose (articoli semicritici, ad es. ampole per aerosol) lavando con acqua e sapone appena possibile e prima di disinfettare	II	203,317
2° disinfettare i dispositivi con uno dei seguenti metodi:		
§ bollitura in acqua per 5 minuti	IB	171
§ immersione in una delle seguenti preparazioni: Soluzione 1:50 di sodio ipoclorito (varichina domestica) al 5.25-6.15% per 3 minuti; oppure Alcool etilico o isopropilico al 70-90% per 5 minuti; oppure Perossido di idrogeno 3% per 30 minuti	II	172,204, 215

passare in lavastoviglie purchè a temperatura uguale o superiore a 70°C per 30 minuti	IB	323
passare al forno a microonde per 5 minuti.	IB	320-322,324
Non usare acido acetico (aceto) per disinfettare gli oggetti riutilizzabili che entrano in contatto con le mucose	IB	318,319
Pulire gli articoli non critici (ad es: la vest per fisioterapia) con un detergente.	II	203

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	Ref
Se si procede alla disinfezione a alla decontaminazione, raccomandiamo una disinfezione ordinaria con candeggina domestica, piuttosto che con disinfettanti più deboli, seguita da sciacquatura e asciugatura		

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	Ref
per disinfettare i dispositivi usati al domicilio può essere raccomandata la candeggina allo 0,08% - o suoi equivalenti - purchè si rispettino alcune regole: pulizia delle superfici che circondano il materiale, disinfezione delle mani prima e dopo le manipolazioni, cambio della soluzione tutti i giorni, durata dell'immersione da 15 a 30 minuti.	PE	
risciacquo del materiale disinfettato con acqua di rubinetto	Non consenso	114,117
non usare per il risciacquo l'acqua minerale in bottiglia, l'acqua distillata, l'acqua demineralizzata e l'acqua di pozzo	B	
L'asciugatura può essere fatta con l'aria secca, con salviette di carta o con uno strofinaccio pulito da cambiare ogni volta	Non consenso	
la pulizia del materiale per aerosolterapia va fatta dopo ogni uso mentre la disinfezione va fatta una volta al giorno	PE	
pulizia del materiale dopo ogni uso: smontare tutti i pezzi, pulire con detergente, sciacquare accuratamente con acqua di rubinetto, asciugare con carta monouso o panno, conservare dentro un panno all'asciutto	PE	
disinfezione del materiale una volta al giorno: dopo la pulizia come sopra, disinfettare con candeggina 0,08% da 15 a 30 minuti; oppure bollire per 5 minuti o mettere in lavastoviglie ad almeno 70°. Se si usa un prodotto a base di cloro, sciacquare in acqua bollita. Asciugare con carta monouso o panno, conservare dentro un panno all'asciutto	PE	

Consensus Europeo: nulla

d3.2.2 Evitare condizioni di affollamento, in particolare i congressi sulla FC

LG USA:

cosa dice la LG	grading	ref
alle riunioni familiari, alle quali presenziano più persone con FC le quali di solito non vivono insieme, istruire queste ad evitare attività associate alla trasmissione di patogeni, ivi incluso lo stringersi le mani, ed a mantenere una distanza maggiore di un metro tra di loro.	II	
Educare i pazienti FC ad evitare il contatto con le secrezioni respiratorie l'uno dell'altro e di attuare una frequente igiene delle mani, quando partecipano a questo genere di iniziative	II	
Sottolineare l'importanza dell'igiene delle mani e del contenimento delle secrezioni respiratorie per i pazienti FC che partecipano a Iniziative educative/divulgative per le famiglie e feste per la raccolta fondi.	II	202,265

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla
 LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	ref
L'asilo nido è sconsigliato	PE	
I pazienti di classe 1 e 2 possono partecipare alle iniziative e riunioni delle associazioni FC	C	

Consensus Europeo: nulla

d3.2.3 Evitare l'incontro di altre persone FC nella vita quotidiana

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
Evitare attività e fattori di rischio che sono stati associati con la trasmissione di Bcc in pazienti FC come mostrato nella tabella 6: -Partecipare a campi scuola estivi FC; -Dormire nella stessa tenda o bungalow; -Condividere utensili personali (es. posate; -Ballare con o abbracciare un partecipante al campo con Bcc; -Partecipare a programmi educazionali estivi; -Partecipare a gruppi FC di adulti; -Baciarsi; -Contatti intimi; -Prolungati percorsi automobilistici; -Corsi di fitness; -Condividere utensili per bere; -Fratelli con Bcc, -Stringersi la mano	IA	8,47,74, 88,95, 135-137
I campi scuola per ragazzi FC e le altre iniziative educative riservate a persone FC che prevedano pernottamento devono essere aboliti.	IB	62,82, 100,325

Pazienti FC possono frequentare la stessa scuola. Quando è noto che dei pazienti FC frequentano la stessa scuola, non metterli nella stessa classe, ove possibile. Se sono nella stessa classe o frequentano aree comuni nella scuola (ad es: refettorio), tenere tra loro una distanza maggiore di un metro. Ridurre al minimo l'esposizione di pazienti FC ad altri pazienti FC programmando le attività comuni (ad es. la refezione e l'educazione fisica) ad orari diversi.	II	
I pazienti FC che non sono infettati con Bcc possono partecipare alle giornate educative/divulgative per le famiglie ed alle feste per la raccolta fondi.	II	
I pazienti con Bcc non possono partecipare a congressi, convegni, feste organizzate in ambito FC	?	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
Tutti i campeggi per FC e le vacanze pubbliche per FC dovrebbero essere evitati	B	
Istruzione: sebbene non ci siano prove che l'infezione da Pa possa essere trasmessa tra i bambini nell'ambiente scolastico, è preferibile che bambini FC che frequentano la stessa scuola vengano messi in classi diverse	C	
Istruzione superiore (universitaria?): gli studenti dovrebbero essere informati del loro status microbiologico e potrebbero desiderare di parlarne con il loro medico FC, il Servizio Sanitario Studentesco (che ha delle responsabilità legali) e il loro tutor personale	C	
Luogo di lavoro: le persone con FC dovrebbero essere informate del loro status microbiologico e potrebbero desiderare di parlarne con il loro medico FC e con il Servizio Sanitario Occupazionale che può prendere provvedimenti per rendere minimo il rischio di infezione crociata	C	
Laddove possibile, i fratelli con FC dovrebbero avere camere separate	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc:

cosa dice la LG	grading	Ref
Tutte le persone che sanno di essere Bcc-positive non dovrebbero andare a incontri frequentati da persone con FC o a eventi in cui è probabile che siano presenti persone con FC		
Il fatto di evitare attività o eventi in cui il rischio di infezione è alto può ridurre il rischio che pazienti FC Bcc-negativi prendano la Bcc ad eventi sociali		
I campi estivi per bambini FC e altre forme di vacanze pubbliche per persone che hanno FC sono sconsigliati		74,326

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	Ref
bambini FC che frequentano la stessa scuola è preferibile che stiano in classi diverse. Se sono nella stessa classe, devono stare ad un metro di distanza. Le attività scolastiche devono essere programmate in modo da evitare i contatti tra bambini FC	C	246,247

in caso di riunioni familiari con altre persone FC evitare le loro secrezioni bronchiali e la stretta di mano e disinfettare le mani frequentemente	C	247
devono essere aboliti i campi specifici per ragazzi FC	B	246,247
I pazienti di classe 1 e 2 possono partecipare alle iniziative e riunioni delle associazioni FC	C	

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
La presenza di pazienti con FC ai campi estivi e ad altri eventi sociali è stata scoraggiata. Tuttavia, questa raccomandazione non è sostenuta universalmente.		327
Stabilire gruppi separati anche al di fuori dell'ospedale è una precauzione igienica per prevenire l'infezione crociata nei pazienti con FC		

d3.2.4 Altro

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
I pazienti FC che convivono nella stessa casa non devono condividere oggetti che entrano in contatto con le mucose	IB	8,74,87
I pazienti FC che convivono nella stessa casa devono eseguire la fisioterapia domiciliare in stanze diverse ed in momenti diversi ogni volta che sia possibile, con un solo paziente nella stanza al momento del trattamento	II	99
alle riunioni familiari, alle quali presenziano più persone con FC le quali di solito non vivono insieme, istruire queste ad evitare attività associate alla trasmissione di patogeni, ivi incluso lo stringersi le mani, ed a mantenere una distanza maggiore di un metro tra di loro.	II	
Evitare i cantieri edili, gli edifici in ristrutturazione, le attività di giardinaggio e la rasatura dei prati al fine di ridurre l'esposizione prolungata ad elevate concentrazioni di <i>Aspergillus spp.</i>	II	
Se si usano piscine, bagni termali, idromassaggi, assicurare un'adeguata clorazione.	II	

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
Le terme e altre forme di bagni aerati dovrebbero essere evitate	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra):

cosa dice la LG	grading	Ref
Piscine: la concentrazione di cloro nelle piscine usate da pazienti FC deve essere compresa tra 0,4 e 1,4 di Cloro libero per litro con pH tra 6,9 e 7,5.	PE	
evitare stazioni termali e bagni pubblici	PE	88,141
l'ambiente marino non costituisce rischio	PE	
lavarsi frequentemente le mani nella vita di tutti i giorni	PE	
pulire ogni giorno il proprio ambiente domestico	PE	
lavare accuratamente frutta e verdura mangiate crude	PE	
preferire giocattoli lavabili	PE	
limitare le piante in casa	PE	
evitare di tenere in casa animali che vivono nell'acqua (pesci, tartarughe)	PE	
pulire ogni giorno e disinfettare settimanalmente con candeggina gli idrosanitari disinfettare settimanalmente i sifoni con candeggina. Disincrostare regolarmente la rubinetteria	PE	
usare sapone liquido piuttosto che saponette	PE	
cambiare lo spazzolino da denti almeno una volta al mese	PE	
chiudere il coperchio del WC prima di tirare lo scarico	PE	
lasciare scorrere l'acqua del rubinetto e della doccia prima di utilizzarli	PE	
cambiare ogni giorno gli asciugamani	PE	
preferire la biancheria che può essere lavata a 60°	PE	
non usare acqua addolcita per filtraggio (resine, cartucce)	PE	
non tagliare il prato	C	
Non deve esserci più di una persona FC per veicolo, ma i mezzi di trasporto pubblico possono essere usati	PE	
E' consigliato scegliere una casa o un appartamento ai piani per evitare i rischi legati all'umidità		328
evitare i luoghi di costruzione, di restauro, di giardinaggio e prato inglese tagliato al fine di diminuire le esposizioni prolungate a grandi concentrazioni di Aspergillus spp	C	247

Consensus Europeo: nulla

Commento

Per quanto riguarda le misure che i pazienti possono adottare per prevenire le infezioni, le linee guida sono dunque concordi nel raccomandare:

- un'accurata igiene delle mani, specialmente in occasione dei contatti con i centri di cura;
- il contenimento delle secrezioni emesse con la tosse e lo starnuto in presenza di altri pazienti e in occasione dei contatti con i centri di cura;
- il mantenimento della distanza di un metro da tutti gli altri pazienti FC
- il non condividere con altre persone FC utensili e dispositivi che entrano in contatto con la mucosa orale e nasale.
- l'evitare situazioni di contatto ravvicinato o prolungato in ambienti chiusi con altre persone FC e di evitare il sovraffollamento in occasioni in cui è probabile la presenza di persone FC (ad es. congressi, convegni)

Non esiste consenso sull'efficacia dell'uso della mascherina da parte dei pazienti in occasione della loro presenza nei centri di cura. Tuttavia, nello studio retrospettivo di Chen (150) l'uso di mascherine da parte dei pazienti durante la loro permanenza in sala d'attesa è riportato come una delle misure che, combinatamente alla segregazione e ad altre misure, hanno determinato un'apparente riduzione di incidenza annuale e di prevalenza di Bcc in un centro FC.

Molte altre raccomandazioni formulate nelle LG riguardano la frequenza di pazienti FC a scuole e palestre, il lavoro, determinate attività e situazioni ritenute a rischio. Generalmente però queste raccomandazioni sono basate su un razionale teorico o su altre linee guida non FC-specifiche o sul parere di esperti.

Non esistono comunque studi specifici che abbiano testato o documentato l'efficacia di queste misure "comportamentali" nel prevenire l'infezione crociata tra pazienti FC.

d4 Sorveglianza microbiologica

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc

cosa dice la LG	grading	Ref
Ogniqualevolta un paziente diventa Bcc-positivo per la prima volta, bisognerebbe indagare a fondo per vedere se l'origine dell'infezione può essere determinata		

d4.1 Paziente:

d4.1.1 Efficacia colture periodiche delle secrezioni delle VA nella prevenzione della infezione

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
Eseguire colture delle vie respiratorie nei pazienti FC almeno ogni tre mesi in pazienti clinicamente stabili che non hanno esacerbazioni polmonari in corso, inclusi quelli che hanno eseguito un trapianto di polmoni o cuore-polmoni ed inoltre: durante ogni riacutizzazione polmonare; in presenza di mutamenti dello stato clinico; quando il paziente viene ricoverato; quando è indicato dal punto di vista epidemiologico	IB	1,22,150, 242, 329-332

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa:

cosa dice la LG	grading	Ref
L'escreato o i tamponi faringei vengono regolarmente coltivati nei servizi clinici e ogniqualevolta il paziente è ammalato usando mezzi selettivi appropriati. La sensibilità antibiotica dovrebbe essere riportata	C	

LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla

LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo: nulla

d4.2 Ambiente di cura:

d4.2.1 Efficacia colture periodiche nella prevenzione della infezione

LG USA:

cosa dice la LG	grading	Ref
Eseguire delle colture ambientali nel Centro di cura sulla base dei dati epidemiologici in accordo con il team per il controllo delle infezioni, se un serbatoio ambientale è sospettato di essere collegato con la trasmissione di patogeni nei pazienti FC	IB	172

LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla
LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla
LG Francia (Fra): nulla

Consensus Europeo:

cosa dice la LG	grading	Ref
Eseguire regolarmente le colture per gli agenti patogeni tipici di FC; calcolare i tassi di incidenza ed eseguire la tipizzazione batterica		

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities

cosa dice la LG	grading	Ref
Non effettuare prelievi di campioni microbiologici casuali e indiretti di aria, acqua, e superfici ambientali in infrastrutture (facilities?) sanitarie. Quando indicato, effettuare prelievi di campioni microbiologici come parti di una indagine epidemiologica o durante la valutazione di condizioni ambientali pericolose per rilevare la contaminazione e verificare la riduzione di un rischio. Limitare i prelievi di campioni microbiologici a obiettivi di quality assurance per 1) monitoraggio biologico di processi di sterilizzazione; 2) colture mensili di acqua e dializzati in unità di emodialisi; 3) valutazione a breve termine dell'impatto di misure di controllo delle infezioni o variazioni nel protocollo di controllo delle infezioni	IB	174,339

d4.2.2 Modalità di esecuzione

LG USA: nulla
LG REGNO UNITO (UK) SU Pa: nulla
LG REGNO UNITO (UK) SU Bcc: nulla
LG Francia (Fra): nulla
Consensus Europeo: nulla

Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities

cosa dice la LG	grading	Ref
Se ci sono prove epidemiologiche della trasmissione in corso di una malattia	IB	248,253-255,257,340-343,257
da fungo, durante o immediatamente dopo la costruzione, condurre una valutazione ambientale per determinare ed eliminare la soorgente		

Valutare possibili sorgenti (ad esempio, l'acqua potabile) della contaminazione di campioni quando microrganismi trasmessi con l'acqua (ad esempio, NTM) di improbabile importanza clinica sono isolati dalle colture cliniche (ad esempio, campioni raccolti in modo asettico da aree sterili o, se post-procedurale, la colonizzazione avviene dopo l'uso dell'acqua del rubinetto nella cura del paziente)	IB	344-347
---	-----------	---------

Considerazioni conclusive

Sono pochi gli studi di buon disegno che indagano l'efficacia di misure di prevenzione delle infezioni da patogeni respiratori nello specifico ambito FC.

Molte delle misure storicamente adottate nei centri FC per prevenire la trasmissione dei patogeni (ad esempio la segregazione), sono state adottate in situazioni di "emergenza" costituite dal verificarsi di epidemie che hanno provocato bruschi innalzamenti di morbilità e mortalità tra i pazienti FC. Sono state adottate prevalentemente sulla base di un razionale teorico, sull'esempio di esperienze analoghe in patologie o in circostanze ritenute simili o paragonabili a quelle FC, o in situazioni in cui erano in gioco gli stessi patogeni che sono rilevanti per la FC, oppure in base a raccomandazioni igieniche e preventive contenute in linee guida generali.

I dati raccolti in ambito specifico FC a sostegno dell'impiego di queste misure provengono prevalentemente da studi retrospettivamente condotti su dati storici, che hanno indagato sulla presenza di fattori di rischio associati nelle persone FC all'acquisizione di determinati patogeni, oppure dalla documentazione di particolari vie di trasmissione, oppure dalla individuazione di sorgenti di infezione nei luoghi di cura: dall'individuazione di questi è scaturita l'adozione di misure empiriche di prevenzione, basate quindi sul razionale teorico della presenza di un dato fattore di rischio o dalla possibilità di una via di trasmissione.

L'efficacia di queste misure rimane nella gran parte dei casi non sperimentata attraverso il confronto con gruppi di controllo, e quindi non provata. La possibilità di sottoporle a sperimentazione è peraltro controversa e solleva fondati dubbi di carattere etico: date le circostanze in cui le misure sono state inizialmente adottate ed hanno mostrato una qualche utilità empirica, l'esposizione dei pazienti al rischio di un'infezione che è stata associata in modo forte ad un peggioramento clinico potrebbe essere generalmente percepito come eticamente inaccettabile.

Esistono comunque alcuni studi osservazionali che hanno indagato l'efficacia di misure specifiche introdotte in alcuni Centri FC e forniscono alcune indicazioni (sia pure di basso livello) che sembrano supportarne l'efficacia.

Le linee guida esistenti basano le loro raccomandazioni principalmente su studi o su altre linee guida non FC-specifiche. In numerosi casi le raccomandazioni sono state formulate sulla base di esperienze cliniche e pareri di esperti; in molti altri casi, raccomandazioni di forza anche elevata sono fondate su prove di efficacia raccolte in campi diversi dalla FC o sulla identificazione (retrospettiva) di fattori di rischio per la trasmissione. Solo in un numero relativamente basso di casi esse sono basate su vere prove di efficacia delle misure in campo FC.

Quindi, pur con notevoli limiti rappresentati dal disegno di studio prevalentemente retrospettivo, gli studi trovati sembrano suggerire l'utilità di misure di separazione dei pazienti FC portatori di Bcc e Pa da coloro che non sono portatori, al fine di prevenire la trasmissione di questi germi.

Data la scarsità di studi sull'efficacia delle misure adottate per prevenire le infezioni da germi respiratori in FC, le evidenze su cui poter basare le pratiche cliniche di prevenzione delle infezioni dovranno probabilmente essere cercate anche o prevalentemente al di fuori dell'ambito FC, in lavori e linee guida riguardanti:

- il controllo delle infezioni nelle strutture sanitarie in generale
- la prevenzione ed il controllo di Pa e Bcc in altri contesti
- la prevenzione dell'infezione crociata nell'ambito di malattie respiratorie trasmissibili.

Le indicazioni provenienti da questa letteratura dovranno tuttavia essere applicate alla realtà FC con cautela, in considerazione del fatto che il peculiare meccanismo di suscettibilità dei pazienti FC alle infezioni causate da alcuni patogeni non è ancora del tutto chiarito.

In molti casi le misure che si dovranno attuare e le raccomandazioni che si daranno non potranno essere che precauzionali e la loro efficacia potrà anche rimanere indimostrata. Peseranno allora considerazioni relative alla facilità/difficoltà di implementazione, al costo, all'accettabilità per gli operatori ed i pazienti.

CONCLUSIONI

A) Relazione tra infezioni ed esiti clinici/prognosi

- Sembra essere presente relazione causale fra prima infezione e infezione cronica da Pa ovvero transizione da Pa non mucoide a Pa mucoide.
- La relazione temporale fra prima infezione e infezione cronica da Pa ovvero la transizione da Pa non mucoide a Pa mucoide non è ancora ben definibile in termini quantitativi, data la discordanza dei pochi dati di letteratura.
- Le infezioni croniche da Pa e Bcc sembrano associarsi in modo rilevante a un peggioramento dell'andamento clinico e della prognosi nei pazienti FC.
- L'impatto prognostico di Sa va probabilmente interpretato diversamente, specie come iniziatore di una flogosi più spiccata in un ambiente già predisposto. Il ruolo di MRSA rimane anch'esso da valutare data la scarsità di dati disponibili.
- Per i cosiddetti germi emergenti (Sm, Ax, NTMB), gli studi attualmente disponibili sono su casistiche limitate sia nel numero di pazienti che sulla durata del follow up, per cui è difficile esprimere un giudizio fondato sul loro impatto prognostico.
- Le infezioni virali sembrano anch'esse in grado di aumentare la morbilità e sembrano associarsi ad un maggiore rischio di acquisire Pa.
- L'uso degli anticorpi sembra potere offrire informazioni relative all'esordio e alla cronicizzazione della infezione da Pa, per quanto i lavori esaminati utilizzino diverse metodiche e si riferiscano a diversi tipi di anticorpo non facilmente paragonabili fra loro. Egualmente il riflesso di tale dato sulle decisioni cliniche è ancora da definire.

B) Trasmissione e trasmissibilità

C) Fattori di rischio per (o protettivi verso) l'acquisizione dei germi

- Il tema del rischio e del controllo delle infezioni associate alle cure va integrato con la discussione sui fattori di rischio individuali, poco o non considerati nelle diverse linee-guida. In una malattia complessa come la fibrosi cistica, fattori individuali, come la gravità della malattia ed il conseguente uso più massiccio della terapia antibiotica e/o antiinfiammatoria, possono contribuire all'acquisizione di patogeni polmonari.
- Il Sesso femminile si associa ad una acquisizione più precoce di Pa mucoide cronico. Il sesso femminile, come il genotipo omozigote per DeltaF508 e la positività delle colture di escreato per SA, erano fattori di rischio per la prima acquisizione di Pa.
- La più precoce età di prima comparsa di Pa o di colonizzazione da Pa, lo stato di infezione da parte di Pa mucoide o un rischio di acquisire Pa sono stati associati ad un genotipo con mutazioni cosiddette "severe" (classe I, II, III). Peraltro il genotipo aveva una influenza modesta sul declino di funzione polmonare, sul quale agivano altri fattori.
- Una questione che rimane molto attuale è se il trattamento di Pa al primo isolamento ritardi l'avvio dell'infezione cronica e perciò modifichi l'evoluzione della pneumopatia.
- L'associazione tra l'acquisizione di Bcc e la somministrazione abituale di aminoglicosidi per via aerosolica non è ancora confermata
- Lo screening neonatale non si associerebbe a un ritardo di acquisizione di Pa rispetto ad una diagnosi per sintomi, ma l'unico studio in merito non è scevro da bias importanti
- Studi di epidemiologia molecolare documentano la trasmissione di cloni di Sa, MRSA, Pa, Bcc, Sm e Ax fra pazienti. La maggiore evidenza di trasmissione tra pazienti è per Bcc, alcuni ceppi di Pa (da considerare pertanto epidemici, talora con particolari caratteristiche di resistenza agli antibiotici), e MRSA.

- E' documentata la trasmissione di tutti i principali patogeni attraverso il contatto diretto o indiretto con le secrezioni.
- La trasmissione per via aerogena dei patogeni classici della FC non è documentata e la trasmissione avviene principalmente attraverso le goccioline o per contatto diretto.
- I contatti stretti fra pazienti e gli ambienti affollati facilitano la diffusione di ceppi.
- Il ruolo dell'ambiente esterno e dell'ambiente domestico nell'acquisizione dei patogeni classici della FC, soprattutto per i Gram negativi non fermentanti, deve essere definito con certezza e i reservoirs naturali dei germi devono essere meglio precisati. Abbiamo a disposizione a tutt'oggi poche informazioni su questo argomento.
- La sorveglianza microbiologica non può riguardare esclusivamente l'ambiente di cura: la conoscenza dei rischi di infezione contratta dall'ambiente "esterno" è indispensabile per mettere in atto misure di prevenzione basate su prove di efficacia.
- Le secrezioni bronchiali dei pazienti FC determinano un prolungamento della sopravvivenza di Pa e Bcc.
- Le vasche e gli ambienti umidi, costituiscono un ambiente in cui i gram negativi possono facilmente sopravvivere.
- Il ruolo giocato dagli ambienti sanitari nella trasmissione di patogeni FC deve essere studiato in maniera più approfondita.
- Tutti gli oggetti connessi con l'ambiente di cura esposti alle secrezioni dei pazienti possono essere contaminati e possono costituire fonte di infezione. Il germe si può ritrovare nei lavandini, sulle mani di pazienti e del personale, nella strumentazione per l'aerosol-terapia e per la spirometria, nell'aria dopo una seduta di fisioterapia. La sorveglianza microbiologica degli ambienti sanitari (ambulatori e luoghi di degenza) sembra avvenire in maniera non ottimale.
- Per Pa anche se la fonte dell'acquisizione del germe rimane sconosciuta nella maggior parte dei casi, il ruolo maggiore sembra esser giocato dall'ambiente. Pa è stato isolato in ambiente ospedaliero, principalmente in ambienti umidi, e può essere acquisito dai pazienti. Relativamente ai ceppi epidemici di Pa i pochi dati a disposizione non sembrano documentarne l'isolamento nell'ambiente. Le conoscenze più consolidate sulla trasmissione di Pa sono relative a:
 - Trasmissione di ceppi in pazienti ricoverati all'interno di strutture ospedaliere
 - Trasmissione nei campi o trasmissione di ceppi attraverso i contatti sociali
 - Superinfezione da parte di ceppi altamente trasmissibili
 - Ceppi altamente trasmissibili descritti frequentemente come ceppi multiresistenti
 - Generale necessità di segregare e evitare la socializzazione per ridurre il rischio di infezioni crociate
 - Incremento di morbilità associato a trasmissione di ceppi epidemici
- Per Bcc, il suolo e le piante sembrano essere la sorgente principale dell'infezione, anche se al momento esistono dati parziali sulla distribuzione delle varie sottospecie del germe in natura. Le conoscenze più consolidate sulla trasmissione di Bcc sono relative a:
 - Trasmissione di ceppi in pazienti ricoverati all'interno di strutture ospedaliere
 - Trasmissione di ceppi nei campi estivi o trasmissione attraverso i contatti sociali
 - Superinfezione con ceppi appartenenti a diversi genomovars o sbspecie
 - Generale necessità di segregare e evitare la socializzazione per ridurre il rischio di infezioni crociate

- Epidemie su larga scala

- Sono emergenti sempre nuovi patogeni, delle cui implicazioni cliniche e prognostiche poco si conosce.

D) Ruolo delle pratiche igieniche e dell'ambiente di cura nel prevenire la diffusione

- Rimangono in molti casi da precisare i cambiamenti adottati nei centri di cura a seguito della documentazione di infezioni crociate e i risultati prodotti.
- Colpisce la disparità di giudizio tra le diverse linee guida a proposito di disinfezione routinaria delle superfici non critiche dell'ambulatorio FC e degli oggetti con cui i pazienti vengono a contatto. Il ruolo delle pratiche di disinfezione nei luoghi di cura FC nel prevenire le infezioni crociate è dunque poco chiaro. L'adozione di pratiche di disinfezione routinarie delle superfici non critiche dei centri di cura FC sembra però sostenuta da un razionale teorico forte.
- Non sono stati trovati studi condotti in ambito FC che abbiano indagato l'efficacia dei diversi disinfettanti verso i diversi patogeni respiratori.
- C'è anche consenso sulla necessità di sottoporre i dispositivi personali a disinfezione periodica ma i protocolli di disinfezione proposti differiscono notevolmente. Sembra prevalere una tendenza all'uso di disinfettanti cloroderivati ma in assenza di studi specifici di efficacia.
- Per quanto riguarda gli scarichi dei lavandini dei centri FC, noti per essere reservoir di Pa, le linee guida raccomandano di attuare una disinfezione regolare.
- L'effetto della non partecipazione a campi estivi specifici per ragazzi con FC, caratterizzati da rapporti sociali prolungati e ravvicinati, senza alcuna limitazione sembra da evitare, pur in presenza di esperienze contrastanti
- L'applicazione dell'isolamento dei pazienti durante l'ospedalizzazione ha ridotto l'incidenza di nuove infezioni, anche se non l'ha completamente abolita.
- Tutte le linee guida concordano sulla necessità di segregare (o separare, isolare) i pazienti con Bcc tra di loro e da tutti gli altri, sia in regime ambulatoriale che in regime di ricovero. Per quanto riguarda Pa, le indicazioni sono invece più diversificate: mentre le LG USA raccomandano la segregazione solo per pazienti con Pa multiresistente, le LG REGNO UNITO (UK) su Pa, quelle francesi ed il consensus europeo raccomandano di coortizzare anche i pazienti con Pa sensibile e di separarli dai non colonizzati.
- Viene spesso associata l'introduzione di politiche complessive di controllo delle infezioni (comprendenti la segregazione dei colonizzati) adottate in due diversi centri FC ad una riduzione di incidenza e prevalenza di Bcc e Pa. In generale, un limite riscontrato in tutti questi studi è la difficoltà di distinguere l'effetto della misura considerata da quello concomitante di altre misure introdotte contemporaneamente, ivi comprese alcune terapie farmacologiche, quale la terapia eradicante precoce per PA
- La segregazione viene generalmente intesa dalle linee guida come la separazione in giorni di ambulatorio diversi ma anche, specie per Bcc, in locali diversi.

- Per i pazienti in regime di ricovero, è riconosciuta da tutte le linee guida la necessità di collocare i pazienti in stanze singole con servizi propri per prevenire l'infezione crociata con altri pazienti FC.
- Evitare l'affollamento di pazienti in attesa e ridurre il più possibile i tempi di attesa nella sala d'aspetto è raccomandato da alcune LG per prevenire la l'infezione crociata
- Nelle linee guida, c'è generale consenso sul ruolo delle mani degli operatori nell'infezione crociata. Tutte le LG raccomandano infatti un'accurata igiene delle mani degli operatori (sia con lavaggio tradizionale, sia attraverso l'uso di gel a base di alcol) e di evitare la stretta di mano tra operatori e pazienti. Per quanto riguarda l'uso di misure di barriera da parte degli operatori, quali camici, guanti e mascherine, ci sono raccomandazioni molto diversificate, e in certi casi contrastanti, da parte delle varie linee guida, che tengono conto anche di raccomandazioni provenienti da linee guida generali sulla prevenzione delle infezioni crociate. Non ci sono però studi FC-specifici sull'efficacia di tali misure nel prevenire l'infezione crociata in FC.
- Nebulizzatori per aerosol utilizzati da pazienti FC: si osserva minor contaminazione da Bcc e Sm nei nebulizzatori sottoposti abitualmente a disinfezione. Non è però chiaro, in questo risultato, l'effetto del tipo di disinfettante usato e del tipo di terapia somministrata tramite il nebulizzatore.
- Nelle linee guida i dispositivi per terapia respiratoria (aerosolterapia, fisioterapia) e per i test di funzionalità respiratoria che entrano in contatto con la mucosa respiratoria dei pazienti FC sono considerati articoli semicritici e potenziale via di trasmissione di infezione. C'è generale consenso sulla necessità di utilizzare solo dispositivi monouso o personali e di non consentire mai la condivisione di questi dispositivi da parte di più pazienti.

Per quanto riguarda le misure che i pazienti possono adottare per prevenire le infezioni, le linee guida sono dunque concordi nel raccomandare:

- un'accurata igiene delle mani, specialmente in occasione dei contatti con i centri di cura;
- il contenimento delle secrezioni emesse con la tosse e lo starnuto in presenza di altri pazienti e in occasione dei contatti con i centri di cura;
- il mantenimento della distanza di almeno un metro da tutti gli altri pazienti FC
- il non condividere con altre persone FC utensili e dispositivi che entrano in contatto con la mucosa orale e nasale o con secrezioni.
- l'evitare situazioni di contatto ravvicinato o prolungato in ambienti chiusi con altre persone FC e di evitare il sovraffollamento in occasioni in cui è probabile la presenza di persone FC (ad es. congressi, convegni)
- Non esiste consenso sull'efficacia dell'uso della mascherina da parte dei pazienti in occasione della loro presenza nei centri di cura.
- Non esistono comunque studi specifici che abbiano testato o documentato l'efficacia di queste misure "comportamentali" nel prevenire l'infezione crociata tra pazienti FC.

NOTE METODOLOGICHE

A - Il significato prognostico dell'infezione cronica. Il livello generale degli studi non è molto elevato. Rari gli studi di coorte prospettici. Molto più comuni gli studi di coorte su dati storici.

Nei rari studi di coorte prospettici manca talvolta anche un vero gruppo di controllo, selezionato come tale all'inizio dello studio, dunque si ha un elevato rischio di bias.

In nessun caso viene attuata la cecità dei valutatori degli outcomes.

La numerosità dei pazienti studiati è generalmente piccola, specie negli studi prospettici.

Data la natura eziologico-prognostica del quesito e l'impossibilità di procedere a studi randomizzati, acquistano un certo valore anche studi di qualità inferiore.

B - L'area "trasmissione" ha le sue evidenze principali negli studi che dimostrano la presenza dello stesso agente nella presunta fonte di infezione e nella "vittima" dell'infezione. Dunque acquistano valore gli studi a livello molecolare ma pur sempre con un background clinico.

C - I fattori di rischio. Valgono all'incirca le considerazioni fatte al punto A

D - L'efficacia delle misure preventive. L'attesa era di trovare qualche studio randomizzato. Sono pochi gli studi di buon disegno che indagano l'efficacia di misure di prevenzione delle infezioni da patogeni respiratori nello specifico ambito FC. Molte delle misure storicamente adottate nei centri FC per prevenire la trasmissione dei patogeni (ad esempio la segregazione), sono state adottate in situazioni di "emergenza", costituite dal verificarsi di epidemie che hanno provocato bruschi innalzamenti di morbilità e mortalità tra i pazienti FC. Sono state adottate prevalentemente sulla base di un razionale teorico.

I dati raccolti in ambito specifico FC a sostegno dell'impiego di queste misure provengono prevalentemente da studi retrospettivamente condotti su dati storici, che hanno indagato sulla presenza di fattori di rischio associati nelle persone FC all'acquisizione di determinati patogeni, oppure dalla documentazione di particolari vie di trasmissione, oppure dalla individuazione di sorgenti di infezione nei luoghi di cura: dall'individuazione di questi è scaturita l'adozione di misure empiriche di prevenzione, basate quindi sul razionale teorico della presenza di un dato fattore di rischio o dalla possibilità di una via di trasmissione. L'efficacia di queste misure rimane nella gran parte dei casi non sperimentata attraverso il confronto con gruppi di controllo, e quindi non provata.

Lascia perplessi la dissonanza tra gli statements talvolta sicuri e "mandatori" contenuti in alcune linee guida e l'apparente povertà di studi metodologicamente forti a sostegno di tali raccomandazioni.

Le linee guida esistenti basano le loro raccomandazioni principalmente su studi o su altre linee guida non FC-specifiche.

In numerosi casi le raccomandazioni sono state formulate sulla base di esperienze cliniche e pareri di esperti; in molti altri casi, raccomandazioni di forza anche elevata sono fondate su prove di efficacia raccolte in campi diversi dalla FC o sulla identificazione (retrospettiva) di fattori di rischio per la trasmissione. Solo in un numero assai basso di casi esse sono basate su vere prove di efficacia delle misure in campo FC.

La base di evidenze è pertanto di qualità generale piuttosto scarsa, proveniente da studi dal disegno debole, anche su temi di grande importanza, primo fra tutti quello della segregazione dei pazienti, che pure oggi è pratica comune. Sarà molto difficile che si possa arrivare all'esecuzione di studi randomizzati; anche se va ricordato come in campo medico, in altri contesti, si siano spesso introdotte in un primo tempo delle pratiche cliniche o assistenziali prima di possederne le prove di opportunità (in termini di efficacia, appropriatezza, innocuità), al punto da far apparire inattuabile la conduzione di studi randomizzati; studi che tuttavia una volta eseguiti hanno riservato non poche sorprese.

Sarebbe probabilmente utile mettere in atto degli studi prospettici che siano dotati delle seguenti proprietà:

- essere di numerosità e potenza adeguate, preferibilmente dunque essere multicentrici;
- arruolare due o più gruppi di caratteristiche di baseline molto simili;
- seguirli per un tempo di follow up abbastanza lungo e con drop out inferiori al 10%;
- mettere in atto un metodo robusto di controllo del confounding (restrizione, appaiamento, stratificazione, standardizzazione, analisi multivariata, ecc);
- avere una valutazione degli esiti fatta da blind assessors.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI ad articoli citati dalle LINEE GUIDA

1	Nixon GM, Amstörng DS, Carizo R, et al. Clinical outcome after early <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 2001;138:699-704.
2	Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, et al. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. <i>J Pediatr</i> 1991;119:211-217.
3	Hudson VL, Wielinski CL, Regelman WE. Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years <i>J Pediatr</i> 1993;122:854-860.
4	Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after <i>Pseudomonas aeruginosa</i> acquisition. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2001;32:277-287.
5	Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> is a marker of poor survival in cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1992;12:158-161.
6	Parad RB, Gerard CJ, Zurakowski D, et al. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection and immune status and only modestly by genotype. <i>Infect Immun</i> 1999;67:4744-4750.
7	Saiman L, Mehar F, Niu WW, et al. Antibiotic susceptibility of multiply resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. <i>Clin Infect Dis</i> 1996;23:532-537.
8	Tablan OC, Martone WJ, Doershuk CF, et al. Colonization of the respiratory tract with <i>Pseudomonas cepacia</i> in cystic fibrosis. Risk factors and outcomes. <i>Chest</i> 1987;91:527-532.
9	Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. <i>Am J Epidemiol</i> 1996;143:1007-1017.
10	Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. <i>Am J Epidemiol</i> 2001;153:345-352.
11	Navarro J, Rainisio M, Harms HK, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. <i>Eur Respir J</i> 2001;18:298-305.
12	Rosenfeld M, Davis R, Fitz-Simmons S, et al. Gender gap in cystic fibrosis mortality. <i>Am J Epidemiol</i> 1997;145:794-803.
13	Whiteford ML, Wilkinson JD, McColl JH, et al. Outcome of <i>Burkholderia</i> (<i>Pseudomonas</i>) <i>cepacia</i> colonisation in children with cystic fibrosis following a hospital outbreak. <i>Thorax</i> 1995;50:1194-1198.
14	Demko CA, Stern RC, Doershuk CF. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in cystic fibrosis: incidence and prevalence. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1998;25:304-308.
15	Saiman L, Edwards L. What is the association between CF pathogens and morbidity and mortality? <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000;S20:147-148.
16	Karpati F, Malmberg AS, Alfredsson H, et al. Bacterial colonization with <i>Xanthomonas maltophilia</i> -a retrospective study in a cystic fibrosis patient population. <i>Infection</i> 1994;22:258-263.
17	Goss CH, Aitken ML, Otto K, et al. Acquiring <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> does not reduce survival in patients with cystic fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002;166:356-361. [così citato da Consensus europeo]
18	Goss CH, Aitken ML, Otto K, et al. Acquiring <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> does not reduce survival in patients with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000;S20:101-102. [così citato da LG USA]
19	Fabbri A, Tacchella A, Manno G, et al. Emerging microorganisms in cystic fibrosis. <i>Chemioterapia</i> 1987;6:32-37.
20	Dunne WM Jr, Maisch S. Epidemiological investigation of infections due to <i>Alcaligenes</i> species in children and patients with cystic fibrosis: use of repetitive-element-sequence polymerase chain reaction. <i>Clin Infect Dis</i> 1995;20:836-841.
21	FitzSimmons S. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Report, 1996. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1996;21:267-275.
22	Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonisation with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1997;23:330-335.
23	Frederiksen B, Lang S, Koch C, et al. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patient: results of aggressive treatment. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1996;21:153-158.
24	Kerem E, Corey M, Gold R, et al. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonisation with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>J Pediatr</i> 1990;116:714-719.
25	Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease after <i>Pseudomonas aeruginosa</i> acquisition. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000;Suppl 20:313.
26	Pamukcu A, Bush A, Buchdal R. Effects of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonisation on lung function and anthropomorphic variables in children with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1995;19:10-15.
27	Hoiby N, Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM, editors. <i>Cystic Fibrosis</i> . London: Arnold 2000:83-107.
28	Thomas SR, Gyi KM, Gaya H, et al. Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> : impact at a national cystic fibrosis centre. <i>J Hosp Infect</i> 1998;40:203-209.
29	Govan JRW, Glass S. The microbiology and therapy of cystic fibrosis lung infections. <i>Rev Med Microbiol</i> 1990;1:19-28.
30	Gladman G, Connor PJ, Williams RF, et al. Controlled study of <i>Pseudomonas cepacia</i> and <i>Pseudomonas maltophilia</i> in cystic fibrosis. <i>Arch Dis Child</i> 1992;67:192-195.

31	Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . <i>Clin Microbiol Rev</i> 1998;11:57-80.
32	Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, et al. Nontuberculous mycobacteria. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2003;167:835-840.
33	Fauroux B, Delaisi B, Clement A, et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1997;16:354-358.
34	Oermann CM, Starke JR, Seilheimer DK. Pulmonary disease caused by <i>Mycobacterium kansasii</i> in a patient with cystic fibrosis. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1997;16:257-259.
35	Oliver A, Maiz L, Canton R, et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. <i>Clin Infect Dis</i> 2001;32:1298-1303.
36	Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. <i>Chest</i> 1999;116:639-646.
37	Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. <i>Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J</i> 2000;16:464-471.
38	Wang EE, Prober CG, Manson B, et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. <i>N Engl J Med</i> 1984;311:1653-1658.
39	Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, et al. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 1988;113:826-830.
40	Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, et al. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. <i>Am J Dis Child</i> 1989;143:662-668.
41	Pribble CG, Black PG, Bosso JA, et al. Clinical manifestations of exacerbations of cystic fibrosis associated with nonbacterial infections. <i>J Pediatr</i> 1990;117:200-204.
42	Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1998;26:371-379.
43	Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. <i>Pediatrics</i> 1999;103:619-626.
44	Beringer PM. Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: microbiologic and clinical features. <i>Curr Opin Pulm Med</i> 2000;6:545-550.
45	Zimakoff J, Hoiby N, Rosendal K, et al. Epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic. <i>J Hosp Infect</i> 1983;4:31-40.
46	Botzenhart K, Doering G. Epidemiology and ecology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . In: <i>Pseudomonas aeruginosa as an Opportunistic Pathogen</i> . New York: Plenum; 1993:1-18.
47	Doering G, Jansen S, Noll J, et al. Distribution and transmission of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Burkholderia cepacia</i> in a hospital ward. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1996;21:90-100.
48	Romling U, Wingender J, Muller H, et al. A major <i>Pseudomonas aeruginosa</i> clone common to patients and aquatic habitats. <i>Appl Environ Microbiol</i> 1994;60:1734-1738.
49	Speert DP, Campbell ME. Hospital epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from patients with cystic fibrosis. <i>J Hosp Infect</i> 1987;9:11-21.
50	Ortensen JE, Fisher MC, LiPuma JJ. Recovery of <i>Pseudomonas cepacia</i> and other <i>Pseudomonas</i> species from the environment. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1995;16:30-32.
51	Balandreau J, Viallard V, Cournoyer B, et al. <i>Burkholderia cepacia</i> genomovar III is a common plant-associated bacterium. <i>Appl Environ Microbiol</i> 2001;67:982-985.
52	Gonzalez CF, Mark GL, Mahenthiralingam E, et al. Isolation of soilborne genomovar III <i>Burkholderia cepacia</i> and lytic phages with inter-genomovar host range. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000;S20:288-289.
53	Bevino A, Dalmastri C, Tabacchioni S, et al. <i>Burkholderia cepacia</i> complex bacteria from clinical and environmental sources in Italy: genomovar status and distribution of traits related to virulence and transmissibility. <i>J Clin Microbiol</i> 2002;40:846-851.
54	LiPuma JJ, Spilker T, Coenye T, et al. An epidemic <i>Burkholderia cepacia</i> complex strain identified in soil. <i>Lancet</i> 2002;359:2002-2003.
55	Miller SM, Parke JL, Bies S, et al. Detection, recovery and identification of <i>Burkholderia cepacia</i> from the natural environment. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000;S20:288.
56	Denton M, Todd NJ, Kerr KG, et al. Molecular epidemiology of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. <i>J Clin Microbiol</i> 1998;36:1953-1958.
57	Vandamme P, Holmes B, Conye T, et al. <i>Burkholderia cenocepacia</i> sp. nov.—a new twist to an old story. <i>Res Microbiol</i> 2003;154:91-6
58	Govan JRW, Nelson JW. Microbiology of cystic fibrosis lung infections: themes and issues. <i>J R Soc Med</i> 1993;86(suppl):11-18
59	Bell SM. Recommendations for control of the spread of methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> infection based on 18 years' experience in a group of teaching hospitals. <i>Med J Aust</i> 1982;1:472-474.
60	Givney R, Vickery A, Holliday A, et al. Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in a cystic fibrosis unit. <i>J Hosp Infect</i> 1997;35:27-36
61	Cazzola G, Amalfitano G, Tonolli E, et al. <i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i> epidemiology in a cystic fibrosis population: a genome finger-printing study. <i>Acta Paediatr</i> 1996;85:554-557.
62	LiPuma JJ, Dasen SE, Nielson DW, et al. Person to person transmission of <i>Pseudomonas cepacia</i> between patients with cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 1990;336:1094-1096.

63	LiPuma JJ, Spilker T, Gill LH, et al. Disproportionate distribution of Burkholderia cepacia complex species and transmissibility markers in cystic fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2001;164:92-96.
64	Wallace Jr RJ, Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo- outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. <i>Annu Rev Microbiol</i> 1998;52:453-490.
65	Cheng K, Smyth RL, Govan JR, et al. Spread of beta-lactam-resistant Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis clinic. <i>Lancet</i> 1996;348:639-642.
66	Høiby N, Pedersen SS. Estimated risk of cross-infection with Pseudomonas aeruginosa in Danish cystic fibrosis patients. <i>Acta Paediatr Scand</i> 1989;78:395-404.
67	Speert DP, Lawton D, Damm S. Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis summer camp. <i>J Pediatr</i> 1982;101:227-228.
68	Wolz C, Kiosz G, Ogle JW, et al. Pseudomonas aeruginosa cross-colonization and persistence in patients with cystic fibrosis. Use of a DNA probe. <i>Epidemiol Infect</i> 1989;102:205-214.
69	Smith DL, Smith EG, Gumery LB, et al. Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis and the use of strain genotyping. <i>J Infect</i> 1993;26:325-331.
70	McCallum SJ, Corkill J, Gallagher M, et al. Superinfection with a transmissible strain of Pseudomonas aeruginosa in adults with cystic fibrosis chronically colonised by P. aeruginosa. <i>Lancet</i> 2001;358:558.
71	Jones AM, Webb AK, Govan JR, et al. Pseudomonas aeruginosa cross-infection in cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 2002;359:527-528.
72	Millar-Jones L, Paull A, Saunders Z, et al. Transmission of Pseudomonas cepacia among cystic fibrosis patients. <i>Lancet</i> 1992;340:491.
73	Tablan OC. Nosocomially acquired Pseudomonas cepacia infection in patients with cystic fibrosis. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1993;14:124-126.
74	Pegues DA, Carson LA, Tablan OC, et al. Acquisition of Pseudomonas cepacia at summer camps for patients with cystic fibrosis. Summer Camp Study Group. <i>J Pediatr</i> 1994;124:694-702.
75	Holmes A, Nolan R, Taylor R, et al. An epidemic of Burkholderia cepacia transmitted between patients with and without cystic fibrosis. <i>J Infect Dis</i> 1999;179:1197-1205.
76	Govan JRW, Hughes JH, Vandamme P. Burkholderia cepacia: medical, taxonomic and ecological issues. <i>J Med Microbiol</i> 1996;45:395-407.
77	Pitt TL, Kaufmann ME, Patel PS, et al. Type characterization and antibiotic susceptibility of Burkholderia (Pseudomonas) cepacia isolates from patients with cystic fibrosis in the United Kingdom and Republic of Ireland. <i>J Med Microbiol</i> 1996;44:203-210.
78	Joergensen IM, Johansen HK, Frederiksen B, et al. Epidemic spread of Pandoraea apista; a new pathogen causing sever lung disease in cystic fibrosis patients. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2003;36:439-446.
79	LiPuma JJ. Burkholderia cepacia epidemiology and pathogenesis: implications for infection control. <i>Curr Opin Pulm Med</i> 1998;4:337-341.
80	Hunfeld K P, Schmidt C, Krackhardt B, et al. Risk of Pseudomonas aeruginosa cross colonisation in patients with cystic fibrosis within a holiday camp. A molecular epidemiological study. <i>Wien Klin Wochenschr</i> 2000;112:329-333.
81	Jones AM, Govan JR, Doherty CJ, et al. Spread of a multiresistant strain of Pseudomonas aeruginosa in an adult cystic fibrosis clinic. <i>Lancet</i> 2001;358:557-558.
82	Ojeniyi B, Frederiksen B, Hoiby N. Pseudomonas aeruginosa cross-infection among patients with cystic fibrosis during a winter camp. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000;29:177-181.
83	Pedersen SS, Koch C, Hoiby N, et al. An epidemic spread of multiresistant Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis center. <i>J Antimicrob Chemother</i> 1986;17:505-516.
84	Krzewinski JW, Nguyen CD, Foster JM, et al. Use of random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction to determine the epidemiology of Stenotrophomonas maltophilia and Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans from patients with cystic fibrosis. <i>J Clin Microbiol</i> 2001;39:3597-3602.
85	Moissenet D, Baculard A, Valcin M, et al. Colonization by Alcaligenes xylosoxidans in children with cystic fibrosis: a retrospective clinical study conducted by means of molecular epidemiological investigation. <i>Clin Infect Dis</i> 1997;24:274-275.
86	Valdezate S, Vindel A, Maiz L, et al. Persistence and variability of Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. <i>Emerg Infect Dis</i> 2001;7:113-121
87	Tablan OC, Chorba TL, Schidlow DV, et al. Pseudomonas cepacia colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome. <i>J Pediatr</i> 1985;107:382-387.
88	Govan JR, Brown PH, Maddison J, et al. Evidence for transmission of Pseudomonas cepacia by social contact in cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 1993;342:15-19.
89	Schlichting C, Branger C, Fournier JM, et al. Typing of Staphylococcus aureus by pulsed field gel electrophoresis, zymotyping, capsular typing, and phage typing: resolution of clonal relationships. <i>J Clin Microbiol</i> 1993;31:227-232.
90	Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: perspectives on measures needed for control. <i>Ann Intern Med</i> 1996;124:329-334.
91	Thomassen MJ, Demko CA, Doershuk CF, et al. Pseudomonas cepacia: decrease in colonization in patients with cystic fibrosis. <i>Am Rev Respir Dis</i> 1986;134:669-671.
92	Grothues D, Koopman U, von der Hardt H, et al. Genome finger printing of Pseudomonas aeruginosa indicates colonization of cystic fibrosis siblings with closely related strains. <i>J Clin Microbiol</i> 1988;26:1973-1977.
93	Speert DP, Lawton D, Damm S. Communicability of Pseudomonas aeruginosa in a cystic fibrosis summer camp. <i>J Pediatr</i> 1982;101:227.

94	Williams T. Evaluation of antimicrobial sensitivity patterns as markers of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cross-infection at a cystic fibrosis clinic. <i>Br J Biomed Sci</i> 1997;54:181-185.
95	Pegues DA, Schidlow DV, Tablan OC, et al. Possible nosocomial transmission of <i>Pseudomonas cepacia</i> in patients with cystic fibrosis. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 1994;148:805-812.
96	Kubesch P, Linger M, Grothues Wehling M, et al. Strategies of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> to colonize and to persist in the cystic fibrosis lung. <i>Scand J Gastroenterol Suppl</i> 1988;143:77-88.
97	Renders NH, Sijmons MA, van Belkum A, et al. Exchange of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains among cystic fibrosis siblings. <i>Res Microbiol</i> 1997; 148:447-454.
98	Humphreys H, Peckham D, Patel P, et al. Airborne dissemination of <i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i> from adult patients with cystic fibrosis. <i>Thorax</i> 1994;49:1157-1159.
99	Ensor E, Humphreys H, Peckham D, et al. Is <i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i> disseminated from cystic fibrosis patients during physiotherapy? <i>J Hosp Infect</i> 1996;32:9-15.
100	Fluge G, Ojeniyi B, Høiby N, et al. Typing of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains in Norwegian cystic fibrosis patients. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2001;7:238-243.
101	Kelly NM, Fitzgerald MX, Tempany E, et al. Does <i>pseudomonas</i> cross-infection occur between cystic-fibrosis patients. <i>Lancet</i> 1982; 2:688-690.
102	Spencer FB, Haupt S, Claros MC, et al. Epidemiologic characterization of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in patients with cystic fibrosis. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2000;6:600-607.
103	Williams T. Evaluation of antimicrobial sensitivity patterns as markers of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cross-infection at a cystic fibrosis clinic. <i>Br J Biomed Sci</i> 1997;54:181-185.
104	Valdezate S, Vindel A, Maiz L, et al. Persistence and variability of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. <i>Emerg Infect Dis</i> 2001;7:113-122.
105	Humphreys H, Peckham D. Environmental sampling to detect <i>Burkholderia cepacia</i> in a cystic fibrosis outpatient clinic. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 1996;15:523-525.
106	Burdge DR, Nakielna EM, Noble MA. Case-control and vector studies of nosocomial acquisition of <i>Pseudomonas cepacia</i> in adult patients with cystic fibrosis. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1993;14:127-130.
107	Doering G, Ulrich M, Mueller W, et al. Generation of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aerosols during handwashing from contaminated sink drains, transmission to hands of hospital personnel, and its prevention by use of a new heating device. <i>Zentralbl Hyg</i> 1991;191:494-505.
108	Jones AM, Govan JRW, Doherty CJ, et al. Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of Pa at a CF centre during a crossinfection outbreak. <i>Thorax</i> 2003;58:525-527.
109	Zimakoff J, Kjelsberg AB, Larsen SO, et al. A multicenter questionnaire investigation of attitudes toward hand hygiene, assessed by the staff in fifteen hospitals in Denmark and Norway. <i>Am J Infect Control</i> 1992;20:58-64.
110	Parke JL, Gurian-Sherman D. Diversity of the <i>Burkholderia cepacia</i> complex and implications for risk assessment of biological control strains. <i>Annu Rev Phytopathol</i> 2001;39:225-58.
111	AP-HP. Aspergillose invasive nosocomiale et travaux hospitaliers. 1993 [così citato da LG Francesi]
112	SFHH. Prévention du risque aspergillaire chez les patients immuno-déprimés. <i>Hygiènes</i> 2000;VIII:305-505. [così citato da LG Francesi]
113	Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, et al. Home-use nebulizers: a potential primary source of <i>Burkholderia cepacia</i> and other colistin-resistant, gram-negative bacteria in patients with CF. <i>J Clin Microbiol</i> 1996;34:584-587.
114	Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, et al. <i>Pseudomonas</i> species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. <i>J Pediatr</i> 1987;111:212-216.
115	Jakobsson BM, Onnered AB, Hjelte L, et al. Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. <i>J Hosp Infect</i> 1997;36:201-207.
116	Govan JR, Nelson JW. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis. <i>Br Med Bull</i> 1992;48:912-930.
117	Rosenfeld M, Joy P, Nguyen CD, et al. Cleaning home nebulizers used by patients with cystic fibrosis: is rinsing with tap water enough? <i>J Hosp Infect</i> 2001;49:229-230.
118	Schultsz C, Meester HHM, Kraneburg AMH, et al. Ultrasonic nebulizers as a potential source of MRSA causing an outbreak in a university tertiary care hospital. <i>J Hosp Inf</i> 2003;55:269-275.
119	Vassal S, Taamma R, Marty N, et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. <i>Am J Infect Control</i> 2000;28:347-351.
120	Gajadhar T, Lara A, Sealy P, et al. Microbial contamination of disinfectants and antiseptics in four major hospitals in Trinidad. <i>Rev Panam Salud Publica</i> 2003;14:193-200.
121	Reiss I, Borkhardt A, Fussle R, et al. Disinfectant contaminated with <i>Klebsiella oxytoca</i> as a source of sepsis in babies. <i>Lancet</i> . 2000;356:310.
122	Carson LA, Anderson RL, Panlilio AL, et al. Investigations of intrinsic <i>Pseudomonas cepacia</i> contamination in commercially manufactured povidone-iodine. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1991;12:297-302.
123	Oie S, Kamiya A. Microbial contamination of antiseptics and disinfectants. <i>Am J Infect Control</i> 1996;24:389-395.
124	Boyce JM, Potter-Bynoe G, et al. Environmental contamination due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> : possible infection control implications. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1997;18:622-627.
125	Bosshammer J, Fiedler B, Gudowius P, et al. Comparative hygienic surveillance of contamination with <i>pseudomonads</i> in a cystic fibrosis ward over a 4-year period. <i>J Hosp Infect</i> 1995;31:261-274.
126	Drabick JA, Gracely EJ, Heidecker GJ, et al. Survival of <i>Burkholderia cepacia</i> on environmental surfaces. <i>J Hosp Infect</i> 1996;32:267-276.

127	Doering G, Ulrich M, Muller W, et al. Generation of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aerosols during hand washing form contaminated sink drains, transmission to hands of hospital personnel and its prevention by use of a new heating device. <i>Zentralbl Hyg</i> 1991;110:427-436.
128	Doering G. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Pseudomonas cepacia</i> : reservoirs, routes of transmission and their prevention. In: Escobar H, Baquero CF, Suarez L, editors. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. 1993:49-53.
129	Oie S, Kamiya A. Survival of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) on naturally contaminated dry mops. <i>J Hosp Infect</i> 1996;34:145-149.
130	Wagenvoort JHT, Sluijsmans W, Penders RJR. Better environmental survival of outbreak vs sporadic MRSA isolates. <i>J Hosp Infect</i> 2000;45:231-234.
131	Smyth A & Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis [Review <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2000;(2):CD001912
132	Hentges DJ, Stein AJ, Casey SW, et al. Protective role of intestinal flora against infection with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in mice: influence of antibiotics on colonization resistance. <i>Infect Immun</i> 1985;47:118-122.
133	Bargon J, Daulebaev N, Kohler B, et al. Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of <i>Aspergillus</i> colonization in adult cystic fibrosis patients. <i>Respir Med</i> 1999;93:835-838.
134	Burns JL, Van Dalen JM, Shawar RM, et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. <i>J Infect Dis</i> 1999;179:1190-1196.
135	LiPuma JJ, Marks-Austin KA, Holsclaw DS Jr, et al. Inapparent transmission of <i>Pseudomonas</i> (<i>Burkholderia</i>) <i>cepacia</i> among patients with cystic fibrosis. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1994;13:716-719.
136	Nelson JW, Doherty CJ, Brown PH, et al. <i>Pseudomonas cepacia</i> in inpatients with cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 1991;338:1525.
137	Smith DL, Gumery LB, Smith EG, et al. Epidemic of <i>Pseudomonas cepacia</i> in an adult cystic fibrosis unit: evidence of person-to-person transmission. <i>J Clin Microbiol</i> 1993;31:3017-3022.
138	Fung SK, Dick H, Devlin H, et al. Transmissibility and infection control implications of <i>Burkholderia cepacia</i> in cystic fibrosis. <i>Can Infect Dis J</i> 1998;9:177-182.
139	Paul ML, Pegler MA, Benn RA. Molecular epidemiology of <i>Burkholderia cepacia</i> in two Australian cystic fibrosis centres. <i>J Hosp Infect</i> 1998;38:19-26.
140	Stableforth DE, Smith DL. <i>Pseudomonas cepacia</i> in cystic fibrosis. <i>Thorax</i> 1994;49:629-630.
141	Govan JR. Infection control in cystic fibrosis: methicillinresistant <i>staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and the <i>Burkholderia cepacia</i> complex. <i>J R Soc Med</i> 2000;93 Suppl 38:40-45.
142	Hunfield KP, Schmidt C, Wichelhaus TA, et al. Molecular epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and risk of cross-infection in cystic fibrosis patients' holiday camp. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1997;suppl 14:292 (Poster 311).
143	Tummler B, Koopman U, Grothues D, et al. Nosocomial acquisition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> by cystic fibrosis patients. <i>J Clin Microbiol</i> 1991;29:1265-1267.
144	Jensen ET, Giwercman B, Ojeniyi B, et al. Epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in cystic fibrosis and the possible role of contamination by dental equipment. <i>J Hosp Infect</i> 1997;36:117-122.
145	Hollyoak V, Allison D, Summers J. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> wound infection associated with a nursing home's whirlpool bath. <i>Commun Dis Rep CDR Rev</i> . 1995 Jun 23;5(7):R100-2.
146	Ruschke R. Kunststoff-Schwimmtiere als Biotope fuer Mikroorganismen und moegliche Infektionsquellen fuer Kleinkinder. <i>Zentralbl Bakteriol, Abt 1, Orig B</i> 1976;163:556-564.
147	Barbeau J, Tanguay R, Faucher E, et al. Multiparametric analysis of waterline contamination in dental units. <i>Appl Environ Microbiol</i> 1996;62:3954-3959.
148	Barbeau J, ten-Bokum L, Gauthier C, et al. Cross-contamination potential of saliva ejectors used in dentistry. <i>J Hosp Infect</i> 1998;40:303-311.
149	Handel G. Zur Problematik der Kontamination zahnaerztlicher Behandlungseinheiten mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> insbesondere fuer Mukoviszidose-Patienten. Dissertation. Univ. Tuebingen; 1994.
150	Chen JS, Witzmann K, Spilker T, et al. Endemicity and inter-city spread of <i>Burkholderia cepacia</i> genomovar III in cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 2001;139:643-649.
151	Isles A, Maclusky I, Corey M, et al. <i>Pseudomonas cepacia</i> infection in cystic fibrosis: an emerging problem. <i>J Pediatr</i> 1984;104:206-210.
152	Reboli AC, Koshinski R, Arias K, et al. An outbreak of <i>Burkholderia cepacia</i> lower respiratory tract infection associated with contaminated albuterol nebulization solution. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1996;17:741-743.
153	Armstrong DS, Nixon G, Carlin J, et al. Long-term outbreak of transmissible virulent strain of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a paediatric cystic fibrosis clinic. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000;Suppl 20:285(Poster 393).
154	Jones AM, Doherty CJ, Govan JRW, et al. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and cross-infection in an adult cystic fibrosis clinic. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000;Suppl 20:285.
155	Pedersen SS, Jensen T, Pressler T, et al. Does centralised treatment of cystic fibrosis increase the risk of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection? <i>Acta Paediatr Scand</i> 1986; 75:840-845.
156	Rajgopal A, Arundel P, Denton M, et al. Transmission of colistin-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> between patients attending a paediatric cystic fibrosis center. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000; Suppl 20:290(Poster 411.)
157	Doggett RG, Harrison GM, Stillwell RN, et al. An atypical <i>Pseudomonas aeruginosa</i> associated with cystic fibrosis of the pancreas. <i>J Pediatr</i> 1966;68:215-221.
158	Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, et al. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 1998;132:125-131.
159	Halabi M, Wiesholzer-Pittl M, Schoberl J, et al. Nontouch fittings in hospitals: a possible source of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Legionella</i> spp. <i>J Hosp Infect</i> 2001;49:117-121.

160	Worlitzsch D, Wolz C, Botzenhart K, et al. Molecular epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> urinary tract infections in paraplegic patients. <i>Zentralbl Hyg</i> 1989;189:175-184.
161	Kerr JR, Moore JE, Curran MD, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pneumonia in an intensive care unit by random amplification of polymorphic DNA assay. <i>J Hosp Infect</i> 1995;30:125-131.
162	Orsi GB, Mansi A, Tomao P, et al. Lack of association between clinical and environmental isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in hospital wards. <i>J Hosp Infect</i> 1994;27:49-60.
163	Pedersen SS, Jensen T, Hoiby N, et al. Management of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection in Danish cystic fibrosis patients. <i>Acta Paediatr Scand</i> 1987;76:955-961.
164	Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, et al. Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in young children with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1998; 26:81-88.
165	Bauernfeind A, Marks MI, Strandvik B, et al. <i>Pulmonary Infections: Lessons from Around the World</i> . Basel, Boston, Berlin. Birkhauser Verlag, 1996.
166	Taylor RF, Hodson ME. Cystic fibrosis prescribing practices in the United Kingdom and Eire. <i>Resp Med</i> 1993;87:535-539.
167	Farrell PM, Guanghong S, Splaingard M, et al. Acquisition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in children with cystic fibrosis. <i>Pediatrics</i> 1997;100:1-9.
168	Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Changing epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in Danish cystic fibrosis patients (1974-1995). <i>Pediatr Pulmonol</i> 1999;28:159-166.
169	Hoiby N. <i>Pseudomonas</i> in Cystic Fibrosis: past, present and future. The Fourth Joseph Levy Memorial Lecture. Berlin, June 1998.
170	Zembrzuska-Sadkowska E, Sneum M, Ojeniyi B, et al. Epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection and the role of contamination of the environment in the Danish Cystic Fibrosis Centre. <i>J Hosp Infect</i> 1995;29:1-7.
171	Rutala WA, Weber DJ, HICPAC. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. In press.
172	Guidelines for Environmental Infection Control in Healthcare Facilities, 2001. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). In press. - vedi: Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). <i>MMWR Recomm Rep</i> . 2003 Jun 6;52(RR-10):1-42.
173	Ayliffe GA, Collins BJ, Lowbury EJ, et al. Ward floors and other surfaces as reservoirs of hospital infection. <i>J Hyg (Lond)</i> 1967;65:515-536.
174	Garner JS, Favero MS. Guideline for handwashing and hospital environmental control. Atlanta, GA:U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, 1985. Document No. 99-1117 (Also available at <i>Infect Control</i> 1986;7:231-243.)
175	CDC. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). <i>MMWR</i> 1995
176	Favero MS, Bond WW. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Block SS, ed. <i>Disinfection, sterilization, and preservation</i> , 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
177	Rutala WA. APIC guideline for selection and use of disinfectants. <i>Am J Infect Control</i> 1996;24:313-342.
178	Favero MS, Bond WW. Sterilization, disinfection, and antisepsis in the hospital. In: Balows A, Hausler WJ Jr, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. <i>Manual of clinical microbiology</i> , 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1991;183-200.
179	U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens: final rule (29 CFR 1910.1030). <i>Federal Register</i> 1991;56:64004-182. 968. Collins BJ. The hospital environment: how clean should a hospital be? <i>J Hosp Infect</i> 1988;11 (Suppl A):53-6.
180	Dancer SJ. Mopping up hospital infection. <i>J Hosp Infect</i> 1999;43:85-100.
181	Mallison GF. Decontamination, disinfection, and sterilization. <i>Nurs Clin North Am</i> 1980;15:757-767.
182	Schmidt EA, Coleman DL, Mallison GF. Improved system for floor cleaning in health care facilities. <i>Appl Environ Microbiol</i> 1984;47:942-946.
183	Mallison GF. Hospital disinfectants for housekeeping: floors and tables. <i>Infect Control</i> 1984;5:537.
184	Chou T. Environmental services. In: <i>APIC Text of Infection Control and Epidemiology</i> . Pfeiffer J, ed. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc.;2000;73.1-73.8.
185	Rutala WA, Weber D. General information on cleaning, disinfection, and sterilization. In: Pfeiffer J, ed. <i>APIC Text of infection control and epidemiology</i> . Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc (APIC).
186	Spire B, Montagnier L, Barré-Sinoussi F, et al. Inactivation of lymphadenopathy associated virus by chemical disinfectants. <i>Lancet</i> 1984;2:899-901.
187	Martin LS, McDougal JS, Loskoski SL. Disinfection and inactivation of the human T lymphotropic virus type-III/lymphadenopathy-associated virus. <i>J Infect Dis</i> 1985;152:400-403.
188	Hanson PJ, Gor D, Jeffries DJ, et al. Chemical inactivation of HIV on surfaces. <i>Br Med J</i> 1989;298:862-864.
189	Bloomfield SF, Smith-Burchnell CA, Dalglish AG. Evaluation of hypochlorite-releasing disinfectants against the human immunodeficiency virus (HIV). <i>J Hosp Infect</i> 1990;15:273-278.
190	Druce JD, Jardine D, Locarnini SA, et al. Susceptibility of HIV to inactivation by disinfectants and ultraviolet light. <i>J Hosp Infect</i> 1995;30:167-180.

191	Van Bueren J, Simpson RA, Salman H, et al. Inactivation of HIV-1 by chemical disinfectants: sodium hypochlorite. <i>Epidemiol Infect</i> 1995;115:567-579.
192	Prince DL, Prince HN, Thraehart O, et al. Methodological approaches to disinfection of human hepatitis viruses. <i>J Clin Microbiol</i> 1993;31:3296-3304.
193	Weber DJ, Rutala WA. Role of environmental contamination in the transmission of vancomycin-resistant enterococci. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1997;18:306-309.
194	Lai KK, Kelley AL, Melvin ZS, et al. Failure to eradicate vancomycin-resistant enterococci in a university hospital and the cost of barrier precautions. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1998;19:647-652.
195	Byers KE, Durbin LJ, Simonton BM, et al. Disinfection of hospital rooms contaminated with vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> . <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1998;19:261-264.
196	Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1995;16:459-477.
197	Worsley MA. Infection control and prevention of Clostridium difficile infection. <i>J Antimicrobial Chemother</i> 1998;41 (Suppl. C):59-66.
198	Comité Technique National des Infections Nosocomiales. Les 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité 1999; Numéro spécial:120 pages. [così citato da LG Francesi]
199	Merritt K, Hitchins VM, Brown SA. Safety and cleaning of medical materials and devices. <i>J Biomed Mater Res</i> 2000;53:131-136.
200	Kerr JR, Martin H, Chadwick MV, et al. Evidence against transmission of Pseudomonas aeruginosa by hands and stethoscopes in a cystic fibrosis unit. <i>J Hosp Infect</i> 2002;50:324-326.
201	Villarino ME, Stevens LE, Schable B, et al. Risk factors for epidemic Xanthomonas maltophilia infection/colonization in intensive care unit patients. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1992;13:201-206.
202	Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1996;17:53.
203	Rutala WA, Weber DJ. Principles of disinfecting patient-care items. In: Rutala WA, ed. Disinfection, sterilization and antisepsis in health care. Champlain, NY: Polyscience Publications; 1998. p. 133-149.
204	Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. <i>Resp Care</i> 1994;39:1191-1236.
205	Hoffmann KK, Weber DJ, Rutala WA. Pseudo epidemic of Rhodotorula rubra in patients undergoing fiberoptic bronchoscopy. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1989;10:511-514.
206	Favero MS, Carson LA, Bond WW, Petersen NJ. Pseudomonas aeruginosa: growth in distilled water from hospitals. <i>Science</i> 1971;173:836-838.
207	Carson LA, Favero MS, Bond WW, Petersen NJ. Morphological, biochemical, and growth characteristics of pseudomonas cepacia from distilled water. <i>Appl Microbiol</i> 1973;25:476-483.
208	Best M, Sattar SA, Springthorpe VS, Kennedy ME. Comparative mycobactericidal efficacy of chemical disinfectants in suspension and carrier tests. <i>Appl Environ Microbiol</i> 1988;54:2856-2858.
209	Rutala WA. Disinfection and sterilization of patient-care items. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1996;17:377-384.
210	Chan-Myers H, McAlister D, Antonoplos P. Natural bioburden levels detected on rigid lumened medical devices before and after cleaning. <i>Am J Infect Control</i> 1997;25:471-476.
211	Jacobs PT, Wang J-H, Gorham RA, Roberts CG. Cleaning: principles, methods and benefits. In: Rutala WA, ed. Disinfection, Sterilization and Antisepsis in Health Care. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc; 1998
212	Rutala WA, Gergen MF, Jones JF, Weber DJ. Levels of microbial contamination on surgical instruments. <i>Am J Infect Control</i> 1998;26:143-145.
213	Alfa MJ, DeGagne P, Olson N, Puchalski T. Comparison of ion plasma, vaporized hydrogen peroxide, and 100% ethylene oxide sterilizers to the 12/88 ethylene oxide gas sterilizer. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1996;17:92-100.
214	Bryce EA, Chia E, Logelin G, Smith JA. An evaluation of the AbTox Plazlyte Sterilization System. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1997;18:646-653.
215	Levy RV. Sterile filtration of liquids and gases. In: Block SS, ed. Disinfection, Sterilization and Preservation. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:795-822.
216	Singh J, Bhatia R, Gandhi JC, et al. Outbreak of viral hepatitis B in a rural community in India linked to inadequately sterilized needles and syringes. <i>Bull World Health Organ</i> 1998;76:93-98.
217	Agerton T, Valway S, Gore B, et al. Transmission of a highly drug-resistant strain (strain W1) of Mycobacterium tuberculosis. Community outbreak and nosocomial transmission via a contaminated bronchoscope. <i>JAMA</i> 1997;278:1073-1077.
218	Michele TM, Cronin WA, Graham NM, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis by a fiberoptic bronchoscope. Identification by DNA fingerprinting. <i>JAMA</i> 1997;278:1093-1095.
219	Sattar SA, Lloyd-Evans N, Springthorpe VS, Nair RC. Institutional outbreaks of rotavirus diarrhoea: potential role of fomites and environmental surfaces as vehicles for virus transmission. <i>J Hyg</i> 1986;96:277-289.
220	Ward RL, Bernstein DI, Knowlton DR, et al. Prevention of surface- to-human transmission of rotaviruses by treatment with disinfectant spray. <i>J Clin Microbiol</i> 1991;29:1991-1996.

221	Sattar SA, Jacobsen H, Springthorpe VS, et al. Chemical disinfection to interrupt transfer of rhinovirus type 14 from environmental surfaces to hands. <i>Appl Environ Microbiol</i> 1993;59:1579-1585.
222	Gwaltney JM Jr, Hendley JO. Transmission of experimental rhinovirus infection by contaminated surfaces. <i>Am J Epidemiol</i> 1982;116:828-833.
223	Cunha BA, Klimek JJ, Gracewski J, et al. A common source outbreak of Acinetobacter pulmonary infections traced to Wright respirometers. <i>Postgrad Med J</i> 1980;56:169-172.
224	Irwin RS, Demers RR, Pratter MR, et al. An outbreak of Acinetobacter infection associated with the use of a ventilator spirometer. <i>Respir Care</i> 1980;25:232-237.
225	Rutala DR, Rutala WA, Weber DJ, et al. Infection risks associated with spirometry. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1991;12:89-92.
226	Rutala WA, Weber DJ. Surface disinfection: should we do it? <i>J Hosp Infect</i> 2001;48:S64-68.
227	Roberts FJ, Cockcroft WH, Johnson HE. A hot water disinfection method for inhalation therapy equipment. <i>Can Med Assoc J</i> 1969;101:30-32.
228	Weber DJ, Rutala WA. Occupational risks associated with the use of selected disinfectants and sterilants. In: Rutala WA, ed. <i>Disinfection, Sterilization and Antisepsis in Health Care</i> . Champlain, NY: Polyscience Publications; 1998:211-226.
229	CDC. Recommended infection control practices for dentistry, 1993. <i>MMWR</i> 1993;42:1-12.
230	Pankhurst CL, Philpott-Howard J. The environmental risk factors associated with medical and dental equipment in the transmission of Burkholderia (Pseudomonas) cepacia in cystic fibrosis patients. <i>J Hosp Infect</i> 1996;32:249-255.
231	CDC. Preventing guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health care facilities. <i>MMWR</i> 1994;43:1-32.
232	Arnou PM, Sadigh MC, Weil D, et al. Endemic and epidemic aspergillosis associated with in-hospital replication of Aspergillus organisms. <i>J Infect Dis</i> 1991;164:998-1002.
233	Streifel AJ. Design and maintenance of hospital ventilation systems and prevention of airborne nosocomial infections. In: Mayhall CG, ed. <i>Hospital epidemiology and infection control</i> , 2nd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:1211-1221.
234	Pittet D, Huguenin T, Dharan S, et al. Unusual case of lethal pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1996;154:541-544.
235	American Institute of Architects. <i>Guidelines for design and construction of hospital and health care facilities</i> , 2001. Washington, DC: American Institute of Architects Press, 2001.
236	U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air and Radiation and U.S. Department of Health & Human Services, National Institute of Occupational Safety and Health. <i>Building air quality: a guide for building owners and facilities managers</i> . Washington, DC: USEPA, 1991. EPA/400/1-91/033, or NIOSH 91-114. Available at: www.cdc.gov/niosh/baqtoc.html
237	Rao CY, Burge HA, Chang JCS. Review of quantitative standards and guidelines for fungi in indoor air. <i>J Air & Waste Manage Assoc</i> 1996;46:899-906.
238	Beck-Sague CM, Dooley SW, Hutton MD, et al. Hospital outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. <i>JAMA</i> 1992;268:1280-1286.
239	Dooley SW, Villarino ME, Lawrence M, et al. Tuberculosis in a hospital unit for patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): evidence of nosocomial transmission. <i>JAMA</i> 1992;267:2632-2634.
240	Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. <i>Resp Care</i> 1994;39:1191-1236
241	Ledson MJ, Gallagher MJ, Corkhill JE, et al. Cross infection between cystic fibrosis patients colonised with Burkholderia cepacia. <i>Thorax</i> 1998; 53: 432-436.
242	Burns JL, Emerson J, Stapp JR, et al. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. <i>Clin Infect Dis</i> 1998;27:158-163.
243	Henskens JE, VonNessen SK. Burkholderia cepacia in cystic fibrosis: implications for nursing practice. <i>Pediatr Nurs</i> 2000;26:325-328.
244	CDC. Guideline for prevention of healthcare-associated pneumonia. 2002. [così citato da LG Francesi]
245	Kirk YL, Kendall K, Ashworth HA, et al. Laboratory evaluation of a filter for the control of cross-infection during pulmonary function testing. <i>J Hosp Infect</i> 1992;20:193-198.
246	Cystic Fibrosis Trust. Pseudomonas aeruginosa infection in people with cystic fibrosis. Report of CF Trust Infection Control Group 2001: 20 pages. [così citato da LG Francesi]
247	Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis : microbiology, important pathogens and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. <i>Infect Cont Hosp Epidemiol</i> 2003:S1-S52.
248	CDC. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. <i>MMWR</i> 1997;46:1-79.
249	CDC. CDC/IDSA/ASBMT guidelines for the prevention of opportunistic infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. <i>MMWR</i> 2000;49:1-128.
250	Pannuti CS, Gingrich RD, Pfaller MA, et al. Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a 9-year study. <i>J Clin Oncol</i> 1991;9:77-84.
251	Wingard JR, Beals SU, Santos GW, et al. Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients. <i>Bone</i>

	Marrow Transplant 1987;2:175-181.
252	Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with leukemia. <i>Ann Intern Med</i> 1984;100:345-351.
253	Lentino JR, Rosenkranz MA, Michaels JA, et al. Nosocomial aspergillosis: a retrospective review of airborne disease secondary to road construction and contaminated air conditioners. <i>Am J Epidemiol</i> 1982;116:430-437.
254	Krasinski K, Holzman RS, Hanna B, et al. Nosocomial fungal infection during hospital renovation. <i>Infect Control</i> 1985;6:278-282.
255	Walsh TJ, Dixon DM. Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis, and treatment. <i>Eur J Epidemiol</i> 1989;5:131-142.
256	Bartley JM. APIC State-of-the-art report: the role of infection control during construction in health care facilities. <i>Am J Infect Control</i> 2000;28:156-159.
257	Carter CD, Barr BA. Infection control issues in construction and renovation. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1997;18:587-596.
258	Taplin D, Mertz PM. Flower vases in hospitals as reservoirs for pathogens. <i>Lancet</i> 1973;2:1279-1281.
259	Hlady WG, Mullen RC, Mintz CS, et al. Outbreak of Legionnaires' disease linked to a decorative fountain by molecular epidemiology. <i>Am J Epidemiol</i> 1993;138:555-562.
260	Kates SG, McGinley KJ, Larson EL, et al. Indigenous multiresistant bacteria from flowers in hospital and nonhospital environments. <i>Am J Infect Control</i> 1991;19:156-161.
261	Lass-Flörl C, Rath P, Niederwieser D, et al. <i>Aspergillus terreus</i> infections in haematological malignancies: molecular epidemiology suggests association with in-hospital plants. <i>J Hosp Infect</i> 2000;46:31-35.
262	Peters M, Muller C, Rusch-Gerdes S, et al. Isolation of atypical mycobacteria from tap water in hospitals and homes: is this a possible source of disseminated MAC infection in AIDS patients? <i>J Infect</i> 1995; 31: 39-44.
263	Boyce JM, Pittet D. Hand hygiene and patient care: pursuing the Semmelweis legacy. <i>The Lancet Infect Diseases</i> 2001;9:20.
264	CDC. Guideline for hand hygiene in health-care settings. <i>MMWR</i> 2002; 51: 1-48.
265	Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/ APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. <i>MMWR Recomm Rep</i> 2002;51:1-45.
266	Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2002;23 (Suppl):S1-S40.
267	Parry MF, Grant B, Yukna M, et al. <i>Candida</i> osteomyelitis and diskitis after spinal surgery: an outbreak that implicates artificial nail use. <i>Clin Infect Dis</i> 2001;32:352-357.
268	Moolenaar RL, Crutcher JM, San Joaquin VH, et al. A prolonged outbreak of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2000;21:80-85.
269	Foca M, Jakob K, Whittier S, et al. Endemic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in a neonatal intensive care unit. <i>N Engl J Med</i> 2000;343:695-700.
270	Boyce JM. Antiseptic technology: access, affordability, and acceptance. <i>Emerg Infect Dis</i> 2001;7:231 - 233.
271	Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to <i>Acinetobacter baumannii</i> : clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. <i>Medicine</i> 1995;74:340-349.
272	Yu VL. <i>Serratia marcescens</i> : historical perspective and clinical review. <i>N Engl J Med</i> 1979;300:887-893.
273	Go SE, Urban C, Burns J, et al. Clinical and molecular epidemiology of <i>Acinetobacter</i> infections sensitive only to polymixin B and sublactam. <i>Lancet</i> 1994;344:1329-1332.
274	Coppage CM. Hand washing in patient care [Motion picture]. Washington, DC: US Public Health Service, 1961.
275	Ehrenkranz NJ, Alfonso BC. Failure of bland soap handwash to prevent hand transfer of patient bacteria to urethral catheters. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1991;12:654-662.
276	McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, et al. Nosocomial acquisition of <i>Clostridium difficile</i> infection. <i>N Engl J Med</i> 1989;320:204-210.
277	Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial <i>Clostridium difficile</i> diarrhea. <i>Am J Med</i> 1996;100:32-40.
278	Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for <i>Klebsiella</i> species. <i>Br Med J</i> 1977;2:1315-1317.
279	Olsen RJ, Lynch P, Coyle MB, et al. Examination gloves as barriers to hand contamination in clinical practice. <i>JAMA</i> 1993;270:350-353.
280	Ojajärvi J. Effectiveness of hand washing and disinfection methods in removing transient bacteria after patient nursing. <i>J Hyg (Lond)</i> 1980;85:193-203.
281	Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, et al. Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> species by health care workers after patient care. <i>Clin Infect Dis</i>

	2001;32:826-829.
282	Larson E. A causal link between handwashing and risk of infection? Examination of the evidence. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1988;9:28-36.
283	Maki DG. The use of antiseptics for handwashing by medical personnel. <i>J Chemother</i> 1989;1(suppl 1):3-11.
284	Massanari RM, Hierholzer WJ Jr. A crossover comparison of antiseptic soaps on nosocomial infection rates in intensive care units. <i>Am J Infect Control</i> 1984;12:247-248.
285	Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. <i>N Engl J Med</i> 1992;327:88-93.
286	Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. <i>Lancet</i> 2000;356:1307-1312.
287	Larson EL, Eke PI, Laughon BE. Efficacy of alcohol-based hand rinses under frequent-use conditions. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 1986;30:542-544.
288	Larson EL, Aiello AE, Bastyr J, et al. Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel. <i>Crit Care Med</i> 2001;29:944-151.
289	Widmer AF. Replace hand washing with use of a waterless alcohol hand rub? <i>Clin Infect Dis</i> 2000;31:136-143.
290	Bischoff WE, Reynolds TM, Sessler CN, et al. Handwashing compliance by health care workers. The impact of introducing an accessible, alcohol-based hand antiseptic. <i>Arch Intern Med</i> 2000;160:1017-1021.
291	Graham M. Frequency and duration of handwashing in an intensive care unit. <i>Am J Infect Control</i> 1990;18:77-80.
292	Maury E, Alzieu M, Baudel JL, et al. Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000;162:324-327.
293	Doebbeling BN, Pfaller MA, Houston AK, et al. Removal of nosocomial pathogens from the contaminated glove. <i>Ann Intern Med</i> 1988;109:394-398.
294	Passaro DJ, Waring L, Armstrong R, et al. Postoperative <i>Serratia marcescens</i> wound infections traced to an out-of-hospital source. <i>J Infect Dis</i> 1997;175:992-995.
295	Boyce JM. Scientific basis for handwashing with alcohol and other waterless antiseptic agents. In: Rutala WA, ed. <i>Disinfection, sterilization and antisepsis: principles and practices in healthcare facilities</i> . Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc, 2001.
296	Semmelweis IP. <i>Die aetiologie, der begriff und die prophylaxis des kindbettfiebers</i> . Pest, Wien und Leipzig: CA Hartleben's Verlags-Expedition 1861.
297	Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, et al. Impact of a prevention strategy targeted at vascular access care on incidence of infections acquired in intensive care. <i>Lancet</i> 2000;355:1864-1868.
298	Bull DA, Neumayer LA, Hunter GC, et al. Improved sterile technique diminishes the incidence of positive line cultures in cardiovascular patients. <i>J Surgical Research</i> 1992;52:106-110.
299	Hirschmann H, Fux L, Podusel J, et al. The influence of hand hygiene prior to insertion of peripheral venous catheters on the frequency of complications. <i>J Hosp Infect</i> 2001;49:199-203.
300	Société Française d'Hygiène Hospitalière. <i>Recommandations pour la désinfection des mains</i> . 2002: 28 pages. [così citato da LG Francesi]
301	Guilhermetti M, Hernandez SED, Fukushigue Y, et al. Effectiveness of hand-cleansing agents for removing methicillin-resistant staphylococcus aureus from contaminated hands. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2001; 22: 105-108.
302	Huang Y, Oie KA, et al. Comparative effectiveness of hand-cleansing agents for removing methicillin-resistant Staphylococcus aureus from experimentally contaminated fingertips. <i>Am J Infect Control</i> 1994; 22: 224-227.
303	Kampf G, Hofer M, Wendt C. Efficacy of hand disinfectants against vancomycin-resistant enterococci in vitro. <i>J Hosp Infect</i> 1999; 42: 143-150.
304	Kampf G, Jarosch R, Ruden H. Limited effectiveness of chlorhexidine based hand disinfectants against methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). <i>J Hosp Infect</i> 1998; 38: 297-303.
305	Mody L, Bradley S, Strausbaugh L, et al. In vitro activity of a non medicated handwash product, chlorhexidine and an alcohol based hand disinfection against multiply resistant Gram-positive microorganisms. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2001; 22: 194-196.
306	Puzniak LA, Leet T, Mayfield J, et al. To gown or not to gown: the effect on acquisition of vancomycin-resistant enterococci. <i>Clin Infect Dis</i> 2002;35:18-25.
307	Patterson JE, Vecchio J, Pantelick EL, et al. Association of contaminated gloves with transmission of <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>antitratrus</i> in an intensive care unit. <i>Am J Med</i> 1991;91:479-483.
308	Occupational exposure to bloodborne pathogens—NOSHA. Final rule. <i>Federal Register</i> 1991;56:64004-182.
309	Pittet D, Dharan S, Touveneau S, et al. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. <i>Arch Intern Med</i> 1999;159:821-826.
310	Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030. Occupational exposure to bloodborne pathogens: final rule. <i>Federal Register</i> 1991;29CFR Part 1910:1030. [così citato da LG CDC handwashing]
311	American Thoracic Society. Standardization of spirometry. <i>Am J Respir Crit Care</i> 1995;152:1107-1136.

312	Feeris BG. Epidemiology standardisation project. <i>Am Rev Respir Dis</i> 1979; 118 (suppl):7-13.
313	Perl TM, Roy MC. Postoperative wound infections: risk factors and role of <i>Staphylococcus aureus</i> nasal carriage. <i>J Chemother</i> 1995;7(suppl 3):29-35.
314	Pegues CF, Pegues DA, Ford Ds, et al. <i>Burkholderia cepacia</i> respiratory tract acquisition: epidemiology and molecular characterisation of a large nosocomial outbreak. <i>Epidemiol Infect</i> 1996;116:309-317.
315	Boyce JM. Consequences of inaction: importance of infection control practices. <i>Clin Infect Dis</i> 2001;15.Supp 3: S133-137.
316	Mouterde O, Massot J, Vassal S. Pyocyanique et mucoviscidose : les risques de contamination. <i>Arch Fr Pediatr</i> 1992;49:476-477.
317	Luebbert P. Home care. In: Ja P, ed. Association for Professionals in Infection Control (APIC) text of infection control and epidemiology Washington DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc; 2000:4-7.
318	Karapinar M, Gonul SA. Effects of sodium bicarbonate, vinegar, acetic and citric acids on growth and survival of <i>Yersinia enterocolitica</i> . <i>Int J Food Microbiol</i> 1992;16:343-347.
319	Rutala WA, Barbee SL, Aguiar NC, et al. Antimicrobial activity of home disinfectants and natural products against potential human pathogens. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2000;21:33-38.
320	Rosaspina S, Salvatorelli G, Anzanel D. The bactericidal effect of microwaves on <i>Mycobacterium bovis</i> dried on scalpel blades. <i>J Hosp Infect</i> 1994;26:45-50.
321	Rosaspina S, Salvatorelli G, Anzanel D, et al. Effect of microwave radiation on <i>Candida albicans</i> . <i>Microbios</i> 1994;78:55-59.
322	Sanborn MR, Wan SK, Bulard R. Microwave sterilization of plastic tissue culture vessels for reuse. <i>Appl Environ Microbiol</i> 1982; 44:960-964.
323	Rutala WA, Weber DJ, Gergen MF, et al. Efficacy of a washer- pasteurizer for disinfection of respiratory-care equipment. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2000;21:333-336.
324	Latimer JM, Matsen JM. Microwave oven irradiation as a method for bacterial decontamination in a clinical microbiology laboratory. <i>J Clin Microbiol</i> 1977;6:340-342.
325	Centers for Disease Control. <i>Pseudomonas cepacia</i> at summer camps for persons with cystic fibrosis. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 1993;42:456-459
326	<i>Pseudomonas cepacia</i> at summer camps for persons with cystic fibrosis. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Reg</i> 1993; 42:456-459.
327	Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF, et al. Risk of cross-colonization and infection by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a holiday camp for cystic fibrosis patients. <i>J Clin Microbiol</i> 1995;33:572-575.
328	Ullrich G, Wiedau-Gors S, Steinkamp G, et al. Parental fears of <i>Pseudomonas</i> infection and measures to prevent its acquisition. <i>J of Cystic Fibrosis</i> 2002;1:122-130.
329	Ratjen F, Doering G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early <i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonisation in patients with cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 2001;358:983-984.
330	Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonisation in cystic fibrosis by early treatment. <i>Lancet</i> 1991;338:725-726.
331	Shreve MR, Butler S, Kaplowitz HJ, et al. Impact of microbiology practice on cumulative prevalence of respiratory tract bacteria in patients with cystic fibrosis. <i>J Clin Microbiol</i> 1999;37:753-757.
332	Regelmann WE, Elliott GR, Warwick WJ, et al. Reduction of sputum <i>Pseudomonas aeruginosa</i> density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. <i>Am Rev Respir Dis</i> 1990;141:914-921
333	Weems JJ Jr, Davis BJ, et al. Construction activity: an independent risk factor for invasive aspergillosis and zygomycosis in patients with hematologic malignancy. <i>Infect Control</i> 1987;8:71-75.
334	McCarty JM, Flam MS, et al. Outbreak of primary cutaneous aspergillosis related to intravenous arm boards. <i>J Pediatr</i> 1986;108:721-724.
335	Klimowski LL, Rotstein C, Cummings KM. Incidence of nosocomial aspergillosis in patients with leukemia over a twenty-year period. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1989;10:299-305.
336	Pfundstein J. Aspergillus infection among solid organ transplant recipients: a case study. <i>J Transpl Coord</i> 1997;7:187-189.
337	Rhame FS, Streifel AJ, Kersey JH, et al. Extrinsic risk factors for pneumonia in the patient at high risk for infection. <i>Am J Med</i> 1984;76:42-52.
338	Rhame FS, Streifel A, Stevens P, et al. Endemic Aspergillus airborne spore levels are a major risk factor for aspergillosis in bone marrow transplant patients [abstract]. In: Abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1985. Abstract No. 147.
339	Bond WW, Sehulster LM. Microbiological culturing of environmental and medical-device surfaces. In: Isenberg HD, Miller JM, Bell M, eds. <i>Clinical microbiology procedures handbook</i> , section 11. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 2004
340	Gerson SL, Parker P, Jacobs MR et al. Aspergillosis due to carpet contamination [letter]. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1994;15:221-3.
341	Abzug MJ, Gardner S, Glode MP, et al. Heliport-associated nosocomial mucormycoses. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1992;13:325-326.

342	Hansen W. The need for an integrated indoor air quality program. In: Hansen W, ed. A guide to managing indoor air quality in health care organizations. Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations Publications, 1997;xiii - xviii.
343	Bartley J. Construction and renovation. In: Pfeiffer J, ed. APIC Text of infection control and epidemiology. Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc., 2000;72:1-72.
344	Hoy J, Rolston K, Hopfer RL. Pseudoepidemic of Mycobacterium fortuitum in bone marrow cultures. Am J Infect Control 1987;15:268-271.
345	Cox R, deBorja K, Bach MC. A pseudo-outbreak of Mycobacterium chelonae infections related to bronchoscopy. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:136-137.
346	Stine TM, Harris AA, et al. A pseudoepidemic due to atypical mycobacteria in a hospital water supply. JAMA 1987;258:809-811.
347	Bennett SN, Peterson DE, et al. Bronchoscopy associated Mycobacterium xenopi pseudo-infections. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:245-250.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI AI COMMENTI INSERITI NEL TESTO, CON RELATIVI DISEGNI DI STUDIO

(1): La sorveglianza microbiologica è ottenuta con tecniche di caratterizzazione del genotipo dei germi, come l'analisi dei polimorfismi "a restrizione di un segmento" (RFLP) o l'elettroforesi a campo pulsato (PFGE) o l'analisi dei polimorfismi di DNA amplificati (RAPD): queste analisi consentono di stabilire se vi è stata trasmissione da paziente a paziente e sono superiori alle tecniche di analisi del fenotipo dei batteri.

N ref	citazione	tipo di studio
1	Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, et al. Clinical outcome after early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. J Pediatr 2001; 138: 699-704. **	osserv - coorte prospettica
2	Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, et al. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. J Pediatr 1991; 119:211-217.	osserv - coorte prospettica
3	Hudson VL, Wielinski CL, Regelman WE. Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. J Pediatr 1993; 122: 854-860.	osserv - coorte prospettica
4	Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after Pseudomonas aeruginosa acquisition. Pediatr Pulmonol 2001; 32: 277-287. **	osserv - coorte prospettica
5	Henry RL, Mellis, CM, Petrovic L. Mucoid Pseudomonas aeruginosa is a marker of poor survival in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1992; 12: 158-161.	osserv - coorte prospettica
6	Parad RB, Gerard CJ, Zurakowski D, et al. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and immune status and only modestly by genotype. Infect Immun 1999; 67: 4744-4750.	osserv - trasversale
7	Saiman L, Mehar F, Niu WW, et al. Antibiotic susceptibility of multiply resistant Pseudomonas aeruginosa isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. Clin Infect Dis 1996;23:532-537.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
8	Tablan OC, Martone WJ, Doershuk CF, et al. Colonization of the respiratory tract with Pseudomonas cepacia in cystic fibrosis. Risk factors and outcomes. Chest 1987; 91: 527-532.	osserv - coorte storica
9	Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. Am J Epidemiol 1996; 143: 1007-1017.	osserv - coorte storica
10	Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2001;153:345-352.	osserv - coorte storica
11	Navarro J, Rainisio M, Harms HK, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J 2001;18:298-305.	osserv - coorte storica
12	Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, et al. Gender gap in cystic fibrosis mortality. Am J Epidemiol 1997; 145: 794-803.	osserv - coorte storica
13	Whiteford ML, Wilkinson JD, McColl JH, et al. Outcome of Burkholderia (Pseudomonas) cepacia colonisation in children with S58 Vol. 31 No. 3 Infection Control Recommendations Cystic Fibrosis cystic fibrosis following a hospital outbreak. Thorax 1995;50: 1194-1198.	osserv - coorte prospettica
14	Demko CA, Stern RC, Doershuk CF. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. Pediatr Pulmonol 1998;25:304-308.	osserv - coorte storica
15	Saiman L, Edwards L. What is the association between CF pathogens and morbidity and mortality? Pediatr Pulmonol 2000;S20:147-148.	abstract congressuale, non reperito
16	Karpati F, Malmborg AS, Alfredsson H, et al. Bacterial colonization with Xanthomonas maltophilia-a retrospective study in a cystic fibrosis patient population. Infection 1994;22: 258-263.	osserv - coorte storica
17	Goss CH, Aitken ML, Otto K, et al. Acquiring Stenotrophomonas maltophilia does not reduce survival in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:356-361. [così citato da Consensus europeo]	osserv - coorte storica
18	Goss CH, Aitken ML, Otto K, et al. Acquiring Stenotrophomonas maltophilia does not reduce survival in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2000;S20:101-102. [così citato da LG USA]	osserv - coorte storica
19	Fabbri A, Tacchella A, Manno G, et al. Emerging microorganisms in cystic fibrosis. Chemioterapia 1987;6:32-37.	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
20	Dunne WM Jr, Maisch S. Epidemiological investigation of infections due to Alcaligenes species in children and patients with cystic fibrosis: use of repetitive-element-sequence polymerase chain reaction. Clin Infect Dis 1995;20:836-841.	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
21	FitzSimmons S. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Report, 1996. Pediatr Pulmonol 1996; 21:267-275.	abstract congressuale, non reperito

22	Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonisation with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1997; 23:330-335.	osserv - coorte prospettica
23	Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Hoiby N. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patient: results of aggressive treatment. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1996; 21:153-158.	osserv - coorte storica
24	Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>J Pediatr</i> . 1990; 116: 714-719.	osserv - coorte storica
25	Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease after <i>Pseudomonas aeruginosa</i> acquisition. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000; Suppl 20:313.	abstract congressuale, non reperito
26	Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1995; 19: 10-15.	osserv - coorte storica
27	Hoiby N, Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM, editors. <i>Cystic Fibrosis</i> . London: Arnold 2000:83-107.	libro
28	Thomas SR, Gyi KM, Gaya H, Hodson ME. Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> : impact at a national cystic fibrosis centre. <i>J Hosp Infect</i> 1998; 40: 203-209.	osserv - coorte storica
30	Gladman G, Connor PJ, Williams RF, David TJ. Controlled study of <i>Pseudomonas cepacia</i> and <i>Pseudomonas maltophilia</i> in cystic fibrosis. <i>Arch Dis Child</i> 1992;67:192-195.	osserv - coorte storica
31	Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . <i>Clin Microbiol Rev</i> 1998;11:57- 80.	revisione narrativa
32	Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, et al. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2003; 167: 835-840.	osserv - trasversale
33	Fauroux B, Delaisi B, Clement A, et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1997;16:354-358.	osserv - coorte prospettica
34	Oermann CM, Starke JR, Seilheimer DK. Pulmonary disease caused by <i>Mycobacterium kansasii</i> in a patient with cystic fibrosis. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1997;16:257-259.	osserv - case report
35	Oliver A, Maiz L, Canton R, et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. <i>Clin Infect Dis</i> 2001;32:1298- 1303.	osserv - coorte prospettica
38	Wang EE, Prober CG, Manson B, et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. <i>N Engl J Med</i> 1984; 311: 1653-1658.	osserv - coorte prospettica
39	Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, et al. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 1988;113:826- 830.	osserv - coorte prospettica
40	Ramsey BW, Gore EJ, Smith AL, et al. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. <i>Am J Dis Child</i> 1989; 143: 662-668.	osserv - coorte prospettica
41	Pribble CG, Black PG, Bosso JA, Turner RB. Clinical manifestations of exacerbations of cystic fibrosis associated with nonbacterial infections. <i>J Pediatr</i> 1990;117:200-204.	osserv - coorte prospettica
42	Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, et al. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1998;26:371-379.	osserv - coorte prospettica
44	Beringer PM. Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: microbiologic and clinical features. <i>Curr Opin Pulm Med</i> 2000; 6: 545-550.	revisione narrativa
45	Zimakoff J, Hoiby N, Rosendal K, Guilbert JP. Epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection and the role of contamination of the environment in a cystic fibrosis clinic. <i>J Hosp Infect</i> 1983;4: 31- 40.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
47	Doring G, Jansen S, Noll H, et al. Distribution and transmission of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Burkholderia cepacia</i> in a hospital ward. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1996; 21: 90-100.	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
48	Romling U, Wingender J, Muller H, Tummler B. A major <i>Pseudomonas aeruginosa</i> clone common to patients and aquatic habitats. <i>Appl Environ Microbiol</i> 1994; 60:1734-1738.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
54	LiPuma J J, Dasen S E, Nielson D W, et al. Person to person transmission of <i>Pseudomonas cepacia</i> between patients with cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 1990 ; 336: 1094-1096.	osserv - case report sorveglianza microbiolog.(1)
56	Denton M, Todd N J, Kerr K G, et al. Molecular epidemiology of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. <i>J Clin Microbiol</i> 1998; 36: 1953-1958.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)

60	Givney R, Vickery A, Holliday A, et al. Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in a cystic fibrosis unit. <i>J Hosp Infect</i> 1997; 35:27-36.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
61	Cazzola G, Amalfitano G, Tonolli E, et al. <i>Burkholderia (pseudomonas) cepacia</i> epidemiology in a cystic fibrosis population: A genome finger printing study. <i>Acta Paediatr</i> 1996; 85: 554-557.	osserv - trasversale
65	Cheng K, Smyth R L, Govan J R, et al. Spread of beta lactam resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a cystic fibrosis clinic. <i>Lancet</i> . 1996; 348: 639-642.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
68	Wolz C, Kiosz G, Ogle J W, et al. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cross colonization and persistence in patients with cystic fibrosis. Use of a DNA probe. <i>Epidemiol Infect</i> 1989; 102: 205-214.	osserv - before-after prospettico
69	Smith DL, Smith EG, Gumery LB, et al. Epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection in cystic fibrosis and the use of strain genotyping. <i>J Infect</i> 1993; 26: 325-331.	osserv - before-after prospettico
70	McCallum SJ, Corkill J, Gallagher M, et al. Superinfection with a transmissible strain of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in adults with cystic fibrosis chronically colonised by <i>P aeruginosa</i> . <i>Lancet</i> 2001; 358: 558-560.	osserv - before-after prospettico
74	Pegues DA, Carson LA, Tablan OC, et al. Acquisition of <i>Pseudomonas cepacia</i> at summer camps for patients with cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 1994; 124: 694-702	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
75	Holmes A, Nolan R, Taylor R et al. Epidemic of <i>Burkholderia cepacia</i> transmitted between patients with and without cystic fibrosis. <i>J Infect Dis</i> 1999, 179:1197 -1205.	osserv - caso-controllo sorveglianza microbiolog.(1)
76	Govan JR, Hughes J, Vandamme P. <i>Burkholderia cepacia</i> : medical, taxonomic and ecological issues. <i>J Med Microbiol</i> 1996; 45: 395 407.	revisione narrativa
80	Hunfeld K P, Schmidt C, Krackhardt B, et al. Risk of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cross colonisation in patients with cystic fibrosis within a holiday camp. A molecular epidemiological study. <i>Wien Klin Wochenschr</i> 2000; 112: 329-333.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
81	Jones A M, Govan J R, Doherty C J, et al. Spread of a multiresistant strain of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in an adult cystic fibrosis clinic. <i>Lancet</i> 2001; 358: 557-558.	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
82	Ojeniyi B, Frederiksen B, Hoiby N. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cross-infection among patients with cystic fibrosis during a winter camp. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000; 29: 177-181.	osserv - before-after prospettico
83	Pedersen S, Koch C, Hoiby N, Rosendal K. An epidemic spread of multiresistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a cystic fibrosis centre. <i>J Antimicrob Chemother</i> 1986; 17: 505-516.	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.
87	Tablan OC, Chorba TL, Scidlow DV, et al. <i>Pseudomonas cepacia</i> colonization in patients with cystic fibrosis: risk factors and clinical outcome. <i>J Pediatr</i> 1985; 107: 382-387.	osserv - coorte prospettica
88	Govan JRW, Brown PH, Maddison J, et al. Evidence for transmission of <i>Pseudomonas cepacia</i> by social contact in cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 1993; 342: 15-19.	osserv - coorte storica sorveglianza microbiolog.(1)
89	Schlichting C, Branger C, Fournier JM, et al. Typing of <i>Staphylococcus aureus</i> by pulsed field gel electrophoresis, zymotyping, capsular typing, and phage typing: resolution of clonal relationships. <i>J Clin Microbiol</i> 1993; 31:227 - 232.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
91	Thomassen M J, Demko C A, Doershuk C F, et al. <i>Pseudomonas cepacia</i> : decrease in colonization in patients with cystic fibrosis. <i>Am Rev Respir Dis</i> 1986; 134: 669-671.	osserv - before after storico
95	Pegues DA, Schidlow DV, Tablan OC, et al. Possible nosocomial transmission of <i>Pseudomonas cepacia</i> in patients with cystic fibrosis. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 1994; 148: 805-812.	osserv - caso-controllo
99	Ensor E, Humphreys H, Peckham D, et al. Is <i>Burkholderia (Pseudomonas) cepacia</i> disseminated from cystic fibrosis patients during physiotherapy?. <i>J Hosp Infect</i> 1996; 32: 9-15.	osserv - trasversale
106	Burdge DR, Nakielna EM, Noble MA. Case control and vector studies of nosocomial acquisition of <i>Pseudomonas cepacia</i> in adult patients with cystic fibrosis. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1993; 14: 127-130.	osserv - caso-controllo

113	Hutchinson GR, Parker S, Pryor JA, et al. Home use nebulizers: a potential primary source of Burkholderia cepacia and other colistin resistant, gram negative bacteria in patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1996; 34:584-587.	osserv - trasversale
114	Pitchford KC, Corey M, Highsmith AK, et al. Pseudomonas species contamination of cystic fibrosis patients' home inhalation equipment. J Pediatr 1987;111:212-216.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
115	Jakobsson BM, Onnered AB, Hjelte L, Nystrom B. Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. J Hosp Infect 1997;36:201-207.	Osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
116	Govan JR, Nelson JW. Microbiology of lung infection in cystic fibrosis. Br Med Bull. 1992;48:912-930.	revisione narrativa
119	Vassal S, Taamma R, Marty N, et al. Microbiologic contamination study of nebulizers after aerosol therapy in patients with cystic fibrosis. Am J Infect Control 2000;28:347-351.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
120	Muhdi K, Edenborough FP, Gumery L, et al. Outcome for patients colonised with Burkholderia cepacia in a Birmingham adult cystic fibrosis clinic and the end of an epidemic. Thorax 1996; 51:374-377.	osserv - coorte storica
125	Bosshammer J, Fiedler B, Gudowius P, et al. Comparative hygienic surveillance of contamination with pseudomonads in a cystic fibrosis ward over a 4-year period. J Hosp Infect 1995;31:261-274.	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
126	Drabick JA, Gracely EJ, Heidecker GJ, et al. Survival of Burkholderia cepacia on environmental surfaces. J Hosp Infect 1996;32:267-276.	sperimentale - sorveglianza microbiologica
133	Bargon J, Dauletbaev N, Kohler B, et al. Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of Aspergillus colonization in adult cystic fibrosis patients. Respir Med 1999;93:835-838.	osserv - coorte storica
134	Burns JL, Van Dalen JM, Shawar RM, et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. J Infect Dis 1999;179:1190-1196.	sperimentale randomizzato e controllato
135	LiPuma J J, Marks Austin K A, Holsclaw D S Jr, et al. Inapparent transmission of Pseudomonas (Burkholderia) cepacia among patients with cystic fibrosis. Pediatr Infect Dis J 1994;8:716-719.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
137	Smith DL, Gumery LB, Smith EG, et al. Epidemic of Pseudomonas cepacia in an adult cystic fibrosis unit: Evidence of person to person transmission. J Clin Microbiol 1993;31:3017-3022.	osserv - coorte storica sorveglianza microbiolog.(1)
139	Paul ML, Pegler MAM, Benn RAV. Molecular epidemiology of B. cepacia in two Australian cystic fibrosis centres. J Hosp Infect 1998;38:19-26.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
143	Tummler B, Koopmann U, Grothues D, et al. Nosocomial acquisition of Pseudomonas aeruginosa by cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol 1991;29:1265-1267.	osserv / before after storico - sorveglianza microbiolog.(1)
150	Chen JS, Witzmann K, Spilker T, et al. Endemicità and inter city spread of Burkholderia cepacia genomovar III in cystic fibrosis. J Pediatr 2001;139:643-649.	osserv - bifore after storico sorveglianza microbiolog.(1)
151	Isles, A, Maclusky, I, Corey, et al. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. J Pediatr. 1984;104:206-210.	osserv - coorte storica
152	Reboli AC, Koshinski R, Arias K, et al. An outbreak of Burkholderia cepacia lower respiratory tract infection associated with contaminated albuterol nebulization solution. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:741-743.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
158	Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, et al. Home nebulizer use among patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1998;132:125-131.	osserv - trasversale + coorte prospettica sorveglianza microbiolog.
167	Farrell PM, Shen G, Splaingard M, et al. Acquisition of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis. Pediatrics 1997;100:(5). URL: http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/5/e2	osserv - coorte storica
168	Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of Pseudomonas aeruginosa infection in Danish cystic fibrosis patients (1974 - 1995). Pediatr Pulmonol 1999;28:159-166.	osserv - serie temporale, storico

170	Zembrzuska-Sadkowska E, Sneum M, Ojeniyi B, et al. Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa infection and the role of contamination of the environment in the Danish Cystic Fibrosis Centre. J Hosp Infect 1995;29:1-7.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
348	Koch C. Early infection and progression of Cystic Fibrosis Lung disease. Pediatr Pulmonol 2002;34:232-236. ***	revisione narrativa
349	Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, et al. Longitudinal Development of Mucoic Pseudomonas aeruginosa Infection and Lung Disease Progression in Children With Cystic Fibrosis. JAMA 2005;293:581-588.***	osserv - coorte prospettica
350	Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, et al. Early Pulmonary infection, inflammation and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001;32:356-366.***	osserv - coorte prospettica
351	Miall LS, McGinley NT, Brownlee KG, et al. Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2001;84:160-162.	osserv - coorte storica
352	Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection. J Clin Epidemiol 1995;48:1041-1049.	osserv - coorte storica
353	Ballmann M, Rabsch P, von der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during Pseudomonas aeruginosa colonisation in patients with cystic fibrosis. Thorax 1998;53:732-737.	osserv - coorte storica
354	Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002;34:91-100.	osserv - coorte storica
355	Vinton NE, Padman R, Davis M, et al. Effects of Pseudomonas colonization on body composition and resting energy expenditure in children with cystic fibrosis. J Parenter Enteral Nutr 1999;23:233-236.	osserv - trasversale
356	Schaedel C, De Monestrol I, Hjelte L, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002;33:483-491.	osserv - coorte storica
357	Frangolias DD, Mahenthalingam E, Rae S, et al. Burkholderia cepacia in cystic fibrosis: variable disease course. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1572-1577.	osserv - coorte storica
358	McCloskey M, McCaughan J, Redmond AO, Elborn JS. Clinical outcome after acquisition of Burkholderia cepacia in patients with cystic fibrosis. Ir J Med Sci 2001;170:28-31.	osserv - coorte storica
359	Taylor RFH, Gaya H, Hodson ME. Pseudomonas cepacia: Pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. Respir Med 1993;87:187-192	osserv - coorte storica
360	Soni R, Marks G, Henry DA, et al. Effect of Burkholderia cepacia infection in the clinical course of patients with cystic fibrosis: A pilot study in a Sydney clinic Respirology 2002;7:241-245.	osserv - coorte storica
361	Lewin LO, Byard PJ, Davis PB. Effect of Pseudomonas cepacia colonization on survival and pulmonary function of cystic fibrosis patients. J Clin Epidemiol. 1990;43:125-131.	osserv - coorte storica
362	Ledson MJ, Gallagher MJ, Jackson M, et al. Outcome of Burkholderia cepacia colonisation in an adult cystic fibrosis centre. Thorax 2002;57:142-145. ***	osserv - coorte storica
363	Jacques I, Derelle J, Weber M, et al. Pulmonary evolution of cystic fibrosis patients colonized by Pseudomonas aeruginosa and/or Burkholderia cepacia. Eur J Pediatr 1998;157:427-431.	osserv - coorte storica
364	Jones AM, Dodd ME, Govan JRW, et al. Burkholderia Cenocepacia and Burkholderia multivorans: influence on survival in cystic fibrosis. Thorax 2004;59:948-951.	osserv - coorte storica
365	Marchac V, Equi A, Le Bihan Benjamin C, et al. Case-control study of Stenotrophomonas maltophilia acquisition in cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2004;23:98-102	osserv - coorte storica
366	Goss CH, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, et al. Association between Stenotrophomonas maltophilia and lung function in cystic fibrosis. Thorax 2004;59:955-959.	osserv - coorte storica
367	Tan K, Conway SP, Brownlee KG, et al. Alcaligenes infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002;34:101-104.	osserv - coorte storica
368	Olivier KN, Weber DJ, Fallace RJ Jr, et al. Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:828-834.	osserv - trasversale

369	Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, et al. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1995;73:117-120.	osserv - coorte prospettica
370	Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. Pediatrics 1999;103:619-626.	osserv - coorte prospettica
371	Johansen HK, Hoiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infection with Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis in Denmark. Thorax 1992;47:109-111.	osserv - trasversale
372	Ong EL, Ellis ME, Webb AK, et al. Infective respiratory exacerbations in young adults with cystic fibrosis: role of viruses and atypical microorganisms. Thorax 1989;44:739-742.	osserv - coorte prospettica
373	Hollsing AE, Granstrom M, Strandvik B. Prospective study of serum staphylococcal antibodies in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1987;62:905-911.	osserv - coorte prospettica
374	Fomsgaard A, Dinesen B, Shand GH, et al. Antilipoplysaccharide antibodies and differential diagnosis of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1989;27:1222-1229.	osserv - trasversale
375	Fomsgaard A, Hoiby N, Shand GH, et al. Longitudinal study of antibody response to lipopolysaccharides during chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis. Infect Immun 1988;56:2270-2278.	osserv - coorte storica
376	Kronborg G, Pressler T, Fomsgaard A, et al. Specific IgG2 antibodies to pseudomonas aeruginosa lipid A and lipopolysaccharide are early markers of chronic infection in patients with cystic fibrosis. Infection 1993;21:297-302.	osserv - coorte storica
377	Hollsing AE, Granstrom M, Vasil ML, et al. Prospective study of serum antibodies to Pseudomonas aeruginosa exoproteins in cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1987;25:1868-1874.	osserv - coorte prospettica
378	Burns JL, Gibson RL, McNamara S, et al. Longitudinal assessment of Pseudomonas aeruginosa in young children with cystic fibrosis. J Infect Dis 2001;183:444-452.	osserv - coorte prospettica
379	West SEH, Zeng L, Lee BL, et al. Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. JAMA 2002;287:2958-2967.	osserv - coorte prospettica
380	Cordon SM, Elborn JS, Rayner RJ, et al. IgG antibodies in early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1992;67:737-740.	osserv - coorte prospettica
381	Johansen HK, Norregaard L, Gotzsche PC, et al. Antibody response to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients: A marker of therapeutic success?-A 30-year Cohort study of survival in Danish CF patients after onset of chronic P. aeruginosa lung infection. Pediatr Pulmonol 2004;37:427-432.	osserv - coorte storica
382	Al Aloul M, Crawley J, Winstanley C, et al. Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic Pseudomonas aeruginosa strain in CF patients. Thorax 2004;59:334-336.	osserv - coorte storica
383	American Academy of Pediatrics. Staphylococcal Infections. In Pickering LK, ed. Red Book-Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003;561.	libro
384	LiPuma JJ, Spilker T, Coenye T, et al. An epidemic Burkholderia cepacia complex strain identified in soil. Lancet 2002;359:2002-2003.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
385	Bevivino A, Dalmastrì C, Tabacchioni S, et al. Burkholderia cepacia complex bacteria from clinical and environmental sources in Italy: genomovar status and distribution of traits related to virulence and transmissibility. J Clin Microbiol 2002;40:846-851.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
386	Fisher MC, LiPuma JJ, Dasen SE, et al. Source of Pseudomonas cepacia: Ribotyping of isolates from patients and from the environment. J Pediatr 1993;123:745-747.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
387	Speert DP, Campbell ME. Hospital epidemiology of Pseudomonas aeruginosa from patients with cystic fibrosis. J Hosp Infect 1987;9:11-21.	osserv - trasversale
388	Doring G, Ulrich M, Muller W, et al. Generation of Pseudomonas aeruginosa aerosol during handwashing from contaminated sink drains, transmission to hands of hospital personnel and its prevention by use of a new heating device. Zentralbl Hyg 1991;191:494-505.	osserv - coorte prospettica

389	Armstrong DS, Nixon GM, Carzino R, et al. Detection of a widespread clone of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a pediatric cystic fibrosis clinic. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002; 166: 983-987	Osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
390	Millar-Jones L, Ryley HC, Paull A, et al. Transmission and prevalence of <i>Burkholderia cepacia</i> in Welsh cystic fibrosis patients. <i>Respir Med</i> 1998; 92: 178-183	osserv - trasversale + coorte storica sorveglianza microbiolog.
391	Lester MK, Flume PA, Gray SL, et al. Nebulizer use and maintenance by cystic fibrosis patients: a survey study. <i>Respir Care</i> 2004; 49: 1504-1508	osserv - trasversale
392	Nasser RM, Rahi AC, Haddad MF et al. Outbreak of <i>Burkholderia cepacia</i> bacteremia traced to contaminated hospital water used for dilution of an alcohol skin antiseptic. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2004; 25: 231-239	osserv - caso-controllo + coorte storica
393	Cooper BS, Stone SP, Cookson BD, et al. Isolation measures in the management of methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA): systematic review of the literature. <i>BMJ</i> 2004; 329: 533 - 539	revisione sistematica
394	Da Silva Filho LVF, Levi JE, Bento CNO, et al. Molecular epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections in a cystic fibrosis outpatient clinic. <i>J Med Microbiol</i> 2001; 50:261-267	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
395	Edenborough FP, Stone HR, Kelly SJ, et al. Genotyping of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in cystic fibrosis suggests need for segregation. <i>J Cyst Fibros</i> . 2004 Mar;3:37-44.	osserv - coorte storica sorveglianza microbiolog.(1)
396	Scott FW, Pitt TL. Identification and characterization of transmissible <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains in cystic fibrosis patients in England and Wales. <i>J Med Microbiol</i> 2004; 53: 609 - 615	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
397	Geddes DM. Of isolates and isolation: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in adults with cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 2001: 358: 522	editoriale
398	Tubbs D, Lenney W, Alcock P, et al. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in cystic fibrosis: Cross-infection and the need for segregation. <i>Respir Med</i> 2001; 95:147-152	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
399	Grothues D, Koopmann U, von der Hardt H, Tummler B. Genome fingerprinting of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> indicates colonization of cystic fibrosis siblings with closely related strains. <i>J Clin Microbiol</i> 1988; 26: 1973-1977	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
400	Renders NH, Sijmons MA, van Belkum A, et al. Exchange of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains among cystic fibrosis siblings. <i>Res Microbiol</i> 1997; 148: 447-454	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
401	Jones AM, Webb AK, Govan JR, et al. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cross-infection in cystic fibrosis. <i>Lancet</i> 2002; 359: 527	osserv - aneddatico
402	Ramsey B. To cohort or not to cohort. How transmissible is <i>P. aeruginosa</i> ? <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002; 166: 906-907	editoriale
403	Whiteford ML, Wilkinson JD, McColl JH, et al. Outcome of <i>Burkholderia cepacia</i> colonisation in children with cystic fibrosis following a hospital outbreak. <i>Thorax</i> 1995; 50: 1194-1198	osserv - coorte prospettica
404	Segonds C, Bingen E, Couetdic G et al. Genotypic analysis of <i>Burkholderia cepacia</i> isolates from 13 French cystic fibrosis centres. <i>J Clin Microbiol</i> 1997; 35:2055 - 2060.	osserv - trasversale
405	Agodi A, Mahenthiralingam E, Barchetta M, et al. <i>Burkholderia cepacia</i> complex infection in Italian patients with cystic fibrosis: prevalence, epidemiology and genomovar status. <i>J Clin Microbiol</i> 2001; 39: 2891- 2896	osserv - trasversale
406	Agodi A, Sciacca A, Campanile F, et al. Molecular epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> from cystic fibrosis in Sicily: genome macrorestriction analysis and rapid PCR ribotyping. <i>New Microbiol</i> 2000; 23: 319 - 327	osserv - trasversale
407	Manno G, Dalmastrì C, Tabacchioni S, et al. Epidemiology and clinical course of <i>Burkholderia cepacia</i> complex infections, particularly those caused by different <i>Burkholderia cenocepacia</i> strains, among patients attending an Italian cystic fibrosis center. <i>J Clin Microbiol</i> 2004; 42: 1491 - 1497	osserv - coorte prospettica
408	Shreve MR, Johnson SJ, Milla CE, et al. PCR ribotyping and endonuclease subtyping in the epidemiology of <i>Burkholderia cepacia</i> infection. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1997; 155:984-989	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)

409	Hardy, K A; McGowan, K L; Fisher, M C; Schidlow, D V. Pseudomonas cepacia in the hospital setting: lack of transmission between cystic fibrosis patients. J Pediatr 1986; 109: 51-54	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.
410	Taylor, R F, Dalla Costa, L, Kaufmann, M E, et al. Pseudomonas cepacia pulmonary infection in adults with cystic fibrosis: is nosocomial acquisition occurring? J Hosp Infect 1992; 21: 199 - 204	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
411	Steinbach S, Sun L, Jiang RZ, et al. Transmissibility of Pseudomonas cepacia infection in clinic patients and lung-transplant recipients with cystic fibrosis. New Engl J Med 1994; 331:981-987	osserv - coorte storica sorveglianza microbiolog.(1)
412	Speert DP, Henry D, Vandamme P, et al. Epidemiology of Burkholderia cepacia complex in patients with cystic fibrosis, Canada. Emerg Infectious Dis 2002; 8: 181-187	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
413	Bingen EH, Weber M, Derelle J, et al. Arbitrarily primed PCR as a rapid method to differentiate crossed from independent P. cepacia infections in cystic fibrosis patients. J Clin Microbiol 1993; 31: 2589 - 2593	osserv - trasversale
414	Campana S, Taccetti G, Ravenni N, et al. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia complex and methicillin resistant Staphylococcus aureus in a cystic fibrosis center. J Cyst Fibros 2004; 3 :159 - 163.	osserv - trasversale
415	Jenney A, Liolois L, Spelman D, et al. Use of pulsed field gel electrophoresis in infection control issues concerning Burkholderia cepacia. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 624 - 626	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
416	John M, Ecclestone, E, Hunter, et al. Epidemiology of Pseudomonas cepacia colonization among patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1994; 18: 108 - 113	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
417	Johnson WM, Tyler SD, Rozee KR. Linkage analysis of geographic and clinical clusters in Pseudomonas cepacia infections by multilocus enzyme electrophoresis and ribotyping. J Clin Microbiol 1994; 32: 924 - 930	osserv - trasversale
418	McDowell A, Mehenthalingam E, Dunbar KE, et al. Epidemiology of B. cepacia complex species recovered from cystic fibrosis patients: issues related to patient segregation. J Med Microbiol 2004; 53: 663 - 668	osserv - trasversale
419	Reverts H, Vandamme P, Van Zeebroeck A, et al. Burkholderia (Pseudomonas) cepacia and cystic fibrosis: The epidemiology in Belgium Acta Clin Belg 1996; 51: 222 - 230	osserv - coorte prospettica
420	Valcin M, Moissenet D, Sardet A, et al. Pseudomonas (Burkholderia) cepacia in children with cystic fibrosis: Epidemiological investigation by analysis of restriction fragment length polymorphism. Pathol Biol 1996; 44: 442 - 446	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
421	Krzewinski JW, Nguyen CD, Foster JM, Burns JL. Use of random amplified polymorphic DNA PCR to examine epidemiology of Stenotrophomonas maltophilia and Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 2001; 39:3597-3602	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
422	American Academy of Pediatrics. Infection control in hospitalized children. In Pickering LK, ed. Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003: 146	libro
423	Simmonds EJ, Conway SP, Ghoneim ATM, et al. Pseudomonas cepacia: A new pathogen in patients with cystic fibrosis referred to a large centre in the United Kingdom. Arch Dis Child 1990; 65:874-877	osserv - coorte prospettica
424	Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane Review). From The Cochrane Library, Issue 4, 2004; CD001912	revisione sistematica
425	Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. J Pediatr 2002; 140:299-305	sperimentale randomizzato e controllato
426	Maselli JH, Sontag MK, Norris JM, et al. Risk factors for initial acquisition of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. Pediatr Pulmonol 2003; 35:257-262	osserv - coorte prospettica
427	Lai HJ, Cheng Y, Cho H, et al. Association between Initial Disease Presentation, Lung Disease Outcomes, and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. Am J Epidemiol 2004; 159:537-546.	osserv - coorte storica
428	Kubesch P, Dork T, Wulbrand U, et al. Genetic determinants of airways' colonisation with Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Lancet 1993; 341: 189-193	osserv - trasversale

429	Munck A, Bonacorsi S, Mariani Kurkdjian P, et al. Genotypic characterization of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2001; 32: 288-292	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.(1)
430	Lee TWR, Brownlee KG, Denton M, et al. Reduction in Prevalence of Chronic <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infection at a Regional Pediatric Cystic Fibrosis Center. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2004; 37: 104-110	osserv - coorte storica
431	Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> acquisition in the first 10 years of life: a registry -based longitudinal study. <i>Pediatrics</i> 2001; 107:274-279	osserv - coorte storica (registro USA)
432	Centers for Disease Control and Prevention. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. <i>MMWR</i> 2004; 53 (No. RR-13):1-36.	revisione sistematica
433	Boxerbaum B, Jacobs MR, Cechner RL. Prevalence and significance of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in patients with cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1988; 4:159-163	osserv - coorte storica
434	Talmaciu I, Parlotta L, Mortensen J, Schidlow DV. Risk factors for emergence of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in cystic fibrosis. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2000; 30:10-15	osserv - caso-controllo
435	Denton M, Todd NJ, Littlewood JM. Role of anti-pseudomonal antibiotics in the emergence of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> in cystic fibrosis patients. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 1996; 15:402-405	osserv - caso-controllo
436	Torrens JK, Dawkins P, Conway SP, Moya E. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. <i>Thorax</i> 1998; 53:182-185	osserv - caso-controllo + coorte storica
437	Walsh NM, Casano AA, Menangan LP, et al. Risk factors for <i>Burkholderia cepacia</i> complex colonization and infection among patients with cystic fibrosis. <i>J Pediatr</i> 2002; 141:512-517	osserv - coorte prospettica
438	Moore J E, McIlhatton B, Shaw A, et al. Occurrence of <i>Burkholderia cepacia</i> in foods and waters: clinical implications for patients with cystic fibrosis. <i>J Food Prot</i> 2001; 64: 1076-1078	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
439	Regnath T, Kreutzberger M, Illing S, et al. Prevalence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in households of patients with cystic fibrosis. <i>Int J Hyg Environ Health</i> 2004; 207:585-588.	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.
440	Simmonds EJ, Littlewood JM, Hopwood V, Evans EG. <i>Aspergillus fumigatus</i> colonisation and population density of place of residence in cystic fibrosis. <i>Arch Dis Child</i> 1994; 70:139-140	osserv - trasversale
441	Jorgensen IM, Johansen HK, Frederiksen B, et al. Epidemic Spread of <i>Pandora</i> <i>apista</i> , a New Pathogen Causing Severe Lung Disease in Cystic Fibrosis Patients. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2003; 36:439- 446	osserv - case report sorveglianza microbiolog.
442	Ramsey AH, Skonieczny P, Coolidge DT, et al. <i>Burkholderia cepacia</i> lower respiratory tract infection associated with exposure to a respiratory therapist. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2001; 22:423-426	osserv - caso-controllo sorveglianza microbiolog.(1)
443	Speert DP, Campbell ME, Henry DA, et al. Epidemiology of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in cystic fibrosis in British Columbia, Canada. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002; 166: 998 - 993	osserv - trasversale sorveglianza microbiolog.(1)
444	Jones AM, Dodd ME, Govan JRW, et al. Prospective surveillance for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cross-infection at a cystic fibrosis centre. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2004; in press - vedi: Prospective surveillance for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cross-infection at a cystic fibrosis center. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2005 Feb 1;171(3):257-60. Epub 2004 Nov 12	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.
445	Davies, G; McShane, D; Davies, J C; Bush, A. Multiresistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a pediatric cystic fibrosis center: natural history and implications for segregation. <i>Pediatr Pulmonol</i> . 2003; 35: 253-256	osserv - coorte prospettica sorveglianza microbiolog.
446	Festini F, Ballarin S, Loganes C, et al. Prevention and control of respiratory tract infections in the network of Italian Centers for Cystic Fibrosis. <i>Assist Inferm Ric</i> . 2004;23:14-20.	osserv - trasversale
447	Johansen H K, Kovesi T A ,Koch, C, et al . <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Burkholderia cepacia</i> infection in cystic fibrosis patients treated in Toronto and Copenhagen. <i>Pediatr Pulmonol</i> 1998; 26: 89-96	osserv - trasversale
448	Pedersen SS, Jensen T, Hoiby N, et al.Management of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection in Danish cystic fibrosis patients. <i>Acta Paediatr Scand</i> 1987;76:955-961.	osserv - before-after storico

APPENDICE A1 – valutazione metodologica delle linee guida

	anno di produzione	n° citazioni bibliografiche	anno della più recente citazione	gruppo multidisciplinare - figure coinvolte	metodo ricerca delle evidenze	grading delle raccomandazioni (vedi appendice A2)
Linee Guida USA (Cystic Fibrosis Foundation)	2003	395	2003 (4 citaz)	medici, infermieri, professionisti dedicati al controllo delle infezioni, fisioterapisti, assistenti sociali, microbiologi, avvocati e rappresentanti dei pazienti	non dichiarato	unica scala per livelli di evidenza e forza raccomandazioni
Linee Guida del Regno Unito, UK CF Trust su <i>P.aeruginosa</i>	2001	58	2001 (1)	pediatri, pneumologi, infermieri, fisioterapisti, epidemiologi e metodologi, microbiologi, rappresentanti dei pazienti	non dichiarato	una scala per livelli di evidenza e un'altra per forza raccomandazioni
Linee Guida del Regno Unito, UK CF Trust su <i>B.cepacia</i>	1999	33	1999 (4)	pediatri, pneumologi, infermieri, fisioterapisti, microbiologi	non dichiarato	non presente
Linee Guida della Associazione Francese FC "Vaincre la Mucoviscidose"	2004	142	2003 (20)	pediatri, pneumologi, infermieri, fisioterapisti, igienisti, microbiologi, rappresentanti dei pazienti	Annate dal 1980 al 2003, Lingua inglese e francese, Consultazione del PubMed, BDSP, Nosobase, Le Parole-chiave utilizzate: "controllo infezione", "fibro si cistica", "infezione crociata", "infezioni contratte nella comunità", "trasmissione della malattia in linea orizzontale".	una scala per livelli di evidenza e un'altra per forza raccomandazioni
Consensus della European CF Society	2004	317	2004 (11)	non chiaro	non dichiarato	una scala per livelli di evidenza e un'altra per forza raccomandazioni
Linee Guida del CDC sul controllo ambientale delle infezioni nelle strutture sanitarie	2003	1469	2003 (5)	medici, infettivologi, infermieri, membri del CDC, metodologi	Medline, referenze degli articoli reperiti, libri di testo, report di agenzie importanti	unica scala per livelli di evidenza e forza raccomandazioni
Linee Guida del CDC sull'igiene delle mani nelle strutture sanitarie.	2002	423	2002 (10)	non chiaro	non dichiarato	unica scala per livelli di evidenza e forza raccomandazioni

APPENDICE A2 – I SISTEMI DI GRADING DELLE LINEE GUIDA

LINEE GUIDA USA - Cystic Fibrosis Foundation

(Saiman L, Siegel J, *Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Am J Infect Control* 2003; 31 (3): S1-S62.).

Categoria IA. Implementazione fortemente raccomandata e ben supportata da studi sperimentali, clinici o epidemiologici con buon disegno.
Categoria IB. Implementazione fortemente raccomandata e supportata da qualche studio sperimentale, clinico o epidemiologico e da un razionale teorico forte.
Categoria IC. Implementazione obbligatoria, poiché stabilita da legislazione o standard federali o statali.
Categoria II. Implementazione consigliata e supportata da studi clinici o epidemiologici non conclusivi o da un razionale teorico.
Nessuna raccomandazione, problema aperto. Pratiche per le quali vi sono evidenze insufficienti o contraddittorie e non è stato raggiunto consenso riguardo l'efficacia.

LINEE GUIDA DEL REGNO UNITO, UK CF Trust su *P.aeruginosa*

(CF Trust Infection Control Group. *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with CF: suggestions for prevention and infection control. Cystic Fibrosis Trust. 2001. Bromley)

Livelli delle prove
I a Prove ottenute da metanalisi di studi randomizzati e controllati
I b Prove ottenute da almeno uno studio randomizzato e controllato
II a Prove ottenute da almeno uno studio controllato, senza randomizzazione
II b Prove ottenute da almeno uno studio di altro genere di studi quasi randomizzati
III Prove ottenute da studi non sperimentali, ben disegnati, ad esempio studi comparativi, di correlazione e studi caso-controllo
IV Prove ottenute da report di comitati di esperti o opinioni e/o esperienza di autorità rispettate

Forza delle raccomandazioni
A (livelli I a, I b): la specifica raccomandazione è sostenuta da almeno uno studio randomizzato controllato di qualità globale buona, e di buona consistenza
B (livelli II a, II b, III): sono disponibili studi clinici ben condotti, ma non vi sono studi randomizzati sul tema centrale dalla raccomandazione
C (Livello IV) report di comitati di esperti o opinioni e/o esperienza di autorità rispettate. Non vi sono studi di buona qualità direttamente applicabili

LINEE GUIDA DEL REGNO UNITO, UK CF Trust su *B.cepacia*

(CF Trust Infection Control Group. *A statement on Burkholderia cepacia*. Cystic Fibrosis Trust. 1999. Bromley)

non sono indicati livelli di evidenza e gradi di raccomandazione

LINEE GUIDA DELLA ASSOCIAZIONE FRANCESE FC "VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE"
(Branger B, Ravilly S, Houzard S. Recommandations pour la prevention de l'acquisition et de la transmission des germes respiratoires dans la mucoviscidose. 2004, Paris.)

Livelli delle prove
Livello 1: studi clinici randomizzati di forte potenza, metanalisi di RCT, analisi decisionali basate su studi ben condotti
Livello 2: studi clinici randomizzati poco potenti, studi clinici non randomizzati ben condotti, studi di coorte
Livello 3: studi caso-controllo
Livello 4: studi clinici con bias importanti, studi retrospettivi, serie di casi

Forza delle raccomandazioni
A: Raccomandazione basata su prove scientifiche solide
B: Raccomandazione basata su Presunzione scientifica
C: Raccomandazione basata su livello di prova debole
PE: Raccomandazione basata su parere di esperti
assenza di consenso: assenza di riferimenti bibliografici o argomento oggetto di discussione tra esperti

TABELLA DEGLI STATUS MICROBIOLOGICI
CLASSE 1 - pazienti con batteri saprofiti e sensibili alla maggior parte degli antibiotici. Es. <i>H. influenzae</i> , <i>S aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
CLASSE 2 - pazienti con <i>P.aeruginosa</i> sensibile alla maggior parte degli antibiotici
CLASSE 3 - pazienti con batteri multiresistenti. Es. MRSA, <i>P.aeruginosa</i> resistente alle cefalosporine di 3° o all'Imipenem, Sm e AX
CLASSE 4 - pazienti con <i>B.cepacia</i> complex

CONSENSUS DELLA EUROPEAN CF SOCIETY □

(Doering G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2004; 3: 67- 91.)

Livelli delle prove
I Prove derivanti da almeno uno studio randomizzato e controllato, appropriatamente condotto
II Prove derivanti da almeno uno studio controllato NON randomizzato, ben disegnato, appropriatamente condotto, da studi analitici di coorte o caso-controllo (preferibilmente multicentrici), da analisi di serie temporali multiple, o da drammatici risultati di esperimenti non controllati
III Prove derivanti da opinioni di autorità rispettate, sulla base della loro esperienza clinica, di studi descrittivi, o di report di esperti

Forza delle raccomandazioni
A* Prove di buon valore a sostegno della raccomandazione per l'utilizzo (fortemente a favore)
B Prove di valore intermedio a sostegno della raccomandazione per l'utilizzo (debolmente a favore)
C Prove di scarso valore a sostegno della raccomandazione pro o contro l'utilizzo (ne' a favore ne' contro)
D Prove di valore intermedio a sostegno della raccomandazione contro l'utilizzo (debolmente contro)
E Prove di buon valore a sostegno della raccomandazione contro l'utilizzo (fortemente contro)

LINEE GUIDA DEL CDC sul controllo ambientale delle infezioni nelle strutture sanitarie
(Schulster LM, Chinn RYW, Arduino MJ, Carpenter J, Donlan R, Ashford D, Besser R, Fields B, McNeil MM, Whitney C, Wong S, Juranek D, Cleveland J. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations from CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Chicago IL; American Society for Healthcare Engineering/American Hospital Association; 2004.)

Categoria IA. Fortemente raccomandato per l'implementazione e fortemente supportato da studi sperimentali, clinici o epidemiologici ben disegnati.
Categoria IB. Fortemente raccomandato per l'implementazione e supportato da studi sperimentali, clinici o epidemiologici e da un forte razionale teorico.
Categoria IC. Si propone per l'implementazione, come richiesto da atti regolatori federali o statali o da standard.
Categoria II. si suggerisce l'implementazione; supportato da studi clinici o epidemiologici suggestivi o dal razionale teorico.
No recommendation. Problema non risolto. Prove insufficienti o assenza di consenso sulla efficacia.

Linee Guida del CDC sull'igiene delle mani nelle strutture sanitarie.

(Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Morbidity and Mortality Weekly Report, October 25, 2002 / Vol. 51 / No. RR-16)

Categoria IA. Fortemente raccomandato per l'implementazione e fortemente supportato da studi sperimentali, clinici o epidemiologici ben disegnati.
Categoria IB. Fortemente raccomandato per l'implementazione e supportato da studi sperimentali, clinici o epidemiologici e da un forte razionale teorico.
Categoria IC. Si propone per l'implementazione, come richiesto da atti regolatori federali o statali o da standard.
Categoria II. si suggerisce l'implementazione; supportato da studi clinici o epidemiologici suggestivi o dal razionale teorico.
No recommendation. Problema non risolto. Prove insufficienti o assenza di consenso sulla efficacia.

APPENDICE B - I DIVERSI DISEGNI DI STUDIO

Ricordiamo che dal punto di vista del disegno, uno studio può essere:

primario (originale) o

secondario (recensione di uno o più studi primari)

se primario

osservazionale (senza intervento esterno) o

sperimentale (con intervento esterno da parte dello sperimentatore)

controllato (almeno due gruppi di soggetti che subiscono esposizioni o interventi diversi) o

non controllato (un solo gruppo)

se osservazionale,

longitudinale (i fatti si svolgono nel tempo; possibilità di misurare l'incidenza o altri indici di occorrenza nel tempo) o

trasversale (i fatti non si svolgono nel tempo, ma sono rilevati in un breve periodo che si assume istantaneo; impossibilità di misurare l'incidenza, ma solo la prevalenza)

se longitudinale,

di coorte (o prospettico; il reclutamento avviene sulla base dell'esposizione, si misura successivamente l'esito) o

caso-controllo (o retrospettivo; il reclutamento avviene sulla base dell'esito, si misura a posteriori l'esposizione)

se sperimentale,

randomizzato (l'allocazione ai trattamenti avviene per scelta casuale),

quasi randomizzato (l'allocazione ai trattamenti avviene con metodi o non completamente casuali o comunque facilmente decodificabili) o

non randomizzato (l'allocazione ai trattamenti avviene secondo criteri non casuali)

se randomizzato

parallelo (almeno due gruppi di soggetti, ognuno dei quali riceve solitamente un solo trattamento) o

cross-over (un solo gruppo di pazienti, che ricevono diversi trattamenti in momenti diversi).

Nello studio randomizzato acquistano particolare rilievo: la tecnica di randomizzazione; la tecnica di nascondimento della randomizzazione; la cecità nei vari livelli, l'analisi dei dati secondo il principio dell'intenzione al trattamento.

se secondario,

articolo di recensione o commento di articolo primario

revisione tradizionale

revisione sistematica (analisi della letteratura scientifica caratterizzata da una ricerca esaustiva, valida e riproducibile dei lavori prodotti in grado di rispondere ad un preciso quesito clinico)

linea guida (a partire da studi primari e secondari reperiti in modo sistematico, un gruppo preferibilmente multidisciplinare produce raccomandazioni di comportamento clinico, assistenziale o organizzativo, differenziate con apposita scala di grading).

La seguente tabella riassume le caratteristiche salienti dei diversi disegni di studio. Non sono previsti nella tabella il genere "editoriale" e "testo".

osserv - aneddotico	Semplice racconto in termini non formali di un'esperienza o di una storia clinica
osserv - case report	Racconto di un caso clinico in termini più o meno formali
osserv - trasversale	Studio, controllato o non controllato, nel quale non si tiene conto della dimensione temporale; i fatti non si svolgono nel tempo, ma sono rilevati in un breve periodo che si assume istantaneo; impossibilità di misurare l'incidenza, ma solo la prevalenza
osserv - before-after	Studio non controllato, nel quale si confrontano vari parametri in due momenti temporali differenti
osserv - serie temporali (non controll)	Studio non controllato, nel quale si confrontano vari parametri in più di due momenti temporali differenti
osserv - caso-controllo	Studio controllato retrospettivo; il reclutamento avviene sulla base dell'esito, si misura a posteriori l'esposizione
osserv - coorte storica	Studio controllato prospettico; il reclutamento avviene sulla base dell'esposizione, si misura successivamente l'esito. I dati tuttavia appartengono al passato, e sono ricostruiti a posteriori sulla base di registri o altri documenti
osserv - coorte prospettica	Studio controllato prospettico; il reclutamento avviene sulla base dell'esposizione, si misura successivamente l'esito. I dati vengono raccolti dopo l'inizio dello studio.
sperimentale	Studio caratterizzato da intervento esterno da parte dello sperimentatore, che dunque non si limita a osservare, ma somministra attivamente il trattamento (studio non controllato) o i trattamenti (studio controllato)
sperimentale randomizzato e controllato	Studio sperimentale controllato in cui l'allocazione ai trattamenti avviene per scelta casuale
revisione narrativa	Analisi della letteratura condotta in modo non sistematico
revisione sistematica	Analisi della letteratura scientifica caratterizzata da una ricerca esaustiva, valida e riproducibile dei lavori prodotti in grado di rispondere ad un preciso quesito clinico

Stampa:
Tipolitografia Artigiana
Via Monte Carega, 8 - S. Giovanni Lupatoto - Verona
————— Maggio 2005 —————

In copertina: "*Pseudomonas aeruginosa*" - Immagine in microscopia a fluorescenza